

**UNIVERSIDADE BRASIL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA  
CAMPUS ITAQUERA  
UNIVERSIDADE BRASIL**

**SILMA RODRIGUES GONÇALVES**

**AVALIAÇÃO E COMPARAÇÃO DE DIFERENTES COMPRIMENTOS  
DE ONDA (660 E 808 NM) DA TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO  
A LASER NA ATROFIA MUSCULAR EM MODELO DE  
IMOBILIZAÇÃO EM RATOS**

**EVALUATION AND COMPARISON OF DIFFERENT  
WAVELENGTHS (660 AND 808 NM) OF LASER  
PHOTOBIMODULATION THERAPY IN MUSCLE ATROPHY IN  
AN IMMOBILIZATION MODEL IN RATS**

São Paulo – SP  
2021

**SILMA RODRIGUES GONÇALVES**

**AVALIAÇÃO E COMPARAÇÃO DE DIFERENTES COMPRIMENTOS  
DE ONDA (660 E 808 NM) DA TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO  
A LASER NA ATROFIA MUSCULAR EM MODELO DE  
IMOBILIZAÇÃO EM RATOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Prof(a). Dr(a). Lívia Assis Garcia  
**Orientador(a)**

Prof(a). Dr(a). Carla Roberta Tim  
**Coorientador(a)**

SÃO PAULO – SP  
2021

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,  
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

G68a GONÇALVES, Silma Rodrigues.  
Avaliação e comparação de diferentes comprimentos de onda (660 e 808 nm) da terapia por fotobiomodulação a laser na atrofia muscular em modelo de imobilização em ratos / Silma Rodrigues Gonçalves. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2021.  
79 f.: il. color.

Tese de Doutorado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.  
Orientação: Profa. Dra. Livia Assis Garcia.  
Coorientação: Profa. Dra. Carla Roberta Tim.

1. Terapia de fotobiomodulação. 2. Laser de baixa intensidade. 3. Atrofia muscular. 4. Imobilização. I. Garcia, Livia Assis. II. Tim, Carla Roberta. III. Título.

CDD 620.82

# TERMO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE  
BRASIL

## TERMO DE APROVAÇÃO

SILMA RODRIGUES GONÇALVES

**"EFEITOS DA TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO A LASER DE BAIXA INTENSIDADE (660 E 808 nm) NA ATROFIA MUSCULAR INDUZIDA POR IMOBILIZAÇÃO EM MODELO EXPERIMENTAL DE RATOS"**.

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor** no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Prof(a). Dr(a) Livia Assis Garcia (presidente-orientadora)

Prof(a). Dr(a) José Carlos Cogo (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof(a). Dr(a) Marcello Magri Amaral (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof(a). Dr(a) Marcelo Cavenaghi Pereira Silva (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Prof(a). Dr(a) Hueliton Willan Kido (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO)

São Paulo, 14 de setembro de 2021.  
Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a) Livia Assis Garcia

Houve alteração do Título: sim ( ) não ( X )

FOLHA DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DO TEXTO NA PÁGINA  
UNIVERSIDADE BRASIL E CATÁLOGO DE TESES E DISSERTAÇÕES DA  
CAPES E REPRODUÇÃO DO TRABALHO



UNIVERSIDADE  
BRASIL

**Termo de Autorização**

**Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respectivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES**

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2008, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

**Título do Trabalho: "EFEITOS DA TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO A LASER DE BAIXA INTENSIDADE (660 E 808 nm) NA ATROFIA MUSCULAR INDUZIDA POR IMOBILIZAÇÃO EM MODELO EXPERIMENTAL DE RATOS"**

**Autor(es):**

Discente: **Silma Rodrigues Gonçalves**

Assinatura: \_\_\_\_\_

Orientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Livia Assis Garcia**

Assinatura: \_\_\_\_\_

Coorientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Carla Roberta Tim**

Assinatura: \_\_\_\_\_

Houve alteração do Título: sim ( ) não ( x )

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Data: 14/09/2021

## DEDICATÓRIA

*“Dedico primeiramente à Deus, que me deu forças para chegar até aqui sem minha mãe, a minha amada Mãe, Mercy Rodrigues Gonçalves (in memoriam), minha melhor amiga e companheira em todos os momentos da minha vida, a maior incentivadora da minha trajetória acadêmica, e a minha filhota de 4 patas Duda, que não saiu do meu lado por um minuto sequer durante estes 4 anos, um amor inexplicável.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu pai Anivaldo, irmãos Sivaldo e Sirley, cunhados Alessandro e Rosimeire, meus sobrinhos José Leandro, Amanda e Júlia, que sem entenderem muito bem o que é um doutorado, mas estavam comigo.

A minha orientadora Dra. Livia Assis Garcia, pela paciência e dedicação ao longo destes 4 anos de doutoramento, sempre presente em todos os momentos “Uma Joia Rara”, não tenho palavras suficientes para agradecer lá, e nem expressar minha gratidão adequadamente. Fica aqui a minha admiração e respeito. Muito Obrigada!!

A minha coorientadora Dra. Carla Roberta Tim, por auxiliar nos experimentos e orientações acadêmicas.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Anaruma da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita (UNESP), por abrir seu laboratório para realização da pesquisa, e estar à disposição para ajudar no que fosse preciso. Um grande amigo e colaborador do desenvolvimento da tese. O meu eterno agradecimento.

Ao prof. Dr. Marcelo Cavenaghi Pereira Silva, pela ajuda e apoio na realização do pré projeto, um projeto à altura de um seleção de doutorado, o seu conhecimento científico fez o diferencial. Sem essa ajuda, eu não estaria no doutorado. Muito Obrigada!

A Dra. Cintia Cristina Santi Martignago, pela ajuda na realização da parte experimental em animais.

Ao prof. Dr. Nivaldo Antonio Parizotto, por ceder o equipamento de PBMT.

Ao Funcionários (Beto e China) do Laboratório de Morfologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP/Rio Claro, pela ajuda na realização dos experimentos.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, pelos ensinamentos e amizades conquistadas.

Ao amigo, e agora também Dr Silas Juvencio, que riu e chorou comigo do início ao final desse doutorado. Conseguimos!!!

Agradeço a CAPES pelo apoio financeiro.

Este estudo foi financiado pela coordenação de aperfeiçoamento do pessoal do ensino superior – CAPES – Brasil (código financeiro 001).

## RESUMO

A atrofia do tecido muscular estriado esquelético é um processo complexo causado por um desequilíbrio entre a degradação e síntese de proteínas miofibrilares, levando à redução da força muscular e a qualidade de vida dos indivíduos. Esforços consideráveis têm sido dedicados ao estabelecimento de novos tratamentos para uma aplicação clínica efetiva e segura para o tratamento da atrofia muscular. Dentre os recursos terapêuticos disponíveis, a terapia por apresenta um grande potencial, visto que é frequentemente utilizada como estratégia terapêutica promissoras para a reabilitação do tecido muscular estriado esquelético, entretanto, ainda não há um consenso sobre os melhores parâmetros de aplicação no tratamento da atrofia muscular. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar e comprar a resposta *in vivo* da PBMT a laser nos comprimentos de onda vermelho e infravermelho na atrofia muscular em modelo de imobilização em ratos. Foram utilizados 32 ratos Wistar, machos, divididos em 4 grupos (n = 8): Grupo controle (C); Grupo imobilizado (ImC); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser no comprimento de onda vermelho (ImR); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser no comprimento de onda infravermelho (ImIR). O membro posterior direito foi imobilizado em extensão por 5 dias. Para a PBMT a laser, foi utilizado equipamento ( $\lambda = 660$  e  $808$  nm;  $P = 30$  mW;  $t = 47$  s;  $D = 50$  J/cm<sup>2</sup>) aplicados em dois pontos no músculo gastrocnêmio (cranial e caudal). Os tratamentos se iniciaram imediatamente após a retirada da imobilização, com intervalos de 24 horas, totalizando 9 sessões. Para avaliação e comparação dos efeitos dos tratamentos foram realizadas análises histológicas, e da área de perfil, densidade celular e histoquímica de ATPase. Os resultados histológicos demonstraram nos animais imobilizados sem tratamento fibras em formato variado, infiltrado de células inflamatórias, espessamento do tecido conjuntivo, redução do perfil e aumento da densidade das fibras musculares. Ainda, foi possível verificar uma modulação do processo inflamatório e um menor espessamento do tecido conjuntivo intramuscular com aplicação do laser, entretanto, esses resultados foram mais pronunciados no grupo com aplicação do laser infravermelho, associado com achados morfológicos de fibras em regeneração e aumento do número de fibras oxidativas (fibras do tipo I). Assim, podemos concluir que PBMT a laser em ambos os comprimentos de onda foram eficazes em alterar a morfologia do músculo gastrocnêmio submetido à atrofia em modelo experimental de imobilização, reduzindo o infiltrado inflamatório e a formação de tecido conjuntivo intramuscular, sendo que no ImIR, os resultados sem mostraram mais evidente por aumentar as fibras musculares em regeneração e o número de fibras oxidativas, se mostrando como um recurso promissor no tratamento clínico de atrofia muscular.

Palavras-chave: terapia de fotobiomodulação; laser de baixa intensidade; atrofia muscular; imobilização.



## ABSTRACT

Atrophy of skeletal striated muscle tissue is a complex process caused by an imbalance between the degradation and synthesis of myofibrillar proteins, leading to a reduction in muscle strength and the quality of life individuals. Considerable efforts have been devoted to establish new treatments for an effective and safe clinical for treatment of muscle atrophy. Among the available therapeutic resources, photobiomodulation therapy (PBMT) has great potential, as it is often used as a promising therapeutic strategy for the rehabilitation of skeletal striated muscle tissue, however, there is no consensus on the best parameters in the treatment of muscle atrophy. Thus, the aim of the present study was to evaluate the in vivo response of PBMT to laser at red and infrared wavelengths in muscle atrophy in an immobilization model in rats. 32 male Wistar rats were used, divided into 4 groups (n = 8): control group (C); Immobilized group (ImC); Immobilized group submitted to PBMT laser at red wavelength (ImR); Immobilized group submitted to laser PBMT at the infrared wavelength (ImIR). The left hind limb was immobilized in extension for 5 days. For laser PBMT, equipment was used ( $\lambda = 660$  and  $808$  nm;  $P = 30$  mW;  $t = 47$  s;  $D = 50$  J/cm<sup>2</sup>) applied at two points in the gastrocnemius muscle (cranial and caudal). Treatments started immediately after removal of the immobilization, with 24-hour intervals, totaling 9 sessions. To evaluate and compare the treatments, histological analysis were performed, as well as the profile area, cell density and ATPase histochemistry. Histological results showed fibers of varied shape, infiltration of inflammatory cells, and thickening of the connective tissue, reduced profile and increased density of muscle fibers in all immobilized animals. Furthermore, it was possible to verify a modulation of the inflammatory process and a lesser thickening of the intramuscular connective tissue in both ImR and ImIR groups, however, these results were more pronounced in the ImIR group, associated with morphological findings of regenerating fibers and an increase in the number of fibers oxidative (type I fibers). Thus, we can conclude that laser PBMT at both wavelengths were effective in changing the morphology of the gastrocnemius muscle subjected to atrophy in an experimental immobilization model, reducing the inflammatory infiltrate and the formation of intramuscular connective tissue. However, ImIR promoted a more evident positive effect by increasing regenerating muscle fibers and the number of oxidative fibers, which may be a promising resource in the clinical treatment of muscle atrophy.

**Keywords:** photobiomodulation therapy; low-intensity laser; muscle atrophy; immobilization.

## **DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO**

A atrofia muscular esquelética pode ocasionar limitações funcionais e redução da qualidade de vida do indivíduo acometido. A busca por ferramentas terapêuticas que atenuem esse processo traz significativa importância terapêutica. Embora existam alguns estudos mostrando o efeito positivo do PBMT a laser em alterações do tecido muscular esquelético, os parâmetros de aplicação ainda não são conclusivos.

Nesse estudo apresentamos evidências de que a PBMT a laser no comprimento de onda vermelho e infravermelho por 9 dias consecutivos foram capazes de promover mudanças na morfologia do músculo gastrocnêmio submetidos à atrofia em modelo experimental de imobilização, reduzindo o infiltrado inflamatório e a formação de tecido conjuntivo intramuscular. Além disso, a PBMT a laser infravermelho promoveu efeitos positivos mais evidentes por aumentar as fibras musculares em regeneração e o número de fibras oxidativas. Este tipo de evidência experimental é necessário para o desenho de outros ensaios clínicos envolvendo o uso de PBMT em distúrbios que acometem o sistema musculoesquelético, e para estabelecer um tratamento terapêutico eficaz a ser utilizado na prática clínica.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Organização estrutural dos músculos estriados esqueléticos.....	21
Figura 2 – Ilustração representativa do modelo de imobilização articular.....	33
Figura 3 – Ilustração do protocolo da PBMT à laser.....	34
Figura 4 – Esquema representativo da análise quantitativa da Área do Perfil Celular ( $\mu\text{m}^2$ ) e Densidade Celular ( $\text{n}^\circ$ de fibras/ $\text{mm}^2$ ) .....	36
Figura 5 – Fotomicrografias representativas da análise histopatológica descritiva.....	39
Figura 6 – Gráfico representativo dos resultados da análise da área de perfil	40
Figura 7 – Gráfico representativo dos resultados das avaliações da densidade celular .....	41
Figura 8 – Imagem representativos dos resultados das avaliações das fibras tipo I e II .....	42
Figura 9 – Gráficos representativos dos resultados das densidade de fibras do tipo I .....	43
Figura 10 – Gráficos representativos dos resultados das densidade de fibras do tipo II .....	44

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação das fibras musculares.....	22
Tabela 2 – Síntese de dados obtidos em publicações referente ao uso da PBMT na atrofia muscular.....	29
Tabela 3 - Parâmetros de tratamento com PBMT à laser.....	33

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AChR	Receptores de acetilcolina
AlGaInP	Alumínio-Gálio-Índio-Fósforo
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória severa aguda- coronavirus 2 (SARS-CoV-2).
cm <sup>2</sup>	Centímetro Quadrado
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E	energia
G	Gramas
GaAlAs	Arseneto de Gálio e Alumínio Diodo de Arsenieto de Gálio-Alumínio
GAPDH	Proteína gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
J	Joule
HeNe	Hélio e Neônio
LASER	Amplificação de luz por emissão estimulada de Radiação
LED	Diodo Emissor de Luz
MAFbx	muscle atrophy F-box
MEC	Matriz Extracelular
MyoD	Proteína genética
ml/kg	Mililitros por quilogramas
MMPs	Metaloproteinases
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
MuRF1	muscle RING finger – fator de transcrição 1
MRFs	Fatores regulatório miogênicos
mW	Megawatts
MyHC	Cadeia pesada de miosina
mm	Milímetros
nm	Nanômetro
PBMT	Terapia por Fotobiomodulação/ <i>photobiomodulation therapy</i>
t	Tempo
RNA –	Ácido Ribonucleico
TGF-β	Fator de Transformação do Crescimento Beta
W	Watts

## LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Grau Celsius
©	Direitos autorais
µm	micrómetro
X	Vezez
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
%	Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
3.1 MÚSCULO ESQUELÉTICO E ATROFIA MUSCULAR .....	20
3.2 REGENERAÇÃO MUSCULAR APÓS ATROFIA.....	24
3.3 TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO (PBMT) .....	26
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
4.1 ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO.....	31
4.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	31
4.3 MODELO EXPERIMENTAL DE ATROFIA MUSCULAR POR IMOBILIZAÇÃO ARTICULAR.....	32
4.4 PROTOCOLO DA TPBM À LASER .....	33
4.5 EUTANÁSIA DOS ANIMAIS E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRA.....	34
4.6 ANÁLISES DOS CORTES .....	35
<b>4.6.1 Análise histológica descritiva</b> .....	<b>35</b>
<b>4.6.2 Análise da área de perfil e densidade celular</b> .....	<b>35</b>
<b>4.6.3 Análise histoquímica das fibras musculares tipo I e II</b> .....	<b>36</b>
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
5.1 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DESCRITIVA.....	38
5.2 ANÁLISE DA ÁREA DE PERFIL CELULAR.....	39
5.3 ANÁLISE DENSIDADE CELULAR.....	40
5.4 ANÁLISE DESCRITIVA DAS FIBRAS TIPO I E II.....	41
5.5 ANÁLISE DA DENSIDADE DE FIBRAS DO TIPO I .....	42
5.6 ANÁLISE DA DENSIDADE DE FIBRAS DO TIPO II.....	43
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>45</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>50</b>

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>51</b>
<b>ANEXO A – COMITE DE ÉTICA .....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO B - ATIVIDADES ACADÊMICAS REALIZADAS.....</b>	<b>68</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A perda de massa muscular ou atrofia muscular esquelética pode ser clinicamente detectada em idosos, situações de desuso e imobilização prolongada e em diversas condições clínicas como o câncer, diabetes mellitus, doenças cardíacas e pulmonares, síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV), sepse, denervação, distrofias musculares e na doença de coronavírus de 2019 (COVID-19) causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (BODINE; BAEHR, 2014; LEE; JUN, 2019; ROSA-CALDWELL et al., 2019; MORLEY et al., 2020).

Estima-se que esse tipo de alteração musculoesquelética aumentou 46% nos últimos anos devido ao envelhecimento populacional e internações prolongada. Os desfechos funcionais são heterogêneos, enquanto alguns indivíduos se recuperam totalmente, outros experimentarão fraqueza muscular persistente. A atrofia sustentada resulta em limitações funcionais, diminuição das taxas de emprego e qualidade de vida (MARCH et al., 2014; BEAUDART et al., 2017; GRUET et al., 2017; LEE et al., 2019).

Atualmente, a terapia por fotobiomodulação (PBMT, do inglês, *photobiomodulation therapy*) através de lasers (amplificação de luz por emissão estimulada de luz) e LEDs (diodos emissores de luz) tem sido considerada uma técnica segura e eficiente para o tratamento de uma variedade de doenças e lesões musculoesquelética pois apresenta propriedade moduladora do processo inflamatório, analgésica e reparadora (KOU et al., 2019).

Sabe-se que a luz monocromática penetra nos tecidos e são absorvidas por fotorreceptores celulares específicos, denominados cromóforos promovendo diversas modificações celulares e moleculares (CHUNG et al., 2012; de FREITAS; HAMBLIN, 2016), como incremento do potencial de membrana mitocondrial e síntese de adenosina trifosfato (ATP), estimulando a transcrição de diversos genes responsáveis por aumentar o sistema de defesa antioxidante endógeno, prevenir e reparar danos musculares, assim como otimizar o desempenho de fibras musculares (ASSIS et al., 2013; FERRARESI et al., 2012; FERRARESI et al., 2015).

Embora haja alguns estudos mostrando o efeito positivo do PBMT a laser em alterações do tecido muscular esquelético, algumas questões referentes a atrofia muscular na imobilização ainda não são conhecidos. Em particular, há carência de

estudos na literatura investigando o efeito de diferentes comprimentos de onda da PBMT a laser no tratamento da atrofia muscular.

