

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE – MESTRADO

CAMILA AMARAL CORACINI

**EFEITOS DA FOTOBIMODULAÇÃO EM AFECÇÕES ARTICULARES E MODELO
EXPERIMENTAL DE GOTA**

CASCADEL-PR

(Maio/2022)

CAMILA AMARAL CORACINI

**EFEITOS DA FOTOBIMODULAÇÃO EM AFECÇÕES ARTICULARES E MODELO
EXPERIMENTAL DE GOTA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde – Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde.

Área de concentração: Processo saúde-doença

ORIENTADOR: Prof. Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini

CO-ORIENTADORA: Dra. Taciane Stein da Silva Leal

CASCAVEL-PR

(Maio/2022)

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Amaral Coracini, Camila

Efeitos da fotobiomodulação em afecções articulares e modelo experimental de gota / Camila Amaral Coracini; orientador Gladson Ricardo Flor Bertolini; coorientadora Taciane Stein da Silva Leal. -- Cascavel, 2022.

112 p.

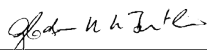
Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Cascavel) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em BioCiências e Saúde, 2022.

1. Fototerapia. 2. Artropatias. 3. Articulações. 4. Ratos Wistar. I. Ricardo Flor Bertolini, Gladson, orient. II. Stein da Silva Leal, Taciane, coorient. III. Título.

CAMILA AMARAL CORACINI

Efeitos da fotobiomodulação em afecções articulares e modelo experimental de gota

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestra em Biociências e Saúde, área de concentração Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde, linha de pesquisa Processo saúde-doença, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:




Orientador(a) - Gladson Ricardo Flor Bertolini

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)



Sara Cristina Sagae Schneider

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)



Adriano Polican Ciena

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP (UNESP)

Cascavel, 3 de março de 2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que auxiliaram e apoiaram direta e indiretamente na execução deste trabalho. Sou grata especialmente o meu orientador prof. Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini e co-orientadora Dra. Taciane Stein da Silva Leal por todos os ensinamentos e colaborações teóricas e práticas. Também agradeço a CAPES e ao CNPQ pelo fomento da bolsa que tornou esta pesquisa viável financeiramente; bem como aos vários alunos (Ana Caroline Barbosa Retameiro, Matheus Felipe Zazula, Suellen Ribeiro da Silva Scarton, Lilian de Araujo Pradal, Iranilda Moha Hoss), professores (Francielle dos Santos Soares, Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro, Ana Tereza Bittencourt Guimarães), laboratórios (LABEF, LELRF, LINBIO) e grupos de pesquisa (GREVASP) envolvidos. A todos, muito obrigada!

RESUMO

CORACINI, C. A. **Efeitos da fotobiomodulação em afecções articulares e modelo experimental de gota.** Páginas: 1-112. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Cascavel, Unioeste, 2022.

Em todo o mundo, cerca de 1,71 bilhão de pessoas possuem alguma doença musculoesquelética. Visto que a principal terapia é a medicamentosa, pesquisas sobre outras formas de tratamento que não gerem efeitos colaterais se mostram importantes. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a eficácia da fotobiomodulação como forma de tratamento, tanto em afecções articulares gerais quanto em artrite gotosa. Para tal, dois estudos foram realizados: uma revisão de escopo, com o objetivo de avaliar a extensão da literatura sobre o uso da terapia com LED para tratar distúrbios da articulação sinovial; e uma pesquisa experimental, a fim de averiguar os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos do tratamento com fotobiomodulação (FBM) combinada (LASER e LED), aplicada distalmente à lesão (sobre o gânglio da raiz dorsal - GRD) em ratos submetidos a um modelo experimental de gota. Em suma, a revisão de escopo verificou que a aplicação do LED sobre a articulação acometida favoreceu a proliferação celular, aumentou os níveis de marcadores anti-inflamatórios e reduziu os níveis de dor. No artigo experimental, a FBM combinada, aplicada sobre o GRD, favoreceu a redução do edema e da incapacidade articular, bem como o aumento do limiar nociceptivo e da força de preensão plantar. Ademais, a FBM estimulou o aumento da resposta inflamatória e maior ativação do sistema antioxidante. Deste modo, pode-se concluir que os efeitos da FBM em afecções articulares, como disfunção temporomandibular e artrite reumatoide, foram explicados; no entanto ainda há a necessidade de estudos primários verificando os efeitos em outras doenças. A FBM pode ser considerada uma alternativa terapêutica eficaz para melhora do quadro inflamatório e funcional no modelo experimental de artrite gotosa; porém, também são necessários novos estudos que abordem os efeitos sistêmicos gerados pela FBM, bem como elucidem os mecanismos pelo qual eles ocorrem.

Palavras-Chaves: Terapia com luz de baixa intensidade. Fotobiomodulação. Artropatias. Gota. Articulações.

ABSTRACT

CORACINI, C. A. **Effects of photobiomodulation in joint disorders and experimental model of gout.** Pages: 1-112. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Cascavel, Unioeste, 2022.

Worldwide, about 1,71 billion people have some musculoskeletal disorder. Since the main therapy is medication, research on other forms of treatment that do not generate side effects is necessary. Therefore, the aim of this study was to verify the effectiveness of photobiomodulation as a form of treatment, both in general joint disorders and in gouty arthritis. For such end, two studies were carried out: a scoping review, with the objective of evaluating the extent of the literature on the use of LED therapy to treat synovial joint disorders; and an experimental study to investigate the anti-inflammatory and analgesic effects of combined photobiomodulation (PBM) treatment (LASER and LED), applied distally to the lesion (on the dorsal root ganglion - DRG) in rats submitted to an experimental model of drop. In short, the scope review found that the application of LED on the affected joint favored cell proliferation, increased levels of anti-inflammatory markers and reduced pain levels. In the experimental article, the combined PBM applied on the DRG favored the reduction of edema and joint incapacity, as well as the increase of the nociceptive threshold and the plantar grip strength. Furthermore, PBM stimulated an increase in the inflammatory response (with increased levels of IL-1 β and greater recruitment of leukocytes) and greater activation of the antioxidant system. Thus, it can be concluded that the effects of PBM on joint disorders, such as temporomandibular disorders and rheumatoid arthritis, were explained; however, there is still a need for primary studies verifying the effects on other pathologies. And that PBM can be considered an effective therapeutic alternative to improve the inflammatory and functional status in the experimental model of gouty arthritis; however, further studies that address the systemic effects generated by PBM are also needed, as well as elucidate the mechanisms by which they occur.

Key words: Low-Level Light Therapy. Photobiomodulation. Joint Diseases. Gout. Joints.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
AsGa	Arseneto de gálio
ATP	Adenosina trifosfato
AUC	Área sob a curva
CAT	Catalase
CCO	Citocromo C oxidase
CDNB	1 cloro 2, 4 dinitrobenzeno
ChE	Colinesterase total
CTL	Grupo Controle
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DTNB	Reagente de Ellman
EROS	Espécies reativas do oxigênio
FBM	Fotobiomodulação
CTL-FOT	Grupo Fotobiomodulação
GOT	Grupo Gota
GOT-FOT	Grupo Gota-Fotobiomodulação
GPx	Glutaciona peroxidase
GRD	Ganglio da raiz dorsal
GSH	Glutaciona reduzida
GSSG	Glutaciona dissulfeto
GST	Glutaciona S-transferase
IL	Interleucina
InGaAlP	Laser de índio, gálio, alumínio e fósforo
LABEF	Laboratório de biologia estrutural e funcional
LASER	Amplificação da luz por emissão estimulada de radiação
LED	Diodo emissor de luz
LELRF	Laboratório de estudo das lesões e recursos fisioterapêuticos
LLLT	Terapia com luz de baixa potência
LPO	Peroxidação lipídica
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida reduzido
NBT	Azul de nitrotetrazólio
NETs	Armadilhas extracelulares de neutrófilos
Nm	Nanômetro
NP-SH	Tióis não proteicos
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
RCF	Força relativa de centrifugação (força g)
RNA	Ácido ribonucleico
RPM	Rotações por minuto
SOD	Superóxido dismutase
TEMP	Tempo de elevação do membro pélvico
TNF	Fator de necrose tumoral
UMS	Urato monossódico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo Geral	12
2.2 Objetivos Específicos	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1. Afecções articulares	13
3.1.1. Artrite gotosa	14
3.2. Fotobiomodulação por LASER e LED	17
3.2.1. Efeitos sistêmicos da fotobiomodulação	20
3.2.2. Relação dos efeitos sistêmicos da fotobiomodulação com o gânglio da raiz dorsal	21
4. ARTIGOS CIENTÍFICOS	23
4.1. Artigo Científico 1	24
4.2. Artigo Científico 2	60
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	94
6. REFERÊNCIAS	94
7. ANEXOS	108
7.1. Anexo 1	108
7.2. Anexo 2	109

1. INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, cerca de 1,71 bilhão de pessoas possuem alguma doença musculoesquelética. Essas englobam desde doenças com surgimento repentino até perenes e podem acometer os ossos, músculos, articulações, e/ou múltiplos sistemas (WHO, 2021). Entre as doenças que afetam as articulações, destaca-se a artrite gotosa, que acomete 1% da população nos países desenvolvidos (KUO et al., 2015).

A artrite gotosa (popularmente conhecida como gota) é uma doença inflamatória ocasionada pela deposição de cristais de urato monossódico (UMS) nas articulações de indivíduos hiperuricêmicos. Esses cristais, por sua vez, desencadeiam uma inflamação local, gerando sintomas, como dor, rubor, edema e limitações na mobilidade articular. Isso reduz a funcionalidade e a capacidade de trabalho do portador, acarretando em prejuízos à saúde e também financeiros aos órgãos públicos e privados (PACIFICI et al., 2006; ROBINSON; HORSBURGH, 2014).

O tratamento clínico para a gota visa promover, nos casos agudos, alívio da dor e inibição da inflamação; e nos casos crônicos, prevenir novos episódios e a destruição de estruturas articulares (TAUSCHE et al., 2009). Para tal, o tratamento de primeira escolha geralmente é o medicamentoso – colchicina, anti-inflamatórios não esteroidais e glicocorticóides (DALBETH et al., 2019; KHANNA et al., 2014; WECHALEKAR et al., 2014). Entretanto, apesar de aliviar os sintomas, sabe-se que esses agentes causam efeitos adversos, tais como hepatorenais e gastrointestinais, fazendo-se necessária a busca por novas formas de tratamento com efeitos colaterais reduzidos (AKRAM et al., 2021). Dentre essas, pode-se citar a terapia manual (HERRERA-VALENCIA et al., 2020), acupuntura (CHOU; CHU, 2018), e fotobiomodulação (COELHO, C. DE F. et al., 2014; TUNÉR; HOSSEINPOUR; FEKRAZAD, 2019).

A fotobiomodulação (FBM) é uma modalidade terapêutica que se baseia na aplicação de radiação de baixa potência visando promover efeitos terapêuticos no tecido irradiado. Esta radiação pode variar dentro do espectro, abrangendo desde a luz visível até infravermelho, dependendo do seu comprimento de onda (DE

FREITAS; HAMBLIN, 2016). Em função de suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e de reparo tecidual, ela é muito utilizada no tratamento das mais variadas doenças (HAMBLIN, 2017; JANG; LEE, 2012). Atualmente, há formas e objetivos diferentes de se aplicar FBM, dependendo da dosimetria e do tipo de radiação utilizados.

Um dos tipos de radiação é o LASER (Amplificação de Luz por Emissão Estimulada da Radiação), muito conhecido por suas propriedades de colimação, monocromaticidade e coerência, emitindo grande quantidade de energia em superfícies reduzidas (WELCH; TORRES; CHEONG, 1989). Outra fonte de radiação é o LED (Diodo Emissor de Luz), que apesar de apenas ter sido utilizado com objetivo terapêutico em anos recentes, promove alterações fotoquímicas e fotofísicas no organismo por meio da eletroluminescência (CHUNG et al., 2012; HEISKANEN; HAMBLIN, 2018). Ainda, existe a possibilidade da união desses dois recursos em um só dispositivo, denominada fotobiomodulação combinada, que aplica as duas radiações ao mesmo tempo, fazendo uso de diferentes comprimentos de onda simultaneamente, teoricamente potencializando seus benefícios.

São inúmeros os efeitos da fotobiomodulação, isolada ou combinada, sobre as doenças articulares. Alguns desses efeitos são: modulação de mediadores e células inflamatórias (NAMBI, 2020; OSHIMA et al., 2011); proliferação celular (FEKRAZAD et al., 2016); estimulação da síntese de proteoglicanos e colágeno (BALBINOT et al., 2019); alívio da dor (HAMBLIN, 2013); diminuição de edema (KUBOYAMA et al., 2014) e melhora funcional (HERPICH et al., 2020). Apesar dos parâmetros e equipamentos desses estudos serem diferentes, esses efeitos foram atingidos aplicando a FBM sobre a articulação tratada.

Porém, recentemente notou-se que a FBM também promove alterações em tecidos distantes do local irradiado, dando origem aos efeitos sistêmicos. Ao estudar os efeitos sistêmicos do LASER, alguns pesquisadores obtiveram resultados positivos quanto à proliferação celular e reparo tecidual em modelos de queimaduras e feridas cutâneas, implantes ósseos e lesões nervosas (COELHO et al., 2014; ROCHKIND et al., 1988; ROCHKIND et al., 1989). Portanto, se o LASER induziu efeitos sistêmicos nos tecidos epitelial, ósseo e nervoso, pode-se sugerir que essa proliferação promovida pelos efeitos sistêmicos, também possa ocorrer no tecido sinovial, possibilitando o reparo e recuperação da funcionalidade articular.

Atualmente, algumas hipóteses tentam explicar como os efeitos sistêmicos ocorrem. Uma delas é que há uma associação entre as alterações metabólicas que a FBM gera (vasodilatação) (SCHINDL et al., 2002), e a atuação da FBM na modulação de citocinas pró e anti-inflamatórias (NAMBI, 2020) e neurotransmissores opióides (CEYLAN; HIZMETLI; SILIĞ, 2004; LAAKSO; CABOT, 2005). Desta forma, essas citocinas e opióides estimulados pela FBM poderiam se disseminar via corrente sanguínea e atuar sobre outros tecidos além dos que receberam a irradiação, dando origem aos efeitos sistêmicos.

No entanto, estas hipóteses ainda precisam ser confirmadas por estudos que embasem essa teoria e elucidem os mecanismos pelos quais isso ocorre. Ademais, ainda não há estudos relatando os efeitos sistêmicos da FBM em modelos de artropatias, bem como sua atuação especificamente na artrite gotosa. E ainda são poucos os estudos que exploram os efeitos fisiológicos da LEDterapia isolada sobre doenças articulares. Logo, pesquisas sobre esses temas se tornam interessantes para elucidar tais dúvidas, direcionando futuramente as aplicações clínicas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da fotobiomodulação com LASER e/ou LED como forma de tratamento, tanto em afecções articulares gerais quanto em modelo experimental de gota.

2.2 Objetivos Específicos

(1) Avaliar a extensão da literatura sobre o uso da fotobiomodulação (LED) para tratar distúrbios da articulação sinovial;

(2) Averiguar o efeito do tratamento com fotobiomodulação combinada (LASER e LED), aplicada distalmente a lesão, sobre os parâmetros funcionais de

nocicepção, edema e força muscular em ratos *Wistar* após a indução experimental da gota;

(3) Verificar os efeitos bioquímicos da fotobiomodulação combinada (LASER e LED) aplicada distalmente a lesão sobre o sistema antioxidante e danos oxidativos no músculo gastrocnêmio proximal do joelho direito de ratos *Wistar* submetidos ao modelo experimental de gota;

(4) Avaliar o perfil inflamatório, por meio da análise bioquímica e de IL-1 β , de ratos *Wistar* submetidos ao modelo experimental de gota e tratados com fotobiomodulação combinada (LASER e LED) aplicada distalmente a lesão.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Afecções articulares

As articulações são as conexões existentes entre as partes rígidas do esqueleto (ossos ou cartilagens) que possuem, dentre outras, a função de viabilizar o movimento. De acordo com os aspectos funcionais, as articulações podem ser classificadas em 3 grupos: fibrosas, cartilagosas e sinoviais (FATTINI; DÂNGELO, 2011). Dentre elas, as sinoviais são as que permitem maior variedade e amplitude de movimentos devido sua estrutura, composta por cartilagem articular, cápsula articular (contendo membrana fibrosa e membrana sinovial) e líquido sinovial (SOBOTTA, 2013). A cartilagem articular, por sua vez, é desprovida de inervação e vasos sanguíneos, sendo nutrida pelo sistema linfático e líquido sinovial, acarretando restrita capacidade de reparação (PACIFICI et al., 2006).

Associando o fato das articulações sinoviais serem as mais acometidas por disfunções, por possuírem maior mobilidade; disporem de pouca capacidade de reparação; e serem influenciadas pelo desgaste natural propiciado pelo processo de envelhecimento, as doenças articulares tornam-se altamente prevalentes no mundo todo (KHAN et al., 2007; LEE; ATALA; YOO, 2016; PACIFICI et al., 2006).

Via de regra, as afecções articulares são distúrbios musculoesqueléticos de origem traumática, inflamatória ou degenerativa, que acometem uma ou mais estruturas intra e/ou peri-articulares, e levam a alterações patológicas da articulação, tais como: redução no número de condrócitos, perda da matriz da cartilagem, danos às fibras de colágeno, e até fissuras e danos condrais (MODY; BROOKS, 2012; QIAO et al., 2021; TANAKA, 2020). Essas alterações desencadeiam sintomas variados como dor, edema, rubor, rigidez articular, diminuição de mobilidade e funcionalidade. Em complemento, as afecções articulares também podem levar à perda de função e deformações (MODY; BROOKS, 2012; TANAKA, 2020).

Pelo fato das disfunções articulares serem muito prevalentes, estudos sobre elas e suas formas de tratamento são de extrema importância, tanto para melhor clareza para os profissionais de saúde, quanto para os pacientes que serão beneficiados com os resultados e entidades públicas e privadas que dependem de quantias significativas devido ao afastamento do trabalho para o tratamento.

3.1.1. Artrite gotosa

A gota é um tipo de artrite inflamatória caracterizada por um distúrbio no metabolismo das purinas, resultando em uma hiperuricemia crônica e na posterior deposição de cristais de urato monossódico (UMS) nas articulações e ao seu redor (CHEN- XU et al., 2019). Esses cristais, por sua vez, desencadeiam crises agudas de gota, que levam a uma morbidade substancial devido à dor intensa, redução da qualidade de vida, aumento dos custos de saúde e perda de produtividade econômica. Se as crises se tornarem crônicas e os níveis de urato não forem normalizados, pode-se desenvolver artropatia, depósitos de tofos e doença renal (RICHETTE; BARDIN, 2010).

Em países desenvolvidos, estima-se que 1 a 2% dos adultos possuem gota. Na Grécia, país com maior prevalência relatada da Europa, este índice chega a 4,75% (KUO et al., 2015). No Brasil, ainda são escassos os estudos epidemiológicos desta doença. No entanto, sabe-se que a prevalência global vem aumentando nas últimas décadas, principalmente em homens após os 40 anos

(*KUO et al., 2015*). Isso se deve ao fato da afecção estar diretamente relacionada ao nível sérico de ácido úrico – cerca de 90% dos pacientes com gota possuem hiperuricemia (*PILLINGER; GOLDFARB; KEENAN, 2010*).

Por sua vez, a produção endógena de ácido úrico pode ser superior em sobrepesos e obesos (*LYNGDOH et al., 2012*). Outros fatores de risco relacionados com a gota, além do índice de massa corporal elevado, são hipertensão arterial, síndrome metabólica (*CHOI et al., 2005*), ingestão de álcool (*CHOI et al., 2004a*), hábitos alimentares (consumo de alimentos ricos em purinas) (*CHOI et al., 2004b*) e estilo de vida (*MOI et al., 2013*). Portanto, acredita-se que a prevalência da gota esteja aumentando devido ao crescente número de indivíduos com fatores de risco associados à doença.

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas (*RICHETTE; BARDIN, 2010*); e estas, por sua vez, são resultado da repartição de mononucleotídeos, derivados das bases nitrogenadas que compõem o DNA e o RNA. No processo biológico de produção de urato, os compostos são, nos últimos estágios, metabolizados em xantina e essa, por sua vez, é oxidada de forma irreversível para produzir ácido úrico pela enzima xantina oxidase, que compõe os peroxissomos da maioria das células (*AZEVEDO et al., 2017*). O urato é excretado principalmente pelos rins. Nos últimos anos, foram caracterizadas proteínas de transporte de urato importantes, como o transportador humano URAT1 (hURAT1) e o transportador de frutose SCL2A9 (*TAUSCHE et al., 2009*). Polimorfismos nos genes correspondentes podem levar a um distúrbio na função dos transportadores, que reduzem a excreção renal de urato aumentando sua concentração sérica (*RICHETTE; BARDIN, 2010*).

Em geral, as causas da gota incluem fatores genéticos, metabólicos e ambientais, resultando em produção excessiva de ácido úrico, liberação celular massiva, ou diminuição da depuração e excreção renal (aproximadamente 90% dos casos) (*RICHETTE; BARDIN, 2010*). Na prática, essas condições em que a excreção de urato é reduzida podem ser distinguidas de outras causas mais raras de hiperuricemia em que a produção de urato está aumentada, como em algumas doenças hematológicas (*TAUSCHE et al., 2009*).

Ao manter a hiperuricemia por longos períodos, acumula-se cristais de UMS nas articulações, que induzem uma infiltração maciça de células inflamatórias (como neutrófilos e monócitos) no local (*MARTIN; WALTON; HARPER, 2009*). Estas

células imunes secretam interleucina 1 beta (IL-1 β), que por sua vez induz a liberação de mais citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como IL-8, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), aumentando as selectinas e integrinas na superfície das células endoteliais, que podem promover um aumento maior do recrutamento de neutrófilos (DESAI; STEIGER; ANDERS, 2017; RAUCCI et al., 2019) que se agrupam em estruturas semelhantes a redes (armadilhas extracelulares de neutrófilos - NETs) que, juntamente com o granuloma (acumulado focal de diferentes células inflamatórias) tentam combater os cristais de UMS, fagocitando-os e promovendo a resolução do processo inflamatório. No entanto, se a hiperuricemia se mantiver, os NETs vão continuar sendo estimulados e podem liberar quimiocinas que estimulam ainda mais citocinas inflamatórias (IL-8), hiperestimulando o sistema imunológico. Esta hiperestimulação acarreta na manutenção da inflamação e desenvolvimento da artrite gotosa crônica ou tofácea (DESAI; STEIGER; ANDERS, 2017).

Em geral, a gota é caracterizada por início súbito, associada a edema articular e periarticular. Quando as articulações menores são afetadas, calor e rubor também podem estar presentes (DESAI; STEIGER; ANDERS, 2017). Comumente, a articulação mais acometida é a metatarsofalangeana do hálux (CHOI; MOUNT; REGINATO, 2005). No período agudo da doença, os sintomas incluem inchaço articular e/ou periarticular e inflamação nas articulações com início rápido (12–24 h). No período crônico, que se desenvolve após alguns anos de ataques agudos recorrentes, os sintomas mais comuns são a dor e rigidez articular, podendo evoluir para a destruição progressiva do tecido (DESAI; STEIGER; ANDERS, 2017).

O diagnóstico da gota é baseado em um conjunto de achados: histórico familiar; sinais clínicos sugestivos; hiperuricemia (nível sérico de ácido úrico maior que 6,0 mg/dL); quadro radiográfico sugestivo (edema de partes moles na fase aguda, erosões ósseas marginais e cistos com margem esclerótica na fase crônica); e presença de cristais de UMS no líquido sinovial através da artrocentese - também utilizada para diagnósticos diferenciais, excluindo a artrite séptica (LI et al., 2019; QASEEM et al., 2017; TAUSCHE et al., 2009).

O tratamento da gota tem como primeiro objetivo atuar no ataque agudo da doença, promovendo rápido alívio da dor e inibição da inflamação. O objetivo em longo prazo é prevenir novos ataques, eliminar tofos e prevenir a destruição das articulações, reduzindo consistentemente o nível de urato (TAUSCHE et al., 2009).

Os principais medicamentos utilizados para tratamento da gota são a colchicina, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticóides e inibidores de interleucina-1 (DALBETH et al., 2019; KHANNA et al., 2014; WECHALEKAR et al., 2014).

Vale ressaltar que apenas o tratamento dos sintomas pode não ser suficiente para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Eles também devem ser orientados por vários profissionais quanto às suas condições de saúde e sua doença; questões nutricionais que possam estar envolvidas – como diminuição no consumo de alimentos ricos em purina, além de restrições alimentares no sentido de controlar doenças de base que podem influenciar nos sintomas da gota, como sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica (CHOI et al., 2004b; NIELSEN et al., 2018).

Destaca-se também a importância do profissional de educação física para auxiliar no controle do índice de massa corporal; de psicólogos para acompanhar o paciente durante o tratamento; além de médicos e fisioterapeutas para prescrever e aplicar os tratamentos medicamentosos ou alternativos (CHOI et al., 2005; MOI et al., 2013; RAMSUBEIK et al., 2018). Logo, se o paciente, via atendimento multiprofissional, conseguir reduzir os fatores de risco da doença, possivelmente não necessitará de uma dosagem elevada de medicação, reduzindo o consumo e assim, os efeitos colaterais. Deste modo, fica evidente que a educação do paciente e o aconselhamento adequado sobre estilo de vida e fatores de risco são aspectos essenciais no manejo da hiperuricemia e da gota (GRASSI et al., 2014).

3.2. Fotobiomodulação por LASER e LED

A luz é uma energia eletromagnética que emana de uma fonte, se propaga no vácuo em forma de onda, e se move linearmente por intervalos (comprimentos de onda) dentro do espaço e tempo. No momento em que a onda atinge um átomo, ela se comporta como partícula, que interage com esse átomo excitando seus elétrons através do fóton. Desta forma, seu nível de energia se alterará, e essa mudança gerará um segundo fóton, que irá se propagar na mesma direção que o primeiro. Este par de átomos excitados podem interagir com outro par, e assim por diante;

todos viajando na mesma direção e tendo o mesmo comprimento de onda. Este fenômeno, chamado de emissão estimulada, é a base da geração de radiação LASER. O termo “LASER” surgiu como uma sigla para Amplificação de Luz por Emissão Estimada de Radiação (CHUNG et al., 2012; WELCH; TORRES; CHEONG, 1989).

Em geral, os LASERs possuem três importantes propriedades. A primeira é a emissão monocromática (ou monocromaticidade), devido aos fótons possuírem o mesmo comprimento de onda. A segunda propriedade é a colimação; pois os raios possuem baixa divergência e alto grau de paralelismo, fazendo com que os fótons se propaguem espacialmente de forma linear. E a terceira propriedade é a coerência, que se refere a sincronicidade das ondas em uma mesma fase (KITCHEN; PARTRIDGE, 1991; WELCH; TORRES; CHEONG, 1989).

A influência da radiação LASER em um tecido depende das propriedades ópticas, químicas e mecânicas do tecido alvo, e das características do feixe LASER incidente – incluindo comprimento de onda, distribuição de energia e tempo de exposição. De uma forma geral, quando a radiação atinge o tecido biológico parte dela é refletida, parte é transmitida e a maior parte é absorvida pelo tecido. A absorção é responsável pelos efeitos desejados da fotobiomodulação, pois a absorção do fóton induz uma reação fotoquímica na célula – processo conhecido como bioestimulação ou fotobiomodulação (CHUNG et al., 2012).

Quando um fóton é absorvido por um fotorreceptor ou cromóforo, um elétron deste pode ficar excitado e saltar de uma órbita de baixa energia para uma órbita de alta energia. Essa energia armazenada pode então ser usada pelo sistema para realizar várias tarefas celulares, tais como estimulação mitocondrial e consequente aumento dos seus produtos (ATP, NADH, proteínas e RNA) (CHUNG et al., 2012).

Os cromóforos possuem um papel crucial na captação do fóton e posterior estimulação celular. Dentre os diversos cromóforos presentes no corpo humano, o citocromo c-oxidase (CCO) é considerado crucial na resposta celular à terapia de luz de baixo nível (low-level light therapy - LLLT). O CCO é um grande complexo proteico transmembrana, componente da cadeia de transporte de elétrons respiratórios. Esta cadeia transporta elétrons de alta energia por uma série de complexos (incluindo CCO), gerando um gradiente de prótons, usado para produzir adenosina trifosfato (ATP). Assim, a aplicação de radiação influencia diretamente a

produção de ATP ao afetar um dos complexos transmembrana da cadeia, resultando em aumento da produção de ATP e transporte de elétrons (*CHUNG et al.*, 2012; *KEMPER*, 2018).

O oxigênio atua como o receptor final na cadeia transportadora de elétrons, sendo convertido em água no processo. Parte do oxigênio, que é metabolizado, produz espécies reativas de oxigênio (EROS) como um subproduto. As EROS, por sua vez, desempenham um papel importante na sinalização celular, regulação da progressão do ciclo celular, ativação enzimática e síntese de ácido nucleico e proteína. Portanto, como a LLLT promove aumento do metabolismo do oxigênio e da produção de EROS, ela também atua sobre a proliferação celular, migração e a produção de citocinas e fatores de crescimento (*CHUNG et al.*, 2012; *DOMPE et al.*, 2020).

Conforme referido, o LASER pode emitir diferentes comprimentos de onda. Em valores aproximados, quando varia de 580 a 700 nanômetros (nm) é classificado como vermelho. Se variar de 780 a 940nm, é classificado como infravermelho próximo. A medida que o comprimento de onda varia, sua absorção pelos tecidos também se modifica (*HAMBLIN*, 2018). O mecanismo de ação do LASER que opera na região visível (vermelho) promove ação fotoquímica na cadeia redox da mitocôndria, culminando na estimulação da produção de energia. Já a radiação infravermelha ativa a membrana celular liberando cálcio para o citoplasma, e estimula a proliferação e diferenciação celular (*KARU*, 1990; *SMITH et al.*, 1992).

Além do LASER, há também outra fonte de radiação utilizada como forma de tratamento – o Diodo Emissor de Luz (LED). Apesar de ter sido introduzido como um componente eletrônico em 1962, versões modernas são utilizadas com fins terapêuticos e estão disponíveis em diversos comprimentos de onda (infravermelho próximo, vermelho, laranja, verde e azul). Quando o LED é polarizado (ligado), os elétrons se recombinam com os “buracos de elétrons” dentro do dispositivo, liberando energia na forma de fóton. Este efeito é denominado eletroluminescência, e é por meio dele que ocorrem alterações fotoquímicas e fotofísicas nos tecidos (*CHUNG et al.*, 2012).

Dentre essas alterações promovidas pela fotobiomodulação com LASER e/ou LED, pode-se citar diversos efeitos no tecido irradiado, tais como modulação de

células e citocinas inflamatórias (DOS SANTOS et al., 2013; MARTINS et al., 2016b; NAMBI, 2020), alívio da dor (EZZATI; FEKRAZAD; RAOUFI, 2019; PIGATTO et al., 2017; STAUSHOLM et al., 2019), diminuição de edema (DE MORAIS et al., 2010), reparo e cicatrização de feridas (KUFFLER, 2016), proliferação e diferenciação celular (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010), e modulação de doenças crônicas articulares, como a artrite reumatoide (BROSSEAU, L et al., 2000; BROSSEAU, LUCIE et al., 2005; CAMPANA et al., 2004; HUANG et al., 2015; NEVES et al., 2020; SORIANO et al., 2006). Quando aplicada em artrites microcristalinas, mais especificamente artrite gotosa, pouco se sabe sobre os efeitos dessa forma de terapia.

3.2.1. Efeitos sistêmicos da fotobiomodulação

Conforme citado em tópicos anteriores, a FBM promove diversas alterações fisiológicas e celulares, dentre elas a promoção de efeitos analgésicos (BJORDAL et al., 2006) e a modulação da inflamação (DE MORAIS et al., 2010). No entanto, a maioria dos estudos que descrevem essas alterações aplicam a FBM diretamente no local da lesão. Contudo, em meados da década de 90, alguns estudos começaram a investigar se a FBM também promove alterações quando aplicada em locais distantes da injúria, dando origem a efeitos sistêmicos (COELHO, R. C. P. et al., 2014; ROCHKIND, SEMION et al., 1989; SCHINDL et al., 2002).

