

Efeitos local e sistêmico do laser de baixa potência no limiar de dor por pressão em indivíduos saudáveis

Local and systemic effects of low-power laser on pressure pain threshold in healthy subjects

Stella Pelegrini¹, Roberta Ceila Venancio², Richard Eloin Liebano³

RESUMO | O laser de baixa potência é utilizado como recurso terapêutico para controle da dor. Porém, ainda é questionado o real efeito como também a dosimetria mais eficaz para esse efeito analgésico. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos local e sistêmico do laser de baixa potência no limiar de dor por pressão, em indivíduos saudáveis. Cento e cinquenta indivíduos foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos: Controle, Laser Placebo, 3 J, 6 J e 12 J. Para avaliar o limiar de dor, utilizou-se um algômetro de pressão em cinco tempos distintos. Na região da mão dominante do indivíduo, foi realizado o laser e a algometria para verificar o efeito local. Já naquela da perna dominante, realizou-se somente a algometria para verificar efeito sistêmico do laser de baixa potência. Houve redução local do limiar de dor por pressão no Grupo 3 J em comparação com os grupos Controle ($p=0,0016$) e Placebo ($p=0,004$), e não houve alteração sistêmica do limiar de dor por pressão. O laser de baixa potência, quando utilizado com energia de 3 J, reduziu o limiar de dor por pressão local em indivíduos saudáveis, porém não houve alteração sistêmica.

Descritores | terapia a laser; medição da dor; limiar da dor; analgesia.

ABSTRACT | Low-power laser is used as a therapeutic tool for pain control. However, it is still questioned its real effects and the more effective dosimetry for this analgesic effect. Therefore, this study aimed at assessing the local and systemic effects of low-power laser on pressure pain threshold in healthy subjects. One hundred and fifty subjects were randomized into five groups: Control, Placebo Laser, 3 J, 6 J, and 12 Joules. A pressure algometer was used to assess pressure pain threshold in five different periods. In the dominant hand, laser and algometry were performed to determine the local effect, and in the dominant leg, algometry was performed to assess the systemic effect of low-power laser. There was a reduction on local pressure pain threshold in the Group 3 J compared with Control ($p=0.0016$) and Placebo ($p=0.004$) groups. No systemic changes on pressure pain threshold were observed. Low-power laser with energy of 3 J decreased pressure pain threshold in healthy subjects, but there was no systemic change.

Keywords | laser therapy; pain measurement; pain threshold; analgesia.

Estudo desenvolvido na Universidade Cidade de São Paulo (Unicid) - São Paulo (SP), Brasil.

¹Professora Mestra do Curso de Fisioterapia da Universidade Paulista (Unip) - São Paulo (SP), Brasil.

²Professora Mestra do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Sant'Anna (UniSant'Anna) - São Paulo (SP), Brasil.

³Professor Doutor do Mestrado em Fisioterapia da Unicid - São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Richard Eloin Liebano - Rua Cesário Galeno, 448/475 - CEP: 03071-000 - São Paulo (SP), Brasil - E-mail: liebano@gmail.com

Apresentação: maio 2012 - Aceito para publicação: nov. 2012 - Fonte de financiamento: Unicid - Conflito de interesse: nada a declarar - Apresentação em evento científico: XIX COBRAAF, Florianópolis, Outubro de 2011 - Parecer de aprovação no Comitê de Ética nº 13502646.

INTRODUÇÃO

A Fisioterapia utiliza recursos que promovem a analgesia de maneira não farmacológica e não invasiva como o *laser* de baixa potência (LBP), sendo este não invasivo, indolor e que pode ser facilmente administrado em contextos de cuidados primários¹⁻³.

O LBP vem sendo usado com o objetivo de promover efeitos analgésicos⁴⁻⁷, modulação da inflamação⁸⁻¹⁴, efeitos cicatriciais¹⁵⁻¹⁷ e vasodilatadores locais¹⁹, sem os riscos de produção de calor e dano ao tecido irradiado^{7,18,19}. A ação analgésica da laserterapia pode ser explicada a partir de algumas hipóteses: modulação dos processos inflamatórios^{3,9,20}, alteração da excitação e condução nervosa dos neurônios periféricos^{21,22}, liberação de opioides endógenos^{23,24} e aumento na síntese de serotonina^{4,25}.

