



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia



**“ANÁLISE COMPARATIVA DE TÉCNICAS DE APLICAÇÃO DA TERAPIA  
CONJUGADA DE LASER E ULTRASSOM, COMO RECURSO  
ANTIÁLGICO, NAS PEQUENAS ARTICULAÇÕES DAS MÃOS NA  
ARTRITE REUMATÓIDE”**

**Kely Regina Zampieri**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRA EM BIOTECNOLOGIA do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

***Orientador:***

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

***Coorientador:***

Dr. Antonio Eduardo de Aquino Junior

**São Carlos - SP  
2022**

KELY REGINA ZAMPIÉRI

**“ANÁLISE COMPARATIVA DE TÉCNICAS DE APLICAÇÃO DA TERAPIA CONJUGADA DE LASER E ULTRASSOM, COMO RECURSO ANTIÁLGICO, NAS PEQUENAS ARTICULAÇÕES DAS MÃOS NA ARTRITE REUMATÓIDE”**

Monografia de Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Biotecnologia do Programa de Pós Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

***Orientador:***

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

***Coorientador:***

Dr. Antonio Eduardo de Aquino Junior

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato  
Instituto de Física da Universidade de São Paulo São Carlos – USP  
*Programa de Pós- Graduação em Biotecnologia – PPGBIOTEC/ UFSCar*

*Prof. Dr. Fernando M. Araújo Moreira*  
*Instituto Militar de Engenharia - IME*  
*Programa de Pós -Graduação em Engenharia Nuclear – PPGEN/IME*  
*Programa de Pós- Graduação em Biotecnologia – PPGBIOTEC/ UFSCar*

*Dr. Vitor Hugo Panhóca*  
Instituto de Física da Universidade de São Paulo São Carlos – USP

São Carlos  
2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

---

**Folha de Aprovação**

---

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Kely Regina Zampieri, realizada em 02/12/2022.

**Comissão Julgadora:**

  
Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato (UFUSP)

Prof. Dr. Fernando Manuel Araujo Moreira (UFSCar)

Prof. Dr. Vitor Hugo Panhóca (UFSCar)

## **DEDICATÓRIA**

*Dedico esta pesquisa a minha irmã (in memoriam), a sua luz foi a mola propulsora que permitiu o meu avanço, mesmo durante os momentos mais difíceis.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por iluminar meu caminho durante toda esta pesquisa. A minha fé foi combustível para minha disciplina, persistência e força.

Sou grata ao meu pai Carlos por me ensinar que a educação é um investimento em nós mesmos. A minha mãe Vera e minha avó Irene por entender a minha ausência ao longo destes dois anos, vocês foram fundamentais para minha formação.

Gratidão a minha irmã Aline e meu avô Hélio (in memoriam) seus ensinamentos e valores alimentaram a minha alma e conduziram meus passos até aqui.

Agradeço ao meu namorado Rodrigo que jamais me negou apoio e incentivo apesar de aguentar tantas crises de estresse e ansiedade.

Agradeço a todos os meus pacientes que não mediram forças para se adequarem aos meus horários, permitindo a conclusão dos meus estudos.

Agradeço as pacientes voluntárias sem as quais a minha pesquisa não teria acontecido.

Sou grata a todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFSCar que contribuíram com a minha formação acadêmica, incentivando a percorrer o caminho da pesquisa científica.

Gratidão aos professores Dr. Fernando M Araújo Moreira e Dr. Vitor Hugo Panhoca cuja colaboração foi essencial para que esta pesquisa fosse concluída satisfatoriamente.

Agradeço também ao meu coorientador Dr. Antonio Eduardo de Aquino Junior, pela grande atenção dispensada que se tornou essencial para que a pesquisa fosse concluída.

Por fim, agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato que apesar da intensa rotina de sua vida acadêmica, aceitou me orientar no mestrado. As suas valiosas contribuições fizeram toda a diferença.

Zampiéri, Kely Regina. **Análise comparativa de técnicas de aplicação de terapia conjugada de laser e ultrassom, como recurso antiálgico nas pequenas articulações das mãos.** 2022. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2022.

## RESUMO

A artrite reumatóide é uma doença autoimune, crônica de caráter inflamatório sistêmico que acomete principalmente o tecido sinovial das articulações interfalangeanas proximal, podendo acometer as articulações interfalangeanas distais em ambas as mãos. A dor articular é o sintoma clínico mais comum que acarreta prejuízos na prática das atividades diárias e laborais, levando a sofrimento psíquico, impactando negativamente a qualidade de vida. Além dos fármacos, as terapias físicas podem contribuir para o controle ou remissão da inflamação articular, reduzindo a dor sem efeitos colaterais. O objetivo da pesquisa foi analisar métodos distintos e comparativos, utilizando-se da terapia conjugada ultrassom e laser, visando minimizar a dor na artrite reumatóide em mãos. Foram selecionadas 40 voluntárias do sexo feminino, com diagnóstico de artrite reumatoide, que apresentavam dor nas articulações interfalangeanas proximal e distal. A dor pré e pós intervenção foi avaliada através do Questionário de dor de McGill e do algômetro digital. Para o tratamento, foram utilizados os equipamentos comercialmente denominados RECOVER® e o RECUPERO®, que conjugam o Ultrassom e Laser, e uma cuba metálica. As voluntárias foram separadas em quatro grupos de tratamento: Grupo Laser, Grupo Ultrassom, Grupo Conjugado Ultrassom e Laser sem e com o uso da cuba. Nos quatro grupos utilizou-se os seguintes parâmetros do ultrassom: Frequência 1 MHz, Intensidade 0,5 W/cm<sup>2</sup>, modo pulsado 100Hz (50%), Potência 1.30 W e Tempo de 3 minutos por ponto e os seguintes parâmetros do Laser: Densidade de energia 33,3 J/cm<sup>2</sup>, contínuo, potência 100 mW, Comprimento de onda 808 nm e 660nm e tempo 3 minutos por ponto. Foram 8 aplicações, duas vezes na semana. Ao final de 4 semanas, o tratamento conjugado com cuba mostrou-se, através do índice de dor, percentualmente superior (49,7%) aos tratamentos Laser (36,8%), Ultrassom (5,09%) e conjugado sem cuba (36,2%) para a redução da dor articular na artrite reumatóide. A evolução média do limiar de dor pré e pós tratamento com os recursos ultrassom, laser, conjugado e conjugado com cuba, foram significativas variando dentro do limite de normalidade  $p < 0,05$  para todos os recursos nas articulações interfalangeanas proximal e distal de ambas as mãos. Porém percentualmente, o recurso conjugado com cuba mostrou resultado superior (53,35%) em relação ao ultrassom (11,86%), laser (26,19%) e conjugado (44,43%) nas articulações interfalangeanas proximais da mão direita, o mesmo ocorreu nas articulações interfalangeanas distais da mesma mão, cujo recurso conjugado com cuba mostrou melhora percentual superior (54,70%) ao ultrassom (7,36%), laser (26,75%) e conjugado (47,10%). Em relação à mão esquerda, percentualmente, o recurso conjugado com cuba mostrou resultado superior (44,39%) em relação ao ultrassom (6,82%), laser (24,64%) e conjugado (45,52%) nas articulações interfalangeanas proximais, o mesmo verificou-se nas articulações interfalangeanas distais da mesma mão, cujo recurso conjugado com cuba mostrou melhora percentual superior (49,67%) ao ultrassom (0,50%), laser (25,20%) e conjugado (53,33%). A terapia conjugada aplicada com a cuba para tratamento das pequenas articulações das mãos, proporciona uma nova abordagem de tratamento não farmacológico e não invasivo que contribui para uma melhor qualidade de vida dos portadores dessa doença inflamatória articular crônica.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatoide, Dor, Inflamação, Ultrassom, Laser, Terapia Conjugada

Zampiéri, Kelya Regina. **Analyze comparative of application techniques of combined therapy of laser and ultrasound, as an anti-algesic resource in the small joints of the hands.** 2022. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2022.

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune, chronic, systemic inflammatory disease that mainly affects the synovial tissue of the proximal interphalangeal joints and may affect the distal interphalangeal joints in both hands. Joint pain is the most common clinical symptom that causes impairments in the practice of daily and work activities, leading to psychological distress, negatively impacting quality of life. Drugs are administered to control joint synovitis, but the partial effectiveness and side effects lead to the suspension of their use. Therefore, non-pharmacological therapies can contribute to the control or remission of joint inflammation, reducing pain without side effects. The objective of the research was to analyze different and comparative methods, using the combined therapy of ultrasound and laser, aiming to minimize the pain caused by rheumatoid arthritis in the hands. Forty female volunteers who were diagnosed with rheumatoid arthritis and had pain in the proximal and distal interphalangeal joints were selected for the study. Pre- and post-intervention pain was assessed by using the McGill Pain Questionnaire and digital algometer. For the treatment, an equipment commercially called RECOVER® and RECUPERO® which combines Ultrasound and Laser was used and a metallic vat. The volunteers were divided into four treatment groups: Laser Group, Ultrasound Group, Combined Ultrasound and Laser Group without and with the use of the vat. In the four groups, the following ultrasound parameters were used: Frequency 1 MHz, Intensity 0.5 W/cm<sup>2</sup>, pulsed mode 100Hz (50%,) Power 1.30 W and Time of 3 minutes per point and the following Laser parameters: continuous laser with Energy density of 33.3 J/cm<sup>2</sup>, power 100 mW, Wavelength 808 nm and 660nm and Time 3 minutes per point. There were 8 applications, twice a week. At the end of 4 weeks, the combined treatment with a vat showed, through the pain index, a percentage higher (49.7%) than the Laser treatments (36.8%), Ultrasound (5.09%) and the combined treatment without a vat. (36.2%) for the reduction of joint pain in rheumatoid arthritis. The mean evolution of the pain threshold before and after treatment with the ultrasound, laser, conjugated and conjugated vat resources were significant, varying within the normal range  $p < 0.05$  for all resources in the proximal and distal interphalangeal joints of both hands. However, in percentage terms, the combined resource with a bowl showed superior results (53.35%) compared to ultrasound (11.86%), laser (26.19%) and combined (44.43%) in the proximal interphalangeal joints of the right hand. , the same occurred in the distal interphalangeal joints of the same hand, whose combined resource with a bowl showed a higher percentage improvement (54.70%) than ultrasound (7.36%), laser (26.75%) and conjugated (47.10%). In relation to the left hand, in percentage terms, the resource combined with a bowl showed superior results (44.39%) in relation to ultrasound (6.82%), laser (24.64%) and combined (45.52%) in the joints interphalangeal joints, the same was verified in the distal interphalangeal joints of the same hand, whose combined resource with a bowl showed a higher percentage improvement (49.67%) than ultrasound (0.50%), laser (25.20%) and conjugated (53.33%). The conjugated therapy applied with the vat for the treatment of small joints of the hands, provides a new non-pharmacological and non-invasive treatment approach that contributes to a better quality of life for patients with this chronic inflammatory joint disease .

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, Pain, Inflammation, Ultrasound, Laser, Combination Therapy

## LISTA DE FIGURAS

Página

### Capítulo 1 – Introdução

- Figura 1.1** Representação esquemática de uma articulação normal (a) e de articulação na artrite reumatoide, com inflamação sinovial (b). Na articulação com artrite reumatóide, observa-se o influxo de células do sistema imune, uma hiperplasia da membrana sinovial e eventos de neoangiogênese. Adaptado de STRAND; KIMBERLY; ISAACS, 2007 .... 21
- Figura 1.2** Visão geral dos efeitos das citocinas periféricas e espinhais nos nociceptores articular, na medula espinhal e no cérebro. As citocinas que sensibilizam as terminações nervosas periféricas na articulação, estão citadas no texto. DRG, gânglios da raiz dorsal; TRP, potencial receptor transitório. Adaptado de SCHAIBLE; HANS-GEORG, 2014 ..... 25
- Figura 1.3** Espectro de radiação eletromagnética e comprimentos de onda da luz visível (Fonte: [www.coladaweb.com/fisica/ondas/ondas-eletromagneticas](http://www.coladaweb.com/fisica/ondas/ondas-eletromagneticas)) ..... 28
- Figura 1.4** Interação da onda eletromagnética no tecido biológico. Fenômenos ópticos reflexão, absorção, espalhamento e transmissão (Fonte: Facit Business and Technology Journal)..... 29
- Figura 1.5** Ação da luz vermelha nos células. A aplicação de luz vermelha (600-810 nm) é absorvida pela enzima citocromo c oxidase, localizada na unidade IV da cadeia respiratória da mitocôndria. O óxido nítrico (NO) é então deslocado e ativa a enzima e isso leva a um gradiente de prótons. Conseqüentemente, os íons cálcio ( $Ca^{2+}$ ) as espécies reativas de oxigênio (ROS) e os níveis de produção de ATP são aumentados. Por outro lado, a aplicação de luz infravermelha próxima (810-1064 nm) ativa os canais iônicos sensíveis à luz e aumenta os níveis de  $Ca^{2+}$ . ROS e AMP cíclico (cAMP) então interagem com os íons de cálcio. Todas essas atividades aumentam a diferenciação, proliferação e migração celular. (DOMPE et al., 2020) ..... 31
- Figura 1.6** Ondas sonoras de alta frequência (3MHz) e de baixa frequência (1MHz) (Fonte: <https://www.medicofisiatra.com.br/>) ..... 34
- Figura 1.7** Articulação do dedo tipo Gínglimo. Em A mostra a parte convexa articular; em B mostra a parte concava articular. (Fonte: adaptado de researchgate.net) ..... 36
- Figura 1.8** Esquema da distribuição das ondas ultrassônicas na articulação interfalangeana do dedo da mão. (Fonte autor) ..... 37

## Capítulo 2 – Materiais e Métodos

<b>Figura 2.1.</b> Articulações interfalangeanas proximal e distal acometidas com Artrite Reumatóide (banco de imagem do autor) .....	<b>38</b>
<b>Figura 2.2.</b> Algômetro Digital (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>40</b>
<b>Figura 2.3</b> - Equipamento para terapia conjugada Laser de Baixa Potencia e Ultrassom (Fonte: Banco de imagem do autor).....	<b>41</b>
<b>Figura 2.4</b> – Peça de mão da terapia conjugada, possui uma região metálica que corresponde ao transdutor do ultrassom e um orifício central de saída dos Lasers (Fonte: Banco de imagem do autor).....	<b>42</b>
<b>Figura 2.5</b> – Peça de mão da terapia conjugada, emitindo o feixe do Laser através do orifício central (Fonte: Banco de imagem do autor).....	<b>42</b>
<b>Figura 2.6</b> Equipamento para Laserterapia de Baixa Potência (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>43</b>
<b>Figura 2.7</b> Medida do comprimento e do ângulo de inclinação do protótipo da cuba metálica (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>44</b>
<b>Figura 2.8</b> Medida da altura do protótipo da cuba metálica (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>44</b>
<b>Figura 2.9</b> - Medida da inclinação interna do protótipo da cuba metálica (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>44</b>
<b>Figura 2.10.</b> Posicionamento do algômetro na articulação interfalangeana proximal (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>46</b>
<b>Figura 2.11</b> - Posicionamento do algômetro na articulação interfalangeana distal (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>46</b>
<b>Figura 2.12</b> Pontos de aplicação da terapia nas articulações interfalangeanas proximais e distais da mão.....	<b>47</b>
<b>Figura 2.13</b> Aplicação da terapia Laser isolado sem a cuba no aspecto dorsal da articulação interfalangeana proximal do quinto dedo da mão. (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>49</b>
<b>Figura 2.14</b> Aplicação da terapia Ultrassom isolado sem a cuba nos aspectos dorsal das articulações interfalangeanas proximal dos dedos da mão. (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>50</b>

<b>Figura 2.15</b> Aplicação da terapia sem a cuba. Em A aplicação da terapia conjugada Laser e Ultrassom, nos aspectos dorsal da articulação interfalangeana proximal do quarto dedo da mão. Em B aplicação da terapia conjugada Laser e Ultrassom na articulação interfalangeana do primeiro dedo da mão. (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>51</b>
<b>Figura 2.16</b> – Técnica subaquática na articulação interfalangeana da mão, com uso da cuba. A figura mostra o transdutor do Ultrassom com a abertura do Laser na região central e as ondas do Laser e Ultrassom transmitidas para a articulação interfalangeana da mão, com destaque para as ondas do Ultrassom sendo retransmitidas para a articulação por estar submersa. (Fonte: autor) .....	<b>52</b>
<b>Figura 2.17</b> – Mão imersa na cuba com a água cobrindo as articulações interfalangeanas proximal e distal dos dedos da mão. (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>52</b>
<b>Figura 2.18</b> – Aplicação da terapia conjugada Laser e Ultrassom com a cuba. Em A aplicação da terapia conjugada nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos da mão. Em B aplicação da terapia conjugada nas articulações interfalangeanas distais dos dedos da mão. Em C aplicação da terapia conjugada na articulação interfalangeana do primeiro dedo da mão. (Fonte: Banco de imagem do autor) .....	<b>53</b>

### Capítulo 3 - Resultados

<b>Figura 3.1.</b> Evolução da dor nos grupo Laser e Ultrassom isolados e no grupo conjugado, de acordo com Questionário de dor de McGill (VAROLI; PEDRAZZI, 2006), com valores expressos em percentual .....	<b>54</b>
<b>Figura 3.2</b> Comparação do efeito do Laser na evolução da dor, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kgf/cm <sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).....	<b>55</b>
<b>Figura 3.3.</b> Comparação do efeito do Laser sobre a evolução da dor, nas articulações interfalangeanas distal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kgf/cm <sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).....	<b>56</b>
<b>Figura 3.4</b> Comparação do efeito do Ultrassom sobre a evolução da dor, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kgf/ cm <sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).....	<b>57</b>

<b>Figura 3.5</b> Comparação do efeito do Ultrassom sobre a evolução da dor, nas articulações interfalangeanas distal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kgf/cm <sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).....	<b>57</b>
<b>Figura 3.6.</b> Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser sobre a evolução da dor, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kgf/cm <sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).....	<b>58</b>
<b>Figura 3.7</b> Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser sobre a evolução da dor, nas articulações interfalangeanas distal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kgf/cm <sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012) .....	<b>59</b>
<b>Figura 3.8.</b> Comparação do tratamento conjugado ultrassom e laser com o tratamento ultrassom e Laser isolados, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos da mão esquerda. * Comparação do tratamento Laser isolado com o tratamento conjugado ** Comparação do tratamento com o ultrassom isolado e o tratamento conjugado .....	<b>60</b>
<b>Figura 3.9</b> Comparação do efeito do tratamento da terapia conjugada ultrassom e laser com o tratamento da terapia ultrassom e Laser isolados, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos da mão direita, expresso em porcentagem. ** Comparação do tratamento Ultrassom isolado com o Laser + Ultrassom conjugado .....	<b>61</b>
<b>Figura 3.10</b> Comparação do efeito do tratamento da terapia conjugada ultrassom e laser com o tratamento da terapia ultrassom e Laser isolados, nas articulações interfalangeanas distal dos dedos da mão direita, expresso em porcentagem. ** Comparação do tratamento Ultrassom isolado com Laser + Ultrassom conjugados .....	<b>61</b>
<b>Figura 3.11</b> Comparação do efeito do tratamento da terapia conjugada ultrassom e laser com o tratamento da terapia ultrassom e Laser isolados, nas articulações interfalangeanas distal dos dedos da mão esquerda, expresso em porcentagem. * Comparação do tratamento Laser isolado com Laser + Ultrassom conjugados ** Comparação do tratamento Ultrassom isolado com o Laser + Ultrassom conjugados .....	<b>62</b>
<b>Figura 3.12</b> - Comparação do tratamento conjugado com e sem a cuba quanto a evolução do sintoma algíco pré e pós oito sessões de tratamento, utilizando o Questionário de dor de McGill .....	<b>63</b>

<b>Figura 3.13</b> - Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser com e sem a cuba na evolução da dor, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos das mãos direita, pré e pós o tratamento, expresso em Kgf/cm <sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012) .....	<b>64</b>
<b>Figura 3.14</b> - Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser com e sem a cuba na evolução da dor, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos das mãos esquerda pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kgf/cm <sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012) .....	<b>65</b>
<b>Figura 3.15</b> - Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser com e sem a cuba na evolução da dor, nas articulações interfalangeanas distal dos dedos das mãos direita pré e pós o oito sessões de tratamento, expresso em Kgf/ cm <sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012) .....	<b>66</b>
<b>Figura 3.16</b> - Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser com e sem a cuba na evolução da dor, nas articulações interfalangeanas distal dos dedos das mãos esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kgf/cm <sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012) .....	<b>67</b>
<b>Figura 3.17</b> - Comparação percentual média da evolução do tratamento antiálgico nas articulações interfalangeanas proximais e distais, em ambas as mãos, com as terapias Laser e Ultrassom isolados .....	<b>68</b>
<b>Figura 3.18</b> - Comparação percentual média da evolução do tratamento antiálgico nas articulações interfalangeanas proximais e distais, em ambas as mãos, com as terapias Laser isolado e a somatória das terapias Laser e Ultrassom isolados sem a cuba .....	<b>68</b>
<b>Figura 3.19</b> - Comparação percentual média da evolução do tratamento antiálgico nas articulações interfalangeanas proximais e distais dos dedos em ambas as mãos, utilizando a terapia conjugada com e sem a cuba .....	<b>69</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

anti-CarP	Anticorpos Antipeptídeos Carbamilados
anti-AAPA	Anticorpos Antipeptídeos acetilados
anti-ACPA	Anticorpos Anti peptídeos Citrulinados
ASC	Enzima Caspase
ATP	Adenosina Trifosfato
cAMP	Adenosina Cíclica Monofosfato
CCL3	Quimiocina (motivo CC) ligante 3
cm <sup>2</sup>	centímetro quadrado
Cox-2	Enzima Ciclooxygenase Isoforma
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
FLS	Sinoviócitos semelhantes a fibroblastos
FR	Fator Reumatoide
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GWAS	Estudos de Associação do Genoma
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
Hz	Hertz
IFN- $\gamma$	Fator de Necrose Tumoral Gama
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL- 8	Interleucina 17
IL- 15	Interleucina 15
IL- 17	Interleucina 17
IL- 18	Interleucina 18
IL- 22	Interleucina 22
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IL- 12	Interleucina 12
IL-23	Interleucina 23
IL-2	Interleucina 2
JAK-STAT	Janus quinases - Ativador de Proteínas de Transcrição

J/cm <sup>2</sup>	Jaule por centímetro quadrado
Kgf/ cm <sup>2</sup>	Kilograma força por centímetro quadrado
LS	Líquido Sinovial
M-CSF	Fator estimulador de colônias de macrófagos
MHz	Mega hertz
MMP	Enzima metaloproteinase da matriz
mW	Megawatt
Nm	Newton-metro
PAD	Enzima Peptidil Arginina Desiminases
PGE2	Prostaglandina E2
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SE	Epítipo Compartilhado
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TRP	Canais Iônicos de Potencial Receptor Transitório
TRPV1	Receptor de Potencial Transitório Vanilóide tipo 1
TRPV4	Receptor de Potencial Transitório Vanilóide tipo 4
VEGF-A	Fator de Crescimento Endotelial Vascular-A
W / cm <sup>2</sup>	Watts por centímetro quadrado

## SUMÁRIO

Resumo	
Abstract	
Lista de Figuras	
Lista de Abreviaturas e Siglas	
Apresentação.....	16
<b>Capítulo 1 – INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>1.1 A Artrite Reumatóide .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2 Etiopatogenia da Artrite Reumatóide .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3 Patogênese da Artrite Reumatóide .....</b>	<b>20</b>
<b>1.4 Mecanismo da dor na Artrite Reumatóide .....</b>	<b>23</b>
<b>1.5 Tratamento da Artrite Reumatóide .....</b>	<b>26</b>
<b>1.5.1 Tratamento Farmacológico .....</b>	<b>26</b>
<b>1.5.2 Tratamento com Laser de Baixa Potência .....</b>	<b>27</b>
<b>1.5.2.1 Física do Laser .....</b>	<b>27</b>
<b>1.5.2.2 Ação do Laser no tecido biológico .....</b>	<b>29</b>
<b>1.5.2.3 Laser de Baixa Potência na dor e inflamação articular crônica.....</b>	<b>31</b>
<b>1.5.3 Tratamento com Ultrassom Terapêutico .....</b>	<b>32</b>
<b>1.5.3.1 Física do Ultrassom .....</b>	<b>32</b>
<b>1.5.3.2 Efeitos Físico do Ultrassom no Tecido Biológico .....</b>	<b>34</b>
<b>1.5.4 Tratamento com Terapia Conjugada de Laser de Baixa Potência e Ultrassom .....</b>	<b>35</b>
<b>1.6 Objetivo Geral .....</b>	<b>37</b>

<b>Capítulo 2 – MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
<b>2.1 Composição da Amostra .....</b>	<b>38</b>
<b>2.2 Instrumentos da pesquisa .....</b>	<b>39</b>
<b>2.2.1 Questionário de dor de McGill .....</b>	<b>39</b>
<b>2.2.2 Algômetro Digital .....</b>	<b>40</b>
<b>2.2.3 Equipamento para Terapia Conjugada .....</b>	<b>41</b>
<b>2.2.4 Equipamento para Laserterapia .....</b>	<b>42</b>
<b>2.2.5 Protótipo da Cuba .....</b>	<b>43</b>
<b>2.3 Fases da Pesquisa Clínica .....</b>	<b>48</b>
<b>2.3.1 Primeira Fase da Pesquisa .....</b>	<b>48</b>
<b>2.3.2 Segunda Fase da Pesquisa .....</b>	<b>51</b>
<b>2.4 Análise Estatística .....</b>	<b>53</b>
<b>Capítulo 3 - RESULTADOS.....</b>	<b>53</b>
<b>3.1 Resultados da Primeira Fase da Pesquisa .....</b>	<b>53</b>
<b>3.1.1 Questionário de dor de McGill, nos grupos de tratamento sem a Cuba .....</b>	<b>54</b>
<b>3.1.2 Limiar de dor a pressão nos grupos de tratamento sem a Cuba</b>	<b>54</b>
<b>3.1.2.1 Tratamento com Laser .....</b>	<b>55</b>
<b>3.1.2.2 Tratamento com Ultrassom .....</b>	<b>56</b>
<b>3.1.2.3 Tratamento Conjugado Laser e Ultrassom .....</b>	<b>58</b>
<b>3.1.2.4 Comparação do tratamento Ultrassom e Laser isolados com o tratamento Conjugado .....</b>	<b>59</b>
<b>3.2 Resultados da Segunda Fase da Pesquisa .....</b>	<b>62</b>
<b>3.2.1 Comparação do tratamento conjugado com e sem cuba utilizando o Questionário de dor de McGill .....</b>	<b>63</b>
<b>3.2.2 Limiar de dor a pressão nos grupos de tratamento conjugado com e sem Cuba .....</b>	<b>64</b>

<b>3.2.3</b> Comparação percentual média da evolução do Tratamento nas Terapias Laser e Ultrassom isolados e Terapia conjugada com e sem a cuba .....	<b>67</b>
<b>Capítulo 4 - DISCUSSÃO</b> .....	<b>70</b>
<b>Capítulo 5 - CONCLUSÃO</b> .....	<b>75</b>
<b>REFERÊNCIA</b> .....	<b>76</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>89</b>

## APRESENTAÇÃO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, crônica e sistêmica caracterizada pela inflamação da membrana sinovial, podendo se estender a outros constituintes articular, como a cartilagem e osso, de acordo com a evolução da doença. É a doença autoimune mais frequente na população do Brasil e do mundo, tendo prevalência de 0,5 – 1,0 % da população, aumentando com o avançar da idade. Predomina no sexo feminino, surgindo entre a quarta e a sexta década de vida (SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010).

A artrite em mãos é frequente desde o início do quadro clínico, evidenciando-se de forma simétrica principalmente nas articulações das mãos e punhos (ROMERO-GUZMÁN et al., 2016). Nas mãos acomete as articulações metacarpofalangeanas (MCF) e nos dedos das mãos, as interfalangeanas proximais (IFP), podendo atingir as articulações interfalangeanas distais (IFD) (WOOLF, 2003). Com a evolução da doença, há comprometimento funcional das mãos, principalmente devido à dor, dificultando a realização das atividades diárias e laborais, o que impacta negativamente na qualidade de vida dos portadores dessa doença (PALAMAR et al., 2017).

Embora a ciência tenha evoluído na busca de fármacos que atuam no curso da doença, contribuindo para o controle da inflamação e da dor, os efeitos colaterais afetam o engajamento dos pacientes ao tratamento. A décadas a Fisioterapia utiliza terapias físicas, como o Laser de Baixa Potência e o Ultrassom, como coadjuvantes para o controle do processo inflamatório e da dor, com os benefícios desses recursos não serem invasivos e não desenvolverem efeitos colaterais.

Com a evolução tecnológica, a conjugação das terapias Laser de Baixa Potência + Ultrassom para o tratamento de tecidos lesados já é uma realidade. Pesquisas recentes utilizando a terapia Conjugada de Laser e Ultrassom, estão apresentando resultados promissores no tratamento de doenças crônicas, como osteoartrite em mãos (PAOLILLO et al., 2014; DE SOUZA SIMÃO et al., 2018), osteoartrite em joelhos (PAOLILLO et al., 2018) e fibromialgia (JUNIOR et al., 2020).