Nesse contexto, foi levantada a hipótese de que a PBMT a laser poderia influenciar o metabolismo celular, aumentando a bioenergética tecidual, atenuando o processo de proteólise muscular, constituindo-se em um tratamento adequado e eficaz a ser utilizado na prática clínica. Nesse sentido, pesquisas que tenham como objetivo desenvolver intervenções terapêuticas destinadas a atenuar o processo de atrofia, estimular o processo regenerativo, assim como favorecer a recuperação estrutural e funcional do tecido muscular são de extrema importância. Um modelo experimental de atrofia muscular por imobilização gessada foi realizado um estudo focado em avaliar os efeitos da PBMT no comprimento de onda vermelho e infravermelho por meio de análises histopatológica e histoquímica do tecido muscular.

## 2 OBJETIVOS

Avaliar e comparar a resposta *in vivo* da PBMT a laser nos comprimentos de onda vermelho e infravermelho na atrofia muscular em modelo de imobilização em ratos.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar os efeitos da PBMT a laser nos comprimentos de onda vermelho e infravermelho sobre aspectos morfológicos e morfométricos do músculo esquelético na atrofia.
- Analisar e comparar a ação da PBMT a laser nos comprimentos de onda vermelho e infravermelho sobre características histoquímicas do tecido muscular na atrofia.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 MÚSCULO ESQUELÉTICO E ATROFIA MUSCULAR

O músculo esquelético é o principal constituinte do sistema muscular, um dos maiores sistemas orgânicos do corpo, respondendo por 40–50% do peso corporal total (BROOK et al., 2016). Esse, contribui para uma variedade de funções corporais, sendo que sua principal função é converter energia químicas em energia mecânica para gerar força e potência, manter a postura e produzir movimentos. (FRONTERA; OCHALA, 2015; WOLFE, 2006).

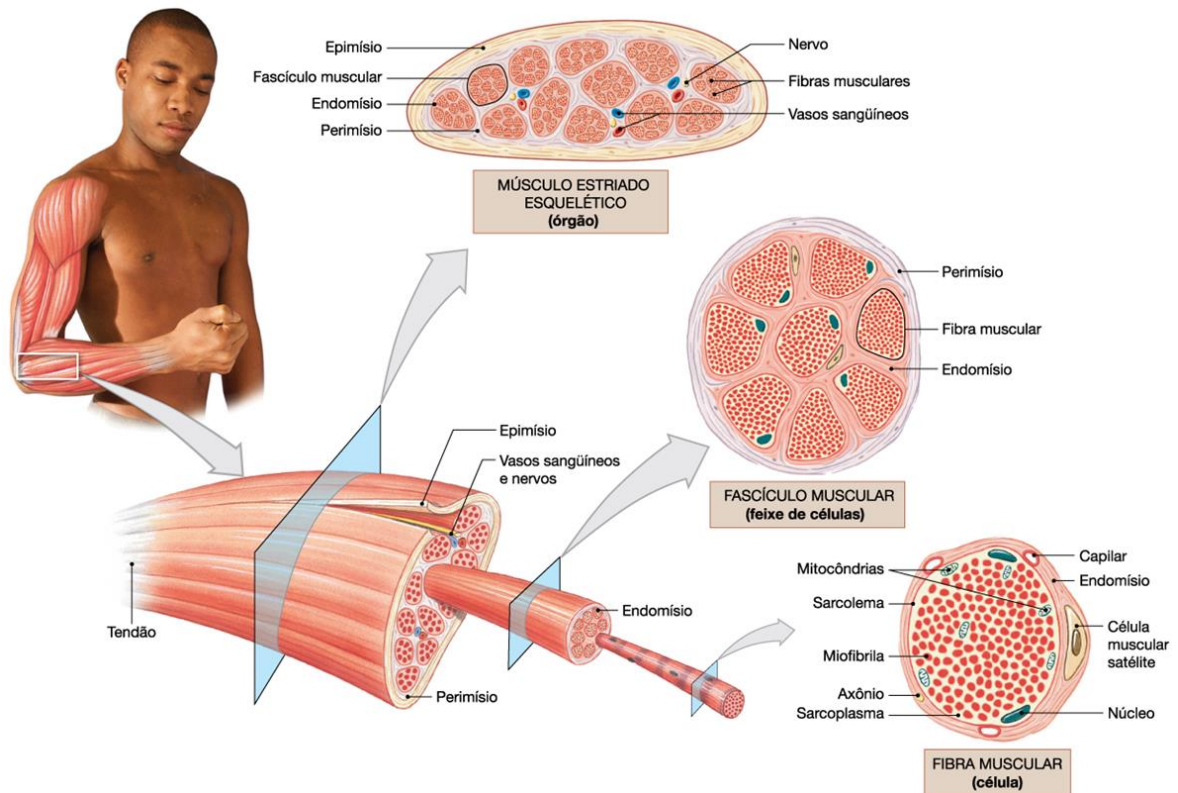
Os músculos esqueléticos são derivados de células precursoras do mesoderma paraxial embrionário a partir de somitos originados nas laterais do tubo neural durante a embriogênese dos vertebrados (CHAL et al., 2018). Os somitos desenvolvem-se de forma rostro-ventral e as células somíticas iniciam a expressão de genes progenitores que irão ativar programas de diferenciação miogênica (CHAL; POURQUIÉ, 2017; HUBAUD; POURQUIÉ, 2014) formando os miótomos, que subsequentemente se fundem formando os miotubos e as fibras musculares (CHAL et al., 2018). Além disso, é conhecido que o crescimento muscular pós natal ocorre devido a presença de células satélites (CS), célula precursora miogênica localizadas na periferia das fibras musculares entre a lâmina basal e o sarcolema, as quais se diferenciam, proliferam-se e se fundem com as fibras pré-existentes (FRONTERA; OCHALA, 2015; MUSARÒ; CAROSIO, 2017).

O sistema muscular esquelético apresenta células denominadas fibras musculares ou miócitos, de características contráteis, cilíndricas e alongadas, estriadas com núcleos periféricos e multinucleada. O citoplasma ou sarcoplasma é constituído principalmente por miofibrilas contráteis que se estendem por toda fibra e o arranjo das mesmas são responsáveis pelas estriações transversais e formação das unidades funcionais do músculo denominadas de sarcômeros. Estes são compostos principalmente por duas proteínas: os filamentos grossos de miosina e os filamentos finos de actina. É através da interação desses dois filamentos de proteína ocorre o fenômeno de contração muscular (actina deslizando sobre a miosina) (ONO, 2010).

Sabe-se que no tecido muscular esquelético existem três camadas de tecido conjuntivo (também chamado de tecido conectivo) que se unem nas extremidades dos músculos para formar os tendões e/ou fixam em outras estruturas. Estes tecidos são

organizados da seguinte forma: epimísio - camada externa, que separa o músculo dos tecidos e órgãos adjacentes, aderido a fáscia muscular (profunda) que envolve todo músculo esquelético e contém muitos vasos sanguíneos e nervos; perimísio - envolve os feixes de fibras musculares, dividindo o músculo em compartimentos internos, fascículos (feixe) musculares; endomísio - camada mais interna que envolve cada célula (miofibr) muscular (MONTE ALEGRE et al., 2012) (Figura 1).

Figura 1 – Organização estrutural dos músculos estriados esqueléticos



Fonte: Timmons et al. (2009)

As fibras musculares deste tecido diferem em sua composição molecular e propriedades estruturais e funcionais (SCHIAFFINO; REGGIANI, 2011). Estas, podem ser classificadas com base na velocidade de contração, capacidade metabólica e expressão da cadeia pesada de miosina (MyHC) (SPANGENBURG; BOOTH, 2003). Classicamente, as fibras são descritas em fibras vermelhas (tipo I) ou brancas (tipo II). As fibras vermelhas, ricas em mitocôndrias e mioglobinas, com metabolismo oxidativo e atividade tônica e as fibras brancas, pobre em mitocôndrias e mioglobinas, com metabolismo glicolítico e atividade fásica (SCHIAFFINO, 2011).

É possível encontrar na literatura diversos subtipos de fibras musculares, diferindo nas diferentes espécies, entre os indivíduos e ainda nas diferentes regiões do corpo. Neste sentido, quatro principais tipos de fibras distribuídos em músculos do corpo de mamíferos foram descritos: Tipo I, IIa, IIx/d e IIb (JAGOE; GOLDBERG, 2001; SCHIAFFINO; REGGIANI, 2011). As fibras do tipo IIx têm o tempo de contração e relaxamento semelhantes às das unidades IIa e IIb, e sua resistência à fadiga é intermediária entre as IIa e IIb (SCHIAFFINO; REGGIANI, 2011).

Tabela 1 – Classificação das fibras musculares

<b>Cadeia Pesada da Miosina MyHC</b>	Tipo I	Tipo IIa	Tipo IIb
<b>Velocidade de Contração</b>	Contração lenta	Contração lenta	Contração rápida
<b>Metabolismo</b>	Oxidativo	Oxidativo	Glicolítico
<b>Cor (Anatomia)</b>	Vermelha	Vermelha	Branca
<b>Área de seção transversa (AST) da fibra muscular</b>	Pequena	Média	Grande

Fonte: Adaptação de Spangenburg e Booth, (2003)

O tecido muscular esquelético apresenta alta capacidade de se adaptar funcionalmente e estruturalmente dependendo de suas demandas funcionais, condições conhecidas como plasticidade neuromuscular. Vários fatores que podem intervir na arquitetura e/ou na composição fibrilar da musculatura estriada esquelética, tais como, como exercícios (FINK et al., 2018; FINK et al., 2018), suplementos nutricionais e compostos químicos (AOKI et.al., 2006; BAPTISTA et al., 2017), doenças (COHEN et al., 2015; JOGLEKAR et al., 2015). Estes fatores geralmente podem induzir adaptações do tipo hipertrofia, hipotrofia e até a atrofia muscular.

A hipertrofia é caracterizada pelo aumento no volume do tecido, apresentando células com quantidade aumentada de proteínas estruturais e de organelas, que resulta em aumento do tamanho do órgão; a hipotrofia é a redução no volume do tecido ou de células; e a atrofia é a redução funcional de um órgão, com redução do volume ou do número de células, pela perda de substância celular (BOONYAROM; INUI, 2006; HINDI et al., 2013).

A atrofia do músculo esquelético é caracterizada por um desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica (proteólise), com um aumento da degradação, sendo considerada a principal causa de perda da massa muscular decorrente de redução da área das fibras musculares e/ou redução da quantidade de fibras musculares (YAO et al., 2015; GAO et al., 2018).

Diversas situações podem estar associadas a um estado catabólico, incluindo as adaptações devido condições fisiológicas do organismo como envelhecimento, jejum prolongado, inatividade, imobilismo, bem como condições patológicas tais como desnervação, septicemia, diabetes, caquexia, microgravidade, AIDS, alterações renais, sepse, doença sistêmica, lesões térmicas e medulares, doenças degenerativas (BOONYAROM; INUI, 2006; BODINE; BAEHR, 2014; LEE; JUN, 2019).

Nestes processos várias alterações ocorrem no tecido muscular como o encolhimento das miofilbras devido a redução das proteínas contráteis, organelas e citoplasma, redução da área de seção transversa (AST) da fibra muscular, transição das fibras de contração lenta (tipo I) para as fibras de contração rápida (tipo II) e aumento da resistência à insulina e degradação de proteínas miofibrilares (ZHANG et al., 2007; SCHIAFFINO et al. 2013; BODINE & BAEHR, 2014; WANG et al., 2017).

Estudos mostram que o imobilismo/desuso (umas das razões frequentes encontradas clinicamente) levam a uma atrofia muscular de aproximadamente 0,5% da massa muscular total por dia (WALL; VAN LOON, 2013). Da Silva et al. (2006), demonstraram que após quatro dias de imobilização do tornozelo de ratos ocorrem alterações dos sarcômeros das fibras musculares do tipo I, e que no sétimo dia foi observado uma diminuição do diâmetro das fibras musculares, aumento da densidade do tecido conjuntivo intramuscular e diminuição do glicogênio em diversos músculos da perna (JÄRVINEN et al., 2002; DA SILVA et al., 2006).

O mecanismo de proteólise envolve a ativação de diversas vias celulares, tais como, as vias lisossômicas, dependente de cálcio e o sistema ubiquitina-proteossoma (UPS) (SCICCHITANO et al., 2015; BAEHR et al., 2017). Dentre todas as vias envolvidas na atrofia muscular, a sistema UPS é a principal via reguladora de degradação de proteínas intracelulares no músculo esquelético (JAGOE; GOLDBERG, 2001; BODINE; BAEHR, 2014; SCICCHITANO et al., 2015; BAEHR et al., 2017). Pesquisas demonstram que a atrofia muscular que ocorre na imobilização está associada à ativação das vias do sistema UPS (AOKI et al., 2006; WALL et al., 2014).

O UPS contribui para a atrofia muscular por meio de uma redução na síntese de proteína e/ou aumento da degradação da mesma. A ação proteolítica do UPS é dependente de ATP e envolve três enzimas distintas na quebra de proteínas miofibrilares: a ligase E1 (enzima ativadora de ubiquitina), ligase E2 (enzima de conjugação da ubiquitina) e a ligase E3 (enzima ubiquitina-ligase) (GAO et al., 2018).

Sabe-se que durante o processos de atrofia muscular a ubiquitina ligase 3 é considerada a enzima de regulação primária da proteólise muscular. Nessas condições há um aumento das enzimas músculo-específicas conhecidas como: muscle RING finger 1 (MuRF1) e muscle atrophy F-box (MAFbx, também conhecida como atrogina-1) (BROOKS; MYBURGH, 2014; GAO et al., 2018).

MuRF1 e atrogina -1 (MAFbx) desempenham um papel essencial no início do processo da atrofia, visto que é observado um aumento da expressão de ambos em vários modelos de atrofia muscular (WALL et al., 2014; BAEHR et al., 2017). Estudos mostram que a atrogina-1 atua na diminuição da síntese proteica visto que esta inibinde a formação dos miotubos após bloqueio da MyoD. MuRF1 interage preferencialmente com proteínas estruturais e promove a degradação de proteínas do sarcômero incluindo titina, miosina, nebulina e troponina; também atua no controle da degradação de outras proteínas musculares (GAO et al., 2018).

Baptista et al. (2017) demonstraram que três dias após a imobilização do membro pélvico, os níveis de mRNA de MuRF1, foram elevados em 3,5 vezes no músculo sóleo em ratos. Resultados semelhantes foram encontrados em humanos, após a imobilização do joelho, a expressão de mRNA do MuRF1 aumentou após 5 dias no músculo vasto lateral, e a expressão de mRNA da atrogina-1 aumentou após 5 e 14 dias de desuso (WALL et al., 2014).

### 3.2 REGENERAÇÃO MUSCULAR APÓS ATROFIA

No processo de regeneração muscular é necessário a participação de uma pequena população de células mononucleadas ou estaminais, as CS, que fazem com que o músculo esquelético seja dinâmico e capaz de responder aos estímulos fisiológicos ou patológicos. Estas células são frequentemente encontradas estado de quiescente e serão ativadas pela ação coordenada de fatores regulatório miogênicos (MRFs), fazendo com que estas voltem ao ciclo celular em resposta às necessidades



de renovação mionuclear e hipertrofia da miofibra, restabelecendo a arquitetura das fibras musculares atrofiadas (FRONTERA; OCHALA, 2015).

Os MRFs são compostos por: Myf5, MRF4 (Myf6), MyoD e miogenina (MyoG), os quais são fatores de transcrição nuclear controlados por diversos genes músculo-específicos. Estas proteínas pertencem a uma família selecionada de fatores de transcrição básico hélice-alça-hélice (basic helix-loop-helix - bHLH) (HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ et al., 2017; ZAMMIT, 2017).

Devido seus diferentes papéis essenciais desempenhados durante a embriogênese e miogêneses pós-natal, os MRFs foram divididas em dois grupos funcionais. Os MRFs primários, MyoD e Myf-5 são reguladores essenciais da determinação da linhagem muscular estriada esquelética (KABLAR et al., 1999; ABREU et.al., 2017; HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ et al., 2017; YAMAMOTO et al., 2018). Já os MRFs secundários, miogenina e MRF4 atuam como fatores de diferenciação miogênica, e mediam a expressão do fenótipo terminal (KABLAR et al., 1999; HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ et al., 2017).

A MyoD e miogenina têm papéis fundamentais, respectivamente, nas fases precoce e tardia da miogênese durante o reparo muscular (ABREU et.al., 2017). A MyoD aparece em um estágio inicial de ativação e proliferação de mioblastos, participando ativamente até a diferenciação de tais células. Já a miogenina está envolvida em um estágio posterior na diferenciação (HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ et al., 2017).

Russo et al. (2010), provocaram desnervação em músculo de ratos Wistar e observaram que esse processo leva a altas taxas de degradação de proteínas e atrofia muscular e que a MyoD tem uma importante função relacionada à ativação e proliferação de células satélites na regeneração muscular.

A ativação e proliferação das CS são marcadas pela expressão aumentada da proteína MyoD, com pico em sua produção decorridos três dias após uma lesão. A indução de MyoD e Myf6 começa a ocorrer dentro de duas a seis horas da lesão e a de Myf5 é mais tardia com picos dentro de 5 dias da lesão e tem expressão semelhante para miogênica (SHI; GARRY, 2006).

### 3.3 TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO (PBMT)

A PBMT tem sido considerada uma técnica segura e eficiente para o tratamento clínico de uma variedade de doenças e distúrbios musculoesqueléticos uma vez que possui, do ponto de vista clínico, propriedades analgésicas, moduladora da inflamação e reparadoras (NAKANO et al., 2009).

Sabe-se que a terapia por PBMT passou por diferentes denominações na literatura científica nos últimos anos, destacando a terapia laser de baixa intensidade (LLLT), laser de baixa potência, laserterapia e fototerapia (ANDERS et al., 2015). De acordo com a literatura atual, existem dois principais motivos para o uso do termo PBMT: a terapia não abrange somente a luz por laser (monocromática e coerente), mas também os diodos emissores de luz (LEDs – não coerente) como esse tipo de terapia; a terapia é capaz de gerar efeitos de inibitórios a nível celular, bem como efeitos de estimulatórios, modulando processos biológicos intracelulares (HEISKANEN; HAMBLIN, 2018).

Desta forma, PBMT é uma terapia que emprega a utilização de luz não ionizantes, incluindo lasers ou LEDs, no espectro visível e invisível (DE FREITAS; HAMBLIN, 2016). Essa terapia frequentemente utiliza dispositivos com comprimentos de onda na faixa de 600 a 1000 nm, de modo pulsado ou contínuo, densidade de potência (irradiância) entre 1 a 5 W/cm<sup>2</sup> e potência de saída entre 1 a 500 mW para evitar efeitos térmicos nos tecidos (HUANG et al., 2009). A irradiação no espectro eletromagnético do visível varia em torno de 600 a 690 nm, enquanto o invisível encontra-se entre 700 a 904 nm (BENSADOUN; NAIR, 2015).

Foi comprovado que a interação da luz vermelha e infravermelha próxima com o tecido ocorre através de cromóforos endógenos (fotorreceptores primários), com destaque para os centros de cobre da citocromo c oxidase (CCO), IV complexo da cadeia de transporte de elétrons mitocondriais, ocasionando efeitos biofísicos e bioquímicos e consequentes efeitos terapêuticos (ANDERS et al., 2015; KARU, 2010).

É mostrado que a PBMT é capaz de aumentar a produção de adenosina trifosfato (ATP) e de espécies reativas de oxigênio (ROS) e como consequência promove o aumento do metabolismo energético da célula, modular condições inflamatórias e o estresse oxidativo e nitrativo do tecido, assim como alterar a expressão de genes específicos (HEISKANEN; HAMBLIN, 2018; HAMBLIN, 2017, 2018).