Schindl et. al. (2002) verificaram que, após aplicação única do LASER HeNe (632,8nm; 30J/cm²) e avaliação bilateral com termografia infravermelha, houve melhora na microcirculação cutânea do antepé não tratado, em pacientes com microangiopatia diabética.

Já Coelho et. al. (2014) avaliaram os efeitos sistêmicos do LASER infravermelho (830 nm; 4J/cm²) nas fases iniciais de reparação óssea, após implantação de parafuso na tíbia de ambos os membros pélvicos de coelhos. Para tal, aplicaram o LASER apenas no membro direito dos animais e avaliaram bilateralmente. Através de análises histológicas, obtiveram uma maior formação óssea peri-implantar no grupo LASER em relação ao controle, 5 dias após a

colocação dos parafusos. Ademais, os efeitos sistêmicos do LASER foram quase tão intensos quanto seu efeito local, pois não houve diferenças significativas entre as tíbias esquerda e direita do grupo LASER após o quinto dia.

Por sua vez, Rochkind et al. (1989) realizaram um estudo utilizando o LASER HeNe (632,8nm) para tratar feridas cutâneas, queimaduras e lesões do nervo isquiático. Como resultados, obtiveram que a irradiação quando aplicada apenas no lado direito em feridas cutâneas, ocasionadas bilateralmente, melhorou a recuperação em ambos os lados em comparação com o grupo controle não irradiado; causou cicatrização acelerada em locais queimados não irradiados; e aumentou significativamente a frequência de potenciais de ação na perna não irradiada, após lesão por esmagamento. Os autores também verificaram que a degeneração retrógrada bilateral dos neurônios motores da medula espinhal, esperada após a lesão por esmagamento bilateral dos nervos periféricos, foi bastante reduzida no grupo tratado com LASER.

Por conseguinte, especula-se que esses efeitos sistêmicos se devem ao fato da FBM promover mudanças metabólicas, gerando vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo (SCHINDL et al., 2002). Isso, associado ao fato da FBM também modular citocinas pró e anti-inflamatórias, como IL-1 β , TNF- α e MMP-13, que se disseminam via corrente sanguínea (NAMBI, 2020).

Outro fator explicativo seria o fato da FBM atuar sobre neurotransmissores opióides, tais como beta-endorfina e serotonina. Estes também se dispersam via corrente sanguínea e geram consequências sistêmicas (CEYLAN; HIZMETLI; SILIĞ, 2004; LAAKSO et al., 1994; LAAKSO; CABOT, 2005). Uma abordagem mais aprofundada sobre a relação desses neurotransmissores com os efeitos sistêmicos da FBM será descrita no tópico a seguir.

3.2.2. Relação dos efeitos sistêmicos da fotobiomodulação com o gânglio da raiz dorsal

Quando se trata de sistema nervoso periférico, uma das estruturas que o compõe são os gânglios da raiz dorsal (GRD), também conhecidos como gânglios

da raiz posterior. GRD são nódulos entre a raiz dorsal e o nervo espinhal que contém corpos celulares de neurônios aferentes pseudounipolares – que transportam informações nociceptivas da periferia ao sistema nervoso central via corno dorsal da medula espinhal. Quando lesionado ou inflamado, esses neurônios podem se tornar uma importante fonte de sinalização nociceptiva, mediante aumento da excitabilidade neuronal e geração de descargas ectópicas (SAPUNAR et al., 2012).

De forma indireta, o GRD atua sobre a modulação da dor e inflamação; pois neles, bem como em outros sistemas corporais, são encontrados os receptores opioides MOR (mu - μ), DOR (delta - δ) e KOR (kappa - κ) (STEIN, 1995). Esses receptores possuem afinidades para três peptídeos opioides: endorfina, encefalina e dinorfina. O mecanismo de ação desses receptores está associado à presença de proteína G inibitória, que, quando ativada, atua sobre canais iônicos de cálcio e potássio presentes na membrana celular, gerando hiperpolarização do neurônio. Desta forma, há uma diminuição da excitabilidade neural e da liberação de neuropeptídeos (como o glutamato, a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), promovendo conseqüentemente analgesia periférica por bloqueio parcial da transmissão do estímulo doloroso (JORDAN; DEVI, 1999).

Relacionando esses achados com a fototerapia, constata-se que uma das atuações da FBM é o aumento da produção de opioides endógenos (HAGIWARA et al., 2008). Laakso e Cabot (2005) investigaram como a analgesia local é mediada pela FBM em ratos *Wistar* com inflamação no membro pélvico posterior; e constataram que o LASER (780nm, 2,5J/cm²) exerceu um aumento do limiar nociceptivo à pressão, além de modular a produção de β -endorfina. Em outro estudo, Laakso et al. (1994) averiguaram o efeito da FBM sobre pontos-gatilho miofasciais no pescoço e região superior do tronco, em indivíduos com dor crônica. Após seis sessões de FBM, concluíram que o LASER infravermelho (820nm, 5J/cm²) aumentou os níveis plasmáticos de beta-endorfina e hormônio adrenocorticotrópico (ACTH); demonstrando que é possível ativar uma liberação central de ACTH e beta-endorfina por meio de um estímulo periférico.

Além desta liberação central, há indícios de que também ocorra liberação periférica, já que estudos detectaram uma interação entre receptores opioides com células imunes no tecido periférico (LAAKSO; CABOT, 2005; STEIN, 1995; STEIN; LANG, 2009). Stein (1995) verificou que os receptores opióides nos nervos

sensoriais periféricos são regulados durante a inflamação. Isso porque, em condições inflamatórias, células imunológicas migram para o local da inflamação, e, quando há estímulos ambientais e endógenos (como o hormônio liberador de corticotropina e citocinas), podem liberar peptídeos opióides. Esses, por sua vez, ocupam receptores opióides nos nervos sensoriais, causando analgesia por inibição da excitabilidade neural.

Além de sua atuação sobre a beta-endorfina, há indicativos de que a FBM também pode atuar sobre a síntese de serotonina. Ceylan et al. (2004) investigaram os efeitos do LASER infravermelho ($1,44 \text{ J/cm}^2$), quando aplicado sobre pontos gatilho de indivíduos com dor miofascial, na redução da dor e dos níveis de serotonina. O LASER foi aplicado uma vez ao dia, por 10 dias consecutivos. Ao final do tratamento, o grupo LASER obteve melhora significativa da dor quando comparado ao grupo placebo; e a excreção urinária de ácido 5-hidroxi indol acético, serotonina e 5-hidroxitriptofano foi significativamente maior no grupo tratamento. Os autores concluíram, portanto, que o LASER atuou como importante modulador de serotonina e seus produtos, melhorando conseqüentemente a dor.

Outro mecanismo pelo qual o LASER pode atuar sobre a modulação da dor é através da histamina. Estudos demonstram que a FBM ativa o citocromo C oxidase, aumentando a permeabilidade da membrana mitocondrial desse fotorreceptor, promovendo uma alcalinização citosólica, abertura de canais de cálcio, aumento da concentração de cálcio intracelular, e conseqüentemente liberação da histamina armazenada nos mastócitos (WU et al., 2010; YANG et al., 2007). A histamina, por sua vez, se liga aos receptores específicos: H1, H2, H3 e H4; podendo atuar sobre neurônios histaminérgicos que inervam núcleos relacionados com a percepção da dor, como o tálamo, a amígdala e o corno dorsal da medula espinhal (PANULA et al., 1989; PANULA; YANG; COSTA, 1984). Outro fator importante é de que, dentre outros locais, o receptor H1 se localiza no GRD (NINKOVIC; HUNT, 1985). Portanto, especula-se que a aplicação da FBM sobre o GRD possa influenciar na percepção da dor.

4. ARTIGOS CIENTÍFICOS

ARTIGO CIENTÍFICO 1

THE USE OF LED THERAPY TO TREAT SYNOVIAL JOINTS DISORDERS:
SCOPING REVIEW

Published in Lasers in Medical Science

THE USE OF LED THERAPY TO TREAT SYNOVIAL JOINTS DISORDERS: SCOPING REVIEW

Authors: Camila Amaral Coracini, Francielle dos Santos Soares & Gladson Ricardo Flor Bertolini

ABSTRACT

Objective: The aim of this scoping review was to assess the extent of the literature on the use of LED therapy to treat synovial joint disorders. **Methods:** The JBI methodology for scoping reviews was followed. The databases used were PUBMED, EMBASE, Scopus, Web of Science, LILACS, PEDro, Cochrane Database, Google Scholar and ProQuest. To be included, studies should have used LED as therapy, and include at least one measure related to the structures of any synovial joint. The search strategy included all keywords and indexed terms identified in the articles. Studies in any language and in any year, whether published or not, were included. The analysis of the studies was carried out by two independent reviewers. Data were extracted from articles using a data extraction tool developed by the reviewers. **Results:** After carrying out the definitive search and selection, 47 publications were included: 15 clinical trials, 8 clinical protocols, 12 animal studies, 4 *in vitro* studies and 8 reviews on the topic. Studies have shown great variability from the device and number of diodes used, to the parameters and dosimetry chosen. **Conclusion:** Some positive effects was observed: on cell proliferation (*in vitro*); on anti-inflammatory biomarkers (murine models) and on pain scale (clinical trials - TMD). Although, the cause of non-significant results in clinical trials was rarely discussed: depth of penetration, dosimetry, follow-up time? Thus, future studies should focus on answering more elementary aspects about the LED effect when used alone in different synovial joints.

Keywords: Low-Level Light Therapy; Phototherapy; Inflammation; Pain; Joints.

INTRODUCTION

Currently, chronic-degenerative joint pathologies have high prevalence rates: about 1 to 2% of the world population aged between 20 and 50 years old have rheumatoid arthritis [1]; and approximately 30% of adolescents in Brazil have temporomandibular disorders [2]. In these diseases the synovial joint is affected, with wear and/or inflammation in some of the joint structures being common, as well as altering its function, making it a major cause of disability [3].

The synovial joint is the most common type of joint in mammals, as it allows a wide variety of movements, which does not occur in other joints, such as synarthrosis, syndesmosis or gonfoses. Anatomically, a synovial joint is composed of cartilage and joint capsule, synovial membrane, synovial fluid and ligaments. Other structures such as tendons and skeletal muscles help to strengthen the capsule and assist in control and range of motion. The articular cartilage (tissue that lines the bone and the joint capsule) is devoid of innervation and blood vessels, being nourished only by the lymphatic system and having a limited reparative capacity. It is worth mentioning that in natural human aging, there is usually a progressive loss of extracellular matrix and joint cartilage resilience, resulting in stiffness and loss of biomechanical properties [3–5].

Since joints have reduced regeneration, they are naturally more affected by age. So it is expected that chronic-degenerative diseases (such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and temporomandibular disorders) occurs. The individual consequences of these joint diseases will depend on: the level of involvement of the structures, the affected joint, the number of the structures injured (cartilage, capsule, subchondral bone, meniscus) and the treatment [4]. Symptoms can include pain, edema, flushing, joint stiffness, decreased mobility and functionality, and even joint deformities [6].

Due to the low regeneration capacity of the joints, diseases involving joint wear and tear are unlikely to be cured [4]. So, the treatments offered (60-90% of patients with arthritis use some synthetic drug) are aimed at disease management and symptom control. Among them, the most used are non-steroidal anti-inflammatory drugs, and disease-modifying antirheumatic drugs [7]. However, it is now that they have high costs and can induce several adverse effects, such as hepatorenal, hypertension and gastric ulcers. Thus, it has been necessary to search for new forms of treatment. with reduced side effects [7]; which includes: manual

therapy [8], herbs and medicinal plants with antirheumatic properties [9], acupuncture [10], moxibustion [11] and phototherapy can be mentioned [12, 13].

Photobiomodulation (PBM) is a therapeutic modality widely used by physiotherapists, dentists and doctors to treat a large amount of diseases, mainly due to its anti-inflammatory and analgesic properties [14, 15]. Currently, there are different ways and objectives to apply phototherapy, depending on the type of radiation and dosage used. LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) has been extensively researched and used in clinical practice, due to its properties of collimation, monochromaticity and coherence which allows the emission of great amount of energy in reduced surfaces, generating many therapeutic benefits [16].

However, another light source has recently been gaining ground - Light Emitting Diode (LED). Despite being introduced as an electronic component in 1962, modern versions are used for therapeutic purposes and are available in different wavelengths (blue, near infrared, red, orange and green). When LED is polarized (on), the electrons reconfigure and collide inside the device, yielding energy in the shape of photons. This effect is called electroluminescence, and it is through the tissue absorption of these photons that photochemical and photophysical changes are induced inside the body [17, 18].

When used in joint diseases, the effects of phototherapy are diverse: modulation of mediators and inflammatory cells [19, 20]; cell proliferation [21]; partial restoration of cartilage integrity due to stimulation of proteoglycan and collagen synthesis [22]; pain relief [23]; decreased edema [24]; and functional improvement of TMD [25]. However, although these effects are known, the mechanisms through which they occur have not yet been fully clarified [26]. And although research using LED as therapy has increased during the last decade, the number of articles is still much smaller when compared to LASER [27] because, with the exception of some articles published in the late 20th century, LED began to appear regularly in the literature only in 2001 [18].

Therefore, considering that LED is a relatively new therapy, with a limited number of studies applying this treatment to joints, and that it has a wide range of applications (types of LED, forms of application and dosimetry), it is justified to make a broad search about publications in this area. Thus, future publications can be better targeted to the gaps that still exist in the literature. In view of this, the aim of

this scoping review is to assess the extent of the literature about the use of LED therapy to treat synovial joint disorders, including studies conducted with humans, animal models and *in vitro*.

METHODS

A preliminary search of PUBMED, PROSPERO, Cochrane Database of Systematic Reviews and *JBI Evidence Synthesis* was conducted until 31/08/2020. Despite other three systematic reviews were found, they had other focus of interest. The proposed scoping was conducted in accordance with the JBI methodology for scoping reviews [28].

Types of Sources

This scope review considered experimental and quasi-experimental study designs, including randomized or non-randomized controlled studies. In addition, we also included: observational analytical studies, including prospective and retrospective cohort studies; descriptive observational studies, including case series or individual case report studies; qualitative studies; and any kind of review.

Search strategy

The search strategy aimed to locate published and unpublished studies (including theses and dissertations). A limited initial PUBMED survey was conducted to identify articles on the topic. The words of the text contained in the titles and abstracts of the relevant articles and the index terms used to describe them were used to develop a complete search strategy for PUBMED. The search strategy, including all identified keywords and index terms, was adapted for each database and / or source of information included. The reference list of all included sources of evidence has been screened for further studies. Studies published in any language and in any year were included. The final search were performed in official databases: PUBMED, EMBASE, Scopus, Web of Science, LILACS, PEDro and Cochrane Database, and also in gray literature: Google Scholar, and ProQuest. The final search strategy, adapted for each database, is detailed in Appendix 1.

Selection of sources of evidence

All identified citations were grouped and uploaded to *EndNote Web (Clarivate Analytics, PA, USA)* and duplicates were removed. After a pilot test, titles and abstracts were selected by two independent reviewers for evaluation according to

the inclusion criteria for the review using RAYYAN (*Qatar Computing Research Institute, DOH, MQ*). Potentially relevant sources have been recovered in full. The full text of the selected citations was evaluated in detail in relation to the inclusion criteria by two independent reviewers. The divergences that arose between the reviewers at each stage of the selection process were resolved through discussion and by a third reviewer, when necessary. The results of the search and the study inclusion process were reported in full in the final scoping review and presented in a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses extension for scoping review (PRISMA-ScR) flow diagram [29].

Inclusion and Exclusion Criteria

To be included in the review, studies should: 1. Have used LED therapy as a solo therapy or in addition to other forms of treatment; 2. Include at least one quantitative measure (histomorphometric, molecular or functional) related to synovial joint structures (cartilage, synovial fluid or membrane, ligament) in human, animal, cells or models. This measure could refer to inflammatory parameters, tissue repair, pain control, mobility and/or functionality.

Articles were excluded if: 1. they used phototherapy, but not LED (only specified in the full text); 2. did not analyze quantitative parameters related to synovial joint structures (only described in the full text); 3. consist of editorials, letters, patents or lectures at conferences; 4. did not mention the type of light (LASER or LED); 5. postoperative period; 6. duplicate studies (protocol and article).

Data Extraction, analysis, and presentation

Data were extracted from articles included by a reviewer using a data extraction tool developed by the reviewers and verified by a second reviewer to confirm the data. These data included specific details about: year of publication, author, country, type of study, characteristics of the participants, evaluated set, place of application, type of intervention (detailed description), comparison group, analysed variables, conclusion of the authors and critical assessment of the individual level of evidence when appropriate - Jadad scale [30]. The draft data extraction tool was modified and revised as needed during the data extraction process for each source of evidence included. All disagreements that arose between the reviewers were resolved through discussion and with an additional reviewer when necessary.

RESULTS

With the completion of the definitive search in the databases, a total of 2068 studies were identified. After reading, analyzing and selecting, 47 publications were included in this scope review (detailed in Figure 1). Of the articles included: 4 of them were *in vitro* studies [31–34], 12 experimental studies (20,24,35–44), 8 clinical protocols [12, 45–51], 15 clinical trials [25, 52, 61–65, 53–60], 5 narrative reviews [14, 18, 26, 66, 67], and 3 systematic reviews [68–70]. Forty-two studies were written in English [12, 20, 39–48, 24, 49–51, 53–57, 59, 60, 25, 62–65, 31–34, 37, 38], 4 in portuguese [35, 36, 52, 58], and 1 in russian [61]. Nine were unpublished studies [35, 36, 40, 45–47, 49, 51, 58]; 29 used LED as a single phototherapy [20, 24, 39–43, 46–50, 31, 52–55, 61, 63–65, 71, 32–38], and 10 used LED as a combination therapy, associated with LASER and/or superluminescent diodes [12, 25, 45, 51, 56–60, 62]. Three articles used LED associated with an exercise protocol [12, 47, 57], 2 associated with conventional physiotherapy [55, 60], 1 used LED associated with PRICE protocol [65], and 1 associated with drug [32]. Five studies compared LEDs of different wavelengths [24, 33, 40, 49, 63]. The studies were published between 1996 and 2020, with greater prevalence in: 2014 (n=5), 2018 (n=8), and 2020 (n=9). The main places of application were knee joints (n=13) and TMJ (n=17). The characteristics of the included studies are shown in table 1.

Figure 1. Flow diagram of literature search and selection criteria.

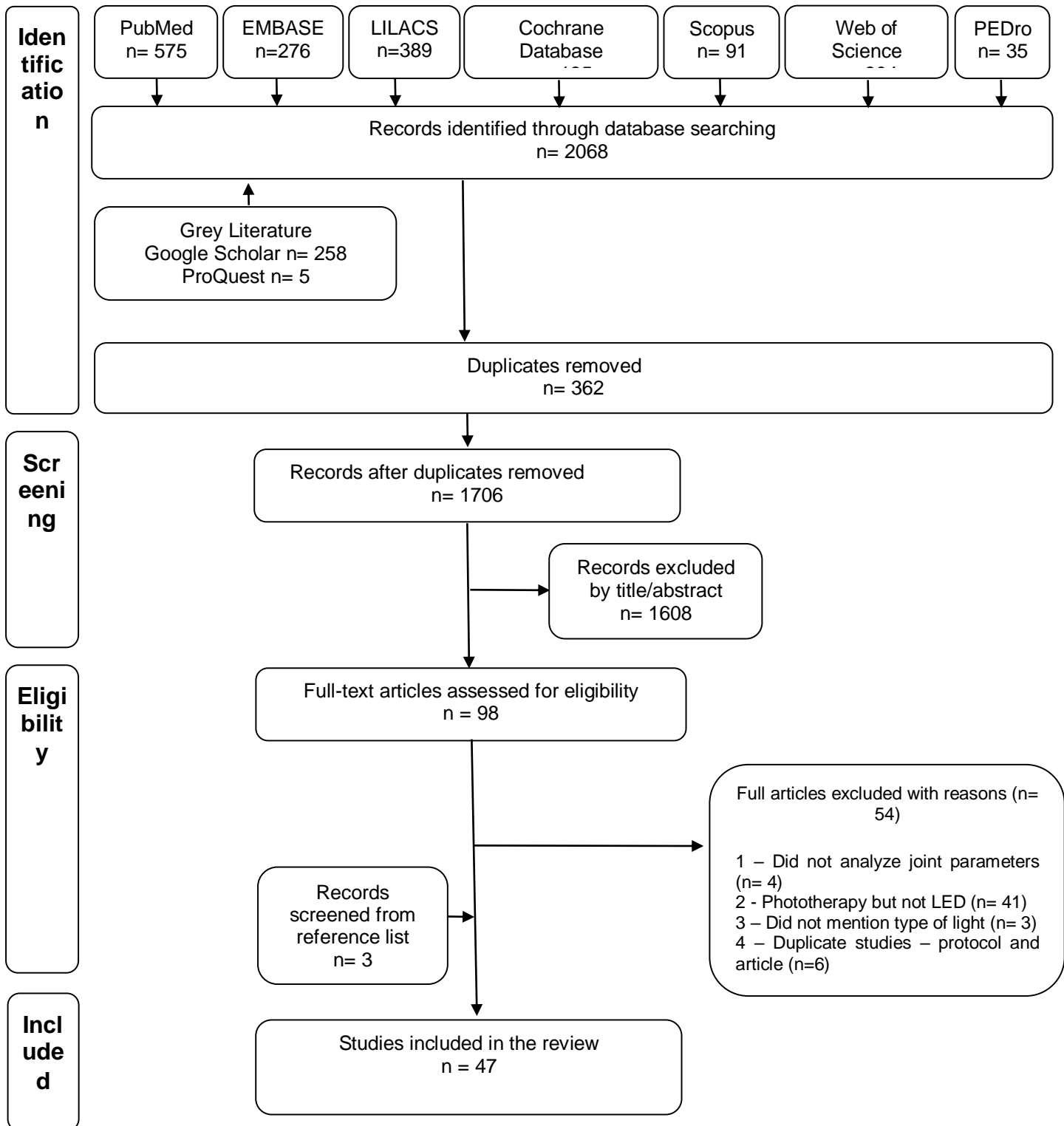


Table 1: Summary of included studies

Type of study	Study ID (Author/Year)	Country	Methods				Key Findings	Jadad Scale Score	
			Sample	Assessed joint/ application site	Intervention	Comparison (s)			Outcome (s)
<i>In vitro</i>	Meng et al., 2020 [31]	China	Synoviocytes - Human fibroblast-like (MH7A cells)	NA	Red LED (630nm; 13J/cm ² ; 300sec) Red LED (630nm; 26J/cm ² ; 600sec) Red LED (630nm; 39J/cm ² ; 900sec) *interventions was performed with vs without TNF- α Frequency: Four times per day (3-hour interval)/Two consecutive days	NI (with vs without TNF- α)	1. MH7A cell viability 2. IL 1 β , 6, 8, 10 and MMP-3 concentration 3. PI3K/AKT/mTOR concentration	1. Favours all LEDs (NS) with or without TNF- α vs NI 2. Favours LED 39 J/cm ² without TNF- α (irregular between IL) 3. Favours LED 39 J/cm ² with TNF- α	NA
<i>In vitro</i>	Neupane et al., 2010 [32]	Nepal	Lymphocytes Human blood samples - With RA - Without RA	NA	Cluster of 10 diodes IR LED (850nm) only Cluster (same) + Methotrexate Frequency: One application of cluster lasting 24 consecutive hours	Methotrexate only NI + non-Methotrexate	Viable inflamed lymphocyte count	Favours LED + Methotrexate (with RA samples especially) vs all groups	NA
<i>In vitro</i>	Seo et al., 2014 [33]	South Korea	Fibroblasts NZ White rabbits ACL ligament	NA	Red LED (630nm; 7.9mW/cm ² ; 9.5J/cm ² ; 1200sec) Green LED (530nm; 9.8mW/cm ² ; 8J/cm ² ; 1200sec) Blue LED (460nm; 45mW/cm ² ; 27J/cm ² ; 600sec) Frequency: Once per day/ Three consecutive days	NI	Cell Proliferation TGF- β 1, collagen 1 and IGF-1Expression Extracellular matrix synthesis Actin and integrin expression	Favours red=green LED vs blue=NI (majority of the outcomes) Unfavours blue LED on collagen 1, actin and integrin (cytotoxic)	NA
<i>In vitro</i>	Zeng et al., 2017 [34]	China	Chondrosarcoma – Cell Line SW1353 - With IL- 1 β - With TNF- α	NA	Red LED (632nm; 4mW/cm ² ; 1800sec) Frequency: Once per day/ Three consecutive days	NI	Survival and Death rates Cellular proliferation MMP-3 and MMP-13 expression	Favours LED (all outcomes) in both models of inflammation (IL- 1 β and TNF- α) vs NI	NA
Animal study (Dissertation)	Carlos, 2011 [35]	Brazil	100 Wistar rats Arthritis model Zymosan-induced	Knee/ Knee	Red LED (635nm; 96mW; 0.8cm ² ; 2.5J/cm ² ; 21sec; 1 point) (control vs arthritis model) Red LASER (680nm; 10mW; 0.04cm ² ; 2.5J/cm ² ; 10sec; 1 point) (control vs arthritis model) Frequency: Three applications: Immediately, 1 and 2-hour after Zymosan injection	NI + arthritis model DEX + arthritis model NI + no model	Leukocyte count Histological analysis MMP – 9 IL-1 and IL-6 concentration	Favours any treatment vs NI on leukocyte count, histological analysis and MMP-9 Favours LASER=DEX vs NI, but unfavours LED on IL (increased)	NA
Animal study (Thesis)	Castro, 2014 [36]	Brazil	45 Wistar rats TMD model Carregenin-induced	TMJ/ TMJ	IR LED (850nm; 100mW; 0.5cm ² ; 0.2W/cm ² ; 20J/cm ² ; 100sec) IR LASER (780nm; 70mW; 0.04cm ² ; 1.75W/cm ² ; 250J/cm ² ; 143sec) Frequency: Once per day/48-h interval/ 1, 2 or 4 applications (subgroups)	NI + TMD model	1. Inflammatory Profile 2. Collagen deposition 3. Histomorphometric analysis	1. Favours LASER=LED vs NI 2. Favours LASER vs LED=NI 3. Favours LED=LASER vs NI	NA
Animal study (Thesis)	Chen, 2015 [40]	USA	C57BL/6 wild vs IL10 knockout mice Arthritis model <i>Borrelia burgdorferi</i>	Ankle (?) / Hind Paw	Red LED (670nm; 25mW/cm ² ; 4.5J/cm ² ; 180sec) IR LED (830nm, 50mW/cm ² , 4.5J/cm ² ; 90sec) Frequency: Phase 1: Once per day/Between day 8 – 14 after injection/ Phase 2: Once per day/Between day 2 – 7 after injection	NI + arthritis model	1.Measurement of edema 2.IL-17 concentration 3.IFN- γ concentration 4.Antibody production	1. IL10 > wild/NS (irradiated vs NI) 2. IL10 > wild/Favours Red vs NI (IL)/ IR NS (wild) but unfavours (IL) 3. IL10 > wild/Favours IR vs others 3. Unfavour Red vs NI (IL10 mice) 4. Favours Red + Unfavours IR	NA
Animal study	De Castro et al., 2015a [42]	Brazil	30 (or 45?) Wistar rats TMD model Carregenin-induced	TMJ/ TMJ	IR LED (850nm; 0.5cm ² ; 0.2mW/cm ² ; 10 (ou 20?) J/cm ² ; 100sec) Frequency: One application on the 2nd day after induction + 2 on the 3rd + 3 on the 7th.	NI + TMD model	1. Inflammation Profile 2. Collagen deposition 3. Histomorphometric analysis	1. NS 2. NS 3. Favours LED vs NI	NA
Animal study	De Castro et al., 2015b [41]	Brazil	45 Wistar rats TMD model Carregenin-induced	TMJ/ TMJ	IR LED (850nm; 10J; 100mW; 0.5cm ² ; 20J/cm ² ; 100sec) + inflammation model IR LASER (80 nm; 10J; 70mW; 0.04cm ² ; 250 J/cm ² ; 143sec) + inflammation model Frequency: One application on the 2nd day after induction + 2 on the 3rd + 3 on the 7th.	NI + TMD model	1. Inflammatory Profile 2. Collagen deposition 3. Histomorphometric analysis	1. NS 2. Favours LASER vs others 3. Favours LED = LASER vs NI	NA
Animal study	Ei-Bialy et al., 2015 [43]	Canada	36 Sprague-Dawley rats Arthritis model Zymosan-induced	TMJ/ Mandibular condyles	Red LED (655nm; 10mW/cm ² ; 6J/cm ² ; 10min) Red LED (655nm; 10mW/cm ² ; 6J/cm ² ; 10min) + FA Red LASER (655nm; 6J/cm ² ; 10min) Red LASER (655nm; 6J/cm ² ; 10min) + FA Frequency: Once per day/28 days	FA only Control (no treatment)	1. Mandibular growth 2. Histomorphometric analysis 3. Computerized microtomography	1. Favours LED and LED + FA 2. Favours LED and LASER 3. NS	NA