Embora as pesquisas apontam resultados positivos no tratamento de doenças crônicas utilizando a terapia Conjugada Laser e Ultrassom, ainda faltam pesquisas comparando técnicas de aplicação dessa terapia conjugada nas pequenas articulações dos dedos das mãos, dado a particularidade articular dessa região.

O problema levantado na presente pesquisa é utilizar a terapia Conjugada em articulações com presença de proeminências ósseas e relevos anatômicos, além do diâmetro do transdutor do ultrassom ser maior que o diâmetro articular, o que dificulta o seu acoplamento nas pequenas articulações dos dedos das mãos, podendo assim interferir na dose terapêutica que se pretende entregar ao tecido.

Os benefícios terapêuticos do Laser de Baixa Potência e do Ultrassom terapêutico, dependem da escolha dos parâmetros e, mais especificamente o Ultrassom, depende da técnica de aplicação e do tipo de agente de contato entre o transdutor e a pele. Para que a onda ultrassônica atinja o tecido biológico, faz-se o uso de agentes de contato na interface transdutor e pele, evitando que a diferença de impedância entre os meios, resulte numa quase total reflexão do ultrassom e impeça a passagem do feixe para outro meio. Superfícies irregulares, como as extremidades distais, dificultam o contato entre o cabeçote e a pele, sendo a técnica de aplicação em imersão das mãos em meio aquoso, a que possivelmente propicie uma dose de radiação ultrassônica mais uniforme. (CASAROTTO, 2004).

Diante do sucesso da conjugação do Laser de Baixa Potência + Ultrassom no tratamento não invasivo e não medicamentoso do processo inflamatório na osteoartrose em joelhos e osteoartrite de mãos, a análise comparativa entre técnicas de aplicação da terapia Conjugada Laser e Ultrassom nas pequenas articulações dos dedos da mão, poderá favorecer maior entendimento do aproveitamento terapêutico das ondas do ultrassom emitidas pelo transdutor, bem como a propagação do feixe do laser no meio, para o tratamento antiálgico das pequenas articulações dos dedos das mãos na artrite reumatoide.

Através da inovação tecnológica, a presente pesquisa pretende contribuir para o controle álgico das pequenas articulações dos dedos das mãos na artrite reumatoide, visando o retorno precoce na realização das atividades diárias e laborais, além de possibilitar a redução dos custos para o tratamento da doença, pois este causa um alto impacto econômico para a saúde pública do país (SILVA et al., 2018).

## Capítulo 1 - INTRODUÇÃO

### 1.1 A Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide é um tipo de artrite inflamatória de caráter autoimune, crônica e sistêmica (FALCONER et al., 2018), caracterizada pela inflamação do tecido sinovial, cartilagem e osso, desencadeada pela resposta do sistema imunológico inato e adaptativo, frente a um autoantígeno (SCHERER, HÄUPL, BURMESTER, 2020). Evidencia-se de forma simétrica em várias articulações sinoviais do corpo, inicialmente nas articulações das mãos e punhos (ROMERO-GUZMÁN et al., 2016) acarretando, com a evolução da doença, uma deficiência dos constituintes articular e conseqüente comprometimento funcional das mãos, impactando negativamente nas atividades diárias e laborais, reduzindo a qualidade de vida dos portadores dessa doença (PALAMAR et al., 2017).

Embora a ciência tenha evoluído na busca do entendimento da fisiopatologia e na melhora do tratamento da artrite reumatoide modificando o curso da doença, os pacientes ainda experimentam uma redução na qualidade de vida e na capacidade de trabalho, devido a presença de dor articular nas mãos. MATCHAM e colaboradores (2014), através de uma revisão sistemática para avaliar a qualidade de vida dos indivíduos com artrite reumatoide, observaram que os domínios físico e mental repercutem de forma negativa, ocasionando um significativo impacto econômico-social.

A artrite reumatoide é uma das doenças autoimune mais frequente em todo o mundo, atingindo de 0,5 - 1,0% dos indivíduos adultos (SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010), sendo que as mesmas estimativas de prevalência, são encontradas no Brasil (RIBAS et al., 2016). Predomina no sexo feminino, surgindo entre a quarta e sexta década de vida, porém sua prevalência aumenta com o avançar da idade (SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010).

### 1.2 Etiopatogenia da Artrite Reumatóide

A etiologia da artrite reumatóide não está bem definida, porém há evidências de que a interação entre a predisposição genética e fatores ambientais, atuam como um gatilho e favorecem o desenvolvimento das vias patológica.

A presença do epítipo compartilhado (SE), uma sequência específica de seis aminoácidos, na composição do gene é um fator de risco para suscetibilidade e desenvolvimento da artrite reumatóide. Essa sequência de aminoácidos, encontra-se no braço curto do

cromossomo 6, na região do antígeno leucocitário humano (HLA) ou complexo de histocompatibilidade principal (MHC) onde codifica-se a molécula de MHC classe II. Os fatores de risco mais específicos são os alelos HLA - DRB1 \* 01 e HLA - DRB1 \* 04 de classe II (GUO et al., 2018).

Além dos alelos do complexo HLA, estudos de associação do genoma (GWAS), identificaram mais de cem loci de risco genético não HLA, evidenciando um possível polimorfismo genético na patogênese da artrite reumatoide (OKADA, 2013).

Os fatores ambientais mais frequentes na literatura que podem representar risco para o desenvolvimento ou gravidade da artrite reumatóide em indivíduos geneticamente suscetíveis, são o tabagismo e as infecções bacterianas, como as causadas pelas bactérias *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (GUO et al., 2018). Há consistentes evidências experimentais, que bactérias presentes na mucosa oral ou intestinal em humanos, sejam gatilhos relevantes da resposta imunológica na artrite reumatoide (MÖLLER et al., 2020).

Tanto o fumo quanto a infecção bacteriana, podem iniciar a citrulinização de algumas proteínas, originando uma série de autoantígenos que são potenciais gatilhos da autoimunidade (CATRINA et al., 2016). Além da citrulinização, autoantígenos gerados a partir da carbamilação e acetilação de proteínas, desencadeiam a produção dos autoanticorpos anti-CarP e anti-AAPA respectivamente, que podem desencadear a artrite reumatoide nos indivíduos soropositivos (SCHERER et al., 2020).

A citrulinização é uma modificação pós tradução de uma proteína, em que um aminoácido arginina é convertido em um aminoácido citrulina, sob ação da enzima citrulinantes a peptidil arginina desiminases (PAD). As enzimas PAD 1 e PAD 4, são as mais importantes na artrite reumatóide, pois são superexpressas em células do sistema imunológico, incluindo macrófagos e neutrófilos e promovem a citrulinização das proteínas vimentina, fibrina, histona e enolase (TILVAWALA et al., 2018), proteínas estas, encontradas no líquido sinovial (LS) dos indivíduos com artrite reumatoide (Darrah, Andrade, 2018).

Infecções bacterianas nas doenças periodontais e bactérias que infectam mucosas como pulmão e intestino, secretam as leucotoxina A, proteínas formadoras de poros nas membranas celular dos neutrófilos. Quando presente, esta toxina pode estimular a hipercitrulinização crônica em neutrófilos, servindo como um gatilho extra-articular, para o desenvolvimento de respostas autoimunes locais e sistêmicas, com a produção de anticorpo anti-ACPA e indução da inflamação articular (BRUSCA, ABRAMSON, SCHER, 2014).

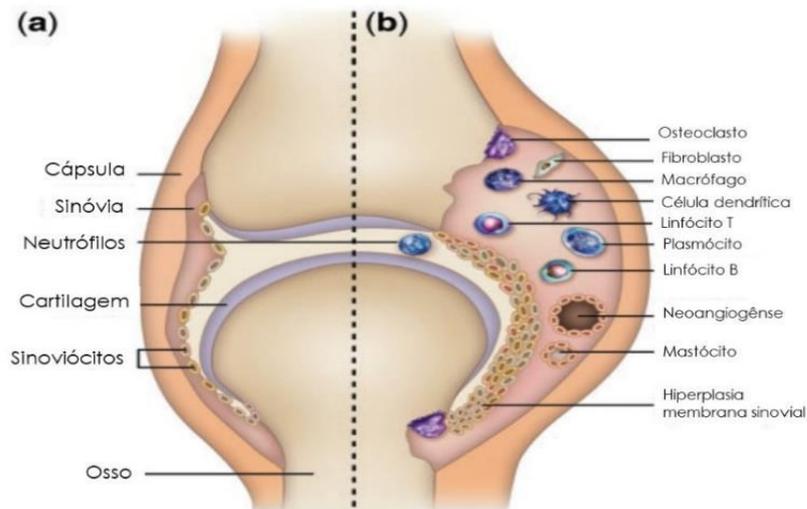
Além das infecções, fumar pode aumentar o estresse oxidativo e a formação de radicais livres, prejudicando os sistemas antioxidantes e eleva os níveis de citocinas como a TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-17, fatores que podem aumentar a inflamação na artrite reumatoide. Outro fator que contribui na perpetuação da inflamação com o fumo, é o aumento da expressão da enzima metaloproteinase da matriz (MMP), mais especificamente o grupo das gelatinases (MMP 2 e MMP 9), nos macrófagos e células dendríticas. As enzimas MMPs são responsáveis pela degradação da matriz extracelular, contribuindo para a fase de remodelação no processo inflamatório, porém, quando não inibida, ocasiona o aumento das lesões artríticas e destruição articular na artrite reumatoide (CHANG et al., 2014).

### **1.3 Patogênese da Artrite Reumatóide**

A sinovite desencadeada na artrite reumatoide, resulta da perda da autotolerância do sistema imunológico frente a antígenos próprios. Essa violação decorre da seleção positiva, mecanismo que ocorre na tolerância central e periférica, tendo como consequência a ativação das células T e B autorreativas, resultando em autoimunidade (KUMAR et al., 2018).

O mecanismo imunopatogênico envolvido na inflamação sinovial na artrite reumatoide, compreende a interação da imunidade inata e adaptativa, coordenada pelas citocinas, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio, liberados pelas células imunes que invadem a membrana e o fluido sinovial levando, com a progressão da doença, a destruição articular (CHEN et al., 2019).

A condição patológica do tecido sinovial é fruto da interação de várias células no compartimento articular, como monócitos, macrófagos, sinoviócitos semelhantes a fibroblastos e os linfócitos T, além de células importantes como linfócitos B, células plasmáticas, células dendríticas, mastócitos, células endoteliais, osteoclastos e condrócitos. A interação entre elas ocorre de forma direta, através de receptores e ligantes na superfície celular ou por meio de mediadores químicos por elas secretados, especialmente as citocinas pró-inflamatória (FOX, et al., 2010). Sendo assim, o tecido sinovial inflamado caracteriza-se por apresentar hiperplasia pela maior ativação e acúmulo de macrófagos e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos na camada de revestimento da íntima e neoangiogênese que permite à amplificação do influxo de células inflamatórias, contribuindo para o aparecimento da sinovite e destruição da cartilagem e osso (DE SANDE, BAETEN, 2016).



**FIGURA 1.1** Representação esquemática de uma articulação normal (a) e de articulação na artrite reumatóide, com inflamação sinovial (b). Na articulação com artrite reumatóide, observa-se o influxo de células do sistema imune, uma hiperplasia da membrana sinovial e eventos de neoangiogênese. Adaptado de STRAND; KIMBERLY; ISAACS, 2007.

A hipótese da formação de autoantígenos nas articulações se deve ao número elevado de neutrófilos na sinóvia e no líquido sinovial nas fases iniciais da artrite reumatóide. Os neutrófilos, através de alguns mecanismos, ativam a enzima peptidilarginina desiminase-4 (PAD 4), levando a citrulinação de proteínas (CARMONA-RIVIERA et al., 2017) que podem ser apresentadas as células T, pelos sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLS), através da molécula de MHC classe II, amplificando as respostas das células T e B a antígenos específicos (XIAO-XI, et al., 2019). Além disso, os neutrófilos ativados secretam uma variedade de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-17, IL-18, IL-22, IL-8, IL-15, IL-1  $\beta$ , TNF, que levam a inflamação aguda e persistente (CHEN et al., 2018).

Além dos neutrófilos, os macrófagos desempenham um papel crucial no curso inflamatório da artrite reumatóide, por meio de sua função como fagócitos, células apresentadoras de antígenos e produtores de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Outras citocinas pró-inflamatória como as IL-1 $\beta$  e IL-18, são secretadas pelos inflamossomas que são ativados pela enzima caspase (ASC) no meio intracelular dos macrófagos (CHEN et al., 2019).

As células dendríticas são as células apresentadoras de antígenos mais abundantes no tecido sinovial inflamado na artrite reumatóide. Elas expressam moléculas de MHC de classe I e II, que apresentam autoantígenos aos linfócitos TCD8+ e TCD4+ respectivamente e ativa linfócitos B, com consequente produção de anticorpos. Além de apresentarem antígenos, as células dendríticas secretam várias citocinas, incluindo IL-1, IL-6, IL-12, interferons, TNF, IL-

23, IL-17, assim como fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF), perpetuando a inflamação (EDILOVA, AKRAM, ABDUL-SATER, 2021).

A ação do sistema inune inato, com a liberação de mediadores inflamatórios, colaboram com o recrutamento e a retenção de células T na sinóvia. As células TCD4<sup>+</sup> ativadas, sofrem expansão clonal e como células efectoras, passam a produzir citocinas pró-inflamatórias corroborando com a sinovite crônica (PETRASCA et al., 2020).

Os subconjuntos da célula T auxiliares Th1 e Th17 e células T reguladoras (Treg), desempenham uma função central na patogênese da artrite reumatoide. Além de ativar macrófago para atuar como célula apresentadora de antígeno, as células Th1 secretam citocinas pró-inflamatórias, como IFN-gama (IFN- $\gamma$ ), IL-2 e TNF- $\alpha$ . Somando a ação da célula Th1, a célula Th17 secretam a IL-17 que estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, metaloproteinases de matriz (MMPs), fator de crescimento endotelial vascular-A (VEGF-A), IL-6, IL-8, MMP-1 e MMP-3 em fibroblastos sinoviais (YA et al., 2018).

A quebra da tolerância central e periférica aos linfócitos B autorreativos, também confere a estas células uma participação na patogênese da artrite reumatoide. Está bem documentado que os linfócitos B autorreativos, produzem os autoanticorpos fator reumatoide (FR) e anticorpo peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) contra antígenos próprios, além de estimular a proliferação de células T CD4<sup>+</sup> de memória através da expressão de moléculas coestimulatórias (YAP et al., 2018). Os linfócitos B ainda exercem um papel na erosão e perda óssea na artrite reumatoide, pois produzem fatores inibitórios incluindo CCL3 e TNF, que tem a função de inibir a diferenciação das células precursoras mesenquimais em osteoblastos, de forma mais pronunciada na região do osso subcondral junto a sinóvia inflamada (SUN et al., 2018).

Além das células do sistema inune inato e adaptativo, os sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLSs), células presentes na membrana sinovial das articulações, possuem um papel importante no início e na progressão da doença. Em um ambiente inflamatório, há mudança em seu fenótipo permitindo a proliferação e redução da apoptose dessas células, além de liberação de mediadores químicos, moléculas de adesão e metaloproteinases de matriz (MMPs), exibindo características locais destrutivas e invasivas, com a formação do pannus. O pannus consiste no tecido sinovial hipertrofiado, composto por macrófagos, osteoclastos e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos, que promove a destruição da cartilagem e osso subcondral, evidenciando a progressão da doença (MOUSAVI et al., 2021).

#### 1.4 Mecanismo da dor na Artrite Reumatóide

A dor articular é o sintoma clínico mais comum nos pacientes com artrite reumatóide, que afeta a realização das atividades diárias e profissional (AHLSTRAND, et al., 2015), além de causar sofrimento psíquico como ansiedade e depressão (YAYIKCI, KARADAG, 2019) e distúrbios do sono (GRABOVAC et al., 2018).

A sinovite crônica quando não controlada, além de provocar dor pode desencadear erosão óssea e danos na cartilagem articular, perpetuando ainda mais o quadro algico com a evolução da doença (ITO et al., 2018). O meio inflamatório intra-articular composto por células imunes, autoanticorpos e citocinas pro-inflamatória, estimula a ação dos osteoclastos e dos sinoviócitos semelhantes a fibroblastos, que resulta em destruição estrutural articular. Além disso, a ação dos osteoblastos é inibida impedindo a formação óssea, limitando o reparo das erosões. (HARRE, SCHETT, 2017).

Devido a ampla variedade de tecidos que compõe as articulações sinoviais, a sinovite não é a única fonte de dor na artrite reumatóide. Nervos sensoriais primários, estão presentes na cápsula articular, ligamentos, no osso subcondral, bainhas dos tendões e músculos, sendo ativados e sensibilizados pelos mediadores moleculares e pelas citocinas pró-inflamatória, promovendo o aparecimento de dor em situações de pressão ou movimento articular (WALSH, McWILLIAMS, 2012).

O dano estrutural e a atividade inflamatória desencadeiam dor articular. Porém, há evidências que a dor crônica pode estar relacionada, não somente ao aumento da atividade inflamatória e sensibilização periférica, mas também a sensibilização central, pois no período de remissão do processo inflamatório alguns pacientes, principalmente os que apresentam história mais longa da doença, possuem dor funcionalmente incapacitante (McWILLIAMS et al., 2019), devido a limiares de dor à pressão mais baixos, sugerindo que os mecanismos mediados pelo centro se desenvolvem com a cronicidade da doença (POLLARD et al., 2012).

A ativação direta dos nociceptores periféricos pelas citocinas pró-inflamatórias, promove modificação da ativação dos canais iônicos de potencial receptor transitório (TRP) principalmente TRPV1 e TRPV4 e/ou aumenta a sensibilidade dos canais iônicos voltagem dependentes, ocasionando redução do limiar para o potencial de ação e aumento do disparo neural das fibras C e A  $\delta$ , traduzindo em maior sensibilidade a dor (ZHANG, LEE, 2018).

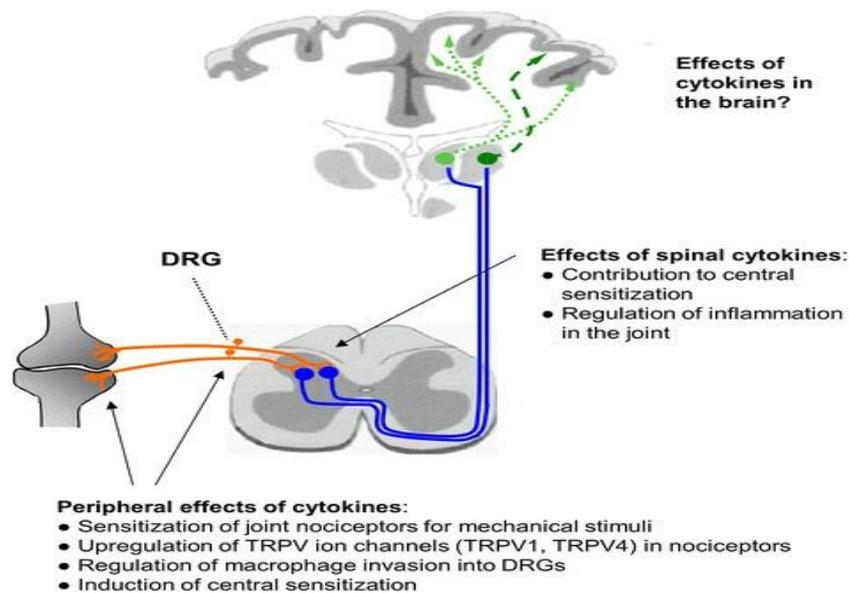
As citocinas interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 e TNF- $\alpha$ , estimulam a dor e a sensibilização da dor, através da síntese de prostaglandinas e/ou ativação de canais de sódio ou TRP. Pesquisas têm demonstrado o papel das citocinas pró-inflamatórias, interleucina IL 6, IL

17, IL 1 $\beta$  e TNF-  $\alpha$ , na contribuição para o desenvolvimento da dor na artrite reumatoide, via ativação direta do sistema nervoso. Em um modelo animal de artrite, observou-se que o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), ativa o receptor TRPV4 e induz uma sensibilização persistente das fibras aferentes nociceptivas articular (RICHTER et al., 2010). Além do TNF $\alpha$ , a citocina interleucina 6 (IL6) presente no soro e líquido sinovial, além de promover inflamação e destruição articular, sensibiliza os nociceptores periféricos articular frente a estímulos mecânicos (VAZQUEZ et al., 2012) o que ocorre igualmente com a ação da citocina interleucina IL-17 e possivelmente seja devido a regulação positiva do TRPV4 (BANCHET et al., 2013).

Somando-se a ação nociceptiva das citocinas anteriormente expostas, a interleucina IL-1 $\beta$ , sensibiliza as fibras C nociceptiva da articulação a estímulos mecânicos e reduz a sensibilidade das fibras A  $\delta$  nociceptiva a estímulos térmicos. Tal fato corrobora com a hipótese de que a IL- 1 $\beta$ , também exerce um papel importante na hiperalgesia na artrite reumatoide já que, comumente, os pacientes encontram-se em um estado de hiperalgesia mecânica patológica, com presença de dor a palpação e em movimentos de amplitude articular (EBBINGHAUS et al., 2012).

A persistência da dor, apesar do controle da inflamação, sugere que a dor crônica na artrite reumatoide, possa ter causa multifatorial, sendo que além da inflamação e sensibilização periférica, há um componente de sensibilização central (CAO et al., 2020).

A sensibilização central, inicia-se com a sensibilização aumentada dos nociceptores periféricos frente aos produtos da inflamação tais como leucotrienos bradicinina, serotonina, citocinas e quimiocinas, resultando em hiperexcitabilidade das fibras C e A- $\delta$  aferentes. Estas fibras, terminam no gânglio da raiz dorsal na medula espinhal e promovem a hiperexcitabilidade dos neurônios secundários frente à entrada nociceptiva contínua, resultado de uma cascata de ativação que inclui alterações nos receptores e canais de cálcio voltagem dependente, ativação de várias quinases, ativação das células astrócitos, microglia, células T, liberação de prostaglandinas, citocinas Interleucina IL -8, IL-1 $\beta$ , IL-6, fator de necrose tumoral (TNF), quimiocinas e diminuição da ação do neurotransmissor GABA intrínseco (WOLLER et al., 2017).



**FIGURA 1.2** - Visão geral dos efeitos das citocinas periféricas e espinhais nos nociceptores articular, na medula espinhal e no cérebro. As citocinas que sensibilizam as terminações nervosas periféricas na articulação, estão citadas no texto. DRG, gânglios da raiz dorsal; TRP, potencial receptor transitório. Adaptado de SCHAIBLE; HANS-GEORG, 2014.

Este conjunto de alterações induz a resposta sensorial alterada de longa duração a exposição subsequente a mediadores inflamatórios, desencadeando estados hiperalgésicos e alodínicos na dor crônica (WOOLF; SALTER, 2000). Neste contexto, estudo realizado por CHRISTENSEN et al. (2016), utilizando o questionário painDETECT (PDQ) para qualificar a dor nas categorias dor nociceptiva, possível neuropática ou neuropática, observaram que a dor não nociceptiva é um fator comum na artrite reumatóide, mesmo com tratamento com drogas antirreumáticas.

Por outro lado, a dor neuropática além de causar sofrimento físico, desencadeia morbidades como a ansiedade e depressão, trazendo prejuízos nas atividades sociais e laborais. Tal fato ocorre pela ativação de áreas cerebrais responsáveis pelas reações afetivas, como área parabraquial, substância cinzenta periaquedutal, núcleo central da amígdala e áreas do córtex cerebral relacionadas a emoções (HUNT e BESTER, 2005).

Corroborando com tal evidencia, LEE et al. (2014) realizaram um estudo observacional com 169 pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide, objetivando verificar diferentes causas da dor e obtiveram como resultado, a presença de altos níveis de dor e sofrimento psicossocial, em sinais mínimos de inflamação, evidenciando a complexidade da experiência de dor.

## 1.5 Tratamento da Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide sendo uma doença crônica que acomete principalmente as articulações das mãos e causa dor, impacta negativamente na realização das atividades de vida diária e profissional, tornando os pacientes limitados funcionalmente para executarem suas tarefas. Embora não existe cura, a artrite reumatoide pode ser controlada com o uso de fármacos, em associação com intervenções não farmacológicas aplicadas na fisioterapia como o Laser de Baixa Potência e o Ultrassom terapêutico, com intuito de retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (LANDGREN et al. 2021).

### 1.5.1 Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico engloba fármacos que atuam nas células e moléculas envolvidas na inflamação, objetivando o seu controle. Estes fármacos incluem os medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) sintéticos e biológicos, os anti-inflamatórios não esteroides e esteroides intra-articulares ou sistêmicos. (KÖHLER et al., 2019).

Os fármacos antirreumáticos modificadores da doença biológicos (bDMARs) atuam em alvos específicos que estão ligados a inflamação e geralmente são injetáveis. Os fármacos Etanercept, Adalimumabe, Golimumabe são inibidores do Fator de Necrose Tumoral-Alfa (TNF  $\alpha$ ), o Tocilizumabe e Sarilumabe, são inibidores do receptor de interleucina 6 (IL6), Rituximab são agentes direcionados contra os linfócitos B e Abatacept, controla os linfócitos T (KÖHLER et al., 2019).

Com o avanço tecnológico e das pesquisas, uma nova classe de drogas que afetam as várias vias inflamatórias, foi aprovada para compor o arsenal terapêutico. Estas drogas compõem a classe de drogas modificadoras da doença sintética (stDMARDs), os inibidores da via JAK-STAT intracelular como o Tofacitinibe e o Baricitinibe (ANGELINI et al., 2020).

A European League Against Rheumatism (EULAR) recomenda a administração dos corticosteroides, conjuntamente com os DMARDs até que este tenha a sua ação, evitando, assim, a progressão do dano articular erosivo. Porém, o uso prolongado de corticoides, pode desencadear efeitos colaterais e riscos dependentes de altas dosagens, levando ao desenvolvimento de Diabetes Melitus, obesidade, doenças cardiovasculares, osteoporose e

distúrbios psiquiátricos. Além disso, o uso combinado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), podem desenvolver úlceras gástricas e duodenais (BERARDICURTI et al., 2020).

Embora os fármacos administrados tenham ação em várias vias do processo inflamatório articular, a efetividade parcial ou ausente destes fármacos associados aos efeitos colaterais, resultam na suspensão do seu uso. Diante disso, as terapias física ganham espaço, permitindo o controle ou a remissão da inflamação sem efeitos colaterais, levando a maior engajamento do paciente ao tratamento (AILIOAIE & GERHARD et al. 2020).

### **1.5.2 Laser de Baixa Potência**

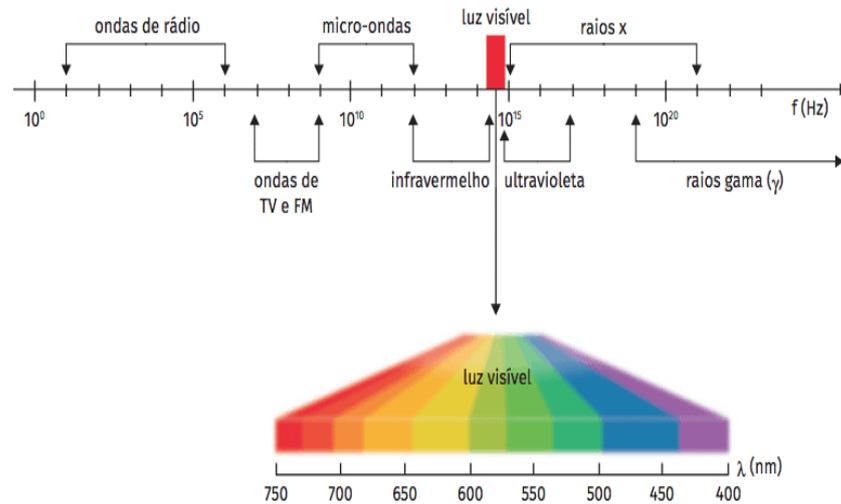
A fotobiomodulação com luz Laser, tem sido frequentemente pesquisada e utilizada na prática clínica como modalidade terapêutica no controle da dor e da inflamação, dado a necessidade de baixas densidades de energia e alto poder de penetração das ondas eletromagnéticas no tecido biológico, principalmente no seu espectro vermelho e infravermelho próximo (SABINO et al., 2012).

A luz laser é gerada com base no princípio da amplificação da luz por emissão estimulada de radiação, no interior de um dispositivo Laser que é formado por 3 componentes: (1) meio laser, geralmente diodos ou semicondutores (como o de arseneto de gálio e alumínio – AsGaAl), onde origina a emissão estimulada de radiação; (2) fonte de excitação, que pode ser uma lâmpada de flash ou eletricidade; (3) espelhos refletores através do qual uma porção da luz sai do dispositivo. No meio laser, quando os elétrons são excitados pela fonte de excitação, ocorre absorção de energia, resultando na inversão da população de elétrons, que passam para níveis de energia mais altos. Ao retornam de forma espontânea aos níveis mais estáveis, emitem fótons que estimulam outros elétrons a descaírem, amplificando a luz. Sendo assim, os dispositivos Lasers produzem e amplificam a radiação eletromagnética (THOMAS, ISAACS, 2011).

#### **1.5.2.1 Física do Laser**

As ondas que compõem a radiação eletromagnética, possuem características próprias como: monocromaticidade, ou seja, possui um mesmo comprimento de onda, com as ondas propagando no tempo e no espaço de forma coerente, carregando energia de forma colimada em uma única direção. (AILIOAIE, LITSCHER, 2020).

