

Eficácia da terapia a *laser* de baixa intensidade no controle da dor neuropática em camundongos

Low intensity laser therapy effectiveness in controlling neuropathic pain in mice

Eficacia de la terapia láser de baja potencia en el control del dolor neuropático en ratones

Ariane Dutra Sanchez¹, Ana Laura Martins de Andrade², Nivaldo Antonio Parizotto³

RESUMO | A terapia a *laser* de baixa intensidade (LLLT) vem sendo amplamente discutida na literatura como forma alternativa de tratamento para diversos tipos de dor, com destaque para a neuropática. Essa terapia sobressai pelo fato de não ser invasiva, raramente causar efeitos colaterais e ser de baixo custo. Em contrapartida, para sua eficácia, é necessário o detalhamento dos parâmetros, que ainda são muito discrepantes na literatura. Assim, este trabalho tem como objetivo investigar o efeito da LLLT, na faixa do infravermelho, com fluência de 30J/cm², no controle da dor neuropática em modelo animal. Foram utilizados 24 camundongos da cepa suíço albino, machos, pesando 2530 gramas, divididos em três grupos: Grupo Placebo (GP), Grupo *Laser* (GL30) e Grupo Sham (GS). A indução da neuropatia foi feita através do modelo de constrição crônica do nervo isquiático (CCI), e o tratamento da LLLT realizou-se da seguinte maneira: GP com o *laser* com fluência de 0J/cm², GL30 tratado com fluência de 30J/cm², e GS com simulação de cirurgia sem intervenção. Executaram-se as irradiações 3 vezes por semana, durante 90 dias, no ponto de compressão do nervo, utilizando-se a técnica de contato. A fins de avaliação, foram utilizados o teste da placa quente, para hiperalgesia térmica, e o Teste de Randall-Selitto para hiperalgesia mecânica. Nos resultados do GP, observamos que não houve melhora significativa nos dias após a cirurgia em nenhum dos testes realizados e, no GL30, observou-se uma melhora expressiva em ambos os testes a partir do 30º dia de tratamento para o teste de Placa Quente e a partir do 45º para o Randall-Selitto, em que os camundongos apresentaram restauração total da sensibilidade. Concluimos, pois, que a utilização

de LLLT com fluência de 30J/cm² no tratamento da dor neuropática em modelo animal é eficaz.

Descritores | Terapia com Luz de Baixa Intensidade; Neuropatia Ciática; Medição da Dor.

ABSTRACT | Low-level laser therapy (LLLT) has been widely discussed in the literature as an alternative form of treatment for several types of pain, especially neuropathic pain. This kind of therapy stands out for not being invasive, rarely causing side effects and being cost effective. However, for its effectiveness, it is necessary more detailed parameters, which are still very discrepant in the literature. Thus, this study aims to investigate the effect of LLLT, in the infrared range, with 30J/cm² fluency, on the control of neuropathic pain in animal models. A total of 24 male Swiss albino mice, weighing 25.30 grams, were divided into three groups: the Control Group (CG), the Laser Group (L30G) and the Sham Group (SG). The induction of neuropathy was held through the model of chronic constriction of the sciatic nerve (CCI), and the LLLT treatment was conducted as follows: The CG was treated with 0 J/cm² fluency, whereas the L30G was treated with 30 J/cm² fluency, and the SG with simulation of surgery without intervention. The irradiations were performed 3 times a week, for 90 days, at the nerve's point of compression, using the contact technique. For the evaluation, the Hot Plate Test was used for thermal hyperalgesia, and the Randall-Selitto test was used for mechanical hyperalgesia. In the CG's results, we observed no significant improvement in the days after surgery in any of the tests conducted, and, in the GL30, a significant improvement in both tests was observed: from the 30th

¹Graduanda em Fisioterapia pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) – São Carlos (SP), Brasil.

²Doutoranda do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) – São Carlos (SP), Brasil.

³Professor sênior, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) – São Carlos (SP), Brasil.

day of treatment for the Hot Plate Test, and from the 45th for the Randall-Selitto Test, in which the mice showed total restoration of sensitivity. We thus conclude that the use of LLLT with 30 J/cm² fluency in the treatment of neuropathic pain in animal models is effective.