Em nosso grupo, demonstramos que a PBMT é capaz de reduzir a resposta inflamatória após lesão muscular esquelética (ASSIS et al., 2013), articular (ASSIS et al., 2018) e melhorar a angiogênese em retalhos cutâneos (MARTIGNAGO et al., 2019), levando a resultados favoráveis na regeneração tecidual.

Entretanto, deve-se destacar que o potencial terapêutico desta modalidade é dependente da aplicação de parâmetros de tratamento adequados, tais como, comprimento de onda, densidade de energia, potência, irradiância, número e tempo da sessão, assumindo a existência de uma dosimetria ótima para sua ação biomoduladora (De FREITAS; HAMBLIN, 2016; FERRARESI et al., 2016)

Os mecanismos da PBMT sobre o tecido muscular ainda não estão muito bem elucidados, entretanto, pode-se observar na literatura atual que o mesmo que a luz é capaz de gerar efeitos benéficos neste tecido, tais como promover melhora no metabolismo energético, ganho de massa muscular (síntese de proteínas miofibrilares), regeneração muscular, redução do dano e dor muscular na fase inicial e tardia, assim como atenuação do processo de atrofia muscular (FERRARESI et al., 2012; FERRARESI et al., 2015; FERRARESI et al., 2016).

Foi possível identificar na literatura um efeito protetor do PBMT na atrofia induzida por desnervação diversos estudos experimentais (GIGO-BENATO et al., 2010; SILVA-COUTO et al., 2012; ROCHKIND; SHAINBERG, 2013; SHEN et al., 2013; MUNIZ et al., 2015; MANDERLBAUN-LIVNAT et al., 2016; ANDREO et al., 2020). No estudo de Gigo-Benato et al. (2010), investigou se a influência dos lasers no comprimento de onda vermelho e infravermelho em um modelo experimental de lesão por esmagamento do nervo ciático. As análises demonstraram que ambos os comprimentos de onda foram capaz de acelerar a recuperação funcional e prevenir a atrofia muscular. Resultados similares foram identificados por Shen et al. (2013), utilizando a PBMT na prevenção da atrofia muscular. Lakyova´ et al. (2010), utilizando a PBMT em um modelo de atrofia muscular por isquemia e reperfusão (I/R), foi possível verificar que essa estimulou a neovascularização, além do efeito modulador do processo inflamatório e protetor contra a atrofia muscular e necrose do músculo após a I/R. Rochkind e Shainberg. (2013) observaram que a PBMT foi eficaz em preservar o músculo desnervado, mantendo a atividade de creatina quinase (CK) e a quantidade receptores de acetilcolina. Outros grupos confirmaram os resultados positivos da PBMT em outros modelo experimental de atrofia muscular descritos na tabela 1.

Em suma, os relatos supracitados sugerem que a PBMT tem o potencial positivo quando aplicado no tecido muscular em processo de atrofia.

No entanto, mesmo após décadas de pesquisas contínuas, algumas questões ainda permanecem em relação ao efeito da PBMT na atrofia muscular. Portanto, neste trabalho, abordamos algumas dessas questões não resolvidas. Em primeiro lugar, o estudo compara os efeitos de 2 comprimentos de onda (vermelho e infravermelho) na atrofia muscular induzida por imobilização articular. Aplicamos PBMT por 9 dias consecutivos, imediatamente após a retirada da imobilização, mimetizando um tratamento precoce. Em segundo lugar, avaliamos a morfologia e histoquímica do tecido muscular, uma característica proeminente neste modelo experimental.

**Tabela 2: Síntese de dados obtidos em publicações referente ao uso da PBMT na atrofia muscular**

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Modelo de atrofia</b>	<b>Parâmetros de dosimetria e número de sessões</b>	<b>Avaliações</b>	<b>Principais resultados encontrados</b>
Nakano et al.	2009	Experimental	Suspensão do membro pélvico	AsGaAl; 830 nm; 60 mW; 0.3 cm <sup>2</sup> ; 180 s, por 14 dias consecutivos no m. gastrocnêmio	Análise Histoquímica ATPase (Miofibras e capilares), e imunoistoquímica de BrdU e enzimas para IGF-I e bFGF	A PBMT promoveu o (re)crescimento de fibras musculares nas regiões profundas e superficiais, que pode estar relacionada à proliferação de células satélites musculares e à angiogênese.
Gigo-Benato et al.	2010	Experimental	Esmagamento do nervo Ciático	AlGaInP, 660nm e GaAlAs,780 nm, contínuo 40mW, 4mm <sup>2</sup> , (10, 60 e 120 J/cm <sup>2</sup> ). PBMT no local da lesão por 10 dias consecutivos pós-lesão e sacrificados 28 dias.	Análise da caminhada, análise histológica e morfométrica do músculo tibial e do nervo, MMP no músculo.	A PBMT de 660 nm (10 e 60 J/cm <sup>2</sup> ) foi capaz de acelerar a recuperação funcional e neuromuscular, e a atividade da MMP após indução da atrofia
Lakyova et al.	2010	Experimental	Isquemia e reperfusão (I/R) do membro pélvico	AlGaInP; 670 nm; 40 mW/cm <sup>2</sup> , 4 J/cm <sup>2</sup> ; 4x ao dia até o sacrifício.	Níveis de lactato desidrogenase (LD), creatina quinase (CK), análise quantitativa das células polimorfonucleares, fibra muscular, necrose e neovascularização no corpo do m. grácil. Imunoistoquímica do fator crescimento vascular endotelial (VEGF)	A PBMT tem efeito protetor contra o processo inflamatório precoce do tecido, atrofia muscular e necrose do músculo, além de estimular a neovascularização após à I/R.
Silva-Couto et al.	2012	Experimental	Lesão do nervo Ciático	AlGaInP, 660nm e GaAlAs,780 nm, contínuo 40mW, 4mm <sup>2</sup> , (10, 60 ou 120 J / cm <sup>2</sup> );	Análises funcional do n. ciático, histológica, morfométrica e zimográfica do músculo sóleo	A atividade das MMPs no músculo sóleo alcançaram níveis normais, entretanto, não obteve melhora funcional do nervo lesado e nem o padrão atrófico do músculo irradiado.
Rochkind; Shainberg.	2013	Experimental Indução Cirúrgica	Denervação (Segmento do nervo ciático).	HeNe, 632,8 nm, 35 mW, 30 min, por 14 dias consecutivos, e sacrificados nos dias 7, 14, 21, 30, 60, 120 e 210. PBMT no m. gastrocnêmio	Espectrofotométrico específico de CK e AChR	Durante os primeiros 21 dias para o nível de atividade dos receptores de acetilcolina AChR e os primeiros 30 dias para atividade da creatina quinase CK.
Shen et al.	2013	Experimental	Transecção de 15 mm nervo ciático.	GaAlAsP; 660 nm ,50 mW, em 2 pontos na incisão cirúrgica ao longo do nervo ciático, 2 minutos diários por 10 dias consecutivos. Doze semanas após o implante	Análise de caminhada e eletrofisiológica. Análise histomorfométrica	As avaliações histomorfométricas, a função motora, a reação eletrofisiológica demonstra que a PBMT pode acelerar o reparo de um nervo periférico, e a uma redução na atrofia muscular
Assis et al.	2015	Experimental	Transecção do ligamento cruzado anterior.	GaAlAs; 808 nm, por 50 mW, 28s, 0.028 cm <sup>2</sup> , 1.7 W/cm <sup>2</sup> , e 1.4-J, em dois pontos da articulação do joelho esquerdo (medial e lateral), 3x por semana, 24 sessões no m. tibial anterior.	Análise morfométrica (AST), densidade das fibras musculares e Imunoistoquímica para MuRF-1 e Atrogina -1	Nos grupos treinados (irradiados ou não), ocorreu aumento na AST e uma diminuição na densidade da fibra muscular, e os grupos treinados e irradiados por PBMT demonstraram diminuição de MurF1 e imunoe expressão da atrogina-1.
Muniz et al.	2015	Experimental	Lesão do n. ciático.	GaAlAs; 780 nm, contínuo, 30 mW, 15J/cm <sup>2</sup> , 3 pontos, 20s, 0.6J, 6 sessões /48 h no m. tibial anterior	Análise morfológica e morfométrica (AST), e imunoistoquímica (NADH e SDH).	Após 4 semanas, a morfologia muscular apresentou melhora nos grupos tratados por PBMT.

Mandelbaum-livnat et al.	2016	Experimental	Lesão parcial em 3 pontos do n. ciático	GaAlAs; 780 nm, 14 dias consecutivos. TPBM no nervo e no m. gastrocnêmio.	Avaliação histológica e evolução funcional do músculo	PBMT aumentou a atividade bioquímica e melhorou a recuperação morfológica do músculo afetado.
Andraus et al.	2017	Experimental	Lesão do n. ciático.	GaAlAs; 830 nm, 35, 70, 140 e 280 J / cm <sup>2</sup> , por 21 dias consecutivos nos m. gastrocnêmios e tibial anterior	Análise funcional da marcha, Análise de resistência dos músculos, e para MMP-2.	PBMT restaurou a função neuromuscular, ativou a MMP-2 (280 J / cm <sup>2</sup> ), e aumentou a força máxima de ruptura.
Terena et al.	2018	Experimental	Lesão cirúrgica bilateral	Hipertrofia e hipertrofia (H) + PBMT (Ga-Al-As; 780 nm, 40 mW, 9,6 J / cm <sup>2</sup> e 10s/, 8 p. 3,2J, diariamente no m. plantar), com 7 e 14 dias de tratamento.	Análises histológicas dos músculos e tendões. Os tendões foram submetidos à birrefringência para determinação de distribuição e organização do colágeno	A PBMT induz uma melhora na organização do colágeno nos tendões e uma redução da área total de colágeno nos músculos durante a atrofia muscular.
Andreo et al.	2019	Experimental	Lesão do n. ciático por esmagamento	GaAlAs; 780nm, contínuo, 40mW, 10 J/cm <sup>2</sup> e 20 J/cm <sup>2</sup> , 8 e 4 pontos, 10 e 20s, 3,2 J, por 1, 2, 3, 4 semanas, sobre o nervo lesionado e / ou o músculo anterior tibial.	Análise do limiar mecânico de retirada da pata, Análise funcional da marcha, e análise da massa muscular.	A PBMT promoveu melhora precoce nos aspectos funcional da marcha, com melhores resultados em relação aos aspectos motores e massa muscular quando irradiados no nervo (1 e 2 semanas), e melhores resultados sensoriais com irradiados no músculo (2 semanas).
Kou et al.	2019	Experimental	Atrofia por desuso	Ga-Al-As; 808 nm, 110mW, 27.79 mW/cm <sup>2</sup> Irradiado por 3 s (0,07 J / dia), 7 s (0,2 J / dia), 10 s (0,29 J / dia) e 15 s (4,3 J / dia), com 7, 14, 21 dias. TPBM no m. tibial anterior.	Análise histológica, imunistoquímica de BrdU e eletromiografia.	PBMT retardou a velocidade de atrofia induzida por desuso através da proliferação de células satélites protegendo a apoptose.
Svobodova et al.	2019	Experimental	Lesão da medular espinal	Ga-Al-As; 808 nm contínuos e 905 nm pulsado na lesão medular	Avaliação funcional foi medida por testes locomotores e um teste de sensibilidade (teste plantar). Processo inflamatória da lesão	A PBMT diminuiu a hiperalgesia térmica. A Redução da atrofia do músculo sóleo A investigação histopatológica mostrou um efeito positivo nas substâncias branca e cinzenta, e uma regulação positiva de macrófagos M2 em animais tratados.
Andreo et al.	2020	Experimental	Lesão do n. ciático por esmagamento	Ga-Al-As; 780 nm, 0,04 cm <sup>2</sup> , 1 W cm <sup>-2</sup> , 3,2 J, por 1, 2, 3, 4 semanas, sobre o nervo lesionado e / ou o músculo anterior tibial.	Análise morfológica e morfométrica da AST, e Expressão gênica/ PCR MyoD, Miostatina, Miogenina, Calcineurina, AchR Gama, AchR Alfa 1, AchR Epsilon, AchR Beta, AchR Delta, GAPDH.	A PBMT foi favorável na morfologia muscular e na expressão gênica dos receptores de calcineurina, miogenina e acetilcolina. PBMT levou a uma aceleração no processo de reparo muscular, e os efeitos foram mais evidentes em 2 semanas após o PNI.
Neves at al	2020	Experimental	Compressão do nervo ciático.	660 e 830-nm, 30mW, 10 J/cm <sup>2</sup> , sendo 660nm por 20s e 830nm por 40s. A partir do 3 <sup>o</sup> dia da lesão, os grupos com laser foram submetidos a 10 aplicações, realizadas diretamente na lesão do nervo.	Análise morfológica e Morfométrica e funcional do músculo tibial anterior	O tratamento com laser em diferentes comprimentos de onda não mostrou melhora no músculo tibial anterior, quanto aos aspectos morfológicos e funcionais avaliados.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi desenvolvido laboratório de morfologia, do Departamento de Educação física da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita (UNESP) - Campus Rio Claro, sendo aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita com parecer nº 5937 (Anexo - A).

### 4.1 ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Para a execução do estudo proposto, foram utilizados 32 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia*, *Mammalia*), da linhagem Wistar, machos, com aproximadamente três meses de idade e massa corpórea média de  $\pm 340$ g, provenientes do Biotério de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita (UNESP). Os animais foram mantidos no Biotério de Experimentação do Instituto de Biociências da UNESP – Campus Rio Claro.

Durante todo o período experimental permaneceram em gaiolas coletivas, apropriadas de polipropileno padrão, transparentes, agrupados em quatro animais por gaiola, sob condições ambientais controladas (ruídos, ciclo claro/escuro de 12 horas, temperatura na faixa de 22°-27°C, ambiente higienizado), recebendo ração balanceada e água filtrada a vontade. Todos os animais foram submetidos a ambientação com o local e com a pesquisadora responsável pelos procedimentos, diariamente, por período de 5 dias consecutivos e todo experimento seguiu as recomendações éticas do *Guide for Care and Use of Laboratory Animals* (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1996).

### 4.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram pesados e distribuídos aleatoriamente em 4 grupos experimentais (n = 8):

- Controle Basal (CG): animais não foram submetidos à imobilização e não receberam nenhum tipo de tratamento.

- Imobilizado (ImC): animais foram submetidos à imobilização, mas não receberam nenhum tipo de tratamento.
- Imobilizado e tratado com laser vermelho (ImR): animais foram submetidos à imobilização e tratados com PBMT a laser no comprimento de onda vermelho de 660 nm.
- Imobilizado e tratado com laser infravermelho (ImIR): animais foram submetidos à imobilização e tratados com PBMT a laser no comprimento de onda infravermelho de 808 nm.

#### 4.3 MODELO EXPERIMENTAL DE ATROFIA MUSCULAR POR IMOBILIZAÇÃO ARTICULAR

O modelo experimental de atrofia muscular por imobilização foi realizado de acordo com os princípios éticos de instrumentação animal, sob condições padrões de assepsia e anestesia geral. Foi administrada, via intraperitoneal, uma dose única da associação de Ketamina (95 mg/Kg) e Xilazina (12 mg/Kg). Após a indução anestésica, os animais foram posicionados em uma superfície plana com a extensão dos quatro membros e foi realizada a tricotomia digital do membro pélvico direito. Em seguida, foi realizada a antissepsia com auxílio de gaze estéril embebida em iodo degermante 2% seguido de álcool 70% no membro que seria imobilizado. Dando sequência, para realização da imobilização monolateral do membro posterior direito foi utilizado uma tala e um gesso na posição de extensão total plantar e de joelho conforme descrito por Aoki et al. (2006) e Baptista et al. (2017), mantido por 5 dias consecutivos. Por fim, os animais foram alocados nas caixas de origem, com livre acesso à água e ração e foram monitorados pela pesquisadora responsável pelo experimento até o retorno completo da anestesia e da mesma forma diariamente até a eutanásia.



Figura 2- Ilustração representativa do modelo de imobilização articular



Fonte: autoria própria.

#### 4.4 PROTOCOLO DA PBMT À LASER

Para os grupos irradiados, foi utilizado o aparelho portátil de laser de baixa intensidade (Photon lase III, DMC®, São Carlos, SP, Brasil). Foi utilizado o comprimento de onda de 660 nm (Arseneto de Gálio, Índio, Alumínio e Fósforo – InGaAlPAs) e 808 nm (Arseneto de Gálio-Alumínio – GaAlAs), emissão contínua, potência de saída de 30 mW, área do feixe de 0,028 cm<sup>2</sup>, dose de 50 J/cm<sup>2</sup>, densidade de potência ou irradiância de 1,07 mW/cm<sup>2</sup>, energia de irradiação pontual de 1,4 J e tempo de irradiação de 47 segundos (Tabela 3).

Tabela 3 - Parâmetros de tratamento com PBMT à laser

Parâmetros	
Semicondutores	Diodo de Arseneto, Gálio, Índio, Alumínio e Fósforo (InGaAlPAs) e Diodo de Arseneto de Gálio-Alumínio (GaAlAs)
Comprimento de onda	660 e 808 nm
Potência óptica de saída	30 mW
Duração da exposição	47 s
Área da secção transversal do feixe	0,028 cm <sup>2</sup>
Fluência	50 J/cm <sup>2</sup>
Energia	1,4 J
Irradiância	1,07 mW/cm <sup>2</sup>
Número de pontos	2
Modo de Emissão	Contínuo
Técnica de aplicação	Contato com a pele do animal
Números de sessões	9 dias consecutivos

A irradiação foi realizada imediatamente após a retirada da imobilização pela técnica pontual, em 2 ponto do músculo gastrocnêmio (cranial e caudal), a com intervalo de 24 horas entre as sessões, por um período de 9 dias consecutivos, totalizando 9 sessões. O local da aplicação foi tricrotomizado antes da irradiação. Os parâmetros utilizados seguiram as recomendações da *World association of laser therapy* (WALT, 2010) e de acordo com estudo Assis et al., 2013.

Figura 3 - Ilustração do protocolo da PBMT à laser



Fonte: autoria própria.

#### 4.5 EUTANÁSIA DOS ANIMAIS E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

Ao término do período experimental, os animais foram submetidos à eutanásia (injeção intraperitoneal de ketamina 285 mg/kg e xilazina 36 mg/kg). Para constatar a morte dos mesmos, foram realizadas as verificações do batimento cardíaco, frequência respiratória e reflexos que devem estar ausentes no animal. Em seguida, o músculo gastrocnêmio medial direito foi retirado, fixados em isopentano por 40 s (para manutenção da morfologia), identificado e mantido em temperatura -80°C até a realização dos cortes.

Foram realizados cortes transversais seriados das amostras com 7 µm de espessura através de um micrótomo criostato a - 25°C (Leica CM1850, Germany). As lâminas foram coradas com Hematoxilina-Eosina (H.E.) para realizações das análises morfológica, da área de perfil e densidade celular. Além disso, foi realizada análise histoquímica (ATPase 9.4). Todas as análises foram realizadas de maneira cega, por dois pesquisadores treinados (LA e SG).