Dentro do espectro de radiação eletromagnética, os comprimentos de onda empregados na irradiação dos tecidos, estão na faixa do vermelho (630 a 700 nm) e infravermelho próximo (700 a 904 nm), intervalo onde há maior penetração da onda eletromagnética no tecido biológico (HAMBLIN, 2017).



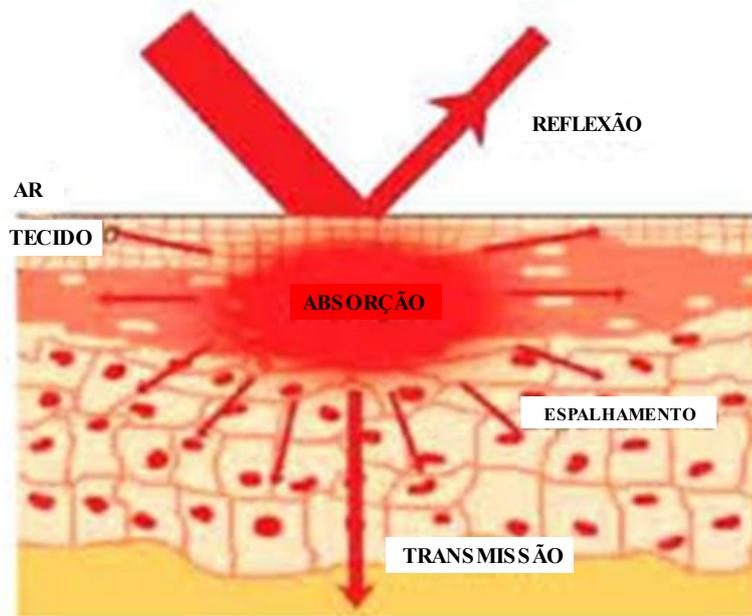
**FIGURA 1.3** – Espectro de radiação eletromagnética e comprimentos de onda da luz visível (Fonte: [www.coladaweb.com/fisica/ondas/ondas-eletromagneticas](http://www.coladaweb.com/fisica/ondas/ondas-eletromagneticas))

A janela espectral para tecidos biológicos compreende os comprimentos de onda entre 630 nm e 1300 nm, abrangendo a luz visível e a parte próxima do espectro infravermelho, devido à fraca absorção pela água (KITCHEN; PARTRIDGE, 1991). A partir do infravermelho médio, as ondas eletromagnéticas penetram mais superficialmente pois a água presente nos tecidos, é o cromóforo que absorve a energia a partir deste comprimento de onda (CAVALCANTI et al., 2011). Por outro lado, comprimentos de onda menores que 600 nm, são absorvidos pela hemoglobina e mioglobina e, portanto, penetram menos no tecido biológico (HAMBLIN, 2017).

Ao interagir com o tecido, as ondas eletromagnéticas sofrem processo de reflexão, transmissão, espalhamento e absorção, porém, é a porção da luz que foi absorvida, a responsável pelo efeito terapêutico ( Figura 1.4) (CARROLL, HUMPHREYS, 2006).

A profundidade de penetração da energia emana da dispersão e absorção, sendo que a dispersão é inversamente proporcional ao comprimento de onda. Dessa forma, comprimentos de onda no intervalo do visível, dispersa mais e penetram menos, sendo apropriados para tratamento de tecidos superficiais, enquanto que comprimentos de onda longos, no intervalo do infravermelho próximo, dispersam menos e penetram mais, sendo favorável para tratamento de lesões profundas (LAAKSO, RICHARDSON, CRAMOND, 1993).

Neste contexto, BARBOSA et al (2020) objetivando analisar a transmissividade da luz laser em amostras de tecidos de ratos e suínos com diferentes espessuras e em diferentes comprimentos de onda como o 660, 830 e 904nm, com níveis médios de potência  $35,34(\pm 1,03)$ ,  $32,40(\pm 0,70)$  e  $42,32(\pm 0,82)$  mW, demonstraram que o poder de transmissão do laser nos tecidos pele, gordura e músculos, diminui com o aumento da espessura, apresentando menor atenuação em maiores comprimentos de onda, como no 830nm e 904 nm.



**FIGURA 1.4** – Interação da onda eletromagnética no tecido biológico. Fenômenos ópticos reflexão, absorção, espalhamento e transmissão (Fonte: Facit Business and Technology Journal).

### 1.5.2.2 Ação do Laser no tecido biológico

A reação fotobiológica ocorre com a absorção de um determinado comprimento de onda por uma biomolécula fotorreceptora (cromóforos), presente no interior de diferentes estruturas celulares, como as mitocôndrias, núcleo celular e membrana, sendo que cada biomolécula se diferencia de outras em seu espectro de absorção (MUSSTAF, JENKINS, JHA, 2019).

Quando as biomoléculas absorvem o fóton, elas alcançam um estado de excitação eletrônica, sendo capaz de sofrer reações químicas e modular as atividades celulares (SCHAFFER et al., 1997). Os efeitos fotobiológicos são classificados em eventos primários, que são aqueles que ocorrem a curto prazo em alguns minutos após a irradiação e eventos secundários ou a longo prazo, observados em horas ou dias após a irradiação (KARU, 1999).

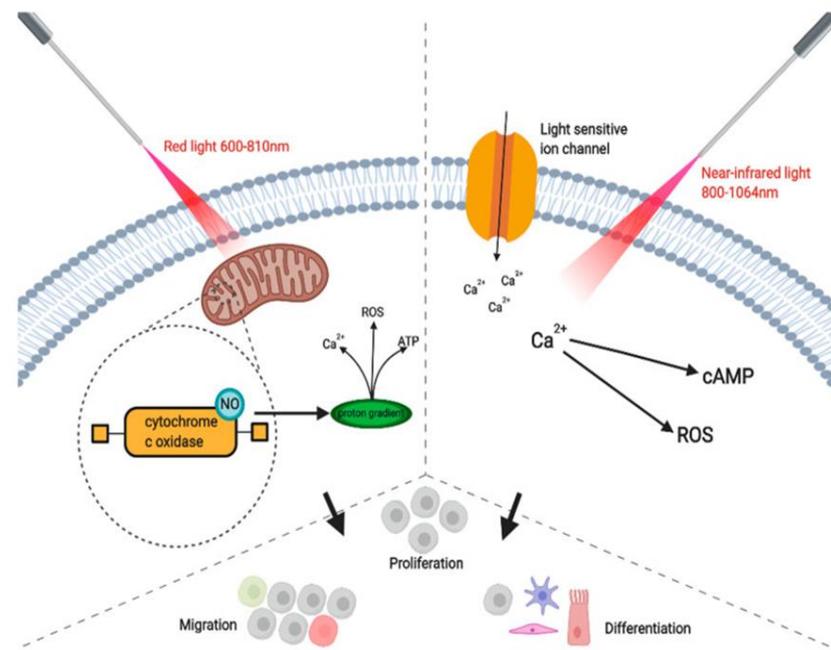
Acredita-se que os eventos primários fotoquímicos e fotofísicos acontecem na mitocôndria. A enzima citocromo C oxidase, fotorreceptor presente nas mitocôndrias, absorve energia do espectro de luz vermelho e infravermelho próximo (600 - 810 nm) e através de processos fotoquímicos promove, mudança do estado redox e aceleração da taxa de transferência de elétrons na cadeia respiratória, resultando num aumento da produção de ATP, de adenosina cíclica monofosfato (cAMP), geração de oxigênio singlete ( $1O_2$ ) (espécies reativas de oxigênio - ROS), de ânions superóxidos, além de aumentar o potencial de membrana mitocondrial (MMP) e o oxigênio molecular (HAMBLIN, 2017; DE FREITAS, HAMBLIN, 2016).

Em condições fisiológicas normais, as espécies reativas de oxigênio (ROS), são produtos do metabolismo aeróbico das mitocôndrias, porém o laser de baixa potência, promove um aumento controlado da produção dessa molécula, desencadeia uma cascata de sinais intracelulares e controla a transcrição do DNA, a produção de citocinas, reduz a apoptose celular (AMORELI et al., 2019) e diferenciação aprimorada das células tronco, pois a mudança metabólica com aumento na produção de ATP é um fator chave conhecido na osteogênese (DOMPE et al., 2020). Por outro lado, HUANG et al (2013), sugerem que o laser induz redução da produção de ROS nas células em estresse oxidativo, pelo aumento da MMP reduzindo o dano tecidual.

Outra alteração que ocorre com a irradiação da luz, é o aumento do óxido nítrico (NO) devido a fotodissociação dessa molécula na enzima citocromo C oxidase, permitindo a ligação do oxigênio, o que acelera a produção de ATP (HAMBLIN, 2017; DE FREITAS, HAMBLIN, 2016).

Os eventos secundários fotobiológicos estão conectados à resposta à ação da luz nos fotorreceptores aos mecanismos de modulação da síntese de DNA e RNA no núcleo celular, implicado no aumento da mitose celular e na síntese de proteínas, mudanças na permeabilidade e na despolarização da membrana celular e alcalinização do citoplasma (KARU, 1999).

Existem evidências de que os canais iônicos denominados canais de potencial receptor transitório (TRP) são sensíveis à luz, o que poderia contribuir para o influxo de cálcio nas células. Outra evidencia relacionada com o aumento da concentração de cálcio intracelular, se deve ao fato de que a luz promove uma alcalinização do citosol podendo permitir a abertura dos canais TRP e o influxo de cálcio (DE FREITAS, HAMBLIN 2016), o que permite a regulação da liberação dos neurotransmissores, a plasticidade neural entre outros (GOLOVYNSKA et al. 2021).



**FIGURA 1.5** - Ação da luz vermelha nas células. A aplicação de luz vermelha (600-810 nm) é absorvida pela enzima citocromo c oxidase, localizada na unidade IV da cadeia respiratória da mitocôndria. O óxido nítrico (NO) é então deslocado e ativa a enzima e isso leva a um gradiente de prótons. Consequentemente, os íons cálcio (Ca<sup>2+</sup>) as espécies reativas de oxigênio (ROS) e os níveis de produção de ATP são aumentados. Por outro lado, a aplicação de luz infravermelha próxima (810-1064 nm) ativa os canais iônicos sensíveis à luz e aumenta os níveis de Ca<sup>2+</sup>. ROS e AMP cíclico (cAMP) então interagem com os íons de cálcio. Todas essas atividades aumentam a diferenciação, proliferação e migração celular. (DOMPE et al., 2020)

### 1.5.2.3 Laser de Baixa Potencia na dor e inflamação articular crônica

A fotobiomodulação é amplamente utilizada como um recurso para o controle da dor. Os efeitos da irradiação da luz, promovem redução da velocidade de condução nervosa e do potencial de ação, reduzindo a sensibilização periférica pela inibição direta de terminais aferentes primários; Aumento no limiar da dor através de um complexo mecanismo de bloqueio eletrolítico das fibras nervosas, com a diminuição da permeabilidade da membrana das células nervosas para Na e K, ocasionando a sua hiperpolarização. Além disso, induz a redução do nível de substâncias algogênicas como prostaglandina, bradicinina, histamina e acetilcolina; aumenta os níveis de  $\beta$ -endorfina (NAVRATIL, DYLEVSKY, 1997); incrementa a microcirculação local promovendo a remoção de substancias algogenicas, além de resolver a isquemia tecidual; aumenta o fluxo linfático com conseqüente redução de edema e diminuição das células inflamatórias e marcadores inflamatórios (LUKE, MATHEW, ALTAWASH, 2019).

Contudo a terapia de fotobiomodulação é amplamente utilizada na prática clínica, com o benefício de não ter efeitos colaterais, como nas terapias farmacológicas. Com isso, várias pesquisas buscaram compreender os mecanismos regulatórios promovidos pela luz, em diversas patologias dentre elas as artrites. CASTANO et al (2007) utilizando um modelo de artrite induzida por zymosan, para verificar os efeitos do laser infravermelho (810 nm) entregues com doses diferentes, 3 e 30J/cm<sup>2</sup> e densidade de potência diferentes 5 e 50 mW/cm<sup>2</sup>, demonstraram que o laser induziu redução de edema e reduziu os níveis séricos do marcador inflamatório prostaglandina E2 (PGE2). YAMAURA et al (2009), avaliaram o efeito da fotobiomodulação 810 nm (5 J/cm<sup>2</sup> e 25 J/cm<sup>2</sup>) em sinoviócitos de pacientes com artrite reumatoide, antes e após a adição do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e evidenciaram que houve uma redução dos níveis intracelulares das proteínas TNF-alfa, IL-1beta e IL-8 especialmente em 25 J/cm<sup>2</sup>. Diante do exposto, a fotobiomodulação é uma modalidade terapêutica que traz inúmeros benefícios no tratamento coadjuvante da dor em doenças inflamatórias osteoarticulares.

### **1.5.3 Ultrassom Terapêutico**

O ultrassom terapêutico é um dos recursos eletrofísicos amplamente utilizados no tratamento de dor aguda e crônica de lesões musculoesqueléticas e de tecidos moles. A conduta terapêutica é centrada nos parâmetros condizentes a cada patologia e seus efeitos no tecido biológico sonado permitindo um tratamento eficaz.

#### **1.5.3.1 Física do Ultrassom**

As ondas mecânicas que constituem o ultrassom terapêutico, têm frequência maior que 20 kHz, ou seja, acima da audição humana (DE LUCAS, et al., 2020). São ondas longitudinais, geradas em decorrência da deformação mecânica de um cristal piezoelétrico, pela passagem da corrente elétrica dentro do transdutor (AYER et al., 2020). As ondas longitudinais causam compressão e rarefação promovendo variações de pressão no meio, sendo que na compressão as partículas ficam mais próximas e na rarefação mais afastadas (HUMPHREY, 2006).

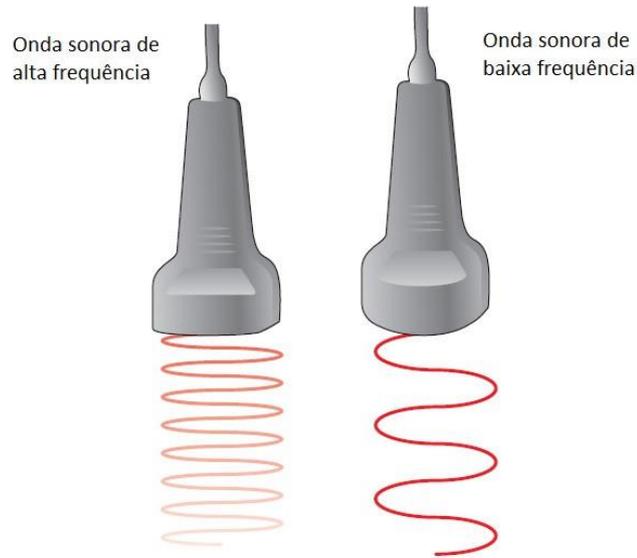
As ondas ultrassônicas necessitam de um meio para ser transmitidas para os tecidos. Este meio refere-se a substâncias com propriedades físicas similares à água, empregadas entre a pele e o transdutor do ultrassom. CASAROTTO et al. (2004) investigando a transmissividade dos meios de contato gel, óleo mineral, petrolato branco e água desgaseificada, mostraram que a água e o gel apresentaram maior índice de transmissão, menor índice de reflexão, coeficiente

de atenuação e impedância acústica semelhantes ao da pele, o que viabiliza a utilização destes meios para maior aproveitamento das ondas, na aplicação do ultrassom como recurso terapêutico.

Quando a energia das ondas mecânicas se propaga através do tecido, ela pode sofrer processos de reflexão e refração nas interfaces e absorção, resultando na atenuação da energia de acordo com a densidade dos tecidos subjacentes (UDDIN et al., 2021). Entretanto, nos tecidos moles a atenuação se deve ao processo de absorção da energia mecânica ao nível molecular, transformando a energia vibracional em energia molecular o que aumenta a temperatura tecidual (O'BRIEN JR, 2007).

A natureza elástica dos tecidos, permite que a energia absorvida, seja convertida em forças mecânicas o que resulta nos efeitos térmicos e não térmicos do ultrassom (AYER et al., 2020). As ondas ultrassônicas ao se propagar em fluidos e tecidos mole, promovem oscilação e deslocamento das partículas da posição de equilíbrio, horizontalmente e na mesma direção da onda que tem natureza longitudinal (O'BRIEN JR, 2007). Em contrapartida, no tecido ósseo, as ondas de cisalhamento viajam de forma transversal e o deslocamento das partículas ocorre perpendicular à direção de propagação da onda mecânica. Assim, a transmissão de energia das ondas, se dá através da oscilação das partículas e esta perturbação é transmitida as partículas vizinhas, gerando uma variação da pressão no meio, ocasionado pela compressão e rarefação (HUMPHREY, 2006).

No ultrassom, as frequências de emissão de onda mais utilizada para fins terapêuticos, são as de 1 e 3 MHz. As ondas com frequência mais baixa (1MHz), penetram mais e são absorvidas por tecidos mais profundos com maior quantidade de colágeno e proteína, como ligamento, tendão, fáscia, cápsula articular e músculos, portanto, recomendada para tratamento de lesões profundas em músculos, tendões e articulações. Por outro lado, as ondas com frequência mais altas (3MHz), são absorvidas mais intensamente nos tecidos superficiais, sendo indicada para tratamento de lesões em tecidos cutâneos e adiposo (SPEED, 2001; WATSON, 2008).



**FIGURA 1.6** – Ondas sonoras de alta frequência (3MHz) e de baixa frequência (1MHz) (Fonte: <https://www.medicofisiatra.com.br/>)

As ondas ultrassônicas podem ser transmitidas de modo contínuo ou pulsado de acordo com o ciclo de trabalho. O ultrassom pulsado é composto por ciclos ON/OFF, que permite intervalos de pulso a fim de minimizar o efeito térmico gerado com a vibração das partículas no meio. Em contrapartida, no modo contínuo as ondas acústicas são transmitidas sem interrupções, resultando em aquecimento tecidual (UDDIN et al., 2021).

### 1.5.3.2 Efeitos Físico do Ultrassom no Tecido Biológico

Os efeitos físicos do ultrassom nos tecidos podem ser classificados como térmicos e não térmicos, de acordo com o modo de emissão da onda se contínuo ou pulsado, embora nem sempre estes efeitos ocorram de forma isolada.

No modo de emissão contínuo, o efeito térmico se deve a constante vibração e atrito das moléculas teciduais, levando ao aumento da taxa metabólica do tecido o que promove um aumento temporário da extensibilidade das fibras de colágeno como os tendões, ligamentos e cápsulas articulares e aumento da circulação ocasionando redução da dor, espasmo muscular, e cicatrização tecidual (SPEED, 2001).

Em contrapartida, no modo pulsado o efeito térmico é reduzido, devido aos intervalos de pulso e seu efeito terapêutico se deve aos fenômenos de cavitação estável e microfluxo acústico. Na cavitação estável, as microbolhas formadas pela passagem das ondas ultrassônicas, oscilam em um feixe estável, aumentando e diminuindo seu volume de acordo com a pressão de campo (TER HAAR et al., 1982), podendo alterar a estrutura, função e permeabilidade das

membranas celular para os íons cálcio e sódio, promovendo um aumento da síntese de proteínas (SPEED, 2001), induzindo efeitos fisiológicos como reparo tecidual, redução da dor e controle da inflamação (LIN et al., 2016).

Além da cavitação, o microfluxo acústico também pode afetar a atividade celular, pois o movimento unilateral dos fluidos promovidos pela onda ultrassônica, altera a posição da partícula intra e extracelular, facilitando a difusão através da membrana celular. Tal fato pode acelerar a síntese e a secreção celular, contribuindo para o processo de reparo tecidual (DYSON, 1987).

Neste contexto, vários estudos sugerem a ativação celular pelas ondas mecânicas do ultrassom pulsado. JANG et al (2014) observaram que o ultrassom pulsado, induziu a migração de células progenitoras condrogênicas para o local da lesão, sugerindo que ele pode ser utilizado para promover a cicatrização da cartilagem e prevenir o aparecimento de osteoartrite. Com relação à inflamação, NAKAMURA et al (2011) obtiveram uma redução significativa de danos e lesões histológicas, assim como redução de células positivas para Cox-2; DA SILVA JR et al (2017) observaram que o ultrassom pulsado é capaz de modular a ocorrência de células pró-inflamatórias, como reduzir a presença de macrófagos inflamatórios e neutrófilos na fase aguda da lesão, bem como aumentar a presença de macrófagos reparadores no período de cicatrização e ZHANG et al (2020) mostraram que o ultrassom pulsado inibiu a produção de IL1B/IL-1 $\beta$  (interleucina 1 beta) in vitro e in vivo em macrófago, o que pode contribuir para o tratamento da sinovite. Dessa forma, o ultrassom pulsado, com sua ação mecânica nas células, é capaz não só de atuar como estimulador regenerativo, mas também modular a inflamação sinovial (NAKAMURA et al., 2011; DE LUCAS et al., 2020).

#### **1.5.4 Terapia Conjugada de Laser de Baixa Potência e Ultrassom**

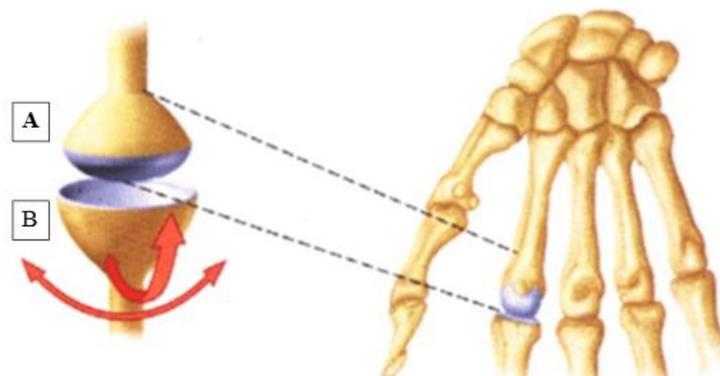
Considerando a presença de dor decorrente da sinovite crônica nas articulações dos dedos das mãos na artrite reumatoide, o Laser de Baixa Potencia conjugado ao Ultrassom terapêutico, podem atuar como coadjuvante no controle dos sintomas álgicos, dado a contribuição terapêutica de ambas as terapias na dor em processos inflamatórios.

Na prática clínica é comum o uso de várias modalidades terapêuticas, visando a restauração da homeostase do tecido lesionado, permitindo o retorno funcional da região acometida. A várias décadas o ultrassom terapêutico e a Laserterapia, tem sido aplicado isoladamente, para induzir vários efeitos fisiológicos, resultando no controle do processo inflamatório, da dor e redução de edema (MILLER et al., 2012; LANGELLA et al., 2018).

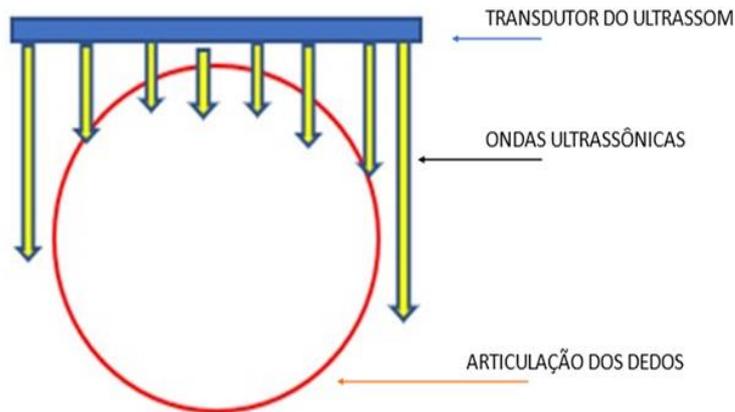
Com o avanço tecnológico, novos equipamentos estão sendo desenvolvidos na área médica e conjugar duas terapias num único equipamento já é uma realidade. A conjugação de terapias permite que ambas atuem simultaneamente durante a aplicação do tratamento, potencializando a ação terapêutica no tecido lesionado. Pesquisas realizadas com a terapia conjunta Laser e Ultrassom, estão apresentando resultados promissores na analgesia em doenças crônicas, como osteoartrite em mãos (PAOLILLO et al., 2014; DE SOUZA SIMÃO et al., 2018), osteoartrite em joelhos (PAOLILLO et al., 2018) e fibromialgia (JUNIOR et al., 2020).

Em decorrência da terapia conjugada ser composta por terapias distintas, Laser e Ultrassom, a escolha dos parâmetros de aplicação referente a cada recurso é fundamental para a sinergia do efeito terapêutico no tecido biológico. Mais especificamente a ação terapêutica do Ultrassom, depende da integração de parâmetros como intensidade, frequência, ondas contínuas ou pulsadas, tempo de irradiação (KIRÁLY et al., 2017) além do meio de contato e da técnica de aplicação, o que permite a transmissão da onda ultrassônica para o tecido sem grandes perdas (WATSON, 2008).

A escolha da técnica de aplicação depende da área a ser tratada. Superfícies lisas permitem um bom acoplamento do transdutor do Ultrassom na pele, facilitando a utilização de meios de contato como gel ou pomadas. Por outro lado, superfícies irregulares, como as pequenas articulações dos dedos das mãos (figura 1.7), em que há presença de irregularidades ósseas e relevos anatômicos, o acoplamento do transdutor na pele fica prejudicado (figura 1.8), possivelmente comprometendo a entrega da dose terapêutica pretendida ao tecido (MARDEGAN & GUIRRO, 2005).



**FIGURA 1.7** – Articulação do dedo tipo Gínglimo. Em A mostra a parte convexa articular; em B mostra a parte concava articular. (Fonte: adaptado de researchgate.net)



**FIGURA 1.8** - Esquema da distribuição das ondas ultrassônicas na articulação interfalangeana do dedo da mão. (Fonte autor)

Diante disso, o objetivo da presente pesquisa foi realizar a análise comparativa de técnicas de aplicação da terapia conjugada de Laser e Ultrassom nas pequenas articulações dos dedos da mão, favorecendo maior entendimento do aproveitamento terapêutico das ondas do Ultrassom emitidas pelo transdutor, bem como a propagação do feixe do Laser no meio, para o tratamento antiálgico das pequenas articulações dos dedos das mãos na artrite reumatoide.

## 1.6 - Objetivo Geral

Analisar o efeito antiálgico de métodos distintos e comparativos, aplicando a terapia conjugada de Laser e Ultrassom nas pequenas articulações dos dedos das mãos na artrite reumatóide.

## Capítulo 2 - Materiais e Métodos

### 2.1 Composição da Amostra

A presente pesquisa, foi aprovada pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos, São Paulo, Brasil (CAAE 48879821.1.0000.8148). Todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Para se voluntariar a pesquisa, foi realizada uma chamada pública nos meios de comunicação. As voluntárias que se inscreveram, passaram por triagem e foram selecionadas 40 participantes do sexo feminino, com idade entre 40 e 80 anos, sem restrição de raça, etnia, religião, profissão ou nível sócio-econômico-cultural, para a realização de uma pesquisa clínica, para tratamento da dor nas pequenas articulações dos dedos das mãos na artrite reumatóide. A pesquisa foi realizada nas dependências da Unidade de Terapia Fotodinâmica na Santa Casa de São Carlos, São Paulo em parceria com o Instituto de Física da Universidade de São Paulo, de São Carlos (IFSC – USP).

Foram incluídas na presente pesquisa, mulheres com diagnóstico médico de artrite reumatóide a pelo menos um ano, que estavam na fase de exacerbação da dor nas articulações interfalangeanas proximal e também apresentavam dor nas articulações interfalangeanas distal de ambas as mãos. Apesar das articulações interfalangeanas proximal serem acometidas com maior frequência, foram incluídas no estudo mulheres que também apresentavam dor nas articulações interfalangeanas distais, embora esta condição seja pouco frequente. Além disso, as voluntárias faziam uso de fármacos prescritos pelo médico para o controle da doença.



**Figura 2.1.** Articulações interfalangeanas acometidas pela Artrite Reumatóide (Fonte: Banco de imagem do autor)

Foram excluídas as voluntárias que apresentaram sinais e sintomas de qualquer transtorno neurológico, doença cardíaca, trombose, câncer, além daquelas que estavam frequentando

serviços multiprofissionais para abordagem da dor crônica ou que tinham diagnóstico médico de outras patologias na mão, como síndrome do túnel do carpo e osteoartrose nas articulações interfalangeanas dos dedos das mãos.

## **2.2 Instrumentos da pesquisa**

Os instrumentos utilizados na presente pesquisa foram o Questionário de dor de McGill, Algômetro Digital, equipamento RECUPERO® e RECOVER® e uma cuba metálica.

### **2.2.1 Questionário de dor de McGill**

O conceito atual de dor revisado pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) designa a dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” abrangendo, portanto, toda a complexidade do seu conceito (RAJA et al., 2020).

O Questionário de Dor McGill é um questionário para avaliação multidimensional da dor, que mede as diferentes qualidades da experiência subjetiva da dor crônica, permitindo mensurar clinicamente a sensação da dor e com isso, obter informações úteis que norteiam a conduta terapêutica, quanto a resposta do paciente frente ao tratamento (CHILDS, PIVA, FRITZ, 2005).

No Questionário de dor de McGill a dor é avaliada através de descritores (palavras) que o paciente escolhe para expressá-la e são divididos em quatro grupos: sensorial-discriminativo, afetivo motivacional, avaliativo cognitivo e miscelânea. Os subgrupos de 1 a 10, refere-se ao grupo de descritores relacionados as características sensoriais-discriminativas, como as propriedades mecânicas, térmicas e espaciais da dor; os subgrupos de 11 a 15 contem descritores referentes ao grupo afetivo-emocional, relacionados a dimensão afetiva quanto ao medo, tensão e respostas neurovegetativas; o subgrupo 16, compõe o grupo cognitivo-avaliativo, permitindo a expressão global da experiência dolorosa; por fim, os subgrupos 17 a 20 compreendem os itens miscelânea.