Animal study	Kuboyama & Abiko, 2012 [37]	Japan	(n ?) Lewis rats Arthritis model Collagen-induced	Knee/ Knee (?)	IR LED (840nm; 4mW/cm ² ; 2J/cm ² ; 500sec) Frequency: Once per day/Thrice per week/Two weeks (time between induction and start of treatment?)	NI + Arthritis model NI + no model	Expression of the MCP-1 gene Immunohistochemical analysis RT-PCR analysis	Favours LED vs NI (all outcomes)	NA
Animal study	Kuboyama et al., 2014 [24]	Japan	20 DBA/1LacJ mice Arthritis model Collagen-induced	Hind Paw/ Hind Paw	Yellow LED (570nm; 5J/cm ² ; 500sec) IR LED (940nm; 5J/cm ² ; 500sec) Frequency: Once per day/Thrice per week/Eight weeks (time between induction and start of treatment?)	NI + Arthritis model NI + no model	1. Measurement of edema 2. TNF- α concentration 3. IL-1 β concentration 4. IL-6 concentration 5. MMP-3 concentration	1. Favours LED 940nm vs 570nm 2. Favours LED 940nm vs all the others 3. Favours LED 940nm vs all the others 4. Favours Yellow= IR LED vs NI 5. Favours LED 940nm vs all the others	NA
Animal study	Martins et al., 2016 [72]	Brazil	40 Swiss mice Inflammatory pain model CFA-induced	Hind limb / Hind limb	IR LED (950nm; 80mW/cm ² ; 1J/cm ² ; 13sec) IR LED (950nm; 80mW/cm ² ; 2J/cm ² ; 25sec) IR LED (950nm, 80mW/cm ² , 4J/cm ² ; 50sec) Frequency: Once per day/Five consecutive days (started 24h after induction)	NI + CFA NI + non-CFA	1. Mechanical hyperalgesia (measured 0.5h after each application of LED) 2. Measurement of edema	1. Favours LED 2 = 4 vs 1 2. NS	NA
			30 Swiss mice Same model		IR LED (2J/cm ² ; 25sec) Frequency: Once per day/14 (?) consecutive days (started 24h after induction?)	NI + CFA NI + non-CFA	3. Thermal hyperalgesia (measured 0.5 h after application of LED on days 5, 7 and 14 after induction) 4a. Concentration of IL-10 4b. Concentration of TNF- α and IL-1 β 5. Concentration of carbonyl proteins 6. Thiobarbituric acid reactive species 7. Concentration of SOD and CAT	3. Favours LED (14th day) 4a. Favours LED (chronic=Increased) 4b. NS 5. Favours LED (acute phase) 6. Favours LED (acute and chronic) 7. Favours LED (acute and chronic)	
			*acute phase: same day of injection *chronic phase: 5th day after injection		IR LED (2J/cm ² ; 25sec) + CFA + saline IR LED (same dose) + CFA + naloxone Frequency: Once per day/Five consecutive days (started 24h after induction)	NI + CFA + saline NI + CFA + naloxone	8. Mechanical hyperalgesia hyperalgesia (measured 0.5 h after application of LED on days 5, 7 and 14 after induction)	8. Pre-administration of naloxone significantly (p<0.05) prevented the effect of LED against mechanical hyperalgesia induced by CFA.	
			32 Swiss mice Same model		IR LED (2J/cm ² ; 25sec) + CFA + saline IR LED (2J/cm ² ; 25sec) + CFA + fucoidin Frequency: Once per day/Five consecutive days (started 24h after induction)	NI + CFA + saline NI + CFA + fucoidin	9. Mechanical hyperalgesia	9. Pre-administration of fucoidin (p <0.05) prevents the analgesic effect of LED against mechanical hyperalgesia induced by CFA.	
Animal study	Morais et al., 2010 [44]	Brazil	90 Wistar rats Arthritis model Zymosan-induced	Knee/ Knee	Red LED (628nm; 20mW; 0.8cm ² ; 2.5J/cm ² ; 100sec) Red LASER (685nm; 20mW; 0.8cm ² ; 2.5J/cm ² ; 100sec) IR LASER (830nm; 20mW; 0.8 cm ² ; 2.5J/cm ² ; 100sec) Frequency: Three applications: immediatly, 1 and 2 h after induction.	DEX + arthritis model	1. Measurement of edema 2. Vascular permeability 3. Joint hyperalgesia	1. Favours DEX vs all the others 1. Favours Red=IR vs LED=NI 2. Favours DEX=LASERS vs LED=NI 3. Favours DEX=LASERS vs LED=NI	NA
Animal study	Trevisan et al., 2020 [39]	Brazil	20 Wistar rats Knee osteoarthritis model ACL transection-induced	Knee/ Knee	IR LED (850nm; 0.5cm ² ; 0.4mW/cm ² ; 6J; 30sec) Frequency: Once per day/Thrice a week/Four weeks (started on the 4th week after induction)	NI + osteoarthritis model	1. Gait analysis 2. Histological analysis 3. Immunohistochemical analysis	1. NS 2. Favours LED vs NI 3. Favours LED vs NI	NA
Animal study	Oshima et al., 2011 [20]	USA	14 New Zealand White rabbits Knee osteoarthritis model ACL transection-induced	Knee/ Knee	Cluster of ? diodes: Red + IR LED (630 and 870nm; 44cm ² ; 2.4 J/cm ² ; 600sec) Frequency: Once per day/Five consecutive days (started 24h after induction)	NI + osteoarthritis model	1. Macroscopic morphology of the femoral surface 2. Expression of mRNA 3. Type II collagen expression 4. Expression of TNF- α	1. Favours LED vs NI 2. NS 3. Favours LED vs NI 4. Favours LED vs NI	NA
Clinical Protocol	Biasotto-Gonzalez, 2016 [45]	Brazil	30 (female) TMD	TMJ/ Masseter and temporalis muscle bilaterally	Cluster of 9 diodes (39.27 J per point - parameters not specified): 1 super pulsed LASER (905 nm) + 4 red LED (670 nm) + 4 IR LED (875 nm); Frequency: Six applications	Sham phototherapy	Pain Scale Mandibular ROM Electromyographic activity of the masseter and temporalis muscles	NA	NA

Clinical Protocol	Bussadori, 2018 [46]	Brazil	33 (both sexes) TMD	TMJ/ TMJ + Masseter and temporalis muscle bilaterally	Cluster of 36 diodes (3,5mW per LED; 4,45mW/cm ² ; 5,35J/cm ² ; 14,13cm ² ; 75,6J; ? sec, 36 points): 18 red LEDs (660nm) + 18 IR LEDs (850nm) Frequency: Six nonconsecutive applications / Two weeks	NI Sham phototherapy	Pain Scale Mandibular ROM Electromyographic activity of the masseter and temporalis muscles	NA	NA
Clinical Protocol	Coelho et al., 2014 [12]	Brazil	? (both sexes) Knee osteoarthritis bilaterally	Knee/ medial, lateral and posterior quadrant of the knee	Cluster of 9 diodes (39,3J per quadrant; 900sec in each quadrant; ? points): 1 super pulsed LASER (905nm; 1mW; 0,44cm ²) + 4 IR LED (875nm; 70mW; 4cm ²) + 4 red LED (670nm; 60mW; 4cm ²); + Combined exercise protocol (aerobic and resistance) Frequency: Three times a week / Eight weeks / Twenty-four sessions in total	Sham phototherapy + exercise protocol Exercise protocol only	Lower Extremity Functional Scale Osteoarthritis Questionnaire (WOMAC) Pain Scale Quality of live scale Balance Evaluation Muscle strength of quadriceps and gluteus medius Pressure pain threshold Knee ROM Functional mobility Functional reach test	NA	NA
Clinical Protocol	Gomes, 2020 [47]	Brazil	60 (female) Knee osteoarthritis unilaterally	Knee/ not informed	Mesh composed of 50 IR LEDs (unspecified parameters and moment of application) + EPBFR Frequency: Twelve weeks / ? sessions in total	Sham phototherapy + EPBFR EPBFR only	Osteoarthritis Questionnaire (WOMAC) Functional Mobility Functional capacity for sitting and standing Pain Scale Pressure pain threshold Skin temperature Maximum isometric voluntary contraction (quadriceps and middle gluteus)	NA	NA
Clinical Protocol	Langella et al., 2018 [48]	Brazil	80 (both sexes) TMD	TMJ/ TMJ + Masseter and temporalis muscle	IR LED (780nm; 108J; 5mW; 130cm ² ; 0,8J/cm ² ; 1,38mW/cm ² ; 600sec; 36 points) Frequency: Twice a week / Four weeks	IR LASER (780nm; 108J; 60mW; 130cm ² ; 0,8J/cm ² ; 1,38mW/cm ² ; 600sec; 3 points) Frequency: same as LED	Pain Scale Maximum vertical mandibular movement	NA	NA
Clinical Protocol	Paolillo, 2013 [49]	Brazil	30 (both sexes) TMD	TMJ/ TMJ + Masseter and temporalis muscle	Red LED (630nm; 18J/cm ² ; 150mW; 0,5cm ² ; 60sec; 5 points) IR LED (850nm; 18J/cm ² ; 150mW; 0,5cm ² ; 60sec; 5 points) Frequency: Four weeks / Eight sessions in total	IR LASER (780nm; 105 J/cm ² ; 150mW; 0,5cm ² ; 60sec; 5 points) Frequency: Four weeks / Eight sessions in total	Pain Scale Mandibular ROM	NA	NA
Clinical Protocol	Sousa et al., 2019 [50]	Brazil	33 (both sexes) TMD	TMJ/ TMJ + Masseter and temporalis muscle	Cluster of 36 diodes (75,6J per point; 126mW; 4,45mW/cm ² per point; 5,35J/cm ² ; 14,13cm ² ; 1200sec): 18 red LEDs (660nm) + 18 IR LEDs (850nm) Frequency: Thrice a week / Two weeks / Six sessions in total	NI Sham phototherapy	Pain Scale Mandibular ROM Electromyographic activity of the masseter and temporalis muscles	NA	NA
Clinical Protocol	Weber, 2020 [51]	USA	120 (both sexes) TMD	TMJ/ not informed	LASER THOR system (780nm; 108J; 5mW; 0,8J/cm ² ; 1,38mW/cm ² ; 600sec; 36 points): 1 IR laser (810nm; 1000mW) + Cluster of 69 diodes: 34 red LEDs (660nm; 10 mW) and 35 IR LEDs (850nm, 30 mW) + 1 IR laser (810nm; 200 mW) Frequency: not informed	Sham phototherapy	Pain Scale	NA	NA
Clinical Study Case report	Costa et al., 2017 [52]	Brazil	1 (female) Articular and muscular TMD	TMJ/ TMJ + muscles + others	IR LED (880nm; 0,03W; 7J/cm ² ; 70sec) Frequency: Once a week/ Four weeks	None	1. Pain Scale 2. Mandibular ROM 3. Quality of life questionnaire (SF-36)	1. Improved (50% reduction) 2. Improved (7 mm without pain) 3. Improved (in 4 domains)	NA

Clinical Study RCT (Abstract)	Dincher & Carroll, 2012 [53]	United Kingdom	29 (both sexes?) TMD	TMJ / TMJ and neck	Cluster de 69 diodos (J?): 34 red LEDs (660nm) + 35 IR LEDs (850nm) (50mW/cm ² , 1.2 J per point, 3J/cm ²) + Cluster of x diodes (J?): 5 IR LASER (810nm, 1W, 25W/cm ² , 150J/cm ²) + IR LASER (810nm, 200mW, 5W/cm ² , 150J/cm ²) Frequency: Two - Three weeks / Five sessions in total	Sham phototherapy	1. Pain scale 2. Quality of life questionnaire (SF-36)	1. Favours phototherapy vs sham 2. Favours phototherapy vs sham (physical and mental scores)	2 points
Clinical Study Quasi-experimental	Foley et al., 2016 [54]	USA	65 college athletes (both sexes?) / Various sports Different acute injuries (sprains, strains, ligament damage, tendinitis and contusions)	On the injury site	IR LED (830nm, 50mW/cm ² , 60J/cm ² ; 1200sec) Frequency: 3 consecutive days + 3 days with no irradiation/ Two cycles or until "marked improvement" on pain was observed	None	1. Pain scale 2. Time to return to sport 3. Subjective satisfaction survey	1. Improved 2. Improved 3. 78% satisfaction with treatment	0 points
Clinical Study RCT (Abstract)	Gavish et al., 2020 [60]	Israel	26 (both sexes) Anterior knee pain Combat soldiers and frontier police officers	Knee/ Knee	Clusters: 660&850nm 2.5Hz LED cluster, 50mW/cm ² [stimulation]; 810nm continuous beam, laser-cluster 6W/cm ² [analgesia] or laser-pointer 4.75W/cm ² [trigger points] + Conventional physiotherapy Frequency: twice a week	Sham phototherapy + Conventional physiotherapy	1. Pain Scale 2. Functionality scale (Kujala)	1. Favours phototherapy vs sham 2. Favours phototherapy vs sham	3 points
Clinical Study RCT	Goats et al., 1996 [56]	England	35 (both sexes) Rheumatoid arthritis	Knee/ knee and metatarsophalangeal joints	Cluster 46 diodes: 1 IR LASER (820nm, 15mW) + 45 superluminous diodes (660-950nm, 925mW) Total: 8.1J/cm ² ; 240sec Frequency: Twice a week / Four weeks	Sham phototherapy	1. Knee ROM 2. Suprapatellar edema Morning stiffness 3. Walking Speed 4. Pain Scale 5. HAQ Disability Index 6. Hematological and serological indicators	1. NS 2. NS 3. NS 4. NS 5. NS 6. NS 7. NS	4 points
Clinical Study RCT	Gomes et al., 2018 [57]	Brazil	60 (both sexes) Knee osteoarthritis	Knee/ Knee	Cluster of 9 diodes (23.55 J): 1 Superpulsed LASER (905 nm, 2.25mW/cm ² , 0.12J/cm ²) 4 IR LEDs (875 nm, 77.76 mW/cm ² , 4.68 J/cm ²) 4 red LEDs (640 nm, 66.64 mW/cm ² , 4J/cm ²) Frequency: Twice a week / Five weeks + Exercise protocol	Sham phototherapy + Exercise protocol Exercise protocol only	1. Osteoarthritis Questionnaire (WOMAC) 2. Functional lower extremity scale 3. Numerical pain scale 4. Pressure pain threshold 5. Muscle strength 6. Balance (functional reach test)	1. NS 2. NS 3. Favours photo + exercise vs others 4. NS 5. NS 6. NS	5 points
Clinical Study RCT	Herpich et al., 2018 [59]	Brazil	60 (female) TMD	TMJ/ Temporal and masseter muscles	Cluster of 9 diodes: 1 superpulsed LASER (905 nm) + 4 LEDs (640 nm) + 4 LEDs (875 nm): Group A: cluster with 2.62 J/point; Group B: cluster with 5.24 J/point; Group C: cluster with 7.86 J/point Frequency: One session only (20, 40 or 60 s)	Group D: Sham phototherapy	1. Pain Scale 2. Pressure pain threshold 3. Maximum vertical mandibular movement 4. Electromyographic activity	1. Favours A = B = C vs D 2. NS 3. NS 4. NS	5 points
Clinical Study RCT (Thesis)	Herpich, 2018 [58]	Brazil	30 (female) TMD	TMJ/ Temporal and masseter muscles (extraoral)	Cluster of 9 diodes: (39,27 J per point/ 10 points total) 1 super pulsed laser (905 nm) + 4 LEDs (640 nm) + 4 LEDs (875 nm) Frequency: Thrice a week / Two weeks	Sham phototherapy	1. Pain Scale 2. Maximum vertical mandibular movement	1. Favours phototherapy vs sham 2. NS	5 points
Clinical Study RCT	Herpich et al., 2020 [25]	Brazil	30 (female) TMD	TMJ/ Pterygoid muscle (intraoral)	Cluster of 9 diodes (99.67 J/cm ²): 1 superpulsed LASER (905 nm) + 4 LED (640 nm) + 4 LED (875 nm) Frequency: Thrice a week/Two weeks	Sham phototherapy	1. Pressure Pain Threshold 2. Functionality 3. Mandibular ROM	1. Favours phototherapy vs Sham 2. Favours phototherapy vs Sham 3. NS	5 points
Clinical Study Case report (Abstract)	Johnson & Bulkow, 2005 [60]	USA	1 (female) Knee osteoarthritis	Knee/ Knee	Cluster 5 diodes: 2 Superluminescent LED (870nm, 2J/min, 10J per point) + 3 LASER (6J/min, 99mW, 10J per point) Frequency: Once per day/Thrice a week/ Two weeks + Conventional physiotherapy	None	1. Pain Assessment 2. Functional mobility	1. Improved 2. Improved	NA

Clinical Study Quasi-experimental	Kelemetova et al., 2016 [61]	Russia	55 (both sexes)	Shoulder/ Shoulder	LED (600nm, 10min) + convencional physiotherapy LED (600nm, 20min) + convencional physiotherapy Frequency: not informed	NI + Convencional physiotherapy? (Not presented in results topic)	1. Pain Scale 2. Shoulder ROM 3. Hospital anxiety and depression scale 4. Serum fibrin and prothrombin levels 5. Partially activated thromboplastin time 6. Pulse wave pletismography	1. Favours LED 10 = 20 min 2. Favours LED 10 min 3. Favours LED 10 = 20 min 4. Favours LED 10 = 20 min 5. Favours LED 10 = 20 min 6. NS	0 points
Clinical Study RCT	Leal-Junior et al., 2014 [62]	Brazil	86 (both sexes)	Knee/ Knee + popliteal fossa + inguinal lymph nodes + nerve root of L2-L4	Knee Joint site: Cluster 12 diode for 180sec 4 superpulsed LASER (905nm, 11.36mW/cm ² , 3J) 4 red LEDs (640nm, 66.64mW/cm ² , 10.8J) 4 IR LEDs (875nm, 77.76mW/cm ² , 12.6J) + Other sites: cluster 9 diodes for 60sec 1 superpulsed LASER (905nm, 5.68mW/cm ² , 0.15J) 4 red LEDs (640nm, 66.64mW/cm ² , 3.6J) 4 IR LEDs (875nm, 77.76mW/cm ² , 4.2J) Frequency: thrice a week/four weeks	Sham phototherapy Conventional treatment (physiotherapy or chiropractic)	1. Pain Scale 2. Quality of life questionnaire (SF-36)	1. Favours photo (after 10th application + follow up phase) vs sham 2. Favours photo (physical aspects) vs sham	5 points
Clinical Study RCT	Panhoca et al., 2013 [63]	Brazil	30 (both sexes)	TMJ/ TMJ + Temporalis + masseter muscles	Red LED (630nm, 150mW, 300mW/cm ² , 18J/cm ² , 9J per spot, 60sec) IR LED (850nm, 150mW, 300mW/cm ² , 18J/cm ² , 9J per spot, 60sec) Frequency: twice a week/four weeks	IR LASER (780nm, 70mW, 1.7W/cm ² , 105J/cm ² , 4.2J per spot, 60sec)	1. Pain Scale 2. Mandibular ROM 3. Subcutaneous temperature (Safety evaluation on ex-vivo tissue)	1. Favours LEDs = LASER 2. Favours LEDs = LASER 3. Red > IR but both safe for use	5 points
Clinical Study Retrospective Cohort	Pinheiro et al., 2013 [64]	Brazil	271 (both sexes)	TMJ/ TMJ	Phototherapy: LASER (red or IR, 40 or 70mW) AND/OR LED (150mW) as determined by the professional. The phototherapy equipment, wavelength, energy density, and application time varied among the individuals Frequency: cycles of 12 sessions – number of cycles was determined by the professional on a case by case basis.	None	1. Pain assessment	Asymptomatic = 39.8% (association of wavelengths – non specified) Improved = 24% Symptomatic = 36.2%	0 points
Clinical Study RCT	Prianti et al., 2018 [65]	Brazil	40 (male)	Ankle/ Ankle	LED (627nm, 0.06W, 10J, 0.05W/cm ² , 10J/cm ² , 167sec) Frequency: Once a day/Six consecutive days + PRICE Protocol	Sham phototherapy + PRICE Protocol	1. Pain Scale 2. Pain Questionnaire (McGill) 3. Measurement of joint edema	1. Favours LED vs sham 2. Favours LED vs sham 3. Favours LED vs sham	4 points

Abbreviations: ACL = anterior cruciate ligament; CFA = Complete Freund's Adjuvant; DEX = dexamethasone; EPBFR= exercise program with blood flow restriction; FA= functional appliances (anterior bite jumping appliances); HAQ = Health Assessment Questionnaire Disability Index; IL= interleukine; IP= intraperitoneal; IR= infra-red; MMP = Matrix Metalloproteinase; NA = not applicable; NI = non-irradiated; NS = no statistically significant difference; RA= rheumatoid arthritis; RCT = randomized controlled trial; ROM= range of motion; TMD = Temporomandibular dysfunction; TMJ = Temporomandibular Joint; vs = versus; WOMAC = Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index.

DISCUSSION

In summary, 7 clinical trials were found that verified the effects of LED on the TMJ and 8 on other joints. In addition, 8 clinical protocols, 12 experimental studies and 4 *in vitro* studies were also included; as well as 8 reviews on the topic. Most of the included and analyzed studies had positive responses on the results when using LED as a therapeutic modality. Alone or combined with another type of PBM; or associated with medication, conventional physiotherapy or exercise protocol.

In vitro studies

Four *in vitro* studies were included [31–34]: all used LED diodes focused directly on the cells to be treated and compared the results with control groups (no treatment).

The cells used in the study conducted by Meng et al. [31] were synoviocytes similar to human fibroblasts (MH7A). They were divided into 8 groups: control (not irradiated); LED (13 J/cm² - 5 min); LED (26 J/cm² - 10min); and LED (39 J/cm² - 15min). Each one was divided into subgroups: with and without the addition of TNF- α . For all of them, LED used was 630nm, calibrated at 44.06mW/cm² continuously, applied 4 times a day for 2 days. Cell viability, cell proliferation and migration, concentration of interleukins 1 β , 6, 8, 10 and MMP-3, and concentration of extracellular proteins (PI3K/AKT/mTOR) were evaluated. As result, they obtained a significant difference in all outcomes, with at least one of the tested doses, 26 and 39 J/cm² with TNF- α being the most significant.

In a similar study, Zeng et al. [34] also used red LED (630nm, 4mW/cm², 30min) and evaluated cell proliferation and expression of MMP-3 and MMP-13, but using stimulated human chondrosarcoma cells (SW1353) with IL-1 β or TNF- α . Despite carrying out only 1 application per day for 3 days, just like Meng et al. [31] they obtained favorable results for LED with both IL-1 β and TNF- α , which can be beneficial in the remodeling of articular cartilage when applied to patients in order to prevent osteoclasts.

Neupane et al. [32] divided their study into two stages. In the first stage, they used skin and muscles of goats and chickens, of different thicknesses, to determine the depth of penetration of the LED in different tissue samples. After the application of the infrared (850nm), red (660nm), yellow (590nm) and white (450 and 550nm) LEDs, it was concluded that the infrared LED had the highest penetration and the

lowest dispersion of all tested LEDs. Therefore, in the second stage of the study, they compared the efficacy of a plate containing 10 infrared LED diodes (850nm, 6-8hrs of exposure), with and without Methotrexate, on normal or inflamed lymphocytes collected from individuals with and without rheumatoid arthritis. As a result, the number of lymphocytes before and after the application of LED, plus Methotrexate, has decreased significantly, thus reducing the risk of inflammation in the joints.

In order to compare LEDs of different wavelengths, Seo et al. [33] applied a red LED (630 nm, 7,9 mW/cm², 9,5 J/cm²), a green LED (530nm, 9,8 mW/cm², 8 J/cm²) and a blue LED (460 nm, 45 mW/cm², 27 J/cm²) in fibroblasts of the anterior cruciate ligament of New Zealand white rabbits. Applications occurred once a day, for 3 consecutive days. Outcomes included cell proliferation; expression of TGF- β 1, collagen 1 and IGF-1; synthesis of extracellular matrix; and actin and integrin expression. In all of them, the red and green LEDs were significant, but there was no difference after applying the blue LED.

Despite the variability of the parameters, in general, phototherapy using LED promoted pro-regenerative and anti-inflammatory effects at cellular level, both when used alone, as well as, when used with medications. However, studies *ex vivo* regarding the depth of penetration in joints were not found, only in animal muscles.

Animal studies

Twelve animal studies were included - 8 of them used rats [35–37, 39, 41–44], 3 used mice [24, 40, 72], and 1 used rabbits as a disease model [20]. Regarding the type of light used: 3 studies used only LED [37, 39, 42], 2 compared different types of LED [24, 40], 1 used the same LED with different dosages [72], 1 used LED cluster [20], and 5 compared LED with LASER [35, 36, 41, 43, 71]. All studies used a control group, a placebo group, or an active control for comparison purposes.

As mentioned, 3 articles used only LED as a source of phototherapy. De Castro [42] induced TMD through carrageenan in Wistar rats, and treated them with LED (850nm, 1cm² of irradiated area, 0,2 mW/cm², 20 J/cm², 100 sec) on the joint every 48 hrs, starting 24 hrs after induction, until the seventh day. Subsequently, she performed histomorphometric analyzes and compared it with the control group. Kuboyama and Abiko [37] induced rheumatoid arthritis through type 2 collagen in Lewis rats, and treated them with LED (continuous, 840 nm, 4mW/cm², 500sec, 2 J/cm²) at 8 cm from the knee, 3 sessions per week, for 2 weeks. Its outcomes were immunohistochemical analysis, MCP-1 gene expression, and RT-PCR analysis.

Finally, Trevisan et al. [39] induced osteoarthritis in Wistar rats, and applied LED (850 nm, 0,5cm², 30sec, 0,4mW/cm², 6J) continuously on the animals' knees. Its outcomes were gait analysis, histological analysis and immunohistochemical analysis. In all studies, for all outcomes (with the exception of gait analysis), the LED proved to be statistically significant when compared to control group.

In order to compare the effects of the same type of LED with different dosages, Martins et al. [72] subjected 40 mice to behavioral hyperalgesia and divided them into 5 groups: LED (950 nm, 80mW/cm², 13sec, 1 J/cm²); LED (950 nm, 80mW/cm², 25sec, 2 J/cm²); LED (950 nm, 80mW/cm², 50sec, 4 J/cm²); CFA and control. Phototherapy was applied once a day for 5 days, and evaluations were performed on days 5, 7 and 14 after CFA injection, 30 minutes after treatment. As a result, they obtained no significant difference in the variables of paw edema and in the concentration of TNF- α and IL1- β . However, there was significance for the other variables: concentration of antioxidant enzymes and carbonyl proteins (2J/cm² - in the acute phase), thermal hyperalgesia and concentration of IL-10 (2 J/cm² - in the chronic phase), concentration of species reactive to thiobarbituric acid (2 J/cm² - in the acute and chronic phase), and mechanical hyperalgesia (4J/cm² - in the acute and chronic phase).

In turn, Oshima et al. [20] used a cluster with two types of LED (630 and 870 nm, 2,4 J/cm², 44cm² of treated area) in 14 rabbits subjected to osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament section. LED stimulation lasted 10 minutes, 5 times a week, for 5 weeks. They evaluated the macroscopic morphology of the femoral surface, and the expression of mRNA, type II collagen and TNF- α . With the exception of mRNA expression, the other variables showed significant differences when comparing the LED group with the control group.

Unlike Oshima et al. [20], Kuboyama et al. [24] compared the effects of the green LED (570nm, 500sec, 5 J/cm²) with the infrared LED (940nm, 500sec, 5 J/cm²) in relation to control groups. For this, they applied phototherapy 3 times a week for 5 weeks on the knees of mice submitted to collagen-induced rheumatoid arthritis. Both the green and the infrared LEDs significantly reduced joint swelling, and the infrared LEDs also reduced serum levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and MMP-3; concluding that irradiation with LED, mainly infrared, was effective in inhibiting inflammatory reactions caused by rheumatoid arthritis.

Despite also comparing different types of LEDs, Chen [40] chose to use the red LED (670 nm, 25 mW/cm², 4,5 J/cm²) and the infrared (830 nm, 50 mW/cm², 4,5 J/cm²) for 7 consecutive days in mice infected with *B. burgdorferi* (Lyme arthritis) in the hind paw. As a result, there was no difference regarding the edema variable; but there was significance in IL-17 and IFN- γ concentrations for LEDs 830nm and 670nm respectively; besides the production of antibodies has been increased by the 670nm LED.

In order to compare different types of PBM, Castro [36] and De Castro et al. [41] used LED (850 nm, 100mW, 0,5cm², 0,2W/cm², 20 J/cm², 100sec) and LASER (780 nm, 70mW, 0,04cm², 1,75W/cm², 250 J/cm², 143sec) in Wistar rats with loadenin-induced temporomandibular joint dysfunction - TMD. Phototherapies were applied to the inflammation induction site, and started 24 hours after it, being repeated at intervals of 48 hours during the experimental periods of 2, 3 and 7 days, totaling 3 applications. After the analysis of inflammatory profile (without significant difference), histomorphometric (favorable for LASER and LED) and collagen deposition (favorable for LASER), it was concluded that both therapies caused positive effects in reducing the inflammation in the temporomandibular joint -TMJ.

Likewise, Carlos [35] verified the effects of LED (635 nm, 96mW, 0,8cm², 2,5 J/cm²) and those of LASER (680 nm, 10mW, 0,04cm², 2,5 J/cm²) applied to Wistar rats. However, the inflammation was induced through Zymosan in the knee joint; and the control group used Dexamethasone (4 mg/kg). In total, there were 3 phototherapy applications that occurred immediately after, 1 and 2 hours after Zymosan injection; the number of points was not informed. The outcomes were leukocyte count, IL-1 and IL-6 concentration and histopathological analysis. All results were favorable for LASER and Dexamethasone, and leukocyte count and histopathology were favorable for LED.

As in the previous study, Morais et al. [44] also induced arthritis in Wistar rats through Zimosan, and used Dexamethasone (4 mg/kg) as a control group. However, 3 groups of PBM was conducted: LED (628 nm, 20mW, 100sec, 0,8cm², 2,5 J/cm²), LASER (685 nm, 20mW, 100sec, 0,8cm², 2,5 J/cm²) and LASER (830 nm, 20mW, 100sec, 0,8cm², 2,5 J/cm²). The frequency and times of phototherapy application were the same as in the previous study. For all outcomes (edema, vascular permeability and joint hyperalgesia) only the LASER group showed statistical significance.

Finally, El-bialy et al. [43] aimed to compare the effects of PBM and anterior bite jumping appliances (also known as functional appliances [FAs]) on the mandibular growth of Sprague-Dawley rats. For this, they separated the rats into 6 groups: LED (655nm, 10mW/cm², 6 J/cm², 10min), LED + FA, LASER (655 nm, 6 J/cm²), LASER + FA, FA and control. The applications occurred once a day for 28 days. As a result, the LED and the LED + FA group showed an increase in all condylar tissue parameters compared to the other groups, and greater stimulation of mandibular growth compared to the groups treated with LASER.

In general, the majority of the studies focused on histomorfometric parameters of knee and TM joints in murine models of osteoarthritis. There were divergent conclusions regarding the anti inflammatory effects of LED therapy compared to LASER therapy in the hind limb joints. It would be important that future studies provide a full description of: the exactly joint that was treated (not just “hind limb”); the number of points and local of their applications; and how long after induction the treatment was started.

Clinical protocols

Eight clinical protocols were included: 2 of them aim to treat knee osteoarthritis [12, 47], and the other 6 aim to treat Temporomandibular joint dysfunction (TMD) [45, 46, 48–51]. In two of these protocols [46, 50], a Cluster apparatus of 18 red LEDs (660nm) and 18 infrared LEDs (850 nm) - 4,45 mW/cm² per point; 5,35 J/cm²; 1200 seconds; 75,6 J per point; and total irradiated energy 453,6 J in continuous mode; applied 3 times a week for 2 weeks, will be applied in the temporomandibular joint regions and in the regions of the masseter and temporal muscles. Both will divide their samples into 3 groups: active phototherapy, placebo phototherapy and control; and assess mandibular range of motion (ROM), pain and electrical activity of masseter and temporal muscles. The use of PBM with infrared and red LEDs is expected to reduce pain and improve joint function in patients with TMD, thus improving general conditions of patients.

In a similar protocol, Biasotto-Gonzalez [45] will use the same population, evaluate the same outcomes, and is expected to have the same response regarding the general conditions of patients. However, the phototherapy device will be a Cluster of 9 diodes (39,27 J per point, and the aperture size of device is 4 cm²): 1 LASER diode (905nm), 4 LED diodes (670nm) and 4 LED diodes (875nm).

Coelho et al. [12], although also using a 9-diode cluster (1000 Hz; 300sec; 39,3 J per quadrant, in 3 quadrants of the knee), will study individuals with knee osteoarthritis, and will associate PBM with a pre-established exercise protocol, lasting 45 to 60 minutes, 3 times a week for 8 weeks. The comparison groups will be an exercise protocol in addition to placebo phototherapy, and another one with only the exercise protocol. The outcomes will be: balance, muscle strength of the quadriceps and middle gluteus, pain-to-pressure threshold, knee ROM, functional mobility and functional reach test. It was not informed when the PBM will be held; however, the hypothesis is that the combination of therapies will improve the functionality and quality of life of the participants.

Also studying individuals with knee osteoarthritis, Gomes [47] will research the effects of a mesh of 50 infrared LEDs (parameters and location of application not informed) applied on the quadriceps muscle and knee joint, associated with an exercise program with blood flow restriction (EPBFR) lasting 12 weeks. This restriction will be performed through an occlusion cuff applied to the proximal part of the muscle during the exercises. The comparative groups will be EPBFR, and EPBFR associated with placebo phototherapy. The pressure pain threshold, skin temperature, maximal voluntary isometric contraction of the quadriceps and middle gluteus muscles, osteoarthritis questionnaire (WOMAC) and functional mobility will be evaluated. The justification for the use of EPBFR was not informed.

In other protocols, the aim is to study TMJ. Langella et al. [48] designed a comparative study between two sources of PBM: LASER (780nm; 60mW of power; 600sec; 3 points of application; 108J of total energy, 0,8 J/cm²; 1,38mW/cm² of irradiance) and LED (780nm; 5mW of power; 600sec; 36 points of application; 108J of total energy, 0,8J/cm²; 1,38mW/cm² of irradiance). Both will be applied twice a week for 8 weeks, in the region of TMJ, masseter and temporalis muscles. Maximum vertical mandibular movement and pain will be assessed. It is expected that, after the application of PBM, there will be improvement in pain and orofacial function.