## 4.6 ANÁLISES DOS CORTES

### 4.6.1 Análise histológica descritiva

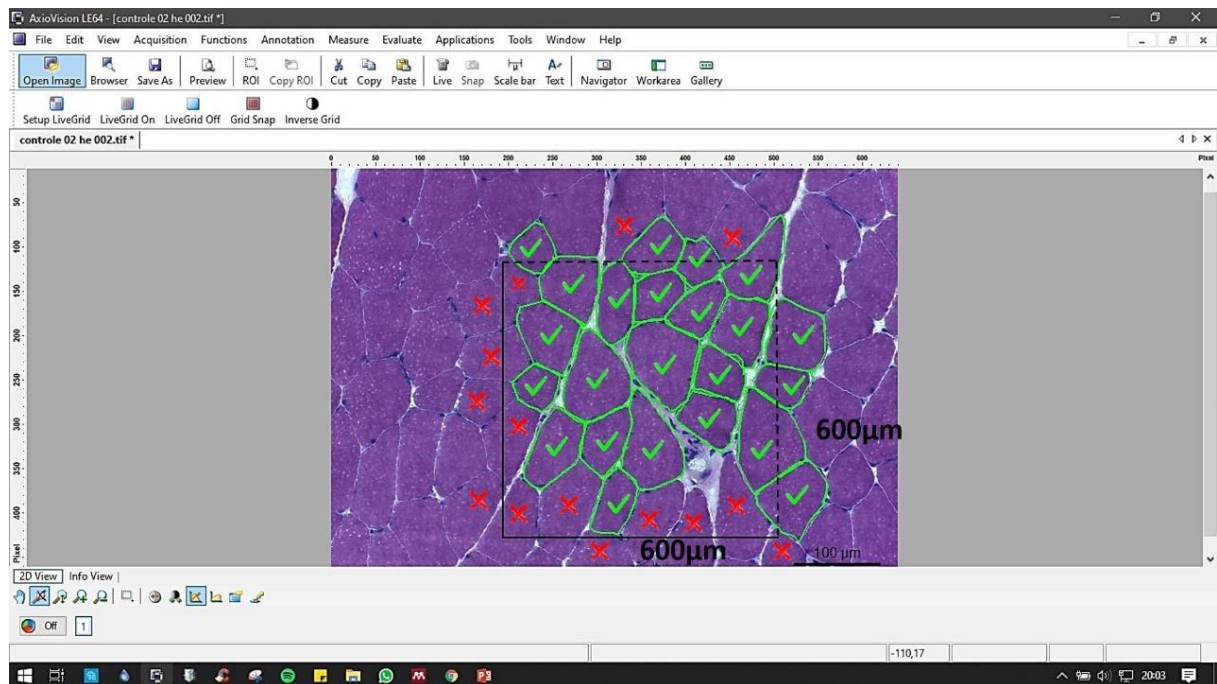
A análise qualitativa do tecido muscular foi realizada por meio de lâminas coradas com H.E. Um corte por lâmina foi escolhido de maneira aleatória e foram analisados em três campos distintos com aumento de 200 X. Para tal análise, foi utilizado um microscópio de luz (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) e foram observados os seguintes critérios: organização das fibras e morfologia da fibra, infiltrado inflamatório, tecido conjuntivo.

### 4.6.2 Análise da área de perfil e densidade celular

A análise quantitativa da área de perfil e densidade celular foram realizadas em lâminas de H.E. Foi realizado fotos de três campos (aumento de 200 X) e utilizado um sistema-teste (*frame*) de área conhecida de  $360.000 \mu\text{m}^2$  ( $600 \times 600 \mu\text{m}$ ), cujos valores de área foram convertidos para  $0,36 \text{ mm}^2$  ( $0,6 \times 0,6 \text{ mm}$ ). Dos quatro lados desse *frame*, dois apresentavam linhas contínuas (consideradas “linhas proibidas”) e dois apresentavam linhas pontilhadas, consideradas linhas permitidas.

Para a densidade celular (número de células por  $\text{mm}^2$ ) as fibras contidas no interior do *frame* foram quantificadas, sendo que as células que tangenciavam a “linha proibida” eram desconsideradas e as que tangenciavam a linha pontilhada foram contabilizadas. Todas as células contabilizadas na densidade celular também foram consideradas para a medida da sua área de perfil celular ( $\text{mm}^2$ ). Para isso, utilizou-se a um sistema de imagem computadorizado (*software Axio Vision 4.8*) (Figura 4).

Figura 4: Esquema representativo da análise quantitativa da Área do Perfil Celular ( $\mu\text{m}^2$ ) e Densidade Celular ( $\text{n}^\circ$  de fibras/ $\text{mm}^2$ )



Secções transversais do músculo gastrocnêmio, corado em H.E. As Fibras marcadas em verde representam as contabilizadas, e as não contabilizadas, marcadas em vermelho.

Fonte: autoria própria.

#### 4.6.3 Análise histoquímica das fibras musculares tipo I e II

Para a análise quantitativa de histoquímica as lâminas foram incubadas por 30 min a  $37^\circ\text{C}$  em uma solução contendo 10 mg de ATP dissolvida em 2 gotas de água destilada adicionada com 10 ml de tampão de glicina / NaCl  $\text{CaCl}_2$  e atingindo o pH para 9,4 adicionado com DDT. Em seguida, lavamos os cortes em água destilada e incubamos por 2 minutos em cloreto de cobalto a 2% por 3 vezes. Novamente, lavamos em água destilada, desidratamos em séries ascendentes de álcool (70, 90, 95 e 100%) e clareamos em xilol (DUBOWITZ, 1985).

Para a análise da densidade de fibras musculares do tipo I e II foi escolhido um corte de cada animal e fotografados três campos, com objetiva de 40x, usou-se um sistema-teste (*frame*) de área conhecida ( $600 \times 600 \mu\text{m}$ ), descrito acima, assim como um sistema de imagem computadorizado (*software* Axio Vision 4.8).

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados estatisticamente por meio de técnicas descritivas, na forma de médias e desvios-padrão. O teste de normalidade de *Shapiro-Wilk's* foi utilizado para todas as variáveis. Nos casos em que houve distribuição normal da amostra, as comparações entre os grupos foram feitas utilizando ANOVA com post hoc de *Tukey*. Nos casos não paramétricos, o teste de *Kruskall-Wallis* com post hoc de *Dunn* foi adotado. As análises foram realizadas no software *GraphPad Prism*, versão 6.01 (*GraphPad Software*, San Diego CA, EUA). Para as conclusões das análises estatísticas foi utilizado o nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

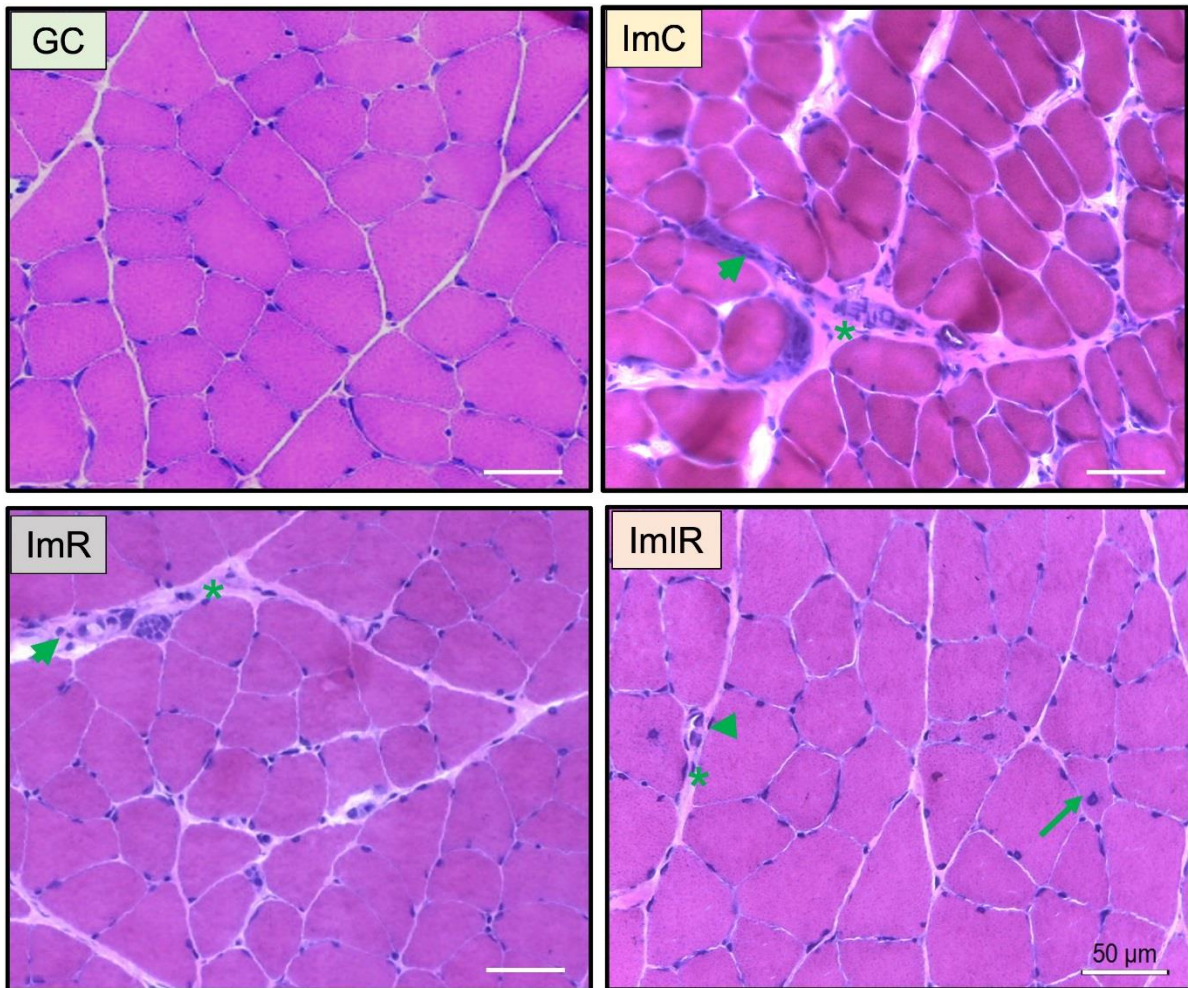
## 5. RESULTADOS

### 5.1 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DESCRITIVA

Na Figura 5, estão apresentados os achados histológicos obtidos a partir da análise qualitativa descritiva. A análise histopatológica revelou que o grupo CG apresentou estruturas de tecido muscular estriado esquelético normal, exibindo fibras musculares com aspecto poligonal regular, tamanho homogêneo, núcleos periféricos e fibras de organização equidistantes entre si e na distribuição fascicular normal. Para os animais imobilizados (ImC, ImR e ImIR), foram observadas alterações morfológicas, incluindo fibras musculares com formato variado e tamanho irregular, infiltrado inflamatória e espessamento do tecido conjuntivo intramuscular mais evidente no perimísio. Nos grupos tratados com PBMT a laser (ImR e ImIR) apresentaram achados histológicos semelhantes, com reduzida quantidade de infiltrado de células inflamatórias e menor espessamento de tecido conjuntivo quando comparado aos animais imobilizados que não receberam tratamento. Essas modificações foram mais evidenciadas no grupo ImIR que apresentaram reduzido infiltrado inflamatório, leve espessamento de tecido conjuntivo e foi possível observar fibras musculares com núcleo central, que se assemelham a fibras em regeneração, quando comparado ao grupo ImR.



Figura 5 – Fotomicrografias representativas da análise histopatológica descritiva

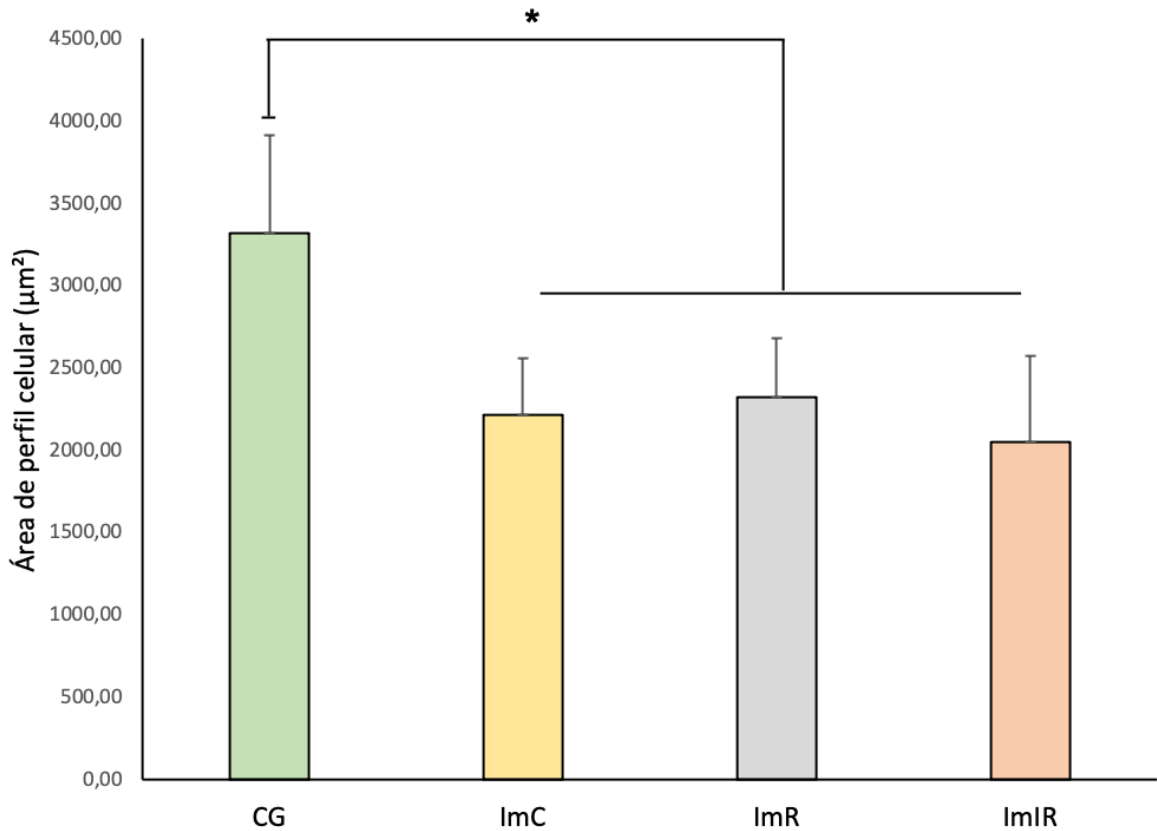


Grupo controle basal (CG); Grupo imobilizado (ImC); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser vermelho (ImR); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser infravermelho (ImIR); Infiltrado inflamatório (cabeça de seta); Fibras em regeneração (seta); Tecido conjuntivo intramuscular (asterisco). Coloração H.E. Barra de escala 50 μm

## 5.2 ANÁLISE DA ÁREA DE PERFIL CELULAR

A Figura 6 ilustra os valores obtidos para a análise da área de perfil. Foi observado uma redução da área do perfil celular no grupo ImC ( $p = 0,0131$ ), ImR ( $p = 0,0285$ ) e ImIR ( $p = 0,0019$ ) quando comparado ao grupo CG. Nenhuma outra diferença estatística foi observada entre os demais grupos experimentais.

Figura 6 – Gráfico representativo dos resultados da análise da área de perfil.



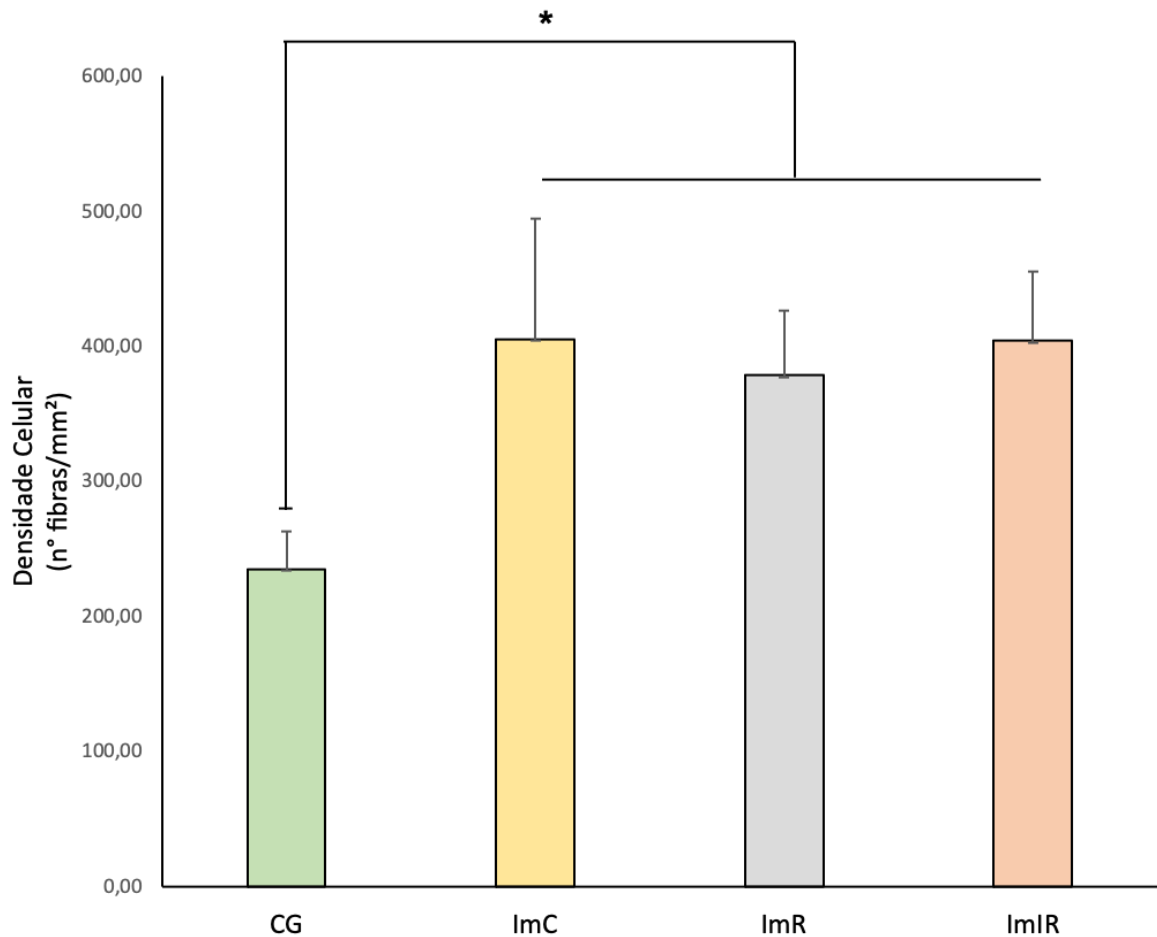
Grupo controle basal (CG); Grupo imobilizado (ImC); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser vermelho (ImR); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser infravermelho (ImIR); \*  $p < 0,005$  vs CG (teste de *Kruskal-Wallis* com post hoc de *Dunn*).

### 5.3 ANÁLISE DENSIDADE CELULAR

Os valores obtidos na análise de densidade celular podem ser observados na Figura 7. Houve um aumento da densidade celular no grupo ImC ( $p = 0,002$ ), ImR ( $p = 0,0156$ ) e ImIR ( $p = 0,0017$ ) quando comparado ao CG. Nenhuma outra diferença estatística foi observada entre os demais grupos experimentais.