Em cada subgrupo há de 2 a 5 palavras qualitativamente similares, mas diferentes em magnitude. Para cada palavra há um número que varia de 1 a 5, de acordo com a quantidade de palavras naquele subgrupo e que indica a intensidade da dor. O paciente escolhe apenas uma palavra em cada subgrupo que caracteriza sua dor e se não houver nenhuma palavra, nada será contabilizado neste subgrupo.

A partir do questionário de dor de McGill, pode-se chegar às seguintes medidas: número de descritores escolhidos e índice de dor. Na presente pesquisa, foi utilizado o índice de dor que

é um índice obtido através da somatória dos valores de intensidade dos descritores escolhidos, sendo que o valor máximo é de 77. Assim, quanto maior o valor do índice de dor, maior a experiência da dor e quanto menor o índice de dor, menor a experiência de dor.

Na presente pesquisa, foi utilizada a versão traduzida e adaptada por VAROLI; PEDRAZZI (2006), que validaram o McGill Pain Questionnaire, para sua utilização como instrumento de mensuração da dor no português do Brasil, que se encontra no ANEXO I.

## 2.2.2 Algômetro Digital

Embora a dor seja um experiência multidimensional englobando os aspectos sensoriais e emocionais, a hiperalgesia mediada pela inflamação, pode ser detectada por algometria de pressão (STAUSHOLM et al. 2022), cuja técnica permite detectar, através de estímulos físicos (pressão sobre os nociceptores), a capacidade de percepção e tolerância à dor frente a uma lesão real nos tecidos biológicos (BUCHANAN, MIDGLEY, 1987).

Diante do exposto, para graduar o limiar da dor articular, foi utilizado o Algômetro digital portátil Wagner FIDX Instruments (EUA) (figura 2.2). O aparelho possui uma haste de 12 cm, onde foi fixado uma ponteira emborrachada de superfície plana de 1 cm<sup>2</sup>. A força foi aplicada para fornecer um aumento constante na pressão e as pontuações do Algômetro foram declaradas em Kgf /cm<sup>2</sup> em todos os resultados obtidos.



FIGURA 2.2. Algômetro Digital (Fonte: Banco de imagem do autor)

### 2.2.3 Equipamento para Terapia Conjugada

O equipamento utilizado na pesquisa é comercialmente denominado RECUPERO®, foi projetado pela empresa MMOptics, São Carlos, São Paulo, Brasil e por ela fabricado (figura 2.3). Ele conjuga o Laser de Baixa Potência e o Ultrassom terapêutico, permitindo o uso isolado do Ultrassom ou este combinado com os Lasers, ambos conjugados na mesma peça de mão. A peça de mão é de metal e possui uma base de acrílico, através da qual é emitida uma luz guia e uma região central metálica, onde está localizado o transdutor do ultrassom (PZT) com área efetiva de radiação (ERA) 2,6cm<sup>2</sup> e no centro da região metálica, há um orifício de abertura, 0,0176 cm<sup>2</sup>, para a saída dos Lasers de baixa potência (figuras 2.4 e 2.5)

No equipamento o Ultrassom emite ondas mecânicas com frequência de 1MHz e 3MHz que podem ser produzidas de forma contínua ou pulsada, com frequência do modo pulsado (US) 16Hz, 48Hz ou 100Hz, com ciclo de trabalho 50% e pode ser utilizado simultaneamente com os lasers. Além disso, o equipamento possui um temporizador que permite escolher o tempo de aplicação que é contado regressivamente, emitindo um bip ao término do tempo de aplicação.

O equipamento possui dois lasers que irradia o comprimento de onda visível vermelho (660nm) e o infravermelho próximo (808nm), com uma potência fixa em torno de 100mW, operando em modo contínuo, podendo os comprimentos de onda serem ligados individualmente.



**Figura 2.3** - Equipamento para terapia conjugada Laser de Baixa Potência e Ultrassom (Fonte: Banco de imagem do autor).



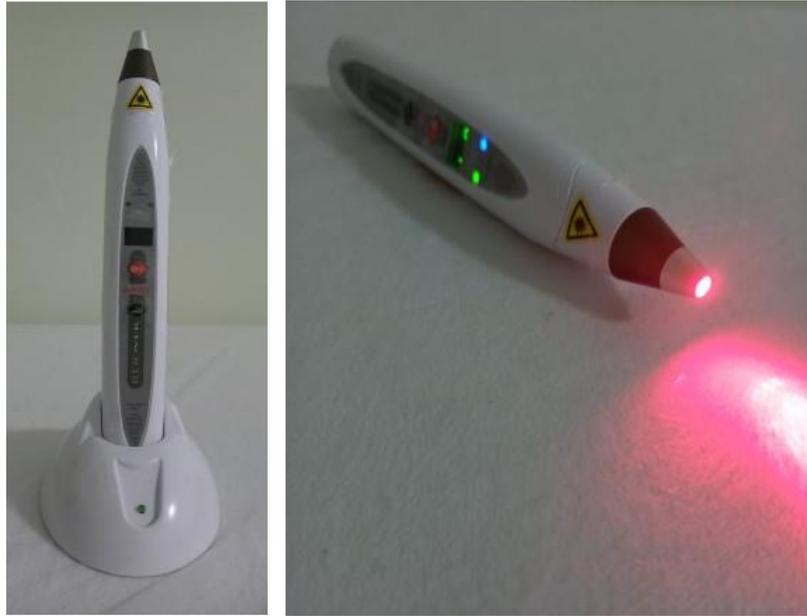
**FIGURA 2.4** – Peça de mão da terapia conjugada, possui uma região metálica que corresponde ao transdutor do ultrassom e um orifício central de saída dos Lasers (Fonte: Banco de imagem do autor).



**FIGURA 2.5** – Peça de mão da terapia conjugada, emitindo o feixe do Laser através do orifício central (Fonte: Banco de imagem do autor).

## 2.2.4 Equipamento para Laserterapia

O equipamento utilizado na pesquisa é comercialmente denominado RECOVER®, foi projetado pela empresa MMOptics, São Carlos, São Paulo, Brasil e por ela fabricado (figura 2.6). A caneta possui um bico com área de saída do feixe Laser de  $0,03 \text{ cm}^2$  emitindo nos comprimentos de onda visível vermelho (660nm) e o infravermelho próximo (808nm), com uma potência fixa em torno de 100mW.



**FIGURA 2.6** Equipamento para Laserterapia de Baixa Potência (Fonte: Banco de imagem do autor)

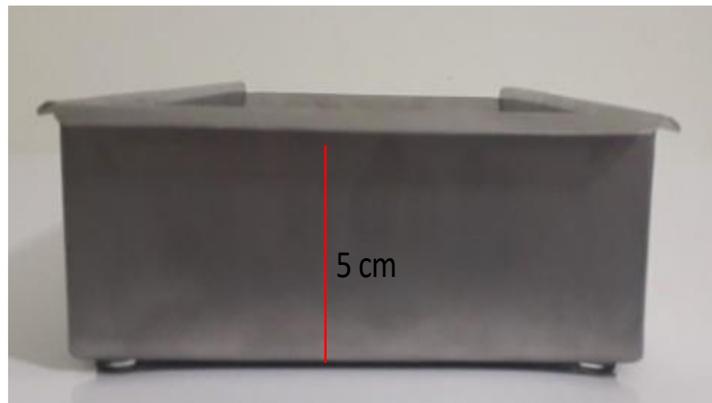
### **2.2.5 Protótipo da Cuba**

O protótipo da cuba foi desenvolvido pelo Instituto de Física da Universidade de São Paulo em São Carlos, possui estrutura metálica, projetada com uma inclinação de  $20^\circ$  em relação à superfície, para o repouso do antebraço e punho, seguido de uma parte plana para o apoio da palma da mão, permitindo o conforto do braço e da mão do paciente durante a aplicação do tratamento. A estrutura da cuba possui dimensão de 32cm de comprimento e 5 cm de altura e na região interna a inclinação mede 13 cm de comprimento para apoio do punho e antebraço (Figuras 2.7, 2.8, 2.9).

A cuba foi utilizada para o tratamento das pequenas articulações dos dedos das mãos com a técnica subaquática, com intuito de minimizar as perdas das ondas ultrassônicas em decorrência da dificuldade de acoplamento do transdutor nestas articulações, o que poderá favorecer maior aproveitamento das ondas do ultrassom no tratamento.



**FIGURA 2.7** Medida do comprimento e do ângulo de inclinação do protótipo da cuba metálica (Fonte: Banco de imagem do autor)



**FIGURA 2.8** - Medida da altura do protótipo da cuba metálica (Fonte: Banco de imagem do autor)



**FIGURA 2.9** - Medida da inclinação interna do protótipo da cuba metálica (Fonte: Banco de imagem do autor)

A presente pesquisa clínica foi desenvolvida na Unidade de Terapia Fotodinâmica, após a aprovação do Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos, São Paulo, Brasil (CAAE 48879821.1.0000.8148).

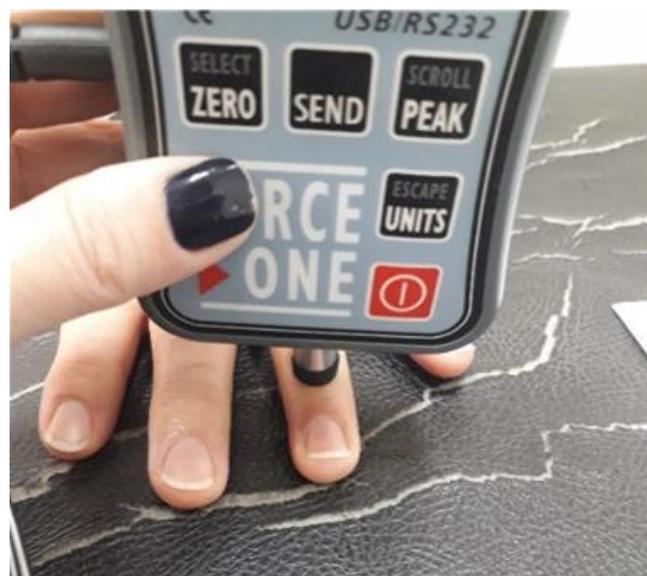
Na triagem foram coletados os dados pessoais e a anamnese sendo as voluntárias questionadas quanto a queixa principal, história da moléstia atual e pregressa, história familiar e tratamento medicamentoso e físico realizados. Após a triagem, foram selecionadas 40 voluntárias que se enquadraram nos critérios de inclusão da pesquisa.

As voluntárias selecionadas foram avaliadas quanto aos aspectos da dor antes e após oito aplicações do tratamento. Primeiramente responderam ao Questionário de dor de McGill, onde escolheram e assinalaram uma palavra de cada subgrupo compreendendo os subgrupos sensoriais-discriminativas, afetivo-emocional, cognitivo-avaliativo e miscelânea, para descrever a sua dor. A somatória dos valores de intensidade dos descritores escolhidos, originou o índice de dor que foi analisado estatisticamente.

Para a realização da algometria, foi utilizado o Algômetro digital portátil e as regiões testadas incluíram os aspectos dorsais de todas as articulações interfalangeanas proximal e distal de cada dedo de ambas as mãos. As voluntárias foram solicitadas a colocar uma mão por vez sobre a mesa, o algômetro foi zerado e a algometria iniciada colocando a sonda de borracha perpendicular sobre pele, no aspecto dorsal de cada articulação interfalangeanas proximal e distal da mão a ser aferida. Após o posicionamento da sonda de borracha, uma força foi aplicada com um aumento constante na pressão. As voluntárias foram orientadas a dizer “pare” quando experimentaram a primeira sensação desagradável de dor (percepção dolorosa). Imediatamente após esta informação, o estímulo foi interrompido e o valor registrados em Kgf / cm<sup>2</sup>. As articulações foram examinadas três vezes em sucessão, com um intervalo 20s entre cada aplicação, impedindo a soma temporal. Após a realização das três leituras, a média das duas últimas foi calculada, obtendo um valor correspondente ao limiar de dor a pressão. Estas medidas foram realizadas antes e após oito aplicações do tratamento e a média das medidas de cada articulação avaliada foi analisada estatisticamente.



**FIGURA 2.10.** Posicionamento do algômetro na articulação interfalangeana proximal (Fonte: Banco de imagem do autor)



**FIGURA 2.11-** Posicionamento do algômetro na articulação interfalangeana distal (Fonte: Banco de imagem do autor)

As voluntárias foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos e receberam a aplicação do tratamento duas vezes por semana, sequencialmente, totalizando oito aplicações. A pesquisa foi dividida em duas fases sendo que cada grupo recebeu a aplicação de um método de tratamento com a finalidade de serem analisados comparativamente. A primeira fase foi composta pelos grupos sem uso da cuba a saber: Laser isolado, Ultrassom isolado e conjugados Laser e Ultrassom e a segunda fase foi composta por um grupo conjugado Laser e Ultrassom com uso da cuba. Todos os grupos estão descritos a seguir:

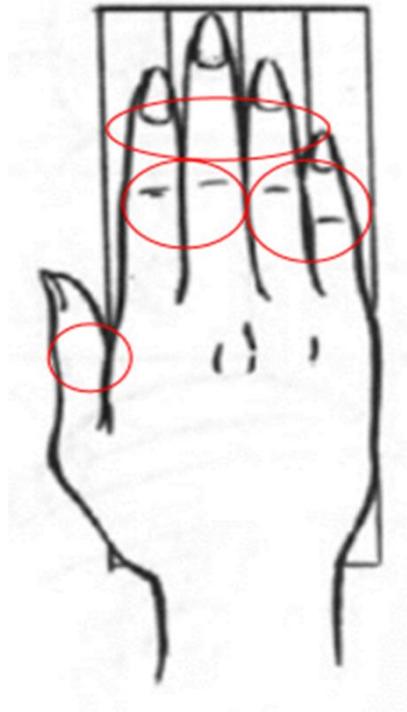
Grupo Laser (n=10): receberam tratamento com o Laser, sem uso da cuba, com utilização de gel como interface de contato entre a ponteira e a pele.

Grupo Ultrassom (n=10): receberam tratamento com o Ultrassom, sem uso da cuba, com utilização de gel como interface de contato entre o transdutor do ultrassom e a pele.

Grupo Conjugado sem cuba (n=10): receberam tratamento conjugado Laser e Ultrassom, sem uso da cuba, com utilização de gel como interface de contato entre o transdutor do Ultrassom e a pele.

Grupo Conjugado com cuba (n=10): receberam tratamento conjugado Laser e Ultrassom, com uso da cuba, com utilização de água como interface de contato entre o transdutor do Ultrassom e a pele.

Os locais de aplicação da terapia foram os aspectos dorsal das articulações interfalangeanas proximal e distal dos cinco dedos das mãos, totalizando 4 pontos por mão (figura 2.12).



**FIGURA 2.12** Pontos de aplicação da terapia nas articulações interfalangeanas proximais e distais da mão.

Os parâmetros do Ultrassom e do Laser ajustados no equipamento e utilizados na presente pesquisa clínica com os quatro grupos analisados foram: Ultrassom com frequência de 1MHz, intensidade 0,5 W/cm<sup>2</sup>, Frequência do modo pulsado 100Hz com ciclo de trabalho 50%, potência 1.30 W e tempo 3 minutos por ponto; Laser com modo de emissão contínuo, potência

óptica de saída de cada Laser 100mW, comprimentos de onda 660 nm e 808 nm, tempo 3 minutos por ponto.

O tempo de aplicação da terapia foi calculado dividindo a área a ser tratada 9 cm<sup>2</sup> pela Área de Radiação Efetiva 2,6 cm<sup>2</sup>, resultando em 3 minutos de aplicação por ponto, totalizando 12 minutos de aplicação em cada mão. Como foi realizado o cálculo do tempo de aplicação da terapia Ultrassom, o tempo de aplicação do Laser também foi de 3 minutos por ponto no tratamento do grupo conjugado e isolado. Assim, a dose ou densidade de energia entregue pelo Laser por área foi de 33,3 J/cm<sup>2</sup>. As equações mostram o cálculo da densidade de energia que corresponde a distribuição de energia por área entregue ao tecido com a aplicação do Laser (ENWEMEKA, 2006).

$$\text{Energia} = \text{potência} \times \text{tempo (J)}$$

$$\text{Densidade de energia} = \text{energia/área (J/cm}^2\text{)}$$

## **2.3 Fases da Pesquisa Clínica**

### **2.3.1 Primeira Fase da Pesquisa**

A primeira fase da pesquisa foi realizada para verificar qual recurso de tratamento mostraria melhores resultados como tratamento antiálgico nas pequenas articulações dos dedos das mãos na artrite reumatóide. Foi realizado tratamento com a terapia conjugada Laser e Ultrassom e as terapias Laser e Ultrassom isolados, sem uso da cuba.

Grupo Laser isolado sem cuba (n=10) A paciente foi solicitada a colocar uma mão sobre uma toalha de papel descartável que se encontrava sobre a mesa e manter os dedos aduzidos. Posteriormente, foi depositado gel de contato sobre as articulações interfalangeanas proximal e distal dos dedos das mãos. Em seguida os seguintes parâmetros foram programados no equipamento: comprimento de onda 808 nm e 660nm, modo de emissão contínuo, com potência de 100 mW. O equipamento foi ligado e imediatamente a ponteira foi posta em contato com a pele, posicionada perpendicular as articulações. A aplicação foi realizada com movimentos circulares, contínuos, lentos e suaves, 3 minutos em cada ponto, totalizando 12 minutos, programados e contados regressivamente no equipamento, que emite um sinal sonoro ao final do tempo programado.



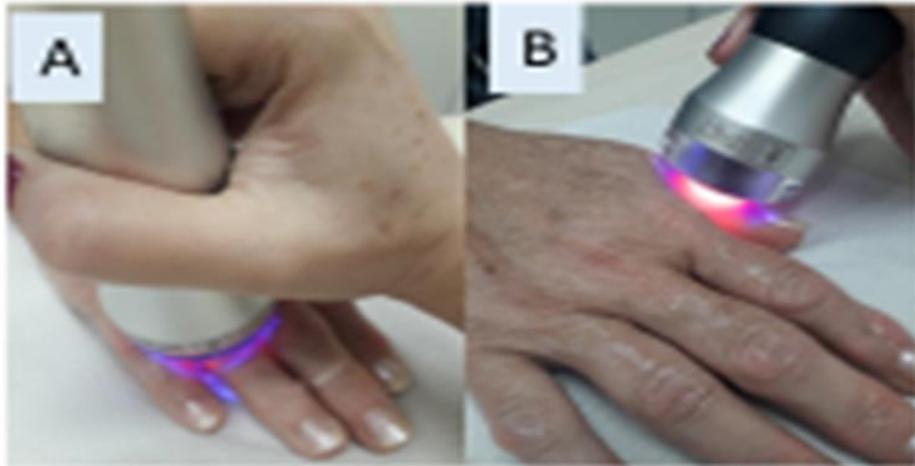
**FIGURA 2.13** Aplicação da terapia Laser isolado sem a cuba no aspecto dorsal da articulação interfalangeana proximal do quinto dedo da mão. (Fonte: Banco de imagem do autor)

Grupo Ultrassom isolado sem cuba (n=10): A paciente foi solicitada a colocar uma mão sobre uma toalha de papel descartável que se encontrava sobre a mesa e manter os dedos aduzidos. Posteriormente, foi depositado gel de contato sobre as articulações interfalangeanas proximal e distal dos dedos das mãos. Em seguida os seguintes parâmetros foram programados no equipamento: frequência 1 MHz, intensidade de  $0,5 \text{ W/cm}^2$ , modo pulsado 100Hz com ciclo de trabalho 50%, Potência 1.30 W e tempo 3 minutos. O equipamento foi ligado e imediatamente o transdutor do ultrassom foi posto em contato com a pele e a peça de mão posicionada perpendicular as articulações. A aplicação foi realizada com movimentos circulares, contínuos, lentos e suaves, 3 minutos em cada ponto, totalizando 12 minutos, programados e contados regressivamente emitindo um sinal sonoro ao final do tempo programado.



**FIGURA 2.14** Aplicação da terapia Ultrassom isolado sem a cuba nos aspectos dorsal das articulações interfalangeanas proximal dos dedos da mão. (Fonte: Banco de imagem do autor)

Grupo Conjugados sem cuba (n=10): A paciente foi solicitada a colocar uma mão sobre uma toalha de papel descartável que se encontrava sobre a mesa e manter os dedos aduzidos. Posteriormente, foi depositado gel de contato sobre as articulações interfalangeanas proximal e distal dos dedos das mãos. Em seguida os seguintes parâmetros foram programados no equipamento: Ultrassom com frequência 1 MHz, intensidade de  $0,5 \text{ W / cm}^2$ , modo pulsado 100Hz com ciclo de trabalho 50%, Potência 1.30 W e tempo 3 minutos e os parâmetros do Laser ajustados com comprimento de onda 808 nm e 660nm, modo de emissão contínuo, com potência de 100 mW. O equipamento foi ligado e imediatamente o transdutor foi posto em contato com a pele com a peça de mão posicionada perpendicular as articulações. A aplicação foi realizada com movimentos circulares, contínuos, lentos e suaves, 3 minutos em cada ponto, totalizando 12 minutos, programados e contados regressivamente emitindo um sinal sonoro ao final do tempo programado.



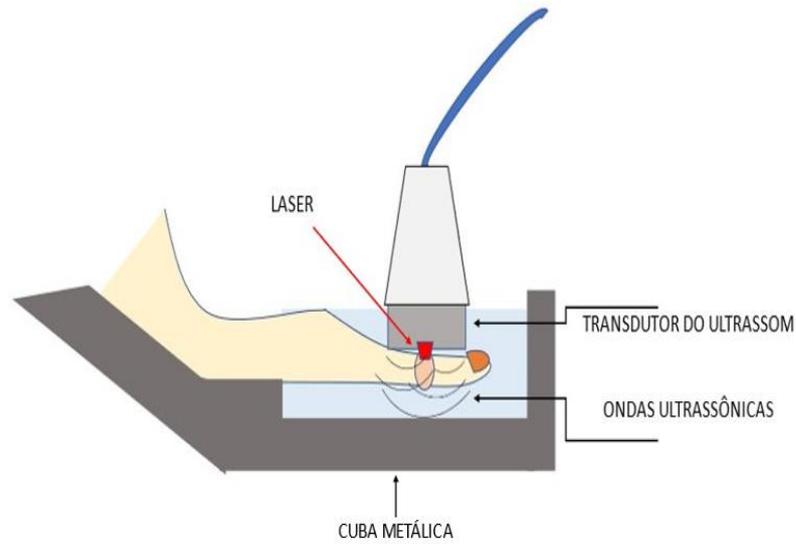
**FIGURA 2.15** Aplicação da terapia sem a cuba. Em A aplicação da terapia conjugada Laser e Ultrassom, nos aspectos dorsal da articulação interfalangeana proximal do quarto dedo da mão. Em B aplicação da terapia conjugada Laser e Ultrassom na articulação interfalangeana do primeiro dedo da mão. (Fonte: Banco de imagem do autor)

### 2.3.2 Segunda Fase da Pesquisa

Na segunda fase da pesquisa utilizou-se a terapia conjugada Laser e Ultrassom que mostrou ser o melhor recurso antiálgico para tratamento das pequenas articulações das mãos, de acordo com a primeira fase da pesquisa. A terapia conjugada foi aplicada com a técnica subaquática com uso da cuba, com intuito de melhorar o aproveitamento das ondas ultrassônicas, pois acredita-se que a aplicação da terapia conjugada sem a técnica subaquática, não há aproveitamento de 100% das ondas no tratamento.

Para analisar tal fato, dez voluntárias selecionadas aleatoriamente, compuseram o grupo em que aplicou-se o tratamento conjugado com uso da cuba, descrito a seguir:

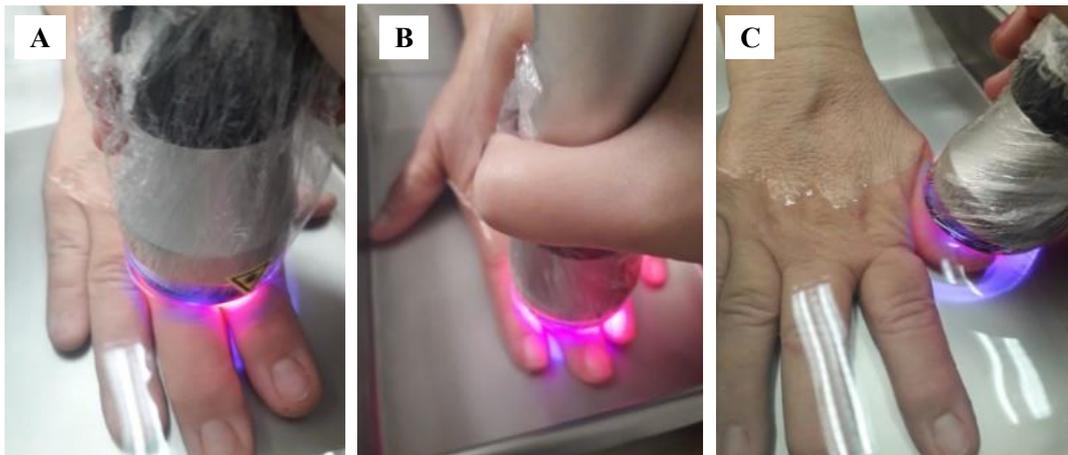
Grupo Conjugado com cuba (n=10): A paciente foi solicitada a colocar uma mão no interior da cuba, submergindo as articulações interfalangeanas proximais e distais dos dedos da mão (figura 2.17). Em seguida os seguintes parâmetros foram programados no equipamento: Ultrassom com frequência 1 MHz, intensidade de  $0,5 \text{ W / cm}^2$ , modo pulsado 100Hz com ciclo de trabalho 50%, Potência 1.30 W e tempo 3 minutos e os parâmetros do Laser ajustados com comprimento de onda 808 nm e 660nm, modo de emissão contínuo, com potência de 100 mW. O equipamento foi ligado e a porção acrílica da peça de mão foi submersa e o transdutor posto em contato perpendicularmente à pele que recobre as articulações. A aplicação foi realizada com movimentos circulares, contínuos, lentos e suaves, 3 minutos em cada ponto, totalizando 12 minutos, programados e contados regressivamente emitindo um sinal sonoro ao final do tempo programado (figura 2.18)



**FIGURA 2.16** – Técnica subaquática na articulação interfalangeana da mão, com uso da cuba. A figura mostra o transdutor do Ultrassom com a abertura do Laser na região central e as ondas do Laser e Ultrassom transmitidas para a articulação interfalangeana da mão, com destaque para as ondas do Ultrassom sendo retrasmismitidas para a articulação por estar submersa. (Fonte: autor)



**FIGURA 2.17**– Mão imersa na cuba com a água cobrindo as articulações interfalangeanas proximal e distal dos dedos da mão. (Fonte: Banco de imagem do autor)



**FIGURA 2.18** – Aplicação da terapia conjugada Laser e Ultrassom com a cuba. Em A aplicação da terapia conjugada nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos da mão. Em B aplicação da terapia conjugada nas articulações interfalangeanas distais dos dedos da mão. Em C aplicação da terapia conjugada na articulação interfalangeana do primeiro dedo da mão. (Fonte: Banco de imagem do autor)

## 2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos com o Questionário de dor de McGill e na Algometria por pressão foram analisados estatisticamente com o software Instat 3.0 para Windows 7 (Graph Pad, San Diego, CA, EUA, 1998). Todos os dados foram expressos em média e desvio padrão. A análise de Tukey-Kramer foi utilizada para verificar a existência de diferença significativa entre os grupos Laser, Ultrassom e conjugado Laser e Ultrassom. Posteriormente, foi utilizado o Teste t de Student para a comparação dos grupos conjugada com e sem a cuba. O nível de significância estatística utilizado foi de 5% em todas as análises.

## Capítulo 3 - RESULTADO

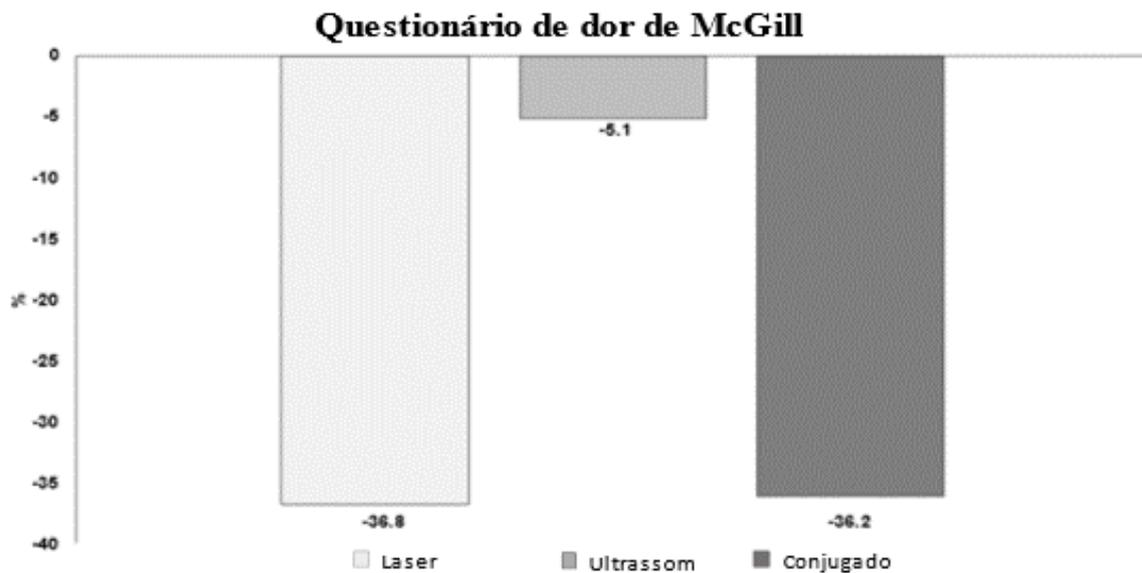
### 3.1 Resultados da Primeira Fase da Pesquisa

Após a conclusão do experimento clínico com o tratamento com Laser e Ultrassom isolados e Conjugados sem uso da cuba, analisamos e comparamos os resultados das distintas intervenções pré e pós oito sessões de tratamento, quanto a sintomatologia de dor em 30 voluntárias portadoras de artrite reumatóide em mãos.