Acredita-se também que o LBP pode gerar um efeito sistêmico pelas mudanças metabólicas tanto no local da irradiação como em áreas mais distantes devido ao fato de substâncias serem liberadas na circulação sanguínea^{26,27}, como também ocorrer vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo²⁸⁻³¹. No entanto, são encontradas poucas evidências sobre as hipotalgias local e sistêmica durante as aplicações do LBP associadas à algometria de pressão³². Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos local e sistêmico do LBP no limiar de dor por pressão (PPT) em indivíduos saudáveis.

METODOLOGIA

Depois de obter a aprovação do Comitê de Ética da Universidade Cidade de São Paulo (Unicid), 150 indivíduos saudáveis foram recrutados (75 homens, 75 mulheres; idade de 25,6±4,9 anos). Os participantes foram avaliados e excluídos se apresentassem: neoplasias, processos bacterianos agudos, diminuição ou ausência de sensibilidade nas áreas em que seriam aplicados o *laser* e a algometria, presença de doenças crônicas como acidente vascular encefálico, traumatismo craniano, lesão medular etc., presença de algum tipo de lesão ou doença da pele na mão dominante, doença ou cirurgia no membro superior ou inferior e uso de medicamentos anti-inflamatórios, analgésicos ou relaxantes musculares. Depois de ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, os participantes foram estratificados por gênero e distribuídos aleatoriamente por meio de envelopes opacos, selados e numerados sequencialmente³³ em cinco grupos (n=30 por grupo): Controle, Placebo, 3 J, 6 J e 12 Joules. Cada envelope continha o

grupo ao qual o participante pertencia e a sequência da algometria (mão ou perna).

Preparação dos sujeitos

Os participantes se deitaram em posição decúbito dorsal sobre uma maca, e as áreas de aplicação da algometria (mão e perna dominantes) e do *laser* foram higienizadas com água e sabão antes da demarcação dos pontos. Foram realizadas três marcações: a primeira (algometria na região da mão) a 3 cm da extremidade distal da tabaqueira anatômica, em direção à linha média do primeiro músculo interósseo dorsal^{34,35}; a segunda (algometria na região da perna) foi feita no ponto médio do músculo tibial anterior³⁶⁻³⁷; e na terceira (aplicação do *laser* entre os pontos desenhados na região da mão), foram realizados dois pontos com distância de 1 cm² entre eles, em direção ao polegar, e outros dois foram realizados com 1 cm² de distância entre eles em direção ao segundo metacarpo.

Limiar de dor por pressão

As mensurações do PPT (*pressure pain threshold*) foram realizadas por um examinador cego para a alocação dos grupos, utilizando um dinamômetro eletrônico (DDK 20, São Paulo, Brasil), com capacidade máxima de 20 kgf da marca Kratos® (DDK 20, São Paulo, Brasil), 1 cm² de área da sonda circular. Foi realizado um estudo preliminar de confiabilidade intra-avaliador para a mensuração do PPT nos pontos descritos. Foram avaliados dez voluntários saudáveis em duas ocasiões com intervalo de 48 horas entre ambas. A confiabilidade intra-avaliador para a mensuração do PPT foi estipulada pelo cálculo dos coeficientes de correlação intraclasse (CCI 3,k), demonstrando excelente confiabilidade nas mensurações (0,992 para região da mão e 0,997 para a perna).

Durante a realização do PPT, a sonda circular do algômetro foi posicionada perpendicularmente à pele na mão e na perna dominante do indivíduo, e pressionada em uma velocidade uniforme e constante (5 N/s). Os participantes foram solicitados a dizer "pare", quando a sensação de pressão tornasse dor, devido ao PPT ser a menor pressão capaz de gerar dor ou desconforto no indivíduo³⁸. Três medidas, em Newton, foram coletadas em cada área individualmente, e a média foi utilizada para a análise dos dados. A pressão em kPa foi calculada utilizando a seguinte fórmula: $P [P] = F [N] / A [m^2]$, em que P é a pressão, F é a força aplicada e A é a área da sonda do algômetro³⁹.

