

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
REABILITAÇÃO**

Marília Lambrecht da Silva

**Efeitos Agudos do Uso do Laser de
Baixa Potência na Função Muscular
em Pacientes com Insuficiência
Cardíaca.**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2016

Marília Lambrecht da Silva

Efeitos Agudos do Uso do Laser de Baixa Potência na Função Muscular em Pacientes com Insuficiência Cardíaca.

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Pedro Dal Lago
Coorientadora: Dra. Anelise Sonza

Porto Alegre

2016

Catálogo na Publicação

Silva, Marília Lambrecht da
Efeitos agudos do uso do laser de baixa potência na
função muscular em pacientes com insuficiência cardíaca /
Marília Lambrecht da Silva. -- 2016.

91 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2016.

Orientador(a): Prof. Dr. Pedro Dal Lago ;
coorientador(a): Profa. Dra. Anelise Souza.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Laser. 3. Fadiga
muscular. 4. Torque. 5. Oxigenação. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por sempre guiar o meu caminho e por ser a força que muitas vezes precisei.

Agradeço aos meus pais, **Sérgio e Dalva**, que sempre me orientaram aos estudos, apoiando as minhas decisões e me incentivando a nunca desistir dos meus objetivos e sonhos. A minha irmã **Natalí**, pela força quando, muitas vezes, pensei se este era o caminho que deveria seguir. Obrigado a vocês pela compreensão na ausência e pelo apoio constante. Sem vocês, eu não seria nada!

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Pedro Dal Lago**, que aceitou que eu participasse do seu grupo de pesquisa e ser meu orientador, acreditando em mim. Obrigado por seu apoio, sua dedicação, competência e ensinamentos. Tenho muita admiração e respeito por você!

A minha co-orientadora, Prof. Dr^a. **Anelise Sonza**, pela disponibilidade, pela paciência e especial atenção nas revisões e sugestões deste trabalho.

Vocês, Prof. Dr. **Pedro Dal Lago** e Prof. Dr^a. **Anelise Sonza** foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

À aluna de iniciação científica, **Fernanda B. C. Delacoste**, que não mediu esforços para estar presente durante as coletas, me ajudando e apoiando em todos os momentos. Com certeza, uma grande amizade se fez presente!

As amigas, **Candissa Silva da Silva**, pelo incentivo... sempre! Por me apresentar ao grupo GPIC e pelo apoio incondicional em todos os momentos de necessidade. E, **Marília Rossato Marques**, pelos alertas, conselhos e, também, pelo apoio. Vocês moram no meu coração!

Gostaria de agradecer também algumas pessoas que contribuíram para que este trabalho fosse possível, as colegas, Me. **Cíntia Laura Araújo Pereira**, que foi de muita importância para o meu aprendizado e a Me. **Andressa Machado Moreira**, por toda a ajuda e colaboração quando lhe solicitei inúmeras vezes. Também agradeço aos colegas Dr. **Vítor Scotta Hentschke**, que me ajudou com a Fototerapia e ao colega Dr. **Luís Fernando Deresz** pela paciência e valiosas colaborações finais. A vocês, obrigada pela generosidade, disponibilidade e troca de conhecimentos.

E não poderia faltar o agradecimento à minha amiga **Verônica Farias de Vargas**, pelo incentivo, força e ajuda. Agradeço também as colegas e, agora minhas amigas: **Fernanda Andrade** e **Camila Dietrich**, obrigada por tudo!

Finalmente, agradeço ao meu namorado **Ricardo A. Dalla Corte**, pelo amor, apoio, paciência e compreensão e, principalmente, por me trazer de volta a realidade. Muitas vezes, o que me dizia não era o que eu queria ouvir, mas era o que precisava ser dito. Obrigada por todo o carinho! Amo muito você!

RESUMO

EFEITOS AGUDOS DO USO DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA NA FUNÇÃO MUSCULAR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) está associada com sintomas de intolerância ao exercício, dispneia e fadiga muscular; isto pode levar a um impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes. Assim, novas abordagens são necessárias para minimizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida de pacientes com IC. O laser de baixa potência (LBP) tem se mostrado como uma terapia adjuvante promissora para diminuir os sintomas musculares periféricos. Objetivou-se estudar o efeito do LBP na função muscular e na oxigenação tecidual dos membros inferiores de indivíduos com IC. Realizou-se um estudo clínico aleatorizado, duplo-cego, incluindo 14 indivíduos com IC, com quadro estável, classe II ou III segundo a *New York Heart Association* (NYHA). A função muscular e oxigenação tecidual, do membro inferior dominante foram avaliadas pré e pós-intervenção aguda com LBP, em 3 sessões: familiarização, LBP, placebo. As últimas duas sessões foram randomizadas. O LBP (5 diodos, comprimento de onda de 850 nm; Potência de saída = 200 mW; tamanho do ponto de 0,06; 5 J por diodo) foi aplicado em seis regiões do músculo quadríceps. A função muscular e fadiga foram avaliadas com um dinamômetro isocinético e, concomitante aos testes isocinéticos, foi verificada a oxigenação tecidual com o uso de espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS). Foi analisada a concentração de oxiemoglobina (O₂Hb), deoxiemoglobina (HHb) e hemoglobina total (THb); torque muscular, fadiga e percepção de esforço, durante os testes isocinéticos. O protocolo de fadiga consistiu de contrações isocinéticas concêntricas e excêntricas (cc/ce) até a exaustão ou até atingir 50 cc/ce. Três repetições de pico de torque (PT) foram realizadas antes e após o protocolo de fadiga. A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro Wilk. Os grupos foram comparados pelo teste ANOVA one-way e post-hoc LSD ou pelos testes de Mann-Whitney e Wilcoxon ($p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação à fadiga muscular e à percepção de esforço. O grupo LBP apresentou aumento na O₂Hb durante o pico de torque final (PTf) ($3,81 \pm 1,48 \mu\text{M}$; $p < 0,003$). Durante o teste de fadiga

muscular, ambos os grupos aumentaram os valores de THb ($p < 0,05$) e apenas o grupo LBP aumentou a HHb ($p = 0,01$). O LBP não foi capaz de produzir efeito agudo sobre a fadiga muscular periférica em indivíduos com IC, mesmo com indicativo de melhora do fluxo sanguíneo nos membros inferiores.

Palavras-chaves: Insuficiência Cardíaca, Laser, Fadiga Muscular, Torque, Oxigenação.

ABSTRACT

ACUTE EFFECTS OF LOW LEVEL LASER THERAPY IN MUSCLE FUNCTION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

The heart failure (HF) is associated with symptoms of exercise intolerance, muscle fatigue and dyspnea; this can lead to a negative impact on quality of life. Thus, new approaches are required to minimize the symptoms and improve the quality of life of HF patients. The low level laser therapy (LLLT) has been shown as a promising adjuvant therapy for decreasing peripheral muscle symptoms. The aim of this study is to investigate the acute effects of low level laser in muscle function and tissue oxygenation of the lower limbs of patients with HF. A randomized clinical trial, crossover, double-blind was conducted in 14 individuals with HF, stable, class II or III according to NYHA. The muscle function of the dominant lower limb was assessed pre and post-acute intervention of LLLT or placebo in 3 sessions (equipment familiarization, placebo and LLLT). The last 2 sessions were randomized. The LLLT was applied in 6 points of the quadriceps muscle (5 diodes, wavelength 850 nm, output power = 200 mW, spot size 0.06, 5 J per diode). Muscle function and fatigue were evaluated with an isokinetic dynamometer and concomitant with the isokinetic tests to verified tissue oxygenation with the use of near infrared spectroscopy (NIRS). The concentrations of oxyhemoglobin (O_2Hb), deoxyhemoglobin (HHb) and total hemoglobin (THb) were analyzed; muscle torque, fatigue and perceived effort, during isokinetic tests. The fatigue protocol consisted of concentric and eccentric (cc/ec) isokinetic contractions until exhaustion or until achieve 50 cc/ex contractions. Three overlay peak torque trials were performed before and after the fatigue protocol. The normality of the data was assessed with Shapiro Wilk test. Groups were compared by a one-way ANOVA and LSD post-hoc tests or a Mann-Whitney and Wilcoxon tests ($p < 0.05$). No differences were found between the groups in relation to muscle fatigue and the perceived effort. The LLLT group showed an increase in oxyhemoglobin (O_2Hb) during the final peak torque ($3.81 \pm 1.48 \mu M$; $p < 0.003$). In the fatigue testing, both groups increased the total hemoglobin (THb) values ($p < 0.05$) and only increased LLLT group deoxyhemoglobin (HHb) ($p = 0.01$). The LLLT was not able to produce acute effects on peripheral muscle fatigue in

patients with HF, despite indications of blood flow improvement in the lower limbs.

Key-words: Heart Failure, Laser, Muscle Fatigue, Torque, Oxygenation.

LISTA DE FIGURAS

Figura A – Representação típica de um sensor (A) da extremidade da fibra óptica da NIRS.....29

Figura B – Os principais sítios potenciais para fadiga muscular.....32

Artigo

Figure 1 - Timeline of the experiment.....62

Figure 2 - Peak torque, muscle fatigue and perceived effort (Borg Scale).....65

Figure 3 - Muscle oxygenation during the peak torque performed at the pre and post- fatigue protocol.....66

Figure 4 - Oxygenation in the vastus lateralis muscle during the fatigue protocol.....67

LISTA DE TABELAS

Artigo

Table 1 - Laser parameters.....63

Table 2 - Patient characterization.....64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μM - micromol

6MWT - six-minute walk test

ANOVA - análise de variância (Analysis of Variance)

AsGaAl - Arseneto-gálio-alumínio

ATP - adenosina trifosfato

BMI - body mass index

cc - contração isocinética concêntrica

ce - contração isocinética excêntrica

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CIVM - contração isométrica voluntária máxima

cm^2 - centímetro quadrado

COPD – *chronic obstructive pulmonary disease*

CW - luz contínua

DC - ciclo de trabalho

DNA - ácido desoxirribonucleico

DP - desvio-padrão

DPF - diferencial do PF (*optical pathlength*)

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

F – frequência

GPIC – Grupo de Pesquisa em Interação Cardiopulmonar

H^+ - íon hidrogênio

Hb - hemoglobina

HF - heart failure

HHb - deoxihemoglobina (deoxyhemoglobin)

Hz - Hertz

IC - insuficiência cardíaca

ICFUC - Instituto de Cardiologia – Fundação Universitária de Cardiologia

IL-1 β - interleucina-1 beta

IL-6 - interleucina-6

J/cm^2 - Joules por centímetro quadrado

J/s - Joules por segundo

J – Joule

LASER - Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*)

LBI – laser de baixa intensidade (*low-intensity laser*)

LBP - laser de baixa potência

LEDT - *Light emitting diode therapy*

LLLT - Low level laser therapy

LSD - Fisher's least significant difference

MLHFQ - Questionário de Qualidade de vida de Minnesota (Minnesota Quality of Life Questionnaire)

MVIC - maximal voluntary isometric contraction

NIRS - espectroscopia no infravermelho próximo (near infrared spectroscopy)

nm - nanômetro

Nm - Newton-metro

NYHA - New York Heart Association

O₂Hb - oxihemoglobina (oxyhemoglobin)

PCR - proteína C reativa

PD - largura ou duração do pulso

PF - "*optical pathlength*" (comprimento do percurso óptico)

PI - intervalo de pulso

PTf - pico de torque final

PW - luz pulsada

SD - standard deviation

SNC - sistema nervoso central

TC6 - teste de caminhada de seis minutos

THb - hemoglobina total (total hemoglobin)

TNF- α - fator de necrose tumoral alfa

UFCSPA – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

VO₂ - consumo de oxigênio

W/cm² - Watts por centímetro quadrado

W – Watts

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS.....	17
1.1.1 Objetivo Geral	17
1.1.2 Objetivos Específicos	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	18
2.2 SINTOMAS DECORRENTES DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: INTOLERÂNCIA AOS ESFORÇOS E FADIGA	20
2.3 FOTOTERAPIA POR LASER DE BAIXA POTÊNCIA	22
2.3.1 Parâmetros de Tratamento.....	24
2.3.2 Fatores que influenciam na dose da fototerapia com LBP	26
2.4 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO, Near Infrared Spectroscopy (NIRS)	27
2.5 DINAMOMETRO ISOCINÉTICO	30
2.5.1 Fadiga Muscular.....	31
2.6 A IMPORTÂNCIA DO DESENVOLVIMENTO DE NOVAS TERAPIAS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	33
3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO	35
4 ARTIGO.....	48
5 CONCLUSÃO GERAL.....	68
ANEXOS	69

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um importante problema de saúde pública sendo considerada uma epidemia emergente (FLAHERTY *et al.*, 2009). Assim, estratégias são necessárias para melhorar os sintomas e diminuir os altos gastos com recursos de saúde. Sua prevalência tem aumentado à medida que a população envelhece, e está associada à alta taxa de mortalidade e necessidade frequente de internação hospitalar (DUNLAY *et al.*, 2014; PEREIRA-BARRETO *et al.*, 2015) sendo responsável por grande custo social e econômico (TAYLOR *et al.*, 2015). A etiologia da IC varia de uma doença isquêmica do coração até longos períodos sustentados de hipertensão arterial e patologias cardíacas valvares. Estas, por sua vez, podem levar a adaptações periféricas danosas, tais como disfunção endotelial e musculoesquelética, além de ineficiência ventilatória. Teoricamente, qualquer doença cardíaca pode resultar, em última instância, na insuficiência cardíaca e, em muitos casos, o insulto causador permanece desconhecido (VON HAEHLING *et al.*, 2009).

Estima-se que 6,4 milhões de brasileiros sofram de IC (ROSSI NETO, 2004). No Brasil, no ano de 2012, houve 26.694 óbitos por IC. Para o mesmo ano, das 1.137.572 internações por doenças do aparelho circulatório, em torno de 21% foram devidas a IC (DATASUS, 2015). A IC é uma condição de saúde progressiva e está associada a despesas de saúde significativas e representa de 1,0 – 3,2% do total de despesas com saúde na Europa Ocidental, América do Norte e Latina (PONIKOWSKI *et al.*, 2014). Nos Estados Unidos, havia cerca de 5,8 milhões de adultos vivendo com IC em 2012 e, estima-se que estes números aumentem para 8,5 milhões até 2030 (HEIDENREICH *et al.*, 2013).

A IC descreve uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de manter um débito cardíaco adequado para satisfazer as necessidades metabólicas dos tecidos e órgãos e acomodar o retorno venoso ou quando só o faz à custa do aumento de suas pressões de enchimento (JESSUP & BROZENA, 2003; KEMP & CONTE, 2012; YANCY *et al.*, 2013;

GORA *et al.*, 2013). Deste modo, a IC induz alterações na função cardíaca, resultando em disfunção sistólica que provoca uma diminuição do débito cardíaco (KLABUNDE, 2012) e uma excessiva vasoconstrição periférica (PEREIRA-BARRETO, 2015). A fim de preservar o débito cardíaco, a pressão sanguínea e a perfusão dos órgãos vitais, numerosas alterações compensatórias ocorrem no sistema cardiovascular, as quais incluem alterações hemodinâmicas, metabólicas e humorais (JESSUP & BROZENA, 2003; KEMP & CONTE *et al.*, 2012; KLABUNDE, 2012; FLOREA & COHN, 2014), além de mudanças na resposta inflamatória dos indivíduos com IC (GWECHENBERGER *et al.*, 2004; GULLESTAD & AUKRUST, 2005; NUNES *et al.*, 2008).

A insuficiência cardíaca será determinada tanto pelas mudanças centrais e hemodinâmicas como pelas mudanças periféricas, o que acarreta em sintomas de intolerância ao exercício, fadiga muscular e dispneia no repouso e ao esforço, gerando um impacto negativo na qualidade de vida destes pacientes (DREXLER *et al.*, 1992; KEMP & CONTE *et al.*, 2012; CONRAADS *et al.*, 2013). Além destes sintomas, pessoas com IC podem apresentar função cognitiva prejudicada e distúrbios de apetite (DICKSTEIN *et al.*, 2008). Baseado na evolução do conhecimento a respeito da Síndrome da Insuficiência Cardíaca, novas abordagens se fazem necessárias para minimizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida destes pacientes, tendo destaque as terapias não farmacológicas, como o uso da fototerapia por LASER.

O LASER, Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação) é um tipo de radiação capaz de alterar o comportamento celular mesmo na ausência de aquecimento significativo (BASFORD, 1995). O laser de baixa potência (LBP) atua por meio de reações não térmicas da luz com o tecido, ocasionando efeitos fotoquímicos (HONMURA *et al.*, 1992), melhorando a ativação celular por meio da absorção de fótons cromóforos presentes na mitocôndria (MASHA *et al.*, 2013). Ainda promove o retardo da fadiga muscular uma vez que esse tipo de laser facilita a produção de energia e permite o escoamento de

metabólitos, quando aplicado em ratos submetidos a contrações musculares tetânicas induzidas por estimulação elétrica (LOPES-MARTINS *et al.*, 2006). Já em atletas, o LBP aplicado após a realização de exercícios de alta intensidade atua melhorando a recuperação pós-exercício (LEAL-JUNIOR *et al.*, 2009).