Os resultados foram obtidos utilizando a média dos valores do índice de dor coletado através do Questionário de dor de McGill e da média dos valores do limiar de dor a pressão, nas articulações interfalangeanas proximais e distais obtidos com a Algometria.

### 3.1.1 Questionário de dor de McGill, nos grupos de tratamento sem a Cuba

Através do Questionário de dor de McGill, podemos analisar e comparar os dados referentes à evolução da dor nas articulações interfalangeanas proximal e distal das mãos, pré e pós oito sessões de tratamento com Laser, Ultrassom e Conjugado. Na figura 3.1 podemos observar as médias iniciais e finais quanto ao índice de dor de cada grupo de tratamento.



**Figura 3.1.** Evolução da dor nos grupos Laser e Ultrassom isolados e no grupo conjugado, de acordo com o Questionário de dor de McGill (VAROLI; PEDRAZZI, 2006), com valores expressos em percentual.

Na figura 3.1 observa-se redução da dor na comparação pré e pós oito sessões de intervenção no grupo Laser (-36,8) e uma redução similar da dor, na comparação do tratamento conjugado utilizado no estudo (-36,2). A comparação da dor pré e pós oito sessões de tratamento no grupo Ultrassom isolado, mostrou breve redução percentual (-5,1) porém distantes das demais comparações.

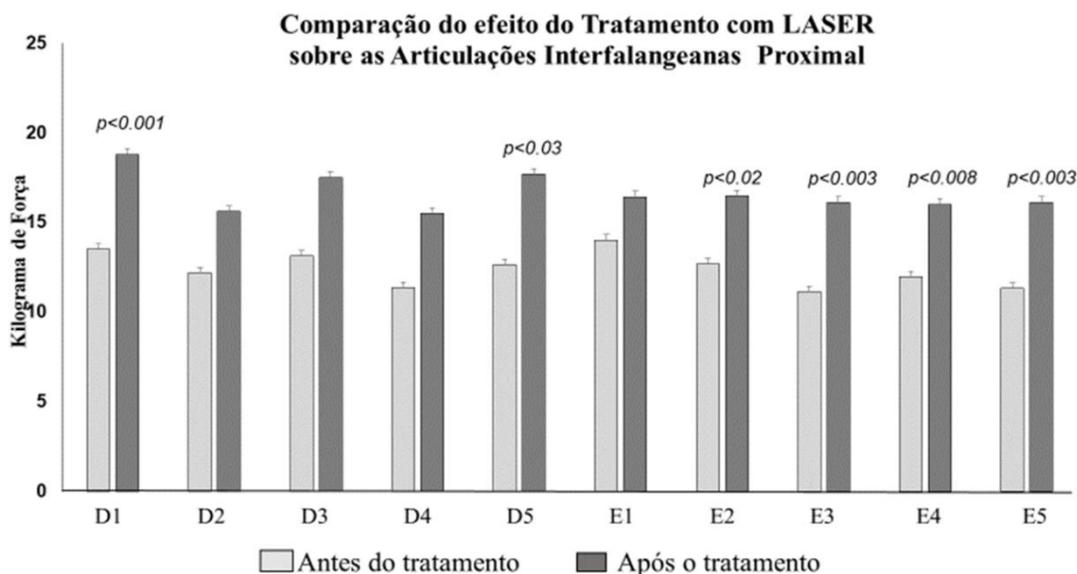
### 3.1.2 Limiar de dor a pressão nos grupos de tratamento sem a Cuba

Os valores do limiar de dor a pressão coletados com a algometria em cada articulação interfalangeana proximal e distal em ambas as mãos, permitiu analisar e comparar a evolução

da dor articular após oito sessões de tratamento com Laser e Ultrassom isolados e Conjugados, nas pacientes portadoras de artrite reumatoide.

### 3.1.2.1 Tratamento com Laser

Nas figuras 3.2 e 3.3 estão expressos a média dos valores do limiar de dor a pressão, obtidos com a algometria e sua significância estatística em cada articulação interfalangeanas proximal e distal de ambas as mãos, pré e pós oito sessões de tratamento com Laser, realizado nas dez voluntárias participantes do grupo.

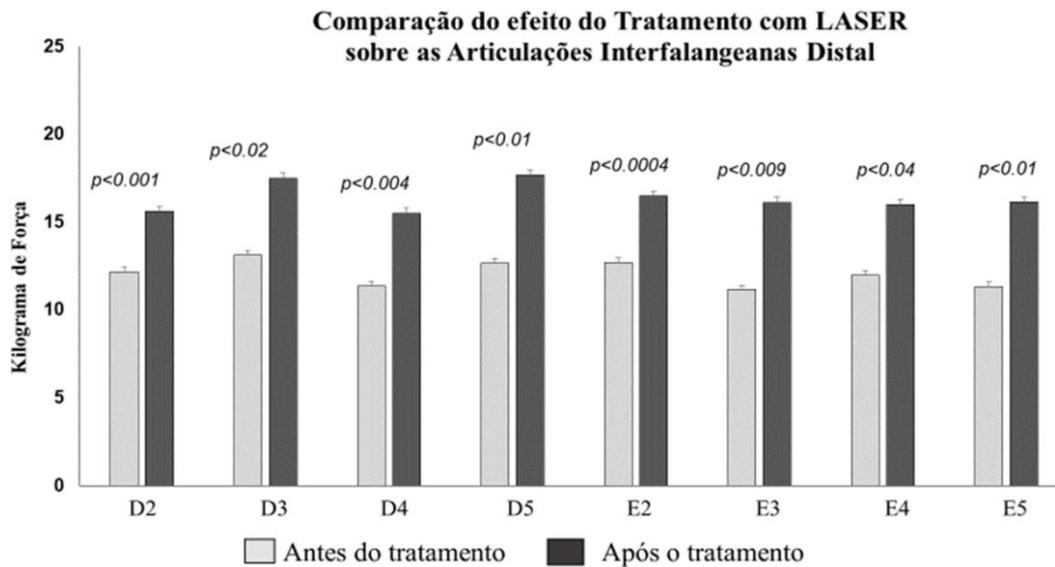


**Figura 3.2** Comparação do efeito do Laser na evolução da dor, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kg/cm<sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).

Na figura 3.2 comparando a evolução da dor pré e pós oito sessões de tratamento com a terapia Laser, observamos diferença estatisticamente significativa nas articulações interfalangeanas proximais em ambas as mãos, variando dentro do índice de significância  $p < 0,05$  em cada articulação.

Podemos verificar que na mão direita, a redução da dor foi estatisticamente significativa nas articulações interfalangeanas proximal do primeiro dedo ( $p < 0,001$ ) e do quinto dedo ( $p < 0,03$ ). Nas articulações interfalangeanas proximal do segundo, terceiro e quarto dedos não houve diferença estatisticamente significativa. Em relação a mão esquerda, a articulação interfalangeana proximal do primeiro dedo, não apresentou melhora estatisticamente significativa da dor. Em contrapartida, apresentaram melhora estatisticamente significativa as

articulações interfalangeanas proximal do segundo dedo ( $p < 0,02$ ), do terceiro dedo ( $p < 0,003$ ), do quarto dedos ( $p < 0,008$ ) e do quinto dedo ( $p < 0,003$ ).

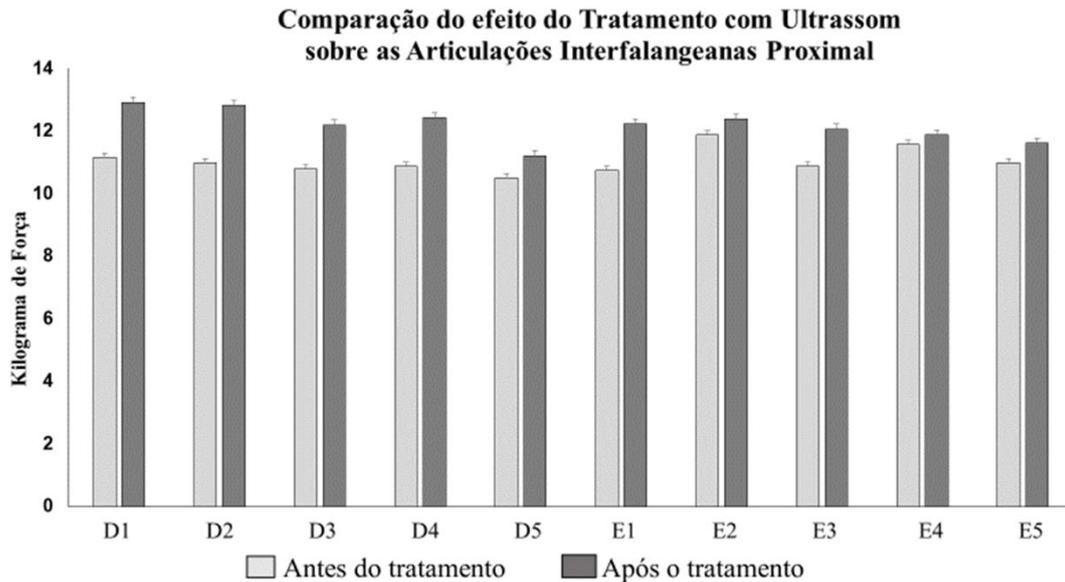


**Figura 3.3.** Comparação do efeito do Laser sobre a evolução da dor, nas articulações interfalangeanas distal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kg/cm<sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).

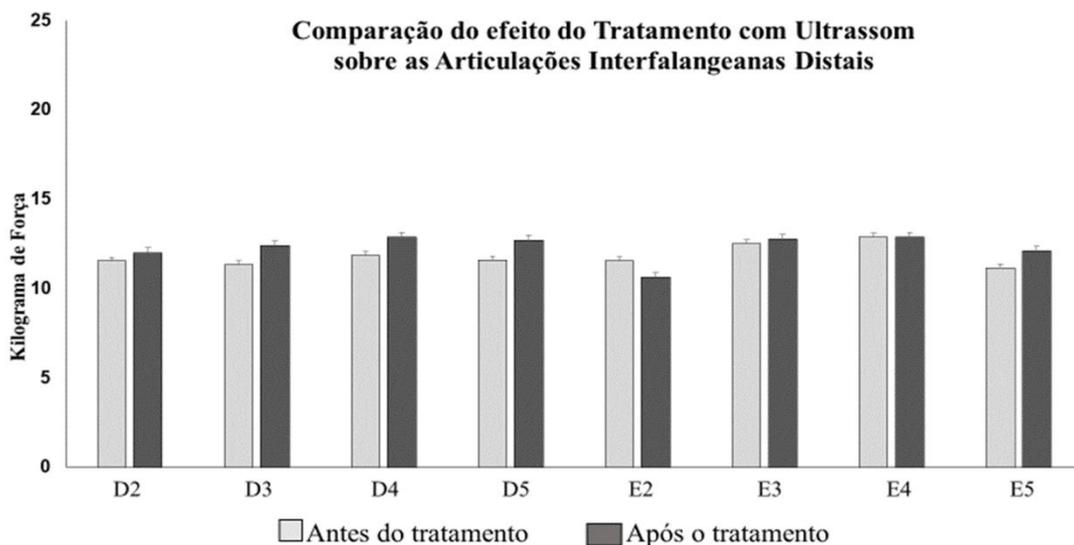
Na figura 3.3 comparando a evolução da dor pré e pós oito sessões de tratamento com a terapia Laser, observamos diferença estatisticamente significativa nas articulações interfalangeanas distais em ambas as mãos, variando dentro do índice de significância  $p < 0,05$  em cada articulação. Podemos observar que na mão direita, houve diferença estatisticamente significativa nas articulações interfalangeanas distal do segundo dedo ( $p < 0,001$ ), do terceiro dedo ( $p < 0,02$ ), do dedo quarto dedo ( $p < 0,004$ ) e do quinto dedo ( $p < 0,01$ ). Em relação a mão esquerda, apresentaram diferença estatisticamente significativa as articulações interfalangeanas distal do segundo dedo ( $p < 0,004$ ), do terceiro dedo ( $p < 0,009$ ), do quarto dedos ( $p < 0,04$ ) e do quinto dedo ( $p < 0,01$ ).

### 3.1.2.2 Tratamento com Ultrassom

Nas figuras 3.4 e 3.5 estão expressos a média dos valores do limiar de dor a pressão obtidos com a algometria e sua significância estatística em cada articulação interfalangeanas proximal e distal de ambas as mãos, pré e pós oito sessões de tratamento com Ultrassom, realizado nas dez voluntárias participantes do grupo.



**Figura 3.4** Comparação do efeito do Ultrassom sobre a evolução da dor, nas articulações interfalangeas proximal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kg/ cm<sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).

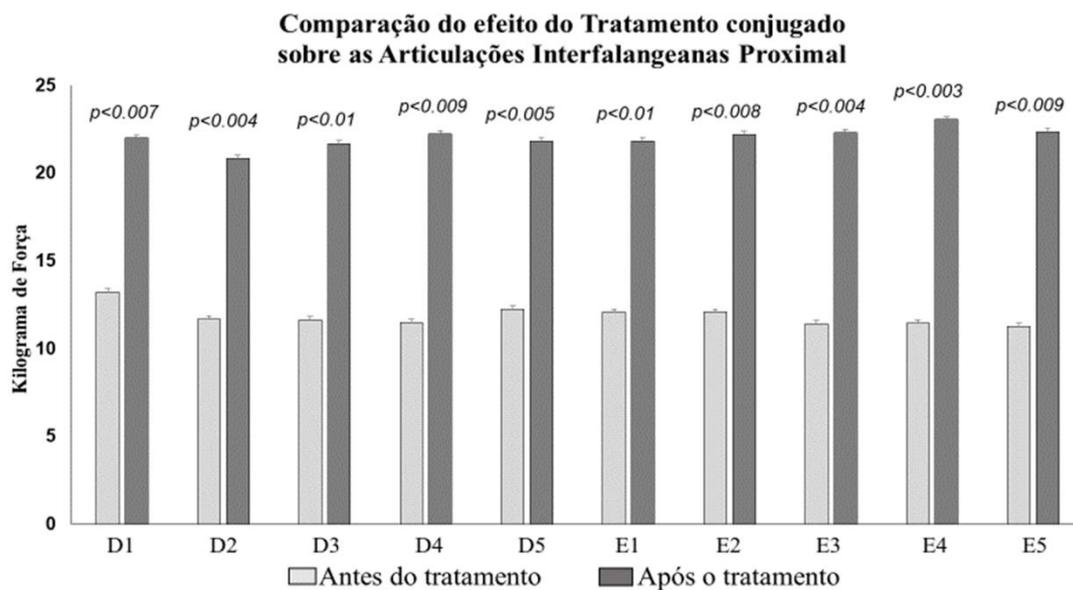


**Figura 3.5** Comparação do efeito do Ultrassom sobre a evolução da dor, nas articulações interfalangeas distal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kg/cm<sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).

Na figura 3.4 e 3.5 comparando pré e pós oito sessões de tratamento com Ultrassom, observamos redução da dor nas articulações interfalangeas proximais e distais em ambas as mãos, porém não foi estatisticamente significativa.

### 3.1.2.3 Tratamento Conjugado Laser e Ultrassom

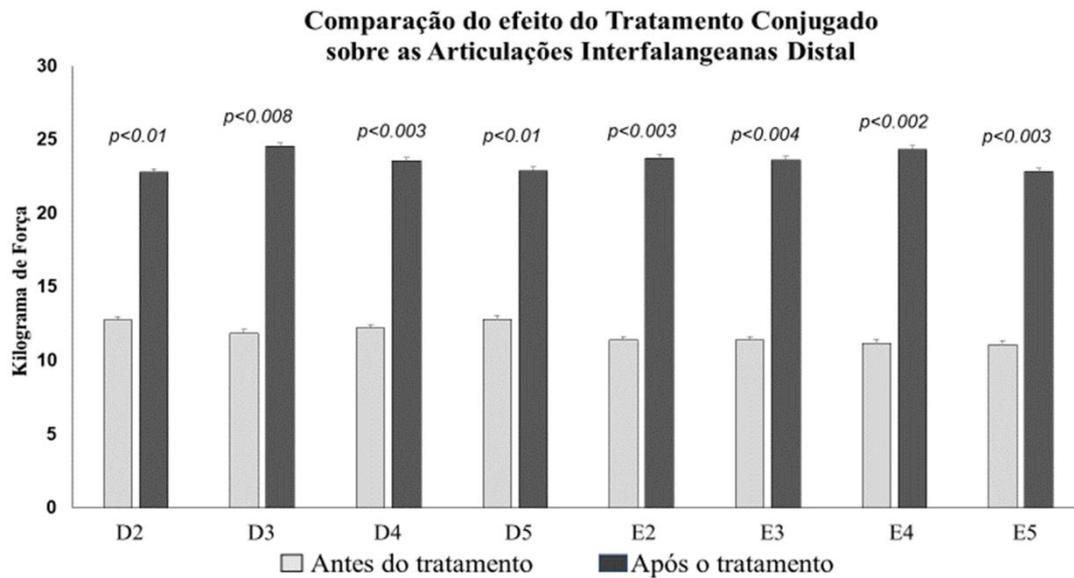
Nas figuras 3.6 e 3.7 estão expressos a média dos valores do limiar de dor a pressão obtidos com a algometria e sua significância estatística em cada articulação interfalangeanas proximal e distal de ambas as mãos, pré e pós oito sessões de tratamento com a terapia conjugada de Laser e Ultrassom, realizado nas dez voluntárias participantes do grupo.



**Figura 3.6.** Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser sobre a evolução da dor, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kg/cm<sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).

Na figura 3.6 comparando a evolução da dor pré e pós oito sessões de tratamento com a terapia Conjugada Laser e Ultrassom, observamos diferença estatisticamente significativa nas articulações interfalangeanas proximal em ambas as mãos, variando dentro do índice de significância  $p < 0,05$  em cada articulação.

Podemos observar que na mão direita, há diferença estatisticamente significativa nas articulações interfalangeanas proximal do primeiro dedo ( $p < 0,007$ ), do segundo dedo ( $p < 0,004$ ), do terceiro dedo ( $p < 0,01$ ), do quarto dedo ( $p < 0,009$ ) e do quinto dedo ( $p < 0,005$ ). Em relação a mão esquerda, há diferença estatisticamente significativa nas articulações interfalangeanas proximal do primeiro dedo ( $p < 0,01$ ), do segundo dedo ( $p < 0,008$ ), do terceiro dedo ( $p < 0,004$ ), do quarto dedo ( $p < 0,03$ ) e do quinto dedo ( $p < 0,009$ ).



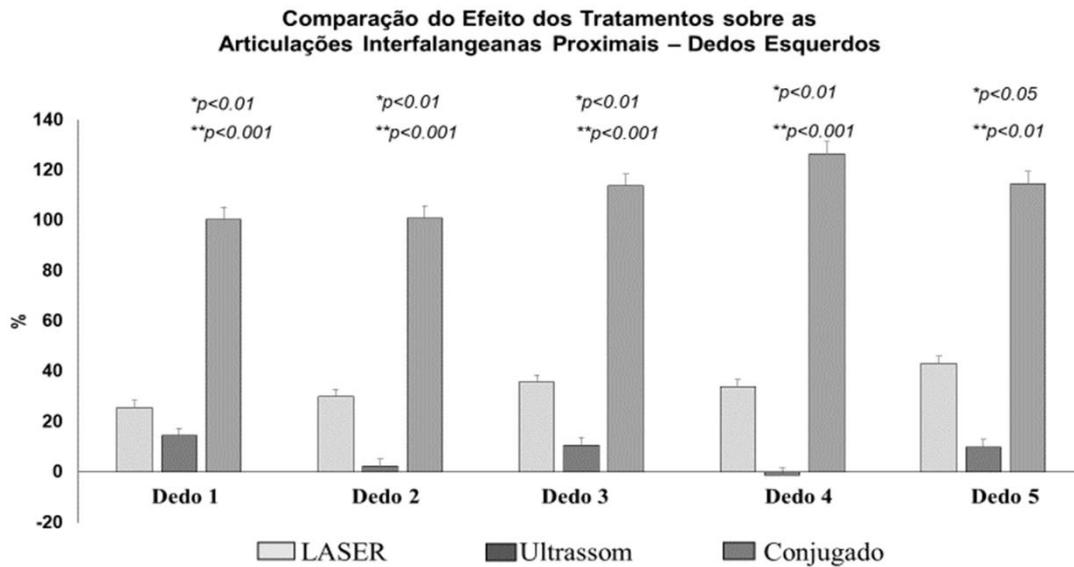
**Figura 3.7** Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser sobre a evolução da dor, nas articulações interfalangeas distal dos dedos das mãos direita e esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kgf/cm<sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).

Na figura 3.7 comparando pré e pós oito sessões de tratamento com a terapia Conjugada Laser e Ultrassom, observamos diferença estatisticamente significativa nas articulações interfalangeas distal em ambas as mãos, variando dentro do índice de significância  $p < 0,05$  em cada articulação.

Podemos observar na figura 3.7 diferença estatisticamente significativa nas articulações interfalangeas distais da mão direita sendo no segundo dedo ( $p < 0,01$ ), no terceiro dedo ( $p < 0,008$ ), no quarto dedo ( $p < 0,003$ ), no quinto dedo ( $p < 0,01$ ). Em relação a mão esquerda, apresentaram diferença estatisticamente significativa as articulações interfalangeas distal do segundo dedo ( $p < 0,003$ ), do terceiro dedo ( $p < 0,004$ ), do quarto dedo ( $p < 0,002$ ), do quinto dedo ( $p < 0,003$ ).

#### 3.1.2.4 Comparação do tratamento Ultrassom e Laser isolados com o tratamento Conjugado

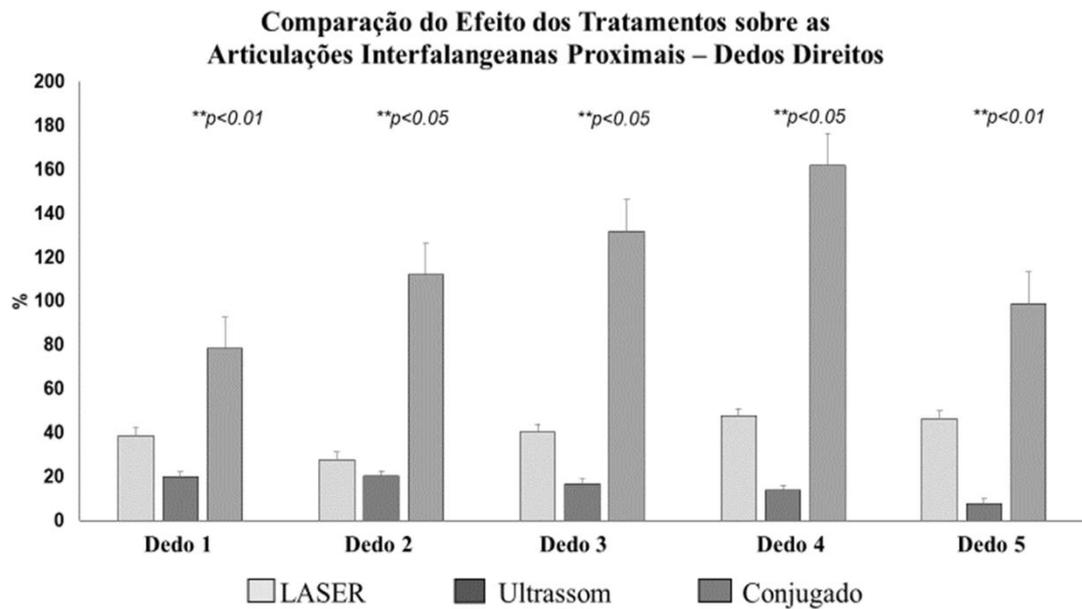
As figuras 3.8, 3.9, 3.10 e 3.11 mostram a significância estatística e os valores médios da evolução da dor nas articulações interfalangeas proximal das mãos esquerda e direita, pré e pós oito sessões comparando o tratamento conjugado com o laser e ultrassom isolados.



**Figura 3.8.** Comparação do tratamento conjugado ultrassom e laser com o tratamento ultrassom e Laser isolados, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos da mão esquerda. \* Comparação do tratamento Laser isolado com o tratamento conjugado \*\* Comparação do tratamento com o ultrassom isolado e o tratamento conjugado.

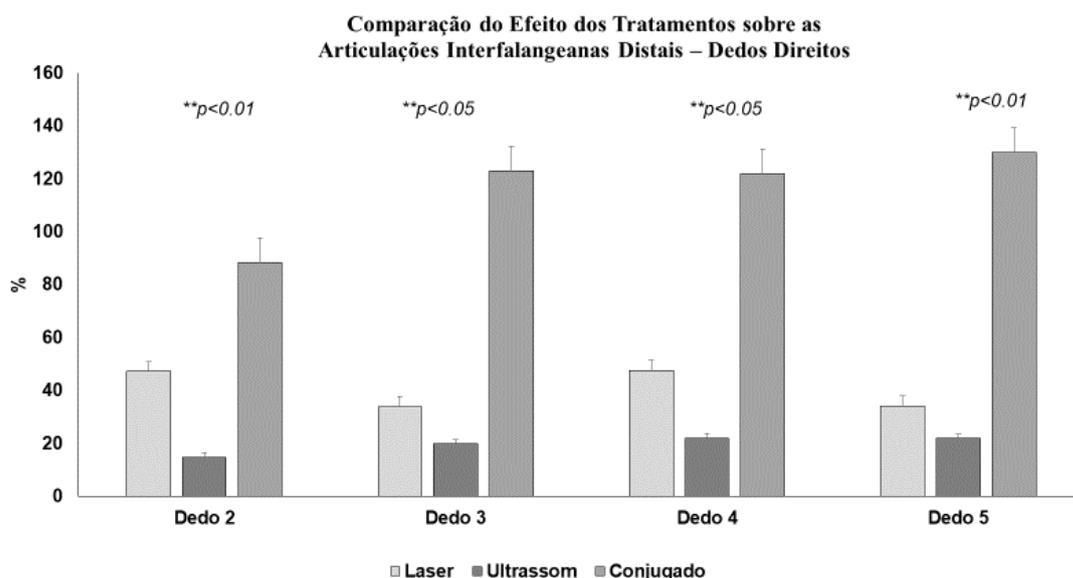
Na figura 3.8 ao comparar a evolução da dor com o tratamento Laser e Ultrassom isolados com o Conjugado nas articulações interfalangeanas proximais dos dedos da mão esquerda, observamos diferença estatisticamente significativa, variando dentro do nível de significância  $p < 0,05$  em cada articulação.

Quando compara-se o tratamento Laser isolado com o Conjugado, observamos diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) nas articulações interfalangeanas proximal no primeiro, segundo terceiro e quarto dedos e uma diferença ( $p < 0,05$ ) no quinto dedo da mão esquerda. Ao comparar o tratamento Ultrassom isolado com o Conjugado, há diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) nas articulações interfalangeanas do primeiro ao quarto dedos da mão esquerda e uma diferença ( $p < 0,01$ ) no quinto dedo.



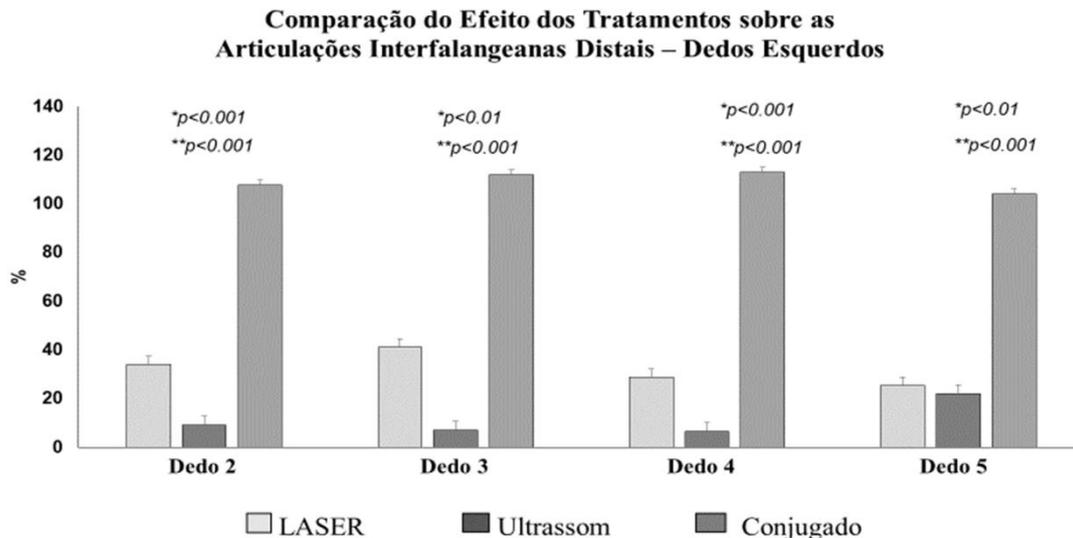
**Figura 3.9** Comparação do efeito do tratamento da terapia conjugada ultrassom e laser com o tratamento da terapia ultrassom e Laser isolados, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos da mão direita, expresso em porcentagem. \*\* Comparação do tratamento Ultrassom isolado com o Laser + Ultrassom conjugado

Na figura 3.9 ao comparar a evolução da dor com o tratamento Ultrassom isolado com o Conjugado nas articulações interfalangeanas proximais da mão direita, observamos que houve diferença estatisticamente significativa ( $p<0,01$ ) no primeiro e quinto dedos e diferença ( $p<0,05$ ) no segundo, terceiro e quarto dedos, portanto variando dentro do nível de significância  $p<0,05$ .