Grupos de estudo

Para todos os grupos (3 J, 6 J, 12 J, Placebo e Controle), a mensuração do PPT foi realizada no minuto zero e 5, 10 e 15 minutos consecutivos após a aplicação do *laser*. Instituiu-se um tempo de espera (Figura 1) entre a primeira mensuração da algometria e o início da aplicação do *laser*, a fim de que todos os grupos realizassem a algometria imediatamente após a aplicação do *laser*.

Utilizou-se um LBP, da marca Ibramed® (Laserpulse, Amparo, Brasil), previamente aferido pelos pesquisadores com o dosímetro LaserCheck, Santa Clara - Estados Unidos, da marca Coherent®, com comprimento de onda infravermelho (830 nm), área de secção transversa do feixe de 0,1 cm² e potência média de 30 mW.

Análise estatística

As alterações do PPT foram calculadas em cada tempo como porcentagem da linha de base (pré-*laser*).

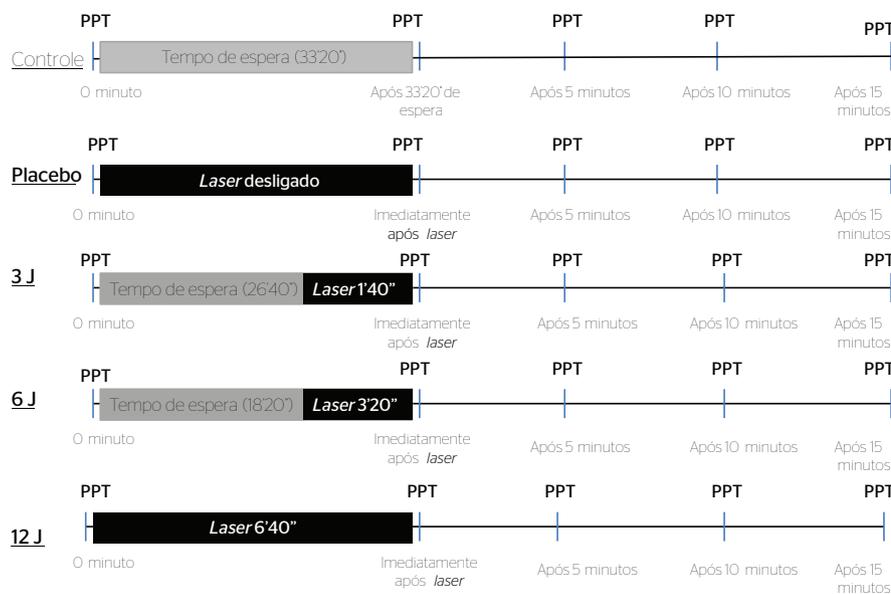
Para avaliar a normalidade das variáveis, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. A porcentagem de alteração foi analisada entre e intragrupos pela análise de variância (ANOVA) das medidas repetidas, com dois fatores (intra e intergrupos), e o *post hoc* de Tukey para análise entre os grupos. Os dados foram analisados por meio do software SPSS (versão 17, SPSS Inc, Chicago, IL). Estabeleceu-se o nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dados do limiar de dor por pressão

Os dados das médias, o erro padrão da média (\pm EPM) e os valores do PPT dos grupos experimentais estão resumidos nas Tabelas 1 (PPT da mão) e 2 (PPT da perna).