Estudos realizados com modelos animais com distrofia muscular, animais saudáveis e, outro realizado com humanos saudáveis demonstram os possíveis efeitos protetores sobre o tecido do músculo esquelético (LEAL-JUNIOR *et al.*, 2014; ALBUQUERQUE-PONTES *et al.*, 2015; BARONI *et al.*, 2014), além, de revelar o LBP como um importante imunomodulador (HENTSCHKE *et al.*, 2013), atuando, desta forma, na prevenção e recuperação do tecido muscular. Com isto, dados iniciais apontam o LBP como técnica terapêutica para minimizar os efeitos da fadiga muscular. Estudo realizado com ratos saudáveis que tiveram edema muscular induzido aponta o LBP como um agente anti-inflamatório (ALBERTINI *et al.*, 2004). Em modelo animal que sofreu tenotomia, o LBP foi capaz de reorganizar as fibras colágenas, melhorando o reparo tendíneo após lesão (ARRUDA *et al.*, 2007). Já em modelos animais saudáveis que realizaram teste máximo de esforço, o uso ao longo prazo do LBP foi capaz de aumentar o consumo de oxigênio e promover um incremento no desempenho do exercício (PERINI *et al.*, 2016). Desta forma, a indicação dos efeitos benéficos do LBP sobre a fadiga muscular, a oxigenação tecidual, a sensação de dispneia e sobre o esforço percebido em membros inferiores, poderia ampliar o uso deste recurso simples, não invasivo e de baixo custo, em pacientes com IC.

Sabe-se ainda que a capacidade de manter um exercício sustentado é dependente do fornecimento de oxigênio aos músculos durante a contração muscular e na proporção das necessidades metabólicas de cada indivíduo (DeLOREY *et al.*, 2003). Assim, outro instrumento que pode auxiliar na avaliação da função muscular periférica de indivíduos com IC é o uso da espectroscopia no infravermelho próximo (Near Infrared Spectroscopy - NIRS). O NIRS é um instrumento não invasivo, que fornece valores de oxigenação e desoxigenação muscular através de uma alta fidelidade temporal e, seu uso,

pode fornecer informações fundamentais para o controle de disfunções vasculares e metabólicas, tanto em populações saudáveis quanto em populações doentes (OKUSHIMA *et al.*, 2015).

Frente ao exposto, faz-se necessária a utilização de novos recursos terapêuticos que tenham como finalidade a melhora da capacidade funcional de pacientes com IC, como estratégia complementar de tratamento. O LBP tem se mostrado como uma terapia adjuvante promissora para diminuir sintomas musculares periféricos, uma vez que se conhece que o LBP tem ação anti-inflamatória, acelera a regeneração tecidual, aumenta a circulação e retarda o desenvolvimento de fadiga muscular, contribuindo para a biossíntese e recuperação do tecido muscular. Todavia, estudos envolvendo LBP aplicado na musculatura periférica de pacientes com IC são requeridos, em busca de opções terapêuticas e de reabilitação efetivas voltada a esta população. Desta forma, a presente proposta tem como questão problema:

“O uso da terapia com LBP promove efeitos agudos na resistência à fadiga e na oxigenação muscular de membros inferiores em pacientes com Insuficiência Cardíaca?”

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos agudos do LBP na função e na oxigenação do músculo quadríceps de indivíduos com IC.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Verificar se o LBP, aplicado de forma aguda, reduz a fadiga muscular nos indivíduos com IC.
- Comparar a percepção subjetiva de esforço e fadiga em membros inferiores através da escala de Borg, antes e após o protocolo de fadiga nas diferentes condições experimentais.
- Verificar se o LBP, aplicado de forma aguda, atenua a diminuição do pico de torque após a aplicação de um protocolo de fadiga muscular em indivíduos com IC.
- Comparar a oxigenação tecidual do músculo quadríceps de indivíduos com IC, pré e pós-intervenção aguda com LBP.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O entendimento sobre a fisiopatologia da insuficiência cardíaca progrediu enormemente nas últimas décadas e, a visão tradicional de que a IC representa um conjunto de sinais e sintomas causados pelo inadequado funcionamento cardíaco, se concentra em apenas um aspecto da fisiopatologia envolvida nessa síndrome. O entendimento da progressão da síndrome da IC envolve conceitos de ativações de vias neuroendócrinas, imunológicas e metabólicas (KAPADIA *et al.*, 1998; YNDESTAD *et al.*, 2006).

Atualmente, o cenário visto na progressão da IC, considerado uma síndrome clínica, se forma através do somatório de alterações estruturais, funcionais e biológicas (JESSUP & BROZENA, 2003), enquadrando-se em um agregado de sinais e sintomas oriundos das várias anormalidades que constituem essa doença. Assim, a IC é, atualmente, reconhecida como uma desordem multissistêmica que afeta não apenas, isoladamente, o sistema cardiovascular, mas também outros sistemas, como o renal, o neuro-humoral e, em especial destaque, o musculoesquelético e o imunológico (SHARMA *et al.*, 2000; YNDESTAD *et al.*, 2006; VON HAEHLING *et al.*, 2009).

Em virtude da disfunção miocárdica, numerosas alterações compensatórias ocorrem no sistema cardiovascular. Estas compensações ocorrem por alterações no mecanismo de Frank-Starling, que representa a capacidade do coração de se adaptar a variações do volume sanguíneo, modificando sua contratilidade (MORAES *et al.*, 2005); o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona; a ativação neuro-humoral, representada pelo aumento da atividade simpática e redução parassimpática; e, alterações nos níveis de endotelina e vasopressina (JESSUP & BROZENA, 2003; TRIPOSKIADIS *et al.*, 2009; FLORAS, 2009; KEMP & CONTE, 2012; FLOREA & COHN, 2014). Ainda, o aparecimento de elevados níveis plasmáticos de norepinefrina (COHN *et al.*, 1984) e a dessensibilização dos

barorreceptores arteriais, reduz a capacidade da regulação pressórica momento-a-momento (ZUCKER *et al.*, 2001; IELLAMO *et al.*, 2007).

Todos esses fatores resultam no desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (McMURRAY *et al.*, 2012), o que constitui um dos numerosos elementos relacionados à fisiopatologia da IC. Desta forma, há uma disfunção sistólica que induz mudanças na função vascular, no volume de sangue, no remodelamento cardíaco e no estado neuro-humoral; essas mudanças servem como táticas compensatórias, a fim de manter o débito cardíaco e a pressão arterial adequada (KABLUNDE, 2012).

Além destes mecanismos de compensação, tem-se aumento circulante de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-1 beta (IL-1 β), a interleucina-6 (IL-6) e a proteína C reativa (PCR). Em contrapartida, os níveis de mediadores anti-inflamatórios estão diminuídos na IC, o que resulta em um desequilíbrio do sistema imunológico (GWECHENBERGER *et al.*, 2004; GULLESTAD & AUKRUST, 2005). Progressivamente, outras vias prejudiciais vão sendo ativadas o que leva ao aumento do estresse oxidativo, do estado pró-inflamatório e à reduzida biodisponibilidade de óxido nítrico (FERRAZ & BOCCHI, 2008).

Partindo dessa premissa, existe, de fato, um somatório de eventos, tanto centrais como periféricos, que conduzem esses pacientes para um estado de incapacidade funcional e piora na qualidade de vida. O avanço no conhecimento da IC permitiu demonstrar que alterações estruturais, funcionais e metabólicas dos sistemas músculo esquelético, respiratório e nervoso, somadas, às do sistema cardiovascular, estão envolvidas na diminuição da capacidade funcional desses indivíduos (JOYNER, 2004).

2.2 SINTOMAS DECORRENTES DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: INTOLERÂNCIA AOS ESFORÇOS E FADIGA

Os sinais e sintomas da IC são resultado do débito cardíaco insuficiente e do retorno venoso ineficaz, sendo a dispneia, a fadiga e retenção de líquidos (principalmente o edema em membros inferiores) os sintomas e sinais mais comuns (JESSUP & BROZENA, 2003; FERREIRA *et al.*, 2009; HUNT *et al.*, 2009), além de tosse e respiração ruidosa (LLOYD-JONES *et al.*, 2002). Tem-se, então, que a intolerância ao exercício é uma manifestação fundamental da IC. Estudos mostram que pacientes com IC e com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo têm sua capacidade máxima de exercício, medida pelo consumo máximo de oxigênio (VO_2), diminuída (CHATTERJEE *et al.*, 2013).

A maioria dos pacientes com IC experiencia fadiga, fraqueza muscular e intolerância ao exercício (DREXLER *et al.*, 1992; LUNDE *et al.*, 2001; PIEPOLI *et al.*, 2001) e, somente as alterações hemodinâmicas que ocorrem na IC não são suficientes para explicar a capacidade reduzida ao exercício físico e o surgimento da fadiga muscular (TZAMIS *et al.*, 2013). Essas características são, em parte, decorrência das alterações na musculatura esquelética desses pacientes (DREXLER *et al.*, 1992; LUNDE *et al.*, 2001). Anormalidades metabólicas são bem descritas incluindo a precoce dependência do metabolismo anaeróbio e a depleção excessiva das ligações de fosfato, bem como a excessiva e também precoce acidificação intramuscular (ADAMOPOULOS *et al.*, 1993). Assim, tem-se o aparecimento precoce de lactato no músculo esquelético associado à redução do fluxo sanguíneo muscular e o baixo teor de enzimas aeróbias que, juntamente, com a atrofia das fibras musculares em todos os tipos de fibras, leva a alterações na função contrátil dos músculos estriados esqueléticos (VOGIATZIS & ZAKYNTHINOS, 2013). Com isso, a estrutura e a função muscular estão modificadas na IC e há um predomínio do metabolismo oxidativo sob o glicolítico, bem como mudanças no tipo de fibra muscular, número de mitocôndrias e função endotelial (SENDEN *et al.*, 2003; BELLI *et al.*, 2011). Há, conseqüentemente, hiperativação do ergorreflexo, cuja função é modular as respostas

hemodinâmicas, ventilatórias e autonômicas durante o exercício, a fim de manter a homeostase entre trabalho muscular e gasto de energia. Essas alterações no sistema de controle reflexo, por sua vez, provocam uma hiperventilação e ativação simpática, levando a intolerância ao exercício, dispneia e fadiga (TZAMIS *et al.*, 2013; OKITA *et al.*, 2013; CHATTERJEE *et al.*, 2013).

Wilson e colaboradores (WILSON *et al.*, 1993) sugerem que uma proporção significativa de pacientes com IC apresenta intolerância ao exercício, porém não devido a diminuição de perfusão, uma vez que evidenciaram fluxo normal de sangue nos pés desses indivíduos. Esses exibiram respostas anormais nos índices de lactato e fadiga ao exercício, sugerindo que estiveram limitados por anormalidades intrínsecas do músculo esquelético, assim, os sintomas de fadiga muscular e dispneia podem conduzir a inatividade física e atrofia muscular.

Estudos mostram redução significativa de área do músculo quadríceps em sujeitos com IC classe funcional II e III conforme a New York Heart Association (NYHA), em comparação com indivíduos saudáveis (DREXLER *et al.*, 1992; MINOTTI *et al.*, 1993). A perda de massa muscular nos membros inferiores em pacientes com IC pode ser explicada pela atrofia por desuso; fatores catabólicos, tais como níveis de TNF- α e citocinas; sensibilidade à insulina prejudicada e disfunção do hormônio do crescimento (RAUCHHAUS *et al.*, 2000; COATS *et al.*, 2000), outras mudanças que poderiam influenciar, indiretamente, na atrofia muscular são: baixa densidade de capilares; pequeno volume e densidade superficial de mitocôndrias e um potencial oxidativo reduzido no músculo esquelético (DREXLER *et al.*, 1992), esses relacionados, por sua vez, com alterações intrínsecas do músculo esquelético. Outras pesquisas mostram que antes do estabelecimento da síndrome da IC, alterações no músculo esquelético já são evidentes em animais com disfunção ventricular esquerda (BATISTA *et al.*, 2010; LOPES *et al.*, 2010). Sendo assim, o músculo esquelético pode ser um importante sítio de produção de mediadores inflamatórios nessa condição. Como observado, é claro que o

músculo esquelético não é apenas afetado pela IC, mas contribui de forma importante para o estabelecimento da inflamação sistêmica e participa ativamente no surgimento das consequências crônicas dessa síndrome.

2.3 FOTOTERAPIA POR LASER DE BAIXA POTÊNCIA

A radiação LASER possui um comprimento de onda dependente capaz de alterar o comportamento celular mesmo na ausência de aquecimento significativo. Inicialmente as investigações propunham que a radiação LASER estimulava os processos biológicos, fenômeno que ficou conhecido por bioestimulação (BASFOR, 1995). Tal conceito passou a ser fundamentado pela ideia de que a radiação LASER poderia inibir e também estimular a atividade celular, enfatizando seu efeito não térmico e de baixa energia durante a sua utilização. Assim, tem-se um pequeno e não significativo aumento de temperatura, entre 0,5 e 0,75 °C (BASFOR, 1995).

O LBP atua nos níveis celulares, aumentando a síntese de ATP e a função mitocondrial, incrementando a produção de oxigênio, estimulando a síntese (transcrição e replicação) de DNA e, conseqüentemente, a proliferação celular (KARU, 1987; BASFOR, 1995). Lopes-Martins e colaboradores (LOPES-MARTINS *et al.*, 2006), utilizando AsGaAl (655nm), verificaram a redução da fadiga muscular em músculo tibial de ratos após contrações tetânicas induzidas por estimulação elétrica. Os melhores efeitos foram obtidos com a utilização de 1,0 J/cm², uma vez que, com essa densidade de energia, observaram não somente redução da fadiga muscular, como também diminuição do dano muscular. Já Leal Junior e colaboradores (LEAL JUNIOR *et al.*, 2008) verificaram que após um protocolo de indução à fadiga muscular no bíceps braquial de atletas, o LBP (655 nm) aumentou o desempenho muscular (demonstrado por aumento da resistência à fadiga muscular).

Portanto, pode-se demonstrar que o LBP tem sido utilizado com frequência na prática clínica, principalmente em lesões musculoesqueléticas,

com diversas finalidades tais como alívio da dor, diminuição da inflamação e cicatrização (ALBERTINI *et al.*, 2004; LOPES-MARTINS *et al.*, 2006; SILVEIRA *et al.*, 2009; TAFUR *et al.*, 2009). Embora, a maioria dos estudos envolvendo o LBP esteja relacionado com a capacidade de cicatrização e proliferação celular, recentemente, estudos vêm buscando testar a eficácia do LBP em modelos com algum componente inflamatório. Dessa forma, o crescente número de estudos *in vivo* e *in vitro* têm sugerido que a modulação e o controle do processo inflamatório são um dos principais mecanismos biológicos de ação do LBP.

Os principais efeitos observados com a utilização do LBP são: ação anti-inflamatória, aceleração da regeneração tecidual e o aumento da circulação sanguínea em tecidos. O LBP é capaz de: 1) aumentar a atividade de certas células como leucócitos e fagócitos, bem como aumentar o conteúdo de cálcio no citoplasma dessas células; 2) aumentar a divisão celular e o crescimento celular; 3) aumentar a circulação sanguínea através da vasodilatação e 4) ativar a síntese de proteínas e citocinas (VLADIMIROV *et al.*, 2004).

Percebe-se que os efeitos do LBP sobre os músculos variam consideravelmente entre os estudos, sabe-se que eles dependem do tipo do laser utilizado, comprimento de onda e de outros parâmetros, bem como a forma de aplicação do laser (contato direto com o músculo ou sobre a pele). Uma revisão sistemática com metanálise revelou que a dose ótima a fim de obter melhor desempenho muscular durante o exercício, preservar o tecido muscular contra a lesão induzida pelo exercício e acelerar a recuperação muscular deve ser de 5 – 6 J por ponto, para cada 5 cm² de tecido muscular e, a melhor forma de aplicação é a estacionária sobre cada ponto (LEAL-JUNIOR *et al.*, 2013).

2.3.1 Parâmetros de Tratamento

Os LBP podem ser administrados com diferentes comprimentos de onda tanto do espectro visível quanto do infravermelho. Sabe-se que a magnitude do efeito da fotobiomodulação (aplicação de luz monocromática ou de banda estreita nos tecidos, que pode influenciar a atividade celular ou inibir funções químicas e fisiológicas) é influenciada pelo comprimento de onda, densidade de energia, densidade de potência, potência, energia, tipo de lesão e, o espectro de absorção dos fotorreceptores (HUANG *et al.*, 2009).

2.3.1.1 Comprimento de onda

É a energia eletromagnética que se propaga pelo espaço em formato de onda. O comprimento de onda é medido em nanômetros (nm) e é visível a 400-700 nm (vermelho) e invisível quando infravermelho (por exemplo, a 880 nm). Quanto maior for o comprimento de onda, menor será a frequência de vibração da partícula luminosa. A radiação infravermelha atinge tecidos mais profundos com maior efetividade e, sua capacidade de penetração nos tecidos está relacionada com o índice de absorção nas camadas superficiais (ENWEMEKA, 2009; HUANG *et al.*, 2009).