Keywords | Low-Level Light Therapy; Sciatica Neuropathy; Pain Measurement.

RESUMEN | La terapia láser de baja potencia (LLLT) ha sido ampliamente discutida en la literatura como forma alternativa de tratamiento para muchos tipos de dolor, especialmente para el neuropático. Esa terapia se destaca por el hecho de no ser invasiva, raramente causar efectos secundarios y ser de bajo costo. En cambio, para su eficacia, es necesario que se presenten los detalles de los parámetros, que todavía son muy discordantes en la literatura. Así, este trabajo tiene como objetivo investigar el efecto de la LLLT, en el rango del infrarrojo, con fluidez de 30 J/cm², en el control del dolor neuropático en modelos animales. Se utilizaron 24 ratones de la cepa suizo-albino, machos, con peso de 2530 gramos, divididos en tres grupos: Grupo Placebo (GP),

Grupo Láser (GL30) y Grupo Sham (GS). Se llevó a cabo la inducción de la neuropatía por medio del modelo de constricción crónica del nervio isquiático y se realizó el tratamiento de la LLLT como sigue: GP con el láser con fluidez de 0 J/cm², GL30 con fluidez de 30 J/cm², y GS con simulación de cirugía sin intervención. Se realizaron las irradiaciones tres veces por semana, durante 90 días, en el punto de compresión del nervio, utilizándose la técnica de contacto. A efectos de evaluación, se utilizaron la prueba de placa caliente para hiperalgesia térmica y la prueba de Randall y Selitto para hiperalgesia mecánica. En los resultados del GP, observamos que no hubo mejora significativa en los días después de la cirugía en ninguna de las pruebas realizadas y, en el GP30, se verificó mejora significativa en ambas pruebas: desde el 30.º día de tratamiento para la prueba de placa caliente y desde el 45.º día para la prueba de Randall y Selitto, en que los ratones presentaron restauración total de la sensibilidad. Concluimos, por lo tanto, que el uso de la LLLT con fluidez de 30 J/cm² en el tratamiento del dolor neuropático en modelos animales es efectivo.

Palabras clave | Terapia de Luz de Baja Potencia; Neuropatía Ciática; Medición del Dolor.

INTRODUÇÃO

Atualmente a dor pode ser considerada uma experiência subjetiva complexa, que não envolve apenas a transdução de um estímulo nocivo ambiental, mas também o processamento cognitivo e emocional pelo encéfalo¹.

De acordo com a *International Association for the Study of Pain* (IASP), a dor pode ser definida como uma experiência sensorial ou emocional desagradável, associada à lesão tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos dessa lesão².

Lesões do sistema nervoso central ou periférico podem levar a um tipo especial de dor, na ausência de nocicepção, denominado dor neuropática³. Ao contrário da dor nociceptiva, que resulta da ativação fisiológica dos nociceptores por lesão tecidual real ou potencial e funciona como um alerta para o organismo, a dor neuropática não tem efeito “benéfico” e pode acarretar danos ao sistema somatosensorial⁴.

A dor neuropática foi recentemente redefinida pela IASP como “uma dor causada por uma lesão ou doença do sistema somatosensorial”, podendo ser classificada de acordo com sua causa intrínseca ou pelo local da lesão nervosa – central ou periférico⁵.

A fisiopatologia da dor neuropática não está completamente esclarecida, no entanto, alterações como sensibilização de receptores periféricos e de células de projeção central⁶, excitação cruzada entre os neurônios decorrente do dano à mielina⁷, bem como atividade anormal das unidades de processamento central da aferência sensitiva⁸, têm sido descritas como mecanismos importantes envolvidos na gênese desse tipo de dor.

As mudanças morfológicas e eletrofisiológicas decorrentes das neuropatias periféricas geralmente são investigadas por meio de modelos animais, tais como a ligadura do nervo espinal (SNL), ligadura isquiática parcial (PSL), lesão limitada do nervo (SNI) e aqueles envolvendo a constricção crônica. Dentre os modelos, o método de constricção crônica do nervo isquiático (CCI), descrito inicialmente por Bennet e Xie⁹, vem sendo amplamente investigado devido a sua alta confiabilidade, por ser facilmente reproduzido e por apresentar o desenvolvimento de hiperalgesias térmica e mecânica e alodinia, sendo esses sintomas semelhantes aos que ocorrem em humanos portadores de neuropatias⁹⁻¹¹.