Paolilo [49], in turn, will compare the effects of the red LED (630nm, 60sec and 18 J/cm²) and the infrared LED (850nm, 60sec and 18 J/cm²) with those of the LASER (780nm, 60sec and 105 J/cm²). For both sources, the output power will be 150mW and the head area will be 0,5 cm². Five points will be applied on TMJ, masseter and temporal muscles, for 8 sessions, and will be assessed on the level of pain and the mandibular ROM.

Weber [51] will treat individuals with TMD with the LASER THOR System, which includes: a LASER (810 nm; 200 mW); a LASER cluster (810 nm; 1000mW); and a set of 34 LEDs (660 nm; 10 mW) and 35 LEDs (850 nm, 30 mW). The level of pain will be assessed using a numerical rating scale (NRS), and the results will be compared with those in the placebo group. The hypothesis is that the LASER will promote analgesia and tissue repair, while the LED will reduce diffuse inflammation.

It is clear, therefore, that several studies aiming to investigate the effects of complex devices on knee joint and TMJ pathologies are in progress. Although studies with cluster devices are needed, it is still important to standardize the radiation dosimetry separately.

Clinical trials

Fifteen clinical trials were included: 7 applied PBM to the TMJ [25, 52, 53, 58, 59, 63, 64], 5 applied to the knee [55–57, 60, 62], 1 on the shoulder [61], 1 in the ankle [65], and 1 in several joints [54]. Three studies used only LED as a treatment [52, 54, 61], 1 compared LED with LASER [63], 1 used LED associated with the PRICE protocol [65], 4 used the cluster of 9 diodes [25, 57–59], 4 used other types of cluster [53, 55, 56, 62], 1 used superluminescent diodes [60], and 1 used LASER or LED according to the individuality of the patient [64]. Regarding the analysis of the quality of the included studies carried out using the Jadad Scale, the average score of the articles was 2,76 points, indicating a poor methodological quality.

Using only LED as a source of light, Costa et al. [52] wrote a case study describing the story of a young woman who had severe orofacial pain and decreased mouth opening, lasting more than 6 months. She was diagnosed with TMD of muscle and joint origin, and treated with continuous LED (880nm, 70sec, 0,03W, 7J/cm²) once a week for 4 weeks. The application was performed around the TMJ, in the external auditory canal, and in the temporal and masseter muscles, totaling 6 points. After treatment, they obtained an improvement in the pain scale, in the mandibular ROM and in the quality of life questionnaire (SF-36).

Another study that used only LED as treatment was that of Foley et al. [54], who applied LED (830nm, 20min, 50 mW/cm², 60J/cm²) in 65 university athletes with different types of acute injury (sprains, strains, ligament damage, tendonitis and bruises). The place of application of the PBM, as well as the number of sessions performed, depended on the type of injury that each athlete has had. There was no control group for statistical comparison. The variables analyzed were: pain scale,

time to return to sport and satisfaction survey. In all of them, the LED therapy was favorable, including the satisfaction survey, where 78,5% of the athletes reported to approve the therapy. However, due to the lack of a comparative group, very different injury types included, nonstandard dosimetry and the presence of subjective outcomes, the results obtained in this study are not striking, requiring further studies with more methodological rigor to prove them.

In turn, Kelemetova et al. [61] divided 55 individuals with ischemic post-stroke shoulder arthropathy into 3 groups: LED (600nm, 10 min), LED (600nm, 20min) and placebo. Other parameters of phototherapy have not been described. The results showed a significant reduction in pain severity (for LEDs 10 and 20min), increased shoulder ROM (LED 10min), decreased severity of anxiety and depression (LED 10 and 20min), mild hypocoagulation effect (LED 10 and 20min) and improved blood circulation in the paretic limb (LED 10 and 20min). There was no difference in the pulmonary function test. As it is the only study that applied LED to the shoulder joint, in addition to being an injury mechanism different from the rheumatic processes adopted in other studies, it would be interesting if there were more studies in this area.

Using LED associated with PRICE protocol (protection, rest, ice, compression and elevation), Prianti et al. [65] divided 40 individuals, with acute ankle sprains (grade II inversion), into 2 groups: LED (627nm, 0,06W, 167sec, 10J, 0,05W/cm², 10J/cm²) and placebo; and both of them performed PRICE protocol. LED group was treated for 6 days, and assessments were performed on the 1st, 3rd and 6th days using a visual analogue pain scale, the McGill Pain Questionnaire and volumetry. For all of these outcomes, the treatment with LED resulted in a significant reduction when compared to PRICE plus placebo of LED.

Pinheiro et al. [64] included 271 individuals diagnosed with TMD and treated them with LASER (red or/and infrared, 40 or 70mW) or LED (150mW). Phototherapy equipment, wavelength, energy density and application time varied between participants. There was no comparison group, and only the pain was evaluated, obtaining positive results in favours of LASER association (red and infrared).

Also studying TMD, Panhoca et al. [63] divided 30 participants into 3 groups, according to the PBM received: red LED (630 nm, 150mW, 300mW / cm², 18J / cm², 9J per point, 60sec), Infrared LED (850nm, 150mW, 300 mW/cm², 18 J/cm², 9J per point, 60sec) and LASER (780nm, 70mW, 1,7 W/cm², 105 J/cm², 4,2J per point,

60sec). Five points were irradiated in the TMJ, masseter and temporal muscles; twice a week for 4 weeks. As a result, there was an improvement in the pain scale and in the mandibular ROM in the 3 groups but with no difference between them, and changes in the subcutaneous temperature in the LEDs groups; concluding that the three forms of PBM are effective for the analyzed outcomes.

In addition to the previous studies, Dincher & Carroll [53] compared different types of phototherapy in the same treatment, using in the active PBM group a Cluster of 69 LEDs (34 diodes of 660 nm, 35 diodes of 850nm; 50 mW/cm², 1,2 J per point, 3 J/cm²), a LASER (810 nm, 200 mW, 30 sec, 5 W/cm², 150 J/cm²), and a LASER cluster (5 diodes of 810 nm, 1 W, 25 W/cm², 150 J/cm²). The group used for comparison was placebo phototherapy. They applied to the TMJ and trigger points on the neck of 29 individuals diagnosed with chronic TMD. After treatment, there was a statistical difference between the placebo and active PBM groups regarding the quality of life of patients with TMD in favour of the active PBM group, and both groups achieved improvement in the level of pain with no statistical difference between them.

Likewise, using more than one type of associated light, Herpich et al. [59] recruited 60 individuals diagnosed with TMD of muscular origin and treated with different doses of cluster of 9 diodes - 1 super pulsed LASER (905nm), 4 LED diodes (640nm) and 4 LED diodes (875nm): 2,62 J/point; 5,24 J/point, 7,86 J/point and placebo. The outcomes were pain scale, pressure to pain threshold, mandibular ROM and electromyographic activity of the masseter and temporal muscles. As a result, they obtained significance on the pain scale for groups 2,62, 5,24 and 7,86 J/point. There was no difference in the other variables.

Also about this, Herpich [58] and Herpich et al. [25] included in their study 60 and 30 women diagnosed with TMD, respectively, treated with a cluster of 9 diodes - 1 super pulsed LASER (905nm), 4 LED diodes (670nm) and 4 LED diodes (875nm). In contrast, while Herpich [58] applied on the temporal and masseter muscles (extraoral – 9,81 J/cm²) and the lateral pterygoid muscle (intraoral – 99,67 J/cm²); Herpich et al. [25] applied only to the intraoral pterygoid (99,67 J/cm²). Both achieved favorable results for the cluster in terms of pain threshold, pressure and functionality, but not on mandibular ROM.

Again on cluster, but applied to different joints, Goats et al. [56] treated 35 individuals with rheumatoid arthritis as a sample. After focusing the cluster (240sec,

8,1 J/cm²): 1 LASER diode (820nm, 15mW) and 45 superluminescent diodes (660-950nm, 105mW) on the knee and metatarsophalangeal joints, assessed knee ROM, morning stiffness, walking speed, pain scale, HAQ disability index, and hematological and serological indicators, in none of them was found a significant difference after application between groups.

Gomes et al. [57], in turn, applied to individuals with knee osteoarthritis an exercise protocol added to the 9-diode cluster (23.55 J): 1 superpulsed diode LASER (905 nm, 2,25mW/cm², 0,12J/cm²), 4 LEDs (875 nm, 77,76 mW/cm², 4,68 J/cm²) and 4 LEDs (640 nm, 66,64 mW/cm², 4J/cm²). The comparison groups were an exercise protocol, and exercises added to placebo phototherapy. With that, they obtained significance regarding the variable pain scale in the group exercises + cluster, but there was no difference in the other variables: osteoarthritis questionnaire (WOMAC), lower extremity functional scale, pressure pain threshold, muscle strength and balance.

Similarly, Gavish et al. (60) used conventional physiotherapy associated with the LED cluster (660 and 850nm, 50m W/cm²) in combat soldiers and border police officers with pain in the anterior knee region. Their comparison group consisted of conventional physical therapy associated with a placebo phototherapy. Both on the pain scale and on the functionality scale (Kujala), the physical therapy group associated with LED shows the difference; therefore, it is a useful therapy modality in anterior knee pain.

Another article that associated conventional physiotherapy with PBM was Johnson & Bulkow [60], using 2 superluminescent diodes (870nm, 2 J/min, 10J per point) + 3 LASER diodes (6 J/min, 99mW, 10J per point) in a geriatric patient with bilateral knee osteoarthritis. After application, the patient improved joint mobility and pain, not having achieved this effect only with conventional physiotherapy.

Finally, Leal-Junior et al. [62] used conventional treatment (physiotherapy or chiropractic) and placebo phototherapy as comparison groups, and applied 2 different phototherapy devices to 86 individuals with non-specific knee pain. On the pain site the cluster was used with 4 super-pulsed LASER diodes (905 nm, 11,36mW/cm², 3J), 4 red LEDs (640 nm, 66,64mW/cm², 10,8J) and 4 infrared LEDs (875nm, 77,76mW/cm², 12,6J) for 180 seconds. And in the adjacent locations, cluster with 1 super-pulsed LASER diode (905 nm, 5,68mW/cm², 0,15J), 4 red LEDs (640 nm, 66,64mW/cm², 3,6J) and 4 infrared LEDs (875nm, 77,76mW/cm², 4,2J) for 60

seconds. It was concluded that the combination of super-pulsed LASER, red and infrared LEDs was effective in decreasing pain and improving quality of life in patients with knee pain.

In summary, the most studied joints were the knee and TMJ, with a wide range of equipment, doses and outcomes, making their comparison very difficult. In TMD, although phototherapy seems to be favorable for pain control, most studies were carried out by the same group, and it is interesting that other study groups replicate the method used. Apparently there was little response regarding improvement in knee joint pain; however, in addition to the differences in doses already mentioned, the underlying pathologies were also different, which deserves further investigation. Still, the effects of phototherapy on shoulder pathologies has not been sufficiently studied. In the ankle joint, it seemed favorable when studied about sprains, but in common pathologies such as gouty arthritis, no studies were found.

Future research could focus on finding out the cause of the lack of benefits: inadequate dosimetry, insufficient number of applications or light reaching at the affected site, given that the depth of penetration of irradiation into articular tissues has not yet been proven *ex vivo*.

Narrative reviews

In total, 5 narrative reviews were included [14, 18, 26, 66, 67], which due to their descriptive nature, were not intended to confirm the efficacy of PBM therapy. De Freitas & Hamblin [26] addressed the mechanisms of molecular, cellular and tissue action of PBM, and concluded that PBM can regulate many biological processes (such as cell viability, cell proliferation and apoptosis) and these processes are dependent on molecules such as protein kinase C, protein kinase B, tyrosine kinases Src and interleukin-8 or 1a. In addition, they found out that the effects of light on cell proliferation can be stimulators at low fluences or inhibitors at higher doses; that the applications are numerous; and that the results depend a lot on the parameters used, most of them positive in relation to the outcome.

Also describing the mechanisms of action and applications of PBM, but specifically addressing the anti-inflammatory effects, Hamblin [14] stated that the cell signaling pathways responsible for the anti-inflammatory action of PBM are not yet fully elucidated, but that it is already a consensus about of the local reduction of edema, and the reduction of oxidative stress markers and pro-inflammatory cytokines. In the discussion topic, the author also described several studies that have

shown, among other things, reductions in reactive species of nitrogen and prostaglandins in various animal models, suggesting that PBM can reduce inflammation in different tissues such as brain, wounds, lungs and spinal medulla.

Heiskanen & Hamblin [18] aimed to analyse studies that compare PBM performed with LASER and with LED. The conclusion was that: LASER is the most used device in clinical practice and research, but that non-coherent light sources such as LED also have therapeutic potential, in addition to advantages as: the ability to irradiate a large area of tissue at once and the convenience for home use (no risk of retinal injury). However, they highlighted that in order to compare the two light sources one should guarantee that the beam of a LED is identical to the beam of a LASER which is very difficult to do. So, according to them, this equivalence is the most controversial topic in the field of PBM today.

In turn, Liu et al. [67] addressed the homeostatic function of PBM, such as the influence of low-intensity PBM on circadian rhythms, heart rate and autonomic nervous system activity. They obtained a similar number of positive and negative studies, and found an association of function-specific homeostasis (FSH) with the result obtained with phototherapy.

Finally, Ailioaie & Litscher [66] described the application of PBM in arthritis in children and adults, and found that the effectiveness of the therapy depends a lot on the medical evaluation and the inflammatory state of the patient, being generally beneficial. Therefore, they concluded that PBM represents a good treatment option for arthritis, as it offers economic advantages in relation to drug therapy, with a faster and more positive response to treatment, in addition to having no side effects.

Systematic reviews

Three systematic reviews were included in this scoping review: 1 included studies that used stem cells submitted to PBM application [70]; 1 included studies that used PBM devices at home for non-aesthetic applications [69]; and 1 included studies that used PBM in patients with osteoarthritis older than 50 years [68].

In order to assess the capacity of stem cell proliferation through stimulation with LASER or LED therapy, Khorsandi et al. [70] investigated articles written in English published until April 2019 in 4 electronic databases, and obtained 49 studies eligible for evaluation. These demonstrated that red and near infrared light is absorbed by the mitochondrial respiratory chain, resulting in increased production of reactive oxygen species, nitric oxide, adenosine triphosphate and cyclic adenosine

monophosphate. These changes, in turn, initiate cell proliferation and induce the signal cascade effect. The authors, therefore, concluded that PBM (in general) can be a useful tool for future advances in tissue engineering and cell therapy, with no difference between those types of light.

Gavish & Houreld [69] conducted a systematic review of the literature on PBM devices for home use, for non-aesthetic applications with a minimum frequency of 3 times a week. After a systematic literature search, carried out in December 2017 on PubMed and Embase databases without language or date restrictions, 11 studies were included. In these, the devices were applied for pain, cognitive dysfunction, wound healing, diabetic macular edema and post-procedure side effects. Above all, near infrared and pulsed LED devices were used, with dosages ranging from 4 to 50 J/cm² of total energy density per session. Although the authors concluded in favor of home devices, the variability of the design, diseases and devices used make it difficult to confirm the effectiveness of the therapies.

In turn, Bridges et al. [68] evaluated the effectiveness of PBM, including LASER, LED and superluminous diodes to manage osteoarthritis in aging and older adults. A search in PubMed and CINAHL databases was carried out including articles written in English that were published between 2008 and 2018. Twenty-two randomized clinical trials were included, 20 of which studied knee osteoarthritis, 1 hand osteoarthritis and 1 hip arthroplasty. There were numerous comparisons of PBM with other types of therapies, which made the meta-analysis unfeasible. Although the risk of bias of the RCTs included was graded from 3 to 10 (PEDro Scale), it was concluded, that in most of them, the outcomes were favorable to PBM when compared to placebo or control, especially regarding pain, function and quality of life. But when compared to exercises, the results varied from study to study. The topic about recommendations was very interesting, and included that in future researches authors should describe precisely the parameters and forms of application used and also should focus in clarify the best dosage from LASER and from LED so, after that, they would be properly compared.

LIMITATION

There is a lack of uniformity in the nomenclature that describes the type of light used among articles published in this field. Thus, references may not have been found due to this variance, despite the complexity of the search strategy used in this scoping review.

CONCLUSION

After analyzing the extent of literature on the use of LED in joint pathologies, it was possible to conclude that research in this area is still incipient. They did not answer about the depth of light penetration in the joint tissue, nor did they clarify the best dosimetry for the use of LED alone. Furthermore, the effect of LED has been tested mainly in TMJ and knee, with few studies in other joints (such as hands or ankles) and other types of rheumatic diseases (such as gouty arthritis). Although promising in in vitro and animal studies, when it presents non-significant results in humans, it is difficult to identify the cause of the lack of effect (penetration, dosimetry, follow-up time?). Thus, future studies should focus on answering more elementary aspects about the LED effect when used alone in different joints.

REFERENCES

1. Wong R, Davis A, Badley E, et al (2010) Prevalence of arthritis and rheumatic diseases around the world: A growing burden and implications for health care needs. *Model Care Arthritis, Bone Jt Dis* 1–110
2. Franco-Micheloni A, Fernandes G, Gonçalves D, Camparis C (2015) Temporomandibular Disorders in a Young Adolescent Brazilian Population: Epidemiologic Characterization and Associated Factors. *J Oral Facial Pain Headache* 29:242–249. <https://doi.org/10.11607/ofph.1262>
3. Pacifici M, Koyama E, Shibukawa Y, et al (2006) Cellular and molecular mechanisms of synovial joint and articular cartilage formation. *Ann N Y Acad Sci* 1068:74–86. <https://doi.org/10.1196/annals.1346.010>
4. Lee SJ, Atala A, Yoo JJ (2016) In situ tissue regeneration: Host cell recruitment and biomaterial design. Elsevier
5. Khan IM, Redman SN, Williams R, et al (2007) The development of synovial joints. In: *Current Topics in Developmental Biology*. pp 1–36
6. Tanaka Y (2020) Rheumatoid arthritis. *Inflamm Regen* 40:20. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00133-8>
7. Akram M, Daniyal M, Sultana S, et al (2021) Traditional and modern management strategies for rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 512:142–155. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.11.003>
8. Herrera-Valencia A, Ruiz-Muñoz M, Martin-Martin J, et al (2020) Efficacy of

- manual therapy in temporomandibular joint disorders and its medium-and long-term effects on pain and maximum mouth opening: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 9:3404. <https://doi.org/10.3390/jcm9113404>
9. Lindler BN, Long KE, Taylor NA, Lei W (2020) Use of herbal medications for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Medicines* 7:67. <https://doi.org/10.3390/medicines7110067>
 10. Chou P-C, Chu H-Y (2018) Clinical efficacy of acupuncture on rheumatoid arthritis and associated mechanisms: a systemic review. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2018:1–21. <https://doi.org/10.1155/2018/8596918>
 11. Shen B, Sun Q, Chen H, et al (2019) Effects of moxibustion on pain behaviors in patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 98:e16413. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016413>
 12. Coelho C de F, Leal-Junior ECP, Biasotto-Gonzalez DA, et al (2014) Effectiveness of phototherapy incorporated into an exercise program for osteoarthritis of the knee: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:221. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-221>
 13. Tunér J, Hosseinpour S, Fekrazad R (2019) Photobiomodulation in temporomandibular disorders. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg* 37:826–836. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4705>
 14. Hamblin MR (2017) Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys* 4:337–361. <https://doi.org/10.3934/biophy.2017.3.337>
 15. Jang H, Lee H (2012) Meta-analysis of pain relief effects by laser irradiation on joint areas. *Photomed Laser Surg* 30:1–13. <https://doi.org/10.1089/pho.2012.3240>
 16. Welch AJ, Torres JH, Cheong WF (1989) Laser physics and laser-tissue interaction. *Texas Hear Inst J* 16:141–9
 17. Chung H, Dai T, Sharma SK, et al (2012) The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng* 40:516–533. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>
 18. Heiskanen V, Hamblin MR (2018) Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? *Photochem Photobiol Sci* 17:1003–1017. <https://doi.org/10.1039/C8PP00176F>
 19. Nambi G (2020) Does low level laser therapy has effects on inflammatory

- biomarkers IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-13 in osteoarthritis of rat models—a systemic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03124-w>
20. Oshima Y, Coutts RD, Badlani NM, et al (2011) Effect of light-emitting diode (LED) therapy on the development of osteoarthritis (OA) in a rabbit model. *Biomed Pharmacother* 65:224–229. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.02.011>
 21. Fekrazad R, Asefi S, Allahdadi M, Kalhori KAM (2016) Effect of photobiomodulation on mesenchymal stem cells. *Photomed Laser Surg* 34:533–542. <https://doi.org/10.1089/pho.2015.4029>
 22. Balbinot G, Schuch CP, Nascimento PS do, et al (2019) Photobiomodulation therapy partially restores cartilage integrity and reduces chronic pain behavior in a rat model of osteoarthritis: involvement of spinal glial modulation. *Cartilage* 1–13. <https://doi.org/10.1177/1947603519876338>
 23. Hamblin MR (2013) Can osteoarthritis be treated with light? *Arthritis Res Ther* 15:120. <https://doi.org/10.1186/ar4354>
 24. Kuboyama N, Ohta M, Sato Y, Abiko Y (2014) Anti-inflammatory activities of light emitting diode irradiation on collagen-induced arthritis in mice (a secondary publication). *Laser Ther* 23:191–199. <https://doi.org/10.5978/islsm.14-OR-15>
 25. Herpich CM, Leal-Junior ECP, Politti F, et al (2020) Intraoral photobiomodulation diminishes pain and improves functioning in women with temporomandibular disorder: a randomized, sham-controlled, double-blind clinical trial. *Lasers Med Sci* 35:439–445. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02841-1>
 26. de Freitas LF, Hamblin MR (2016) Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron* 22:348–364. <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2016.2561201>
 27. Xavier M, David DR, de Souza RA, et al (2010) Anti-inflammatory effects of low-level light emitting diode therapy on achilles tendinitis in rats. *Lasers Surg Med* 42:553–558. <https://doi.org/10.1002/lsm.20896>
 28. Peters M, Godfrey C, McInerney P, et al (2020) Chapter 11: Scoping reviews. In: *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI
 29. Page M, Moher D, Bossuyt P, et al (2020) PRISMA 2020 explanation and

- elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews
30. Halpern SH, Douglas MJ (2005) Appendix: Jadad scale for reporting randomized controlled trials. *Evidence-based Obstet Anesth* 237–8
 31. Meng C, Xia Q, Wu H, et al (2020) Photobiomodulation with 630-nm LED radiation inhibits the proliferation of human synoviocyte MH7A cells possibly via TRPV4/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Lasers Med Sci*. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-02977-5>
 32. Neupane J, Ghimire S, Shakya S, et al (2010) Effect of light emitting diodes in the photodynamic therapy of rheumatoid arthritis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 7:44–49. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2009.12.006>
 33. Seo Y-K, Park J-K, Song C, Kwon S-Y (2014) Comparison of light-emitting diode wavelength on activity and migration of rabbit ACL cells. *Lasers Med Sci* 29:245–255. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1322-5>
 34. Zeng C, Guo Z, Zhang F, et al (2007) Effect of LED irradiation on the expression of MMP-3 and MMP-13 in SW1353 cells in vitro. In: *Fifth International Conference on Photonics and Imaging in Biology and Medicine*. pp 653423-653423–6
 35. Carlos FP (2011) Estudo da fototerapia de baixa potência no modelo de inflamação aguda induzida no joelho de ratos
 36. Castro ICV de (2014) Avaliação da utilização das fototerapias Laser (λ 780 nm) e LED (λ 850 \pm 10 nm) no processo inflamatório induzido por carragenina na articulação temporomandibular de rato
 37. Kuboyama N, Abiko Y (2012) Reduction of monocyte chemoattractant protein-1 expression in rheumatoid arthritis rat joints with light-emitting diode phototherapy. *Laser Ther* 21:177–181. <https://doi.org/10.5978/islsm.12-OR08>
 38. Martins DF, Turnes BL, Cidral-Filho FJ, et al (2016) Light-emitting diode therapy reduces persistent inflammatory pain: role of interleucin 10 and antioxidant enzymes. *Neuroscience* 324:485–495. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.035>
 39. Trevisan ES, Martignago CCS, Assis L, et al (2020) Effectiveness of LED photobiomodulation therapy on treatment with knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 99:725–732. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001408>
 40. Chen F (2015) Effects of 670 nm and 830 nm light on the immune response to *Borrelia burgdorferi*. The University of Wisconsin - Milwaukee

41. de Castro IC V, Rosa CB, Carvalho CM, et al (2015) Assessment of LED (λ 850 \pm 10 nm) phototherapy in the inflammatory process of rat's TMJ induced by carrageenan. In: Mechanisms for Low-Light Therapy X. p 93090J
42. de Castro IC V., Rosa CB, Carvalho CM, et al (2015) Assessment of different energy delivery settings in laser and LED phototherapies in the inflammatory process of rat's TMJ induced by carrageenan. *Lasers Med Sci* 30:2105–2113. <https://doi.org/10.1007/s10103-015-1748-z>
43. El-Bialy T, Alhadlaq A, Felemban N, et al (2015) The effect of light-emitting diode and laser on mandibular growth in rats. *Angle Orthod* 85:233–238. <https://doi.org/10.2319/030914-170.1>
44. Morais NCR, Barbosa AM, Vale ML, et al (2010) Anti-inflammatory effect of low-level laser and light-emitting diode in zymosan-induced arthritis. *Photomed Laser Surg* 28:227–232. <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2422>
45. Biasotto-Gonzalez DA (2016) Photobiomodulation in the masseter and temporal in patients with temporomandibular joint dysfunction
46. Bussadori SK (2018) Photobiomodulation with red and infrared LED device for temporomandibular dysfunction
47. Gomes CAF de P (2020) Incorporation of photobiomodulation therapy in an exercise program with blood flow restriction for knee osteoarthritis
48. Langella LG, Silva PFC, Costa-Santos L, et al (2018) Photobiomodulation versus light-emitting diode (LED) therapy in the treatment of temporomandibular disorder: Study protocol for a randomized, controlled clinical trial. *Trials* 19:71. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2444-7>
49. Paolillo FR (2013) Analgesic effects of LED light on temporomandibular disorders
50. Sousa DFM de, Gonçalves MLL, Politti F, et al (2019) Photobiomodulation with simultaneous use of red and infrared light emitting diodes in the treatment of temporomandibular disorder. *Medicine (Baltimore)* 98:e14391. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014391>
51. Weber E, Aguirre M, Ribeiro-Dasilva M (2020) Photobiomodulation for the management of temporomandibular disorder pain
52. Costa DR, Costa DR, Pessoa DR, et al (2017) Efeito da terapia LED na disfunção temporomandibular: estudo de caso. *Sci Med (Porto Alegre)* 27:ID25872

53. Dincher ME, Carroll JD (2012) LLLT four step treatment method for pain reduction in temporomandibular joint dysfunction. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 9:S16
54. Foley J, Vasily DB, Bradle J, et al (2016) 830 nm light-emitting diode (LED) phototherapy significantly reduced return-to-play in injured university athletes: a pilot study. *Laser Ther* 25:35–42. <https://doi.org/10.5978/islsm.16-OR-03>
55. Gavish L, Spizer E, Friedman I, et al (2020) Photobiomodulation in addition to physiotherapy for overuse anterior knee pain in combat soldiers: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Lasers Med Sci* 35:284
56. Goats GC, Hunter JA, Flett E, Stirling A (1996) Low intensity laser and phototherapy for rheumatoid arthritis. *Physiotherapy* 82:311–320
57. Gomes CAF d. P, Leal-Junior ECP, Dibai-Filho A V., et al (2018) Incorporation of photobiomodulation therapy into a therapeutic exercise program for knee osteoarthritis: A placebo-controlled, randomized, clinical trial. *Lasers Surg Med* 50:819–828. <https://doi.org/10.1002/lsm.22939>
58. Herpich CM (2018) Aplicação da fotobiomodulação no controle da dor em mulheres com disfunção temporomandibular: ensaio clínico randomizado e duplo-cego
59. Herpich CM, Leal-Junior ECP, Gomes CAF de P, et al (2018) Immediate and short-term effects of phototherapy on pain, muscle activity, and joint mobility in women with temporomandibular disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Disabil Rehabil* 40:2318–2324. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1336648>
60. Johnson S, Bulkow B (2005) Treatment of arthritic knee pain using phototherapy: a case study. *J Geriatr Phys Ther* 28:118–119. <https://doi.org/10.1519/00139143-200512000-00035>
61. Kelemetova AH, Savin AA, Pshenichnikova V V, et al (2016) Photomatrix LED therapy in patients with post-stroke arthropathy of the shoulder joint. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii Im SS Korsakova* 116:20. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161166120-24>
62. Leal-Junior ECP, Johnson DS, Saltmarche A, Demchak T (2014) Adjunctive use of combination of super-pulsed laser and light-emitting diodes phototherapy on nonspecific knee pain: double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci* 29:1839–1847. <https://doi.org/10.1007/s10103->

- 014-1592-6
63. Panhoca VH, de Fatima Zanirato Lizarelli R, Nunez SC, et al (2015) Comparative clinical study of light analgesic effect on temporomandibular disorder (TMD) using red and infrared led therapy. *Lasers Med Sci* 30:815–822. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1444-9>
 64. Pinheiro ALB, Marques AMC, Carvalho CM, et al (2013) Influence of wavelength on the outcome of the treatment of TMJ disorders: TMDS. In: *Mechanisms for Low-Light Therapy VIII*. p 85690J
 65. Prianti B de M, Novello GF, Prianti T de SM, et al (2018) Evaluation of the therapeutic effects of led ($\lambda 627 \pm 10$ nm) on the initial phase of ankle sprain treatment: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* 33:1031–1038. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2460-6>
 66. Ailioaie LM, Litscher G (2020) Molecular and cellular mechanisms of arthritis in children and adults: New perspectives on applied photobiomodulation. *Int J Mol Sci* 21:6565. <https://doi.org/10.3390/ijms21186565>
 67. Liu TC, Liu R, Zhu L, et al (2009) Homeostatic photobiomodulation. *Front Optoelectron China* 2:1–8. <https://doi.org/10.1007/s12200-009-0010-3>
 68. Bridges M, Hilliard J, Chui K (2020) Effects of light therapy on osteoarthritis and its sequelae in aging and older adults. *Top Geriatr Rehabil* 36:11–37. <https://doi.org/10.1097/TGR.0000000000000251>
 69. Gavish L, Houreld NN (2018) Therapeutic efficacy of home-use photobiomodulation devices: A systematic literature review. *Photomed Laser Surg* 37:. <https://doi.org/10.1089/pho.2018.4512>
 70. Khorsandi K, Hosseinzadeh R, Abrahamse H, Fekrazad R (2020) Biological responses of stem cells to photobiomodulation therapy. *Curr Stem Cell Res Ther* 15:400–413. <https://doi.org/10.2174/1574888X15666200204123722>
 71. de Moraes NCR, Barbosa AM, Vale ML, et al (2010) Anti-inflammatory effect of low-level laser and light-emitting diode in zymosan-induced arthritis. *Photomed Laser Surg* 28:227–232. <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2422>
 72. Martins DF, Turnes BL, Cidral-Filho FJ, et al (2016) Light-emitting diode therapy reduces persistent inflammatory pain: role of interleukin 10 and antioxidant enzymes. *Neuroscience* 324:485–95. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.035>