2.3.1.2 Densidade de energia

A densidade de energia é a grandeza que expressa a dosagem do laser a ser aplicada tanto em animais ou em células isoladas. A mesma corresponde a potência aplicada a uma determinada área durante um determinado intervalo de tempo. A densidade de energia na aplicação é função exclusiva do efeito que se deseja obter. Sua unidade de medida é expressa em Joules por centímetro quadrado (J/cm^2) e é calculada pela seguinte expressão (ENWEMEKA, 2009; HUANG *et al.*, 2009).

$$\text{Densidade de energia (J/cm}^2\text{)} = [\text{Potência (W)} \times \text{Tempo (s)}] / \text{Área (cm}^2\text{)}$$

2.3.1.3 Densidade de potência

A densidade de potência é a relação entre a potência de saída com a área de radiação efetiva do equipamento. Sua unidade de medida é Watts por centímetro quadrado (W/cm^2). Pode ser calculada pela fórmula citada abaixo (ENWEMEKA, 2009; HUANG *et al.*, 2009).

$$\text{Densidade de Potência (W/cm}^2\text{)} = \text{Potência útil (W)} / \text{Área (cm}^2\text{)}$$

2.3.1.4 Potência

A potência está relacionada à quantidade de energia emitida em função do tempo. Normalmente, esse parâmetro é fixo e invariável nos aparelhos terapêuticos de LBP. Sua unidade de medida é Joules por segundo (J/s) ou Watt (uma vez que 1 J/s equivale a 1 W) (ENWEMEKA, 2009; HUANG *et al.*, 2009).

2.3.1.5 Energia

Também conhecida por dose, corresponde à quantidade de energia transferida ao tecido durante a aplicação da fototerapia e é considerada um dos parâmetros com maior influência no sucesso do tratamento. É expressa em Joules (J) e calculada pela equação abaixo (ENWEMEKA, 2009; HUANG *et al.*, 2009).

$$\text{Energia (J)} = \text{Potência (W)} \times \text{Tempo (s)}$$

2.3.2 Fatores que influenciam na dose da fototerapia com LBP

Alguns fatores influenciam no ajuste da dose a ser aplicada durante o uso da fototerapia como, o modo de aplicação, a técnica de aplicação e o tempo de aplicação.

2.3.2.1 Modo de aplicação

A aplicação da fototerapia por laser pode ser contínua (CW) ou pulsada (PW). Não existe um consenso sobre qual tipo de onda é o mais apropriado.

Nas fontes de luz pulsada, cinco parâmetros devem ser especificados [Largura ou duração do pulso (PD) ou tempo ON, em segundos; Intervalo de pulso (PI) ou tempo OFF, em segundos; Taxa de repetição de pulso ou frequência (F), em Hz; Ciclo de trabalho (DC), em % e, a Potência de pico ou potência média] (HASHMI *et al.*, 2010).

2.3.2.2 Técnica de aplicação

O laser pode ser aplicado da forma estacionária (em contato direto com a pele) ou varredura.

Recomenda-se o seu uso na forma estacionária, uma vez que, assim, fica assegurado que todas as unidades de área irão receber a mesma dose de energia luminosa, com o mínimo de perda de energia (ENWEMEKA, 2009). Já o uso na forma de varredura, implica em maior perda de energia por refração e, conseqüentemente, menor absorção de luz por aumento no ângulo de aplicação e na distância entre o laser e a pele ou tecido alvo (LEAL-JUNIOR *et al.*, 2013).

2.3.2.3 Tempo de aplicação

O tempo de aplicação da terapia por laser irá depender dos objetivos a serem alcançados e, cada situação deve ser analisada de forma individualizada. Ele, também, dependerá da quantidade certa de energia cumulativa que se pretende atingir, a fim de alcançar o resultado esperado, bem como o tamanho da área do aplicador.

Como exemplo, tem-se a seguinte situação: realizar o tratamento com um dispositivo X, de uma área de 70 cm² em torno do tornozelo, com densidade de energia de 5 J/cm², três vezes por semana durante um período de duas semanas. Dado que o aplicador do dispositivo é de 5 cm², será necessária a aplicação de 14 pontos para assegurar a estimulação de cada centímetro de área alvo (70 cm²/5 cm² = 14 pontos). Assim, a quantidade de energia cumulativa em cada sessão será de 350 J (5 J/cm² x 70 cm²). Somando-se as 6 sessões de tratamento, o sujeito receberá 2100 J de energia para alcançar o resultado esperado. Com uma densidade de potência de 100 mW/cm², teremos um tempo de 50 segundos em cada ponto, somados os 14 pontos, o tempo total de cada sessão será de 700 segundos ou 11,67 minutos (ENWEMEKA, 2009).

2.4 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO, Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

A espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) é um método não invasivo que tem mostrado ser uma das ferramentas que podem medir o fluxo sanguíneo e o consumo de oxigênio continuamente nos tecidos musculares *in vivo*. É uma técnica que utiliza luz infravermelha para monitorar a saturação de oxigênio dos tecidos cerebrais e musculares, sendo este parâmetro direto o de maior importância na prática clínica e, foi descrita, primeiramente, por Frans

Jöbsis em 1977 (JÖBSIS, 1977). O uso da NIRS pode fornecer informações sobre a oxigenação muscular, além de proporcionar conhecimento sobre a troca de oxigênio em capilares (POOLE *et al.*, 2011). Ainda se podem obter, através do uso da NIRS, medidas quantitativas do fluxo sanguíneo, bem como do consumo de oxigênio local (LIMA & BAKKER, 2011).

A NIRS é baseada na transparência relativa dos tecidos musculares para a luz infravermelha e na existência de cinco cromóforos nos tecidos biológicos, os quais têm propriedades de absorção da luz que variam com a oxigenação. Esses cromóforos são a oxi, a deoxihemoglobina (O₂Hb e HHb) e a citocromo oxidase. Por meio da NIRS, alterações nas concentrações dos cromóforos O₂Hb e HHb, podem ser utilizados para determinar o fluxo de sangue e o consumo de oxigênio no tecido muscular. Além disso, a NIRS fundamenta-se nos seguintes aspectos: 1) comprimentos específicos de onda de luz vermelho e infravermelho próximo tem a capacidade de penetrar através de um tecido biológico, incluindo o tecido ósseo; 2) a absorção destes comprimentos específicos de onda de luz vermelho e infravermelho próximo são determinados pela hemoglobina e 3) a absorção varia entre hemoglobina oxigenada e desoxigenada (BOEZEMAN *et al.*, 2015).

O dispositivo NIRS utiliza um comprimento de onda na faixa de 700 – 900 nm, o qual tem penetração muito melhor nos tecidos biológicos quando comparado à luz visível (ABLIKIM *et al.*, 2012). Para calcular as mudanças nos níveis de oxiemoglobina, deoxiemoglobina e hemoglobina total, a equação para 2 ou mais comprimentos de onda pode ser aplicado de acordo com a lei de Lambert-Beer modificada, a qual estipula que, quando uma luz com comprimento de onda conhecido atravessa uma solução com uma substância de concentração desconhecida, é possível determinar a concentração dessa substância com base no coeficiente de extinção e na distância que a luz percorre na amostra (LIMA & BAKKER, 2011).

$$A = \sum \epsilon.c.d.DPF$$

Onde A é a absorbância medida, ϵ é o coeficiente de extinção (também conhecido como absortividade molar), c é a concentração da substância, d é a distância entre as fontes emissora e receptora de luz, e o DPF é o diferencial do PF que significa o caminho que a luz percorre pelo tecido (conhecido como “optical pathlength” – PF). Este adquire uma forma curva (“banana shape”) e a distância percorrida pela luz é maior do que a distância entre o emissor e o receptor.

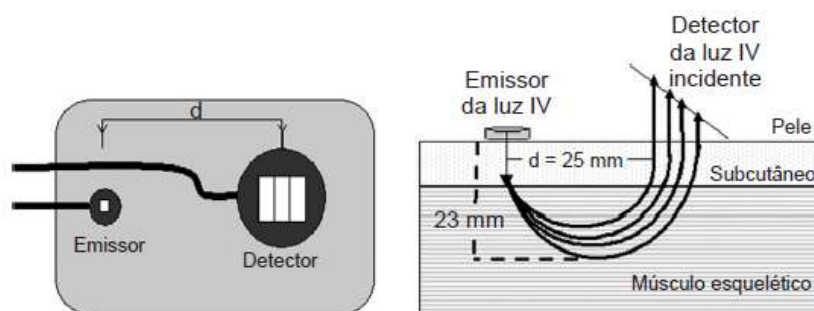


Figura A - Representação típica de um sensor (A) da extremidade da fibra óptica da NIRS. Uma distância (d) de 25 mm entre o emissor e o receptor (B), aproximadamente 95% do sinal detectado é proveniente de uma penetração tecidual de 23 mm; note a forma elíptica do caminho óptico (“banana shape”) (LIMA & BAKKER, 2011).

Com relação à profundidade da penetração sabe-se que é, aproximadamente, igual à metade da distância entre a fonte de luz e os detectores (HOMMA *et al.*, 1996). E, conforme descrito por Okada & Delpy (OKADA & DELPY, 2003), alguns fatores podem influenciar e/ou limitar o uso da NIRS: espessura óssea ou do tecido adiposo nas medidas aplicadas no cérebro ou músculo, respectivamente; o papel da mioglobina na medida da oxigenação tecidual; influência do edema intersticial no sinal da NIRS.

2.5 DINAMOMETRO ISOCINÉTICO

Os dinamômetros isocinéticos são dispositivos que possibilitam a realização de contração muscular contra resistência, em velocidade angular constante durante amplitude de movimento selecionada. A resistência é promovida por um mecanismo controlado elétrica ou hidraulicamente. Por meio da interface e microprocessadores dos dinamômetros isocinéticos, medidas objetivas da função muscular humana, como torque, potência e resistência podem ser obtidas. Essas medidas podem ser interpretadas de forma a representar a função muscular dinâmica (DROUIN *et al.*, 2004). É considerado um instrumento válido e confiável para testes de força muscular, permitindo a geração de potencial de esforço máximo e seguro em um ambiente controlado. Além disso, é utilizado como padrão de referência para comparar outros instrumentos de medição que também testam força, sendo visto como o “padrão-ouro” para testar força muscular (LUND *et al.*, 2005; MARTIN *et al.*, 2006; STARK *et al.*, 2011).

Dinamômetros isocinéticos são máquinas informatizadas capazes de fornecer múltiplos elementos para medição da força muscular, incluindo pico de torque, resistência, potência, ângulo de ocorrência do torque máximo, sendo capazes de gerar curvas de força (LI *et al.*, 2005). Esta forma de teste vem sendo utilizada na prática clínica para medir a força do músculo esquelético há muitos anos, visto que a dinamometria isocinética começou a ser utilizada na década de 1960, com a finalidade de quantificar o momento de força, ou binário, gerado pela contração de um grupo muscular em um movimento circular. Com os dinamômetros isocinéticos é permitida a execução de um exercício dinâmico com uma velocidade angular específica, permitindo aos indivíduos realizar uma contração máxima na amplitude completa de movimento (BROWN, 2000).

O protocolo típico do exercício isocinético consiste na realização de um pré-determinado número de contrações musculares concêntricas máximas recíprocas a uma determinada velocidade angular (BOSQUET *et al.*, 2010).

Posteriormente, surgiram outros protocolos a fim de quantificar a fadiga muscular que mostraram que a medida do pico de torque médio ou trabalho total médio e o declive da relação entre o pico de torque ou trabalho total de cada contração, juntamente com o número de contrações musculares, representam um bom compromisso entre a confiabilidade fisiológica e a facilidade de interpretação dos dados (BOSQUET *et al.*, 2015).

2.5.1 Fadiga Muscular

A fadiga muscular pode ser definida como “qualquer redução na capacidade de exercer força muscular ou potência induzida pelo exercício, independente de a tarefa poder ser sustentada e, que pode ser invertida pelo repouso” (GANDEVIA, 2001). O processo de recuperação da fadiga muscular começa tão cedo quanto a contração muscular cessa (YOSHIDA *et al.*, 2013), já se sabe que a maior parte da recuperação pós fadiga muscular ocorre nos primeiros 2 minutos pós-exercício (FROYD *et al.*, 2013).

Os mecanismos que levam à fadiga muscular podem envolver processos fisiológicos neurais - fadiga central, na qual há uma redução progressiva na ativação voluntária do músculo durante o exercício - ou musculares, ao nível de junção neuromuscular - fadiga periférica (NEDER & NEDER, 2005). Tem sido sugerido que a taxa de desenvolvimento da fadiga muscular é regulada pelo sistema nervoso central (SNC) com feedback de aferentes musculares do tipo III e IV, gerando a acumulação de metabólitos, especialmente H⁺, lactato e ATP (AMANN & DEMPSEY, 2008), desta maneira, acredita-se que este acúmulo de metabólitos prejudica a ativação muscular, limitando/impedindo a máxima potência muscular durante o exercício (TORRES-PERALTA *et al.*, 2016). Além disto, cabe lembrar a importância do fluxo sanguíneo para o metabolismo muscular e, qualquer impedimento ao fluxo sanguíneo muscular pode precipitar o desenvolvimento de fadiga (McNEIL *et al.*, 2015).

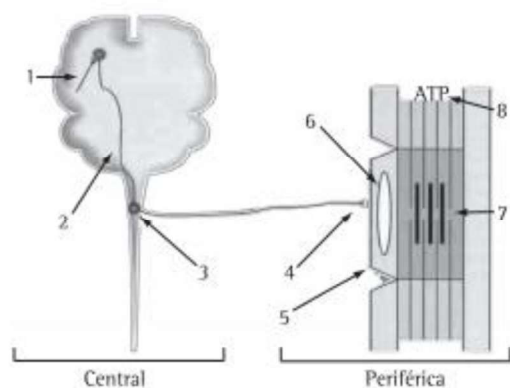


Figura B - Os principais sítios potenciais de fadiga muscular: Fadiga central relaciona-se às alterações (1) do comando excitatório para os centros motores superiores ou (2) do neurônio motor inferior e (3) seu grau de excitabilidade, ou ainda (4) da transmissão neuromuscular. Fadiga periférica ocorre quando as alterações se relacionam (5) à excitabilidade do sarcolema, ou (6) à liberação e recaptação de cálcio pelos túbulos T e pelo retículo sarcoplasmático ou (7) a mecanismos contráteis, ou ainda (8) à oferta de energia e/ou acúmulo de metabólitos (NEDER & NEDER, 2005).

No dinamômetro isocinético, a fadiga é considerada um decréscimo relativo do trabalho durante uma série de contrações repetidas de um grupo muscular. Após essa fase, quando as repetições continuam, mas o trabalho é estável, tem-se a endurance (DVIR, 2004). Nesta ocasião, levando em conta o trabalho total e o pico de torque, a fadiga seria a diminuição dessas variáveis ao longo das repetições e, a endurance seria o platô, esta transição de um para o outro é considerado um indicador importante, mas muito subjetivo e variável (SAENZ *et al.*, 2010).

Para induzir fadiga muscular existem diferentes protocolos na literatura que consistem na modulação da velocidade e tipo de movimento, número de repetições, séries e intervalo de repouso entre as séries de ensaios. Conforme Suzuki e colaboradores (SUZUKI *et al.*, 2013), a maior redução no torque máximo ocorre em protocolos que não determinam o número de repetições, o que requer que o movimento seja executado até atingir a exaustão. No entanto, se houver necessidade de determinar o número de repetições, o protocolo que

mais reduz o torque na articulação do joelho é o que utiliza cinco séries de 30 repetições com intervalo de um minuto entre as séries, independente da velocidade angular e o tipo de contração, concêntrica ou excêntrica (SUZUKI *et al.*, 2013).

2.6 A IMPORTÂNCIA DO DESENVOLVIMENTO DE NOVAS TERAPIAS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A “resposta cardio-inflamatória à Insuficiência Cardíaca” foi recentemente proposta como um novo paradigma na IC, com implicações tanto no tratamento como no prognóstico desses pacientes (PAULUS, 1999). Nesse cenário terapêutico e embora o entendimento sobre sua fisiopatologia tenha evoluído nas últimas décadas, a IC permanece como o maior problema de saúde pública, causando níveis inaceitáveis de morbidade e de mortalidade (VON HAEHLING *et al.*, 2009; KHAPER *et al.*, 2010).

Dessa forma, acredita-se que o desenvolvimento de novas terapêuticas e o melhor entendimento dos mecanismos básicos envolvidos na IC contribuam para a melhora no prognóstico em pacientes dessa síndrome (ANKER & VON HAEHLING, 2004; CANDIA *et al.*, 2007; BLUM, 2009). O atual direcionamento das evidências sugere que uma terapia imunomodulatória eficaz na IC deva possuir a característica de atuar de forma geral no desequilíbrio da produção de citocinas (pró-inflamatórias x anti-inflamatórias), ao invés de atuar no desequilíbrio de uma citocina em específico (YNDESTAD *et al.*, 2006).