Recentemente, a terapia a *laser* de baixa intensidade (LLLT) tem sido citada na literatura, nas áreas de medicina e odontologia, apresentando efeito

biomodulador e sendo indicada nos casos de dor e reparo tecidual¹².

A LLLT baseia o tratamento por meio da luz, que penetra na pele e atinge receptores específicos, estimulando uma resposta para cada tipo de lesão e/ou sintomas. Essa terapia tem como principais efeitos promover a liberação de histamina, serotonina, bradicinina e de prostaglandinas, além de produzir modificação da ação enzimática, favorecendo a regeneração tecidual e redução da dor. A LLLT leva à emissão de fótons que atingem as mitocôndrias e as membranas celulares de fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais, permitindo a absorção da energia luminosa pelos cromóforos celulares e convertendo em energia cinética química no interior da célula^{13,14}.

Ganham destaque na literatura as discussões em torno da LLLT no controle de diversos tipos de dor, com grande ênfase para a neuropática^{15,16}. Observa-se uma quantidade significativa de estudos que utilizam essa terapia, entretanto os parâmetros utilizados são bastante discrepantes, o que dificulta o estabelecimento de protocolos adequados que garantam a eficácia da LLLT¹⁷.

Um estudo realizado por Andrade et al.¹⁷ destaca a utilização da LLLT no controle da dor neuropática a partir de uma revisão sistemática em que os autores relatam a utilização de *lasers* na faixa do infravermelho como o mais utilizado para o controle desse tipo de dor, além de destacar que fluências muito baixas podem não promover analgesia significativa, reforçando a ideia de que falta detalhamento dos parâmetros utilizados nos estudos.

Assim, este trabalho buscou identificar se a utilização da LLLT no comprimento de onda de 808nm, com 30J/cm² de fluência, pode ser eficaz para o controle da dor neuropática em modelo experimental.

METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos sob o protocolo nº 026/2014.

Foram utilizados 24 camundongos da cepa suíço albino, machos, pesando 25-30 gramas, provenientes do biotério central da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Os animais foram agrupados em gaiolas coletivas, mantidos em condições controladas de temperatura (24±1°C), umidade (55±5%), luz (ciclo

claro/escuro de 12/12 horas, luzes acesas às 7:00 horas e apagadas às 19:00 horas) e livre acesso a alimento e água, exceto durante as breves sessões de teste. Todos os experimentos seguiram as normas de ética estabelecidas para experimentação com animais, recomendadas pela IASP¹⁸.

Indução da neuropatia por contração crônica do nevo isquiático (CCI)

Aplicou-se o método de Bennet e Xie⁹ para a reprodução do modelo de dor neuropática devido à grande confiabilidade dos estudos que o utilizaram, além de reproduzir de forma muito semelhante os sintomas desenvolvidos em seres humanos. A cirurgia consistiu inicialmente em aplicação da anestesia com Ketamina e Xilasina (90mg/kg, IP), seguida da secção da fâscia entre o glúteo e o bíceps femoral e exposição do nervo isquiático direito próximo a sua trifurcação. O tecido ao redor do nervo foi cuidadosamente cortado a uma distância de aproximadamente 8mm e, posteriormente, realizada a compressão do nervo por meio de quatro ligaduras com fio estéril não inflamatório *Mononylon* 5.0.

Após a cirurgia os animais foram mantidos no biotério do Departamento de Fisioterapia onde foram alocados de modo aleatório em dois grupos compostos de oito animais em cada, sendo estes:

- Grupo Placebo Intervenção (GPI): os animais foram induzidos à neuropatia pela CCI e tratados com LLLT a uma fluência de 0J/cm².
- Grupo *Laser* 30J/cm² (GL30): os animais foram induzidos à neuropatia pela CCI e tratado com LLLT a uma fluência de 30J/cm².
- Grupo Placebo Cirurgia (GPC): realizada a exposição do nervo isquiático sem que fosse comprimido o nervo isquiático, com o intuito de simular a cirurgia de CCI.