Figura 7 – Gráfico representativo dos resultados das avaliações da densidade celular

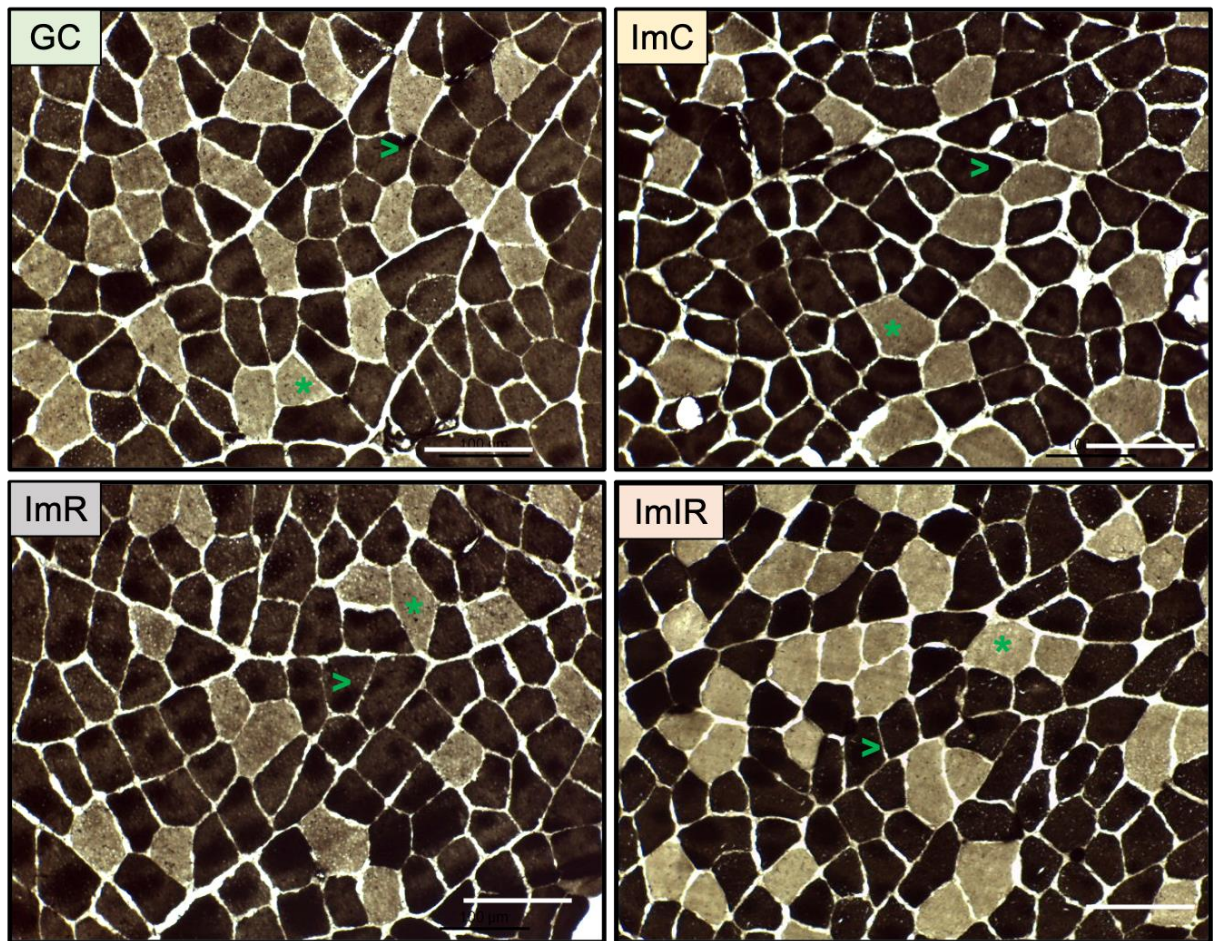


Grupo controle basal (C); Grupo imobilizado (ImC); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser vermelho (ImR); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser infravermelho (ImIR); \*  $p < 0.005$  vs CG (teste de *Kruskall-Wallis* com post hoc de *Dunn*).

#### 5.4 ANÁLISE DESCRITIVA DAS FIBRAS TIPO I E II

A Figura 8 apresentam os resultados da avaliação morfológica das fibras do tipo I e II. No grupo CG é possível identificar fibras do tipo I e do tipo II. Entretanto, nos grupos imobilizados observa-se um predomínio de fibras do tipo II comparado ao GC. Nenhuma outra diferença foi observada entre os grupos imobilizados.

Figura 8 – Imagem representativas dos resultados das avaliações das fibras tipo I e II

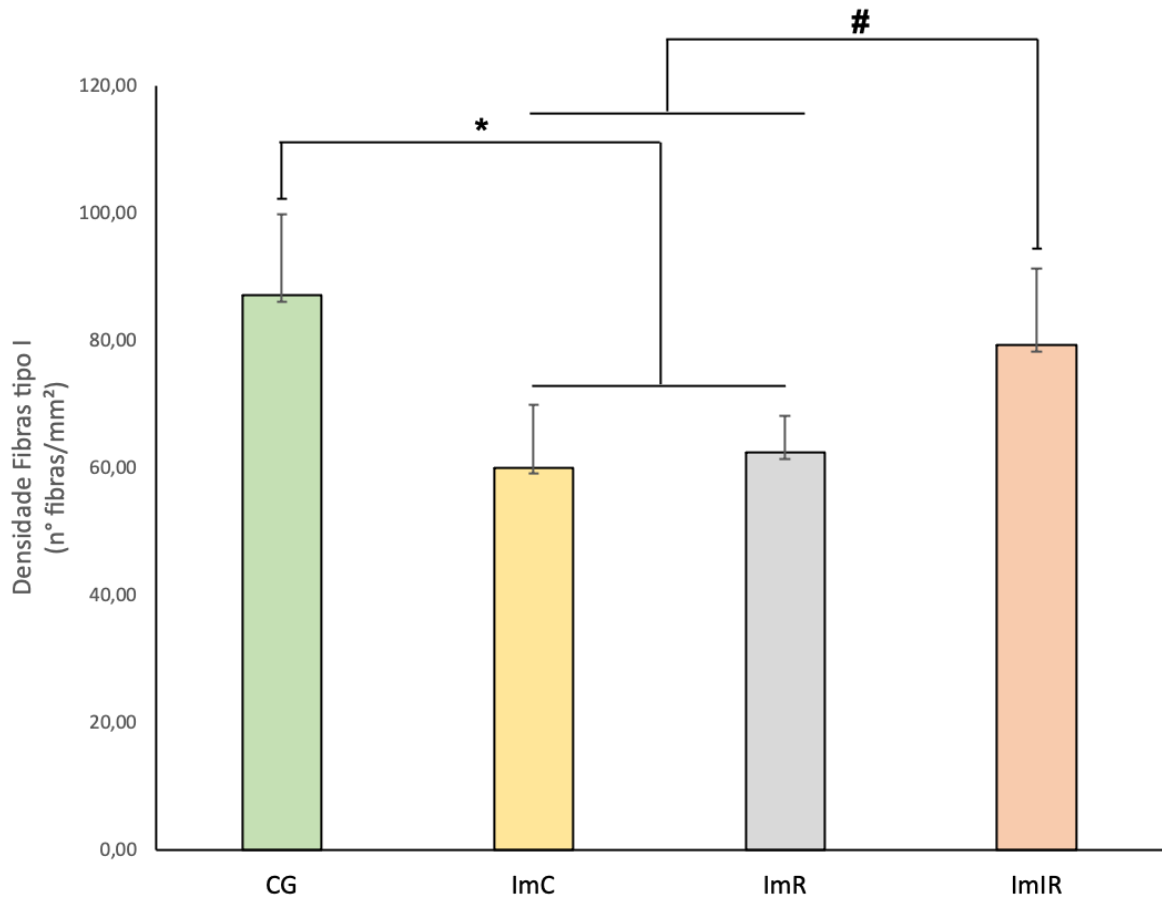


Grupo controle basal (CG); Grupo imobilizado (ImC); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser vermelho (ImR); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser infravermelho (ImIR); Fibras tipo I (asterisco); Fibras tipo II (cabeça de seta); Coloração ATPase 9,4. Barra de escala =100  $\mu$ m

### 5.5 ANÁLISE DA DENSIDADE DE FIBRAS DO TIPO I

Na avaliação da densidade de fibras do tipo I representado na Figura 9 foi observado uma redução nos grupos experimentais imobilizados ImC ( $p = 0,002$ ) e ImR ( $0,003$ ) quando comparado ao grupo CG. Além disso, foi observado um aumento na densidade de fibras do tipo um no grupo ImIR quando comparado ao grupo ImC ( $p = 0,002$ ) e ImR ( $p = 0,029$ ).

Figura 9 – Gráficos representativos dos resultados das densidades de fibras do tipo I

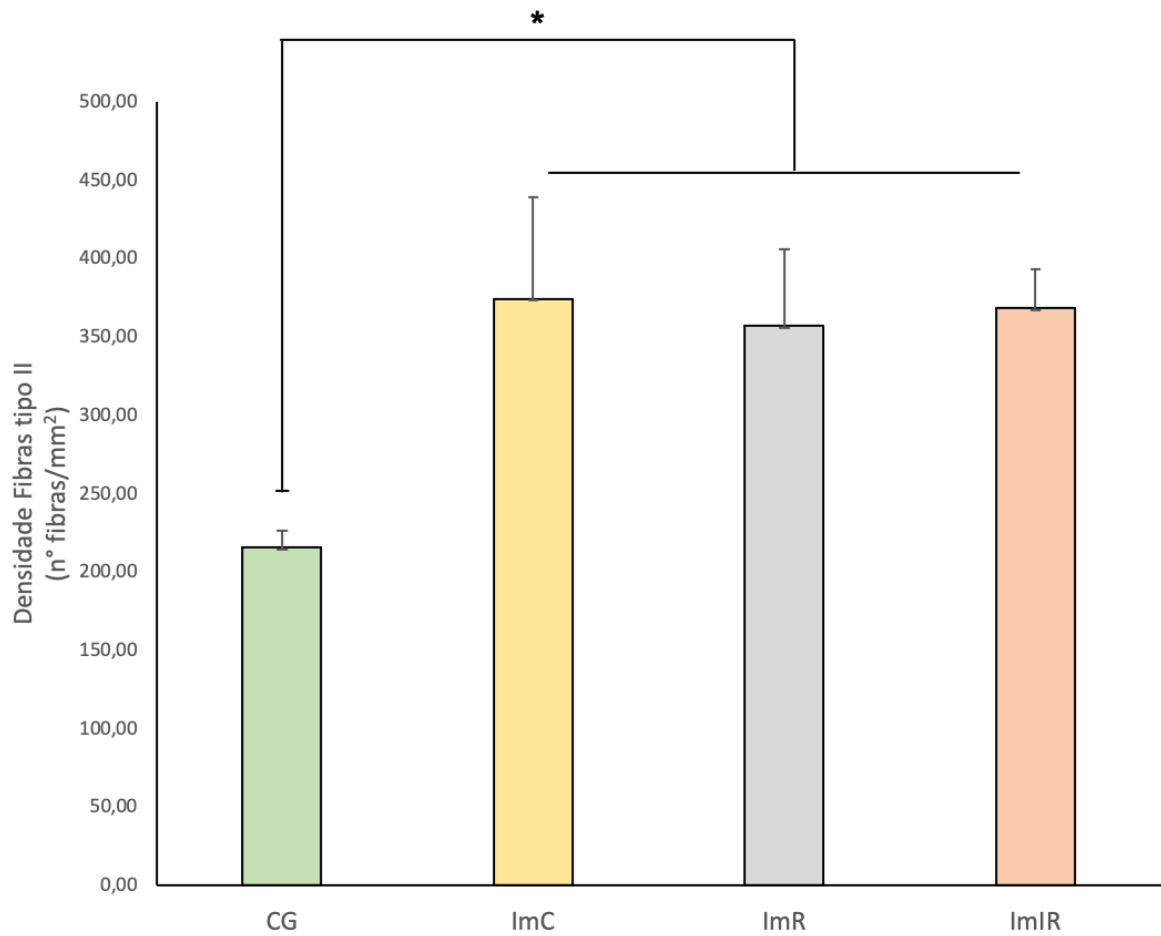


Grupo controle basal (C); Grupo imobilizado (ImC); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser vermelho (ImR); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser infravermelho (ImIR); \*  $p < 0.005$  vs CG e #  $p < 0.005$  vs ImIR (teste de *Kruskall-Wallis* com post hoc de *Dunn*).

## 5.6 ANÁLISE DA DENSIDADE DE FIBRAS DO TIPO II

Com relação as fibras do tipo II observado na Figura 10, foi possível verificar um aumento das mesmas nos grupos imobilizados (ImC, ImR e ImIR) quando comparado ao grupo CG. Nenhuma diferença adicional foi observada.

Figura 10 – Gráficos representativos dos resultados das densidades de fibras do tipo II



Grupo controle basal (C); Grupo imobilizado (ImC); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser vermelho (ImR); Grupo imobilizado submetido à PBMT a laser infravermelho (ImIR); \*  $p < 0,005$  vs CG (teste de *Kruskal-Wallis* com post hoc de *Dunn*).

## 6. DISCUSSÃO

Considerando a necessidade de fornecer subsídios para a implementação de planos de intervenções mais específicos e direcionados para a reabilitação de pacientes com atrofia muscular, o intuito do presente trabalho foi avaliar e comparar os efeitos da PBMT a laser no comprimento de onda vermelho e infravermelho na atrofia muscular esquelética em modelo experimental de ratos. Os principais resultados mostraram que o tratamento com PBMT a laser em ambos os comprimentos de onda foram capazes de reduzir o infiltrado inflamatório e a quantidade de tecido conjuntivo intramuscular. Destaca-se que esses achados foram mais pronunciados no grupo ImIR, sendo possível observar achados morfológicos de fibras musculares em regeneração e aumento do número de fibras oxidativas (fibras do tipo I) quando comparado aos demais grupo imobilizados.

Como descrito anteriormente, a atrofia muscular continua sendo um desafio clínico prevalente e os métodos utilizados para a reabilitação, muitas vezes ainda são insuficientemente compreendidos. Para investigar os complexos mecanismos celulares e moleculares acionados por diferentes tipos de tratamentos, modelos animais têm sido utilizados, sendo a técnica de imobilização, a mais frequentemente utilizado para indução de atrofia muscular. Neste modelo, o desuso do membro ocasiona uma redução da tensão muscular, o que iniciará um processo de degradação do conteúdo proteico com conseqüente diminuição da área de secção transversal da fibra muscular, além de redução de reservas de glicogênio muscular, proliferação de tecido conjuntivo intramuscular, diminuição da transmissão neuromuscular e comprometimento na produção de força (ZHANG et al., 2007; GOMES et al., 2005). Ainda, este tipo de imobilização pode resultar modificações na relação força-comprimento em conformidade com a posição em que o músculo é posicionado durante a imobilização, sendo que de acordo com Shah et al. (2001), a imobilização com a musculatura em posição encurtada ocasionará uma diminuição na quantidade de sarcômeros. Estudos anteriores revelam que esse tipo de alteração morfológica muscular é mais pronunciado no período de duas ou três semanas após imobilização em posição de encurtamento (GOMES et al., 2004; WILLIAMS et al., 1978). Por outro lado, há trabalhos que apontam significativas adaptações musculares entre 1 e 7 dias após imobilização (JARVINEN et al., 1992; AHTIKOSKI et al., 2003).

A análise histológica do presente estudo condiz com os achados morfológicos dos estudos supracitadas, visto que nos animais que foram submetidos ao modelo de imobilização articular por 5 dias pode-se observar na musculatura analisada a presença de infiltrado de células inflamatórias, fibras musculares com formato variado e tamanho irregular, redução do perfil e aumento da densidade de fibras musculares, além de espessamento do tecido conjuntivo intramuscular. Evidências mostram que no estágio inicial do processo de atrofia pela imobilização, a proteólise muscular está diretamente associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias (destaque para TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) que ocasionam a ativação das vias do sistema UPS (AOKI et al., 2006; WALL et al., 2014). Ademais, a proliferação do tecido conjuntivo intramuscular está vinculada a uma redução da tensão ativa e passiva muscular, que ocorre durante a imobilização, associado a modificações na atividade dos fibroblastos que aumentam a síntese de tecido conjuntivo intramuscular, principalmente na imobilização por encurtamento, corroborando com os achados observados no presente estudo (WILLIAMS et al., 1978). Jarvinen et al. (2002) descrevem que um aumento da densidade de tecido conjuntivo no período de 2 dias após a imobilização e sugerem que a redução da carga mecânica muscular está vinculada com a produção de fatores de crescimento que estimulam a síntese de colágeno. Os mesmos autores descrevem que as observações morfológicas relacionadas ao aumento do tecido conjuntivo intramuscular ocasionam uma barreira mecânica que interfere o fluxo sanguíneo dos capilares às fibras musculares, acentuando o processo de atrofia.

Curiosamente, no presente estudo, após o tratamento com PBMT a laser aplicada em dois pontos no músculo gastrocnêmio, os animais apresentaram reduzido infiltrados inflamatórios e menor espessamento do tecido conjuntivo quando comparado aos ImC. Ainda, também foi possível verificar que os animais ImIR apresentaram menos infiltrado inflamatório, menor espessamento do tecido conjuntivo e presença de fibras musculares em regeneração (fibras com núcleo central) quando comparado ao ImR.

A aplicação da PBMT sobre o tecido muscular mediante alterações tróficas tem sido objeto de intenso estudo científico nos últimos anos (AMARAL et al., 2001; MESQUITA-FERRARI et al., 2011; RAMOS et al., 2012). Nesses estudos, observa-se a utilização da PBMT dentro das faixas destinadas à luz visível e/ou infravermelho próximo. Dentro deste contexto, sugere-se que a principal atuação da PBMT no tecido muscular no processo de atrofia, esteja relacionado ao efeito de que a terapia é capaz

de modular o processo inflamatório, inibir a ativação do sistema UPS e estimular a proliferação de células satélites responsáveis pela miogênese e formação de novas fibras musculares (GONÇALVES et al., 2020). Estudos em diversos modelos mostram que esta abordagem terapêutica é capaz de induzir a expressão de proteínas reguladoras do ciclo celular e ativar células satélites (BEN-DOV et al., 1999; SHEFER et al., 2001; NAKANO et al., 2009), estimular formação de miotubos (BIBIKOVA; ORON, 1994), promover a angiogênese (IYOMASSA et al., 2009), aumentar o número e de fibras em regeneração e a densidade e atividade mitocondrial (NAKANO et al., 2009; AMARAL et al. 2001; SILVEIRA et al., 2009), além de melhorar a organização de fibras musculares regeneradas (CRESSONI et al., 2008). Desta forma, todos esses estímulos ocasionados pela ação da PBMT no tecido muscular podem explicar os achados morfológicos observados nos músculos que foram ao tratamento com laser.