As informações referentes à média da porcentagem de alteração do PPT com relação à linha de base para o ponto



PPT: limiar de dor por pressão

Figura 1. Linha do tempo caracterizando a aplicação do *laser* e da algometria em todos os grupos

Tabela 1. Média \pm erro padrão da média dos valores do limiar de dor por pressão de todos os tempos a cada grupo (n=30, por grupo) para medidas da mão

Grupo	Linha de base	Imediatamente após	5 minutos	10 minutos	15 minutos
Controle	281,5 \pm 23,8	285,9 \pm 23,3	281,9 \pm 22,4	274,8 \pm 19,3	278,1 \pm 20,5
Placebo	235,7 \pm 15,8	247,8 \pm 15,8	247,0 \pm 15,6	236,2 \pm 16,2	243,8 \pm 16,0
Laser 3 J	264,2 \pm 14,5	253,5 \pm 13,7	229,0 \pm 12,4	261,6 \pm 13,4	222,8 \pm 12,2
Laser 6 J	259,8 \pm 16,8	255,1 \pm 15,1	246,5 \pm 13,6	244,2 \pm 13,4	241,2 \pm 13,4
Laser 12 J	250,0 \pm 15,7	233,1 \pm 13,1	232,5 \pm 12,9	228,1 \pm 12,9	229,3 \pm 12,4

Tabela 2. Média \pm erro padrão da média dos valores do limiar de dor por pressão de todos os tempos a cada grupo (n=30, por grupo) para medida da perna

Grupo	Linha de Base	Imediatamente após	5 minutos	10 minutos	15 minutos
Controle	424,4 \pm 42,8	409,0 \pm 42,9	382,2 \pm 32,9	376,8 \pm 31,7	373,3 \pm 31,6
Placebo	322,5 \pm 21,6	319,0 \pm 20,8	312,3 \pm 22,2	303,4 \pm 22,9	314,1 \pm 24,0
Laser 3 J	338,8 \pm 16,1	316,7 \pm 16,4	300,5 \pm 16,4	301,1 \pm 15,3	286,6 \pm 15,8
Laser 6 J	337,9 \pm 17,2	338,8 \pm 16,1	320,3 \pm 15,8	310,2 \pm 14,7	310,7 \pm 14,6
Laser 12 J	326,0 \pm 14,0	303,2 \pm 14,6	302,9 \pm 12,9	283,6 \pm 11,2	280,6 \pm 10,8

da mão ao longo dos cinquenta minutos dos 150 voluntários encontram-se sumarizadas na Figura 2. A análise estatística dos dados do PPT na mão mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,003$) e ao longo do tempo ($p=0,008$). Não houve interação entre tempo e os grupos ($p=0,133$). O Grupo 3 J apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado ao Controle ($p=0,016$) e *Laser* Placebo ($p=0,004$). Os dados relacionados à média de porcentagem de alteração do PPT com relação à linha de base para o ponto da perna ao longo dos cinquenta minutos estão sumarizados na Figura 3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,279$) e nem interação entre tempo e grupo ($p=0,057$), porém houve diferença ao longo do tempo ($p=0,005$).

DISCUSSÃO

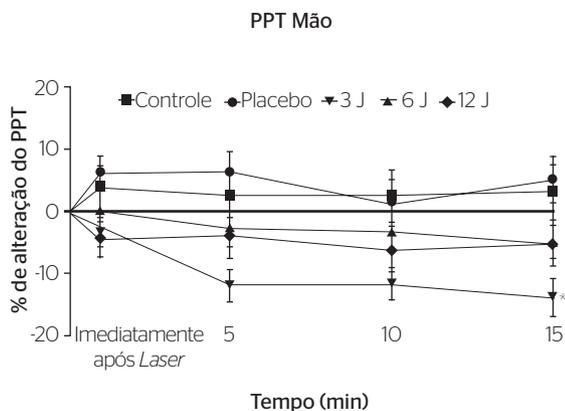
O estudo dos efeitos biológicos e terapêuticos do *laser* com diferentes parâmetros tem sido motivo de curiosidade

entre pesquisadores e profissionais^{7,18,19}. Embora exista este interesse, pouco se sabe sobre esses eventuais efeitos e contribuições na dor.