Aplicação do *laser*

Três dias após a cirurgia para contração do nervo isquiático, os animais foram submetidos à irradiação com *laser* infravermelho de arseneto de gálio-alumínio (AsALGa) de comprimento contínuo de onda de 808nm, com potência de 30mW e área transversa do feixe de 0,028cm².

Os animais, subdivididos em três grupos, receberam a aplicação da LLLT nos parâmetros descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros detalhados da LLLT utilizado no estudo

Grupo	Fluência	Tempo	Energia
GP	0J/cm ²	28 seg	0J
GL30	30J/cm ²	28 seg	0,84 J
GS	-	-	-

A irradiação foi realizada três vezes por semana, durante 60 dias, sendo este o período total do experimento, em um ponto sendo determinado no local da compressão do nervo, utilizando-se a técnica de contato.

Avaliações funcionais

Sabe-se que durante processos nociceptivos prolongados ocorre uma exacerbação da percepção dos estímulos nocivos devido à sensibilização central e periférica, ocasionando o aparecimento de hiperalgesia a nível térmico e mecânico¹⁹. Para a avaliação desse estado realizaram-se os testes de placa quente, para avaliar a hiperalgesia térmica, e o de *Randall-Selitto*, para a hiperalgesia mecânica.

As avaliações iniciaram-se um dia antes do período pré-cirúrgico, para que os dados servissem como linha de base para o estudo. Decorridas 48 horas após a cirurgia, realizaram-se novamente as avaliações funcionais para demonstrar o surgimento dos sintomas, como dor espontânea e hiperalgesia, para posteriormente ser iniciado o tratamento com LLLT.

Hiperalgesia térmica

Para a avaliação de hiperalgesia térmica registrou-se o tempo, em segundos, para a retirada da pata traseira após aplicação de calor a 52°C (51,8-52,4°C) representando o limiar de tolerância máxima da dor, por meio do teste da placa quente²⁰. O tempo máximo de permanência do animal sobre a placa foi de 25 segundos para evitar possíveis lesões²¹.

Hiperalgesia mecânica

A hiperalgesia ao estímulo mecânico foi avaliada por meio do teste de *Randall-Selitto*²². Esse teste consiste em parâmetros de avaliação da carga máxima suportada sobre a pata traseira lesada, em gramas, e a latência para a resposta de retirada com a carga máxima, em segundos. Após o início do tratamento, as avaliações foram realizadas a cada 15 dias por um período de 60 dias (final do experimento).

Análise estatística

Expressaram-se os resultados como média ± desvio padrão da média (EPM). Foi utilizado o teste de análise de variância (ANOVA) *two-way*. Realizaram-se as comparações *post-hoc* com o teste de Bonferroni. O nível de significância foi de $P < 0,05$. Utilizou-se o programa *GraphPad Prism 5.0* para a obtenção dos dados e confecção de gráficos.

RESULTADOS

Hiperalgesia térmica

O Gráfico 1 representa os resultados referentes ao teste de placa quente em todos os grupos, que leva em consideração o limiar de retirada da pata (em segundos) e os dias de avaliação. Para o GP (0J/cm²) pôde-se observar que após a realização da cirurgia de CCI, os animais obtiveram uma queda significativa do limiar de retirada da pata, que se manteve baixo durante todo o período de tratamento, não retornando às condições pré-cirúrgicas e não alcançando, assim, melhora notável. Já para o grupo GL30 foi observada melhora considerável a partir do 30º dia de tratamento, em que esses resultados se mantiveram de forma crescente até o final do tratamento. Conseqüentemente, esse grupo permaneceu menos vulnerável à hiperalgesia térmica provocada pela neuropatia, havendo assim a restauração da sensibilidade, semelhante ao período pré-cirúrgico.