Em resumo, novas abordagens baseadas na evolução do conhecimento sobre a fisiopatologia de pacientes com IC - terapias potenciadoras do óxido nítrico, terapias imunológicas, fisioterapia e exercício - podem abrir novos rumos para a pesquisa e o manuseio desses pacientes e, como consequência, mudar o atual cenário de desfechos clínicos desfavoráveis dessa síndrome (BLUM, 2009). Por isso, a terapia com LBP é uma opção recente para melhorar

o desempenho muscular, a regeneração dos tecidos, a modulação da inflamação e da dor e melhorias na fadiga muscular. Ela apresenta propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e de reparação tecidual favorecendo a ativação do metabolismo celular, a proliferação celular e o aumento da síntese de colágeno, além de ativação de linfócitos e angiogênese (LOPES-MARTINS *et al.*, 2006).

3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO

ABLIKIM, M., et al. Evidence for the direct two-photon transition from ψ (3686) to J/ψ . **Phys Rev Lett**, v.109, n.17, p.172002. Oct 26, 2012.

ADAMOPOULOS, S., et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v.21, n.5, p.1101-6. Apr, 1993.

ALBERTINI, R., et al. Effects of different protocol doses of low Power galliumaluminum-arsenate (Ga-Al-As) laser radiation (650 nm) on carrageenan induced rat paw oedema. **J Photochem Photobiol B**, v.74, n.2-3, p.101-7. May, 2004.

ALBUQUERQUE-PONTES, G.M., et al. Effect of pre-irradiation with different doses, wavelengths, and application intervals of low-level laser therapy on cytochrome c oxidase activity in intact skeletal muscle of rats. **Lasers Med Sci**, v.30, n.1, p.59-66. Jun, 2015.

AMANN, M & DEMPSEY, J. A. Locomotor muscle fatigue modifies central motor drive in healthy humans and imposes a limitation to exercise performance. **J Physiol**, v.586, n.1, p. 161-73. Jan, 2008.

ANKER, S. D. & S. VON HAEHLING. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. **Heart**, v.90, n.4, p.464-70. Apr, 2004.

ARRUDA, E. R. B., et al. Influência de diferentes comprimentos de onda da laserterapia de baixa intensidade na regeneração tendínea do rato após tenotomia. **Rev Bras Fisioter**, v.11, n.4, p.283-288, 2007.

BARONI, B. M., et al. Effect of low-level laser therapy on muscle adaptation to knee extensor eccentric training. **Eur J Appl Physiol**, v.115, n.3, p.639-647. Mar, 2014.

BASFORD, J. R. Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. **Lasers Surg Med**, v.16, n.4, p.331-42. Oct, 1995.

BATISTA, M. L., JR., et al. Exercise training changes IL-10/TNF-alpha ratio in the skeletal muscle of post-MI rats. **Cytokine**, v.49, n.1, p.102-8. Jan, 2010.

BELLI, J. F. C. et al. Comportamento do ergorreflexo na insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, v.97, n.2, p.171-178. Jul, 2011.

BLUM, A. Heart failure--new insights. **Isr Med Assoc J**, v.11, n.2, p.105-11. Feb, 2009.

BOEZEMAN, R. P., et al. Systematic review of clinical applications of monitoring muscle tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy in vascular disease. **Microvasc Res**, v.104, p.11-22. Mar, 2015.

BOSQUET, L., et al. Effect of the lengthening of the protocol on the reliability of muscle fatigue indicators. **Int J Sports Med**, v.31, n.2, p.82-88. Feb, 2010.

BOSQUET, L., et al. Physiological Interpretation of the slope during an isokinetic fatigue test. **Int J Sports Med**, v.36, n.8, p.680-3. Jul, 2015.

BROWN, L. E. Isokinetics in human performance. Champaign, IL: Human Kinetics. 2000.

CANDIA, A. M., et al. Immune-inflammatory activation in heart failure. **Arq Bras Cardiol**, v.89, n.3, p.183-90, 201-8. Sep, 2007.

CHATTERJEE, N. A. et al. Prolonged mean Vo₂ response time in systolic heart failure: an indicator of impaired right ventricular-pulmonary vascular function. **Circ Heart Fail**, v.6, p.499-507. Apr, 2013.

COATS, A. J., ANKER, S. D., ANKER, S. Insulin resistance in chronic heart failure. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 35, n.7 (Suppl 4), p:S9–S14. 2000.

COHN, J. N., et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. **N Engl J Med**, v.311, n.13, p.819-23. Sep, 1984.

CONRAADS, V., et al. Unraveling new mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. Role of exercise training. **Heart Fail Rev**, v.18, n.1, p. 65-77. Jan, 2013.

DATASUS. Ministério da Saúde: mortalidade - 1996 a 2012, pela CID-10 – Brasil [Internet]. Brasília (DF); 2008. [citado em 2015 dez 03]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>

DeLOREY, D. S., KOWALCHUK, J. M., PATERSON, D. H. Relationship between pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. **J Appl Physiol**, v.95, p.113-120. Apr, 2003.

DICKSTEIN, K., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). **Eur Heart J**, v.29, n.19, p.2388-442. Oct, 2008.

DREXLER, H., et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. **Circulation**, v.85, n.5, p.1751-9. May, 1992.

DROUIN, J. M., et al. Reliability and validity of the Biodex system 3 pro isokinetic dynamometer velocity, torque and position measurements. **Eur J Appl Physiol**, v.91, n.1, p.22-9. Jan, 2004.

DUNLAY, S. M. et al, Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. **Mayo Clin Proc**, v.89, n.5, p.662-676. Mai, 2014.

DVIR J. Isokinectics. Muscle testing, interpretation and clinical applications. Londres: Churchill Livingstone, 2004.

ENWEMEKA, C. S. Intricacies of dose in laser phototherapy for tissue repair and pain relief. **Photomed Laser Surg**, v.27, n.3, p.387-393. Jun, 2009.

FARINA, D., et al. M-wave properties during progressive motor unit activation by transcutaneous stimulation. **J Appl Physiol**, v.97, n.2, p.545-55. Aug, 2004.

FERRAZ A. S. & BOCCHI E. A. Efeitos do treinamento físico na morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca: como implementar sua aplicação na prática clínica. **Rev Soc Cardiol**, v.18, n.1, p.23-36. Mar, 2008.

FERREIRA, M. P., et al. Effect of low-energy gallium-aluminum-arsenide and aluminium gallium indium phosphide laser irradiation on the viability of C2C12 myoblasts in a muscle injury model. **Photomed Laser Surg**, v.27, n.6, p.901-6. Dec, 2009.

FLAHERTY, J. D., et al. Acute heart failure syndromes in patients with coronary artery disease early assessment and treatment. **J Am Coll Cardiol**, v.53, n.3, p.254-63. Jan, 2009.

FLORAS, J. S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. **J Am Coll Cardiol**, v.54, n.5, p.375-85. Jul, 2009.

FLOREA, V. G. & COHN, J. N. The autonomic nervous system and heart failure. **Circ Res**, v.114, n.11, p.1815-26. May, 2014.

FROYD, C., MILLET, G. Y., NOAKES, T. D. The development of peripheral fatigue and short-term recovery during self-paced high-intensity exercise. **J Physiol**, v.591, n.5, p.1339-1346. Mar, 2013.

GANDEVIA, S. C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. **Physiol Rev**, v.81, n.4, p.1725-89. Oct, 2001.

GORA, M., et al. Will global transcriptome analysis allow the detection of novel prognostic markers in coronary artery disease and heart failure? **Current Genomics**, v.14, n.6, p.388-396. Ago, 2013.

GULLESTAD, L. & P. AUKRUST. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches. **Am J Cardiol**, v.95, n.11A, p.17C- 23C; discussion 38C-40C. Jun, 2005.

GWECHENBERGER, M., et al. Interleukin-6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. **J Heart Lung Transplant**, v.23, n.7, p.839-44. Jul, 2004.

HASHMI, J. T., et al. Effect of Pulsing in Low-Level Light Therapy. **Lasers Surg Med**, v.42, n.6, p.450-466. Aug, 2010.

HEIDENREICH, P. A., et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. **Circ Heart Fail**, v.6, n.3, p.606-619, May, 2013.

HENTSCHKE V. S., et al. Low-level laser therapy improves the inflammatory profile of rats with heart failure. **Lasers Med Sci**, v.28, n.3, p.1007-16. May, 2013.

HOMMA, S., FUKUNAGA, T., KAGAYA, A. Influence of adipose tissue thickness on near infrared spectroscopic signal in the measurement of human muscle. **J Biomed Opt**, v.1, n. 4, p.418-24. Oct, 1996.

HONMURA, A., et al. Therapeutic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. **Lasers Surg Med**, v.12, n.4, p.441-9, 1992.

HUANG, Y. Y. et al. Biphasic dose response in low level light therapy – an update. **Dose Response**, v.9, n.4, p.602-618. Sep, 2009.

HUNT, S. A., et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. **Circulation**, v.119, n.14, p.e391-479. Apr, 2009.

IELLAMO, F., et al. Spontaneous baroreflex control of heart rate during exercise and muscle metaboreflex activation in heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.293, n.3, p.H1929-36. Sep, 2007.

JESSUP, M. & S. BROZENA. Heart failure. **N Engl J Med**, v.348, n.20, p.2007-18. May, 2003.

JÖBSIS, F. F. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. **Science**, v.198, n.4323, p.1264-7. Dec, 1977.

JOYNER, M. J. Congestive heart failure: more bad news from exercising muscle? **Circulation**, v.110, n.19, p.2978-9. Nov, 2004.

KAPADIA, S., et al. The role of cytokines in the failing human heart. **Cardiol Clin**, v.16, n.4, p.645-56, viii. Nov, 1998.

KARU, T. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. **IEEE J Quant Elect**, v.23, p.1703-1718. May, 1987.

KEMP, C. D. & CONTE, J. V. The pathophysiology of heart failure. **Cardiovascular Pathology**, v.21, p.6. Sept-Oct, 2012.

KHAPER, N., et al. Targeting the vicious inflammation-oxidative stress cycle for the management of heart failure. **Antioxid Redox Signal**. Jun, 2010.

KLABUNDE, R. E. **Cardiovascular Physiology Concepts**. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2 ed. 2012.

LEAL-JUNIOR, E. C. P., et al. Effect of 655-nm low-level laser therapy on exercise induced skeletal muscle fatigue in humans. **Photomed Laser Surg**, v.26, n.5, p.419- 24. Oct, 2008.

LEAL-JUNIOR, E. C., et al. Effect of 830 nm low-level laser therapy applied before high-intensity exercises on skeletal muscle recovery in athletes. **Lasers Med Sci**, v.24, n.6, p.857-63. Nov, 2009.

LEAL-JUNIOR, E. C., et al. Effect of phototherapy (low-level laser therapy and light emitting diode therapy) on exercise performance and markers of exercise recovery: a systematic review with meta-analysis. **Lasers Med Sci**, v.30, n.2, p.925-39. Feb, 2013.

LEAL-JUNIOR, E. C. P., et al. Superpulsed low-level laser therapy protects skeletal muscle of mdx mice against damage, inflammation and morphological changes delaying dystrophy progression. **Plos One**, v.9, n.3, p.1-8. Mar, 2014.

LI, R. C., et al. The development, validity, and reliability of a manual muscle testing device with integrated limb position sensors. **Arch Phys Med Rehabil**, v.87, n.3, p.411-7. Mar, 2006.

LIMA, A. & BAKKER, J. Espectroscopia no infravermelho próximo para a monitorização da perfusão tecidual. **Rev Bras Ter Intensiva**, v.23, n.3, p.341-351. Set, 2011.

LLOYD-JONES, D., et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, v.119, n.3, p.e21-181. Jan, 2009.

LOPES-MARTINS, R. A., et al. Effect of low-level laser (Ga-Al-As 655 nm) on skeletal muscle fatigue induced by electrical stimulation in rats. **J Appl Physiol**, v.101, n.1, p.283-8. Jul, 2006.

LOPES, R., et al. Changes in IL-10 and TNF-alpha skeletal muscle levels from rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. **Arq Bras Cardiol**, v.94, n.3, p.293-300, 2010.

LUND, H., et al. Learning effect of isokinetic measurements in healthy subjects, and reliability and comparability of Biodex and Lido dynamometers. **Clin Physiol Funct Imaging**, v.25, n.2, p.75-82. Mar, 2005.

LUNDE, P. K., et al. Skeletal muscle disorders in heart failure. **Acta Physiol Scand**, v.171, n.3, p.277-94. Mar, 2001.

MARTIN, H. J., et al. Is hand-held dynamometry useful for the measurement of quadriceps strength in older people? A comparison with the gold standard biodex dynamometry. **Gerontology**, v.52, n.3, p.154-159. 2006.

MASHA, R. T.; HOURELD, N. N.; ABRAHAMSE, H. Low-intensity laser irradiation at 660 nm stimulates transcription of genes involved in the electron transport chain. **Photomed Laser Surg**, v.31, n.2, p.47-53. Feb, 2013.

McMURRAY, J. J. V., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. **Eur Heart J**, v.33, p.1787-847. May, 2012.

McNEIL C. J., et al. Blood flow and muscle oxygenation during low, moderate, and maximal sustained isometric contractions. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.309, n.5, p.R475-81. Sep, 2015.

MINOTTI, J. R., et al. Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. **J Appl Physiol**, v.75, n.1, p.373-381. Jul, 1993.

MORAES, R. S., et al. Diretriz de reabilitação cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, v.84, n.5, p.431-440. Mai, 2005.

NEDER, J. A. & NEDER, L. E. Fisiologia Clínica do Exercício: Teoria e Prática. São Paulo: Artes Médicas; 2003.

NUNES, R. B., et al. Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular end-diastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats. **J Appl Physiol**, v.104, n.6, p.1641-7. Jun, 2008.

OKADA, E. & DELPY, D. T. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. **Appl Opt**, v.42, n. 16, p. 2915-22. Jun, 2003.

OKITA, K., et al. Exercise intolerance in chronic heart failure – skeletal muscle dysfunction and potential therapies. **Circulation Journal**, v.77, p. 293-300. Feb, 2013.

OKUSHIMA D., et al. Muscle deoxygenation in the quadriceps during ramp incremental cycling: Deep vs superficial heterogeneity. **J Appl Physiol**, v.119, n.11, p.1313-9. Sep, 2015.

PAULUS, W. J. How are cytokines activated in heart failure? **Eur J Heart Fail**, v.1, n.4, p.309-12. Dec, 1999.

PEREIRA-BARRETO, A. C.; BACAL, F.; ALBUQUERQUE, D. C. Most heart failure patients die from pump failure: implications for therapy. **Am J Cardiovasc Drugs**, v.15, n.6, p.387-93. Dec, 2015.

PERINI, J. L.; HENTSCHE, V. S.; SONZA, A.; DAL LAGO, P. Long-term low-level laser therapy promotes an increase in maximal oxygen uptake and exercise performance in a dose-dependent manner in Wistar rats. **Lasers Med Sci**, v.31, n.2, p.241-248. Feb, 2016.

PIEPOLI, M. F., et al. Skeletal muscle training in chronic heart failure. **Acta Physiol Scand**, v.171, n.3, p.295-303. Mar, 2001.

PONIKOWSKI, P., et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. **ESC Heart Fail**, v.1, p.4-25. Aug, 2014.

POOLE, D. C., et al. Dynamics of muscle microcirculatory and blood-myocyte O₂ flux during contractions. **Acta Physiol**, v. 202, n.3, p.293-310. Jul, 2011.

RAUCHHAUS, M., et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v.102, n.25, p.3060–3067. Dec, 2000.

ROSSI NETO, J. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v.14, p.1-10. Jan/Fev, 2004.

SAENZ, A., et al. Knee isokinetic test-retest: a multicentre knee isokinetic test-retest study of a fatigue protocol. **Eur J Phys Rehabil Med**, v.46, n.1, p.81-8. Nov, 2010.

SENDEN, P. J., et al. Determinants of maximal exercise performance in chronic heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v.11, n.1, p.41-7. Feb, 2003.

SHARMA, R., et al. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. **Int J Cardiol**, v.72, n.2, p.175-86. Jan, 2000.

SILVEIRA, P. C., et al. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in muscle healing by low-level laser therapy. **J Photochem Photobiol B**, v.95, n.2, p.89-92. May, 2009.

STARK, T., et al. Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: a systematic review. **PM R**, v.3, n.5, p.472-9. May, 2011.

SUZUKI, F. S., et al. What is the most effective protocol to induce fatigue in knee joint muscles? a systematic review. **J Morphol. Sci**, v.30, n.3, p.143-147. 2013.

TAFUR, J., et al. Biophoton detection and low-intensity light therapy: a potential clinical partnership. **Photomed Laser Surg**, v.28, n.1, p.23-30. Feb, 2009.

TAYLOR, R. S., et al. Clinical effectiveness and cost effectiveness of the Rehabilitation Enablement in Chronic Heart Failure (REACH-HF) facilitated self-care rehabilitation intervention in heart failure patients and caregivers: rationale

and protocol for a multicentre randomised controlled trial. **BMJ Open**, v.5, n.12, p.e009994. Dec, 2015.

TORRES-PERALTA, R., et al. Task failure during exercise to exhaustion in normoxia and hypoxia is due to reduced muscle activation caused by central mechanisms while muscle metaboreflex does not limit performance. **Front Physiol**, v.6, n.414, p. 1-15. Jan, 2016.