No presente estudo, a aplicação do *laser* com energia de 3 J por ponto promoveu uma redução do PPT da mão ao comparar com os grupos *Laser* Placebo e Controle. Essa redução foi um resultado inesperado, pois alguns estudos mostraram que o *laser*, quando aplicado em indivíduos com dor, promove um efeito analgésico^{3,20,39-42}. Porém, há uma carência de estudos que utilizaram a mesma metodização deste estudo com sujeitos saudáveis e com a algometria por pressão. O único trabalho encontrado foi o de Schuhfried et al.³², os quais não observaram diferença no PPT nos sujeitos saudáveis comparado com o Grupo Placebo, o que corrobora com este estudo quando comparado com as energias de 6 e 12 J por ponto. Também utilizou-se uma energia de 3 J por ponto, porém com um *laser* de hélio neônio ($\lambda=632,8$ nm, $P_m=5$ mW). Foi observada uma redução do limiar de dor induzido por corrente elétrica no antebraço contralateral à aplicação do *laser*. O mecanismo fisiológico desse achado é incerto e ainda investigações experimentais são necessárias. No entanto, uma possível explicação seria que a irradiação do *laser* (3 J) inibiu as fibras nervosas aferentes de grande diâmetro, promovendo enfraquecimento do sistema inibitório espinal³³. Outra hipótese seria que o *laser* teria alterado a condução nervosa periférica²¹, porém com este estudo essa hipótese não pôde ser confirmada devido a não mensuração dessa variável.

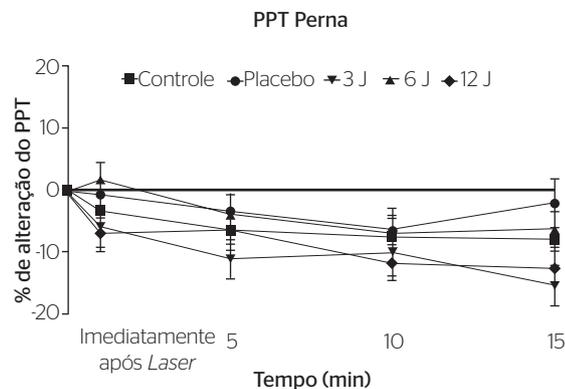
Lowe et al.⁴³ apresentaram resultados semelhantes aos do presente estudo, avaliando sujeitos saudáveis com o *laser* de 830 nm e 30 mW, densidade de energia de 1,5 e 9 J/cm², porém com indução de dor por isquemia. Como resultado, na comparação do Grupo Placebo com o Grupo 1,5 J/cm², foi observada hiperalgesia, que também ocorreu na comparação entre os grupos de energia 9 J/cm² com o 1,5 J/cm², resultado que os autores não esperavam. O efeito hipoalгésico não foi encontrado em nenhum dos grupos. Observou-se hiperalgesia no Grupo Placebo e no 9 J/cm² comparado com o 1,5 J/cm², e em nenhum dos grupos (1,5 e 9 J/cm², Placebo e Controle) foi observada hiperalgesia.

Para os resultados do efeito sistêmico não foi possível observar nada estatisticamente significativo em nenhum dos grupos após uma única sessão de LBP. Como o *laser* modula a produção de β -endorfina^{24,44,45} e aumenta a síntese de serotonina^{4,26}, achou-se que poderia haver um efeito hipoalгésico longe da área de sua aplicação. O fato da amostra do estudo ser constituída de indivíduos saudáveis pode ter contribuído para esses resultados. De acordo com Barberis et al.⁴⁶ e Sakurai et al.⁴⁷, o efeito analgésico do *laser* pode ser obtido pela interrupção da conversão do



PPT: limiar de dor por pressão

Figura 2. Média±erro padrão da porcentagem de alteração do limiar de dor por pressão para a região da mão do membro dominante, com relação à linha de base para todos os tempos, a cada grupo (n=30, por grupo). *representa diferença estatisticamente significativa quando comparado o Grupo 3 J com os grupos Controle ($p=0,016$) e Placebo ($p=0,004$)



PPT: limiar de dor por pressão

Figura 3. Média±erro padrão da porcentagem de alteração do limiar de dor por pressão para a região da perna do membro dominante com relação à linha de base para todos os tempos, a cada grupo (n=30, por grupo)

ácido aracdônico em prostaglandinas, além de promover a reabsorção de exsudatos inflamatórios, favorecendo, desta forma, a eliminação de substâncias como bradicinina, histamina e acetilcolina e conduzindo à diminuição da inflamação e da dor. Como os indivíduos saudáveis não apresentam um processo inflamatório local nos parâmetros utilizados, esse efeito do *laser* não ocorreu.