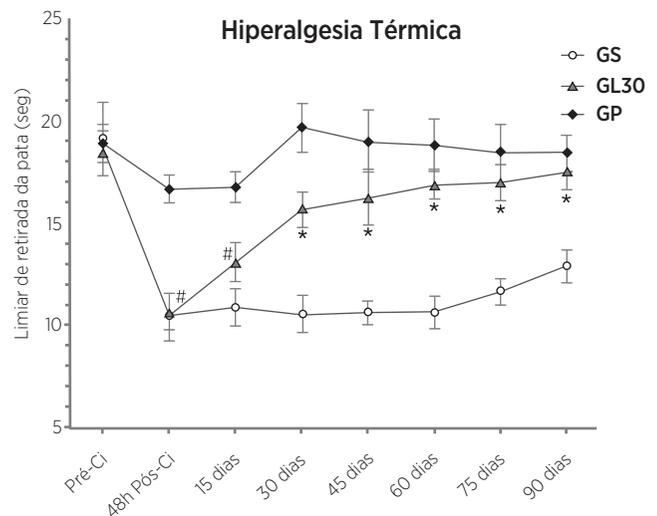


Gráfico 1. Hiperalgesia térmica avaliada pelo teste de placa quente

* Diferença significativa do grupo GL30 quando comparado ao grupo GP. # Diferença significativa de GL30 com GS.

Hiperalgésia mecânica

O teste de Randall-Selitto também foi realizado em todos os grupos. Observou-se no GP que, após a cirurgia de CCI, houve uma queda bastante expressiva do limiar de retirada da pata, que se manteve baixo durante todo o experimento, ressaltando que os animais não retornaram às condições de tolerância mecânica em que se encontravam no período pré-cirúrgico. Já para o grupo GL30, identificou-se uma melhora progressiva a partir do 45º dia de tratamento até o final do experimento, em que a pressão suportada pela pata do animal foi similar à pressão suportada no período pré-cirúrgico, consequentemente ficando menos vulneráveis à hiperalgésia mecânica e mantendo essa melhora até o final do tratamento (Gráfico 2).

Quando comparado os grupos podemos observar que os animais do grupo GP não retornaram ao estado pré-cirúrgico, quando avaliados nos testes de placa quente e de Randall-Selitto, enquanto os animais que receberam a fluência de 30J/cm² conseguiram retornar aos valores semelhantes aos encontrados na pré-cirurgia. Dessa maneira, observou-se diferença significativa entre os grupos a partir do 30º dia de tratamento em relação à hiperalgésia térmica e a partir do 45º dia de tratamento para a hiperalgésia mecânica (Gráficos 1 e 2).

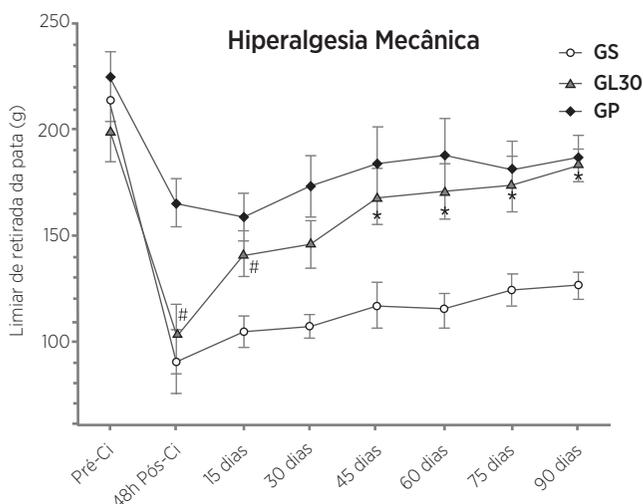


Gráfico 2. Hiperalgésia mecânica avaliada pelo teste de Randall-Selitto
* Diferença significativa do grupo GL30 quando comparado ao grupo GP. # Diferença significativa de GL30 com GS.

Vale ressaltar que o GS apresentou redução considerável dos valores durante todo o período experimental, sendo possível relatar que somente os grupos que sofreram a cirurgia de CCI apresentaram resposta exacerbada aos estímulos. Ao final do período experimental pôde-se verificar por meio das avaliações funcionais que o

GL30 não apresentou diferença significativa com o GS, demonstrando então a eficácia do tratamento com a LLLT.

DISCUSSÃO

O *laser* de baixa intensidade é uma das modalidades bioestimulantes mais utilizadas na reabilitação na atualidade, o que tem contribuído para o melhor entendimento de seus princípios e aplicabilidades^{14,23}. A LLLT é um método não invasivo que demonstra clinicamente ser eficaz na redução da sensibilidade à dor; como foi demonstrado neste estudo, em que o grupo que recebeu a irradiação do *laser* com fluência de 30J/cm² mostrou-se menos vulnerável à hiperalgésia térmica e mecânica quando comparado ao GP.