APPENDIX 1 – Search strategy

Search Strategy	Results
1.PUBMED	
("low level light therapy"[MeSH Terms] OR "low level light therapy"[All Fields] OR "Low-Level Light Therapies"[All Fields] OR "LLLT"[All Fields] OR "photobiomodulation"[All Fields] OR "photobiostimulation"[All Fields] OR "LED therapy"[All Fields] OR "LED therapies"[All Fields] OR "light-emitting diode therapy"[All Fields] OR ("light emitting"[All Fields] AND ("diode"[All Fields] OR "diodes"[All Fields])) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])) OR "Photobiomodulation Therapy"[All Fields] OR "Photobiomodulation Therapies"[All Fields] OR "PBMT"[All Fields] OR "light-emitting diode phototherapy"[All Fields] OR ("light emitting"[All Fields] AND ("diode"[All Fields] OR "diodes"[All Fields])) AND ("phototherapy"[MeSH Terms] OR "phototherapy"[All Fields] OR "phototherapies"[All Fields])) OR "LED phototherapy"[All Fields] OR "light emitting diode irradiation"[All Fields] OR "LED irradiation"[All Fields] OR "Green LED"[All Fields] OR "blue LED"[All Fields] OR "red LED"[All Fields] OR (("amber"[MeSH Terms] OR "amber"[All Fields] OR "ambers"[All Fields]) AND "led"[All Fields]) OR ("infra red"[All Fields] AND "led"[All Fields]) OR "light-emitting diode LED"[All Fields] OR "low-energy light therapy"[All Fields]) AND ("Joints"[MeSH Terms] OR "Joints"[All Fields] OR "joint"[All Fields] OR "Articular Cartilage"[All Fields] OR "Articular Cartilages"[All Fields] OR "cartilage, articular"[MeSH Terms] OR "Cartilage"[MeSH Terms] OR "Cartilage"[All Fields] OR "Cartilages"[All Fields] OR "Joint Diseases"[MeSH Terms] OR "Joint Diseases"[All Fields] OR "joint disease"[All Fields] OR "Arthropathies"[All Fields] OR "Arthropathy"[All Fields] OR "knee"[All Fields] OR "knees"[All Fields] OR "hip"[All Fields] OR "hips"[All Fields] OR "Articulation Disorders"[All Fields] OR "ankle"[All Fields] OR "ankles"[All Fields] OR "Temporomandibular Joint"[All Fields] OR "gristle"[All Fields] OR "synov*" [All Fields] OR "Articulation Disorders"[MeSH Terms] OR "synovial membrane"[MeSH Terms] OR "synovial membrane"[All Fields] OR "patellofemoral joint"[MeSH Terms] OR "patellofemoral joint"[All Fields])	575
2.EMBASE	
('arthropathy'/de OR 'arthronosis' OR 'arthropathia' OR 'arthropathy' OR 'articular disorder' OR 'intraarticular articular defect' OR 'joint disease' OR 'joint diseases' OR 'joint disorder' OR 'articular defect') AND ('light emitting diode therapy'/exp OR 'phototherapy'/exp OR 'light therapy' OR 'phototherapy')	276
3.SCOPUS	
(ALL ("low-level light therap*" OR "photobiomodulation" OR "LED therapy" OR "light-emitting diode therap*" OR "PBMT" OR "LED	91

phototherapy" OR "LED irradiation" OR "low-energy light therapy") AND TITLE-ABS-KEY ("Joint*" OR "Articular Cartilage*" OR "Cartilage*" OR "Arthropathies")	
4.WEB OF SCIENCE	
TOPIC: ("Low-Level Light Therapy"[Mesh] OR "low-level light therapy" OR "Low-Level Light Therapies" OR "LLLT" OR "photobiomodulation" OR "photobiostimulation" OR "LED therapy" OR "LED therapies" OR "light-emitting diode therapy" OR "light-emitting diode therapies" OR "Photobiomodulation Therapy" OR "Photobiomodulation Therapies" OR "PBMT" OR "light-emitting diode phototherapy" OR "light-emitting diode phototherapies" OR "LED phototherapy" OR "light emitting diode irradiation" OR "LED irradiation" OR "Green LED" OR "blue LED" OR "red LED" OR "amber LED" OR "infra-red LED" OR "light- emitting diode LED" OR "low-energy light therapy") AND TOPIC: ("Joints"[Mesh] OR "joints" OR "joint" OR "Articular Cartilage" OR "Articular Cartilages" OR "Cartilage, Articular"[Mesh] OR "Cartilage"[Mesh] OR "Cartilage" OR "Cartilages" OR "Joint Diseases"[Mesh] OR "Joint Diseases" OR "joint disease" OR "Arthropathies" OR "Arthropathy" OR "knee" OR "knees" OR "hip" OR "hips" OR "Articulation Disorders" OR "ankle" OR "ankles" OR "Temporomandibular Joint" OR "gristle" OR "synov*" OR "Articulation Disorders"[Mesh] OR "Synovial Membrane"[Mesh] OR "Synovial membrane" OR "Patellofemoral Joint"[Mesh] OR "Patellofemoral joint") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	304
5.LILACS	
mh:("terapia com luz de baixa intensidade")) OR (tw:("LED terapia" OR "terapia com LED" OR "terapia com diodo emissor de luz" OR "LED fototerapia" OR "LED fotobiomodulação"))	389
6.PEDRO	
"photobiomodulation"	35
7.GOOGLE SCHOLAR	
(photobiomodulation OR fotobiomodulação OR "LED therapy" OR "LED terapia" OR phototherapy OR fototerapia) AND (joint OR articulação OR cartilage OR cartilagem OR arthropathy OR artropatia)	258
8.PROQUEST	
noft((photobiomodulation OR "LED therapy" OR phototherapy) AND (joint OR cartilage OR Arthropathy))	5
9. COCHRANE	
"Low-Level Light Therapy" OR "low-level light therapy" OR "Low-Level Light Therapies" OR "LLLT" OR "photobiomodulation" OR "photobiostimulation" OR "LED therapy" OR "LED therapies" OR "light- emitting diode therapy" OR "light-emitting diode therapies" OR "Photobiomodulation Therapy" OR "Photobiomodulation Therapies" OR "PBMT" OR "light-emitting diode phototherapy" OR "light-emitting diode phototherapies" OR "LED phototherapy" OR "light emitting diode irradiation" OR "LED irradiation" OR "Green LED" OR "blue LED" OR	135

<p>"red LED" OR "amber LED" OR "infra-red LED" OR "light-emitting diode LED" OR "low-energy light therapy" in Title Abstract Keyword AND "Joints" OR "joints" OR "joint" OR "Articular Cartilage" OR "Articular Cartilages" OR "Cartilage" OR "Cartilages" OR "Joint Diseases" OR "joint disease" OR "Arthropathies" OR "Arthropathy" OR "knee" OR "knees" OR "hip" OR "hips" OR "Articulation Disorders" OR "ankle" OR "ankles" OR "Temporomandibular Joint" OR "gristle" OR "synov*" OR "Synovial membrane" OR "Patellofemoral joint" in Title Abstract Keyword - in Cochrane Protocols, Trials (Word variations have been searched)</p>	
--	--

ARTIGO CIENTÍFICO 2

EFEITOS AGUDOS DA FOTOBIMODULAÇÃO APLICADA SOBRE O GÂNGLIO DA
RAIZ DORSAL EM RATOS INDUZIDOS A MODELO DE GOTA

EFEITOS AGUDOS DA FOTOBIMODULAÇÃO APLICADA SOBRE O GÂNGLIO DA RAIZ DORSAL EM RATOS INDUZIDOS A MODELO DE GOTA

Camila Amaral Coracini¹, Matheus Felipe Zazula², Suellen Ribeiro da Silva Scarton¹, Carolina Panis³, Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro¹, Taciane Stein da Silva Leal¹, Gladson Ricardo Flor Bertolini¹

¹ Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Campus Cascavel - Paraná, Brasil

² Universidade Federal do Paraná (UFPR), Setor de Ciências Biológicas, Curitiba - Paraná, Brasil

³ Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Campus Francisco Beltrão - Paraná, Brasil

Resumo

A artrite gotosa é uma doença inflamatória que desencadeia sintomas como dor, edema e rigidez articular. Visto que sua principal terapia é a medicamentosa, pesquisas sobre outras formas de tratamento que não geram efeitos colaterais se tornam necessárias. Em vista disso, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar os efeitos da fotobiomodulação combinada (LASER e LED) aplicada sobre o gânglio da raiz dorsal (GRD), em um modelo experimental de artrite gotosa. Para tal, 40 ratos Wistar foram aleatorizados em 4 grupos: simulação do modelo com injeção de solução salina, sem tratamento (CTL; n=10); simulação de gota com tratamento de fotobiomodulação (CTL-FOT; n=10); modelo de gota com injeção de cristais de urato monossódico (1,25mg) em articulação femorotibial, sem tratamento (GOT; n=10); ou modelo de gota com tratamento de fotobiomodulação (GOT-FOT; n=10). Após 7 horas da indução da gota, a fotobiomodulação foi realizada com um cluster de 4 diodos aplicado sobre a região do GRD nos animais dos grupos CTL-FOT e GOT-FOT. Após análise dos resultados, concluiu-se que a terapia favoreceu a redução do edema e da incapacidade articular, bem como o aumento do limiar nociceptivo e da força de prensão plantar. Ademais, a FBM estimulou o aumento da resposta inflamatória (com aumento dos níveis de IL-1 β e maior recrutamento de leucócitos) e maior ativação do sistema antioxidante. Portanto, a FBM pode ser considerada uma

alternativa terapêutica eficaz para melhora do quadro inflamatório e funcional neste modelo de doença articular.

Palavras-Chaves: Gota. Fototerapia. Terapia com luz de baixa intensidade. Fotobiomodulação. Gânglio da raiz dorsal. Ratos Wistar.

INTRODUÇÃO

A artrite gotosa, conhecida comumente como gota, é uma artropatia inflamatória desencadeada pelo acúmulo de cristais de urato monossódico (UMS) nas articulações, acarretando em dor, edema e rigidez articular (*CHEN- XU et al., 2019; RICLETTE; BARDIN, 2010*). Visando redução dos sintomas, utiliza-se principalmente o tratamento medicamentoso – colchicina, anti-inflamatórios não esteroidais e glicocorticóides (*DALBETH et al., 2019; KHANNA et al., 2014; WECHALEKAR et al., 2014*). Estes, apesar de eficazes, possuem vários efeitos adversos, principalmente gastrointestinais, limitando a adesão do paciente ao tratamento (*KEENAN, 2016*). Como alternativa terapêutica, alguns tratamentos não farmacológicos são empregados, como crioterapia (*TAVARES; ROSS; et al., 2021*), utilização de fitoterápicos (*ZHOU et al., 2014*), e fotobiomodulação (FBM) (*CAMPANA et al., 2004; SORIANO et al., 2006*).

Embora haja relatos da utilização da FBM no processo inflamatório e em doenças articulares (*ATIK; SEZGIN, 2020; BALBINOT et al., 2019; HAMBLIN, 2017; HSIEH et al., 2014; HUANG et al., 2015; JANG; LEE, 2012; MARTINS et al., 2016; PIGATTO; SILVA; PARIZOTTO, 2019*), há poucos estudos relacionando os efeitos dessa terapia em modelos de artrite gotosa ou de outras artropatias microcristalinas; bem como não foram encontrados artigos que tenham utilizado a terapia com diodo emissor de luz (LED) nesta doença (*CORACINI; SOARES; BERTOLINI, 2021*), tampouco a fotobiomodulação de forma combinada (LASER + LED).

De uma forma geral, apesar dos equipamentos e parâmetros utilizados para a aplicação da fototerapia divergirem entre os estudos, o local irradiado é usualmente a área acometida (*CORACINI; SOARES; BERTOLINI, 2021*). No entanto, desde a década de 1980 estudos demonstram que os efeitos do LASER vão além do local de aplicação, apresentando atuação em tecidos circundantes – efeitos parácrinos e sistêmicos (*COELHO et al., 2014; ROCHKIND, S et al., 1988; ROCHKIND, SEMION*

et al., 1989; SCHINDL et al., 2002). Presume-se que esses efeitos ocorram devido mudanças metabólicas promovidas pela FBM, como vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo (SCHINDL et al., 2002); associado à modulação de citocinas pró inflamatórias (IL-1 β e TNF- α) que se disseminam via corrente sanguínea (NAMBI, 2020); e atuação da FBM sobre neurotransmissores opioides, tais como beta-endorfina e serotonina (CEYLAN; HIZMETLI; SILIĞ, 2004; LAAKSO; CABOT, 2005).

Relacionando os efeitos da FBM sobre os opioides com o fato de os receptores destes estarem localizados, dentre outros locais, no gânglio da raiz dorsal (GRD) (WANG; WESSENDORF, 2001), no presente estudo utilizou-se o GRD como referência de local de aplicação da FBM. Desta forma, espera-se que a FBM atue sobre esses receptores no GRD promovendo analgesia periférica por da inibição da transmissão nociceptiva ascendente excitatória e ativação de sistemas inibitórios descendentes (STAMFORD, 1995); bem como atenuar a inflamação, devido à redução da expressão de citocinas inflamatórias (NAMBI, 2020).

Para tanto, este estudo teve como objetivo analisar a eficácia da fotobiomodulação combinada de LASER e LED aplicada sobre o GRD no modelo experimental de gota, tanto como terapia anti-inflamatória quanto analgésica.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

O presente estudo, caracterizado como quantitativo, longitudinal, experimental, foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UNIOESTE (protocolo nº 18-20; Anexo 1) e seguiu as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

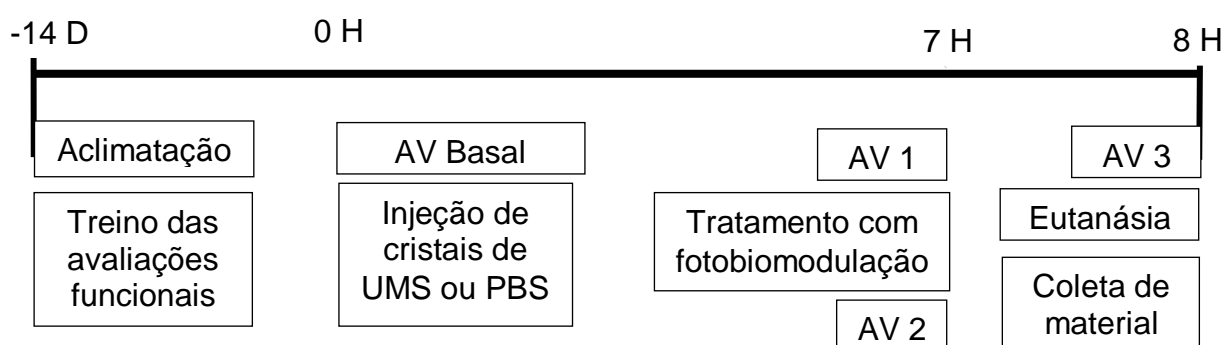
Inicialmente, 40 ratos *Wistar* machos, com idade de 12 semanas e pesando em média 250g, foram obtidos do Biotério Central da UNIOESTE. Eles permaneceram em gaiolas de polipropileno, com livre acesso a dieta padrão para roedores e água potável, com ciclo claro/escuro de 12 horas e temperatura ambiente controlada ($22 \pm 1^\circ\text{C}$).

Avaliações funcionais

Após 7 dias de aclimatação, os animais foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos: animais controle, que foram submetidos à simulação do modelo com injeção de solução PBS (Tampão fosfato-salino) em articulação femorotibial direita (CTL; n=10); animais controle, que foram submetidos à simulação de gota com tratamento de fotobiomodulação (CTL-FOT; n=10); modelo de gota com injeção de cristais de urato monossódico em articulação femorotibial direita (GOT; n=10); ou modelo de gota com tratamento de fotobiomodulação (GOT-FOT; n=10).

Após randomização, todos os animais foram submetidos ao treino das avaliações funcionais, que incluíram: a avaliação do limiar nociceptivo, mensuração do diâmetro articular (edema), força de preensão do músculo gastrocnêmio e estado funcional articular. Todas estas avaliações foram repetidas: 14 dias após o treino (Avaliações basais), seguido da indução de modelo de gota; 7 horas das avaliações basais (Avaliações 1 – AV1), imediatamente após o tratamento com fotobiomodulação (Avaliações 2 - AV2) e 1 hora após a AV2 (Avaliações 3 - AV3). Posteriormente a AV3, os animais foram eutanasiados. Abaixo segue um esquema ilustrativo do desenho experimental do estudo indicando todas as etapas, desde a aclimatação à coleta de material.

Figura 1: Fluxograma do Experimento



Legenda: AV: avaliação; UMS: Urato Monossódico; PBS: Tampão fosfato-salino.

Para avaliação do limiar nociceptivo, os animais foram posicionados em um aparato de contenção elevado com piso de tela, onde o animal foi alocado em uma baia e permaneceram na mesma durante 5 minutos para aclimatação. Após, foi utilizado analgesímetro digital tipo filamento de Von Frey (Insight®, Ribeirão Preto,

São Paulo), posicionado perpendicularmente à face plantar do membro pélvico, exercendo pressão crescente ascendente até o momento em que o animal retirasse o membro. Foram obtidos 3 valores, e a média deles foi considerada (ARAÚJO et al., 2013). O teste foi realizado sempre pelo mesmo pesquisador, e os dados foram obtidos em gramas (g), sendo posteriormente convertidos em porcentagem para análise estatística.

Para avaliação do edema, os animais foram imobilizados e, com o auxílio de um paquímetro manual com retorno automático, o pesquisador realizou a medida do diâmetro articular femorotibial (eixo médio-lateral), quantificando o valor em centímetros (cm) (NEVES et al., 2020). Três avaliações consecutivas foram realizadas e a média delas foi utilizada, convertendo o valor posteriormente em porcentagem.

A força muscular foi avaliada por meio de um medidor de força de preensão (Insight®, Ribeirão Preto, São Paulo), conforme descrito por Bertelli e Mira (1995). Para isso, o avaliador imobilizou o membro pélvico esquerdo e o animal foi posicionado de modo que o membro pélvico direito agarrasse em uma grade conectada a um transdutor de força. Em seguida, o animal foi tracionado verticalmente com força crescente até que a preensão plantar do membro pélvico direito fosse perdida. Neste momento, o aparelho fornecia a força de preensão exercida pelo animal. Foram realizadas três avaliações pelo mesmo pesquisador, utilizando-se a média como valor definitivo, sendo os dados coletados em gramas (g) e convertidos em porcentagem.

Para avaliar o estado funcional das articulações, foi utilizado o modelo descrito por Tonussi and Ferreira (1992). Nele, os animais foram estimulados a deambular sobre um cilindro metálico em rotação por um período de 60 segundos. Através de sapatilhas metálicas acopladas aos pés, o registro de tempo total, em segundos, que o membro pélvico lesionado perdeu contato com a superfície do cilindro, foi mensurado com auxílio do software Rise Step (Insight®). Este registro é denominado Tempo de Elevação do Membro Pélvico (TEMP), e foi convertido em porcentagem para análise estatística.

Modelo experimental de gota

Após a avaliação basal das quatro análises funcionais, os animais receberam a indução da artrite gotosa com as injeções dos cristais de UMS ou solução salina. Para tanto, eles foram imobilizados com uma flanela de modo que apenas os membros pélvicos permanecessem livres. Eles foram então posicionados em decúbito dorsal com o joelho direito fletido, previamente tricotomizado e higienizado com solução de álcool iodado. Uma seringa de 1 ml com uma agulha (comprimento 13 mm; calibre 4,5 mm) foi introduzida perpendicularmente na cavidade articular tibiofemoral direita em cerca de 1/3 do seu comprimento.

Nos grupos GOT e GOT-FOT foi injetada uma solução com 1,25mg de cristais de UMS suspensos em 50 µl de PBS estéril (Tampão fosfato-salino) por animal conforme o modelo experimental de gota descrito por Coderre e Wall (1987). Para obtenção dos cristais, 4g de ácido úrico foram dissolvidos em 800ml de solução salina tamponada com fosfato (pH 8,9) mantida em estufa (50°C) até total evaporação do líquido. Visando simular o mesmo procedimento, os animais dos grupos CTL e CTL-FOT receberam o mesmo volume injetado (50 µL), porém contendo apenas PBS (sem os cristais de UMS).

Protocolo de tratamento

Após a indução, aguardou-se um período de 7 horas até que os animais atingissem o pico nociceptivo desejado, como demonstrado por Tavares et al. (2021). Após este período, os animais foram novamente submetidos às avaliações funcionais (AV1), e os grupos CTL-FOT e GOT-FOT foram conduzidos ao tratamento com fotobiomodulação combinada. Para tal, foi utilizado o equipamento Cluster (HTM Eletrônica® Fluence 2.0), composto por 1 diodo de LASER infravermelho 808 nm e 3 diodos de LED vermelhos de 630 nm. A energia entregue foi de 4 J, por 30 segundos, com potência de saída de 150 mW (previamente aferida), no modo contínuo e de forma pontual – conforme recomendações da World Association for Laser Therapy (WALT, 2010).

Para a aplicação do tratamento, o animal era contido e o experimentador mantinha o cabeçote apoiado sobre a pele (previamente tricotomizada) da região lombar (central/lateralizada) do animal entre os níveis de L4 e L5, abrangendo a área anatômica correspondente ao gânglio da raiz dorsal (VIEIRA et al., 2019), em

uma única aplicação.

Eutanásia e coleta de material

Após a última avaliação funcional (AV3) os animais receberam a aplicação de quetamina (Ketalar; 240mg/kg) e xilazina (Xilasin; 45mg/kg) por via intraperitoneal. Posteriormente a verificação do estado de consciência do animal (observado pela ausência de resposta motora ao pinçamento da cauda e pregas interdigitais) foi coletado o sangue por meio de punção cardíaca, e o líquido sinovial foi imediatamente puncionado da cavidade intra-articular do joelho direito. Em seguida o músculo gastrocnêmio direito também foi dissecado.

A partir do líquido sinovial, a contagem da migração leucocitária foi realizada. Para isso foi preparada uma solução anticoagulante, composta por 100 µL de solução salina a 0,9% com 4 µL de EDTA 5%. Foi utilizado 100 µL dessa diluição para realizar a lavagem da articulação tibiofemoral direita, e 20 µL dessa solução foi diluída em líquido de Turk (ácido acético glacial 2 ml, azul de metileno 1% e água destilada 98 ml). Após a coleta do material, a contagem dos leucócitos totais foi realizada em uma câmara vítrea Neubauer (células/mm³). Nesse processo, colocou-se uma gota do lavado sinovial sobre a câmara com auxílio de uma pipeta e, analisado através de um microscópio de luz com objetiva de 40 x, a contagem das células foi realizada nos quatro quadrantes laterais. Ao final, foi realizada a multiplicação pelo fator de diluição utilizado para o grupo específico, e o resultado foi expresso em células vezes 10⁴ por mm³ (Células x 10⁴ / mm³).

Através do plasma sanguíneo, foi realizada a análise da interleucina 1 beta (IL-1 β). Para isso, após a coleta por punção cardíaca, o sangue foi centrifugado a 4000 rotações por minuto (RPM) por 15 minutos, e após a sedimentação o plasma foi pipetado e armazenado em em ultrafreezer à -80°C. Após descongelamento, a IL-1β foi quantificada através de kit comercial de acordo com as instruções do fabricante, pelo método ELISA (PeproTech® Elisa: Rat IL-1β Mini ABTS ELISA Development Kit). As absorbâncias das amostras foram avaliadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 450 nm.

Também utilizando-se do plasma sanguíneo, a análise dos níveis de lipoperóxidos foi realizada por meio da quimioluminescência (FLECHA; LLESUY; BOVERIS, 1991). Para tal, 125 µl de plasma foi adicionado a 855 µl de tampão

fosfato. À essa solução, foi adicionado 20 µl de terc-butil para que a reação quimioluminescente iniciasse, e a leitura foi realizada pelo luminômetro GloMax (TD 20/20 Turner Designers). Os resultados foram expressos em unidades relativas de luz (URL), e a curva obtida foi usada como um indicador qualitativo de lipoperoxidação. Os resultados quantitativos foram obtidos após a integração da área sob a curva usando o software OriginLab 7.5.

O músculo gastrocnêmio foi utilizado para a dosagem das enzimas do sistema antioxidante. Os fragmentos musculares foram homogeneizados em tampão Tris-HCl 50 mM pH 7,4 em banho de gelo e centrifugados a 12.000 RCF (*g*) a 4 °C durante 20 min, o sobrenadante foi coletado e utilizado para a determinação das atividades enzimáticas. Para padronização, foi realizada a dosagem de proteínas solúveis pelo método de Bradford com curva padrão de albumina de soro bovino (BRADFORD, 1976), posteriormente todas as amostras foram padronizadas para 1 mg de proteína.

Para determinar a atividade da superóxido dismutase (SOD), foi realizada a inibição da formação de azul de formazan a partir da redução do azul de nitrotetrazólio (NBT). O aumento da absorbância através da redução do NBT pelo ânion superóxido foi acompanhado a 560 nm. Os valores foram expressos em U x mg de proteína⁻¹ (CROUCH et al., 1981).

Por sua vez, a atividade enzimática da glutathione S-transferase (GST) foi determinada através da formação de um tioéter a partir da interação da glutathione reduzida (GSH) com o 1 cloro 2, 4 dinitrobenzeno (CDNB). O aumento da absorbância pela formação do tioéter foi acompanhado a 340 nm. Os valores foram expressos em µM de tioéter formado x min⁻¹ x mg de proteína⁻¹ (KEEN; HABIG; JAKOBY, 1976).

Para a atividade enzimática da glutathione peroxidase (GPx) foi determinada através da formação de glutathione oxidase (GSSG) a partir da redução da GSH no consumo de H₂O₂. A redução da absorbância pela oxidação do fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida (NADPH) foi acompanhada a 340 nm. Os valores foram expressos em µM de NADPH oxidado x min⁻¹ x mg de proteína⁻¹ (WENDEL, 1981).

Visando analisar os danos oxidativos, três marcadores foram utilizados: concentração de GSH e de outros tióis não protéicos, índice de peroxidação lipídica, e atividade enzimática da colinesterase total. Para analisar a concentração de GSH e de outros tióis não proteicos (NP-SH), foi realizada a interação dos tióis com o *reagente* de Ellman (DTNB) e a formação de um cromóforo amarelado. Para a realização do ensaio foi necessária a precipitação das proteínas da amostra pela adição de ácido tricloroacético à 30% e centrifugação a 7000 RPM a 4 °C durante 10 minutos. O sobrenadante foi utilizado para a quantificação dos tióis com a adição de 250 μ M de DTNB e a absorbância pela geração do cromóforo foi medida a 415 nm. Os valores foram expressos em nM de tióis x mg proteína⁻¹ (SEDLAK; LINDSAY, 1968).

O índice de peroxidação lipídica (LPO) foi determinado pela geração de malondialdeído pela reação com o ácido tiobarbitúrico e geração de um cromóforo. A absorbância pela geração do cromóforo foi medida a 535 nm. Os valores foram expressos em nM de hidroperóxidos x mg proteína⁻¹ (JIANG; WOOLLARD; WOLFF, 1991).

Por fim, para a atividade enzimática da colinesterase total (ChE) foi gerada 2-nitrobenzoato-5-mercaptotiocolina a partir da interação da tiocolina e do DTNB. O aumento da absorbância pela formação do cromóforo foi acompanhado a 405 nm. Os valores foram expressos em nM de acetiltiocolina hidrolizados x min⁻¹ x mg proteína⁻¹ (ELLMAN et al., 1961).

Análise estatística

Todos os dados foram expressos em média \pm desvio padrão e analisados por meio da estatística descritiva e inferencial. A análise estatística foi realizada com auxílio do software R versão 4.1.2. Previamente à escolha do teste estatístico, os dados foram submetidos a testes de normalidade (Shapiro-Wilk) e homocedasticidade (Bartlett). Para as variáveis funcionais, cujos dados foram analisados ao longo do tempo, foi realizada a padronização dos dados por meio de porcentagem, onde considerou-se a avaliação basal como 100% e a variação das demais avaliações em relação percentual à basal. Após isso, foi utilizado o teste ANOVA de duas vias para medidas repetidas, seguido do teste de

acompanhamento de Tukey-HSD. Para as demais variáveis (sistema antioxidante, danos oxidativos, IL-1 β e contagem de leucócitos), foi realizado o teste ANOVA de duas vias, com pós-teste de Tukey-HSD. Para todas as variáveis, assumiu-se como fatores fixos a indução da gota e a aplicação do tratamento. Em caso de dados não paramétricos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunn. Por fim, foi realizada a Análise de Componentes Principais (PCA), com os valores das cargas fatoriais analisadas também pelo teste ANOVA de duas vias e pós-teste de Tukey-HSD. Para todas as variáveis, a significância adotada foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Durante a realização do experimento houve a perda de um animal do grupo CTL-FOT que finalizou o estudo com 9 animais, ao passo que os demais grupos permaneceram com 10 animais cada, totalizando 39 unidades amostrais.

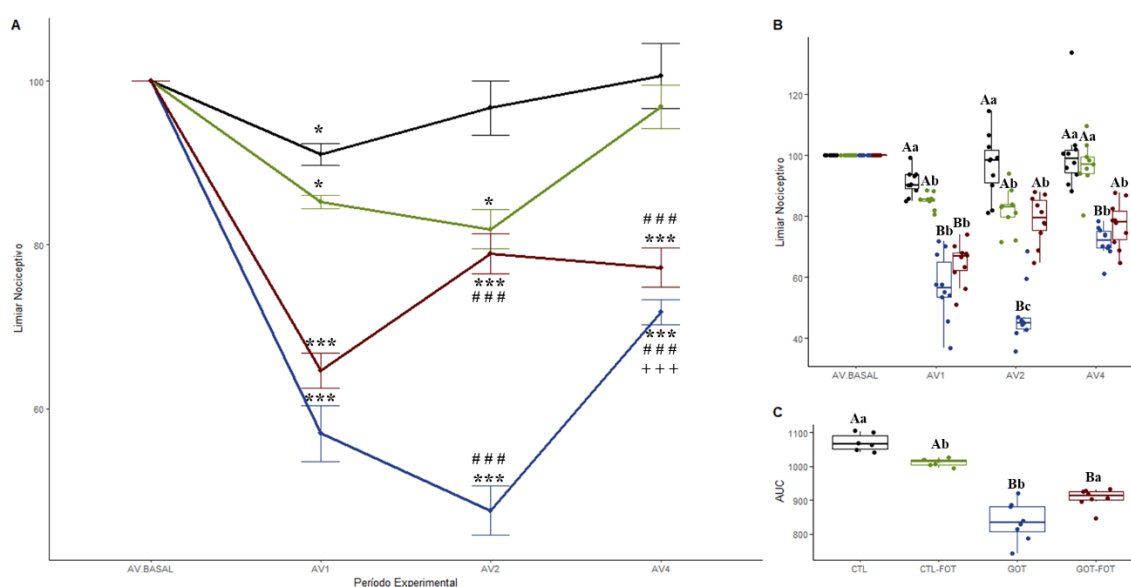
Análises funcionais

Ao analisar o limiar nociceptivo, observou-se diferença significativa entre os grupos experimentais ($p < 0,001$), entre as avaliações ($p < 0,001$), e na interação grupo-avaliação ($p < 0,001$). Na análise intragrupos (figura 2A), os grupos CTL e CTL-FOT tiveram uma ligeira redução de limiar nociceptivo da AV1 em relação a AV basal ($p < 0,05$), provavelmente devido ao estresse gerado pela simulação da indução da gota nesses animais. No grupo CTL-FOT essa redução se manteve na AV2 ($p < 0,05$) e retornou aos valores próximos a basal na AV3. Nos grupos GOT e GOT-FOT houve redução significativa do limiar nociceptivo entre a AV1, AV2 e AV3 em relação a basal ($p < 0,001$). No entanto, no grupo GOT o limiar continuou reduzindo na AV2 ($p < 0,001$) e depois aumentou na AV3 ($p < 0,001$); ao passo que no grupo GOT-FOT o limiar aumentou ($p < 0,001$) na AV2 (após o tratamento) e se manteve na AV3 ($p < 0,001$).