Ainda, os efeitos mais pronunciados no presente estudo observado no grupo ImIR, possa estar relacionado com a capacidade de maior penetração no tecido em comparação ao ImR, que poderia intensificar a transferência de elétrons dentro do citocromo de um maior número de células e, conseqüentemente estimular mais fatores nucleares responsáveis por modular o processo inflamatório, estimular e miogênese e inibir vias relacionadas à proteólise muscular. Muniz et al. (2015) e Mandelbaum-Livnat et al. (2016) também descrevem que o laser infravermelho proporcionou atenuação da atrofia muscular em estudos experimentais. Utilizando um modelo de atrofia muscular induzida por desuso (suspensão do membro pélvico), Nakano et al. (2009) demonstraram que o tratamento com PBMT ocasionou no comprimento de onda infravermelho (830 nm) proporcionou um aumento no diâmetro das miofibras e no número de capilares, e ainda aumentou significativamente a proliferação de células satélite e miofibras do músculo atrofiado. Ainda, Kou et al. (2019) relataram que a PBMT atenuou a progressão da atrofia muscular induzida por desuso, devido ao fato da terapia aumentar a proliferação de células satélites e proteção à apoptose da mesma. Mais recentemente, Svobodova et al. (2019) demonstraram que a PBMT (808 e 905 nm) resultaram em efeitos positivos na preservação da atrofia muscular induzida após lesão medular. Ademais, em modelo de atrofia muscular induzida após transecção do ligamento cruzado anterior, Assis et al. (2015), verificou que a PBMT (808 nm) foi capaz de aumentar significativamente a área da seção muscular, diminuir na densidade da fibra muscular e a expressão de atrogina-1 e Murf-1, proteína responsáveis pela proteólise da fibra muscular.

Com relação à menor quantidade de tecido conjuntivo observadas no presente estudo nos animais submetidos à PBMT, com destaque para o infravermelho, pode-se inferir que a terapia preveniu a deposição do tecido fibroso, favorecendo a recuperação do músculo esquelético. Como supracitado, excessiva deposição de colágeno entre os capilares e as membranas das miofibras, que reduz suporte nutricional das fibras musculares, prejudicando a regeneração muscular. Assis et al., 2013, utilizando verificaram que a PBMT a laser no comprimento de onda infravermelho exerceu efeito biológico positivo no tecido muscular em regeneração, pois reduziu a expressão de TGF- $\beta$  com conseqüentemente redução do acúmulo de colágeno local, prevenindo a deposição de tecido fibroso e favorecendo a recuperação do músculo esquelético.

Adicionalmente, é conhecido que períodos de desuso muscular promovem alterações mitocondriais marcantes que contribuem para o comprometimento do metabolismo da fibra muscular. É relatado que as fibras musculares oxidativas (tipo I) representam ser as mais vulneráveis à atrofia muscular quando comparado às fibras glicolíticas (tipo II). No presente estudo, observou-se uma redução das fibras do tipo I nos grupos imobilizados e um aumento das fibras do tipo II, demonstrando que a imobilização ocasionou um predomínio de fibras glicolíticas. Interessantemente, o músculo irradiado com a PBMT infravermelha, observou-se uma maior quantidade de fibras oxidativas quando comparado aos demais grupos imobilizados. Estudos prévios sugerem que a PBMT demonstra ser eficaz em reestabelecer as vias bioenergéticas do metabolismo muscular, aumentando a síntese de ATP e reduzindo os produtos finais do estresse oxidativo (HEISKANEN; HAMBLIN, 2018; HAMBLIN, 2017, 2018). Ainda, há evidências de que a irradiação promove a proliferação e a fusão de mitocôndrias, aumentando a densidade mitocondrial e o tamanho das mesmas no tecido (ANDERS et al., 2015; KARU, 2010). Assim, acredita-se que esses efeitos podem repercutir positivamente durante a reabilitação do músculo atrofiado, visto que a luz pode ter proporcionado um incremento energético da fibra muscular mantendo assim o número de fibras oxidativas musculares observadas no presente estudo.

Baseado nos resultados observados no presente estudo, pode-se observar que o período de 5 dias de imobilização foi suficiente para ocasionar significativas alterações morfológicas característica de atrofia muscular. O tratamento imediatamente após a retirada da imobilização, utilizando a PBMT a laser vermelho e infravermelho, foram capazes de induzir uma resposta tecidual adequada para



modular os sinais de atrofia muscular, sendo esses resultados mais evidenciados com o infravermelho.

Ainda, como parte do esforço contínuo de mobilizar ferramentas clínicas (não invasivo, relativamente barato, e sem efeitos colaterais relatados) com potencial para atenuar a atrofia muscular decorrente do imobilismo, esse estudo oferece razões convincentes para explorar os potenciais efeitos da PBMT infravermelha como prevenções de complicações associadas à atrofia. Entretanto, é necessário a averiguação, através de estudos experimentais e clínicos controlados e randomizados, com intuito de validar se esse e outros espectros de luz poderiam ser benéficos na prevenção e/ou atenuação da atrofia muscular.

## 7. CONCLUSÃO

Nesse estudo apresentamos evidências de que:

A PBMT a laser vermelho e infravermelho foram capazes de promover mudanças na morfologia do músculo gastrocnêmio submetidos à atrofia em modelo experimental de imobilização, reduzindo o infiltrado inflamatório e a formação de tecido conjuntivo intramuscular.

A PBMT a laser infravermelho promoveu efeitos positivos mais evidentes por aumentar as fibras musculares em regeneração e o número de fibras oxidativas. Este tipo de evidência experimental é necessário para o desenho de outros ensaios clínicos envolvendo o uso de PBMT em distúrbios que acometem o sistema musculoesquelético.

## REFERÊNCIAS

ABREU, P.; LEAL-CARDOSO, J. H.; CECCATTO, VÂNIA MARILANDE, & HIRABARA, S. Regulation of muscle plasticity and trophism by fatty acids: A short review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.63, n. 2, p.148-155, 2017. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.02.148>

AHTIKOSKI, A. M.; KOSKINEN, S. O.; VIRTANEN, P.; KOVANEN, V.; RISTELI, J.; TAKALA, T. E. Synthesis and degradation of type IV collagen in rat skeletal muscle during immobilization in shortened and lengthened positions. **Acta physiologica Scandinavica**, v.177, n.4, p.473–481, 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01061.x>

AMARAL, A. C.; PARIZOTTO, N. A.; SALVINI, T. F. Dose-dependency of low-energy HeNe laser effect in regeneration of skeletal muscle in mice. **Lasers in medical science**, v. 16, n.1, p.44–51, 2001. <https://doi.org/10.1007/pl00011336>

ANDRAUS, R.; MAIA, L. P.; DE SOUZA LINO, A. D.; FERNANDES, K.; DE MATOS GOMES, M. V.; DE JESUS GUIRRO, R. R.; BARBIERI, C. H. LLLT activates MMP-2 and increases muscle mechanical resistance after nerve sciatic rat regeneration. **Lasers in medical science**, v. 32, n. 4, p. 771–778, 2017. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2169-y>

ANDREO, L.; SOLDERA, C. A.; RIBEIRO, B. G.; DE MATOS, P.; SOUSA, P. B.; DE ALCÂNTARA ARAÚJO AMORIM, W. W.; HORLIANA, A.; BUSSADORI, S. K.; FERNANDES, K.; MESQUITA-FERRARI, R. A. Effects of Photobiomodulation on Functionality in Wistar Rats with Sciatic Nerve Injury. **Photochemistry and photobiology**, v. 95, n.3, p. 879–885, 2019. <https://doi.org/10.1111/php.13048>

ANDREO, L.; RIBEIRO, B. G.; ALVES, A. N.; MARTINELLI, A.; SOLDERA, C. B.; HORLIANA, A.; BUSSADORI, S. K.; FERNANDES, K.; MESQUITA-FERRARI, R. A.

Effects of Photobiomodulation with Low-level Laser Therapy on Muscle Repair Following a Peripheral Nerve Injury in Wistar Rats. **Photochemistry and photobiology**, 10.1111/php.13255. 2020. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/php.13255>

AOKI, M. S.; MIYABARA, E. H.; SOARES, A. G.; SALVINI, T. F.; MORISCOT, A. S. Cyclosporin-A does not affect skeletal muscle mass during disuse and recovery. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, v. 39, n.2, p. 243–251, 2006. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006000200011>

ALVES, A. N.; FERNANDES, K. P.; DEANA, A. M.; BUSSADORI, S. K.; MESQUITA-FERRARI, R. A. Effects of low-level laser therapy on skeletal muscle repair: a systematic review. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v.93, n.12, 1073–1085, 2014. <https://doi.org/10.1097/PHM.000000000000158>

ASSOCIAÇÃO MUNDIAL DE TERAPIA A LASER (WALT). Doses de tratamento recomendadas para terapia a laser de baixo nível, 2010. Disponível em: [https://waltza.co.za/wp-content/uploads/2012/08/Dose\\_table\\_904nm\\_for\\_Low\\_Level\\_Laser\\_Therapy\\_WALT-2010.pdf](https://waltza.co.za/wp-content/uploads/2012/08/Dose_table_904nm_for_Low_Level_Laser_Therapy_WALT-2010.pdf) [Acessado em Junho 12, 2020].

ASSIS, L.; ALMEIDA, T.; MILARES, L. P.; DOS PASSOS, N.; ARAÚJO, B.; BUBLITZ, C.; VERONEZ, S.; RENNO, A. C. Musculoskeletal Atrophy in an Experimental Model of Knee Osteoarthritis: The Effects of Exercise Training and Low-Level Laser Therapy. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v.94, n.8, p.609–616, 2015. <https://doi.org/10.1097/PHM.000000000000219>

ASSIS, L. ; TIM, C. ; MAGRI, A. ; FERNANDES, K. R. ; VASSÃO, P. G.; RENNO, A. Interleukin-10 and collagen type II immunoexpression are modulated by photobiomodulation associated to aerobic and aquatic exercises in an experimental model of osteoarthritis. **Lasers in medical science**, v.33, n.9, p.1875–1882, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2541-6>

ASSIS, L.; MORETTI, A. I.; ABRAHÃO, T. B.; DE SOUZA, H. P.; HAMBLIN, M. R.; PARIZOTTO, N. A. Low-level laser therapy (808 nm) contributes to muscle

regeneration and prevents fibrosis in rat tibialis anterior muscle after cryolesion. **Lasers in medical science**, v.28, n.3, p.947–955, 2013. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1183-3>

BAEHR, L. M.; WEST, D.; MARSHALL, A. G.; MARCOTTE, G. R.; BAAR, K.; BODINE, S. C. Muscle-specific and age-related changes in protein synthesis and protein degradation in response to hindlimb unloading in rats. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 122, n.5, p. 1336–1350, 2017. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00703.2016>

BAPTISTA, I. L.; SILVESTRE, J. G.; SILVA, W. J.; LBEIT, S.; MORISCOT, A. S. FoxO3a suppression and VPS34 activity are essential to anti-atrophic effects of leucine in skeletal muscle. **Cell and tissue research**, 369(2), 381–394, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2614-z>

BEAUDART, C.; BIVER, E.; BRUYÈRE, O.; COOPER, C.; AL-DAGHRI, N.; REGINSTER, J. Y.; RIZZOLI, R. Quality of life assessment in musculo-skeletal health. **Aging clinical and experimental research**, v. 30, n.5, p. 413–418, 2018. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0794-8>

BEN-DOV, N.; SHEFER, G.; IRINTCHEV, A.; WERNIG, A.; ORON, U.; HALEVY, O. Low-energy laser irradiation affects satellite cell proliferation and differentiation in vitro. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1448, n.3, p. 372–380, 1999. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(98\)00147-5](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(98)00147-5)

BENSADOUN, R. J; NAIR, R. G. Low-Level Laser Therapy in the Management of Mucositis and Dermatitis Induced by Cancer Therapy. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 33, n. 10, p.487-491, 2015. <https://doi.org/10.1089/pho.2015.4022>

BIBIKOVA, A.; BELKIN, V.; & ORON, U. Enhancement of angiogenesis in regenerating gastrocnemius muscle of the toad (*Bufo viridis*) by low-energy laser irradiation. **Anatomy and embryology**, v. 190, n.6, 597–602, 1994. <https://doi.org/10.1007/BF00190110>

BLOEMBERG, D.; QUADRILATERO, J. Rapid determination of myosin heavy chain expression in rat, mouse, and human skeletal muscle using multicolor immunofluorescence analysis. **PloS one**, v.7, n. 4, e35273. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035273>

BODINE, S. C.; BAEHR, L. M. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v.307, n. 6, E469–E484, 2014. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00204.2014>

BOONYAROM, O.; INUI, K. Atrophy and hypertrophy of skeletal muscles: structural and functional aspects. **Acta physiologica (Oxford, England)**, v.188, n.2, 77–89, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2006.01613.x>

BRITO, A. A.; DA SILVEIRA, E. C.; RIGONATO-OLIVEIRA, N. C.; SOARES, S. S.; BRANDAO-RANGEL, M.; SOARES, C. R.; SANTOS, T. G.; ALVES, C. E.; HERCULANO, K. Z.; VIEIRA, R. P.; LINO-DOS-SANTOS-FRANCO, A.; ALBERTINI, R.; AIMBIRE, F.; DE OLIVEIRA, A. P. Low-level laser therapy attenuates lung inflammation and airway remodeling in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis: Relevance to cytokines secretion from lung structural cells. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**, v.203, e111731, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111731>

BROOK, M. S.; WILKINSON, D. J.; PHILLIPS, B. E.; PEREZ-SCHINDLER, J.; PHILP, A.; SMITH, K.; ATHERTON, P. J. Skeletal muscle homeostasis and plasticity in youth and ageing: impact of nutrition and exercise. **Acta physiologica (Oxford, England)**, v. 216, n.1, p. 15–41, 2016. <https://doi.org/10.1111/apha.12532>

CHUNG, H.; DAI, T.; SHARMA, S. K.; HUANG, Y. Y.; CARROLL, J. D.; HAMBLIN, M. R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. **Annals of biomedical engineering**, v. 40, n.2, p. 516–533, 2012. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>

COHEN, S.; NATHAN, J. A.; GOLDBERG, A. L. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 14, n. 1, p. 58–74, 2015. <https://doi.org/10.1038/nrd4467>

CRESSONI, M. D.; DIB GIUSTI, H. H.; CASAROTTO, R. A.; ANARUMA, C. A. The effects of a 785-nm AlGaInP laser on the regeneration of rat anterior tibialis muscle after surgically-induced injury. **Photomedicine and laser surgery**, v. 26, n. 5, p. 461–466, 2008. <https://doi.org/10.1089/pho.2007.2150>

DA SILVA, C. A.; GUIRRO, R. R.; POLACOW, M. L.; CANCELLIERO, K. M.; DURIGAN, J. L. Rat hindlimb joint immobilization with acrylic resin orthoses. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 39, n. 7, p. 979–985, 2006. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006000700016>

DE BRITO, A.; ALVES, A. N.; RIBEIRO, B. G.; BARBOSA, D.; MAGALHAES, E.; FERNANDES, K.; BUSSADORI, S. K.; GOULARDINS, J. B.; MESQUITA-FERRARI, R. A. Effect of photobiomodulation on connective tissue remodeling and regeneration of skeletal muscle in elderly rats. **Lasers in medical science**, v. 33, n. 3, p. 513–521, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2392-6>

DE FREITAS, L. F.; HAMBLIN, M. R. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. **IEEE journal of selected topics in quantum electronics: a publication of the IEEE Lasers and Electro-optics Society**, v.22, n.3, p. 7000417, 2016. <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2016.2561201>

DUBOWITZ, V.; SEWRY, C.A.; FITZSIMONS, R.B. Muscle biopsy a practical approach. 2nd ed. London: **Bailliere Tindall**,. P.41-81, 1985.

FARIVAR, S., MALEKSHAHABI, T., & SHIARI, R. Biological effects of low-level laser therapy. **Journal of lasers in medical sciences**, v.5, n.2, p.58–62, 2014.

FENG, H. Z., CHEN, X., MALEK, M. H., & JIN, J. P. Slow recovery of the impaired fatigue resistance in postunloading mouse soleus muscle corresponding to decreased mitochondrial function and a compensatory increase in type I slow fibers. *American journal of physiology. Cell physiology*, v.310, n.1, p, C27–C40, 2016. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00173.2015>

FERRARESI, C.; KAIPPERT, B.; AVCI, P.; HUANG, Y. Y.; DE SOUSA, M. V.; BAGNATO, V. S.; PARIZOTTO, N. A.; HAMBLIN, M. R. Low-level laser (light) therapy increases mitochondrial membrane potential and ATP synthesis in C2C12 myotubes with a peak response at 3-6 h. *Photochemistry and photobiology*, v. 91, n. 2, p. 411–416, 2015. <https://doi.org/10.1111/php.12397>

FERRARESI, C.; HAMBLIN, M. R.; PARIZOTTO, N. A. Low-level laser (light) therapy (LLLT) on muscle tissue: performance, fatigue and repair benefited by the power of light. *Photonics & lasers in medicine*, v.1, n. 4, p. 267–286, 2012. <https://doi.org/10.1515/plm-2012-0032>

FERRARESI, C.; HUANG, Y. Y.; HAMBLIN, M. R. Photobiomodulation in human muscle tissue: an advantage in sports performance?. **Journal of biophotonics**, v.9, n. 11-12, p.1273–1299, 2016. <https://doi.org/10.1002/jbio.201600176>

FINK, J.; KIKUCHI, N.; NAKAZATO, K. Effects of rest intervals and training loads on metabolic stress and muscle hypertrophy. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 38, n.2, p. 261–268, 2018. <https://doi.org/10.1111/cpf.12409>

FINK, J.; SCHOENFELD, B. J.; KIKUCHI, N.; NAKAZATO, K. Effects of drop set resistance training on acute stress indicators and long-term muscle hypertrophy and strength. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 58, n. 5, p. 597–605, 2018. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.06838-4>

FRONTERA, W. R.; OCHALA, J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. **Calcified tissue international**, v. 96, n. 3, p. 183–195, 2015. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y>



GAO, Y.; ARFAT, Y.; WANG, H.; GOSWAMI, N. Muscle Atrophy Induced by Mechanical Unloading: Mechanisms and Potential Countermeasures. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 235, 2018. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00235>

GIGO-BENATO, D.; RUSSO, T. L.; TANAKA, E. H.; ASSIS, L.; SALVINI, T. F.; PARIZOTTO, N. A. Effects of 660 and 780 nm low-level laser therapy on neuromuscular recovery after crush injury in rat sciatic nerve. **Lasers in surgery and medicine**, v.42, n. 9, p. 673–682, 2010. <https://doi.org/10.1002/lsm.20978>

GOMES, A. R.; COUTINHO, E. L.; FRANÇA, C. N.; POLONIO, J.; SALVINI, T. F. Effect of one stretch a week applied to the immobilized soleus muscle on rat muscle fiber morphology. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, v.37, n.10, p.1473–1480, 2004. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004001000005>

GOTO, K.; SAKAMOTO, J.; NAKANO, J.; KATAOKA, H.; HONDA, Y.; SASABE, R.; ORIGUCHI, T.; OKITA, M. Development and progression of immobilization-induced skin fibrosis through overexpression of transforming growth factor- $\beta$ 1 and hypoxic conditions in a rat knee joint contracture model. **Connective tissue research**, v.58, n.6, p. 586–596, 2017. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1284823>

GONÇALVES, S. R.; TIM, C. R.; MARTIGNAGO, C. C. S.; SILVA, M. C. P. .; ANARUMA, C. A.; GARCIA, L. A. . Potential of photobiomodulation therapy in the treatment of skeletal muscle atrophy. Research, **Society and Development, [S. I.]**, v. 10, n. 1, p. e931018527, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i1.8527. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/8527>. Acesso em: 10 jun. 2021.