Gonçalves et al.²⁴ destacaram em seus achados que a ação do LLLT contribuiu na redução da inflamação diminuindo a degeneração da bainha de mielina e de infiltrados inflamatórios, concluindo que a LLLT pode proporcionar a redução do processo inflamatório em lesões do nervo isquiático em ratos, o que minimiza os estímulos dolorosos. Andrade et al.¹⁰ concluíram, a partir de seus resultados, que o LLLT alcançou efeitos benéficos na regeneração do tecido nervoso, além de atuar na eliminação de processos inflamatórios e promoção de analgesia.

Os efeitos analgésicos induzidos pela LLLT podem então ser justificados por meio da modulação dos mediadores químicos da inflamação, além do estímulo à síntese de beta endorfina. Esses fatores associados tendem a limitar a redução do limiar de excitabilidade dos receptores dolorosos e eliminar substâncias alogênicas^{25,26}.

Uma das principais características da dor patológica é a hipersensibilização, isto é, alterações na plasticidade do sistema nervoso, que ocorre periféricamente por redução do limiar de ativação dos nociceptores ou de forma central, pela responsividade aumentada da medula espinhal aos estímulos sensoriais^{16,27}. Um estudo realizado por Andrade et al.¹⁰ avaliou o efeito da LLLT quanto à hiperalgésia e nocicepção espontânea em animais submetidos à cirurgia de CCI, em que os animais eram tratados por 12 semanas, observando-se redução da hiperalgésia e promoção da analgesia ao final do experimento, em que os animais retornaram ao estado pré-cirúrgico. Acredita-se que a luz emitida pela LLLT quando aplicada sobre o nervo lesado normaliza a velocidade de transmissão do impulso nervoso^{13,14}.

Coradini et al.¹⁶ realizaram um estudo experimental comparando a LLLT com um ultrassom terapêutico no

tratamento da dor neuropática. A LLLT foi realizada com um *laser* infravermelho com comprimento de onda de 830nm e 8J/cm² de fluência. O estudo apresentou melhores resultados com o grupo tratado pela LLLT, quando comparado aos grupos ultrassom e ao grupo placebo. Os resultados corroboram com nosso estudo, uma vez que também foi utilizado a LLLT com *laser* infravermelho no tratamento de dor neuropática e obteve-se melhora significativa do GL30 quando comparado com o GP (0J/cm²).

Em um estudo de Yan et al.²⁷ foi realizado o tratamento com a LLLT no controle de dor neuropática em camundongos induzidos à neuropatia pela cirurgia de CCI, a mesma utilizada em nosso estudo. Os protocolos utilizados foram a LLLT com um *laser* vermelho de 650nm, um *laser* infravermelho de 808nm e um grupo placebo. Constatou-se redução significativa da hiperalgesia para o grupo que utilizou a LLLT com 808nm, quando comparado com os demais grupos, assemelhando-se assim ao nosso estudo, que utilizou o mesmo tipo de *laser*, obtendo resultados positivos quanto à hiperalgesia térmica e mecânica.

Hsieh et al.²⁸ investigaram os efeitos da LLLT em ratos após serem submetidos à cirurgia de CCI em que se avaliou o limiar de retirada mecânica da pata no controle da dor neuropática. Os resultados demonstraram uma diminuição expressiva da hiperalgesia mecânica, demonstrando que a LLLT pode reduzir a hiperexcitação nervosa, promovendo assim a redução de processos dolorosos, conforme encontrado em nosso estudo, em que os resultados do teste de Randall-Selitto demonstraram redução significativa na hiperalgesia mecânica e, consequentemente, o controle da dor neuropática.