Na análise entre os grupos (figura 2B), nota-se que o grupo CTL teve o limiar nociceptivo maior que os demais grupos na AV1 ($p < 0,001$), bem como o grupo CTL-FOT teve o limiar maior que os grupos gota ($p < 0,001$). Na AV2, o grupo GOT-FOT aumentou o limiar e se aproximou do CTL-FOT ($p < 0,001$), enquanto o GOT se

manteve com o limiar bem abaixo dos demais ($p < 0,001$). E na AV3, o grupo GOT aumentou seu limiar ($p < 0,001$), assim como o CTL-FOT ($p < 0,001$). Portanto, como houve diferença entre os grupos tratado (GOT-FOT) e não tratado (GOT) na AV2 e AV3, supõe-se que a fotobiomodulação foi capaz de reduzir o efeito da inflamação na nocicepção. Na figura 2C nota-se que, de forma geral, os grupos controles possuem limiares maiores em relação aos grupos gota ($p < 0,001$), enquanto o grupo GOT-FOT teve o limiar maior em relação ao GOT ($p < 0,001$) – possuidor das maiores variações entre as medidas.

Figura 2: Resultados relativos às alterações do limiar nociceptivo intra e entre os grupos ao longo do experimento.



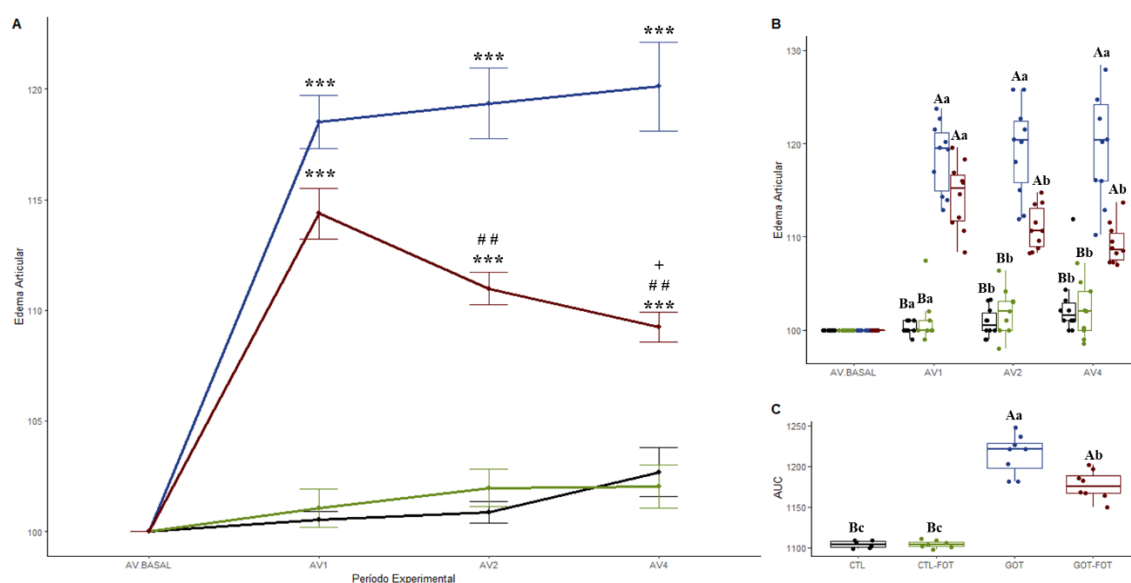
Legenda: A) Lineplot representando as alterações no limiar nociceptivo que ocorreram intragrupos ao longo do experimento, expressos em porcentagem (%) (* $p < 0,05$ comparados ao basal; *** $p < 0,001$ comparados ao basal; ### $p < 0,001$ comparados a AV1; +++ $p < 0,001$ comparados a AV2). B) Boxplot representando as alterações no limiar nociceptivo comparadas entre os grupos ao longo do experimento, expressos em porcentagem (%). C) Boxplot da Área sob a curva (AUC) representando a variação total do limiar nociceptivo em cada grupo. Em todos os gráficos, as letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos: letras maiúsculas (correspondem às comparações entre os grupos controles em função da indução da gota); letras minúsculas (correspondem às comparações entre os grupos não tratados em função da aplicação do tratamento). Significância adotada de 5%. Siglas: CTL (grupo controle – representado pela cor preta); CTL-FOT (grupo controle tratado com fotobiomodulação – representado em verde); GOT (grupo gota – representado

em azul); GOT-FOT (grupo gota tratado com fotobiomodulação – representado em vermelho); AV (avaliação).

Ao avaliar o diâmetro da articulação femorotibial, observou-se diferença significativa tanto entre as avaliações ($p < 0,001$), quanto entre os grupos ($p < 0,001$) e na interação avaliação-grupo ($p < 0,001$). Na análise intragrupos (figura 3A), houve diferença entre as avaliações pré (basal) e pós indução (AV1, AV2 e AV3) nos grupos submetidos ao modelo - GOT e GOT-FOT ($p < 0,001$), demonstrando que o mesmo foi efetivo para indução do edema. Além disso, no grupo GOT-FOT, houve diferença entre a AV2 em relação a AV1 ($p < 0,01$), e entre AV3 em relação a AV2 ($p < 0,05$), evidenciando a redução do edema tanto imediatamente quanto 1 hora após a aplicação da fotobiomodulação.

Na análise entre os grupos (figura 3B), observou-se diferença entre os grupos GOT e GOT-FOT em relação aos controles na AV1, AV2 e AV3 ($p < 0,05$), e diferença entre os grupos GOT e GOT-FOT na AV2 e AV3 ($p < 0,05$). E quando avaliado a Área sob a curva (AUC – figura 3C) nota-se que a variação total do diâmetro articular quase não se modificou entre os grupos controle, ao passo que o grupo GOT-FOT variou menos que o grupo GOT, comprovando a indução do edema pelo modelo de gota e sua redução após o tratamento.

Figura 3: Resultados relativos às alterações do diâmetro articular intra e entre os grupos ao longo do experimento.

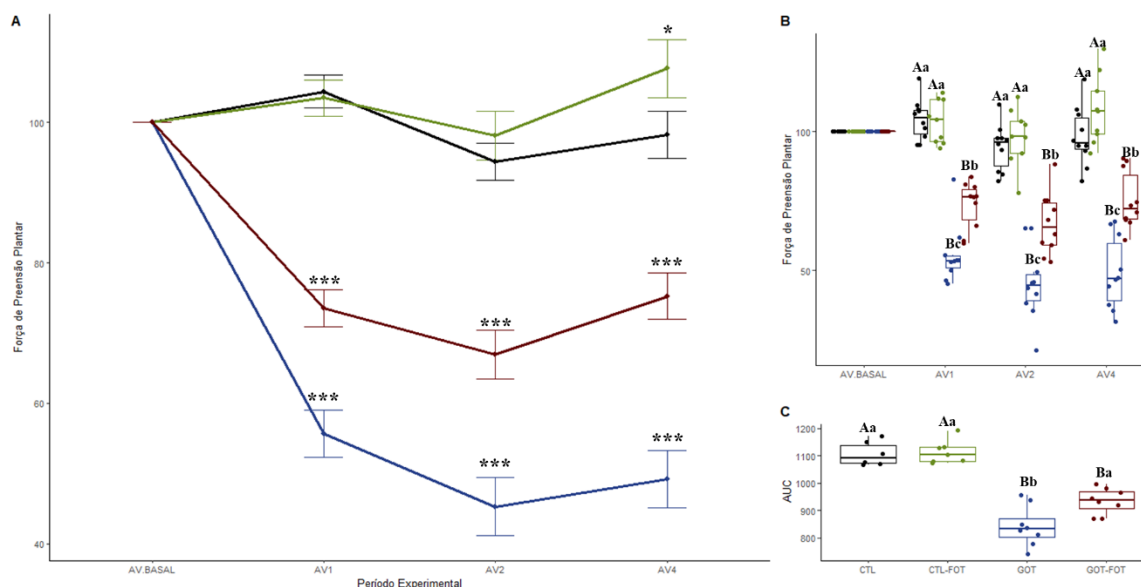


Legenda: A) Lineplot representando as alterações no diâmetro da articulação femorotibial que ocorreram intragrupos ao longo do experimento, expressos em porcentagem (%) (** $p < 0,001$ comparados ao basal; ## $p < 0,01$ comparados a AV1; + $p < 0,05$ comparados a AV2). B) Boxplot representando as alterações no diâmetro articular comparadas entre os grupos ao longo do experimento, expressos em porcentagem (%). C) Boxplot da Área sob a curva (AUC) representando a variação total do diâmetro articular em cada grupo. Em todos os gráficos, as letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos: letras maiúsculas (correspondem às comparações entre os grupos controles em função da indução da gota); letras minúsculas (correspondem às comparações entre os grupos não tratados em função da aplicação do tratamento). Significância adotada de 5%. Siglas: CTL (grupo controle – representado pela cor preta); CTL-FOT (grupo controle tratado com fotobiomodulação – representado em verde); GOT (grupo gota – representado em azul); GOT-FOT (grupo gota tratado com fotobiomodulação – representado em vermelho); AV (avaliação).

Ao avaliar a força de preensão plantar dos animais, observou-se diferença significativa entre as avaliações ($p < 0,001$), entre os grupos ($p < 0,001$) e na interação avaliação-grupo ($p < 0,001$). Na análise intragrupos (figura 4A), o GOT e GOT-FOT perderam força nas avaliações AV1, AV2 e AV3 em relação a basal ($p < 0,05$), devido a indução da artrite gotosa. No entanto, o grupo GOT-FOT não aumentou a média de força nas AV2 e AV3, após o tratamento ($p > 0,05$). No grupo CTL não houve diferença entre as avaliações ($p > 0,05$), e no CTL-FOT houve aumento de força na AV3 em relação a basal ($p < 0,05$).

Entre os grupos (figura 4B), observou-se que nos grupos em que a gota foi induzida houve redução da força ($p < 0,001$), sendo esta ainda mais significativa no grupo GOT. Devido a diferença significativa entre os grupos GOT e GOT-FOT, conclui-se que a FBM evitou a perda de força de preensão plantar. Os grupos CTL e CTL-FOT mantiveram a força de preensão ao longo das avaliações. Ao avaliar a área sob a curva (figura 4C) fica evidente que a variação total da força dos grupos gotas é menor quando comparados aos controles.

Figura 4: Resultados relativos as alterações na força de preensão plantar intra e entre os grupos ao longo do experimento.



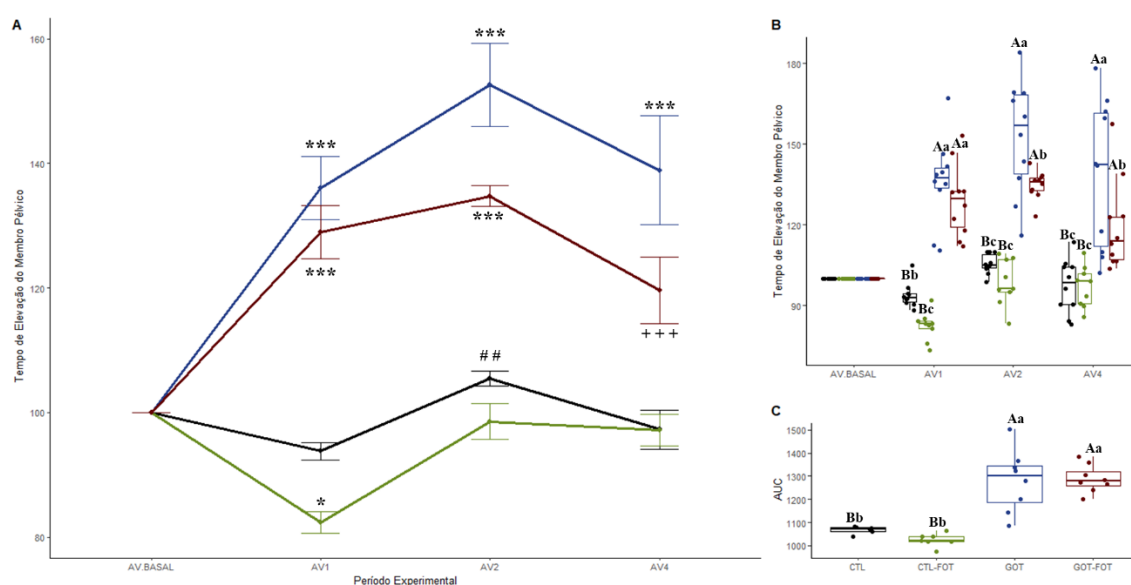
Legenda: A) Lineplot representando as alterações na força de preensão plantar que ocorreram intragrupos ao longo do experimento, expressos em porcentagem (%) (* $p < 0,05$ comparados ao basal; *** $p < 0,001$ comparados ao basal). B) Boxplot representando as alterações na força de preensão plantar comparadas entre os grupos ao longo do experimento, expressos em porcentagem (%). C) Boxplot da Área sob a curva (AUC) representando a variação total da força de preensão plantar em cada grupo. Em todos os gráficos, as letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos: letras maiúsculas (correspondem às comparações entre os grupos controles em função da indução da gota); letras minúsculas (correspondem às comparações entre os grupos não tratados em função da aplicação do tratamento). Significância adotada de 5%. Siglas: CTL (grupo controle – representado pela cor preta); CTL-FOT (grupo controle tratado com fotobiomodulação – representado em verde); GOT (grupo gota – representado em azul); GOT-FOT (grupo gota tratado com fotobiomodulação – representado em vermelho); AV (avaliação).

Quanto à análise da incapacidade articular mensurada pelo TEMP, obteve-se diferença entre os grupos ($p < 0,001$) e entre as avaliações ($p < 0,001$), mas a interação grupo-avaliação não foi significativa ($p = 0,214$). Na análise intragrupos (figura 5A), o grupo GOT apresentou aumento no TEMP na AV1, AV2 e AV3 em relação a basal ($p < 0,001$), comprovando que o modelo de gota promoveu um aumento da incapacidade e diminuição da função articular nos animais. O mesmo aconteceu no grupo GOT-FOT, que teve aumento do TEMP na AV1 e AV2 comparado a basal ($p < 0,001$), mas que reduziu na AV3 após o tratamento ($p < 0,001$), demonstrando que a FBM foi eficaz na diminuição da incapacidade articular promovida pela gota. No grupo CLT-FOT houve diminuição do TEMP da

AV1 em relação a basal ($p < 0,05$); e aumento da AV2 em relação a AV1 no grupo CTL ($p < 0,01$).

Na comparação entre os grupos (figura 5B), os grupos gota apresentaram um aumento significativo do TEMP quando comparados aos controles ($p < 0,001$); e o grupo GOT-FOT teve redução do TEMP após o tratamento se comparado ao GOT ($p < 0,001$). Quando avaliado a Área sob a curva (figura 5C) nota-se que a variação total do TEMP quase não se modificou entre os grupos controles e suas médias se mantiveram baixas, enquanto os grupos gota tiveram maiores média e variação.

Figura 5: Resultados relativos às alterações no Tempo de Elevação do Membro Pélvico intra e entre os grupos ao longo do experimento.

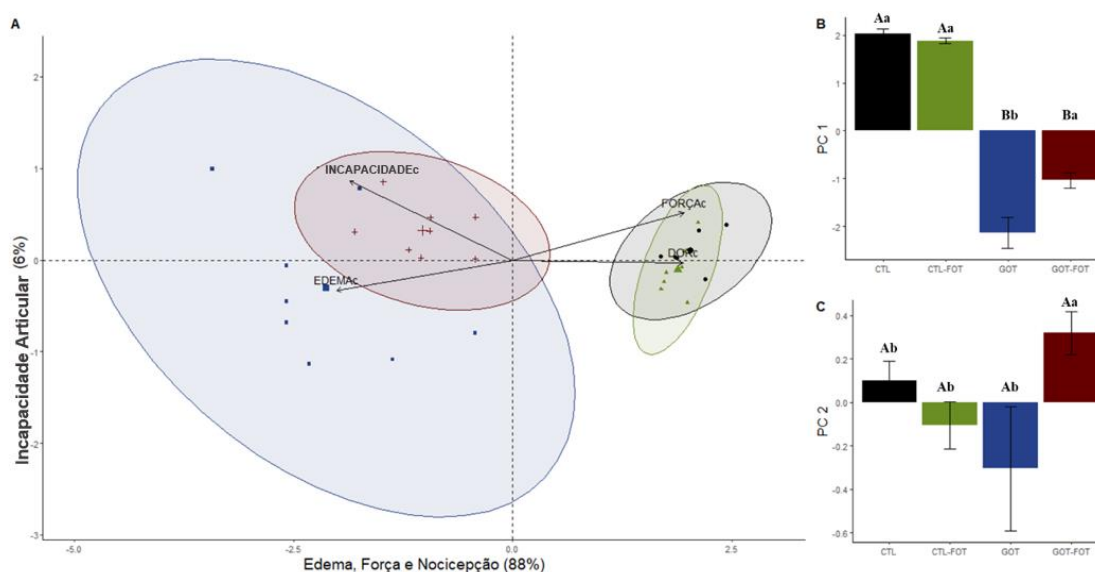


Legenda: A) Lineplot representando as alterações no TEMP que ocorreram intragrupos ao longo do experimento, expressos em porcentagem (%) (* $p < 0,05$ comparados ao basal; *** $p < 0,001$ comparados ao basal; ## $p < 0,01$ comparados a AV1; +++ $p < 0,001$ comparados a AV2). B) Boxplot representando as alterações no TEMP comparadas entre os grupos ao longo do experimento, expressos em porcentagem (%). C) Boxplot da Área sob a curva (AUC) representando a variação total no TEMP em cada grupo. Em todos os gráficos, as letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos: letras maiúsculas (correspondem às comparações entre os grupos controles em função da indução da gota); letras minúsculas (correspondem às comparações entre os grupos não tratados em função da aplicação do tratamento). Significância adotada de 5%. Siglas: CTL (grupo controle – representado pela cor preta); CTL-FOT (grupo controle tratado com fotobiomodulação – representado em verde); GOT (grupo gota – representado em azul); GOT-FOT (grupo gota

tratado com fotobiomodulação – representado em vermelho); AV (avaliação); TEMP (tempo de elevação do membro pélvico).

Por fim, ao realizar a Análise dos Componentes Principais (PCA) das variáveis funcionais, o primeiro componente foi denominado “Edema, Força e Nocicepção” (compreendido pelas variáveis Diâmetro Articular, Força de Preensão e Limiar Nociceptivo; Autovalor=3,52; Variabilidade=88,03%) e o segundo componente foi denominado “Incapacidade Articular” (compreendido pela variável Tempo de Elevação do Membro Pélvico; Autovalor=0,26; Variabilidade=6,57%). Foi observada diferença entre os grupos no componente “Edema, Força e Nocicepção” ($p < 0,001$; Figura 6B), sendo que os grupos CTL e CTL-FOT apresentaram maiores cargas fatoriais quando comparados aos grupos GOT e GOT-FOT, possuindo os maiores valores de limiar nociceptivo e força de preensão, e se distanciando dos vetores de Edema e Incapacidade articular. O grupo GOT-FOT também demonstrou maior carga fatorial quando comparado ao GOT, distanciando o GOT-FOT do vetor Edema e o aproximando dos grupos controles. Já no componente “Incapacidade Articular”, somente o grupo GOT-FOT apresentou diferença em relação aos demais ($p > 0,05$; Figura 6C).

Figura 6: Resultados da análise de componentes principais das variáveis funcionais.



Legenda: A) Diagrama de ordenação da análise de componentes principais das variáveis funcionais (edema articular, força de preensão, limiar nociceptivo e incapacidade articular). B) Cargas fatoriais da dimensão “Edema, Força e Nocicepção” (diâmetro articular, força de preensão e limiar nociceptivo). C) Cargas fatoriais da dimensão “Incapacidade Articular”

(tempo de elevação do membro pélvico). Letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos: letras maiúsculas (correspondem às comparações entre os grupos controles em função da indução da gota); letras minúsculas (correspondem às comparações entre os grupos não tratados em função da aplicação do tratamento). Significância adotada de 5%. Siglas: CTL (grupo controle – representado pela cor preta); CTL-FOT (grupo controle tratado com fotobiomodulação – representado em verde); GOT (grupo gota – representado em azul); GOT-FOT (grupo gota tratado com fotobiomodulação – representado em vermelho).

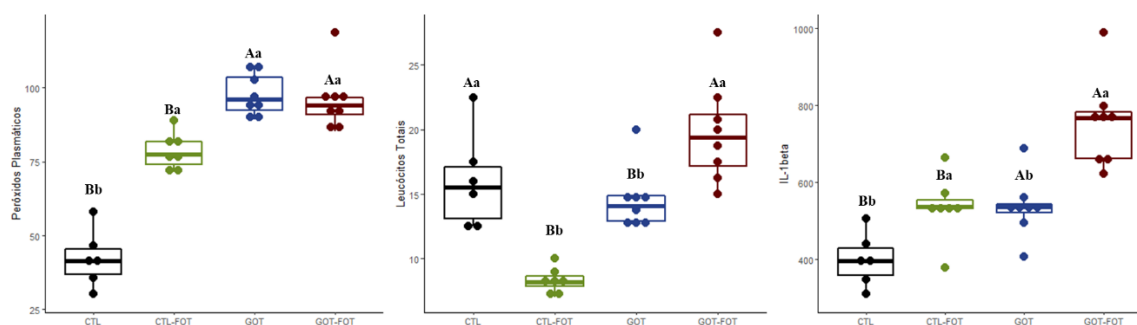
Análises inflamatórias

Ao avaliar os níveis de peroxidação lipídica no plasma sanguíneo (Figura 7A), observou-se que o grupo CTL tinha o menor nível em relação aos demais ($p < 0,05$), os grupos gota tiveram níveis maiores em relação aos controles ($p < 0,05$), mas não houve diferença entre os grupos GOT e GOT-FOT ($p > 0,05$), demonstrando que, de forma geral, a fotobiomodulação não atuou sobre os níveis de peroxidação lipídica plasmática.

No que diz respeito a análise de leucócitos totais realizados através do líquido sinovial (Figura 7B), constatou-se que o grupo CTL-FOT teve redução significativa no número de leucócitos em relação ao grupo CTL, ao passo que o grupo GOT-FOT teve aumento no número de leucócitos em relação ao GOT ($p < 0,05$), demonstrando que o tratamento com fotobiomodulação atuou tanto reduzindo o infiltrado leucocitário quando não havia inflamação, quanto aumentando o infiltrado no grupo em que a inflamação gotosa havia sido induzida.

Em relação aos níveis de IL-1 β do líquido sinovial (figura 7C), nota-se que os menores níveis foram contabilizados no grupo CTL; valores intermediários nos grupos CTL-FOT e GOT; e os maiores valores foram detectados no grupo GOT-FOT ($p < 0,001$), demonstrando que a fotobiomodulação induziu um aumento na concentração de IL-1 β no grupo com gota.

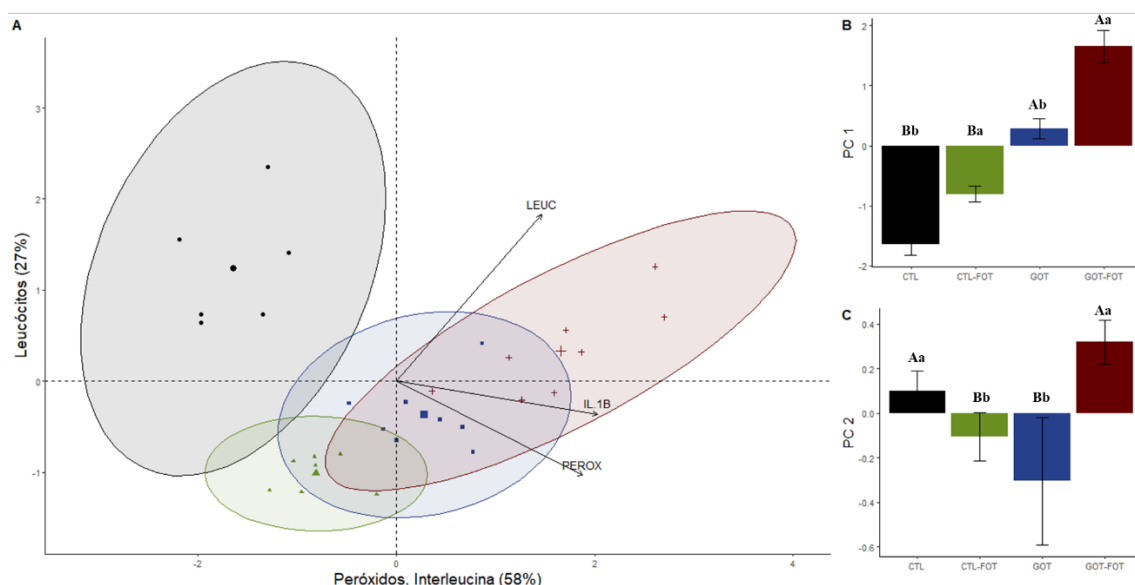
Figura 7: Resultados das variáveis inflamatórias.



Legenda: A) Boxplot representando as alterações nos níveis de peróxidos lipídicos plasmáticos comparados entre os grupos (expressos em URL). B) Boxplot representando as alterações na contagem de leucócitos totais comparados entre os grupos (expressos em Células X 10^4 / mm^3). C) Boxplot representando os níveis de interleucina-1beta comparados entre os grupos (expressos em pg / ml). Em todos os gráficos, as letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos: letras maiúsculas (correspondem às comparações entre os grupos controles em função da indução da gota); letras minúsculas (correspondem às comparações entre os grupos não tratados em função da aplicação do tratamento). Significância adotada de 5%. Siglas: CTL (grupo controle – representado pela cor preta); CTL-FOT (grupo controle tratado com fotobiomodulação – representado em verde); GOT (grupo gota – representado em azul); GOT-FOT (grupo gota tratado com fotobiomodulação – representado em vermelho); IL (interleucina).

Ao realizar a Análise dos Componentes Principais (PCA) das variáveis inflamatórias (Figura 8), o primeiro componente foi denominado “Peróxidos e Interleucina” (compreendido pelas variáveis Peroxidação Lipídica Plasmática e Interleucina-1 β ; Autovalor=1,75; Variabilidade=58,39%) e o segundo componente foi denominado “Leucócitos” (compreendido pela variável Contagem Leucocitária Total; Autovalor=0,81; Variabilidade=26,99%). No componente “Peróxidos e Interleucina” foi observada diferença entre os grupos ($p = 0,007$; Figura 8B), sendo que o GOT e GOT-FOT apresentaram as maiores cargas fatoriais, possuindo os índices mais elevados de IL-1 β e peroxidação lipídica em relação aos grupos controles (que se encontram distanciados dos vetores). Já no componente “Leucócitos” (Figura 8C), o grupo GOT-FOT apresentou a maior carga fatorial em relação aos demais ($p < 0,001$); enquanto o CTL-FOT apresentou a menor carga ($p < 0,001$), se distanciando do vetor Leucócitos.

Figura 8: Resultados da análise de componentes principais das variáveis inflamatórias.



Legenda: A) Diagrama de ordenação da análise de componentes principais das variáveis inflamatórias (peroxidação lipídica plasmática, interleucina-1 β e contagem leucocitária total). B) Cargas fatoriais da dimensão “Peróxidos e Interleucina” (peroxidação lipídica plasmática e interleucina-1 β). C) Cargas fatoriais da dimensão “Leucócitos” (contagem leucocitária total). Letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos: letras maiúsculas (correspondem às comparações entre os grupos controles em função da indução da gota); letras minúsculas (correspondem às comparações entre os grupos não tratados em função da aplicação do tratamento). Significância adotada de 5%. Siglas: CTL (grupo controle – representado pela cor preta); CTL-FOT (grupo controle tratado com fotobiomodulação – representado em verde); GOT (grupo gota – representado em azul); GOT-FOT (grupo gota tratado com fotobiomodulação – representado em vermelho); LEUC (contagem leucocitária); PEROX (peroxidação lipídica plasmática).

Análise da atividade bioquímica muscular

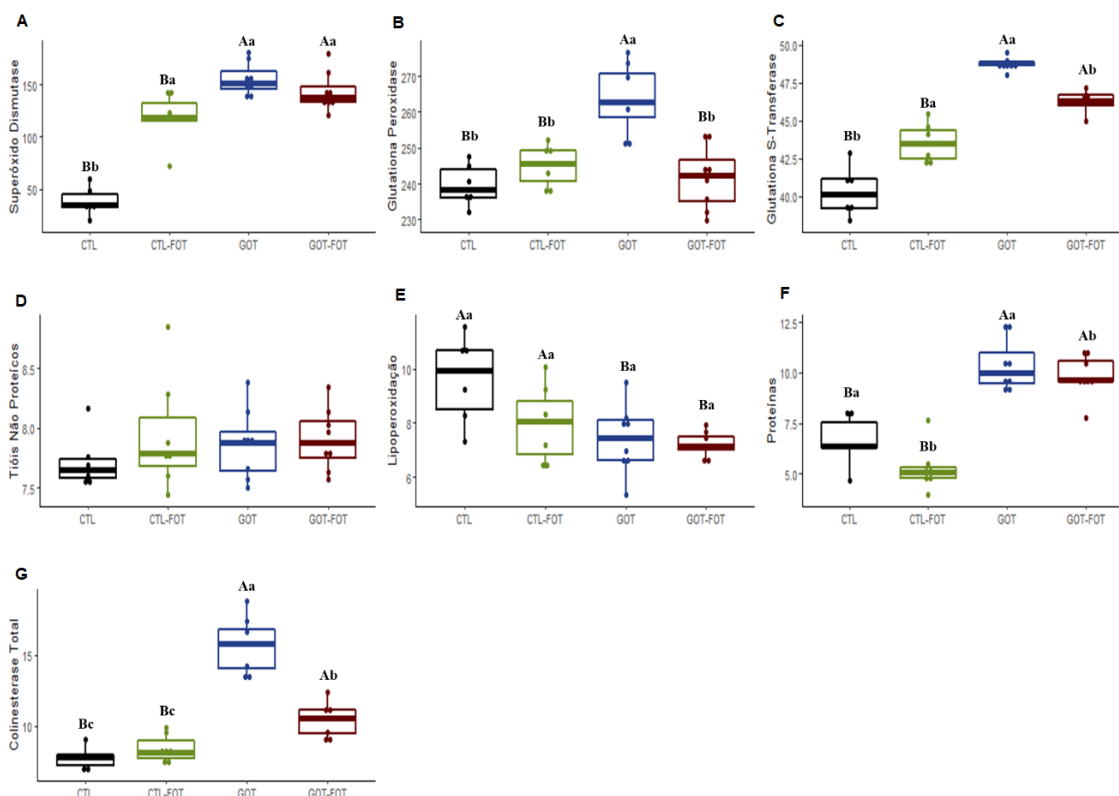
Ao analisar as variáveis musculares (figura 9F), primeiramente foi verificado os níveis proteicos do músculo gastrocnêmio, e observou-se aumento significativo na média de proteínas entre os grupos que receberam a indução da gota ($p < 0,001$), e diminuição nos grupos que receberam o tratamento com fotobiomodulação ($p < 0,05$). No entanto, não houve interação gota-fotobiomodulação ($p = 0,370$).

Ao avaliar as enzimas do sistema antioxidante presentes no músculo gastrocnêmio, foi observado aumento na atividade da SOD nos grupos gota em

relação aos controles ($p < 0,05$ – figura 9A), porém sem diferença entre os grupos tratado (GOT-FOT) e não tratado (GOT) ($p = 0,2023$). Também houve aumento na atividade da GST nos grupos com gota ($p < 0,001$), especialmente o grupo GOT que não recebeu tratamento (figura 9C). Por fim, houve aumento da atividade da enzima GPx no grupo GOT ($p < 0,05$) em relação aos demais, tendo o grupo GOT-FOT atividade semelhante aos grupos controles (figura 9B), demonstrando atuação do tratamento na redução da atividade desta enzima.

Quando se analisou a avaliação dos marcadores de estresse oxidativo musculares, observou-se que não houve diferença nos níveis de NP-SH entre os grupos ($p > 0,05$ - figura 9D). Já a atividade da ChE mostrou-se aumentada nos grupos gota em relação aos grupos controle ($p < 0,001$), e o grupo GOT-FOT obteve menor atividade da ChE em relação ao grupo GOT ($p < 0,001$), demonstrando que o tratamento reduziu a atividade da ChE (figura 9G). Quanto aos níveis de LPO musculares, observou-se redução nos grupos em que a gota foi induzida ($p < 0,05$), mas sem diferença entre os grupos tratados e não tratados ($p = 0,076$) e sem interação gota-fotobiomodulação ($p = 0,125$), não demonstrando atuação da fotobiomodulação sobre a LPO (figura 9E).