**Figura 3.10** Comparação do efeito do tratamento da terapia conjugada ultrassom e laser com o tratamento da terapia ultrassom e Laser isolados, nas articulações interfalangeanas distal dos dedos da mão direita, expresso em porcentagem. \*\* Comparação do tratamento Ultrassom isolado com Laser + Ultrassom conjugados.

Na figura 3.10 em relação as articulações interfalangeanas distal, ao comparar o tratamento Ultrassom isolado com o Conjugados na evolução da dor nas articulações interfalangeanas distais da mão direita, observamos diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) no segundo e quinto dedos e diferença ( $p < 0,05$ ) no terceiro e quarto dedos, portanto variando dentro do nível de significância  $p < 0,05$ .



**Figura 3.11** Comparação do efeito do tratamento da terapia conjugada ultrassom e laser com o tratamento da terapia ultrassom e Laser isolados, nas articulações interfalangeanas distal dos dedos da mão esquerda, expresso em porcentagem. \* Comparação do tratamento Laser isolado com Laser + Ultrassom conjugados \*\* Comparação do tratamento Ultrassom isolado com o Laser + Ultrassom conjugados.

Na figura 3.11 Ao comparar o tratamento com Laser isolado e Conjugado na evolução da dor nas articulações interfalangeanas distal dos dedos da mão esquerda, observamos diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) no segundo e quarto dedos e ( $p < 0,01$ ) no terceiro e quinto dedos, dentro do nível de significância  $p < 0,05$ . Por outro lado, ao comparar o tratamento com o Ultrassom isolado e Conjugado na evolução da dor, há diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) nas articulações interfalangeanas distais do segundo ao quinto dedo, dentro do nível de significância  $p < 0,05$ .

### 3.2 Resultados da Segunda Fase da Pesquisa

Após a conclusão do experimento clínico com a terapia Conjugada Laser e Ultrassom aplicada com a técnica subaquática, analisamos e comparamos os resultados desta técnica de tratamento com os resultados do grupo em que foi realizado o tratamento Conjugado Laser e Ultrassom sem uso da cuba, utilizando gel de contato entre o transdutor do Ultrassom e a pele.

Os resultados foram obtidos utilizando o índice de dor coletado através do Questionário de dor de McGill e da média dos valores do limiar de dor a pressão nas articulações interfalangeanas proximais e distais obtidos com a Algometria, pré e pós oito sessões de tratamento.

### 3.2.1 Comparação do tratamento conjugado com e sem cuba utilizando o Questionário de dor de McGill.

Através do índice de dor obtido com o Questionário de dor de McGill, analisamos e comparamos a evolução da dor nas articulações interfalangeanas proximal e distal dos dedos das mãos, pré e pós oito sessões de tratamento conjugado com e sem a cuba. Na figura 3.12 podemos observar as médias iniciais e finais do índice de dor de cada grupo de tratamento.

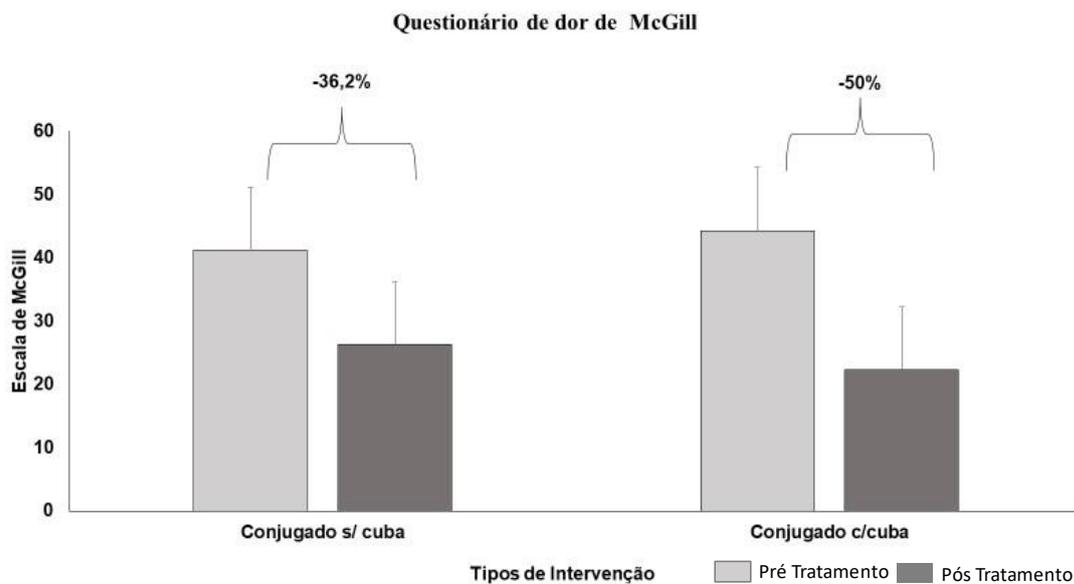


Figura 3.12 - Comparação do tratamento conjugado com e sem a cuba quanto a evolução do sintoma álgico pré e pós oito sessões de tratamento, utilizando o Questionário de dor de McGill.

Na figura 3.12 ao compararmos a evolução da dor nas articulações interfalangeanas proximais e distais dos dedos da mãos, pré e pós oito sessões de tratamento nos grupos sem e com a cuba, observamos redução da dor (-36,2) no grupo Laser e Ultrassom conjugados sem a cuba, porém uma redução superior (-50) encontramos no grupo conjugado com uso da cuba.

### 3.2.2 Limiar de dor a pressão nos grupos de tratamento conjugado com e sem Cuba

Os valores do limiar de dor a pressão coletados com a algometria em cada articulação interfalangeana proximal e distal em ambas as mãos, permitiu analisar e comparar a evolução da dor articular pré e pós oito sessões de tratamento com a terapia conjugada Laser e Ultrassom com e sem a cuba, nas pacientes voluntárias portadoras de artrite reumatoide que participaram das distintas técnicas de intervenção.

Nas figuras 3.13 e 3.14 estão expressos a média dos valores do limiar de dor a pressão obtidos com a algometria e sua significância estatística em cada articulação interfalangeanas proximal em ambas as mãos, pré e pós oito sessões de tratamento com a terapia conjugada com e sem a cuba.

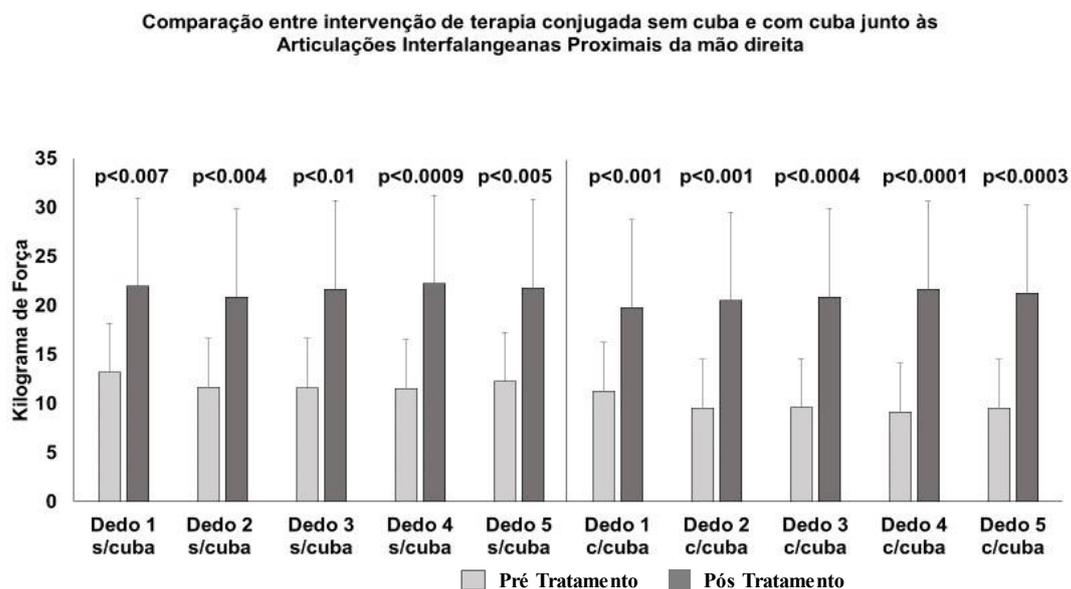


Figura 3.13 - Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser com e sem a cuba na evolução da dor, nas articulações interfalangeanas proximais dos dedos das mãos direita, pré e pós o tratamento, expresso em Kg/cm<sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).

Na figura 3.13 comparando pré e pós oito sessões de tratamento conjugado com e sem a cuba, observamos que ambas as técnicas apresentaram diferença estatisticamente significativas nas articulações interfalangeanas proximais dos dedos da mão direita, variando dentro do índice de significância  $p < 0,05$  em cada articulação, porém mostrou-se superior no tratamento conjugado com a cuba comparado ao conjugado sem a cuba.

Nas articulações interfalangeanas proximais dos dedos da mão direita, o efeito do tratamento conjugado sem a cuba foi estatisticamente significativo no primeiro dedo ( $p < 0,007$ ), no segundo dedo ( $p < 0,004$ ), no terceiro dedo ( $p < 0,01$ ), no quarto dedo ( $p < 0,009$ ) e no quinto dedo ( $p < 0,005$ ). Em relação ao efeito do tratamento conjugado com a cuba, foi estatisticamente

significativo no primeiro e segundo dedo ( $p < 0.001$ ), no terceiro dedo ( $p < 0.0004$ ), no quarto dedo ( $p < 0.0001$ ) e no quinto dedo ( $p < 0.0003$ ).

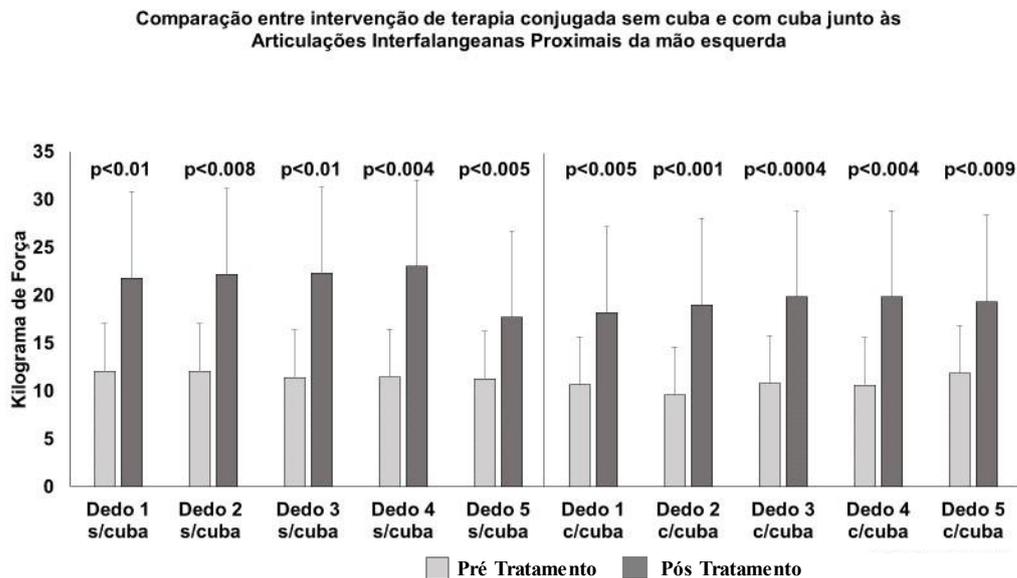


Figura 3.14 - Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser com e sem a cuba na evolução da dor, nas articulações interfalangeanas proximal dos dedos das mãos esquerda pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kg/cm<sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).

Na figura 3.14 comparando pré e pós tratamento conjugado com e sem a cuba, observamos que ambas as técnicas apresentaram diferença estatisticamente significativas nas articulações interfalangeanas proximais dos dedos da mão esquerda, variando dentro do índice de significância  $p < 0,05$  em cada articulação, porém mostrou-se superior no tratamento conjugado com a cuba comparado ao conjugado sem a cuba.

Nas articulações interfalangeanas proximais dos dedos da mão esquerda, o efeito do tratamento conjugado sem a cuba foi estatisticamente significativo no primeiro dedo ( $p < 0,01$ ), no segundo dedo ( $p < 0,008$ ), no terceiro dedo ( $p < 0,01$ ), no quarto dedo ( $p < 0,004$ ) e no quinto dedo ( $p < 0,005$ ). Em relação ao efeito do tratamento conjugado com a cuba, foi estatisticamente significativo no primeiro dedo ( $p < 0,005$ ), no segundo dedo ( $p < 0,001$ ), no terceiro dedo ( $p < 0,0004$ ), no quarto dedo ( $p < 0,004$ ) e no quinto dedo ( $p < 0,009$ ).

Nas figuras 3.15 e 3.16 estão expressos a média dos valores do limiar de dor a pressão obtidos com a algometria e sua significância estatística em cada articulação interfalangeanas distal em ambas as mãos, pré e pós oito sessões de tratamento com a terapia conjugada com e sem a cuba.

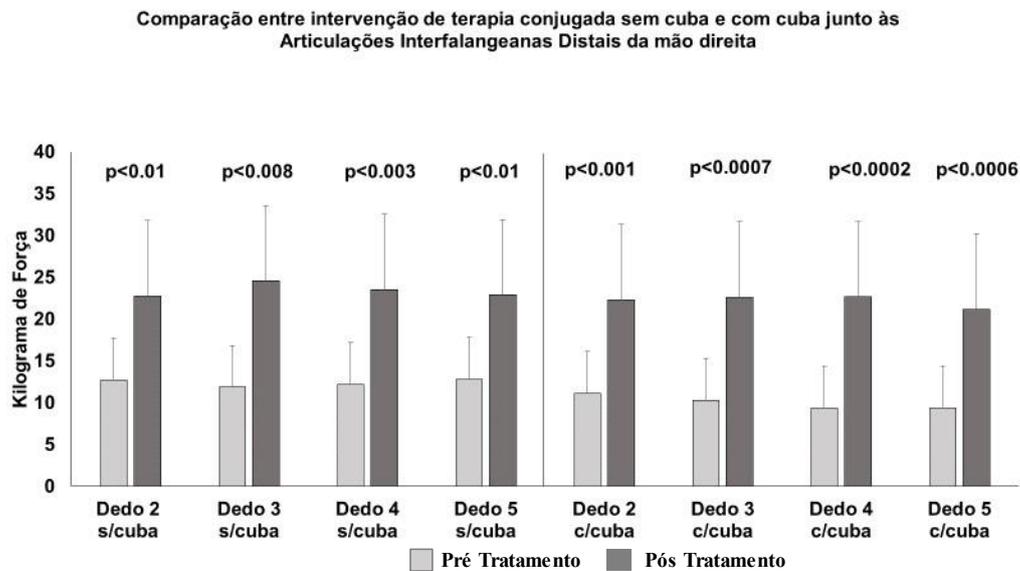


Figura 3.15 - Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser com e sem a cuba na evolução da dor, nas articulações interfalangeas distal dos dedos das mãos direita pré e pós o oito sessões de tratamento, expresso em Kg/ cm<sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).

Na figura 3.15 comparando pré e pós tratamento conjugado com e sem a cuba, observamos que ambas as técnicas apresentaram diferença estatisticamente significativas nas articulações interfalangeas distais dos dedos da mão direita, variando dentro do índice de significância de  $p < 0,05$  em cada articulação, porém mostrou-se superior no tratamento conjugado com a cuba comparado ao conjugado sem a cuba.

Nas articulações interfalangeas distais dos dedos da mão direita, o efeito do tratamento conjugado sem a cuba foi estatisticamente significativo no segundo dedo ( $p<0,01$ ), no terceiro dedo ( $p<0,008$ ), no quarto dedo ( $p<0.003$ ) e no quinto dedo ( $p<0.01$ ). Em relação ao efeito do tratamento conjugado com a cuba, foi estatisticamente significativo no segundo dedo ( $p<0.001$ ), no terceiro dedo ( $p<0.0007$ ), no quarto dedo ( $p<0.0002$ ) e no quinto dedo ( $p<0.0006$ ).

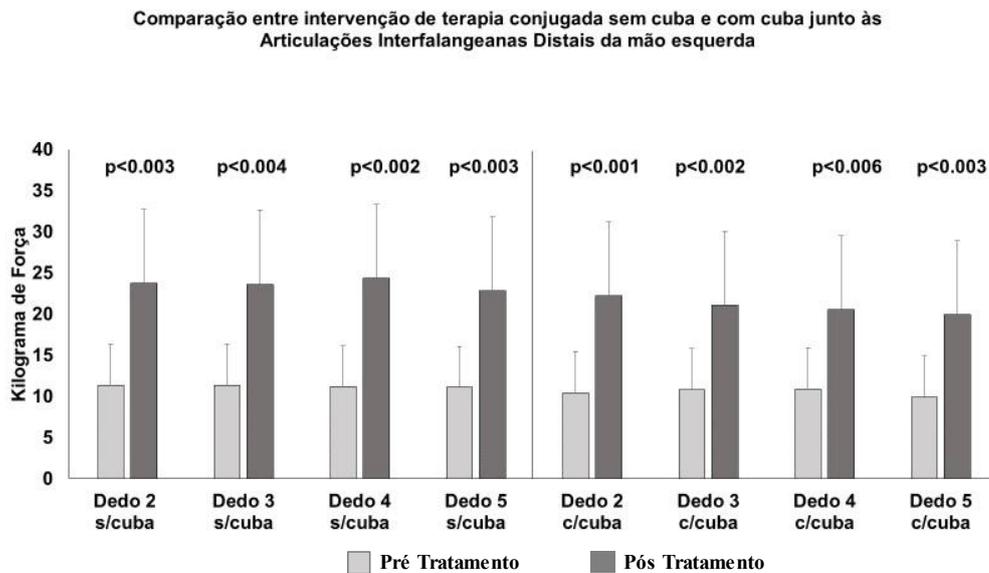


Figura 3.16 - Comparação do efeito do tratamento conjugado ultrassom e laser com e sem a cuba na evolução da dor, nas articulações interfalangeas distal dos dedos das mãos esquerda, pré e pós oito sessões de tratamento, expresso em Kg/cm<sup>2</sup> de acordo com a algometria por pressão (YLINEN, 2007; WAJED et al., 2012).

Na figura 3.16 comparando pré e pós tratamento conjugado com e sem a cuba, observamos que ambas as técnicas apresentaram diferença estatisticamente significativas nas articulações interfalangeas distais dos dedos da mão esquerda, variando dentro do índice de significância de  $p < 0,05$  em cada articulação, porém mostrou-se superior no tratamento conjugado com a cuba comparado ao conjugado sem a cuba.

Nas articulações interfalangeas distais dos dedos da mão esquerda, o efeito do tratamento conjugado sem a cuba foi estatisticamente significativo no segundo dedo ( $p<0,003$ ), no terceiro dedo ( $p<0,004$ ), no quarto dedo ( $p<0,002$ ) e no quinto dedo ( $p<0,003$ ). Em relação ao efeito do tratamento conjugado com a cuba, foi estatisticamente significativo no segundo dedo ( $p<0,001$ ), no terceiro dedo ( $p<0,002$ ), no quarto dedo ( $p<0,006$ ) e no quinto dedo ( $p<0,003$ ).

### 3.2.3 Comparação percentual média da evolução do Tratamento nas Terapias Laser e Ultrassom isolados e Terapia conjugada com e sem a cuba

As figuras 3.17, 3.18 e 3.19 mostram a comparação percentual média da evolução os tratamento Laser e Ultrassom isolados (figura 3.17), somatória do tratamento Laser + Ultrassom isolados e Conjugado (figura 3.18) e Conjugado com e sem a cuba (figura 3.19) na somatória das articulações interfalangeas proximais e distais dos dedos de ambas as mãos, das voluntárias de cada grupo da pesquisa.

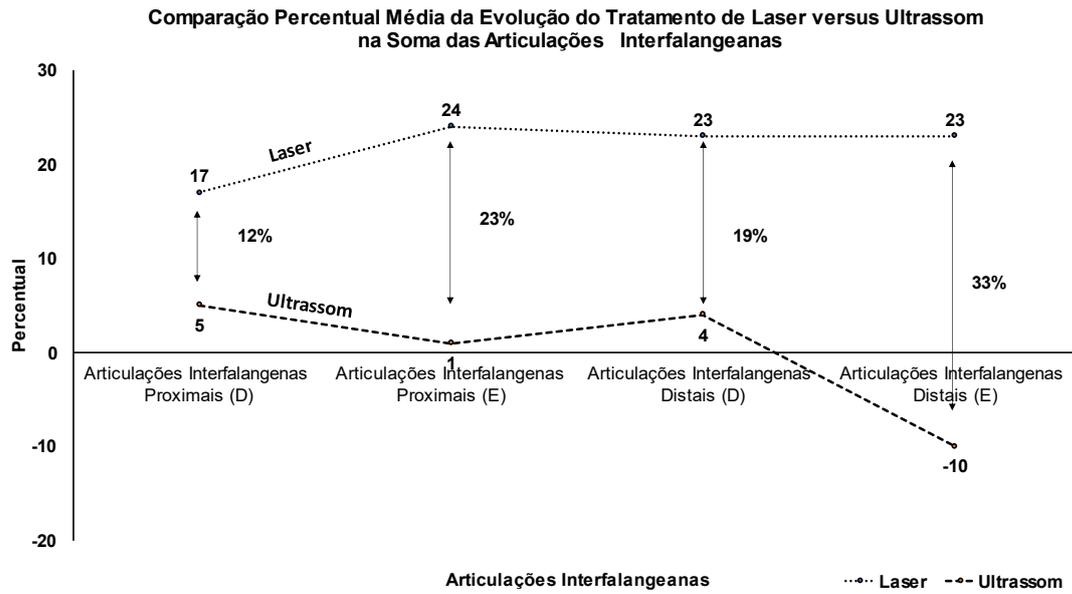


Figura 3.17– Comparação percentual média da evolução do tratamento antiálgico nas articulações interfalangeas proximais e distais, em ambas as mãos, com as terapias Laser e Ultrassom isolados.

No gráfico 3.17 observa-se que a terapia Laser mostra resultados percentuais superiores como recurso antiálgico nas articulações interfalangeas proximais e distais dos dedos de ambas as mãos, em comparação com a terapia Ultrassom isolado. Este evidenciou resultados marginais no tratamento das pequenas articulações dos dedos das mãos no presente estudo.

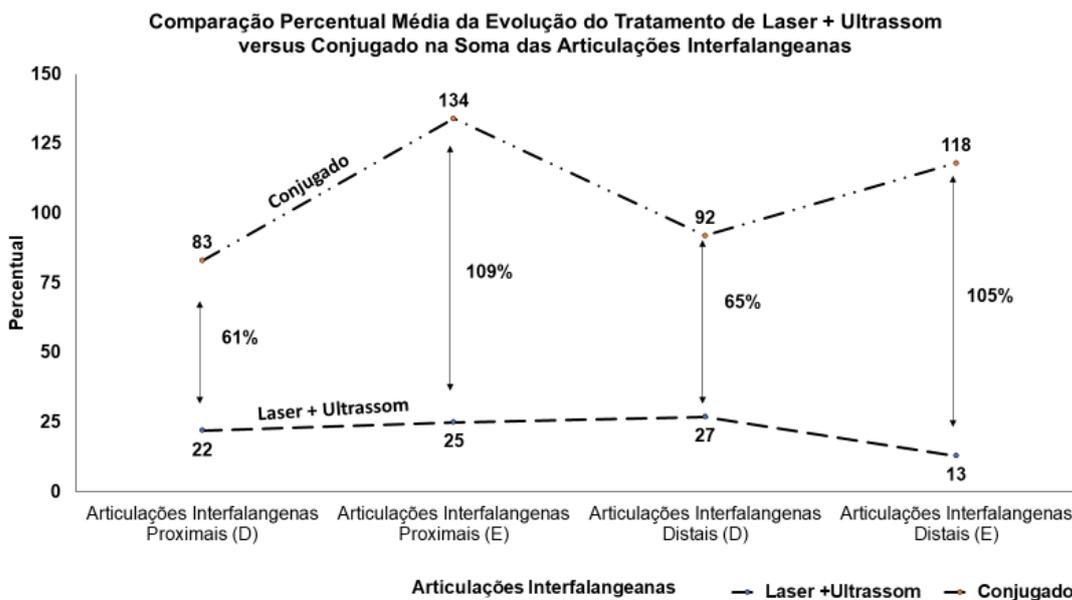


Figura 3.18 – Comparação percentual média da evolução do tratamento antiálgico nas articulações interfalangeas proximais e distais, em ambas as mãos, com as terapias Laser isolado e a somatória das terapias Laser e Ultrassom isolados sem a cuba.

No gráfico 3.18 observa-se que a terapia conjugada sem a cuba mostra resultados percentuais superiores como recurso antiálgico nas articulações interfalangeanas proximais e distais dos dedos de ambas as mãos, quando comparamos os resultados percentuais do Laser e Ultrassom aplicados de forma isolada como recurso antiálgico.

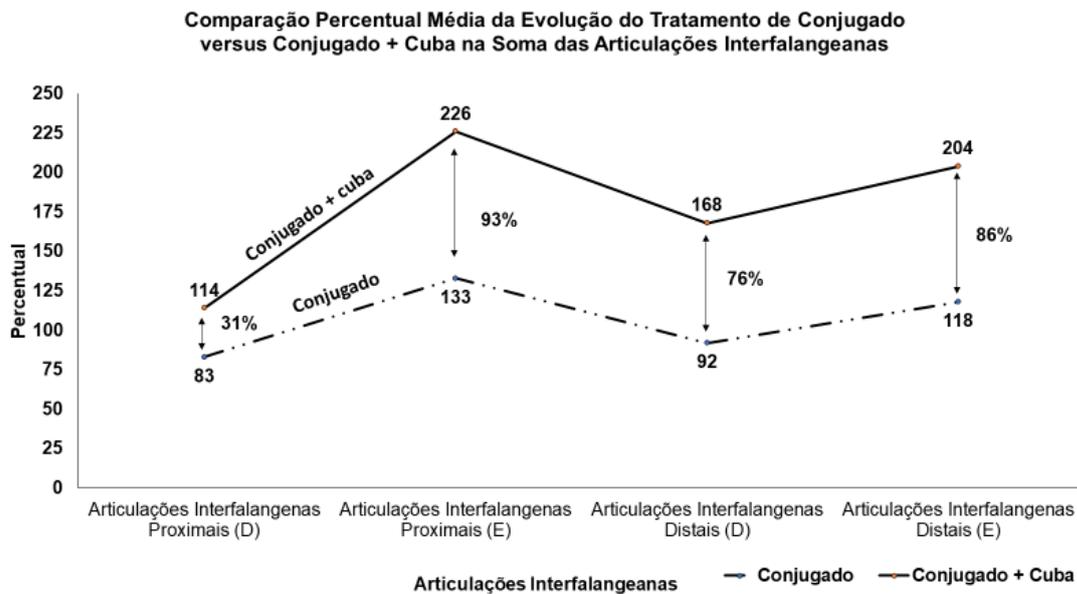


Figura 3.19 - Comparação percentual média da evolução do tratamento antiálgico nas articulações interfalangeanas proximais e distais dos dedos em ambas as mãos, utilizando a terapia conjugada com e sem a cuba.

No gráfico 3.19 observamos que a terapia conjugada com a cuba mostra resultados percentuais superiores como recurso antiálgico nas articulações interfalangeanas proximais e distais dos dedos de ambas as mãos, comparado com a terapia conjugada sem a cuba.

## Capítulo 4 - DISCUSSÃO

O desempenho na realização das atividades diária, profissionais e recreativas dependem em grande parte da funcionalidade da mão. Doenças osteoarticulares como a artrite reumatoide compromete a função da mão principalmente em decorrência da dor, o que torna necessário a busca de tratamentos que possam contribuir para a melhora da qualidade de vida destes pacientes.

A Laserterapia, o Ultrassom Terapêutico e mais recentemente a Terapia Conjugada Laser e Ultrassom, são utilizados como terapias coadjuvantes na prática clínica principalmente em doenças crônicas musculoesqueléticas, com diversas finalidades dentre elas alívio da dor e controle da inflamação. Embora as pesquisas geralmente se concentrem nas grandes articulações, as mãos recebem relativamente pouca atenção, resultando em escassez de métodos mais acurados de tratamento que atendam as particularidades anatômicas desta região.