TRIPOSKIADIS, F., et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. **J Am Coll Cardiol**, v.54, n.19, p.1747-62. Nov, 2009.

TZAMIS, G. et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: the role of cortisol and the catabolic state. **Curr Hearth Fail Rep**, v.11, n.1, p.70-9. Mar, 2014.

VLADIMIROV, Y. A., et al. Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. **Biochemistry (Mosc)**, v.69, n.1, p.81-90. Jan, 2004.

VOGIATZIS, I. & ZAKYNTHINOS, S. The physiological basis of rehabilitation in chronic heart and lung disease. **J Appl Physiol**, v.115, p.16-21, Apr, 2013.

VON HAEHLING, S., et al. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. **Heart Fail Clin**, v.5, n.4, p.549-60. Oct, 2009.

WILSON, J. R., et al. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. **Circulation**, v.87, n.2, p.470-5. Feb, 1993.

YANCY, C. W., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure a report of the american college of aardiology foundation/american heart

association task force on practice guidelines. **Circulation**, v.128, p.240-327. Jun, 2013.

YNDESTAD, A., et al. Systemic inflammation in heart failure--the whys and wherefores. **Heart Fail Rev**, v.11, n.1, p.83-92. Mar, 2006.

YOSHIDA, T., ABE, D., FUKUOKA, Y. Phosphocreatine resynthesis during recovery in different muscles of the exercising leg by ³¹P-MRS. **Scand J Med Sci Sports**, v.23, n.5, p.e313-e319. Oct, 2013.

ZUCKER, I. H., et al. The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. **Ann N Y Acad Sci**, v.940, p.431- 43. Jun, 2001.

4 ARTIGO

Este artigo será submetido à revista Lasers in Medical Science.

Acute effects of low level laser therapy on quadriceps strength, fatigue and tissue oxygenation in individuals with heart failure

LAMBRECHT, Marília¹; SONZA, Anelise²; DELACOSTE, Fernanda³; DERESZ, Luís Fernando¹; DAL LAGO, Pedro⁴.

Article for submission to: Lasers in Medical Science

Running title: Acute effects of low level laser therapy in individuals with heart failure

¹ Post Graduation Program in Rehabilitation Sciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

² Physical Therapy Department, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC, Brazil

³ Undergraduation Course in Physical Therapy, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil

⁴ Physical Therapy Department, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author:

Pedro Dal Lago, Physical Therapy Department, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Sarmiento Leite, 245, 90050-170, Porto Alegre, RS, Brazil.

Email: pdallago@ufcspa.edu.br

Abstract

The aim of this study was to investigate the acute effects of low level laser therapy (LLLT) in fatigue, peak torque and oxygenation of the quadriceps of patients with heart failure (HF). This randomized clinical trial, crossover, double-blind was conducted in 14 individuals with HF, stable, class II or III according to the New York Heart Association. The muscle function of the dominant lower limb was assessed pre and post-acute intervention of LLLT or placebo. The LLLT was applied in 6 points of the quadriceps muscle (5 diode, wavelength 850 nm, output power = 200 mW, 5 J per diode). Muscle fatigue was evaluated in the isokinetic dynamometer and the tissue oxygenation was verified with the near infrared spectroscopy. The normality of the data was assessed with Shapiro Wilk test. Groups were compared by a one-way ANOVA and LSD post-hoc tests or a Mann-Whitney and Wilcoxon tests ($p < 0.05$). No differences were found between the groups in relation to muscle fatigue and the perceived effort. The LLLT group showed an increase in oxyhemoglobin (O_2Hb) during the final peak torque ($3.81 \pm 1.48 \mu M$; $p < 0.003$). In the fatigue testing, both groups increased the total hemoglobin (THb) values ($p < 0.05$) and only increased LLLT group deoxyhemoglobin (HHb) ($p = 0.01$). The LLLT improves tissue oxygenation without effect on muscle fatigue in subjects with HF.

Key-words: Heart Failure, Phototherapy, Muscle Fatigue, Torque, Tissue Oxygenation.

Introduction

The prevalence of heart failure (HF) has increased as the population ages, and is associated with a high mortality rate and frequent need for hospitalization [1, 2], leading to large social and economic costs [3]. Heart failure is a progressive health condition and accounts for 1.0 to 3.2 % of total health expenditure in Western Europe, North and Latin America [4]

Most heart failure patients experience fatigue, muscle weakness and exercise intolerance [5-7], and from a functional point of view, the skeletal muscle in HF shows an increased tendency toward fatigue, decreased production of maximum strength and endothelial dysfunction [8]. Metabolic abnormalities are well described, including early dependence on anaerobic metabolism as well as excessive and too early intramuscular acidification [9]. In combination, the reduced oxidative capacity of skeletal muscle, reduced oxygen transport in the blood, decreased capillary density [5] and atrophy of the muscle fibers in all types of fibers cause changes in the contractile function of the skeletal striated muscles [10]. These changes are related to the limited exercise capacity observed among patients with HF resulting belatedly in physical inactivity and muscle atrophy.

Based on the evolution of knowledge about heart failure syndrome, new approaches are needed to minimize the symptoms and improve the quality of life of these patients, in particular nonpharmacological therapies such as the use of low-level laser phototherapy (LLLT). LLLT has proved to be an important therapy for improving muscle function and peripheral fatigue. When applied in rats subjected to tetanic muscle contractions induced by electrical stimulation, LLLT was able to promote the delay of muscle fatigue, facilitating the production of energy and allowing the flow of metabolites [11]. LLLT has already been applied in athletes after performing high-intensity exercise to enhance post-exercise recovery [12].

Other studies in healthy animal models [13], healthy humans [14] and other animal models of muscular dystrophy [15] show the potential protective effect on skeletal muscle tissue, besides revealing LLLT as an important immunomodulatory therapy [16] in the prevention and recovery of muscle tissue. Initial data indicate that LLLT would be a suitable therapeutic resource to minimize the effects of muscle fatigue. A study with healthy animals that made the maximum effort test showed that the use of long-term LLLT was able to increase oxygen consumption and promote an increase in exercise performance [17]. In patients with COPD, the combined use of phototherapy before exercise proved able to decrease the sensation of dyspnea and fatigue in the lower limbs of these patients [18]. Thus, knowledge of the effects of LLLT on muscle fatigue and tissue oxygenation could expand the use of this feature in a simple, noninvasive and low-cost way in patients with HF. Based on this, this study aims to investigate the acute effects of LLLT on the muscle function and tissue oxygenation of the lower limbs of patients with HF.

Methods

This is a randomized clinical, crossover, double-blind trial. The study was approved by the ethics committees of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre and the Instituto de Cardiologia, Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul (ICFUC) (protocol numbers: 995361/2015 and 1.112.281/2015). Registration on Clinical Trials under the NCT02508792 number.

All subjects signed a free and informed consent form prior to their participation in the experiment. Volunteers were recruited from the Cardiopulmonary and Metabolic Rehabilitation Center ICFUC before starting cardiac rehabilitation and, at this time, they performed a six-minute walk test (6MWT) to characterize the sample and assess functional capacity. All were randomized to receive LLLT actively and/or a placebo prior to the muscle fatigue-inducing protocol.

Participants

All participants had a clinical diagnosis of heart failure (ejection fraction of the left ventricle smaller than 40% secondary to ischemia or idiopathic dilated cardiomyopathy) functional class II or III, according to the classification of the New York Heart Association (NYHA) [19]. Participants were in a stable phase of the disease, without any change in drug therapy (including oral steroids) or exacerbation of symptoms in the four weeks prior to their participation in the study. Patients with other known serious chronic diseases (musculoskeletal diseases, pulmonary diseases, cerebral vascular disease or psychiatric disorders) and those who were already participating in cardiac rehabilitation programs, or who did not join the proposed schedule of activities, were excluded from the study.

Randomization procedures

The double-blind randomization was performed by simple drawing of opaque envelopes (A or B), which determined the order of the sessions in which participants should receive LLLT actively or via placebo.

Data collection procedures

Tests were performed in 3 sessions with intervals of 2 to 4 days between each test (Fig. 1). In session 1, anthropometric measurements of each subject were taken and the validated Portuguese version of the Minnesota Quality of Life Questionnaire (MLHFQ) [20] was applied to characterize the quality of life of the participants. In sequence, the subjects performed the preparation of the skin (trichotomy, smear and cleaning with 70% alcohol) to measure muscle oxygenation, measures the depth and muscle thickness

and muscle fatigue test. In sessions 2 and 3, besides the skin preparation was performed prior to the muscle fatigue test, the application of LLLT in the active or placebo, way as randomization, in lying position.

Muscle fatigue protocol

The tests were performed using an isokinetic dynamometer (4 Biodex Medical Systems, USA). The subjects were positioned and stabilized in the equipment according to the instruction manual, allowing only the realization of flexion and extension of the knee joint in the dominant leg. Participants were given verbal encouragement during the execution of the test and a rest period of 60 seconds was established between each repetition of peak torque (PT). Before performing the PT and muscle fatigue protocol, subjects performed a warm-up with the isokinetic dynamometer, which consisted of 5 repetitions of concentric and eccentric isokinetic contractions (cc/ce) with voluntary submaximal flexion-extension of the knee, in continuous mode and at $180^{\circ} \cdot \text{seg}^{-1}$.

The muscle fatigue protocol used was based on the studies of Gabriel et al. (2002) [21] and Molinari et al. (2006) [22] and consisted of cc/ce to exhaustion or to 50 cc/ce, in continuous mode and at $180^{\circ} \cdot \text{seg}^{-1}$. Three PT measures were performed before and after the fatigue protocol, in the interval mode and at $180^{\circ} \cdot \text{seg}^{-1}$. The values of PT cc/ce higher, the average of PT cc/ce and PT cc/ce at the end of the first post-fatigue minute were recorded. Data regarding muscle fatigue (through the angular slope of the equation after the fatigue test) and tissue oxygenation were also analyzed.

Muscle fatigue tests were performed at approximately the same time each day in order to control the circadian rhythm, maintaining an interval between each test to minimize the musculoskeletal effects of muscle fatigue.

Before and at the end of the test, vital signs were checked as well as the perceived effort (dyspnea and fatigue in the lower limbs) using the modified Borg scale [23]. After the test, the subjects were instructed to perform stretching of the muscles of the lower limbs. The timeline of the experiment is shown in Fig. 1.

Oxygenation tissue

To verify the quadriceps muscle oxygenation, near infrared spectroscopy (NIRS) was used (OXYMON III Artinis Medical, The Netherlands). The following were monitored continuously throughout the isokinetic exercise protocol: oxyhemoglobin (O_2Hb), which is the concentration of O_2 associated with hemoglobin ($\text{Hb} + \text{O}_2$) in blood; deoxyhemoglobin (HHb), which is the oxygen consumption, calculated from the deoxygenated hemoglobin increase rate; and total hemoglobin (THb), which represents the rate of increase in blood volume, calculated over the sum of the concentrations of

[O₂Hb + HHb]. For statistical analysis, the responses to concentrations of O₂Hb, HHb and THb during the fatigue test were separated into quartiles.

For the placing of optodes, the center of the vastus lateralis muscle of the quadriceps group was identified, and after trichotomy, an optode oximeter was placed on it and fixed to the surface of the skin with tape and covered with a black cotton fabric, in order to minimize the penetration of ambient light [24]. The optodes were always positioned by the same researcher. Before fixing the optodes, the thickness of the vastus lateralis muscle layer was measured in terms of depth by ultrasound (Vivid i, GE, US) in order to adjust the infrared penetration distance into the selected muscle.

Low-level laser therapy protocol

Therapy with LLLT (ISO: 13485, Model 2779, Chattanooga Group-Intellect® Mobile Laser, Austin, TX, USA) was performed using a cluster-type applicator with infrared laser clusters, from the same manufacturer, consisting of five-diode GaAlAs laser (850 nm). The LLLT was applied to the subject before each isokinetic exercise session. Six application areas in the quadriceps muscle (medial distal region, lateral distal region, medial middle region, average lateral region, proximal medial region and lateral proximal region) were used. The laser parameters are detailed in Table 1. The infrared wave length (850 nm) is invisible to the human eye, thus the laser was only activated after the application of the cluster to the skin, and was not removed before irradiation had ended and the cluster was deactivated. This procedure blocked the participants' view of the laser beam.

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed with mean values and standard deviations (\pm SD) for the analyzed data. Data were normalized by baseline intrasubject data, to reduce individual differences. The normal distribution of the data was assessed using the Shapiro-Wilk test. Comparison of the parametric data was performed by one-way ANOVA with post hoc LSD according to the data of muscle fatigue, oxygenation during the fatigue test and to check differences between O₂Hb, HHb and THb pre PT and post LLLT/placebo. For nonparametric data comparison the Mann-Whitney U test was used to determine differences between the LLLT/placebo in the values of isokinetic torque peaks pre- and post-protocol fatigue and the Wilcoxon test to find differences in the Borg scale. For processing and data analysis, SPSS 22.0 software (IBM, USA) was used as well as GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) for Windows for further analysis. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results

The study sample was made up mostly of patients with mild heart failure, according to the criteria of the NYHA (class II, $n = 10$), and the remaining patients were classified as moderate HF (class III, $n = 4$). Table 2 summarizes the characteristics of the study patients. One subject was excluded from the search for not adhering to the proposed schedule.

The muscle fatigue induction protocol used in this study proved to be valid and significant differences were found when comparing the pre-fatigue PT values and maximum PT concentric values in the first minute after muscle fatigue, intragroup (84.6 vs. 64.05 Nm; $p = 0.002$ for the placebo group and 83.4 vs. 70.45 Nm; $p = 0.01$ for the LLLT group), as shown in Fig. 2A. There was no significant difference when comparing the concentric and eccentric PT values before and after fatigue between groups. Similarly, there was no significant difference between the groups when measuring muscle fatigue (Fig. 2B). In relation to the perceived effort, there was no significant difference between groups. However, both groups after the fatigue test showed an increase in dyspnea score related to (0 [0 - 5] vs. 3 [0 - 5] $p = 0.04$ for the placebo group) and (0 [0 - 5] vs. 3 [0 - 6], $p = 0.03$ for the LLLT group) and feeling fatigue in the lower limbs (2 [0 - 3] vs. 4 [1 - 7], $p = 0.001$ in the placebo group and $p = 0.002$ in the LLLT group) (Fig. 2C and 2D).

With regard to muscle oxygenation (represented by perfusion in the vastus lateralis muscle), in the concentration values of HHb and THb during the pre PT and post-fatigue, there were no significant differences between groups. However, there was a significant increase in the concentration of O₂Hb in the LLLT group compared to the placebo group, and this difference was found between pre-fatigue PT ($-3.99 \pm 1.22 \mu\text{M}$) of the placebo group and post-fatigue PT ($3.81 \pm 1.48 \mu\text{M}$) of the LLLT group, with $p < 0.003$ (Fig. 3).

During the fatigue test there was no significant difference between the groups when comparing the linear regression coefficients of tissue oxygenation variables. The responses to concentrations of O₂Hb, HHb and THb during the fatigue test on the LLLT and placebo groups are shown in Fig. 4. There was a significant increase in the concentration of HHb in the LLLT group ($p = 0.016$) when comparing the beginning and end of the fatigue test. Both groups showed an increase in the concentration of THb (Fig. 4C) as the muscle fatigue test progressed ($p < 0.05$). In the first quartile of the fatigue test (25%), the placebo group had a higher concentration of THb than the LLLT group at the same point in the test ($p = 0.03$), and in the final third of the test, the concentrations of THb were virtually equal ($p = 0.255$).

Discussion

This clinical trial evaluated the acute effect of LLLT on peripheral muscle function in patients with heart failure after performing a muscle fatigue protocol. Using this protocol could induce fatigue, with a significant reduction in the amount of post-fatigue concentric PT being observed. Studies have reported a decrease in percentage of torque and the number of contractions as the methodological controls in studies of muscle fatigue [21, 25]. Senden et al. [26] evaluated the muscle performance in patients with

chronic heart failure using an isokinetic dynamometer after an exercise test on a cycle ergometer and also observed a decline in the quadriceps muscle PT of around 60% of the initial value, especially in women.

As regards the sensation of effort perceived in our study, acute use of LLLT was not able to alleviate this variable after the fatigue test. These results are in contrast to the findings of Miranda et al. [18], which showed that the combined use of phototherapy before exercise was able to decrease the sensation of dyspnea and fatigue in the lower limbs of patients with COPD.

With regard to the acute effects of LLLT the same study shows that the use of a super-pulsed laser combined with light emitting diode therapy (LEDT) before performing a maximal voluntary isometric contraction (MVIC) and a protocol of eccentric contractions was able to increase the PT by 20.2% and the total work by 12% in these patients [18]. Differences in peripheral muscle disorders in patients with heart failure compared to subjects with COPD probably reflect the different findings. In our study, the acute use of pre-fatigue LLLT was not able to increase or reduce the slope of the PT, which is in line with the study of Bublitz et al. [27], which, despite having assessed subjects hospitalized with HF who did not perform a muscle fatigue protocol, showed that acute use of LLLT was not able to improve the functional capacity of these subjects evaluated by 6MWT.