Figura 9: Resultados da atividade bioquímica muscular.

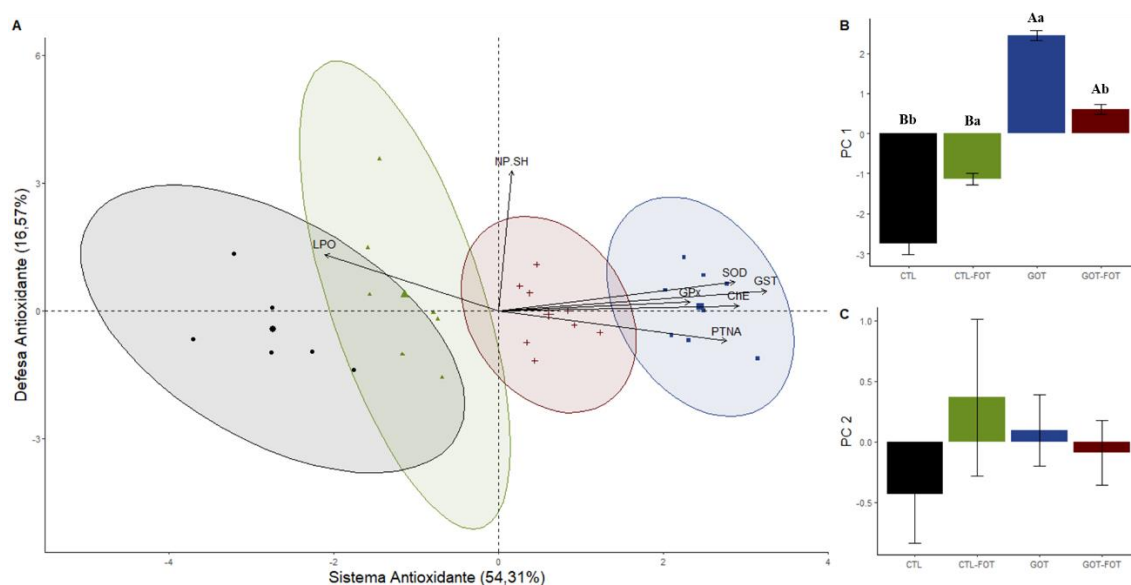


Legenda: A) Boxplot representando as alterações nos níveis da enzima Superóxido Dismutase comparados entre os grupos (expressos em U x mg proteína⁻¹). B) Boxplot representando as alterações nos níveis da enzima Glutaciona Peroxidase comparados entre os grupos (expressos em µM NADPH oxidado x min⁻¹ x mg proteína⁻¹). C) Boxplot representando as alterações nos níveis da enzima Glutaciona S-Transferase comparados entre os grupos (expressos em µM Tioéter formado x min⁻¹ x mg proteína⁻¹). D) Boxplot representando as alterações nos níveis dos Tióis não proteicos comparados entre os grupos (expressos nM Tióis x mg proteína⁻¹). E) Boxplot representando as alterações nos níveis de Lipoperoxidação muscular comparados entre os grupos (expressos em nM Hidroperóxidos x mg proteína⁻¹). F) Boxplot representando as alterações na concentração de proteínas do músculo gastrocnêmio comparados entre os grupos (expressos em mg x mL). G) Boxplot representando as alterações nos níveis da enzima Colinesterase comparados entre os grupos (expressos em nM Acetitiocolina hidrolizada x min⁻¹ x mg proteína⁻¹). Em todos os gráficos, as letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos: letras maiúsculas (correspondem às comparações entre os grupos controles em função da indução da gota); letras minúsculas (correspondem às comparações entre os grupos não tratados em função da aplicação do tratamento). Significância adotada de 5%. Siglas: CTL (grupo controle – representado pela cor preta); CTL-FOT (grupo controle tratado com fotobiomodulação –

representado em verde); GOT (grupo gota – representado em azul); GOT-FOT (grupo gota tratado com fotobiomodulação – representado em vermelho).

Por fim, ao realizar a Análise dos Componentes Principais (PCA) da atividade bioquímica muscular (Figura 10), o primeiro componente foi denominado “Sistema Antioxidante” (constituído pela concentração de proteínas e pela atividade da SOD, GPx, GST, ChE e LPO; Autovalor=3,80; Variabilidade=54,31%) e o segundo componente foi denominado “Defesa Antioxidante” (constituído pela atividade do NP-SH; Autovalor=1,16; Variabilidade=16,57%). No componente “Sistema Antioxidante” foi observada diferença entre os grupos ($p < 0,001$; Figura 10B), sendo que o GOT apresentou a maior carga fatorial em relação aos demais, possuindo maior atividade das enzimas do sistema antioxidante. O grupo GOT-FOT apresentou atividade antioxidante intermediária (se aproximando mais dos grupos controle), e os grupos CTL-FOT e CTL tiveram menor ativação, decrescentemente (demonstrados pelo deslocamento dos grupos em relação aos vetores SOD, GPx, GST, ChE e PTNA). No componente “Defesa Antioxidante” foi observada maior carga fatorial no grupo CTL-FOT e menor carga no CTL ($p < 0,001$; Figura 10C), demonstrando que a LPO teve comportamento divergente das demais variáveis do sistema antioxidante.

Figura 10: Resultados da análise de componentes principais da atividade bioquímica muscular.



Legenda: A) Diagrama de ordenação da análise de componentes principais da atividade bioquímica muscular (concentração de proteína, LPO, NP-SH, SOD, GST, GPx e ChE). B)

Cargas fatoriais da dimensão “Sistema Antioxidante” (PTNA, SOD, GPx, GST, ChE e LPO). C) Cargas fatoriais da dimensão “Defesa Antioxidante” (NP-SH). Letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos. Significância adotada de 5%. Siglas: CTL (grupo controle – representado pela cor preta); CTL-FOT (grupo controle tratado com fotobiomodulação – representado em verde); GOT (grupo gota – representado em azul); GOT-FOT (grupo gota tratado com fotobiomodulação – representado em vermelho); PTNA (concentração de proteína); LPO (peroxidação lipídica); NP-SH (tióis não proteicos); SOD (superóxido dismutase); GST (glutathione S transferase); GPx (glutathione peroxidase); ChE (colinesterase total).

DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a eficácia da FBM combinada de LASER e LED aplicada sobre o GRD em um modelo experimental de gota. E verificou-se que, após a indução da artrite gotosa, os ratos *Wistar* apresentaram edema articular e redução do limiar nociceptivo, força de preensão plantar e funcionalidade articular – sintomas condizentes ao quadro agudo de gota.

Tais alterações funcionais ocorrem porque, na crise aguda de gota, os cristais de UMS depositados nas articulações desencadeiam diversos eventos inflamatórios, tais como infiltração maciça de leucócitos (neutrófilos e monócitos) na articulação (MARTIN; WALTON; HARPER, 2009). Esses leucócitos secretam citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β , IL-8 e TNF- α) que recrutam ainda mais células na tentativa de combater os cristais de UMS (INOKUCHI et al., 2006). Porém, esse quadro inflamatório promove vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular para recrutamento das células, induzindo, por consequência, edema intra e periarticular (DESAI; STEIGER; ANDERS, 2017). O edema, por sua vez, está relacionado a dor e consequente diminuição de função, tal como redução de força muscular e rigidez articular (CLAVEL et al., 2006). Tal fato foi evidenciado no gráfico da PCA das variáveis funcionais (figura 6), em que nota-se uma correlação inversa entre a variável edema em relação ao limiar nociceptivo e força de preensão.

Neste estudo houve aumento nos níveis de IL-1 β e no número de leucócitos totais nos grupos com gota, corroborando com *Galvão* et al. (2016) que observaram uma correlação direta entre a migração de neutrófilos no meio intra-articular e as concentrações de IL-1 β em camundongos submetidos ao mesmo modelo de gota.

Contudo, constatou-se que, nos grupos gota submetidos ao tratamento, o níveis de IL-1 β e leucócitos foram maiores que nos grupos não tratados, demonstrando que a FBM potencializou a inflamação ao invés de reduzi-la, contrariando a maioria dos estudos (ALVES et al., 2013; DOS SANTOS et al., 2013; NAMBI, 2020). Entretanto, observou-se que essa potencialização foi positiva no intuito de promover reparo tecidual; pois, apesar do aumento do quadro inflamatório, ao avaliar a funcionalidade dos animais houve melhora significativa: redução do edema e da incapacidade articular, e aumento do limiar nociceptivo e da força de preensão plantar.

Tal fato pode ser explicado pela atividade bioquímica muscular. Estudos anteriores relataram que um dos efeitos deletérios do urato durante a crise de gota é estimular a superprodução endógena de EROS (aumento de 2,1 vezes no conteúdo de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e aumento de 1,5 vezes nos níveis de superóxido (O₂⁻) e óxido nítrico (NO), sugerindo que a crise aguda de gota contribui para a promoção do estresse oxidativo (ZAMUDIO-CUEVAS et al., 2016). Também consta na literatura a atuação da FBM sobre os EROS – pode estimular a produção de EROS em células normais e inibir nos tecidos lesados ou em estresse oxidativo. Esta modulação na produção de EROS é um dos fatores responsáveis pelos efeitos anti-inflamatórios promovidos pela FBM (HAMBLIN, 2017).

Neste estudo, ao realizarmos a PCA das análises bioquímicas, verificamos que houve maior ativação das enzimas do sistema antioxidante de forma conjunta (SOD, GPx, GST) no músculo gastrocnêmio após a indução da gota e aplicação da FBM. Concordando com Dos Santos et al. (2017), estes em revisão sistemática verificaram que a aplicação da FBM tem sido utilizada para aumentar os níveis de enzimas antioxidantes, aumentando a capacidade de eliminação de radicais livres, reduzindo o estresse oxidativo e, conseqüentemente, amenizando os danos gerados no tecido muscular. Portanto, a atuação da FBM sobre o estresse oxidativo muscular influenciou na função exercida pelo músculo, justificando a melhora da força de preensão plantar.

Outros artigos corroboram com os achados das avaliações funcionais deste estudo, e obtiveram redução de edema (ALBERTINI et al., 2007), de incapacidade articular (DE MORAIS et al., 2010), e de dor (STAUSHOLM et al., 2019) após aplicação de FBM em modelos de artrite. No entanto, nesses estudos foram induzidos outros tipos de artrite que não a gotosa, e a irradiação ocorreu sobre a articulação inflamada, dificultando comparações.

Outros artigos utilizaram a FBM para tratamento de gota ou outras artropatias microcristalinas. *Bartoli et al. (2020)* realizaram um estudo com 72 ratos *Wistar* submetidos ao modelo de artrite microcristalina induzida por pirofosfato de cálcio. Após 48 horas da indução, eles foram tratados por 7, 14 e 21 dias com LASER de Índio, Gálio, Alumínio e Fósforo (InGaAlP: 670 nm, 18J/cm²). Como resultados, obtiveram diminuição do processo inflamatório e das alterações histopatológicas da membrana sinovial da articulação do joelho produzidas pela artrite. Em outro estudo semelhante quanto ao tipo de animal, modelo de indução da artrite e tempo de tratamento, *Felizatti et al. (2019)* obtiveram os mesmos resultados anti-inflamatórios que o estudo anterior utilizando o LASER Arseneto de Gálio (AsGa: 830 nm, 18J/cm²). *Campana et al. (2004)*, por sua vez, utilizaram LASER Hélio-Neônio (HeNe: 632,8 nm, 8J/cm²) em 32 ratas adultas durante 3 dias após a indução da artrite por ácido úrico, e também obtiveram efeito anti-inflamatório, com aumento da concentração de fibrinogênio, TNF-alfa e involução histológica.

Por fim, *Soriano et al. (2006)* realizaram um ensaio clínico comparando os efeitos do LASER HeNe (632,8 nm; 8J/cm²) aplicado uma vez ao dia, com o diclofenaco 50mg ingerido duas vezes ao dia. Participaram deste estudo 25 pacientes com artrite gotosa, 49 com artropatia por pirofosfato no joelho, e 30 com artropatia por hidroxapatita no ombro. Como resultados, tanto a terapia a LASER quanto o diclofenaco alcançaram rápido alívio da dor em pacientes com artrite gotosa aguda; e a terapia a LASER foi mais eficaz do que o diclofenaco em pacientes com artropatia por pirofosfato crônica e por hidroxapatita.

Devido ao presente estudo ter feito uso de FBM combinada para tratamento da gota e obtido resultados positivos, pode-se concluir que a FBM por LASER ou combinada pode ser um tratamento eficaz no arsenal terapêutico das artropatias microcristalinas. No entanto, ainda é desconhecido os efeitos da utilização do LED como terapia única para tratamento dessas doenças (*CORACINI; SOARES; BERTOLINI, 2021*).

Outro diferencial do presente estudo foi quanto ao local de aplicação da FBM – sobre o GRD (nódulos que transportam informações nociceptivas da periferia para o sistema nervoso central via corno dorsal da medula espinal) (*SAPUNAR et al., 2012*). Isto porque o GRD está envolvido na modulação da dor por possuir receptores para os peptídeos opióides endorfina (MOR), encefalina (DOR) e dinorfina (KOR) (*STEIN, 1995*), além de receptores histamínicos H1 (*NINKOVIC;*

HUNT, 1985). Esses receptores atuam em associação à proteína G inibitória, que atuam sobre os canais de cálcio e potássio gerando hiperpolarização do neurônio. Por consequência, há uma diminuição da excitabilidade neural e da liberação de neuropeptídeos (como o glutamato, a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), promovendo analgesia periférica por bloqueio parcial da transmissão do estímulo doloroso (JORDAN; DEVI, 1999).

Atualmente sabe-se que o LASER tem atuação sobre a produção e/ou liberação de opióides endógenos (HAGIWARA et al., 2008), dentre eles a serotonina (CEYLAN; HIZMETLI; SILIĞ, 2004), a beta-endorfina (LAAKSO; CABOT, 2005) e a histamina (YANG et al., 2007). Este fato associado à promoção de efeitos sistêmicos gerados pela FBM também já conhecidos (alterações fotoquímicas e fotofísicas em células/ tecidos distantes do local de irradiado) (COELHO et al., 2014; RODRIGO et al., 2009; SILVEIRA et al., 2020), podem justificar as melhorias sobre os parâmetros nociceptivos obtidos neste estudo.

Outra hipótese pela qual a FBM possa ter promovido a analgesia é por meio do bloqueio neural. Pesquisas que também aplicaram FBM sobre o GRD de murinos (CHOW; DAVID; ARMATI, 2007; JIMBO et al., 1998), porém em meio de cultura, observaram que o LASER atuou induzindo a formação de varicosidades axonais, reduzindo o potencial de membrana mitocondrial tanto no axônio quanto no corpo celular dos neurônios, e bloqueando o fluxo axonal rápido em neurônios do GRD. Desta forma, os autores concluíram que o bloqueio da condução de sinais nociceptivos em neurônios aferentes primários, mais especificamente nas fibras C não mielinizadas, é um dos mecanismos de ação pelo qual o LASER promove alívio da dor.

Entretanto, por se tratarem de estudos *in vitro*, a aplicação ocorreu efetivamente sobre o GRD. No presente estudo, o uso da FBM ocorreu *in vivo*, e procedimentos foram adotados visando melhor penetração da irradiação e consequente atuação sobre o GRD. Para tal, foi seguido o mesmo método de aplicação adotado por Vieira et al. (2019), com irradiação incidida diretamente na face dorsal do animal, previamente tricotomizada, entre os níveis L4/L5 da coluna vertebral.

Apesar de não ter sido analisado especificamente o GRD (uma das limitações deste estudo), Vieira et al. (2019) utilizou um método inovador de avaliação - espectroscopia Raman. Por meio dela, eles monitoraram as mudanças bioquímicas

que ocorreram no GRD de ratos neuropáticos diabéticos tratados com LASER (904nm, 70mW, 2J, 29seg) sobre o GRD. Com isso, eles conseguiram identificar alterações espectrais no GRD de ratos hiperalgésicos, e concluíram que o LASER conseguiu reduzir a intensidade da hiperalgesia e os espectros Raman alterados. Deste modo, mesmo que não tenha sido analisado o GRD especificamente, acredita-se que a FBM tenha atuado sobre ele, visto que usamos a mesma técnica de aplicação empregada pelo estudo de Vieira et al. (2019), que obteve diferença significativa.

Outra limitação deste estudo é o caráter agudo do modelo de indução de gota utilizado. Apesar de ser um modelo acessível e de fácil reprodução, não há como realizar várias aplicações de FBM, nem como avaliar tempo de seguimento devido a remissão espontânea do processo inflamatório. Em vista disso, sugere-se que pesquisas futuras utilizem outros modelos de indução e avaliem os efeitos a longo prazo desta terapia na artrite gotosa; o que seria mais aplicável na prática clínica. Ademais, também são necessários mais estudos que abordem os efeitos sistêmicos gerados pela FBM (ainda pouco estudados), bem como elucidem os mecanismos pelo qual eles ocorrem.

CONCLUSÃO

A aplicação única da fotobiomodulação combinada de LASER e LED sobre o GRD no modelo experimental de artrite gotosa favoreceu a redução do edema e da incapacidade articular, bem como o aumento do limiar nociceptivo e da força de preensão plantar. Ademais, a FBM estimulou o aumento da resposta inflamatória (com aumento dos níveis de IL-1 β e maior recrutamento de leucócitos) e maior ativação do sistema antioxidante. Portanto, a FBM pode ser considerada uma alternativa terapêutica eficaz para melhora do quadro inflamatório e funcional neste modelo de doença articular.

REFERÊNCIAS

ALBERTINI, R. *et al.* Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (LLLT) with two different red wavelengths (660nm and 684nm) in carrageenan-induced rat paw edema. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 89, n. 1, p. 50–55,

nov. 2007.

ALVES, A. C. *et al.* Effect of low-level laser therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, v. 15, n. 5, p. R116, 31 out. 2013.

ARAUJO, B. F. *et al.* Effects of low-level laser therapy, 660 nm, in experimental septic arthritis. *ISRN Rheumatology*, v. 2013, p. 1–8, 12 ago. 2013.

ATIK, O. S.; SEZGIN, E. A. Is there a role for photobiomodulation in treating damaged articular cartilage due to injury or degeneration? *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, v. 38, n. 1, p. 1–2, 1 jan. 2020.

BALBINOT, G. *et al.* Photobiomodulation therapy partially restores cartilage integrity and reduces chronic pain behavior in a rat model of osteoarthritis: involvement of spinal glial modulation. *Cartilage*, p. 1–13, 30 set. 2019.

BARTOLI, D. M. F. *et al.* Laser treatment of synovial inflammatory process in experimentally induced microcrystalline arthritis in Wistar rats. *Lasers in Medical Science*, 10 jun. 2020.

BERTELLI, J. A.; MIRA, J. C. The grasping test: a simple behavioral method for objective quantitative assessment of peripheral nerve regeneration in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 58, n. 1–2, p. 151–155, maio 1995.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, v. 72, n. 1–2, p. 248–254, 7 maio 1976.

CAMPANA, V. R. *et al.* Laser therapy on arthritis induced by urate crystals. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 22, n. 6, p. 499–503, dez. 2004.

CEYLAN, Y.; HIZMETLI, S.; SILIĞ, Y. The effects of infrared laser and medical treatments on pain and serotonin degradation products in patients with myofascial pain syndrome. A controlled trial. *Rheumatology International*, v. 24, n. 5, p. 260–263, 20 set. 2004.

CHEN-XU, M. *et al.* Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The national health and nutrition examination survey, 2007–2016. *Arthritis & Rheumatology*, v. 71, n. 6, p. 991–999, 15 jun. 2019.

CHOW, R. T.; DAVID, M. A.; ARMATI, P. J. 830 nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830 nm laser. *Journal of the Peripheral*

Nervous System, v. 12, n. 1, p. 28–39, mar. 2007.

CLAVEL, G. *et al.* Relationship between angiogenesis and inflammation in experimental arthritis. *European cytokine network*, v. 17, n. 3, p. 202–210, 2006.

CODERRE, T. J.; WALL, P. D. Ankle joint urate arthritis (AJUA) in rats: an alternative animal model of arthritis to that produced by Freund's adjuvant. *Pain*, v. 28, n. 3, p. 379–393, mar. 1987.

COELHO, R. C. P. *et al.* Systemic effects of LLLT on bone repair around PLLA–PGA screws in the rabbit tibia. *Lasers in Medical Science*, v. 29, n. 2, p. 703–708, 6 mar. 2014.

CORACINI, C. A.; SOARES, F. DOS S.; BERTOLINI, G. R. F. The use of LED therapy to treat synovial joints disorders: scoping review. *Lasers in Medical Science*, n. 0123456789, 14 jul. 2021.

CROUCH, R. K. *et al.* The inhibition of islet superoxide dismutase by diabetogenic drugs. *Diabetes*, v. 30, n. 3, p. 235–241, 1 mar. 1981.

DALBETH, N. *et al.* Gout. *Nature Reviews: Disease Primers*, v. 5, n. 1, p. 69, 2019.

DE MORAIS, N. C. R. *et al.* Anti-inflammatory effect of low-level laser and light-emitting diode in zymosan-induced arthritis. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 28, n. 2, p. 227–232, abr. 2010.

DESAI, J.; STEIGER, S.; ANDERS, H.-J. Molecular pathophysiology of gout. *Trends in Molecular Medicine*, v. 23, n. 8, p. 756–768, ago. 2017.

DOS SANTOS, S. A. *et al.* Comparative analysis of two low-level laser doses on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation. *Lasers in Medical Science*, v. 29, n. 3, p. 1051–1058, 31 out. 2013.

DOS SANTOS, S. A. *et al.* Effects of photobiomodulation therapy on oxidative stress in muscle injury animal models: A systematic review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2017, p. 1–8, 2017.

ELLMAN, G. L. *et al.* A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, v. 7, n. 2, p. 88–95, jul. 1961.

FELIZATTI, A. L. *et al.* Effects of low-level laser therapy on the organization of articular cartilage in an experimental microcrystalline arthritis model. *Lasers in Medical Science*, v. 34, n. 7, p. 1401–1412, 14 set. 2019.

FLECHA, B. G.; LLESUY, S.; BOVERIS, A. Hydroperoxide-initiated

chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free radical biology & medicine*, v. 10, n. 2, p. 93–100, jan. 1991.

GALVÃO, I. *et al.* Macrophage migration inhibitory factor drives neutrophil accumulation by facilitating IL-1 β production in a murine model of acute gout. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 99, n. 6, p. 1035–1043, jun. 2016.

HAGIWARA, S. *et al.* Pre-irradiation of blood by gallium aluminum arsenide (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Anesthesia & Analgesia*, v. 107, n. 3, p. 1058–1063, set. 2008.

HAMBLIN, M. R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophysics*, v. 4, n. 3, p. 337–361, 2017.

HSIEH, Y.-L. *et al.* The fluence effects of low-level laser therapy on inflammation, fibroblast-like synoviocytes, and synovial apoptosis in rats with adjuvant-induced arthritis. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 32, n. 12, p. 669–677, dez. 2014.

HUANG, Z. *et al.* Effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 23, n. 9, p. 1437–1444, set. 2015.

INOKUCHI, T. *et al.* Plasma interleukin (IL)-18 (interferon- γ -inducing factor) and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. *Cytokine*, v. 33, n. 1, p. 21–27, 7 jan. 2006.

JANG, H.; LEE, H. Meta-analysis of pain relief effects by laser irradiation on joint areas. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 30, n. 8, p. 1–13, ago. 2012.

JIANG, Z.-Y.; WOOLLARD, A. C. S.; WOLFF, S. P. Lipid hydroperoxide measurement by oxidation of Fe²⁺ in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA assay and an iodometric method. *Lipids*, v. 26, n. 10, p. 853–856, out. 1991.

JIMBO, K. *et al.* Suppressive effects of low-power laser irradiation on bradykinin evoked action potentials in cultured murine dorsal root ganglion cells. *Neuroscience Letters*, v. 240, n. 2, p. 93–96, jan. 1998.

JORDAN, B. A.; DEVI, L. A. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature*, v. 399, n. 6737, p. 697–700, jun. 1999.

KEEN, J. H.; HABIG, W. H.; JAKOBY, W. B. Mechanism for the several activities of the glutathione S-transferases. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 251, n. 20, p. 6183–8, 25 out. 1976.

- KEENAN, R. T. Limitations of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clinical Therapeutics*, v. 39, n. 2, p. 430–441, fev. 2016.
- KHANNA, P. P. *et al.* Treatment of acute gout: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 44, n. 1, p. 31–38, ago. 2014.
- LAAKSO, E. L.; CABOT, P. J. Nociceptive scores and endorphin-containing cells reduced by low-level laser therapy (LLLT) in inflamed paws of Wistar rat. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 23, n. 1, p. 32–35, 2005.
- MARTIN, W. J.; WALTON, M.; HARPER, J. Resident macrophages initiating and driving inflammation in a monosodium urate monohydrate crystal-induced murine peritoneal model of acute gout. *Arthritis and Rheumatism*, v. 60, n. 1, p. 281–289, 2009.
- MARTINS, D. F. *et al.* Light-emitting diode therapy reduces persistent inflammatory pain: role of interleukin 10 and antioxidant enzymes. *Neuroscience*, v. 324, p. 485–95, 2016.
- NAMBI, G. Does low level laser therapy has effects on inflammatory biomarkers IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-13 in osteoarthritis of rat models—a systemic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science*, 24 ago. 2020.
- NEVES, M. *et al.* Physical exercise and low-level laser therapy on the nociception and leukocyte migration of Wistar rats submitted to a model of rheumatoid arthritis. *Lasers in Medical Science*, v. 35, n. 6, p. 1277–1287, 15 ago. 2020.
- NINKOVIC, M.; HUNT, S. P. Opiate and histamine H1 receptors are present on some substance P-containing dorsal root ganglion cells. *Neuroscience letters*, v. 53, n. 1, p. 133–137, jan. 1985.
- PIGATTO, G. R.; SILVA, C. S.; PARIZOTTO, N. A. Photobiomodulation therapy reduces acute pain and inflammation in mice. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 196, n. March, p. 111513, 2019.
- RICHETTE, P.; BARDIN, T. Gout. *The Lancet*, v. 375, p. 318–328, jan. 2010.
- ROCHKIND, S. *et al.* The in-vivo-nerve response to direct low-energy-laser irradiation. *Acta Neurochirurgica*, v. 94, n. 1–2, p. 74–77, mar. 1988.
- ROCHKIND, SEMION *et al.* Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wounds, and burns. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 9, n. 2, p. 174–182, 1989.
- RODRIGO, S. M. *et al.* Analysis of the systemic effect of red and infrared laser

therapy on wound repair. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 27, n. 6, p. 929–935, dez. 2009.

SAPUNAR, D. *et al.* Dorsal root ganglion - a potential new therapeutic target for neuropathic pain. *Journal of Pain Research*, v. 5, p. 31–38, fev. 2012.

SCHINDL, A. *et al.* Systemic effects of low-intensity laser irradiation on skin microcirculation in patients with diabetic microangiopathy. *Microvascular Research*, v. 64, n. 2, p. 240–246, set. 2002.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, v. 25, n. C, p. 192–205, 1968.

SILVEIRA, V. S. *et al.* Systemic effects of photobiomodulation on the morphology of the thyroid and sublingual glands: a study in rabbits. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, v. 38, n. 7, p. 425–430, 1 jul. 2020.

SORIANO, F. *et al.* Photobiomodulation of pain and inflammation in microcrystalline arthropathies: experimental and clinical results. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 24, n. 2, p. 140–150, abr. 2006.

STAMFORD, J. A. Descending control of pain. *British Journal of Anaesthesia*, v. 75, n. 2, p. 217–227, ago. 1995.

STAUSHOLM, M. B. *et al.* Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ open*, v. 9, n. 10, 28 out. 2019.

STEIN, C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *New England Journal of Medicine*, v. 332, n. 25, p. 1685–1690, 27 jan. 1995.

TAVARES, A. L. DE F.; REGINATO, A.; *et al.* Analysis of wistar rats Submitted to a gout model, treated with double cryotherapy protocol. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, v. 00, n. 00, 27 abr. 2021.

TAVARES, A. L. DE F.; ROSS, I. M.; *et al.* The use of cryotherapy in the gout pain control: a systematic review. *Journal of Musculoskeletal Science and Technology*, v. 5, n. 1, p. 1–5, jun. 2021.

TONUSSI, C. R.; FERREIRA, S. H. Rat knee-joint carrageenin incapacitation test: an objective screen for central and peripheral analgesics. *Pain*, v. 48, n. 3, p. 421–427, mar. 1992.

VIEIRA, W. F. *et al.* Raman spectroscopy of dorsal root ganglia from streptozotocin-induced diabetic neuropathic rats submitted to photobiomodulation

- therapy. *Journal of Biophotonics*, v. 12, n. 11, p. 1–14, 23 nov. 2019.
- WALT. Recommended doses for Low Level Laser Therapy (780 - 860nm). *World Association for Photobiomodulation Therapy*, p. 2010, 2010.
- WANG, H.; WESSENDORF, M. W. Equal proportions of small and large DRG neurons express opioid receptor mRNAs. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 429, n. 4, p. 590–600, 22 jan. 2001.
- WECHALEKAR, M. D. *et al.* The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors. *The Journal of Rheumatology*, v. 92, n. SUPPL. 92, p. 15–25, 1 set. 2014.
- WENDEL, A. Glutathione peroxidase. *Methods in Enzimology*. [S.l.]: Elsevier, 1981. p. 325–333.
- YANG, W.-Z. *et al.* Effects of low power laser irradiation on intracellular calcium and histamine release in RBL-2H3 mast cells. *Photochemistry and Photobiology*, v. 83, n. 4, p. 979–984, jul. 2007.
- ZAMUDIO-CUEVAS, Y. *et al.* Monosodium urate crystals induce oxidative stress in human synoviocytes. *Arthritis Research & Therapy*, v. 18, n. 1, p. 117, 21 dez. 2016.
- ZHOU, L. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and adverse effects of chinese herbal decoction for the treatment of gout. *Plos One*, v. 9, n. 1, p. e85008, 21 jan. 2014.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, após revisão da literatura, verificou-se que a aplicação do LED sobre o local acometido favoreceu a proliferação celular em estudos *in vitro*; aumentou os níveis de marcadores anti-inflamatórios em modelos murinos; e reduziu os níveis de dor em indivíduos com disfunção temporomandibular.

Após análise dos resultados do artigo experimental, concluiu-se que a terapia favoreceu a redução do edema e da incapacidade articular, bem como o aumento do limiar nociceptivo e da força de preensão plantar. Ademais, a FBM estimulou o aumento da resposta inflamatória (com aumento dos níveis de IL-1 β e maior recrutamento de leucócitos) e maior ativação do sistema antioxidante.

Portanto, pode-se concluir que os efeitos da fotobiomodulação em afecções articulares, como disfunção temporomandibular e artrite reumatoide, foram explicados; porém ainda há a necessidade de estudos primários verificando os efeitos em outras doenças. E que a FBM pode ser considerada uma alternativa terapêutica eficaz para melhora do quadro inflamatório e funcional no modelo experimental de artrite gotosa; porém, também são necessários mais estudos que abordem os efeitos sistêmicos gerados pela FBM, bem como que elucidem os mecanismos pelos quais eles ocorrem.

6. REFERÊNCIAS

- AEBI, H. Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*. [S.l: s.n.], 1984. v. 105. p. 121–126.
- AILIOAIE, L. M.; LITSCHER, G. Molecular and cellular mechanisms of arthritis in children and adults: New perspectives on applied photobiomodulation. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 18, p. 6565, 8 set. 2020.
- AKRAM, M. *et al.* Traditional and modern management strategies for rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*, v. 512, n. November, p. 142–155, jan. 2021.
- ARAUJO, B. F. *et al.* Effects of low-level laser therapy, 660 nm, in experimental septic arthritis. *ISRN Rheumatology*, v. 2013, p. 1–8, 12 ago. 2013.
- ATIK, O. S.; SEZGIN, E. A. Is there a role for photobiomodulation in treating

damaged articular cartilage due to injury or degeneration? *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, v. 38, n. 1, p. 1–2, 1 jan. 2020.