Pode-se observar que o PPT da perna de todos os grupos se apresenta negativo. Schuhfried et al.³² relataram que o PPT pode ser influenciado pela sensibilização dos nociceptores pelas medidas aferidas rapidamente, uma após a outra. Como todos os grupos estudados apresentaram-se negativos, pode ter havido uma sensibilização na região da perna.

A metodização utilizada é crucial para a interpretação dos resultados, portanto acredita-se que diferentes comprimentos de onda, a potência e a energia estipulada em cada estudo sejam as grandes dúvidas para entender os reais efeitos da irradiação *laser*⁴⁸. Apesar de não haver uma padronização dos parâmetros do *laser* para obtenção de efeito analgésico, existem algumas sugestões para tratamento da dor musculoesquelética com energias que variam de 6 a 24 J por ponto para o *laser* infravermelho (820 a 830 nm), sendo recomendado 6 J para lesões agudas pequenas e acima de 10 J para aquelas maiores⁸, as quais também são recomendadas pela Associação Mundial de Laserterapia (WALT). No presente estudo foram empregadas energias de 3, 6 e 12 J, as quais são localizadas dentro da janela terapêutica⁴⁹, com o objetivo de avaliar qual delas seria melhor para obtenção de hipalgesia.

A heterogeneidade nos resultados de tratamento com o recurso da laserterapia pode ser devido à variação de parâmetros e protocolos. As informações da fluência não permitem a comparação entre os diferentes estudos, já que diferentes áreas do diodo possibilitam aplicações de energias diferentes, mesmo considerenado a mesma fluência. É importante que, nos próximos estudos, todos os parâmetros de aplicação do *laser* sejam discutidos para que os resultados possam ser reproduzidos.

Em conclusão, o LBP, quando utilizado com dose de 3 J, reduziu o PPT local em indivíduos saudáveis. Não houve alteração sistêmica do PPT.

REFERÊNCIAS

- Fare JC, Nicolau RA. Clinical analysis of the effect of laser photobiomodulation (GaAs - 904nm) on temporomandibular joint dysfunction. *Rev Bras Fisioter*. 2008;12(1):37-42.
- Sooshtari SM, Badiie V, Taghizadeh SH, Grami MT. The effects of low level laser in clinical outcome and neurophysiological results of carpal tunnel syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2008;48(5):229-31.
- Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet*. 2009;374(9705):1897-908.
- Walker J. Relief from chronic pain by low laser irradiation. *Neurosci Letter*. 1983;43(2-3):339-44.
- Hansson TL. Infrared laser in the treatment of craniomandibular disorders, arthrogenous pain. *J Prosthet Dent*. 1989;61(5):614-7.
- Ferreira DM, Zângaro RA, Villaverde AB, Cury Y, Frigo L, Piccol G, et al. Analgesic effect of He-Ne (632,8nm) low-level lasers therapy on acute inflammatory pain. *Photomed Laser Surg*. 2005;23(2):177-81.
- Bjordal JM, Iversen JV, Aimbire F, Lopes-Martins RA. Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. *Photomed Lasers Surg*. 2006;24(2):158-68.
- Honmura A, Yanase M, Obata J, Haruki E. Therapeutic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Lasers Surg Med*. 1992;12(4):441-9.
- Lopes-Martins RA, Albertine R, Martins PSL, Bjordal JM, Faria Neto HCC. Spontaneous effects of low-level laser therapy (650nm) in acute inflammatory mouse pleurisy induced by carrageenan. *Photomed Laser Sug*. 2005;23(4):337-81.
- Aimbire F, Albertine R, Magalhães RG, Lopes-Martins RA, Castro-Faria-Neto RA, Zângaro RA, et al. Effect of LLLT Ga-Al-As (685 nm) on LPS - induced inflammation of the airway and lung in the rat. *Lasers Med Sci*. 2005;20(1):11-20.
- Albertini R, Aimbire F, Villaverde AB, Silva JÁ JR, Costa MS. Cox-2 mRNA expression decreases in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low level laser therapy. *Inflamm Res*. 2007;56(6):228-9.
- Correa F, Lopes Martins RA, Correa JC, Iversen VV, Joenson J, Bjordal JM. Low-level laser therapy (GAAS lambda = 904nm) reduces inflammatory cell migration in mice with lipopolysaccharide-induced peritonitis. *Photomed Laser Surg*. 2007;25(4):245-9.
- Boschi ES, Leite CE, Saciura VC, Caberlan E, Leenardelli A, Bitencourt S, et al. Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (660nm) in the early phase in carrageenan-induced pleurisy in rat. *Lasers Surg Med*. 2008;40(7):500-8.
- Morais NC, Barbosa AM, Vale ML, Villaverde AB, De Lima CJ, Cogo JC, et al. Anti-inflammatory effect of low-level laser and light-emitting diode in zymosan-induced arthritis. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(2):227-32.
- Abergel RP. Increased wound-healing rate in pig skin treated by Helium-Neon laser. *Int Soc Optical Engin Proces*. 1988;6:10.
- Bihari J, Mester AR. The biostimulative effect of low level laser therapy on longstanding crural ulcers using Helium Neon laser, Helium Neo laser plus infrared lasers, and noncoherent light: preliminary report of a randomised double blind comparative study. *Laser Ther*. 1989;1(2):97.
- Kucerová H, Dostálavá T, Himmeová L, Bartová J, Mazánek J. Low-level laser therapy after molar extraction. *J Clin Laser Med Surg*. 2000;18(6):309-15.
- Karu T. Photobiology of low-power lasers effects. *Health Phys*. 1989;56(5):691-704.
- Kitchen SS, Partridge CJ. A review of low level laser therapy. *Physiother*. 1991;77(3):161-8.

20. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Joensen J, Couppe C, Ljunggren AE, Stergioulos A. A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;29:9-75.
21. Basford JR, Hallman HO, Matsumoto JY, Moyer SK, Buss JM, Baxter GD. Effects of 830nm continuous wave laser diode irradiation on median nerve function in normal subjects. *Lasers Surg Med.* 1993;13(6):597-604.
22. Hadian M, Moghagdam B. The effects of low power laser on electrophysiological parameters of sural nerve in normal subjects: a comparison between 670 and 780nm wavelengths. *Acta Med Iran.* 2003;41:138-42.
23. Laakson L, Richardson C, Cramond T. Pain scores and plasma beta-endorphin and ACTH levels in response to low level laser therapy - a possible mechanism of action. Presented at the 12th International Congress on Physical Therapy, Washington, DC, 1995.
24. Hagiwara S, Iwasaka H, Hasegawa A, Noguchi T. Pre-irradiation of blood by gallium aluminum arsenide (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Anesth Analg.* 2008;107(3):1058-63.
25. Ceylan Y, Hizmetli S, Silig Y. The effects of infrared laser and medical treatments on pain and serotonin degradation products in patients with myofascial pain syndrome. A controlled trial. *Rheumatol Int.* 2004;24:260-3.
26. Rochkind S, Rouso M, Nissan M, Villaverde M, Barr-Nea L, Rees DG. Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wound, and burns. *Lasers Surg Med.* 1989;9:174-82.
27. Sandoval-Ortiz MC, Mattiello-Rosa SM, Soares EG, Parizotto NA. Influência do laser de baixa potência nos níveis das proteínas plasmáticas de coelhos. *Rev Bras Fisiot.* 2003;7(3):187-94.
28. Hopkins JT, McLoda TA, Seegmiller JG, Baxter GD. Low-level laser therapy facilitates superficial wound healing in humans: A triple-blind, sham-controlled study. *J Athl Train.* 2004;39(3):223-9.
29. Ferreira MC, Brito VN, Gameiro J, Costa MRS, Vasconcellos ECS, Cruz-Hofling MAC. Effects of HeNe laser irradiation on experimental paracoccidioidomycotic lesions. *J Photochem Photob B: Biol.* 2006;84:141-9.
30. Hawkins D, Abrahamse H. Phototherapy - A treatment modality for wound healing and pain relief. *J Biomed Res.* 2007;10:99-109.
31. Rodrigo SM, Cunha A, Pozza DH, Blaya DS, Moraes JF, Weber JBB, et al. Analysis of the systemic effect of red and infrared laser therapy on wound repair. *Photomed Laser Surg.* 2009;27(6):929-35.
32. Schuhfried M, Korpan V, Silig Y. Helium-Neon laser irradiation: effect on the experimental pain threshold. *Lasers Med Sci.* 2000;15:169-73.
33. Doing GS, Simpson F. Randomization and allocation concealment: a practical guide for researchers. *J Crit Care.* 2005;20:187-91.
34. Cowan S, McKenna J, McCrum-Gardner E, Johnson MI, Sluka KA, Walsh DM. An investigation of the hypoalgesic effects of TENS delivered by a glove electrode. *J Pain.* 2009;10:694-701.