Recentemente uma revisão publicada por Andrade et al.¹⁷ destacou a dificuldade no estabelecimento de protocolos eficazes com a utilização da LLLT no controle da dor neuropática e a grande discrepância entre os parâmetros utilizados nos estudos, além da falta de detalhamento destes. Nessa revisão, os autores destacam a existência de uma possível “janela terapêutica” que possa gerar uma fotobioestimulação efetiva da LLLT no tratamento da dor neuropática, visto que o comprimento de onda na faixa do infravermelho vem apresentando melhores resultados para promoção de analgesia, assim como em nosso estudo em que o comprimento de onda utilizado está dentro dessa faixa. Com relação à potência utilizada, essa revisão demonstrou que o intervalo de 30mW-70mW é o mais utilizado na literatura, promovendo resultados positivos quanto ao controle da dor neuropática. No que

diz respeito à fluência empregada, estudos que utilizaram fluências próximas a 15J/cm² sugeriram eficácia da LLLT na promoção de analgesia. Os dados apresentados por Andrade et al.¹⁷ reforçam os resultados do nosso estudo, apresentando analgesia notória à utilização de potência de 30mW e fluência de 30J/cm².

De acordo com a revisão publicada por Andreo et al.²⁹, a LLLT é uma modalidade fototerapêutica viável para o tratamento de lesão nervosa periférica, demonstrando efeitos positivos sobre o processo de reparo neuromuscular e melhora nos índices funcionais. O estudo apresenta que a utilização de *laser* infravermelho sugere alta redução da hiperalgesia térmica e mecânica em grupos submetidos à constrição nervosa e tratados com *laser*, o que corrobora com este estudo, que atingiu resultados parecidos utilizando o mesmo método. Os autores discutem que os resultados desses estudos podem ser esclarecidos por meio das alterações dos aspectos morfológicos, em que se constata aumento na concentração de mielina por área de seção transversal, aumento no número de vasos sanguíneos e do diâmetro de fibras nervosas, além da expressão de citocinas e fatores de crescimento. A revisão ainda destaca que determinação de parâmetros é importante para a padronização de um protocolo terapêutico da LLLT e ressalta a necessidade de investigação dos mecanismos de ação de diferentes parâmetros para confirmar as vias de sinalização.

Com base no exposto, podemos observar que a LLLT configura uma alternativa eficaz para a promoção da analgesia e controle da dor neuropática. No entanto, há grande dificuldade no estabelecimento de protocolos, já que muitos estudos não apresentam os parâmetros utilizados de forma detalhada, sendo necessárias novas pesquisas com o intuito de verificar a importância e a dependência entre cada um dos parâmetros do *laser*, bem como as possíveis influências exercidas nas respostas biológicas, podendo melhorar, dessa forma, a especificidade da LLLT e também a elaboração de protocolos com tratamentos mais seguros e eficazes.

CONCLUSÃO

Concluimos, portanto, que a utilização de LLLT com fluência de 30J/cm², comprimento de onda de 808nm contínuo e com potência de 30mW, no tratamento da dor neuropática em camundongos é eficaz, de acordo com os resultados obtidos neste estudo, no qual os

animais irradiados voltaram ao estado pré-cirúrgico no trigésimo dia de tratamento, assim permanecendo até o final do experimento.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro do CNPq.