Another study, with active and healthy men, evaluating the acute effect of LLLT on markers of muscle damage and power performance in the biceps revealed that LLLT was able to attenuate the creatine kinase activity within 72 hours after injury, but had no positive effect on the recovery of muscle strength performance [28]. Vassão et al. [29], when they evaluated the effect of photobiomodulation by LLLT, in a single session, on muscle performance and fatigue in older women, found that LLLT was not able to increase muscle performance measured by an isokinetic dynamometer; however, when evaluating muscle fatigue by electromyography, LLLT proved capable of attenuating the levels of muscle fatigue.

Bosquet et al. [25] associated a high-intensity isokinetic fatigue test with increased muscle anaerobic capacity, which is related to increased deoxygenation rates. During an incremental exercise test using a bicycle ergometer, patients with HF functional class II and III showed a decrease in the levels of THb and O₂Hb, which may be related both intolerant issues to exercise [30] as ventilatory [31]. On the other hand, in our study we observed a significant increase in O₂Hb levels in the LLLT group after the fatigue test, during the PT at the end of the first post-fatigue minute, showing that acute use of LLLT before exercise may be able to improve blood circulation and oxygenation of muscles in activity, since the use of a laser improves cell activation at the mitochondrial level [32], increasing the production of oxygen, and increases blood flow through vasodilation [33].

Both groups showed an increase in THb concentrations, which was expected since the cyclic exercise, rhythmic contractions activate the mechanism of "muscle pump", promoting an acute vasodilation [34], increasing the value of THb and exceeding its pre-exercise value [35]. Moreover, with the THb, being related to blood volume, the continuous increase of its value indicates that the blood flow was not blocked during exercise [36]. Analyzing the response of THb in the LLLT group, this increase may still be associated with the vasodilatory effect of the laser [33], also contributing to the redistribution of blood flow during exercise, since THb is of great importance to exercise tolerance [30], and is decreased in patients with cardiac dysfunction compared to healthy subjects [37]. The increase in the

concentration of THb may also be related to the effect of LLLT on the synthesis of adenosine triphosphate (ATP) [38], which is reflected in changes in cellular metabolism [39] with improvement of oxidative metabolism [40].

Concomitantly, the LLLT group also showed a significant difference in HHb values during the fatigue protocol, and this difference in HHb can be described as an increase in oxygen consumption and consequently greater effort made by the subjects during the fatigue test under active use of LLLT, and it is possible that this result is the action of the effect of LLLT on exercise tolerance [11, 12, 29]. Ferraresi et al. [41] identified an improvement in muscle metabolism 3 to 6 hours after the application of phototherapy, which may have a positive value in the rehabilitation of patients when applied before exercise [42].

To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the effects of low-level laser therapy in patients with HF, who were stable, and who underwent a muscle fatigue test. However, this study has limitations because we performed only one application of LLLT, therefore it is possible that our results are not valid for checking the chronic effect of LLLT in this population, and it is necessary to investigate the long-term effect of LLLT use in patients with HF. Furthermore, most of the sample consisted of subjects with HF class II and the peripheral limitation that these subjects had may not be enough for LLLT to have an effect. It is known that laser therapy is effective in improving skeletal muscle exercise capacity; however the quality of current evidence is still limited [43]. Possibly, the use of LLLT during cardiac rehabilitation protocols may contribute to positive outcomes in these patients.

Conclusion

It was concluded that LLLT, when applied in a single session before a muscle fatigue protocol using an isokinetic dynamometer in patients with HF grade II and III, was not able to produce an acute lowering effect on peripheral muscle fatigue, since it was not enough to improve muscle performance in these patients, despite indications of blood flow improvement in the lower limbs.

References

1. Dunlay SM, Pereira NL, Kushwaha SS (2014) Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. *Mayo Clin Proc* 89:662–676. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.004
2. Pereira-Barretto AC (2015) Cardiac and Hemodynamic Benefits: Mode of Action of Ivabradine in Heart Failure. *Adv Ther* 32:906–919. doi: 10.1007/s12325-015-0257-6
3. Taylor RS, Hayward C, Eyre V, et al (2015) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the Rehabilitation Enablement in Chronic Heart Failure (REACH-HF) facilitated self-care rehabilitation intervention in heart failure patients and caregivers: rationale and protocol for a multicentre randomi. *BMJ Open* 5:e009994. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009994
4. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al (2014) Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Hear Fail* 1:4–25. doi: 10.1002/ehf2.12005
5. Drexler H, Riede U, Munzel T, et al (1992) Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 85:1751–1759. doi: 10.1161/01.CIR.85.5.1751
6. Lunde PK, Sjaastad I, Schiøtz Thorud HM, Sejersted OM (2001) Skeletal muscle disorders in heart failure. In: *Acta Physiol. Scand.* pp 277–294. doi: 10.1046/j.1365-201x.2001.00830.x
7. Piepoli MF, Scott AC, Capucci A, Coats AJ (2001) Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 171:295–303. doi: 10.1046/j.1365-201x.2001.00831.x
8. Piepoli MF, Crisafulli A (2014) Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes. *Exp Physiol* 99:609–15. doi: 10.1113/expphysiol.2013.074310
9. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, et al (1993) Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 21:1101–6. doi: 10.1016/0735-1097(93)90231-O
10. Vogiatzis I, Zakyntinos S (2013) The physiological basis of rehabilitation in chronic heart and lung disease. *J Appl Physiol* 115:16–21. doi: 10.1152/jappphysiol.00195.2013
11. Lopes-Martins RAB, Marcos RL, Leonardo PS, et al (2006) Effect of low-level laser (Ga-Al-As 655 nm) on skeletal muscle fatigue induced by electrical stimulation in rats. *J Appl Physiol* 101:283–288. doi: 10.1152/jappphysiol.01318.2005
12. Leal Junior ECP, Lopes-Martins RÁB, Baroni BM, et al (2009) Effect of 830 nm low-level laser therapy applied before high-intensity exercises on skeletal muscle recovery in athletes. *Lasers Med Sci* 24:857–863. doi: 10.1007/s10103-008-0633-4
13. Albuquerque-Pontes GM, Vieira R de P, Tomazoni SS, et al (2014) Effect of pre-irradiation with different doses, wavelengths, and application intervals of low-level laser therapy on cytochrome c oxidase activity in intact skeletal muscle of rats. *Lasers Med Sci* 30:59–66. doi: 10.1007/s10103-014-1616-2
14. Baroni BM, Rodrigues R, Freire BB, et al (2014) Effect of low-level laser therapy on muscle adaptation to knee extensor eccentric training. *Eur J Appl Physiol* 115:639–647. doi: 10.1007/s00421-014-3055-y
15. Bjordal JM agnus (2014) Superpulsed low-level laser therapy protects skeletal muscle of mdx

- mice against damage, inflammation and morphological changes delaying dystrophy progression. *PLoS One* 9:e89453. doi: 10.1371/journal.pone.0089453
16. Hentschke VS, Jaenisch RB, Schmeing LA, et al (2013) Low-level laser therapy improves the inflammatory profile of rats with heart failure. *Lasers Med Sci* 28:1007–1016. doi: 10.1007/s10103-012-1190-4
 17. Perini JL, Scotta Hentschke V, Sonza A, Dal Lago P (2016) Long-term low-level laser therapy promotes an increase in maximal oxygen uptake and exercise performance in a dose-dependent manner in Wistar rats. *Lasers Med Sci* 31:241–248. doi: 10.1007/s10103-015-1849-8
 18. Miranda EF, de Oliveira LVF, Antonialli FC, et al (2014) Phototherapy with combination of super-pulsed laser and light-emitting diodes is beneficial in improvement of muscular performance (strength and muscular endurance), dyspnea, and fatigue sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lasers Med Sci* 30:437–443. doi: 10.1007/s10103-014-1690-5
 19. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J (2002) Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Hear Lung J Acute Crit Care* 31:262–270. doi: 10.1067/mhl.2002.124554
 20. Carvalho VO, Guimaraes G V, Carrara D, et al (2009) Validation of the Portuguese version of the Minnesota living with heart failure questionnaire. [Portuguese, Spanish, English]\nValidacao da versao em Portugues do Minnesota living with heart failure questionnaire. *Arq Bras Cardiol* 93:39–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000700008>
 21. Gabriel D, Proctor D, Engle D, et al (2002) Application of the LaGrange polynomial in skeletal muscle fatigue analysis. *Res Q Exerc Sport* 73:168–74. doi: 10.1080/02701367.2002.10609005
 22. Molinari F, Knaflitz M, Bonato P, Actis MV (2006) Electrical manifestations of muscle fatigue during concentric and eccentric isokinetic knee flexion-extension movements. *IEEE Trans Biomed Eng* 53:1309–1316. doi: 10.1109/TBME.2006.873680
 23. Borg G (1990) Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Heal* 16:55–58. doi: 10.5271/sjweh.1815
 24. Wang J-S, Wu M-H, Mao T-Y, et al (2010) Effects of normoxic and hypoxic exercise regimens on cardiac, muscular, and cerebral hemodynamics suppressed by severe hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 109:219–229. doi: 10.1152/jappphysiol.00138.2010
 25. Bosquet L, Gouadec K, Berryman N, et al (2014) Physiological Interpretation of the Slope during an Isokinetic Fatigue Test. *Int J Sports Med*. doi: 10.1055/s-0034-1398626
 26. Senden PJ, Sabelis LW, Zonderland ML, et al (2004) Determinants of maximal exercise performance in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11:41–47. doi: 10.1097/01.hjr.0000116825.84388.eb
 27. Bublitz C, Renno ACM, Ramos RS, et al (2016) Acute effects of low-level laser therapy irradiation on blood lactate and muscle fatigue perception in hospitalized patients with heart failure—a pilot study. *Lasers Med Sci*. doi: 10.1007/s10103-016-1965-0
 28. Felismino AS, Costa EC, Aoki MS, et al (2014) Effect of low-level laser therapy (808 nm) on

- markers of muscle damage: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci* 29:933–938. doi: 10.1007/s10103-013-1430-2
29. Vassão PG, Toma RL, Antunes HKM, et al (2016) Effects of photobiomodulation on the fatigue level in elderly women: an isokinetic dynamometry evaluation. *Lasers Med Sci* 31:275–282. doi: 10.1007/s10103-015-1858-7
 30. Fu TC, Wang CH, Hsu CC, et al (2011) Suppression of cerebral hemodynamics is associated with reduced functional capacity in patients with heart failure. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 300:H1545–55. doi: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00867.2010>
 31. Fu T-C, Chou S-L, Chen T-T, et al (2015) Central and Peripheral Hemodynamic Adaptations During Cardiopulmonary Exercise Test in Heart Failure Patients With Exercise Periodic Breathing. *Int Heart J* 432–438. doi: 10.1536/ihj.15-012
 32. Masha RT, Houreld NN, Abrahamse H (2013) Low-intensity laser irradiation at 660 nm stimulates transcription of genes involved in the electron transport chain. *Photomed Laser Surg* 31:47–53. doi: 10.1089/pho.2012.3369
 33. Vladimirov YA, Osipov AN, Klebanov GI (2004) Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. *Biochem* 69:81–90. doi: 0006-2979/04/6901-0081
 34. Saltin B, Rådegran G, Koskolou MD, Roach RC (1998) Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. In: *Acta Physiol. Scand.* pp 421–436. doi: 10.1046/j.1365-201X.1998.0293e.x
 35. Quaresima V, Ferrari M, Franceschini MA, et al (2004) Spatial distribution of vastus lateralis blood flow and oxyhemoglobin saturation measured at the end of isometric quadriceps contraction by multichannel near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 9:413–420. doi: 10.1117/1.1646417
 36. Wolf U, Wolf M, Choi JH, et al (2003) Localized irregularities in hemoglobin flow and oxygenation in calf muscle in patients with peripheral vascular disease detected with near-infrared spectrophotometry. *J Vasc Surg* 37:1017–1026. doi: 10.1067/mva.2003.214
 37. Watanabe S, Ishii C, Takeyasu N, et al (2005) Assessing muscle vasodilation using near-infrared spectroscopy in cardiac patients. *Circ J* 69:802–814. doi: 10.1253/circj.69.802
 38. Basford JR (1995) Low intensity laser therapy: Still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med* 16:331–342. doi: 10.1002/lsm.1900160404
 39. Heu F, Forster C, Namer B, et al (2013) Effect of low-level laser therapy on blood flow and oxygen- hemoglobin saturation of the foot skin in healthy subjects: a pilot study. *Laser Ther* 22:21–30. doi: 10.5978/islm.13-OR-03
 40. Laaksonen MS, Kempainen J, Kyröläinen H, et al (2013) Regional differences in blood flow, glucose uptake and fatty acid uptake within quadriceps femoris muscle during dynamic knee-extension exercise. *Eur J Appl Physiol* 113:1775–1782. doi: 10.1007/s00421-013-2609-8
 41. Ferraresi C, Kaippert B, Avci P, et al (2015) Low-level laser (light) therapy increases mitochondrial membrane potential and ATP synthesis in C2C12 myotubes with a peak response at 3-6 h. *Photochem Photobiol* 91:411–416. doi: 10.1111/php.12397

42. Vanin AA, Miranda EF, Machado CSM, et al (2016) What is the best moment to apply phototherapy when associated to a strength training program? A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci.* doi: 10.1007/s10103-016-2015-7
43. Nampo FK, Cavalheri V, dos Santos Soares F, et al (2016) Low-level phototherapy to improve exercise capacity and muscle performance: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* doi: 10.1007/s10103-016-1977-9

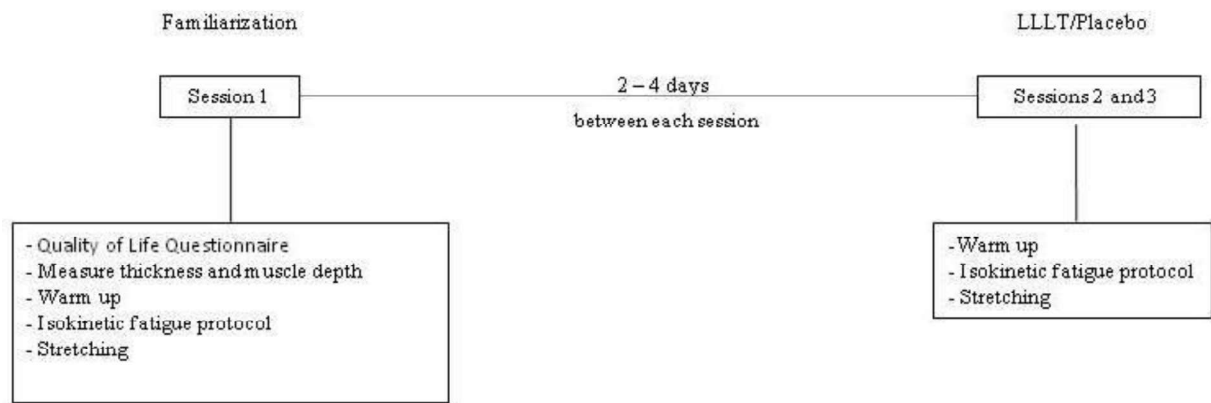


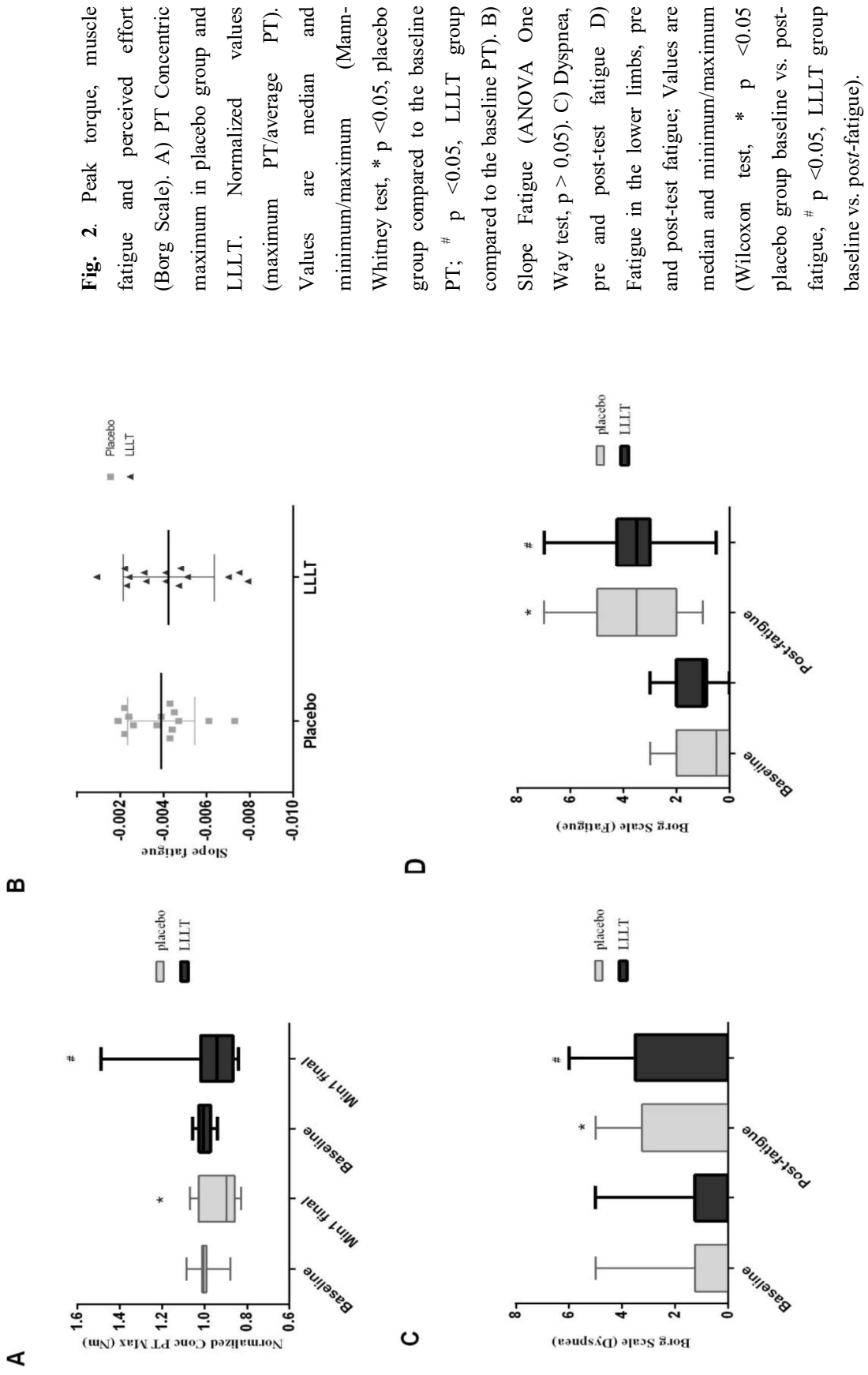
Fig. 1 Timeline of the experiment

Table 1 – Laser parameters

Laser parameters	
Wavelength	850 nm (infrared)
Number of laser diodes	5
Frequency	continuous output
Output Power (mW)	200
Spot size (cm ²)	0,06
Power density (W/cm ²)	0,046
Energy density (J/cm ²)	100
Energy (J)	30 at each point
Treatment time (s)	30 at each point
Number of points	6
Total energy (J)	180
Application mode	probe held stationary in skin contact with a 90° angle and slight pressure