35. Pantaleão MA, Laurino MF, Gallego NLG, Cabral CMN, Rakel B, Vance C, et al. Adjusting pulse amplitude during TENS application produces greater hypoalgesia. *J Pain.* 2010;12(5):581-90.
36. Frey Law LA, Sluka Ka, McMullen T, Lee J, Nielsen LA, Nielsen TG. Acidic Buffer Induced muscle pain evokes referred pain and mechanical hyperalgesia in humans. *Pain.* 2008;140(2):254-64.
37. Nie HL, Nielsen TG, Nielsen LA. Spatial and temporal summation of pain evoked by mechanical pressure stimulation. *Eur J Pain.* 2009;13:592-9.
38. Nielsen MM, Mortensen A, Sorensen JK, Simonsen O, Nielsen TG. Reduction of experimental muscle pain by passive physiological movements. *Man Ther.* 2009;14:101-9.
39. Gross AR, Goldsmith C, Howing JL, Haines T, Peloso P, Aker P, et al. Conservative management of mechanical neck disorders: a systematic review. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1083-102.
40. Bjordal J, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bogen B, Chow R, Ljunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2007;8(51).
41. Bjordal J, Couppe C, Ljunggren AE. Low-level laser therapy for tendinopathy: evidence of a dose-response pattern. *Physical Ther.* 2001;6:91-9.
42. Konstantinovic LM, Kanjuh ZM, Milovanovic AN, Cutovic MR, Djuovic AG, Savic VG, et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg.* 2009;1-8.
43. Lowe AS, McDowell BC, Walsh DM, Baxter GD, Allen JM. Failure to demonstrate any hypoalgesic effect of low intensity laser irradiation (830 nm) of erb's point upon experimental ischemic pain in humans. *Laser Surg Med.* 1997;20:69-76.
44. Laakso E, Cramond T, Richardson C, Galligan J. Plasma ACTH and beta-endorphin levels in response to low-level laser therapy (LLLT) for myofascial trigger points. *Laser Ther.* 1994;6:133-42.
45. Laakso E, Cabot PJ. Nociceptive scores and endorphin-containing cells reduced by low-level laser therapy (LLLT) in inflamed paws of Wistar rat. *Photomed Laser Surg.* 2005;23:32-5.
46. Barberis G, Gamron S, Acevedo G, Cadile I, Juri H, Campana V, et al. In vitro synthesis of prostaglandin E2 by synovial tissue after helium-neon laser radiation in rheumatoid arthritis. *J Clin Laser Med Surg.* 1996;14:175-7.
47. Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated Prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 2000;108:29-34.
48. Bjordal J, Couppe C, Chow R, Turner J, Ljunggren A. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Aust J Physiother.* 2003;49:107-16.
49. Chow R, Armat P, Laakso EL, Bjordal JM, Baxter GD. Inhibitory Effects of Laser Irradiation on Peripheral Mammalian Nerves and Relevance to Analgesic Effects: A Systematic Review. *Photomed Laser Surg.* 2011;1-17.