GRUET, M.; TROOSTERS, T.; VERGES, S. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. **Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society**, v.16, n.5, p. 538–552, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.02.007>

HAMBLIN M. R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. **AIMS biophysics**, v.4, n.3, p. 337–361, 2017. <https://doi.org/10.3934/biophy.2017.3.337>

HAMBLIN M. R. Photobiomodulation or low-level laser therapy. **Journal of biophotonics**, 9(11-12), 1122–1124, 2016. <https://doi.org/10.1002/jbio.201670113>

HEISKANEN, V.; HAMBLIN, M. R. Correction: Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes?. **Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology**, v.18, n.1, p. 259, 2018. Advance online publication. <https://doi.org/10.1039/c8pp90049c>

HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, J. M.; GARCÍA-GONZÁLEZ, E. G.; BRUN, C. E.; RUDNICKI, M. A. The myogenic regulatory factors, determinants of muscle development, cell identity and regeneration. **Seminars in cell & developmental biology**, v.72, p. 10–18, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.11.010>

HINDI, S. M.; TAJRISHI, M. M.; KUMAR, A. Signaling mechanisms in mammalian myoblast fusion. **Science signaling**, v.6, n. 272, re2, 2013. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2003832>

HUANG, Y. Y., CHEN, A. C., CARROLL, J. D., & HAMBLIN, M. R. Biphasic dose response in low level light therapy. **Dose-response: a publication of International Hormesis Society**, v.7, n.4, p. 358–383, 2009. <https://doi.org/10.2203/dose-response.09-027>.

IYOMASA, D. M.; GARAVELO, I.; IYOMASA, M. M.; WATANABE, I. S.; ISSA, J. P. Ultrastructural analysis of the low level laser therapy effects on the lesioned anterior tibial muscle in the gerbil. **Micron (Oxford, England: 1993)**, v.40, n.4, p. 413–418, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2009.02.002>

JÄRVINEN, T. A.; JÓZSA, L.; KANNUS, P.; JÄRVINEN, T. L.; JÄRVINEN, M. Organization and distribution of intramuscular connective tissue in normal and

immobilized skeletal muscles. An immunohistochemical, polarization and scanning electron microscopic study. **Journal of muscle research and cell motility**, v.23, n.3, p. 245–254, 2002. <https://doi.org/10.1023/a:1020904518336>

JÄRVINEN, M. J.; EINOLA, S. A.; VIRTANEN, E. O. Effect of the position of immobilization upon the tensile properties of the rat gastrocnemius muscle. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v.73, n.3, p. 253–257, 1992.

JOGLEKAR, S.; NAU, P. N.; MEZHIR, J. J. The impact of sarcopenia on survival and complications in surgical oncology: A review of the current literature. **Journal of surgical oncology**, v.112, n.5, p. 503–509, 2015. <https://doi.org/10.1002/jso.24025>

JAGOE, R. T.; GOLDBERG, A. L. What do we really know about the ubiquitin-proteasome pathway in muscle atrophy?. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v.4, n.3, p. 183–190, 2001. <https://doi.org/10.1097/00075197-200105000-00003>

KABLAR, B.; KRASTEL, K.; YING, C.; TAPSCOTT, S. J.; GOLDHAMER, D. J.; RUDNICKI, M. A. Myogenic determination occurs independently in somites and limb buds. **Developmental biology**, v. 206, n.2, p. 219–231, 1999. <https://doi.org/10.1006/dbio.1998.9126>

KARU T. I. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. **IUBMB life**, v.62, n.8, p. 607–610, 2010. <https://doi.org/10.1002/iub.359>

KOU, Y. T.; LIU, H. T.; HOU, C. Y.; LIN, C. Y.; TSAI, C. M.; CHANG, H. A transient protective effect of low-level laser irradiation against disuse-induced atrophy of rats. **Lasers in medical science**, v.34, n.9, p. 1829–1839, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02778-5>

LAKYOVÁ, L.; TOPORCER, T.; TOMEČKOVÁ, V.; SABO, J.; RADOŇAK, J. Low-level laser therapy for protection against skeletal muscle damage after ischemia-reperfusion

injury in rat hindlimbs. **Lasers in surgery and medicine**, v.42, n.9, p. 665–672, 2010. <https://doi.org/10.1002/lsm.20967>

LEE, H. K.; ROCNIK, E.; FU, Q.; KWON, B., ZENG, L.; WALSH, K.; QUERFURTH, H. Foxo/atrogenin induction in human and experimental myositis. **Neurobiology of disease**, v.46, n.2, p. 463–475, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.02.011>

LEE, J. H.; JUN, H. S. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. **Frontiers in physiology**, v.10, p. 42, 2019. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042>

MACEDO, D. B.; TIM R. C.; MACEDO, J. B. S. C.; MACEDO, G. M.; MARTIGNAGO, C. C. S.; ASSIS, L. Therapeutic perspective of light for coronavirus treatment. **Research, Society and Development**, v.9, n.8, e766986320, 2020. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6320>

MANDELBAUM-LIVNAT, M. M.; ALMOG, M.; NISSAN, M.; LOEB, E.; SHAPIRA, Y.; ROCHKIND, S. Photobiomodulation Triple Treatment in Peripheral Nerve Injury: Nerve and Muscle Response. **Photomedicine and laser surgery**, v.34, n.12, p. 638–645, 2016. <https://doi.org/10.1089/pho.2016.4095>

MARCH, L.; SMITH, E. U.; HOY, D. G.; CROSS, M. J.; SANCHEZ-RIERA, L.; BLYTH, F.; BUCHBINDER, R.; VOS, T.; WOOLF, A. D. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. Best practice & research. **Clinical rheumatology**, v.28, n.3, p. 353–366, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.08.002>

MARTIGNAGO, C.; TIM, C. R. ; ASSIS, L.; ANDRADE, A.; BRASSOLATI, P.; BOSSINI, P. S. ; LEIEBANO, R. E.; PARIZOTTO, N. A. Preemptive treatment with photobiomodulation therapy in skin flap viability. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**, v.201, 111634, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111634>

MESQUITA-FERRARI, R. A.; MARTINS, M. D.; SILVA, J. A.; JR, DA SILVA, T. D.; PIOVESAN, R. F.; PAVESI, V. C.; BUSSADORI, S. K.; FERNANDES, K. P. Effects of low-level laser therapy on expression of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in skeletal muscle during the repair process. **Lasers in medical science**, v. 26, n.3, p. 335–340, 2011. <https://doi.org/10.1007/s10103-010-0850-5>

MONTE ALEGRE, D. C., ALMEIDA, J. F. S., OLIVEIRA, T. V. C., CÂNDIDO, E. A. F. Plasticidade muscular: do músculo sadio ao espástico. **Fisioterapia**, v.2, n. 1, p.16-34, 2012. <https://doi.org/10.6008/ESS2236-9600.2012.001.0003>

MORLEY, J. E.; KALANTAR-ZADEH, K.; ANKER, S. D. COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia?. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 11, n. 4, p. 863–865, 2020. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12589>

MUNIZ, K. L.; DIAS, F. J.; COUTINHO-NETTO, J.; CALZZANI, R. A.; IYOMASA, M. M.; SOUSA, L. G.; SANTOS, T. T.; TELES, V.; WATANABE, I. S.; FAZAN, V. P.; ISSA, J. P. Properties of the tibialis anterior muscle after treatment with laser therapy and natural latex protein following sciatic nerve crush. **Muscle & nerve**, v.52, n.5, p. 869–875, 2015. <https://doi.org/10.1002/mus.24602>

MUSARÒ, A.; CAROSIO, S. Isolation and Culture of Satellite Cells from Mouse Skeletal Muscle. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 1553, p. 155–167, 2017.

NAKANO, J.; KATAOKA, H.; SAKAMOTO, J.; ORIGUCHI, T.; OKITA, M.; YOSHIMURA, T. Low-level laser irradiation promotes the recovery of atrophied gastrocnemius skeletal muscle in rats. **Experimental physiology**, v.94, n.9, p. 1005–1015, 2009. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.047738>

ONO S. Dynamic regulation of sarcomeric actin filaments in striated muscle. **Cytoskeleton (Hoboken, N.J.)**, v. 67, n.11, p. 677–692, 2010. <https://doi.org/10.1002/cm.20476>

RAMOS, L.; LEAL JUNIOR, E. C.; PALLOTTA, R. C.; FRIGO, L.; MARCOS, R. L.; DE CARVALHO, M. H.; BJORDAL, J. M.; LOPES-MARTINS, R. Á. Infrared (810 nm) low-level laser therapy in experimental model of strain-induced skeletal muscle injury in rats: effects on functional outcomes. **Photochemistry and Photobiology**, v. 88, n1, p.154–160, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2011.01030.x>

ROCHKIND, S.; SHAINBERG, A. Protective effect of laser phototherapy on acetylcholine receptors and creatine kinase activity in denervated muscle. **Photomedicine and laser surgery**, v.31, n.10, p. 499–504, 2013. <https://doi.org/10.1089/pho.2013.3537>

ROM, O.; REZNICK, A. Z. (2016). The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass. **Free radical biology & medicine**, v.98, p. 218–230. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.031>

ROSA-CALDWELL, M. E.; GREENE, N. P. Muscle metabolism and atrophy: let's talk about sex. **Biology of sex differences**, v.10, n.1, p. 43, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0257-3>

RUSSO, T. L.; PEVIANI, S. M.; DURIGAN, J. L.; GIGO-BENATO, D.; DELFINO, G. B.; SALVINI, T. F. Stretching and electrical stimulation reduce the accumulation of MyoD, myostatin and atrogen-1 in denervated rat skeletal muscle. **Journal of muscle research and cell motility**, v.31, n.1, p. 45–57, 2010. <https://doi.org/10.1007/s10974-010-9203-z>

SCHIAFFINO, S.; DYAR, K. A.; CICILIOT, S.; BLAAUW, B.; SANDRI, M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. **The FEBS journal**, v. 280, n.17, p. 4294–4314, 2013. <https://doi.org/10.1111/febs.12253>

SCHIAFFINO, S.; REGGIANI, C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. **Physiological reviews**, v. 91, n.4, p. 1447–1531, 2011. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2010>

SCICCHITANO, B. M.; FARALDI, M.; MUSARÒ, A. The Proteolytic Systems of Muscle Wasting. **Recent advances in DNA & gene sequences**, v. 9, n.1, p. 26–35, 2015. <https://doi.org/10.2174/2352092209999150911121502>

SILVA-COUTO, M. A.; GIGO-BENATO, D.; TIM, C. R., PARIZOTTO, N. A.; SALVINI, T. F.; RUSSO, T. L. Effects of low-level laser therapy after nerve reconstruction in rat denervated soleus muscle adaptation. **Revista brasileira de fisioterapia (São Carlos (São Paulo, Brazil))**, v. 16, n.4, p. 320–327, 2012. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552012005000035>

SILVEIRA, P. C.; SILVA, L. A.; FRAGA, D. B.; FREITAS, T. P.; STRECK, E. L.; PINHO, R. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in muscle healing by low-level laser therapy. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**, v. 95, n. 2, p. 89–92, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2009.01.004>

SHAH, S. B.; PETERS, D.; JORDAN, K. A.; MILNER, D. J.; FRIDÉN, J.; CAPETANAKI, Y.; LIEBER, R. L. Sarcomere number regulation maintained after immobilization in desmin-null mouse skeletal muscle. **The Journal of experimental biology**, v.204,Pt 10, 1703–1710, 2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11316490/>

SHEFER, G.; ORON, U.; IRINTCHEV, A.; WERNIG, A.; HALEVY, O. Skeletal muscle cell activation by low-energy laser irradiation: a role for the MAPK/ERK pathway. **Journal of cellular physiology**, v. 187, n.1, p. 73–80, 2001. [https://doi.org/10.1002/1097-4652\(2001\)9999:9999<::AID-JCP1053>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-4652(2001)9999:9999<::AID-JCP1053>3.0.CO;2-9)

SHEFER, G., PARTRIDGE, T. A., HESLOP, L., GROSS, J. G., ORON, U., & HALEVY, O. Low-energy laser irradiation promotes the survival and cell cycle entry of skeletal muscle satellite cells. **Journal of cell science**, v.115, n. Pt 7, p.1461–1469, 2002.

SHEN, C. C.; YANG, Y. C.; LIU, B. S. Effects of large-area irradiated laser phototherapy on peripheral nerve regeneration across a large gap in a biomaterial conduit. **Journal of biomedical materials research. Part A**, n. 101, v.1, p. 239–252, 2013. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34314>

SHI, X.; GARRY, D. J. Muscle stem cells in development, regeneration, and disease. **Genes & development**, v. 20, n. 13, p. 1692–1708, 2006. <https://doi.org/10.1101/gad.1419406>

SPANGENBURG, E. E.; BOOTH, F. W. Molecular regulation of individual skeletal muscle fibre types. **Acta physiologica Scandinavica**, v. 178, n.4, p. 413–424, 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01158.x>

SVOBODOVA, B.; KLOUDOVA, A.; RUZICKA, J.; KAJTMANOVA, L.; NAVRATIL, L.; SEDLACEK, R.; SUCHY, T.; JHANWAR-UNIYAL, M.; JENDELOVA, P.; MACHOVA URDZIKOVA, L. The effect of 808 nm and 905 nm wavelength light on recovery after spinal cord injury. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 7660, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44141-2>

TERENA, S.; FERNANDES, K.; BUSSADORI, S. K.; BRUGNERA JUNIOR, A.; DE FÁTIMA TEIXEIRA DA SILVA, D.; MAGALHÃES, E.; FERRARI, R. Infrared Laser Improves Collagen Organization in Muscle and Tendon Tissue During the Process of Compensatory Overload. **Photomedicine and laser surgery**, v. 36, n. 3, p. 130–136, 2018. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4302>

TIMMONS, M. J.; MARTINI F. H.; TALLITSCH R. B. **Anatomia Humana**. 6 ed. São Paulo: Artmed, 2009

WALL, B. T.; DIRKS, M. L.; SNIJDERS, T.; SENDEN, J. M.; DOLMANS, J.; VAN LOON, L. J. Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse. **Acta physiologica (Oxford, England)**, v. 210, n. 3, p. 600–611, 2014. <https://doi.org/10.1111/apha.12190>

WALL, B. T.; VAN LOON, L. J. Nutritional strategies to attenuate muscle disuse atrophy. **Nutrition reviews**, v. 71, n. 4, p. 195–208, 2013. <https://doi.org/10.1111/nure.12019>



WANG, Y.; ZHOU, Y.; GRAVES, D. T. FOXO transcription factors: their clinical significance and regulation. **BioMed research international**, 925350, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/92535>

WANG, J.; WANG, F.; ZHANG, P.; LIU, H.; HE, J.; ZHANG, C.; FAN, M.; CHEN, X. PGC-1 $\alpha$  over-expression suppresses the skeletal muscle atrophy and myofiber-type composition during hindlimb unloading. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v.8, n. 3, p. 500–513, 2017. <https://doi.org/10.1080/09168451.2016.1254531>

WILLIAMS, P. E.; GOLDSPINK, G. Changes in sarcomere length and physiological properties in immobilized muscle. **Journal of anatomy**, v. 127, Pt 3, p. 459–468, 1978. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1235732/>

ZAMMIT P. S. Function of the myogenic regulatory factors Myf5, MyoD, Myogenin and MRF4 in skeletal muscle, satellite cells and regenerative myogenesis. **Seminars in cell & developmental biology**, v. 72, p. 19–32, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.11.011>

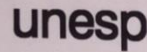
ZHANG, P.; CHEN, X.; FAN, M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. **Medical hypotheses**, n. 69, v. 2, p. 310–321, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.11.043>

YAMAMOTO, M.; LEGENDRE, N. P.; BISWAS, A. A.; LAWTON, A.; YAMAMOTO, S.; TAJBAKSHI, S.; KARDON, G.; GOLDHAMER, D. J. Loss of MyoD and Myf5 in Skeletal Muscle Stem Cells Results in Altered Myogenic Programming and Failed Regeneration. **Stem cell reports**, v. 10, n. 3, p. 956–969, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.01.027>

YOSHIKO, A.; YAMAUCHI, K.; KATO, T.; ISHIDA, K.; KOIKE, T.; OSHIDA, Y.; AKIMA, H. Effects of post-fracture non-weight-bearing immobilization on muscle atrophy, intramuscular and intermuscular adipose tissues in the thigh and calf. **Skeletal radiology**, v. 47, n.11, p. 1541–1549, 2018. [https://doi.org/10.1007/s00256-018-2985-](https://doi.org/10.1007/s00256-018-2985-6)

YOU, J. S.; ANDERSON, G. B.; DOOLEY, M. S.; HORNBERGER, T. A. The role of mTOR signaling in the regulation of protein synthesis and muscle mass during immobilization in mice. **Disease models & mechanisms**, v.8, n. 9, p.1059–1069, 2015. <https://doi.org/10.1242/dmm.019414>

## ANEXO A – Comitê de ética



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Rio Claro

COMISSÃO DE ÉTICA  
NO USO DE ANIMAL  
CEUA – IB – UNESP - CRC

## DECISÃO CEUA Nº 30/2018

Instituição: <b>UNESP – IB – CRC</b>	Departamento: Educação Física
Data de Registro CEUA: 18.09.2018	

## CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "Efeitos da Fototerapia através de laser de baixa intensidade vermelho e infravermelho na atrofia muscular induzida por imobilização em modelo experimental de ratos", protocolo nº 5937, sob responsabilidade de Silma Rodrigues Gonçalves (Pesquisadora Responsável) e Carlos Alberto Anaruma (Orientador) que envolve a produção, manutenção e/ou a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA).

Subprojeto(s) vinculado(s): ==, ==

## Colaboradores:

A Comissão de Ética no Uso de Animal - CEUA do Instituto de Biociências da UNESP – Campus de Rio Claro, em sua 38ª reunião ordinária, realizada em 05.12.2018

<input checked="" type="checkbox"/>	<b>Aprovou</b> o Projeto de Pesquisa acima citado, ratificando o parecer emitido pelo relator.
<input type="checkbox"/>	Desde que <b>atendidas as pendências</b> apontadas na reunião (vide anexo), <b>aprova</b> o Projeto de Pesquisa acima citado (prazo máximo de 30 dias).
<input type="checkbox"/>	<b>Referendou</b> o Projeto de Pesquisa acima citado, ratificando o parecer emitido pelo relator.
<input type="checkbox"/>	Aprovou <b>retornar</b> ao interessado para atendimento das pendências encontradas (prazo máximo de 30 dias).
<input type="checkbox"/>	<b>Não Aprovou</b> .
<input type="checkbox"/>	<b>Retirou</b> , devido à permanência das pendências.

Vigência da autorização: 11/18 a 08/21

Finalidade:  Ensino  Pesquisa Científica

Espécie/linhagem/raça: Rato heterogênico - Wistar

Número de animais: 32 Peso: 250g Idade: 45 dias Sexo: macho

Origem dos animais (Informações sobre o fornecedor): Biotério – UNESP – Câmpus de Botucatu- SP.