AZEVEDO, V. F. *et al.* Critical revision of the medical treatment of gout in Brazil. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, v. 57, n. 4, p. 346–355, jul. 2017.

BALBINOT, G. *et al.* Photobiomodulation therapy partially restores cartilage integrity and reduces chronic pain behavior in a rat model of osteoarthritis: involvement of spinal glial modulation. *Cartilage*, p. 1–13, 30 set. 2019.

BARTOLI, D. M. F. *et al.* Laser treatment of synovial inflammatory process in experimentally induced microcrystalline arthritis in Wistar rats. *Lasers in Medical Science*, 10 jun. 2020.

BERTELLI, J. A.; MIRA, J. C. The grasping test: a simple behavioral method for objective quantitative assessment of peripheral nerve regeneration in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 58, n. 1–2, p. 151–155, maio 1995.

BIASOTTO-GONZALEZ, D. A. Photobiomodulation in the masseter and temporal in patients with temporomandibular joint dysfunction. 2016.

BJORDAL, J. M. *et al.* Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 24, n. 2, p. 158–168, abr. 2006.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, v. 72, n. 1–2, p. 248–254, 7 maio 1976.

BRIDGES, M.; HILLIARD, J.; CHUI, K. Effects of light therapy on osteoarthritis and its sequelae in aging and older adults. *Topics in Geriatric Rehabilitation*, RAYYAN-INCLUSION: {"Francielle "=>"Included"} | RAYYAN-LABELS: Fase 2. LED,FASE 2 INCLUÍDO,Fase 2. Revisão, v. 36, n. 1, p. 11–37, 2020.

BROSSEAU, L *et al.* Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *The Journal of rheumatology*, v. 27, n. 8, p. 1961–9, ago. 2000.

BROSSEAU, LUCIE *et al.* Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 7, 19 out. 2005.

BUSSADORI, S. K. Photobiomodulation with red and infrared LED device for temporomandibular dysfunction. 2018.

- CAMPANA, V. R. *et al.* Laser therapy on arthritis induced by urate crystals. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 22, n. 6, p. 499–503, dez. 2004.
- CARLOS, F. P. *Estudo da fototerapia de baixa potência no modelo de inflamação aguda induzida no joelho de ratos.* 2011. 2011.
- CASTRO, I. C. V. DE. *Avaliação da utilização das fototerapias Laser (λ 780 nm) e LED (λ 850 \pm 10 nm) no processo inflamatório induzido por carragenina na articulação temporomandibular de rato.* 2014. 1–100 f. 2014.
- CEYLAN, Y.; HIZMETLI, S.; SILIĞ, Y. The effects of infrared laser and medical treatments on pain and serotonin degradation products in patients with myofascial pain syndrome. A controlled trial. *Rheumatology International*, v. 24, n. 5, p. 260–263, 20 set. 2004.
- CHEN-XU, M. *et al.* Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The national health and nutrition examination survey, 2007–2016. *Arthritis & Rheumatology*, v. 71, n. 6, p. 991–999, 15 jun. 2019.
- CHEN, F. *Effects of 670 nm and 830 nm light on the immune response to Borrelia burgdorferi.* 2015. 92 f. The University of Wisconsin - Milwaukee, Ann Arbor, 2015.
- CHOI, H. K. *et al.* Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *The Lancet*, v. 363, n. 9417, p. 1277–1281, abr. 2004a.
- CHOI, H. K. *et al.* Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in Men. *Archives of Internal Medicine*, v. 165, n. 7, p. 742–748, 11 abr. 2005.
- CHOI, H. K. *et al.* Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 11, p. 1093–1103, 11 mar. 2004b.
- CHOI, H. K.; MOUNT, D. B.; REGINATO, A. M. Pathogenesis of gout. *Annals of Internal Medicine*, v. 143, n. 7, p. 499, 4 out. 2005.
- CHOU, P.-C.; CHU, H.-Y. Clinical efficacy of acupuncture on rheumatoid arthritis and associated mechanisms: a systemic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2018, p. 1–21, 2018.
- CHUNG, H. *et al.* The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 40, n. 2, p. 516–533, 2 fev. 2012.
- CODERRE, T. J.; WALL, P. D. Ankle joint urate arthritis (AJUA) in rats: an alternative animal model of arthritis to that produced by Freund's adjuvant. *Pain*, v. 28, n. 3, p. 379–393, mar. 1987.
- COELHO, C. DE F. *et al.* Effectiveness of phototherapy incorporated into an exercise program for osteoarthritis of the knee: study protocol for a randomized controlled trial.

- Trials*, v. 15, n. 1, p. 221, 11 dez. 2014.
- COELHO, R. C. P. *et al.* Systemic effects of LLLT on bone repair around PLLA–PGA screws in the rabbit tibia. *Lasers in Medical Science*, v. 29, n. 2, p. 703–708, 6 mar. 2014.
- CORACINI, C. A.; SOARES, F. DOS S.; BERTOLINI, G. R. F. The use of LED therapy to treat synovial joints disorders: scoping review. *Lasers in Medical Science*, n. 0123456789, 14 jul. 2021.
- COSTA, D. R. *et al.* Efeito da terapia LED na disfunção temporomandibular: estudo de caso. *Scientia Medica*, v. 27, n. 2, p. 25872, 6 maio 2017.
- CROUCH, R. K. *et al.* The inhibition of islet superoxide dismutase by diabetogenic drugs. *Diabetes*, v. 30, n. 3, p. 235–241, 1 mar. 1981.
- DALBETH, N. *et al.* Gout. *Nature Reviews: Disease Primers*, v. 5, n. 1, p. 69, 2019.
- DE CASTRO, I. C. V. *et al.* Assessment of different energy delivery settings in laser and LED phototherapies in the inflammatory process of rat's TMJ induced by carrageenan. *Lasers in Medical Science*, v. 30, n. 8, p. 2105–2113, 9 nov. 2015.
- DE CASTRO, I. C. V. *et al.* Assessment of LED (λ 850 \pm 10 nm) phototherapy in the inflammatory process of rat's TMJ induced by carrageenan. 2015, [S.l: s.n.], 2015. p. 93090J.
- DE FREITAS, L. F.; HAMBLIN, M. R. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, v. 22, n. 3, p. 348–364, maio 2016.
- DE MORAIS, N. C. R. *et al.* Anti-inflammatory effect of low-level laser and light-emitting diode in zymosan-induced arthritis. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 28, n. 2, p. 227–232, abr. 2010.
- DESAI, J.; STEIGER, S.; ANDERS, H.-J. Molecular pathophysiology of gout. *Trends in Molecular Medicine*, v. 23, n. 8, p. 756–768, ago. 2017.
- DINCHER, M. E.; CARROLL, J. D. LLLT four step treatment method for pain reduction in temporomandibular joint dysfunction. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 9, p. S16, 2012.
- DOMPE, C. *et al.* Photobiomodulation—underlying mechanism and clinical applications. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 6, p. 1724, 3 jun. 2020.
- DOS SANTOS, S. A. *et al.* Comparative analysis of two low-level laser doses on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation. *Lasers in Medical Science*, v. 29, n. 3, p. 1051–1058, 31 out.

2013.

EL-BIALY, T. *et al.* The effect of light-emitting diode and laser on mandibular growth in rats. *The Angle Orthodontist*, v. 85, n. 2, p. 233–238, mar. 2015.

ELLMAN, G. L. *et al.* A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, v. 7, n. 2, p. 88–95, jul. 1961.

EZZATI, K.; FEKRAZAD, R.; RAOUFI, Z. The effects of photobiomodulation therapy on post-surgical pain. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, v. 10, n. 2, p. 79–85, 25 fev. 2019.

FATTINI, C. A.; DÂNGELO, J. G. *Anatomia humana sistêmica e segmentar*. 3. ed. [S.l.]: Atheneu, 2011.

FEKRAZAD, R. *et al.* Effect of photobiomodulation on mesenchymal stem cells. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 34, n. 11, p. 533–542, nov. 2016.

FELIZATTI, A. L. *et al.* Effects of low-level laser therapy on the organization of articular cartilage in an experimental microcrystalline arthritis model. *Lasers in Medical Science*, v. 34, n. 7, p. 1401–1412, 14 set. 2019.

FOLEY, J. *et al.* 830 nm light-emitting diode (LED) phototherapy significantly reduced return-to-play in injured university athletes: a pilot study. *Laser Therapy*, v. 25, n. 1, p. 35–42, 2016.

FRANCO-MICHELONI, A. *et al.* Temporomandibular Disorders in a Young Adolescent Brazilian Population: Epidemiologic Characterization and Associated Factors. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, v. 29, n. 3, p. 242–249, 2015.

GAVISH, L. *et al.* Photobiomodulation in addition to physiotherapy for overuse anterior knee pain in combat soldiers: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Lasers in Medical Science*, v. 35, n. 1, p. 284, 2020.

GAVISH, LILACH; HOURELD, N. N. Therapeutic efficacy of home-use photobiomodulation devices: A systematic literature review. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 37, n. 1, 10 nov. 2018.

GOATS, G. C. *et al.* Low intensity laser and phototherapy for rheumatoid arthritis. *Physiotherapy*, v. 82, n. 5, p. 311–320, 1996.

GOMES, CID A. F. DE PAULA *et al.* Incorporation of photobiomodulation therapy into a therapeutic exercise program for knee osteoarthritis: A placebo-controlled, randomized, clinical trial. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 50, n. 8, p. 819–828, out. 2018.

GOMES, CID ANDRÉ FIDELIS DE PAULA. Incorporation of photobiomodulation therapy in an exercise program with blood flow restriction for knee osteoarthritis. 2020.

GRASSI, D. *et al.* Therapeutic approaches to chronic hyperuricemia and gout. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, v. 21, n. 4, p. 243–250, 3 dez. 2014.

HAGIWARA, S. *et al.* Pre-irradiation of blood by gallium aluminum arsenide (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Anesthesia & Analgesia*, v. 107, n. 3, p. 1058–1063, set. 2008.

HALPERN, S. H.; DOUGLAS, M. J. Appendix: Jadad scale for reporting randomized controlled trials. *Evidence-based Obstetric Anesthesia*, p. 237–8, 2005.

HAMBLIN, M. R. Can osteoarthritis be treated with light? *Arthritis Research & Therapy*, v. 15, n. 5, p. 120, 2013.

HAMBLIN, M. R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophysics*, v. 4, n. 3, p. 337–361, 2017.

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

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

HENRIQUES, Á. C. G.; CAZAL, C.; CASTRO, J. F. L. DE. Ação da laserterapia no processo de proliferação e diferenciação celular: revisão da literatura. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 37, n. 4, p. 295–302, ago. 2010.

HERPICH, C. M. Aplicação da fotobiomodulação no controle da dor em mulheres com disfunção temporomandibular: ensaio clínico randomizado e duplo-cego, 2018.

HERPICH, C. M. *et al.* Immediate and short-term effects of phototherapy on pain, muscle activity, and joint mobility in women with temporomandibular disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Disability and Rehabilitation*, v. 40, n. 19, p. 2318–2324, 11 set. 2018.

HERPICH, C. M. *et al.* Intraoral photobiomodulation diminishes pain and improves functioning in women with temporomandibular disorder: a randomized, sham-controlled, double-blind clinical trial. *Lasers in Medical Science*, v. 35, n. 2, p. 439–445, 2020.

HERRERA-VALENCIA, A. *et al.* Efficacy of manual therapy in temporomandibular joint disorders and its medium-and long-term effects on pain and maximum mouth

opening: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 11, p. 3404, 23 out. 2020.

HSIEH, Y.-L. *et al.* The fluence effects of low-level laser therapy on inflammation, fibroblast-like synoviocytes, and synovial apoptosis in rats with adjuvant-induced arthritis. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 32, n. 12, p. 669–677, dez. 2014.

HUANG, Z. *et al.* Effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 23, n. 9, p. 1437–1444, set. 2015.

JANG, H.; LEE, H. Meta-analysis of pain relief effects by laser irradiation on joint areas. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 30, n. 8, p. 1–13, ago. 2012.

JIANG, Z.-Y.; WOOLLARD, A. C. S.; WOLFF, S. P. Lipid hydroperoxide measurement by oxidation of Fe²⁺ in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA assay and an iodometric method. *Lipids*, v. 26, n. 10, p. 853–856, out. 1991.

JOHNSON, S.; BULKOW, B. Treatment of arthritic knee pain using photo-therapy: a case study. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, v. 28, n. 3, p. 118–119, 2005.

JORDAN, B. A.; DEVI, L. A. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature*, v. 399, n. 6737, p. 697–700, jun. 1999.

KARU, T. I. Effects of visible radiation on cultured cells. *Photochemistry and photobiology*, v. 52, n. 6, p. 1089–1098, 1990.

KEEN, J. H.; HABIG, W. H.; JAKOBY, W. B. Mechanism for the several activities of the glutathione S-transferases. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 251, n. 20, p. 6183–8, 25 out. 1976.

KEENAN, R. T. Limitations of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clinical Therapeutics*, v. 39, n. 2, p. 430–441, fev. 2016.

KELEMETOVA, A. H. *et al.* Photomatrix LED therapy in patients with post-stroke arthropathy of the shoulder joint. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni SS Korsakova*, v. 116, n. 6, p. 20, 2016.

KEMPER, K. J. “Let there be light.” Research on phototherapy, light therapy, and photobiomodulation for healing – Alternative therapy becomes mainstream. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 41, n. October, p. A1–A6, dez. 2018.

KHAN, I. M. *et al.* The development of synovial joints. *Current Topics in Developmental Biology*. [S.l: s.n.], 2007. v. 79. p. 1–36.

- KHANNA, P. P. *et al.* Treatment of acute gout: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 44, n. 1, p. 31–38, ago. 2014.
- KHORSANDI, K. *et al.* Biological responses of stem cells to photobiomodulation therapy. *Current Stem Cell Research & Therapy*, v. 15, n. 5, p. 400–413, 21 jul. 2020.
- KITCHEN, S. S.; PARTRIDGE, C. J. A review of low level laser therapy: Part I: Background, physiological effects and hazards. *Physiotherapy*, v. 77, n. 3, p. 161–168, mar. 1991.
- KUBOYAMA, N. *et al.* Anti-inflammatory activities of light emitting diode irradiation on collagen-induced arthritis in mice (a secondary publication). *Laser Therapy*, v. 23, n. 3, p. 191–199, 2014.
- KUBOYAMA, N.; ABIKO, Y. Reduction of monocyte chemoattractant protein-1 expression in rheumatoid arthritis rat joints with light-emitting diode phototherapy. *Laser Therapy*, v. 21, n. 3, p. 177–181, 2012.
- KUFFLER, D. P. Photobiomodulation in promoting wound healing: a review. *Regenerative Medicine*, v. 11, n. 1, p. 107–122, jan. 2016.
- KUO, C.-F. *et al.* Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 11, n. 11, p. 649–662, 7 nov. 2015.
- LAAKSO, E. L. *et al.* Plasma acth and β -endorphin levels in response to low level laser therapy (LLLT) for myofascial trigger points. *Laser Therapy*, v. 6, n. 3, p. 133–141, 1994.
- LAAKSO, E. L.; CABOT, P. J. Nociceptive scores and endorphin-containing cells reduced by low-level laser therapy (LLLT) in inflamed paws of Wistar rat. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 23, n. 1, p. 32–35, 2005.
- LANGELLA, L. G. *et al.* Photobiomodulation versus light-emitting diode (LED) therapy in the treatment of temporomandibular disorder: Study protocol for a randomized, controlled clinical trial. *Trials*, v. 19, n. 1, p. 71, 26 jan. 2018.
- LEAL-JUNIOR, E. C. P. *et al.* Adjunctive use of combination of super-pulsed laser and light-emitting diodes phototherapy on nonspecific knee pain: double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Lasers in Medical Science*, v. 29, n. 6, p. 1839–1847, 21 nov. 2014.
- LEE, S. J.; ATALA, A.; YOO, J. J. *In situ tissue regeneration: Host cell recruitment and biomaterial design*. [S.l.]: Elsevier, 2016.
- LI, Q. *et al.* Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review

of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*, v. 9, n. 8, p. e026677, 24 ago. 2019.

LINDLER, B. N. *et al.* Use of herbal medications for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Medicines*, v. 7, n. 11, p. 67, 28 out. 2020.

LIU, T. C. *et al.* Homeostatic photobiomodulation. *Frontiers of Optoelectronics in China*, v. 2, n. 1, p. 1–8, 13 mar. 2009.

LYNGDOH, T. *et al.* Serum uric acid and adiposity: deciphering causality using a bidirectional mendelian randomization approach. *PLoS ONE*, v. 7, n. 6, p. e39321, 19 jun. 2012.

MARTIN, W. J.; WALTON, M.; HARPER, J. Resident macrophages initiating and driving inflammation in a monosodium urate monohydrate crystal-induced murine peritoneal model of acute gout. *Arthritis and Rheumatism*, v. 60, n. 1, p. 281–289, 2009.

MARTINS, D. F. *et al.* Light-emitting diode therapy reduces persistent inflammatory pain: role of interleucin 10 and antioxidant enzymes. *Neuroscience*, v. 324, p. 485–495, 2016a.

MARTINS, D. F. *et al.* Light-emitting diode therapy reduces persistent inflammatory pain: role of interleukin 10 and antioxidant enzymes. *Neuroscience*, v. 324, p. 485–95, 2016b.

MENG, C. *et al.* Photobiomodulation with 630-nm LED radiation inhibits the proliferation of human synoviocyte MH7A cells possibly via TRPV4/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Lasers in Medical Science*, 11 mar. 2020.

MODY, G. M.; BROOKS, P. M. Improving musculoskeletal health: Global issues. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, v. 26, n. 2, p. 237–249, abr. 2012.

MOI, J. H. Y. *et al.* Lifestyle interventions for acute gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: [s.n.], 2013. .

NAMBI, G. Does low level laser therapy has effects on inflammatory biomarkers IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-13 in osteoarthritis of rat models—a systemic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science*, 24 ago. 2020.

NEUPANE, J. *et al.* Effect of light emitting diodes in the photodynamic therapy of rheumatoid arthritis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 7, n. 1, p. 44–49, mar. 2010.

NEVES, M. *et al.* Physical exercise and low-level laser therapy on the nociception and leukocyte migration of Wistar rats submitted to a model of rheumatoid arthritis.

Lasers in Medical Science, v. 35, n. 6, p. 1277–1287, 15 ago. 2020.

NIELSEN, S. M. *et al.* Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology. *Autoimmunity Reviews*, v. 17, n. 11, p. 1090–1096, nov. 2018.

NINKOVIC, M.; HUNT, S. P. Opiate and histamine H1 receptors are present on some substance P-containing dorsal root ganglion cells. *Neuroscience letters*, v. 53, n. 1, p. 133–137, jan. 1985.

OSHIMA, Y. *et al.* Effect of light-emitting diode (LED) therapy on the development of osteoarthritis (OA) in a rabbit model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 65, n. 3, p. 224–229, jun. 2011.

PACIFICI, M. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of synovial joint and articular cartilage formation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1068, n. 1, p. 74–86, 1 abr. 2006.

PAGE, M. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. 2020.

PANHOCA, V. H. *et al.* Comparative clinical study of light analgesic effect on temporomandibular disorder (TMD) using red and infrared led therapy. *Lasers in Medical Science*, v. 30, n. 2, p. 815–822, 3 fev. 2013.

PANULA, P. *et al.* Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain. *Neuroscience*, v. 28, n. 3, p. 585–610, jan. 1989.

PANULA, P.; YANG, H. Y. T.; COSTA, E. Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 81, n. 8, p. 2572–2576, 1 abr. 1984.

PAOLILLO, F. R. Analgesic effects of LED light on temporomandibular disorders. 2013.

PETERS, M. *et al.* Chapter 11: Scoping reviews. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. [S.l.]: JBI, 2020. .

PIGATTO, G. R. *et al.* Light-emitting diode phototherapy reduces nocifensive behavior induced by thermal and chemical noxious stimuli in mice: evidence for the involvement of capsaicin-sensitive central afferent fibers. *Molecular Neurobiology*, v. 54, n. 5, p. 3205–3218, 7 jul. 2017.

PIGATTO, G. R.; SILVA, C. S.; PARIZOTTO, N. A. Photobiomodulation therapy reduces acute pain and inflammation in mice. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 196, n. March, p. 111513, 2019.

PILLINGER, M. H.; GOLDFARB, D. S.; KEENAN, R. T. Gout and its comorbidities.

- Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*, v. 68, n. 3, p. 199–203, 2010.
- PINHEIRO, A. L. B. *et al.* Influence of wavelength on the outcome of the treatment of TMJ disorders: TMDS. 2013, [S.l.: s.n.], 2013. p. 85690J.
- PRIANTI, B. DE M. *et al.* Evaluation of the therapeutic effects of led ($\lambda 627 \pm 10$ nm) on the initial phase of ankle sprain treatment: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science*, v. 33, n. 5, p. 1031–1038, 8 jul. 2018a.
- PRIANTI, B. DE M. *et al.* Evaluation of the therapeutic effects of led ($\lambda 627 \pm 10$ nm) on the initial phase of ankle sprain treatment: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science*, v. 33, n. 5, p. 1031–1038, 8 jul. 2018b.
- QASEEM, A. *et al.* Diagnosis of acute gout: a clinical practice guideline from the american college of physicians. *Annals of Internal Medicine*, v. 166, n. 1, p. 52, 3 jan. 2017.
- QIAO, K. *et al.* Diagnostic and therapeutic role of extracellular vesicles in articular cartilage lesions and degenerative joint diseases. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 9, n. August, p. 1–25, 4 ago. 2021.
- RAMSUBEIK, K. *et al.* Effectiveness of healthcare educational and behavioral interventions to improve gout outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, v. 10, n. 12, p. 235–252, 19 dez. 2018.
- RAUCCI, F. *et al.* IL-17A neutralizing antibody regulates monosodium urate crystal-induced gouty inflammation. *Pharmacological Research*, v. 147, n. May, p. 104351, set. 2019.
- RICHETTE, P.; BARDIN, T. Gout. *The Lancet*, v. 375, p. 318–328, jan. 2010.
- ROBINSON, P. C.; HORSBURGH, S. Gout: Joints and beyond, epidemiology, clinical features, treatment and co-morbidities. *Maturitas*, v. 78, n. 4, p. 245–251, ago. 2014.
- ROCHKIND, S. *et al.* The in-vivo-nerve response to direct low-energy-laser irradiation. *Acta Neurochirurgica*, v. 94, n. 1–2, p. 74–77, mar. 1988.
- ROCHKIND, SEMION *et al.* Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wounds, and burns. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 9, n. 2, p. 174–182, 1989.
- SAPUNAR, D. *et al.* Dorsal root ganglion - a potential new therapeutic target for neuropathic pain. *Journal of Pain Research*, v. 5, p. 31–38, fev. 2012.
- SCHINDL, A. *et al.* Systemic effects of low-intensity laser irradiation on skin microcirculation in patients with diabetic microangiopathy. *Microvascular Research*, v.

64, n. 2, p. 240–246, set. 2002.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, v. 25, n. C, p. 192–205, 1968.

SEO, Y.-K. *et al.* Comparison of light-emitting diode wavelength on activity and migration of rabbit ACL cells. *Lasers in Medical Science*, v. 29, n. 1, p. 245–255, 25 jan. 2014.

SHEN, B. *et al.* Effects of moxibustion on pain behaviors in patients with rheumatoid arthritis. *Medicine*, v. 98, n. 30, p. e16413, jul. 2019.

SMITH, R. J. *et al.* The effect of low-energy laser on skin-flap survival in the rat and porcine animal models. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 89, n. 2, p. 306–310, fev. 1992.

SOBOTTA, J. *Sobotta: Atlas de anatomia humana*. 23. ed. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2013.

SORIANO, F. *et al.* Photobiomodulation of pain and inflammation in microcrystalline arthropathies: experimental and clinical results. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 24, n. 2, p. 140–150, abr. 2006.

SOUSA, D. F. M. DE *et al.* Photobiomodulation with simultaneous use of red and infrared light emitting diodes in the treatment of temporomandibular disorder. *Medicine*, v. 98, n. 6, p. e14391, fev. 2019.

STAMFORD, J. A. Descending control of pain. *British Journal of Anaesthesia*, v. 75, n. 2, p. 217–227, ago. 1995.

STAUSHOLM, M. B. *et al.* Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ open*, v. 9, n. 10, 28 out. 2019.

STEIN, C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *New England Journal of Medicine*, v. 332, n. 25, p. 1685–1690, 27 jan. 1995.

STEIN, C.; LANG, L. J. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 9, n. 1, p. 3–8, fev. 2009.

TANAKA, Y. Rheumatoid arthritis. *Inflammation and Regeneration*, v. 40, n. 1, p. 20, 7 dez. 2020.

TAUSCHE, A.-K. *et al.* Gout- Current diagnosis and treatment. *Deutsches Aerzteblatt International*, v. 106, n. 34–35, p. 549–555, 24 ago. 2009.

TAVARES, A. L. DE F.; REGINATO, A.; *et al.* Analysis of Wistar rats submitted to a

- gout model, treated with double cryotherapy protocol. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, v. 00, n. 00, p. 00, 27 abr. 2021.
- TAVARES, A. L. DE F.; ROSS, I. M.; *et al.* The use of cryotherapy in the gout pain control: a systematic review. *Journal of Musculoskeletal Science and Technology*, v. 5, n. 1, p. 1–5, jun. 2021.
- TONUSSI, C. R.; FERREIRA, S. H. Rat knee-joint carrageenin incapacitation test: an objective screen for central and peripheral analgesics. *Pain*, v. 48, n. 3, p. 421–427, mar. 1992.
- TREVISAN, E. S. *et al.* Effectiveness of LED photobiomodulation therapy on treatment with knee osteoarthritis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 99, n. 8, p. 725–732, ago. 2020.
- TUNÉR, J.; HOSSEINPOUR, S.; FEKRAZAD, R. Photobiomodulation in temporomandibular disorders. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, v. 37, n. 12, p. 826–836, 1 dez. 2019.
- WANG, H.; WESSENDORF, M. W. Equal proportions of small and large DRG neurons express opioid receptor mRNAs. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 429, n. 4, p. 590–600, 22 jan. 2001.
- WEBER, E.; AGUIRRE, M.; RIBEIRO-DASILVA, M. Photobiomodulation for the management of temporomandibular disorder pain. 2020.
- WECHALEKAR, M. D. *et al.* The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors. *The Journal of Rheumatology*, v. 92, n. SUPPL. 92, p. 15–25, 1 set. 2014.
- WELCH, A. J.; TORRES, J. H.; CHEONG, W. F. Laser physics and laser-tissue interaction. *Texas Heart Institute journal*, v. 16, n. 3, p. 141–9, dez. 1989.
- WENDEL, A. Glutathione peroxidase. *Methods in Enzimology*. [S.l.]: Elsevier, 1981. p. 325–333.
- WONG, R. *et al.* Prevalence of arthritis and rheumatic diseases around the world: A growing burden and implications for health care needs. *Models of Care in Arthritis, Bone & Joint Disease*, n. April, p. 1–110, 2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. *Musculoskeletal conditions*. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>>. Acesso em: 15 ago. 2021.

WU, Z.-H. *et al.* Mitochondrial signaling for histamine releases in laser-irradiated RBL-2H3 mast cells. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 42, n. 6, p. 503–509, ago. 2010.

XAVIER, M. *et al.* Anti-inflammatory effects of low-level light emitting diode therapy on achilles tendinitis in rats. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 42, n. 6, p. 553–558, ago. 2010.

YANG, W.-Z. *et al.* Effects of low power laser irradiation on intracellular calcium and histamine release in RBL-2H3 mast cells. *Photochemistry and Photobiology*, v. 83, n. 4, p. 979–984, jul. 2007.

ZENG, C. *et al.* Effect of LED irradiation on the expression of MMP-3 and MMP-13 in SW1353 cells in vitro. maio 2007, [S.l: s.n.], maio 2007. p. 653423-653423–6.

ZHOU, L. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and adverse effects of chinese herbal decoction for the treatment of gout. *Plos One*, v. 9, n. 1, p. e85008, 21 jan. 2014.

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1



**Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comitê de Ética no Uso de Animais - CEUA**

Autorização

O Protocolo nº **18-20** intitulado “**Efeitos da fotobiomodulação combinada no modelo experimental de gota: análises funcionais e morfológicas.**”, sob a responsabilidade de **Gladson Ricardo Flor Bertolini** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata*, para fins de pesquisa científica encontra-se **Aprovado** para execução, está de acordo com as Normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) do UNIOESTE em reunião de 04/09/2020. Essa Autorização não substitui o Certificado Experimental de realização ética da pesquisa, necessitando do encaminhamento do Relatório Final de execução do Projeto para sua emissão.

FINALIDADE	Pesquisa científica
Vigência da autorização	1/10/2020 a 01/03/2022
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogênico wistar
N. de animais	40
Peso/idade	250-350g, 12 semanas
Sexo	Masculino
Origem	Procedência do Biotério Central da UNIOESTE, campus de Cascavel

Cascavel, 10/09/2020.

Prof. Dra. Luciana Oliveira de Fariña
Coordenadora do CEUA
Portaria nº 3126/2018-GRE

7.2. Anexo 2

Lasers in Medical Science - Submission guidelines (review)

Disponível em: <https://www.springer.com/journal/10103/submission-guidelines#Instructions%20for%20Authors>

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Editorial Procedure: Double-blind peer review

This journal follows a double-blind reviewing procedure. Authors are therefore requested to submit:

A blinded manuscript without any author names and affiliations in the text or on the title page. Self-identifying citations and references in the article text should be avoided.

A separate title page, containing title, all author names, affiliations, and the contact information of the corresponding author. Any acknowledgements, disclosures, or funding information should also be included on this page.

Title page: Please make sure your title page contains the following information.

Title: The title should be concise and informative.

Author information

The name(s) of the author(s)

The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country

A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author

If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

Purpose (stating the main purposes and research question)

Methods

Results

Conclusion

For life science journals only (when applicable)

Trial registration number and date of registration

Trial registration number, date of registration followed by “retrospectively registered”

Keywords: Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations'.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

To be used for all articles, including articles with biological applications

Funding (information that explains whether and by whom the research was supported)

Conflicts of interest/Competing interests (include appropriate disclosures)
 Availability of data and material (data transparency)
 Code availability (software application or custom code)
 Authors' contributions (optional: please review the submission guidelines from the journal whether statements are mandatory)
 Additional declarations for articles in life science journals that report the results of studies involving humans and/or animals
 Ethics approval (include appropriate approvals or waivers)
 Consent to participate (include appropriate statements)
 Consent for publication (include appropriate statements)
 Please see the relevant sections in the submission guidelines for further information as well as various examples of wording. Please revise/customize the sample statements according to your own needs.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.

Use italics for emphasis.

Use the automatic page numbering function to number the pages.

Do not use field functions.

Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.

Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Use the equation editor or MathType for equations.

Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

Scientific style

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

Units and abbreviations

Please adhere to internationally agreed standards such as those adopted by the commission of the International Union of Pure and Applied Physics (IUPAP) or defined by the International Organization of Standardization (ISO). Metric SI units

should be used throughout except where non-SI units are more common [e.g. litre (l) for volume].

Abbreviations (not standardized) should be defined at first mention in the abstract and again in the main body of the text and used consistently thereafter.

Drugs

When drugs are mentioned, the international (generic) name should be used. The proprietary name, chemical composition, and manufacturer should be stated in full in Materials and methods.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets.

Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

The entries in the list should be numbered consecutively.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. “<https://doi.org/abc>”).

Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal’s name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see.

If you are unsure, please use the full journal title.

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file `spbasic.bst` which is included in Springer’s LaTeX macro package.

Tables

All tables are to be numbered using Arabic numerals.

Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.

Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.