Table 2 – Patient characterization

Characteristics	Values (Mean ± SD)
Total (male/female) – n (%)	14 (71.4/ 28.6)
Age (year)	61.21 ± 7.26
BMI (Kg/m ²)	29.5 ± 5.9
Etiology of HF – n (%)	
Ischemic	9 (64.3)
Non-ischemic	5 (35.7)
Left ventricular ejection fraction; %	39.97 ± 5.2
NYHA functional class– n (%)	
II	10 (71.4)
III	4 (28.6)
Minnesota Quality of Life (score)	34.4 ± 17.3
6MWT (m)	475 ± 98
Drugs – n (%)	
Digoxin	5 (35.7)
Diuretics	6 (42.8)
ACE inhibitor	7 (50)
AT1 Blockers	5 (35.7)
β-Blocker	13 (92.8)



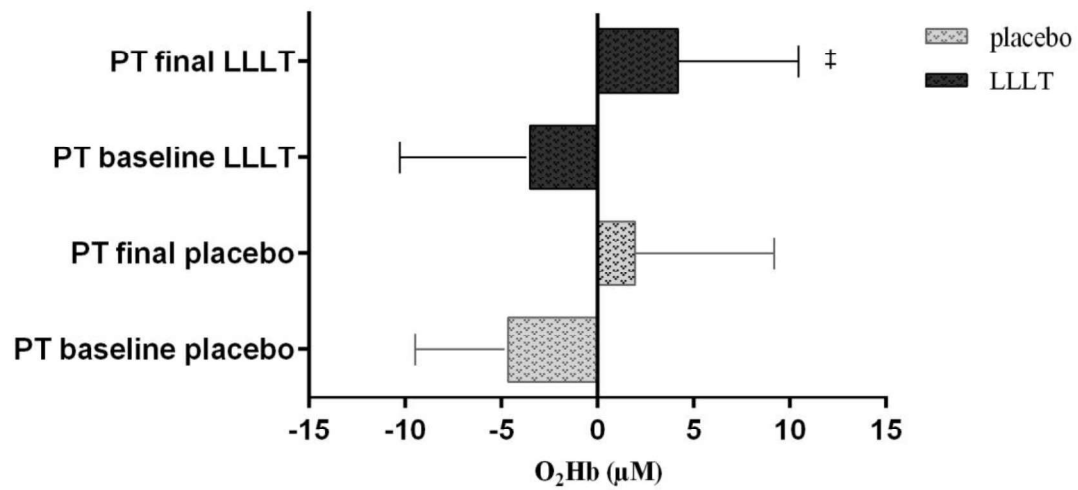


Fig. 3. Muscle oxygenation during the peak torque performed at the pre and post- fatigue protocol. Values are means \pm SD (ANOVA One Way, post hoc LSD, ‡ p < 0.05, LLLT group PT final vs. placebo group baseline PT).

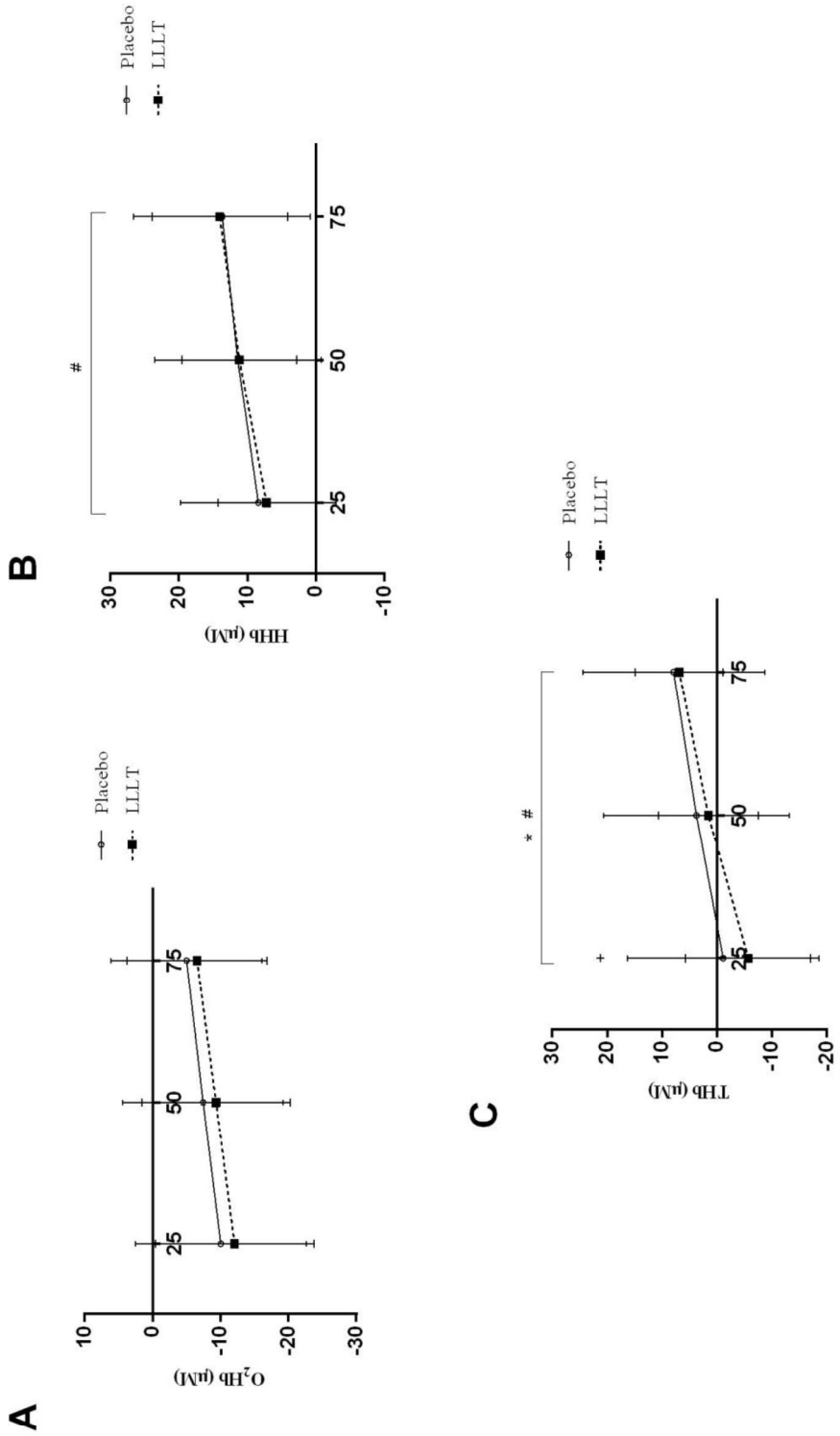


Fig. 4. Oxygenation in the vastus lateralis muscle during the fatigue protocol. Values are mean \pm SD (One Way ANOVA, post-hoc LSD, * $p < 0.05$, comparing group placebo 25% vs. 75%, # $p < 0.05$, comparing group LLLT 25% vs. 75%; + $p < 0.05$, 25% quartile, group placebo vs. group LLLT).

5 CONCLUSÃO GERAL

Ao término deste estudo podemos concluir que ainda são necessárias pesquisas a fim de verificar os efeitos do LBP em indivíduos com IC. Já se sabe que a fototerapia por LBP é eficaz na prevenção da fadiga muscular e na melhora da capacidade de exercício do músculo esquelético em outras situações e em modelos experimentais de IC.

Ainda que este estudo não tenha evidenciado diferença significativa em relação à diminuição da fadiga muscular periférica em indivíduos com IC, uma vez que, uma única sessão de aplicação do LBP nestes sujeitos não foi capaz de melhorar o desempenho muscular medido pelo dinamômetro isocinético, mesmo com indicativo de melhora do fluxo sanguíneo nos membros inferiores, o uso da fototerapia por LBP em indivíduos com IC deve ser considerada, pois há evidências positivas em outros estudos realizados com modelos experimentais de IC. Além disso, trata-se de um recurso terapêutico simples, não invasivo e de baixo custo.

Assim, mais estudos, em longo prazo, avaliando os efeitos do LBP na musculatura periférica de indivíduos com IC são requeridos, em busca de opções terapêuticas e de reabilitação efetivas voltada a esta população.

ANEXOS

ANEXO I - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS AGUDOS DO USO DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA NA FUNÇÃO MUSCULAR PERIFÉRICA EM PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Pesquisador: Pedro Dal Lago

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 37904814.0.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 995.361

Data da Relatoria: 19/03/2015

Apresentação do Projeto:

A Insuficiência Cardíaca (IC) é um importante problema de saúde pública sendo considerada uma epidemia emergente, assim, estratégias são imprescindíveis para melhorar os sintomas e diminuir a utilização e os altos gastos com recursos de saúde. Baseado na evolução do conhecimento a respeito da Síndrome da Insuficiência Cardíaca, novas abordagens se fazem necessárias a fim de minimizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida destes pacientes, tendo destaque as terapias não farmacológicas, como o uso da fototerapia por LASER. Assim, o objetivo deste estudo é estudar o efeito do LASER na função muscular e na oxigenação tecidual dos membros inferiores de pacientes com Insuficiência Cardíaca. Trata-se de um estudo clínico aleatorizado, duplo-cego, incluindo 20 indivíduos portadores de Insuficiência Cardíaca, com quadro estável, classe II ou III segundo a New York Heart Association (NYHA). Estes serão avaliados quanto a sua função muscular e oxigenação tecidual nos membros inferiores pré e pós-intervenção aguda com LASER. As avaliações serão realizadas através de um dinamômetro isocinético e espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS). Será analisada a concentração de oxiemoglobina e deoxiemoglobina, concentração total de hemoglobina, a diferença entre essas concentrações, torque muscular e índice de fadiga. Os dados serão submetidos a teste de normalidade de

Endereço: Rua Sarmiento Lette ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 995.361

distribuição e, caso tenham distribuição normal, as diferenças entre as intervenções serão verificadas por meio de análise da variância, sendo considerado significativo um $p < 0.05$. Se os dados tiverem distribuição não-paramétrica, será utilizado o teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. O software SPSS 19.0 será utilizado como ferramenta para a análise dos dados. Espera-se encontrar como desfechos deste estudo um incremento na função muscular periférica e na oxigenação tecidual e, ainda, um retardo no desenvolvimento de fadiga muscular nos indivíduos com IC submetidos à intervenção aguda com LASER.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar o efeito do LASER de Baixa Potência na função muscular e na oxigenação tecidual dos membros inferiores de indivíduos portadores de Insuficiência Cardíaca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados à pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As solicitações do CEP foram realizadas de forma satisfatória.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP recomenda a aprovação do projeto de pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PREVISÃO DE INÍCIO DA PESQUISA: FEVEREIRO/2015

PREVISÃO DE TÉRMINO DA PESQUISA: AGOSTO/2016

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245
 Bairro: CEP: 90.050-170
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)303-8804 E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



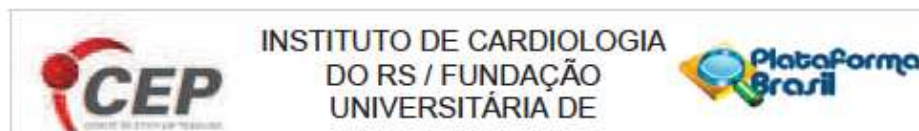
Continuação do Parecer: 995.361

PORTO ALEGRE, 23 de Março de 2015

Assinado por:
Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245
Bairro: CEP: 90.050-170
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)303-8804 E-mail: cep@ufcspa.edu.br

ANEXO II - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – ICFUC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS AGUDOS DO USO DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA NA FUNÇÃO MUSCULAR PERIFÉRICA EM PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Pesquisador: Pedro Dal Lago

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 37904814.0.3001.5333

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.112.281

Data da Relatoria: 20/05/2015

Apresentação do Projeto:

projeto de aluna do Mestrado a ser desenvolvido no ambulatório de Reabilitação.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar o efeito do LBP (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) na função muscular e na oxigenação tecidual dos membros inferiores de indivíduos portadores de Insuficiência Cardíaca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

LBP produz efeitos agudos na resistência à fadiga de membros inferiores em pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca. Através desta medida pode-se aperfeiçoar medidas terapêuticas e de reabilitação voltadas ao paciente portador de IC, uma vez que o LBP tem ação anti-inflamatória, acelera a regeneração tecidual, aumenta a circulação e retarda o desenvolvimento de fadiga muscular, contribuindo para a biossíntese e recuperação do tecido muscular.

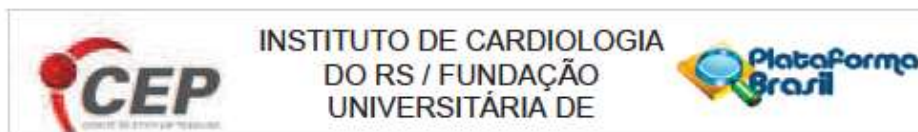
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

s/p

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

foram efetuados

Endereço: Avenida Princesa Isabel, nº 370 Centro Cultural Rubem Rodrigues Ramal: 4136
Bairro: Santana **CEP:** 90.620-001
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3230-3600 **Fax:** (51)3223-2746 **E-mail:** secretariageral-up@cardiologia.org.br



Continuação do Parecer: 1.112.281

Recomendações:

não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

não há

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 17 de Junho de 2015

Assinado por:
Leonardo Martins Pires
(Coordenador)

Endereço: Avenida Princesa Isabel, nº 370 Centro Cultural Rubem Rodrigues Ramal: 4136
Bairro: Santana CEP: 90.620-001
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3230-3600 Fax: (51)3223-2746 E-mail: secretariageral-up@cardiologia.org.br

ANEXO III - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos Pacientes

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa intitulado “Efeitos agudos do uso do laser de baixa potência na função muscular em pacientes com insuficiência cardíaca”, desenvolvido pela aluna de mestrado Marília Lambrecht da Silva orientada pelo Prof. Dr. Pedro Dal Lago. Esta pesquisa tem como orientação ética os requisitos da Resolução 466/12, do Ministério da Saúde, que regulamenta pesquisas que envolvem seres humanos.

O projeto tem como objetivo avaliar os efeitos da ação da fototerapia (terapia baseada em aplicação de luz, através do uso do laser) na redução da fadiga muscular (cansaço nas pernas) de pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Este estudo justifica-se pela importância de aperfeiçoar medidas terapêuticas e de reabilitação voltadas ao paciente portador de insuficiência cardíaca para proporcionar melhora na sua capacidade funcional.

Para este estudo, será sorteado um envelope opaco, por um pesquisador auxiliar, para ver em qual grupo de avaliação você fará parte, em algum momento da avaliação você poderá estar recebendo a terapia (fototerapia com laser) e em algum momento da avaliação você poderá estar recebendo placebo (laser desligado). A participação na pesquisa envolverá 3 etapas, com uma frequência de 2 dias de intervalo entre cada uma e, serão realizadas no laboratório de Avaliação Funcional e Nutricional da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

As etapas da pesquisa serão divididas em: Entrevista, Aplicação de Questionário e Avaliação Basal, nestas etapas serão coletados seus dados pessoais e você responderá a um questionário de múltipla escolha que vai avaliar o seu índice de qualidade de vida. Ainda nesta etapa você fará uma familiarização e uma avaliação inicial com os instrumentos que serão utilizados para a realização da pesquisa. Sessões de Fototerapia: em outros dois dias, você realizará um teste de força dos músculos da coxa da sua perna dominante em um equipamento de avaliação chamado Dinamômetro Isocinético, no qual você realizará a extensão e a flexão do seu joelho.