REFERÊNCIAS

- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203-10. doi: 10.1038/35093019
- Merskey, H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ, et al. Pain terms: a list with definition and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249-252. PMID: 460932
- Dickenson A, Suzuki R. Targets in pain and analgesia. In: Hunt S, Koltzenburg. *The neurobiology of pain: molecular and cellular neurobiology*. Cambridge: Oxford University Press; 2005. Chapter 6.
- Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96(14):7723-30. doi: 10.1073/pnas.96.14.7723
- Treede, MD, Jensen TS, Campbell N, Cruccu G, Dostrovsky O, Griffin W, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5. doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
- Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of A- δ and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol*. 2002;87:721-31. doi: 10.1152/jn.00208.2001
- Lisney SJW. Functional aspects of the regeneration of unmyelinated axons in the rat saphenous nerve. *J Neurol Sci*. 1987;80(2-3):289-98. doi: 10.1016/0022-510X(87)90163-8
- Birklein F, Rowbotham MC. Does pain change the brain? *Neurology*. 2005;65(5):666-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000179148.80687.f3
- Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33(1):87-107. doi: 10.1016/0304-3959(88)90209-6
- Andrade ALM, Bossini PS, Canto-de-Souza ALM, Sanchez AD, Parizotto NA. Effect of photobiomodulation therapy (808 nm) in the control of neuropathic pain in mice. *Lasers Med Sci*. 2017; 2017;32(4):865-72. doi: 10.1007/s10103-017-2186-X
- Colleoni M, Sacerdote P. Murine models of human neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802(10):924-33. doi: 10.1016/j.bbdis.2009.10.012
- Enwemeka CS, Parker JC, Harkness EE, Harkness LE, Woodruff LD. Efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. *Photomed Laser Surg*. 2004;22(4):323-9. doi: 10.1089/pho.2004.22.323
- Hawkins D, Abrahamse H. Changes in cell viability of wounded fibroblasts following laser irradiation in broad-spectrum or infrared light. *Laser Chemistry*. 2007;2007:[10 p]. doi: 10.1155/2007/71039
- Chow RT; Lopes-Martins R, Johnson M., Bjordal J.M. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised, placebo and active treatment controlled trials. *Lancet*. 2009;374(9705):1897-908. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61522-1
- Masoumpoor M, Jameie SB, Janzadeh A, Nasirinezhad F, Soleimani M, Kerdary M. Effects of 660- and 980-nm low-level laser therapy on neuropathic pain relief following chronic constriction injury in rat sciatic nerve. *Lasers Med Sci*. 2014;29(5):1593-8. doi: 10.1007/s10103-014-1552-1
- Coradini JG, Mattjie TF, Bernardino GR, Peretti AL, Kakihata CMM, Errero TK, et al. Comparação entre o laser de baixa potência, ultrassom terapêutico e associação, na dor articular em ratos Wistar. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(1):7-12. doi: 10.1016/j.rbr.2014.01.001
- Andrade ALM, Bossini OS, Parizotto NA. Use of low level laser therapy to control neuropathic pain: a systematic review. *J Photochem Photobiol B*. 2016;164:36-42. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.08.025
- Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 1983;16(2):109-10. doi: 10.1016/0304-3959(83)90201-4
- Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7. doi: 10.1016/j.pain.2008.04.025
- Liu NJ, Gzyzcki H, Gintzler AR. Phospholipase C β 1 modulates pain sensitivity, opioid antinociception and opioid tolerance formation. *Brain Research*. 2006;1069(1):47-53. doi: 10.1016/j.brainres.2005.09.069
- Kuraishi Y, Harada Y, Aratani S, Satoh M, Takagi H. Separate involvement of the spinal noradrenergic and serotonergic systems in morphine analgesia: the differences in mechanical and thermal algesic tests. *Brain Research*. 1983;273(2):245-52. doi: 10.1016/0006-8993(83)90849-1
- Randall LO, Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1957;111(4):409-19. PMID: 13471093
- Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schön H, Schindl L. Low-intensity laser therapy: a review. *J Investig Med*. 2000;48(5):312-26. PMID: 10979236
- Gonçalves RB, Marques JC, Monte-Raso V, Zamarioli A, Carvalho LC, Fazan VPS. Efeito da aplicação do laser de baixa potência na regeneração do nervo isquiático de ratos. *Fisioter e Pesqui*. 2010;17(1):34-9. doi: 10.1590/S1809-29502010000100007
- Campana EA, Moya M, Gavotto A, Soriano F, Juri HO, Spitale LS, et al. The relative effects of He-Ne laser and meloxicam on experimentally induced inflammation. *Laser Therapy*. 1999;11(1):36-41. doi: 10.5978/islsm.11.36
- Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B*. 1999;49(1):1-17. doi: 10.1016/S1011-1344(98)00219-X
- Yan W, Chow R, Armati PJ. Inhibitory effects of visible 650-nm and infrared 808-nm laser irradiation on somatosensory and compound muscle action potentials in rat sciatic nerve:

- implications for laser-induced analgesia. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(2):130-5. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00337.x
28. Hsieh YL, Chou LW, Chang PL, Yang CC, Kao MJ, Hong CZ. Low-level laser therapy alleviates neuropathic pain and promotes function recovery in rats with chronic constriction injury: possible involvements in hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α). *J Comp Neurol.* 2012;520(13):2903-16. doi: 10.1002/cne.23072
29. Andreo L, Soldera CB, Ribeiro BG, de Matos PRV, Bussadori SK, Fernandes KPS, et al. Effects of photobiomodulation on experimental models of peripheral nerve injury. *Lasers Med Sci.* 2017;32(9):2155-65. doi: 10.1007/s10103-017-2359-7