Em decorrência disso, na presente pesquisa analisamos diferentes recursos de tratamento Laser, Ultrassom e Conjugado (Laser e Ultrassom) com e sem a cuba, quanto ao efeito antiálgico destas terapias nas pequenas articulações das mãos na artrite reumatoide.

Na primeira fase da pesquisa verificamos qual o melhor recurso, Laser e Ultrassom isolados ou Laser e Ultrassom conjugados, para o controle álgico nas pequenas articulações dos dedos das mãos na artrite reumatoide. Para analisar tais recursos antiálgico, utilizamos o Questionário de dor de McGill e a Algometria por pressão como instrumento de avaliação da dor pré e pós oito sessões de tratamento.

Analisando a percepção da dor através do Questionário de dor de McGill nos grupos que receberam as terapias isoladas ou conjugadas (Figura 3.1), observamos que nos grupos Laser isolado e no Conjugado, houve melhora da dor nas articulações interfalangeanas proximais e distais de forma similar, diferente do que observamos no grupo em que foi aplicado Ultrassom isolado, que obteve melhora marginal da dor comparando-se pré e pós oito sessões de tratamento.

Com a avaliação do limiar de dor através da algometria por pressão nos grupos que receberam as terapias isoladas ou conjugada sem cuba, observamos que o tratamento Laser isolado (figuras 3.2 e 3.3) e o Conjugado (figuras 3.6 e 3.7), mostraram diferença estatisticamente significativa na evolução da dor nas pequenas articulações das mãos, interfalangeanas proximal e distal, variando dentro do índice de significância  $p < 0,05$ , porém no tratamento conjugado sem cuba, os resultados mostraram-se superior quando comparado ao

Laser isolado. Em relação ao grupo que recebeu tratamento com Ultrassom isolado (figuras 3.5 e 3.6 ), não houve diferença estatisticamente significativa na melhora da dor pré e pós oito sessões de tratamento.

Diante dos resultados da percepção da dor obtidos com o Questionário de dor de McGill e do limiar de dor a pressão obtidos com a Algometria, podemos inferir que as terapias em que o Laser está presente (terapia Laser isolado e conjugado Laser e Ultrassom) mostraram-se superior quanto aos resultados, a terapia Ultrassom isolado para tratamento da dor nas pequenas articulações.

A melhor contribuição das terapias em que o Laser está presente, possivelmente se deve ao fato da saída do Laser ocupar uma região central no transdutor do Ultrassom na terapia conjugada, permitindo a cobertura articular assim como na terapia Laser isolado o que contribui para a ação do seu efeito fotobiomodulador nos tecidos lesados.

O efeito antiálgico do Laser está bem estabelecido na literatura, ocorrendo pela alteração na neurotransmissão (YAN, CHOW, ARMATI, 2011), liberação de endorfinas endógenas (ARTES-RIBAS, ARNABAT-DOMINGUEZ, PUIGDOLLERS, 2012) e redução dos mediadores inflamatórios (HSIEH et al., 2012).

Os efeitos anti-inflamatórios do laser são mais destacados particularmente para tratamento de distúrbios articulares (HAMBLIN, 2017). ALVES et al. (2013) utilizando o laser de baixa potência (808 nm, 4J, 50 mW e 100 mW) obtiveram como resultado do seu estudo, modulação das células inflamatórias como os macrófagos e neutrófilos, bem como a expressão dos marcadores biológicos, interleucinas 1 beta e 6 (IL1 $\beta$  e IL6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), fatos correlacionados com a redução da inflamação, observados na histologia. Estudo em animais, realizado por CARLOS et al. (2014), utilizando o laser de baixa potência (660 nm, 10 mW, 2,5 J/cm<sup>2</sup>, 10s), sugerem inibição do influxo de leucócitos, das proteases e da liberação da IL1 e 6, resultando no controle da inflamação e da destruição da cartilagem, contribuindo para a redução da intensidade da dor articular.

Por outro lado, poucos ensaios clínicos conduzidos para verificar a eficácia do laser de baixa potência são encontrados na literatura, para tratamento da dor em pequenas articulações das mãos na artrite reumatoide. PALMGREN et al. (1989) utilizando o laser de baixa potência (3,58 J/cm<sup>2</sup>, onda contínua 820 nm) aplicado nas oito articulações dos dedos (2<sup>a</sup> - 5<sup>a</sup> metacarpo e interfalangeanas proximais), obtiveram redução da dor mostrando a eficácia do laser no controle deste sintoma na artrite reumatóide, EKIM & COLAK (2007) obtiveram redução da dor nas mãos em portadores da artrite reumatoide com síndrome do túnel do carpo, utilizando laser de baixa potência (diodo de gálio-alumínio-arseneto, 780nm, 50 mW) e JANG & LEE

(2012), através de uma meta-análise de ensaios clínicos com uso do laser de baixa potência na dor articular, concluíram que o laser é eficaz como recurso antiálgico.

Em relação ao Ultrassom isolado, este apresentou uma contribuição marginal como recurso antiálgico nas pequenas articulações das mãos neste presente estudo. Para as ondas do ultrassom atingir o tecido alvo além do meio de contato a técnica de aplicação da terapia também é importante, dado os aspectos anatômicos articular (CASAROTTO, 2004). Provavelmente, a pouca contribuição do Ultrassom se deve ao fato da dificuldade de acoplamento do transdutor nas pequenas articulações das mãos, o que possivelmente reduz a dose terapêutica entregue ao tecido. Um bom acoplamento permite que as ondas ultrassônicas propaguem no tecido e, conseqüentemente, a cavitação gerada resulte nos efeitos analgésico e anti-inflamatório deste recurso terapêutico (CASIMIRO et al., 2002).

Está bem documentado na literatura a ação do Ultrassom como recurso analgésico e anti-inflamatório. Vários estudos sugerem a ativação celular pelas ondas mecânicas do ultrassom pulsado, induzindo respostas anti-inflamatórias e analgésicas como redução das células positivas para COX-2 (NAKAMURA et al., 2011), modulação da ocorrência de células pró-inflamatórias como macrófagos e neutrófilos na fase aguda da lesão (DA SILVA JR et al., 2017), inibição da produção de IL1B/IL-1 $\beta$  (interleucina 1 beta) em macrófago (ZHANG et al., 2020), podendo modular, portanto, a inflamação sinovial (NAKAMURA et al., 2011; DE LUCAS et al., 2020).

Analisando os resultados da aplicação da terapia Conjugada sem a cuba, estes mostraram-se superior ao encontrado no grupo em que foi aplicado a terapia Laser isoladamente. Tal fato sugere que embora o Ultrassom tenha ação reduzida no tecido biológico quando aplicado nas pequenas articulações das mãos, sua ação parcial potencializa o efeito fotobiomodulador do Laser nestas condições. Tal fato possivelmente ocorre com a soma dos efeitos biológicos de cada recurso terapêutico no tecido, o Laser atuando através do seu efeito fotoquímico e o Ultrassom através dos efeitos bioquímico e mecânico sobre as células.

Dessa forma, enquanto a absorção do fóton pela célula promove estimulação ou inibição de reações fotoquímicas, desencadeando o controle dos mediadores inflamatórios, a liberação de substâncias algogenicas e redução da condução do impulso nervoso das fibras nociceptivas (LUBART et al., 1992), as onda ultrassônicas pulsadas promovem o aumento da permeabilidade da membrana celular pela cavitação e microfluxo acústico, reduzindo a função da bomba de sódio e potássio, dificultando a despolarização da fibra nervosa nociceptiva ocasionando redução da dor (DINNO et al., 1989). Assim as duas terapias atuando conjuntamente, podem acelerar a síntese e a secreção celular contribuindo para o reparo tecidual

(DYSON, 1987) e potencializar a indução dos efeitos fisiológicos para redução da dor e controle da inflamação (LIN et al., 2016). Diante disso, estudo realizado por PAOLILLO et al., 2014 e DE SOUZA SIMÃO et al., 2018 utilizando a terapia conjugada Laser e Ultrassom obtiveram como resultado, redução da dor e melhora da funcionalidade na osteoartrite de mãos.

Na segunda fase da pesquisa, buscamos resolver o problema de acoplamento do Ultrassom nas pequenas articulações das mãos, observado com a aplicação desta terapia de forma isolada na primeira fase da pesquisa. Nesta fase utilizamos a terapia conjugada Laser e Ultrassom, que foi o melhor recurso antiálgico da primeira fase, e buscamos melhorar a sinergia das ondas nos tecidos biológicos, melhorando o acoplamento do ultrassom nas articulações interfalangeanas dos dedos das mãos utilizando a técnica subaquática.

A dificuldade de contato do transdutor do ultrassom na pele ocorre possivelmente devido a geometria articular, pois as articulações interfalangeanas proximais e distais são articulações do tipo gínglimo ou dobradiça, formada por uma superfície convexa e outra côncava caracterizada, portanto, por proeminências ósseas e relevos anatômicos, o que dificulta o acoplamento do transdutor do ultrassom sobre estas articulações (CASAROTTO, 2004). Além da geometria articular, a dificuldade de acoplamento pode ocorrer devido ao diâmetro do transdutor ser maior que o diâmetro articular, ocasionando perdas das ondas ultrassônicas durante a aplicação da terapia que se faz de forma circular, não obtendo 100% de aproveitamento destas ondas no tratamento das pequenas articulações dos dedos das mãos.

Para melhorar o acoplamento do transdutor do Ultrassom nas pequenas articulações das mãos, utilizamos uma cuba para a realização da técnica subaquática, objetivando maior aproveitamento das ondas do Ultrassom no tratamento, uma vez que o Laser não sofre alteração quando se propaga na água.

Os resultados obtidos utilizando a terapia Conjugada Laser e Ultrassom sem e com uso da cuba para tratamento das pequenas articulações dos dedos das mãos, mostram que ao comparar a percepção da dor nas pequenas articulações utilizando o Questionário de dor de McGill (Figura 3.12) pré e pós oito sessões de tratamento, o grupo em que foi aplicada a terapia Conjugada com a cuba utilizando a técnica subaquática, obteve um índice de melhora da dor 14% maior comparado ao grupo que recebeu a terapia conjugada sem a cuba, utilizando gel de contato na interface entre o transdutor e a pele.

Ao avaliar o limiar de dor com a algometria por pressão nos grupos sem e com a cuba no tratamento Conjugado Laser e Ultrassom (figuras 3.13, 3.14, 3.15 e 3.16), observamos redução estatisticamente significativa da dor nas pequenas articulações das mãos, interfalangeanas proximal e distal, variando dentro do índice de significância  $p < 0,05$ , no

tratamento conjugado com uso da cuba quando comparado ao grupo sem a cuba. Porém no grupo que recebeu a terapia conjugada com a cuba, os valores mostraram-se superiores nas articulações interfalangeanas distais (figuras 3.15 e 3.16), possivelmente pelo seu diâmetro ser menor que o das articulações interfalangeanas proximais.

Diante dos resultados podemos inferir que houve maior aproveitamento das ondas ultrassônicas com a técnica subaquática no tratamento das pequenas articulações dos dedos das mãos. Como o ar reflete quase 100% do feixe ultrassônico na interface transdutor/ar (BAKER, ROBERTSON, DUCK, 2001), a água é uma agente de acoplamento eficaz para a transmissão das ondas por ter impedância acústica semelhante à da pele (MARDEGAN & GUIRRO, 2005) além de sua fluidez cobrir todas as faces articular. Associado a isso, com a imersão das articulações em água, há possibilidade das ondas ultrassônicas que não atingiram a articulação, retornarem a elas minimizando sua perda para o meio. Tal fato permite maior interação das ondas no tecido, traduzido em amplificação do efeito terapêutico no tratamento utilizando a terapia conjugada Laser e Ultrassom, já que a água não interfere na propagação do Laser.

Assim o efeito terapêutico das ondas ultrassônicas no tecido articular depende não somente da escolha dos parâmetros adequados, mas também do meio de acoplamento e da técnica de aplicação da terapia. Tal fato é importante para minimizar as perdas das ondas ultrassônicas, favorecendo maior sinergismo e potencializando o efeito terapêutico.

Os resultados dessa presente pesquisa mostram os benefícios terapêuticos de conjugar duas terapias como o Laser e o Ultrassom e além disso mostram o aumento do sinergismo ao utilizar a técnica subaquática para tratamento das pequenas articulações das mãos.

Sendo assim, infere-se que o tratamento antiálgico das pequenas articulações das mãos na artrite reumatoide, utilizando-se a terapia conjugada Laser e Ultrassom aplicados com a técnica subaquática, mostra-se superior ao tratamento com a terapia conjugada sem a cuba, de acordo com os resultados apresentados nesta presente pesquisa.

## **Capítulo 5 - CONCLUSÃO**

Conclui-se que para o tratamento antiálgico das pequenas articulações das mãos na artrite reumatoide, a utilização do recurso conjugado Laser e Ultrassom aplicados com a técnica subaquática com uso da cuba, tem maior contribuição para a analgesia em relação ao tratamento conjugado Laser e Ultrassom sem o uso da cuba.

## REFERÊNCIA

AHLSTRAND, I; BJÖRK, M; THYBERG, I; FALKMER, T. Pain and difficulties performing valued life activities in women and men with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 8, p. 1353–1362, 2015.

AILIOAIE, L.M; LITSCHER, G. Molecular and Cellular Mechanisms of Arthritis in Children and Adults: New Perspectives on Applied Photobiomodulation. **Int J Mol Sci**. v.21, 18. ed., p.6565, Sep. 2020.

AIYER, R; NOORI, S. A; CHANG, K. V; JUNG, B; RASHEED, A; BANSAL, N; OTTESTAD, E; GULATI, A. Therapeutic Ultrasound for Chronic Pain Management in Joints: A Systematic Review. **Pain Med**. v. 21, 7. ed, p.1437-1448, Nov 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/21/7/1437/5490299?login=false>. Acesso em: 11/03/2022.

ALVES, A.C.A; VIERIRA, R.P; LEAL-JUNIOR, E.C.P *et al*. Effect of low-level laser therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation. **Artrite Res Ther** 15, R116 (2013). Disponível em <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4296#citeas> acesso em: 20/08/2022.

AMAROLI, A; FERRANDO, S; BENEDICENTI, S. Photobiomodulation Affects Key Cellular Pathways of all Life-Forms: Considerations on Old and New Laser Light Targets and the Calcium Issue. **Photochemistry and Photobiology**. v. 95, 1. ed, p. 455-459, Jan/Fev de 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/php.13032> 29/03/2022 acesso em: 14/03/2022.

ANGELINI, J; TALOTTA, R; RONCATO, R; FORNASIER, G; BARBIERO, G; DAL CIN, L; BRANCATI, S; SCAGLIONE, F. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. **Biomolecules**. v. 10, 7. ed, p.1002, 2020.

ARTES-RIBAS M; ARNABAT-DOMINGUES J; PUIGDOLLERS A. Analgesic effect of a low-level laser therapy (830 nm) in early orthodontic treatment. **Lasers Med Sci**. 2012 Jul 21. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22814893/> acesso em 08/09/2022.

BAKER K.G; ROBERTSON V.J; DUCK F.A. A review of therapeutic ultrasound: biophysical effects. **Phys Ther**. 2001 Jul;81(7):1351-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11444998/> acesso em: 13/09/2022.

BARBOSA, R.I; GUIRRO, E.C.O; BACHAMANN, L; BRANDINO, H.E; GUIRRO, R.R.J. Analysis of low-level laser transmission at wavelengths 660, 830 and 904 nm in biological tissue samples. **J Photochem Photobiol B**. v. 209, n. 111914, Aug 2020. Disponível em: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S101113442030364X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S101113442030364X). Acesso em: 23/02/2022.

BAILLY, F; FAUTREL, B; GOSSEC, L. Évaluer la douleur en rhumatologie – comment faire mieux ? Revue de la littérature. **Revue du Rhumatisme**, v. 83, ed. 2, p. 105-109, March 2016.

BANCHET, G. S.S; Boettger, M.K; KÖNIG, C; IWAKURA, Y; BRÄUER, R; SCHAIBLE, H-G. Neuronal IL-17 receptor upregulates TRPV4 but not TRPV1 receptors in DRG neurons and mediates mechanical but not thermal hyperalgesia. **Molecular and Cellular Neuroscience**. v. 52, p. 152-160, January 2013.

BEASLEY, J. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis: conservative therapeutic management. **J Hand Ther**. v. 25, 2. ed, p.163-71, Apr-Jun 2012.

BERARDICUTI, O; RUSCITTI, P; PAVLYCH, V; CONFORTI, A; GIACOMELLI, R; CIPRIANI, P. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the silent companion in the therapeutic strategy. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. v.13, 6. ed., p. 593-604, JUN 2020.

BUCHANAN, H.M;MIDGLEY, J.A. Evaluation of pain threshold using a simple pressure algometer. **Clin Rheumatol** 6, 510–517 (1987). Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02330587> acesso em 04/09/2022.

BRUSCA, S.B; ABRAMSON, S.B; SCHER, J.U. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. **Curr Opin Rheumatol**. v.26, p.101–107, janeiro 2014.

CAO, Y; FAN, D; YIN, Y. Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. **Mediators Inflamm**. v. 2020, n. 2076328, Sep 2020.

CARLOS F.P; DE PAULA ALVES DA SILVA, M; DE LEMOS VASCONCELOS SILVA MELO, E; COSTA, M.S; ZAMUNER, S.R. Protective effect of low-level laser therapy (LLL) on acute zymosan-induced arthritis. **Lasers Med Sci**. 2014 Mar; 29(2):757-63. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-013-1413-3> acesso em 20/08/2022

CARMONA-RIVERA, C; CARLUCCI, P.M; MOORE, E; LINGAMPALLI, N; UCHTENHAGEN, H;JAMES, E; LIU, Y; BICKER, K.L;WAHAMAA, H; HOFFMANN, V; CATRINA, A.I; THOMPSON, P; BUCKNER, J.H; ROBINSON, W.H; FOX, D.A; KAPLAN, M.J. Synovial fibroblast-neutrophil interactions promote pathogenic adaptive immunity in rheumatoid arthritis. **Science Immunology**. v.2, n. 10, April 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479641/>. Acesso em: janeiro 2022.

CARROLL, L; HUMPHREYS, T.R. LASER-tissue interactions. **Clinics in Dermatology**. v. 24, 1. ed, p. 2-7, Jan–Fev 2006.

- CASAROTTO, R.A; ADAMOWSKI, J.C; FALLOPA, F; BACANELLI, F. Coupling agents in the therapeutic ultrasound: acoustic and thermal behavior. **Arch Phys Med Rehabil.** v. 85. 1. ed., p. 162-165, Jan 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003999303002934>. Acesso em: 24/03/2022.
- CASIMIRO L; BROSSEAU L; WELCH V; MILNE S; WELLS G.A; TUGWELL P; SHEA B. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2002, Ed. 3. Art. N°:CD 003787 Disponível em <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003787/full> acesso em: 04/09/2022.
- CASTANO, A. P; DAI, T; YAROSLAVSKY, I; COHEN, R; APRUZZESE, W. A; SMOTRICH, M. H & HAMBLIN, M. R. (2007). Low-level laser therapy for zymosan-induced arthritis in rats: Importance of illumination time. **Lasers in surgery and medicine**, v. 39, 6. ed, p. 543–550. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935792/>. Acesso em: 29/03/2022.
- CATRINA, A.I; JOSHUA, V; KLARESKOG, L; MALMSTRÖM, V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. **Immunol Rev.** v. 269, 1. ed, p.162-74, Jan 2016.
- CAVALCANTI, T. M; ALMEIDA-BARROS, R. Q; CATÃO, M. H. C. V; FEITOSA, A. P. A; LINS, R. D. A. U. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. **An Bras Dermatol.** v. 86, 5. ed., p. 955-60, Out. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/KH8WDHL5Cv9Q3s5DBxgYJGR/?lang=pt#>. Acesso em: 28/03/2022.
- CHANG, K; YANG, S.M; KIM, S.H; HAN, K.H; PARK, S.J; SHIN, J.I. Smoking and rheumatoid arthritis. **International Journal of Molecular Sciences.** v.15, 12. ed, p.22279-22295, Dez. 2014.
- CHEN, S. J; LIN, G. J; CHEN, J. W; WANG, K. C; TIEN, C. H; HU, C. F; CHANG, C. N; HSU, W. F; FAN, H. C & SYTWU, H. K. (2019). Immunopathogenic Mechanisms and Novel Immune-Modulated Therapies in Rheumatoid Arthritis. **International journal of molecular sciences.** v. 20, 6. ed, 1332. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470801/>. Acesso em: 28/03/2022
- CHEN, W; WANG, Q; KE, Y; LIN, J. Neutrophil Function in an Inflammatory Milieu of Rheumatoid Arthritis. **J Immunol Res.** 2018:8549329, Dez. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30622982/>. Acesso em: 28/03/2022.

CHUA, J; ISHIHARA, S; RIAD, M; CASTREJON, I; MILLER, R; MALFAIT, A-M; BLOCK, J; SHAKOOR, N. Peripheral and central sensitization and neuropathic pain are present in both osteoarthritis and rheumatoid arthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**. v.27, 1. Ed, S414. Abr. 2019 Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/332420247\\_Peripheral\\_and\\_central\\_sensitization\\_and\\_neuropathic\\_pain\\_are\\_present\\_in\\_both\\_osteoarthritis\\_and\\_rheumatoid\\_arthritis](https://www.researchgate.net/publication/332420247_Peripheral_and_central_sensitization_and_neuropathic_pain_are_present_in_both_osteoarthritis_and_rheumatoid_arthritis). Acesso em: 12/05/2022.

CHRISTENSEN, A.W; RIFBJERG-MADSEN, S; CHRISTENSEN, R; DREYER, L; TILLINGSOE, H; SEVEN, S; BOESEN, M; ELLEGAARD, K; BLIDDAL, H; DANNESKIOLD-SAMSOE, B; AMRIS, K. Non-nociceptive pain in rheumatoid arthritis is frequent and affects disease activity estimation: cross-sectional data from the FRAME study. **Scand J Rheumatol**. v. 45, 6. Ed, p.461-469, Nov. 2016.

CHILDS, J. D; PIVA, S. R; FRITZ, J. M. Responsiveness of the Numeric Pain Rating Scale in Patients with Low Back Pain. **Spine**, v. 30, 11. ed., p 1331-1334, Jun 2005.  
DARRAH, E., ANDRADE, F. Rheumatoid arthritis and citrullination. **Curr Opin Rheumatol**. v. 30, 1. ed, p. 72–78, Jan 2018.

DA SILVA JUNIOR, E. M; MESQUITA-FERRARI, R. A; FRANÇA, C. M; ANDREO, L., BUSSADORI, S. K; FERNANDES, K. P. S. Modulating effect of low intensity pulsed ultrasound on the phenotype of inflammatory cells. **Biomed Pharmacother**. v. 96, p.1147-1153, Dez 2017 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332217346358> Acesso em:15/03/2022.

DE FREITAS, L. F; HAMBLIN, M. R. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. **IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics**. v. 22, nº. 3, p. 348-364, May-June 2016, Art nº. 7000417. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/7488285> 29/03/2022. Acesso em: 28/03/2022.

DE LUCAS, B; PÉREZ, L. M; BERNAL, A; GÁLVEZ, B. G. Ultrasound Therapy: Experiences and perspectives for Regenerative Medicine. **Genes (Basel)**. 2020 Sep 17;11(9):1086. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7563547/#B97-genes-11-01086>. Acesso em: 11/03/2022.

DE SOUZA SIMÃO, M. L; FERNANDES, A. C; CASARINO, R. L; ZANCHIN, A. L, CIOL H, et al. (2018) Sinergic Effect of Therapeutic Ultrasound and LowLevel Laser Therapy in the Treatment of Hands and Knees Osteoarthritis. **J Arthritis** 7: 277. Disponível em: <https://www.iomcworld.org/open-access/sinergic-effect-of-therapeutic-ultrasound-and-lowlevel-laser-therapyin-the-treatment-of-hands-and-knees-osteoarthritis-47309.html>. Acesso em: 27/03/2022.

DINNO, M. A; DYSON, M; YOUNG, S. R; MORTIMER, A. J; HART, J; CRUM, L. A. The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic and diagnostic ultrasound. **Phys Med Biol.** 1989;34(11):1543-52. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2685832/> acesso em: 08/09/2022.

DYSON, M. Mechanism involved in therapeutic ultrasound. **Physiotherapy** 1987; 73(3):116-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/349580/> acessado em:29/08/2022.

EBBINGHAUS, M; UHLIG, B; RICHTER, F; SEGOND VON BANCHET, G; GAJDA, M; BRÄUER, R; SCHAIBLE, H-G. The role of interleukin-1 $\beta$  in arthritic pain: main involvement in thermal but not in mechanical hyperalgesia in rat antigen-induced arthritis. **Arthritis Rheum.** 2012;64, p. 3897–3907.

EDILOVA, M. I; AKRAM, A; ABSUL-SATER, A. A. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Biomedical journal.** v. 44, 2. ed, p.172–182, April 2021.

EKIM, A; COLAK, M. Effect of low-level laser therapy in rheumatoid arthritis patients with carpal tunnel syndrome . **Swiss Medical Weekly** , v. 137, n. 2324, 2007. Disponível em <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.514.9613&rep=rep1&type=pdf> acesso em: 22/08/2022

ENWEMWKA, C. S. The Place of Coherence in Light Induced Tissue Repair and Pain Modulation. **Photomedicine and Laser Surgery.** v.24, p.457, 2006.

FALCONER, J; MURPHY, A. N; YOUNG S. P; CLARK A. R; TIZIANI S; GUMA, M., BUCKLEY, C. D. Synovial Cell Metabolism and Chronic Inflammation in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, v. 70, n. 7, p. 984–999, July 2018.

FIRESTEIN, G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. **Nature**, v. 423, n. 6937, p. 356-61, 2003.

FOX, D. A; GIZINSKI, A; MORGAN, R; LUNDY, S. K. Cell-cell interactions in rheumatoid arthritis synovium. **Rheum Dis Clin North Am.** v. 36(2), p. 311-23, Maio 2010.

GOLOVYNSKA, I; GOLOVYNSKYI, S; STEPANOV, Y. V; STEPANOVA, L. I; QU, J; OHULCHANSKYI, T. Y. Red and near-infrared light evokes Ca<sup>2+</sup> influx, endoplasmic reticulum release and membrane depolarization in neurons and cancer cells. **J Photochem Photobiol B.** 2021 Jan; 214:112088. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278762/>. Acesso em: 04/04/2022.

GRABOVAC, I; HAIDER, S; BERNER, C; LAMPRECHT, T; FENZL, K. H; ERLACHER, L; QUITTAN, M; DORNER, T. E. Sleep Quality in Patients with Rheumatoid Arthritis and Associations with Pain, Disability, Disease Duration, and Activity. **J Clin Med.** 2018 Oct 9;7(10): 336.

GUO, Q; WANG, Y; XU, D; NOSENT, J; PAVLOS, N. J; XU, J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. **Bone Res.** 2018 Apr 27;6:15.

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.** 107(3), p.1058-63, 2008.

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

HARRE, U; SCHETT, G. Cellular and molecular pathways of structural damage in rheumatoid arthritis. **Semin Immunopathol.** v. 39(4), p.355-363, Jun 2017.

HSIEH, Y. L. Effects of ultrasound and diclofenac phonophoresis on inflammatory pain relief: suppression of inducible nitric oxide synthase in arthritic rats. **Phys Ther.** v. 86(1), p. 39-49, 2006.

HSIEH, Y. L.; CHOU, L. W.; CHANG, P. L.; YANG, C. C.; KAO, M. J.; HONG, C. Z. Low-level laser therapy alleviates neuropathic pain and promotes function recovery in rats with chronic constriction injury: possible involvements in hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). **J Comp Neurol.** v. 520(13), p. 2903-16, Set. 2012. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22351621/> acesso em: 08/09/2022

HU, X. X; WU, Y. J; ZHANG, J; WEI, W. T-cells interact with B cells, dendritic cells, and fibroblast-like synoviocytes as hub-like key cells in rheumatoid arthritis. **Int Immunopharmacol.** v. 70, p. 428-434, May 2019.

HUANG, Y. Y; NAGATA, K; TEDFORD, C. E; McCARTHY, T. & HAMBLIN, M. R. (2013). Low-level laser therapy (LLLT) reduces oxidative stress in primary cortical neurons in vitro. **Journal of biophotonics**, v. 6(10), p. 829–838. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3651776/> 29/03/2022. Acesso em: 30/03/2022.

HUMPHREY, V. F. Ultrasound and matter - Physical interactions. **Progress in Biophysics and Molecular Biology.** v. 93, 1-3. ed, p. 195-211, January-April 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610706000903?via%3Dihub>. Acesso em: 13/03/2022.

IMAMURA, M; IMAMURA, S.T; KAZIYAMA, H. H; TARGINO, R. A; HSING, W. T; DE SOUZA, L. P. M; CUTAIT, M. M; FREGNI, F. and CAMANHO, G.L., 2008. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. **Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 59(10), p.1424-1431.

ITO, H; MORITOSHI, F; HASHIMOTO, M. et al. Control of articular synovitis for bone and cartilage regeneration in rheumatoid arthritis. **Inflamm Regener** v. 38, 7 ed. (2018).