Além disso, você realizará sessões de fototerapia, esta terapia ocorre através da aplicação de um tipo específico de luz terapêutica nos tecidos do corpo humano. Neste estudo, esta luz será aplicada sobre a coxa do membro dominante juntamente com a realização dos testes de força muscular. O tempo necessário para a realização de cada etapa deste estudo é de aproximadamente 90 minutos a cada encontro. Serão realizados, no total três encontros. E, estes encontros serão agendados previamente conforme a sua disponibilidade e a dos pesquisadores.

No transcorrer ou após os exercícios poderão ocorrer alguns desconfortos como cansaço, cãibra e dores musculares, também poderão ocorrer aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. Você estará sendo monitorado durante toda a realização dos testes. Caso ocorra alguma alteração, o teste será interrompido e você será assistido por um dos pesquisadores. Persistindo a alteração, você será acompanhado por um dos pesquisadores até um serviço médico especializado. Os benefícios deste estudo incluem a diminuição e/ou melhora da sensação de cansaço nas pernas assim como a melhora da circulação sanguínea periférica (nas pernas).

Sua identidade será preservada sob qualquer hipótese, mesmo durante a divulgação da pesquisa e, os dados obtidos a partir da sua participação no estudo não poderão ser usados para outros fins além dos previstos neste termo. Você não terá nenhuma despesa pela

participação neste estudo e será ressarcido diante de eventuais danos que possam decorrer desta pesquisa. Os dados da pesquisa ficarão sob a responsabilidade do Prof. Dr. Pedro Dal Lago por um período de 5 anos. Após este período, todos esses dados serão incinerados.

Você receberá, ao final da pesquisa, um relatório sobre as suas avaliações e os resultados finais encontrados neste protocolo de estudo.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que estou de acordo em participar deste projeto de pesquisa, livre de qualquer constrangimento, pois fui informado, de forma clara e detalhada, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios. Autorizo a utilização dos resultados dos meus testes para publicação da pesquisa em meios científicos.

Fui igualmente informado da garantia de receber a qualquer pergunta ou dúvida esclarecimento sobre a pesquisa, e da liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que haja prejuízo para a minha pessoa.

Ciente e de acordo com o que foi anteriormente exposto, eu _____, RG número _____, estou de acordo em participar desta pesquisa, assinando este consentimento em duas vias, ficando com a posse de uma delas e a outra em posse do pesquisador.

Porto Alegre, ____ de _____ de 201__.

Assinatura

Prof. Dr. Pedro Dal Lago

Orientador da Pesquisa

Mestranda Marília Lambrecht

da Silva

Co-pesquisadora

Contato:

- Prof. Dr. Pedro Dal Lago: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Rua Sarmiento Leite, nº 245; CEP 90050-170, Centro, Porto Alegre. Anexo 1, sala 308. Telefone (51) 3303 – 8796. E-mail: pdallago@ufcspa.edu.br

- Comitê de Ética da UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (6º andar). Rua Sarmiento Leite, nº 245; CEP 90050-170, Centro, Porto Alegre. Telefone (51) 3303 – 8804. E-mail: cep@ufcspa.edu.br

- Fisioterapeuta Marília Lambrecht da Silva: (51) 9922-5867 ou (55) 9122-6742
E-mail: marilia_lambrecht@yahoo.com.br

ANEXO IV - NORMAS DE FORMATAÇÃO DA REVISTA LASERS IN MEDICAL SCIENCE

13/07/2016

Lasers In Medical Science –incl. option to publish open access

Medicine | Lasers in Medical Science – incl. option to publish open access



www.springer.com

Medicine Home > Medicine

SUBDISCIPLINES JOURNALS BOOKS SERIES TEXTBOOKS REFERENCE WORKS



Lasers in Medical Science

Editor-in-Chief: Keyvan Nouri

ISSN: 0268-8921 (print version)

ISSN: 1435-604X (electronic version)

Journal no. 10103



\$99.00 Personal Rate e-only for the Americas

Get Subscription

Online subscription, valid for one calendar year

Immediate Content Access via SpringerLink

1 Volumes with 9 Issues per year

Subscription will auto-renew for another year unless duly terminated

[FAQ & Policy](#)

[ABOUT THIS JOURNAL](#) [EDITORIAL BOARD](#) [NEWS AND SOCIETIES](#) [ETHICS & DISCLOSURES](#)
[INSTRUCTIONS FOR AUTHORS](#)

Instructions for Authors

TYPES OF PAPERS

Original Article – limited to 4000 words, 45 references, no more than 5 figures

Review Article – limited to 5000 words, 50 references, no more than 5 figures

Brief Report - limited to 2000 words, 25 references, no more than 4 figures - Case Reports will not be accepted!

Letter to the Editor – up to 800 words

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscript Submission

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

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink "Submit online" on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

TITLE PAGE

Title Page

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

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

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

Keywords

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

TEXT

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

LaTeX macro package (zip, 182 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

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

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

Footnotes

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

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

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

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

SCIENTIFIC STYLE

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

Units and abbreviations

Please adhere to internationally agreed standards such as those adopted by the commission of the International Union of Pure and Applied Physics (IUPAP) or defined by the International Organization of Standardization (ISO). Metric SI units should be used throughout except where non-SI units are more common [e.g. litre (l) for volume].

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

Drugs

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

REFERENCES**Citation**

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

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

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

:: Journal article

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

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of "et al" in long

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

• Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med.* doi:10.1007/s001090000088

• Book

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

• Book chapter

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

• Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 28 June 2007

• Dissertation

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

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

[ISSN.org LTWA](http://www.issn.org/LTWA)

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

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

[EndNote style \(zip, 2 kB\)](#)

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

TABLES

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

ARTWORK AND ILLUSTRATIONS GUIDELINES

Electronic Figure Submission

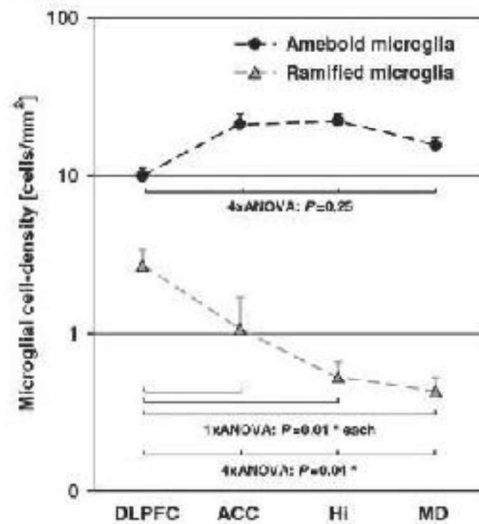
- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art



- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Half-tone Art

Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.

If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.

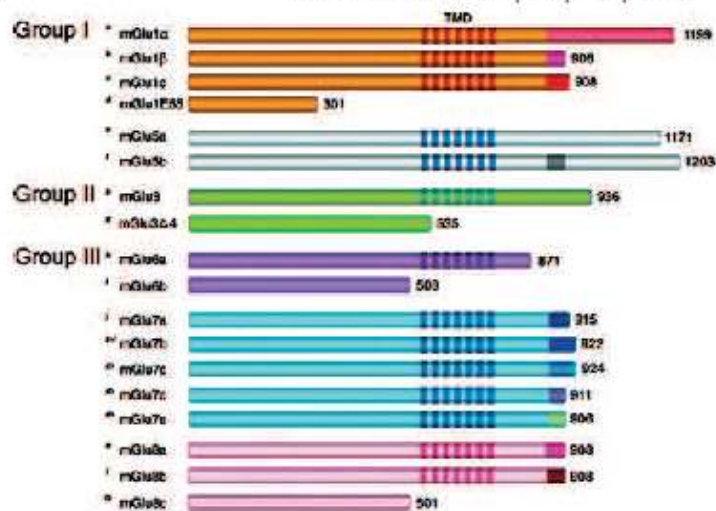
Half-tones should have a minimum resolution of 300 dpi.



Combination Art

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access



Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.

Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

Color art is free of charge for online publication.

If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.

If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.

Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

All figures are to be numbered using Arabic numerals.

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

Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).

If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures,

"A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.

- Figure captions begin with the term **Fig.** in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

Figures should be submitted separately from the text, if possible.

When preparing your figures, size figures to fit in the column width.

For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.

For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)

Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)

Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as electronic supplementary material, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

Submission

Supply all supplementary material in standard file formats.

Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.

To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

Aspect ratio: 16:9 or 4:3

http://www.springer.com/medicinejournal/10103?print_view=true&detailsPage=ptol_1060555

7/15

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

Maximum file size: 25 GB
 Minimum video duration: 1 sec
 Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Text and Presentations

Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
 A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
 If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

Specialized format such as .pdb (chemical), .vrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
 Refer to the supplementary files as "Online Resource", e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4".
 Name the files consecutively, e.g. "ESM_3.mpg", "ESM_4.pdf".

Captions

For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
 Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

ETHICAL RESPONSIBILITIES OF AUTHORS

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation can be achieved by following the rules of good scientific practice, which include:

- :: The manuscript has not been submitted to more than one journal for simultaneous consideration.
 - :: The manuscript has not been published previously (partly or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work (please provide transparency on the re-use of material to avoid the hint of text-recycling ("self-plagiarism")).
 - :: A single study is not split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (e.g. "salami-publishing").
 - :: No data have been fabricated or manipulated (including images) to support your conclusions
 - :: No data, text, or theories by others are presented as if they were the author's own ("plagiarism"). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks are used for verbatim copying of material, and permissions are secured for material that is copyrighted.
- Important note:** the journal may use software to screen for plagiarism.
- :: Consent to submit has been received explicitly from all co-authors, as well as from the responsible authorities - tacitly or explicitly - at the institute/organization where the work has been carried out, before the work is submitted.
 - :: Authors whose names appear on the submission have contributed sufficiently to the scientific work and therefore share collective responsibility and accountability for the results.

In addition:

Changes of authorship or in the order of authors are not accepted after acceptance of a manuscript.

Requesting to add or delete authors at revision stage, proof stage, or after publication is a serious matter and may be considered when justifiably warranted. Justification for changes in authorship must be compelling and may be considered only after receipt of written approval from all authors and a convincing, detailed explanation about the role/deletion of the new/deleted author. In case of changes at revision stage, a letter must accompany the revised manuscript. In case of changes after acceptance or publication, the request and documentation must be sent via the Publisher to the Editor-in-Chief. In all cases, further documentation may be required to support your request. The decision on accepting the change rests with the Editor-in-Chief of the journal and may be turned down. Therefore authors are strongly advised to ensure the correct author group, corresponding author, and order of authors at submission.

Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results. This could be in the form of raw data, samples, records, etc.

If there is a suspicion of misconduct, the journal will carry out an investigation following the COPE guidelines. If, after investigation, the allegation seems to raise valid concerns, the accused author will be contacted and given an opportunity to address the issue. If misconduct has been established beyond reasonable doubt, this may result in the Editor-in-Chief's implementation of the following measures, including, but not limited to:

If the article is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.

If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction, either an erratum will be placed with the article or in severe cases complete retraction of the article will occur. The reason must be given in the published erratum or retraction note.

The author's institution may be informed.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" when submitting a paper:

Disclosure of potential conflicts of interest
 Research involving Human Participants and/or Animals
 Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Authors must disclose all relationships or interests that could have direct or potential influence or impart bias on the work. Although an author may not feel there is any conflict, disclosure of relationships and interests provides a more complete and transparent process, leading to an accurate and objective assessment of the work. Awareness of a real or perceived conflicts of interest is a perspective to which the readers are entitled. This is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation received for consultancy work is inappropriate. Examples of potential conflicts of interests that are directly or indirectly related to the research may include but are not limited to the following:

- Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number)
- Honoraria for speaking at symposia
- Financial support for attending symposia
- Financial support for educational programs
- Employment or consultation
- Support from a project sponsor
- Position on advisory board or board of directors or other type of management relationships
- Multiple affiliations
- Financial relationships, for example equity ownership or investment interest
- Intellectual property rights (e.g. patents, copyrights and royalties from such rights)
- Holdings of spouse and/or children that may have financial interest in the work

In addition, interests that go beyond financial interests and compensation (non-financial interests) that may be important to readers should be disclosed. These may include but are not limited to personal relationships or competing interests directly or indirectly tied to this research, or professional interests or personal beliefs that may influence your research.

The corresponding author collects the conflict of interest disclosure forms from all authors. In author collaborations where formal agreements for representation allow it, it is sufficient for the corresponding author to sign the disclosure form on behalf of all authors. Examples of forms

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

can be found

here:

The corresponding author will include a summary statement in the text of the manuscript in a separate section before the reference list, that reflects what is recorded in the potential conflict of interest disclosure form(s).

See below examples of disclosures:

Funding: This study was funded by X (grant number X).

Conflict of Interest: Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stock in Company Y. Author C is a member of committee Z.

If no conflict exists, the authors should state:

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS AND/OR ANIMALS

1) Statement of human rights

When reporting studies that involve human participants, authors should include a statement that the studies have been approved by the appropriate institutional and/or national research ethics committee and have been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that the independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study.

The following statements should be included in the text before the References section:

Ethical approval: "All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards."

For retrospective studies, please add the following sentence:

"For this type of study formal consent is not required."

2) Statement on the welfare of animals

The welfare of animals used for research must be respected. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals have been followed, and that the studies have been approved by a research ethics committee at the institution or practice at which the studies were conducted (where such a committee exists).

For studies with animals, the following statement should be included in the text before the References section:

Ethical approval: "All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed."

If applicable (where such a committee exists): "All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted."

If articles do not contain studies with human participants or animals by any of the authors, please select one of the following statements:

"This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors."

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

"This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors."

"This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors."

INFORMED CONSENT

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. Hence it is important that all participants gave their informed consent in writing prior to inclusion in the study. Identifying details (names, dates of birth, identity numbers and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions, photographs, and genetic profiles unless the information is essential for scientific purposes and the participant (or parent or guardian if the participant is incapable) gave written informed consent for publication. Complete anonymity is difficult to achieve in some cases, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning.

The following statement should be included:

Informed consent: "Informed consent was obtained from all individual participants included in the study."

If identifying information about participants is available in the article, the following statement should be included:

"Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article."

AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

Springer Open Choice

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Offprints

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

OPEN CHOICE

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

Open Choice

Copyright and license term – CC BY

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution License.

Find more about the license agreement

DOES SPRINGER PROVIDE ENGLISH LANGUAGE SUPPORT?

Manuscripts that are accepted for publication will be checked by our copyeditors for spelling and formal style. This may not be sufficient if English is not your native language and substantial editing would be required. In that case, you may want to have your manuscript edited by a native speaker prior to submission. A clear and concise language will help editors and reviewers concentrate on the scientific content of your paper and thus smooth the peer review process.

The following editing service provides language editing for scientific articles in all areas
Springer

publishes in:

Edanz English editing for scientists

Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication.

Please contact the editing service directly to make arrangements for editing and payment.

For Authors from China

文章在投稿前进行专业的语言润色将对作者的投稿进程有所帮助。作者可自愿选择使用Springer推荐的编辑服务，使用与否并不作为判断文章是否被录用的依据，提高文章的语言质量将有助于审稿人理解文章的内容，通过对学术内容的判断来决定文章的取舍，而不会因为语言问题导致直

13/07/2016

Lasers in Medical Science – Incl. option to publish open access

接過稿。作者需自行联系Springer推荐的编辑服务公司，协商编辑事宜。

理文編輯

For Authors from Japan

ジャーナルに論文を投稿する前に、ネイティブ・スピーカーによる英文校閲を希望されている方には、Edanz社をご紹介します。サービス内容、料金および申込方法など、日本語による詳しい説明はエダズグループジャパン株式会社の下記サイトをご覧ください。

エダズグループジャパン

For Authors from Korea

영어 논문 투고에 앞서 원어민에게 영문 교정을 받고자 하시는 분들께 Edanz 회사를 소개해 드립니다. 서비스 내용, 가격 및 신청 방법 등에 대한 자세한 사항은 저희 Edanz Editing Global 웹사이트를 참조해 주시면 감사하겠습니다.

Edanz Editing Global

READ THIS JOURNAL ON SPRINGERLINK

[View Open Access Articles](#)

[Online First Articles](#)

[All volumes & issues](#)

FOR AUTHORS AND EDITORS

2015 Impact Factor

2.461

[Aims and Scope](#)

[Submit Online](#)

[Open Choice - Your Way to Open Access](#)

[Instructions for Authors](#)

[Author Academy: Training for Authors](#)

SERVICES FOR THE JOURNAL

[Contacts](#)

[Download Product Flyer](#)

[Shipping dates](#)

[Order back issues](#)

[Article Reprints](#)

[Bulk Orders](#)

ALERTS FOR THIS JOURNAL