Objetivo Acadêmico:	<input type="checkbox"/> TCC
	<input type="checkbox"/> Mestrado
	<input checked="" type="checkbox"/> Doutorado
	<input type="checkbox"/> Outros – (Iniciação Científica)
	<input type="checkbox"/> Pós- Graduação

Rio Claro, 05/12/2018

*Marco A. Pizo*  
Prof. Dr. Marco Aurélio Pizo Ferreira  
Coordenador

## Anexo B - ATIVIDADES ACADÊMICAS REALIZADAS

### Congressos

Efeitos da corrente australiana no tecido conjuntivo, após atrofia muscular - I Workshop de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, 2017.



### I Workshop de Pós Graduação em Engenharia Biomédica

#### CERTIFICADO

Certificamos para os devidos fins que **Silma Rodrigues Gonçalves** apresentou o pôster intitulado “*EFEITOS DA CORRENTE AUSTRALLANA NO TECIDO CONJUNTIVO, APÓS ATROFLA MUSCULAR*” no I Workshop de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, realizado no período de 23 a 27 de outubro de 2017.

São Paulo, 27 de Outubro de 2017

Prof. Dr. Marcelo Magri Amaral  
Comissão Organizadora

Prof. Dra. Livia Assis Garcia  
Comissão Organizadora

Prof. Dra. Adriana Pavinatto  
Comissão Organizadora

Alterações morfológicas do tecido conjuntivo do musculo sóleo em ratos wistar induzidos a atrofia muscular e tratados com eletroestimulação neuromuscular (EENM) - XXVIII Congresso Brasileiro de Anatomia, XXXIX Congresso Chileno de Anatomia, 2018.



**XXVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE ANATOMIA**  
**XXXIX CONGRESSO CHILENO DE ANATOMIA**  
**IV ENCONTRO DAS LIGAS ESTUDANTIS DE MORFOLOGIA**




## CERTIFICADO

Certificamos que **SILMA RODRIGUES GONÇALVES, MARCELO CAVENAGHI SILVA, LIVIA ASSIS, ANA PAULA PAIXÃO, CARLA TIM e CARLOS ALBERTO ANARUMA** apresentaram o trabalho intitulado **ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DO TECIDO CONJUNTIVO DO MUSCULO SÓLEO EM RATOS WISTAR INDUZIDOS A ATROFIA MUSCULAR E TRATADOS COM ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR (EENM)** no **XXVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE ANATOMIA, XXXIX CONGRESSO CHILENO DE ANATOMIA e IV ENCONTRO DAS LIGAS ESTUDANTIS DE MORFOLOGIA**, promovido pela **Sociedade Brasileira de Anatomia**, realizado entre os dias 18 e 21 de julho de 2018, no Centro de Convenções de João Pessoa-PB, Brasil, na modalidade **PÔSTER**.

**Dr. Eulámpio José da Silva Neto**  
Presidente do XXVIII Congresso Brasileiro de Anatomia

**Dr. Pamela José Lizana Arce**  
Presidente da Sociedade Chilena de Anatomia

**Dr. Richard Hali Cabral**  
Presidente da Sociedade Brasileira de Anatomia

**Dra. Jakina Guimarães Vieira Gutemberg**  
Presidente da Comissão Científica do XXVIII CBA

**APOIO**







**PATROCÍNIO**






Efeito do ultrassom terapêutico na lesão do músculo tibial anterior em ratos - XXVI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica CBEB, 2018

# CERTIFICADO

Certificamos que

## SILMA RODRIGUES GONÇALVES

participou da XXVI edição do Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica (CBEB 2018) que aconteceu no período de 21 a 25 de outubro de 2018, no Centro de Convenções do hotel Atlântico Búzios, em Búzios, RJ, na qualidade de Apresentador(a) do trabalho: EFEITO DO ULTRASSOM TERAPÊUTICO NA LESÃO DO MÚSCULO TIBIAL ANTERIOR EM RATOS, de autoria de: SILMA RODRIGUES GONÇALVES, SORAIA SALMAN, KELLEN CRISTINE DE ALMEIDA, CINTIA MARTIGNAGO, CARLOS ALBERTO ANARUMA, CARLA TIM, LIVIA ASSIS.

Rio de Janeiro, 15 de novembro de 2018



Rodrigo P.B. Costa-Felix, MSc DSc  
Presidente do CBEB 2018



XXVI Congresso Brasileiro  
de Engenharia Biomédica

Patrocínio



Apoio



Realização





Efeito da corrente australiana na fibra muscular após atrofia do músculo sóleo em ratos - XXVI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica CBEB, 2018



Análise morfométrica do músculo gastrocnêmio induzido a atrofia muscular e tratado com fotobiomodulação, Apresentação Oral. Resumo Expandido. VI Encontro de Pós-Graduação da Universidade Brasil EPG 2018



**doi>** RENNO, ANA CLAUDIA; **GONÇALVES, SILMA**; MARTIGNAGO, CINTIA; TIM, CARLA; ASSIS, LÍVIA  
 Effectiveness of photobiomodulation therapy and aerobic exercise training on articular cartilage in an experimental model of osteoarthritis in rats In: Photonic Diagnosis and Treatment of Infections and Inflammatory Diseases, 2018, San Francisco. **Light-Based Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases.** , 2018. p.55 – 58

DL Effectiveness of photobiomodulation therapy and aerobic exercise training on articular cartilage in an experimental model of osteoarthritis in rats - Google Chrome

Seguro | <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/10479/104791K/Effectiveness-of-photobiomodulation-therapy-and-aerobic-exercise-training-on-articular/10>

SPIE DIGITAL LIBRARY SPIE CAREER CENTER ophcs.org

SPIE DIGITAL LIBRARY CONFERENCE PROCEEDINGS PAPERS PRESENTATIONS JOURNALS EBOOKS

8 February 2018

**Effectiveness of photobiomodulation therapy and aerobic exercise training on articular cartilage in an experimental model of osteoarthritis in rats**

*Livia Assis; Carla Tim; Cintia Martignago; Silma Rodrigues Gonçalves; Ana Claudia Muniz Renno*

[Author Affiliations +](#)

Proceedings Volume 10479, Light-Based Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, 104791K (2018), doi: 10.1117/12.2291227  
 Event: SPIE BiOS, 2018, San Francisco, California, United States

ARTICLE FIGURES & TABLES REFERENCES

**Abstract**

Osteoarthritis (OA) is the most common disease of the knee joints in adults throughout the world. Photobiomodulation (PBM) and physical exercise have been studied for clinical treatment of OA, even though the effects and action mechanisms have not yet been clarified. The aim of this study was to evaluate the effects of PBM and aerobic exercise (associated or not) on degenerative modifications and inflammatory mediators in articular cartilage using an experimental model of knee OA. Forty male Wistar rats were randomly divided into 4 groups: OA animals without treatment (OAC); OA plus aerobic exercise training (OAT); OA animals plus PBM treatment (OAP); OA plus aerobic exercise training and PBM treatment (OATP). The exercise training (treadmill, 16m/min; 50 min/day) and the PBM treatment started 4 weeks after the surgery, 3 days/week for 8 weeks. The results showed that all treated groups showed a lower degenerative process measured by OARSI system and higher thickness values. Moreover, aerobic exercise and PBM (associated or not) decreased iNOS expression and increased IL-10 expression in OAT and OATL compared to OAC. Furthermore, a lower TGF- $\beta$  expression was observed in associated therapies. These results suggest that PBM and aerobic exercise training were effective in modulating inflammatory process and preventing cartilage degeneration in knees in OA rats.

© (2018) COPYRIGHT Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE). Downloading of the abstract is permitted for personal use only.



Terapia de fotobiomodulação por laser de baixa intensidade no processo de atrofia muscular: Revisão de literatura. Resumo Expandido. XII Encontro de Pós-Graduação da Universidade Brasil EPG, 2019



**CERTIFICADO**

Certificamos que **Silma Rodrigues Gonçalves** apresentou o trabalho científico **TERAPIA DE FOTBIOMODULAÇÃO POR LASER DE BAIXA INTENSIDADE NO PROCESSO DE ATROFIA MUSCULAR: REVISÃO DE LITERATURA** na forma de pôster, no XII Encontro de Pós-Graduação da Universidade Brasil, realizado no dia 25 de novembro de 2019 no Instituto Científico e Tecnológico.

Autor(es): **Silma Rodrigues Gonçalves, Carla Roberta Tim, Marcelo Cavenaghi Pereira da Silva, Cintia Martignago, Carlos Alberto Anaruma, Livia Assis.**

São Paulo, 25 de novembro de 2019

**Airton Abrahao Martin**  
Coordenador Programa de  
Pós-Graduação em Engenharia Biomédica  
Universidade Brasil

Efeitos da fotobiomodulação na atrofia muscular induzida em ratos - I Fórum On-line de Tecnologias da Luz na Saúde, 2020.

Peque o código de autenticação: 2029680-0725708-6-821913542643068 em <https://www.event3.com.br/documentos>



**FOTNS**  
I Fórum On-line de Tecnologias da Luz na Saúde

## I Fórum On-line de Tecnologias da Luz na Saúde

Certificamos que o trabalho: "**Efeitos da fotobiomodulação na atrofia muscular induzida em ratos**" de autoria de: **Silma R. Gonçalves; Cintia. Martignago; Marcelo. C.P. Silva; Carlos. A. Anaruma; Carla R. Tim; Livia. Assis**, ficou disponível on-line para visitação durante o I Fórum On-line de Tecnologias da Luz na Saúde realizado em plataforma remota, nos dias 28, 29 e 30 de maio de 2020.

I Fórum On-line de Tecnologias da Luz na Saúde  
30 de maio de 2020.





Silvia Cristina Nunez  
Comissão Organizadora



Alteracion histopatológicos y morfométricos del músculo gastrocnemio después de la inmovilización articular Ratas - XXII Congreso De Anatomía Del Cono Sur VI Congreso Regional De Morfología II International Congress on Anatomical Techniques II Jornada de la Asociación Panamericana de Anatomía, 2020.



**UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA**  
Doctorado en Ciencias Morfológicas



**CEMYO**  
CENTRO DE EXCELENCIA EN ESTUDIOS MORFOLÓGICOS Y QUIRÚRGICOS

# XXII Congreso de Anatomía del Cono Sur

*"1º Congreso Virtual de Anatomía del Cono Sur de la Historia"*

VI Congreso Regional de Morfología  
II International Congress on Anatomical Techniques  
II Jornadas de la Asociación Panamericana de Anatomía

23 al 27 de noviembre de 2020 – Temuco, Chile  
Transmisiones en Vivo por Canal Zoom UFRO – Canal YouTube APA

*"Enseñanza e Investigación en Morfología en Tiempos de COVID-19"*

**Comité Organizador**

Presidente XXII Congreso Anatomía Cono Sur:  
Prof. Dr. Mariano del Sol (Chile)

Presidente VI Congreso Regional de Morfología:  
Prof. Dr. Ignacio Roa (Chile)

Presidente II International Congress on Anatomical Techniques:  
Prof. Dr. Nicolás Ernesto Ottone (Chile)

Presidente II Jornadas de la Asociación Panamericana de Anatomía:  
Prof. Dr. Rubén Daniel Algieri (Argentina)

Vice-Presidente XXII Congreso Anatomía Cono Sur:  
Prof. Dr. Ricardo Losardo (Argentina)

Secretario XXII Congreso Anatomía Cono Sur:  
Prof. Dr. Marco Guerrero (Ecuador)

Presidenta Comité Científico XXII Congreso Anatomía Cono Sur:  
Prof. Dra. Telma Masuko (Brasil)

Certificamos que **SILMA RODRIGUES GONÇALVES, MARCELO CAVENAGHI DA SILVA, CARLOS ALBERTO ANARUMA, CARLA ROBERTA TIM, HANANIAH TARDIVO QUINTANA, LÍVIA ASSIS GARCIA.**

ha(n) **PRESENTADO EL TRABAJO TITULADO: "ALTERACION HISTOPATOLÓGICOS Y MORFOMÉTRICOS DEL MÚSCULO GASTROCNEMIO DESPUÉS DE LA INMOVILIZACIÓN ARTICULAR EN RATAS".**



Prof. Dr. Mariano del Sol  
Presidente XXII Congreso de Anatomía del Cono Sur  
UFRO - Chile



Prof. Dra. Telma Masuko  
Presidenta Comité Científico XXII Congreso Anatomía Cono Sur  
UFPA - Brasil



Prof. Dr. Nicolás E. Ottone  
Presidente II International Congress on Anatomical Techniques  
UFRO - Chile



Asociación Panamericana de Anatomía  
Associação Pan-Americana de Anatomia  
Pan American Association of Anatomy



asociación argentina de anatomía



SECIM



SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANATOMIA

[www.xxiicongresodeanatomiadelaconosur.com](http://www.xxiicongresodeanatomiadelaconosur.com)

Influência da fotobiomodulação marcadores moleculares de atrofia muscular – I Congresso Acadêmico e Tecnológico da Universidade Brasil. CONTECBRASIL, 2020. Resumo Expandido. Apresentação Oral

<p>UNIVERSIDADE BRASIL</p>	<p><b>I CONTECBRASIL</b> I CONGRESSO ACADÊMICO E TECNOLÓGICO DA UNIVERSIDADE BRASIL XIV Encontro de Iniciação Científica VIII Encontro de Pós-Graduação 04 e 05 de Dezembro de 2020</p>
<p><b><u>CERTIFICADO</u></b></p>	
<p>Certificamos que <b>Silma Rodrigues Gonçalves</b>, apresentou na modalidade <b>oral</b>, o trabalho intitulado <b>INFLUÊNCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO MARCADORES MOLECULARES DE ATROFIA MUSCULAR</b>, de autoria de <b>Silma Rodrigues Gonçalves, Carla Roberta Tim, Cintia Martignago, Ana Claudia Renno e Livia Assis</b>, no VIII Encontro de Pós-Graduação do I Congresso Acadêmico e Tecnológico da Universidade Brasil/I CONTECBRASIL, realizado de 04 a 05 de dezembro de 2020.</p>	
<p>São Paulo, 06 de dezembro de 2020</p>	
<p><b>Prof. Dr. Luiz Sergio Vanzela</b> Presidente do I CONTECBRASIL</p>	<p><b>Prof. Dr. Marco Antonio Zonta</b> Pró-Reitor de Pós-Graduação e Pesquisa</p>
<p><small>Campus São Paulo: Rua Carolina Fonseca, 584 – Itaquera - São Paulo - SP - Cep: 08230-030. Contato: (11) 2070-0000, ramal 2 Campus Descalvado: Av. Hilário da Silva Passos, 950 - Parque Universitário - Descalvado SP - 13690-000. Contato: (19) 3593-8560 Campus Fernandópolis: Estrada Projetada F-1, s/n. Fazenda Santa Rita. Fernandópolis-SP. Contato: (17) 3465-4200</small></p>	

O Efeito Da Fotobiomodulação Na Expressão Da Atrogina-1 Em Modelo Experimental De Atrofia Muscular apresentado (Oral). no II Fórum On-line Internacional de Tecnologias da Luz na Saúde, 2021 realizado em plataforma remota, **RECEBEU MENÇÃO HONROSA** na modalidade Trabalho original





## Artigos Publicados

GONÇALVES, S. R.; TIM, C. R. ; MARTIGNAGO, C. C. S. ; SILVA, M. C. P. ; ANARUMA, C. A.; GARCIA, L. A. . Potential of photobiomodulation therapy in the treatment of skeletal muscle atrophy. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. e931018527, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i1.8527. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/8527>. Acesso em: 10 jun. 2021.

# Potential of photobiomodulation therapy in the treatment of skeletal muscle atrophy

**Silma Rodrigues  
Gonçalves**

Universidade Brasil  
<https://orcid.org/0000-0001-8645-262X>

**Carla Roberta Tim**

Universidade Brasil  
<https://orcid.org/0000-0002-4745-9375>

**Cintia Cristina Santi  
Martignago**

Indústria Brasileira de  
Equipamentos  
Eletromédicos  
<https://orcid.org/0000-0003-3280-6354>

**Marcelo Cavenaghi  
Pereira Silva**

Universidade Federal de  
São Paulo  
<https://orcid.org/0000-0002-3270-5086>

**Carlos Alberto  
Anaruma**

Universidade Estadual  
Paulista  
<https://orcid.org/0000-0001-8201-5019>

**Livia Assis Garcia**

Universidade Brasil  
<https://orcid.org/0000-0002-8343-3375>

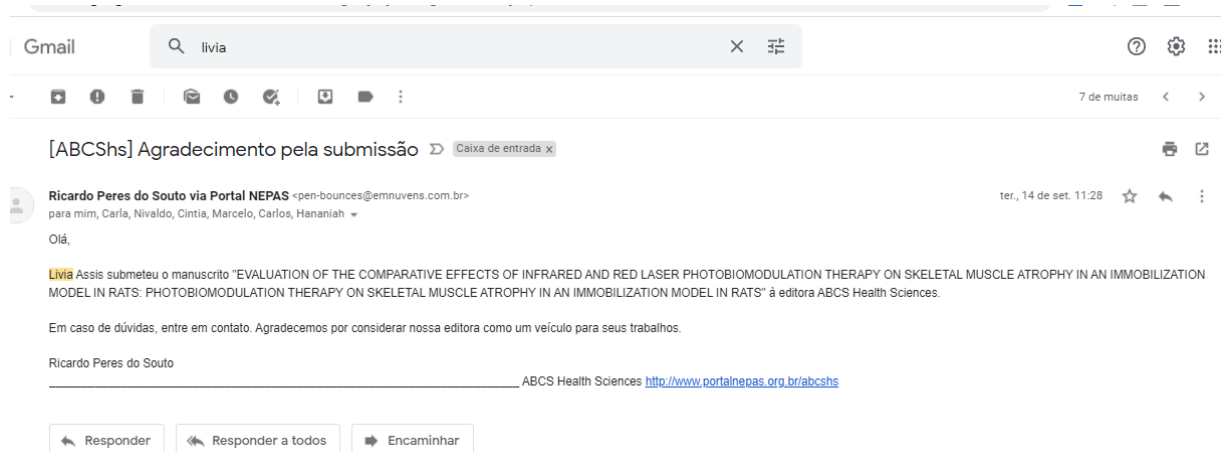
DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.8527>

**Research,  
Society and  
Development**

VOLUME 10 | NUMBER 1 | YEAR 2021

ISSN 2525-3409

## ARTIGO FINAL DA TESE SUBMETIDO 14/09/2021



Gmail

livia

[ABCShs] Agradecimento pela submissão

Caixa de entrada

Ricardo Peres do Souto via Portal NEPAS <pen-bounces@emnuvens.com.br>  
para mim, Carla, Nivaldo, Cintia, Marcelo, Carlos, Hananiah

ter., 14 de set. 11:28

Olá,

**Livia** Assis submeteu o manuscrito "EVALUATION OF THE COMPARATIVE EFFECTS OF INFRARED AND RED LASER PHOTOBIO-MODULATION THERAPY ON SKELETAL MUSCLE ATROPHY IN AN IMMOBILIZATION MODEL IN RATS: PHOTOBIO-MODULATION THERAPY ON SKELETAL MUSCLE ATROPHY IN AN IMMOBILIZATION MODEL IN RATS" à editora ABCS Health Sciences.

Em caso de dúvidas, entre em contato. Agradecemos por considerar nossa editora como um veículo para seus trabalhos.

Ricardo Peres do Souto  
ABCS Health Sciences <http://www.portalnepas.org.br/abcshs>

Responder Responder a todos Encaminhar