JANG, K. W; DING, L; SEOL, D; LIM, T. H; BUCKWALTER, J. A & MARTIN, J. A. (2014). Low-intensity pulsed ultrasound promotes chondrogenic progenitor cell migration via focal adhesion kinase pathway. **Ultrasound in medicine & biology**, 40(6), 1177–1186.

JANG H; LEE, H. Meta-analysis of pain relief effects by laser irradiation on joint areas. **Photomed Laser Surg**. 2012 Aug;30(8):405-17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22747309/> acesso em 22/08/2022.

JUNIOR, A.E.A; CARBINATO, F. M; FRANCO, D. M; BRUNO J. S. A., SIMÃO M. L. S, et al. (2020) The Laser and Ultrasound: The Ultra Laser like Efficient Treatment to Fibromyalgia by Palms of Hands – Comparative Study. **J Nov Physiother** 11: 447.

HUNT SP, BESTER H. The ascending pain pathways. In: HUNT, S.P.; KOLTZENBURG, M. The neurobiology of pain. Ed. **Oxford University Press**. New York. 2005; (115- 137).

KARU, T.I. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. **Photochemistry and Photobiology**. B., v.49, p.1-17, 1999. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S101113449800219X?via%3Dihub> acesso em 27/08/2022

KIRÁLY, M; VARGA, Z; SZANYÓ, F; KISS, R; HODOSI, K; BENDER, T. Effects of underwater ultrasound therapy on pain, inflammation, hand function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis – a randomized controlled trial. **Brazilian Journal of Physical Therapy**. v 21, Ed. 3, May–June 2017, p. 199-205. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1413355517300515>. Acesso em:16/03/22.

KITCHEN S.S; PARTRIDGE C.J. A review of Low level laser therapy. Part I: Background, physiological effects and hazards. **Physiotherapy** 1991; 77:161-163. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003194061061694X>. Acesso em: 26/08/2022

KÖHLER, B. M; GÜNTHER, J; KAUDEWITZ, D; & Lorenz, H. M. (2019). Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Journal of clinical medicine**, 8(7), 938.

KUMAR, P; SAINI, S; KHAN, S; SURENDRA LELE, S; PRABHAKAR, B.S. Restoring self-tolerance in autoimmune diseases by enhancing regulatory T-cells. **Cell Immunol**. 2019 May; 339:41-49.

LAAKSO L; RICHARDSON C; CRAMOND T. Quality of light - is laser necessary for effective photobiostimulation?. **Aust J Physiother**. 1993;39(2):87-92. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25026133/> Acesso em: 26/08/2022.

LANDGREN, E; BREMANDER, A; LINDQVIST, E; NYLANDER, M; LAESSON, I. Patients' Perceptions of Person-Centered Care in Early Rheumatoid Arthritis: A Qualitative Study. **ACR Open Rheumatol**. 2021 Nov; 3(11):788-795.

LANGELLA, L. G; CASALECHI, H. L; TOMAZONI, S. S; JOHNSON, D. S; ALBERTINI, R., PALLOTA, R. C; MARCOS, R. L; DE CARVALHO, P. T. C; LEAL-JUNIOR, E. C. P. Photobiomodulation therapy (PBMT) on acute pain and inflammation in patients who underwent total hip arthroplasty-a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. **Lasers Med Sci.** 2018 Dec;33(9):1933-1940. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909435/>. Acesso em: 26/03/2022.

LEE, Y. C; FRITS, M. L; IANNACCONI, C. K; WEINBLATT, M. E; SHADICK, N. A; WILLIAMS, D. A; CUI, J. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. **Arthritis Rheumatol.** 2014 Aug; 66(8):2006-14.

LIN, G; REED-MALDONADO, A. B; LIN, M., XIN, Z; LUE, T. F. Effects and Mechanisms of Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome. **Int J Mol Sci.** 2016 Jul 1;17(7):1057. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964433/>. Acesso em: 15/03/2022.

LUBART R, WOLLMAN Y, FRIEDMANN H, ROCHKIND S, LAULICHT I. Effects of visible and near-infrared lasers on cell cultures. **J Photochem Photobiol B.** 1992 Feb 28;12(3):305-10. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1321905/> acesso em 05/09/2022.

LUKE, A. M; MATHEW, S; ALTAWASH, M. M; MADAN, B. M. Lasers: A Review With Their Applications in Oral Medicine. **Journal of lasers in medical sciences**, 10(4), 324–329, Out 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885906/>. Acesso em: 04/04/2022.

MATCHAM, F; SCOTT I.C; RAYNER, L; HOTOPF, M; KINGSLEY, G. H; NORTON, S; STEER, S. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. **Semin Arthritis Rheum.** 2014 Oct;44(2):123-30.

MARDEGAN, M. F. B; GUIRRO, R. R. D. J, Coupling agents of therapeutic ultrasound and phonophoresis. **Fisioter. Bras** ; 6(3): 211-216, maio-jun. 2005. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-491213> acessado em: 29/08/2022.

MILLER, D. L; SMITH, N. B; BAILEY, M. R; CZARNOTA, G. J; HYNYNEN, K; MAKIN, I. R & Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine (2012). Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations. **Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine**, 31(4), p.623–634. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3810427/>. Acesso em: 15/04/2022.

MÖLLER, B; KOLLERT, F; SCULEAN, A; VILLIGER, P. M. Infectious Triggers in Periodontitis and the Gut in Rheumatoid Arthritis (RA): A Complex Story About Association and Causality. **Front Immunol.** 2020 Jun 3;11:1108.

MOUSAVI, M. J; KARAMI, J; ASLANI, S; TAHMASEBI, M. N; VAZIRI, A. S; JAMSHIDI, A; FARHADI, E; MAHMOUDI, M. Transformation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis; from a friend to foe. **Auto Immun Highlights**. 2021 Feb 5;12(1):3.

MUSSTAF, R. A; JENKINS, D .F. L; JHA, A. N. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review. **Int J Radiat Biol**. 2019 Feb; 95(2):120-143.

McWILLIAMS, D. F; RAHMAN, S; JAMES, R. J. E; FERGUSON, E; KIELY, P. D. W; YOUNG, A; WALSH, D. A. Disease activity flares and pain flares in an early rheumatoid arthritis inception cohort; characteristics, antecedents and sequelae. **BMC Rheumatol**. 2019 Nov 18;3:49.

NAKAMURA, T; FUJIHARA, S; YAMAMOTO-NAGATA, K; KATSURA, T; INUBUSHI, T; TANAKA, E. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Reduces the Inflammatory Activity of Synovitis. **Ann Biomed Eng**. 2011 Dec; 39(12):2964-71. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10439-011-0408-0>. Acesso em: 04/04/2022.

NAVRATIL, L; DYLEVSKY, I. Mechanisms of the analgesic effect of therapeutic lasers in vivo. **Láser Therapy** 1997; 9:33–40. Disponível em: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/islsm/9/1/9\\_1\\_33/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/islsm/9/1/9_1_33/_pdf) acesso em: 27/08/2022

O'BRIEN Jr; WILLIAN, D. Ultrasound–biophysics mechanisms. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**. v. 93, Ed. 1–3, Jan–Apr 2007, p. 212-255 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610706000915> Acesso em: 15/03/22.

OKADA, Y; WU, D; TRYNKA, G. et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. **Nature**, v. 506, p.376–381, February 2014.

PALAMAR, D; ER, G; TERLEMEZ, R; USTUN, I; CAN G; SARIDOGAN M. Disease activity, handgrip strengths, and hand dexterity in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**. 2017 Oct;36(10):2201-2208.

PALMGREN, N; JENSEN, G.F; KAAE, K. et al. Low-level laser therapy in Rheumatoid Arthritis. **Laser Med Sci** 4 , 193-196 (1989). Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02032435> acesso em: 23/08/2022.

PAOLILLO, A. R; PAOLILLO, F. R; JOÃO, J. P; JOÃO, H. A; BAGNATO, V.S. Synergic effects of ultrasound and laser on the pain relief in women with hand osteoarthritis. **Lasers Med Sci** (2015) 30:279–286. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25239030/>. Acesso em: 27/03/22.

PAOLILLO, F. R; PAOLILLO, A. R; JOÃO, J. P. et al. Ultrasound plus low-level laser therapy for knee osteoarthritis rehabilitation: a randomized, placebo-controlled trial. **Rheumatol Int** 38, 785–793 (2018).

PETRASCA, A; PHELAN, J. J; ANSBORO, S; VEALE, D. J; FEARON, U; FLETCHER, J.M. Targeting bioenergetics prevents CD4 T cell–mediated activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 59, Ed. 10, October 2020, p. 2816–2828.

POLLARD, L.C; IBRAHIM F; CHOY E.H e SCOTT, D.L. Pain thresholds in rheumatoid arthritis: the effect of tender point counts and disease duration. **The Journal of Rheumatology**, vol. 39, nº. 1, pp. 28–31, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22089464/> acessado em: 30/08/2022.

RAJA, S.N; CARR, D.B; COHEN M; FINNERUP, N.B; FLOR H; GIBSON, S et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**. 2020; 23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694387/> acesso em: 01/09/2022.

RIBAS, S. A; MENDES, S.D; PIRES, L.B; VIEGAS, R.B; SOUZA, I; BARRETO, M; CASTRO, M; BAPTISTA, A. F; SÁ, K.N. Sensibilidade e especificidade dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida na artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, Ed. 5ª, Setembro / Outubro 2016, p. 406-413.

RICHTER, F; NATURA, G; LÖSER, S; SCHMIDT, K; VIISANEN, H; SCHAIBLE, H-G. Tumor necrosis factor causes persistent sensitization of joint nociceptors to mechanical stimuli in rats. **Arthritis & Rheumatology**. v 62, Ed. 12, December 2010, p.3806-3814.

ROMERO-GUZMÁN, A. K; MENCHACA-TAPIA, V. M; CONTRERAS-YÁÑEZ, I; PASCUAL-RAMOS, V. Patient and physician perspectives of hand function in a cohort of rheumatoid arthritis patients: the impact of disease activity. **BMC Musculoskelet Disord**. 2016 Sep 15;17:392

SCOTT, D. L; WOLFE, F; HUIZINGA, T. W. J. **Rheumatoid arthritis**. *Lancet*. v.376, p.1094 –1108, Sept. 2010.

SCHERER, H. U; HÄUPL, T; BURMESTER, G.R. The etiology of rheumatoid arthritis. **J Autoimmun**. 2020 Jun;110:102400.

SABINO, C. P; MENEGUZZO, D. T; BENETTI, E; KATO, I. T; PRATES, R. A. & RIBEIRO, M. S. (2012). Red laser attenuation in biological tissues: study of the inflammatory process and pigmentation influence. **Mechanisms for Low-Light Therapy VII**. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/232275675\\_Red\\_laser\\_attenuation\\_in\\_biological\\_tissues\\_Study\\_of\\_the\\_inflammatory\\_process\\_and\\_pigmentation\\_influence](https://www.researchgate.net/publication/232275675_Red_laser_attenuation_in_biological_tissues_Study_of_the_inflammatory_process_and_pigmentation_influence). Acesso em: 28 fevereiro 2022.

SILVA, G. D. et al. Perfil de gastos com o tratamento da Artrite Reumatoide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil, de 2008 a 2013. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**. 2018, v. 23, n. 4 [Acessado 16 Setembro 2022] , pp. 1241-1253. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018234.16352016>. Acesso em: 30 novembro 2021.

SILVA, D. F. da. Alternativas para otimização da ação fotodinâmica no tratamento de câncer superficial. 2014. Tese (Doutorado em Desenvolvimento, Caracterização e Aplicação de Materiais) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2014.

SCHAFFER M; SROKA R; SCHRADER-REICHARDT U; SCHAFFER PM. Biomodulative effects induced by 805 nm laser light irradiation of normal and tumor cells. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology** 1997; 40 p.253–357 Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1011134497000651> Acesso em: 26/08/2022

SCHREPF, A; KAPLAN, C.M; ICHECO, E. et al. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. **Nat Commun** 9, 2243 (2018). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-04648-0>. Acesso em: 15/05/2022.

SCOTT D.L; WOLFE F; HUIZINGA T.W. Rheumatoid arthritis. **Lancet**. 2010 Sep 25;376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.

SPEED, C. A. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions. **Rheumatology**, v. 40, Ed. 12, Dec 2001, p. 1331-1336. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/40/12/1331/1787872>. Acesso em:13/03/22.

STAUSHOLM, M. B; BJORDAL, J. M; MOE-NILSSEN, R; NATERSTAD, I. F. Pain pressure threshold algometry in knee osteoarthritis: intra- and inter-rater reliability. **Physiother Theory Pract**. 2022 Jan 12:1-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35019810/>. Acesso em: 12/01/2022.

SUN, W; MEEDNU, N; ROSENBERG, A; RANGEL-MORENO, J; WANG, V; GLANZMAN, J; OWEN, T; ZHOU, X; ZHANG, H; BOYCE, B. F; ANOLIK, J. H; XING, L. B cells inhibit bone formation in rheumatoid arthritis by suppressing osteoblast differentiation. **Nature Communications** 9, 5127, Dec 2018.

TASCIOGLU, F; KUZGUN, S; ARMAGAN, O. OGUTLER, G. Short-term effectiveness of ultrasound therapy in knee osteoarthritis. **J Int Med Res**. 2010;38(4):1233-42.

TILVAWALA, R; NGUYEN, S. H; MAURAS, A. J; NEMMARA, V. V; NAGAR, M; SALINGER, A. J; NAGPAL, S; WEERAPANA, E; THOMPSON, P. R. The Rheumatoid Arthritis-Associated Citrullinome. **Cell Chem Biol**. 2018 Jun 21;25(6):691-704.e6.

TER HAAR, G; DANIELS, S; EASTAUGH, K.C; HILL, C.R. (1982). Ultrasonically induced cavitation in vivo. **BR. J. Cancer**, vol. 45, supl. 5, p.151 -155. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2149305/> acessado em: 29/08/2022.

THOMAS, G; ISAACS, R. Basic principles of lasers. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**. V.12, Ed. 12, Dec 2011, p. 574-577.

UDDIN, S; KOMATSU, D. E; MOTYKA, T; e PETERSON, S. (2021). Low-Intensity Continuous Ultrasound Therapies—A Systematic Review of Current State-of-the-Art and Future Perspectives. **Journal of clinical medicine**, 10(12), 2698. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235587/>. Acesso em: 11/03/2022.

VAN DE SANDE, M. G; BAETEN, D.L. Immunopathology of synovitis: from histology to molecular pathways. **Rheumatology (Oxford)**. 2016 Apr; 55(4):599-606.

VAROLI, F. K; PEDRAZZI, V. Adapted version of the mcgill pain questionnaire to Brazilian Portuguese. **Braz. Dent. J.** 2006, v.17, n.4, p.328-335.

VAZQUEZ, E; KAHLENBACH, J; SECOND VON BANCHET, G. S; KÖNIG, C; SCHAIBLE, H-G; EBERSBERGER, A. Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain in the rat. **Arthritis & Rheumatology**, v. 64, Ed. 7, p. 2055-2416, July de 2012.

WAJED, J; EJINDU, V; HERON, C; HERMANSSON, M; KIELY, P; SOFAT. Quantitative sensory testing in painful hand osteoarthritis demonstrates features of peripheral sensitisation. **Int J Rheumatol**. 2012; 2012:703138. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23209475/>. Acesso em: 05/02/2022.

WALSH, D. A; McWILLIAMS, D. F. Pain in rheumatoid arthritis. **Current Pain and Headache Reports**. 2012;16(6):509–517.

WATSON, T. Ultrasound in contemporary physiotherapy practice. **Ultrasonics**, v. 48, Issue 4, August 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466945/> Acesso em: 15/02/2022.

WOLLER, S. A; EDDINGER, K. A; CORR, M. & YAKSH, T. L. (2017). An overview of pathways encoding nociception. **Clinical and experimental rheumatology**, 35 Suppl 107(5), p. 40–46.

WOOLF, C. J; SALTER, M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. **Science**. 2000 Jun 9; 288(5472):1765-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041624X0800036X>. Acesso em: 13/03/22.

WOOLF A. D. How to assess musculoskeletal conditions. History and physical examination. **Best Pract Res Clin Rheumatol**. 2003; 17:381-402.

YAN W; CHOW R; ARMATI, PJ. Inhibitory effects of visible 650-nm and infrared 808-nm laser irradiation on somatosensory and compound muscle action potentials in rat sciatic nerve: implications for laser-induced analgesia. **J Peripher Nerv Syst**. 2011;16(2):130-5. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21692912/> acesso em 08/09/2022.

YAMAURA, M; YAO, M; YAROSLAVSKY, I; COHEN, R; SMOTRICH, M; KOICHEVAR, I. E. Low level light effects on inflammatory cytokine production by rheumatoid arthritis synoviocytes. **Lasers Surg Med.** 2009 Apr; 41(4):282-90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19347944/> 29/03/2022. Acesso em: 29/03/2022.

YAP, H. Y; TEE, S. Z; WONG, M. M; CHOW, S. K; PEH, S.C & TEOW, S. Y. (2018). Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development. **Cells**, 7(10), 161.

YAUİKCI, Y. I; KARADAG, A. Effects of Conventional and Biological Drugs Used for the Treatment of Rheumatoid Arthritis on the Quality of Life and Depression. **Eurasian J Med.** 2019 Feb; 51(1):12-16.

YLINEN, J. Pressure algometry. **Australian Journal of Physiotherapy**, 53, n.3, p.207, 2007.  
ZHANG, A., LEE, Y. C. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. **Curr Osteoporos Rep.** 2018 Oct;16(5):603-610.

ZHANG, B; CHEN, H; OUYANG, J; XIE, Y; CHEN, L; TAN, Q; DU, X; SU, N; Ni, Z & CHEN, L. (2020). SQSTM1-dependent autophagic degradation of PKM2 inhibits the production of mature IL1B/IL-1 $\beta$  and contributes to LIPUS-mediated anti-inflammatory effect. **Autophagy**, 16(7), 1262–1278. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7469634/> Acesso em: 15/03/2022

Anexo - Questionário de dor de McGill

### McGill Pain Questionnaire – Português

Nome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

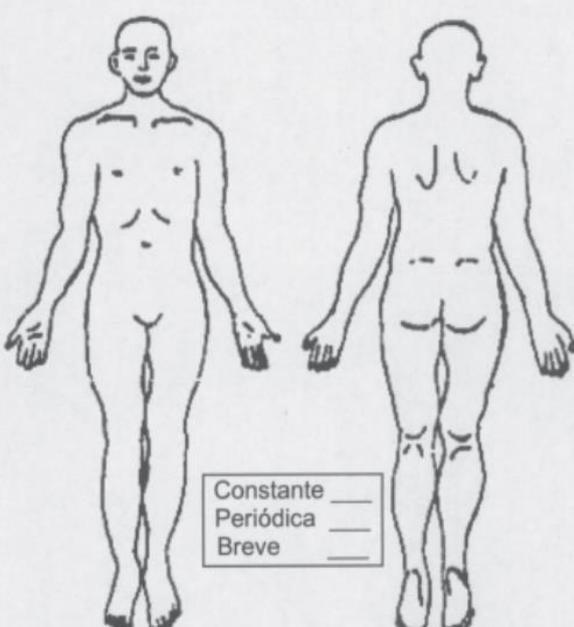
Analgésico(s) \_\_\_\_\_ Dosagem \_\_\_\_\_ Hora da Adm. \_\_\_\_\_

analgésico(s) \_\_\_\_\_ Dosagem \_\_\_\_\_ Hora da Adm. \_\_\_\_\_

Intervalo de Administração dos Analgésicos +4 +1 +2 +3

IaVd: S \_\_\_\_\_ Af \_\_\_\_\_ Av \_\_\_\_\_ M(S) \_\_\_\_\_ M(AfAv) \_\_\_\_\_ M(T) \_\_\_\_\_ PRI (T) \_\_\_\_\_

(1-10) (11-15) (16) (17-19) (20) (17-20) (1-20)

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 33%;">1 Espasmódica _____</td><td style="width: 33%;">11 Cansativa _____</td></tr> <tr><td>Tremor _____</td><td>Exaustiva _____</td></tr> <tr><td>Pulsátil _____</td><td>12 Enjoativa _____</td></tr> <tr><td>Latejante _____</td><td>Sufocante _____</td></tr> <tr><td>Martelante _____</td><td>13 Amedrontadora _____</td></tr> <tr><td>2 Crescente _____</td><td>Apavorante _____</td></tr> <tr><td>Repentina _____</td><td>Aterrorizante _____</td></tr> <tr><td>Provocada _____</td><td>14 Castigante _____</td></tr> <tr><td>3 Picada _____</td><td>Debilitante _____</td></tr> <tr><td>Agulhada _____</td><td>Cruel _____</td></tr> <tr><td>Perfurante _____</td><td>Perversa _____</td></tr> <tr><td>Punhalada _____</td><td>Mortal _____</td></tr> <tr><td>Lancinante _____</td><td>15 Desgraçada _____</td></tr> <tr><td>4 Aguda _____</td><td>Enlouquecedora _____</td></tr> <tr><td>Cortante _____</td><td>16 Incômoda _____</td></tr> <tr><td>Dilacerante _____</td><td>Perturbadora _____</td></tr> <tr><td>5 Beliscante _____</td><td>Desconforto _____</td></tr> <tr><td>Pressionante _____</td><td>Intensa _____</td></tr> <tr><td>Pinçante _____</td><td>Insuportável _____</td></tr> <tr><td>Cãibra _____</td><td>17 Difusa _____</td></tr> <tr><td>Esmagamento _____</td><td>Irradiante _____</td></tr> <tr><td>6 Fisgada _____</td><td>Penetrante _____</td></tr> <tr><td>Puxão _____</td><td>Que transpassa _____</td></tr> <tr><td>Distensão _____</td><td>18 Aperto _____</td></tr> <tr><td>7 Quente _____</td><td>Dormente _____</td></tr> <tr><td>Queimação _____</td><td>Estirante _____</td></tr> <tr><td>Escaldante _____</td><td>Esmagadora _____</td></tr> <tr><td>Queimadura _____</td><td>Demolidora _____</td></tr> <tr><td>8 Formigamento _____</td><td>19 Fresca _____</td></tr> <tr><td>Coceira _____</td><td>Fria _____</td></tr> <tr><td>Ardência _____</td><td>Congelante _____</td></tr> <tr><td>Ferroadada _____</td><td>20 Importunante _____</td></tr> <tr><td>9 Insensibilidade _____</td><td>Nauseante _____</td></tr> <tr><td>Sensibilidade _____</td><td>Angustiante _____</td></tr> <tr><td>Que Machuca _____</td><td>Desagradável _____</td></tr> <tr><td>Dolorida _____</td><td>Torturante _____</td></tr> <tr><td>Forte _____</td><td style="text-align: center;">IAD _____</td></tr> <tr><td>10 Suave _____</td><td>0 Sem dor _____</td></tr> <tr><td>Tensão _____</td><td>1 Leve _____</td></tr> <tr><td>Esfolante _____</td><td>2 Desconfortante _____</td></tr> <tr><td>Rompimento _____</td><td>3 Angustiante _____</td></tr> <tr><td></td><td>4 Horrível _____</td></tr> <tr><td></td><td>5 Excruciante _____</td></tr> </table>	1 Espasmódica _____	11 Cansativa _____	Tremor _____	Exaustiva _____	Pulsátil _____	12 Enjoativa _____	Latejante _____	Sufocante _____	Martelante _____	13 Amedrontadora _____	2 Crescente _____	Apavorante _____	Repentina _____	Aterrorizante _____	Provocada _____	14 Castigante _____	3 Picada _____	Debilitante _____	Agulhada _____	Cruel _____	Perfurante _____	Perversa _____	Punhalada _____	Mortal _____	Lancinante _____	15 Desgraçada _____	4 Aguda _____	Enlouquecedora _____	Cortante _____	16 Incômoda _____	Dilacerante _____	Perturbadora _____	5 Beliscante _____	Desconforto _____	Pressionante _____	Intensa _____	Pinçante _____	Insuportável _____	Cãibra _____	17 Difusa _____	Esmagamento _____	Irradiante _____	6 Fisgada _____	Penetrante _____	Puxão _____	Que transpassa _____	Distensão _____	18 Aperto _____	7 Quente _____	Dormente _____	Queimação _____	Estirante _____	Escaldante _____	Esmagadora _____	Queimadura _____	Demolidora _____	8 Formigamento _____	19 Fresca _____	Coceira _____	Fria _____	Ardência _____	Congelante _____	Ferroadada _____	20 Importunante _____	9 Insensibilidade _____	Nauseante _____	Sensibilidade _____	Angustiante _____	Que Machuca _____	Desagradável _____	Dolorida _____	Torturante _____	Forte _____	IAD _____	10 Suave _____	0 Sem dor _____	Tensão _____	1 Leve _____	Esfolante _____	2 Desconfortante _____	Rompimento _____	3 Angustiante _____		4 Horrível _____		5 Excruciante _____	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">                 Intensidade Atual de Dor (IAD) _____                  Comentários: _____             </div> <div style="text-align: center;">  </div>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Sintomas que Acompanham: náusea _____</td> <td style="width: 33%;">Sono: Bom _____</td> <td style="width: 33%;">Ingestão de alimentos: Boa _____</td> </tr> <tr> <td>Dor de cabeça _____</td> <td>Descontínuo _____</td> <td>Alguma _____</td> </tr> <tr> <td>Tontura _____</td> <td>Insônia _____</td> <td>Pouca _____</td> </tr> <tr> <td>Sonolência _____</td> <td>Comentários: _____</td> <td>Nenhuma _____</td> </tr> <tr> <td>Constipação _____</td> <td></td> <td>Comentários: _____</td> </tr> <tr> <td>Diarréia _____</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Comentários: _____</td> <td>Atividades: Boa _____</td> <td>Comentários: _____</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alguma _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pouca _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nenhuma _____</td> <td></td> </tr> </table>	Sintomas que Acompanham: náusea _____	Sono: Bom _____	Ingestão de alimentos: Boa _____	Dor de cabeça _____	Descontínuo _____	Alguma _____	Tontura _____	Insônia _____	Pouca _____	Sonolência _____	Comentários: _____	Nenhuma _____	Constipação _____		Comentários: _____	Diarréia _____			Comentários: _____	Atividades: Boa _____	Comentários: _____		Alguma _____			Pouca _____			Nenhuma _____	
1 Espasmódica _____	11 Cansativa _____																																																																																																																					
Tremor _____	Exaustiva _____																																																																																																																					
Pulsátil _____	12 Enjoativa _____																																																																																																																					
Latejante _____	Sufocante _____																																																																																																																					
Martelante _____	13 Amedrontadora _____																																																																																																																					
2 Crescente _____	Apavorante _____																																																																																																																					
Repentina _____	Aterrorizante _____																																																																																																																					
Provocada _____	14 Castigante _____																																																																																																																					
3 Picada _____	Debilitante _____																																																																																																																					
Agulhada _____	Cruel _____																																																																																																																					
Perfurante _____	Perversa _____																																																																																																																					
Punhalada _____	Mortal _____																																																																																																																					
Lancinante _____	15 Desgraçada _____																																																																																																																					
4 Aguda _____	Enlouquecedora _____																																																																																																																					
Cortante _____	16 Incômoda _____																																																																																																																					
Dilacerante _____	Perturbadora _____																																																																																																																					
5 Beliscante _____	Desconforto _____																																																																																																																					
Pressionante _____	Intensa _____																																																																																																																					
Pinçante _____	Insuportável _____																																																																																																																					
Cãibra _____	17 Difusa _____																																																																																																																					
Esmagamento _____	Irradiante _____																																																																																																																					
6 Fisgada _____	Penetrante _____																																																																																																																					
Puxão _____	Que transpassa _____																																																																																																																					
Distensão _____	18 Aperto _____																																																																																																																					
7 Quente _____	Dormente _____																																																																																																																					
Queimação _____	Estirante _____																																																																																																																					
Escaldante _____	Esmagadora _____																																																																																																																					
Queimadura _____	Demolidora _____																																																																																																																					
8 Formigamento _____	19 Fresca _____																																																																																																																					
Coceira _____	Fria _____																																																																																																																					
Ardência _____	Congelante _____																																																																																																																					
Ferroadada _____	20 Importunante _____																																																																																																																					
9 Insensibilidade _____	Nauseante _____																																																																																																																					
Sensibilidade _____	Angustiante _____																																																																																																																					
Que Machuca _____	Desagradável _____																																																																																																																					
Dolorida _____	Torturante _____																																																																																																																					
Forte _____	IAD _____																																																																																																																					
10 Suave _____	0 Sem dor _____																																																																																																																					
Tensão _____	1 Leve _____																																																																																																																					
Esfolante _____	2 Desconfortante _____																																																																																																																					
Rompimento _____	3 Angustiante _____																																																																																																																					
	4 Horrível _____																																																																																																																					
	5 Excruciante _____																																																																																																																					
Sintomas que Acompanham: náusea _____	Sono: Bom _____	Ingestão de alimentos: Boa _____																																																																																																																				
Dor de cabeça _____	Descontínuo _____	Alguma _____																																																																																																																				
Tontura _____	Insônia _____	Pouca _____																																																																																																																				
Sonolência _____	Comentários: _____	Nenhuma _____																																																																																																																				
Constipação _____		Comentários: _____																																																																																																																				
Diarréia _____																																																																																																																						
Comentários: _____	Atividades: Boa _____	Comentários: _____																																																																																																																				
	Alguma _____																																																																																																																					
	Pouca _____																																																																																																																					
	Nenhuma _____																																																																																																																					