
**EFEITOS DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA ARTICULAÇÃO DE RATOS
WISTAR SUBMETIDOS À ARTRITE GOTOSA EXPERIMENTAL**
*EFFECTS OF LOW-LEVEL LASER IN WISTAR RATS JOINT SUBMITTED TO
EXPERIMENTAL GOUTY ARTHRITIS*

BOMBO¹, Lívia A.; ESQUISATTO¹, Marcelo A. M.; BOMFIM^{1*}, Fernando R. C.

¹Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto – FHO, Araras/SP, Brasil.

fernando_bomfim@live.com

RESUMO. A artrite micro cristalina, conhecida comumente como gota ou artrite gotosa, é uma inflamação das articulações sinoviais sendo os anti-inflamatórios não esteroidais e esteroidais utilizados no tratamento, entretanto, causam efeitos adversos aos pacientes que não são observados com o tratamento com laser de baixa intensidade (LBI) tornando-se uma alternativa devido a capacidade anti-inflamatória. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos do laser de baixa intensidade na região sinovial e cartilagem de ratos Wistar após indução da artrite com pirofosfato de cálcio. Quinze ratos Wistar do sexo masculino, com peso médio de 200 g foram distribuídos em três grupos: A (controle, n=5), B (artrite induzida, n=5) e C (artrite induzida e LBI, n=5); a laserterapia foi realizada após 48 h da indução, por 7 dias consecutivos. Após 7 dias de tratamento foi realizada a eutanásia dos três grupos de animais, as articulações dos membros posteriores foram retiradas para a avaliação morfológica e histológica da inflamação sinovial, contagem de condrócitos inativos e medidas das cartilagens articulares. Nos animais do grupo A, observaram-se resultados compatíveis à normalidade, em B a análise histológica apresentou presença de inflamação por toda região sinovial, enquanto em C observou-se a diminuição da inflamação com moderado infiltrado inflamatório nas membranas sinoviais. As medidas das cartilagens articulares não mostraram diferenças significativas entre os grupos, embora haja uma pequena melhora na articulação do grupo C após tratamento com LBI. Foi possível observar que a laserterapia mostrou-se eficaz no controle do processo inflamatório e proteção da cartilagem articular sendo um potencial tratamento da artrite micro cristalina.

Palavras-chave: Artrite, inflamação, laserterapia.

ABSTRACT. Microcrystalline arthritis, commonly known as gout or gouty arthritis, is characterized by synovial joint inflammation and its treatment is based in non-steroidal anti-inflammatory drugs and steroids, however, cause adverse effects to patients and these issues are not observed with treatment by low-level laser (LLL), making it an alternative because of its anti-inflammatory ability. The aim of this study was to analyze the effects of low-level laser on synovial area and cartilage of Wistar rats after induction of arthritis with calcium pyrophosphate. Fifteen male Wistar rats with a mean weight of 200 g were assigned into three groups: A (control, n=5), B (induced arthritis, n=5) and C (induced arthritis and LLL, n=5); laser therapy was performed after h of induction, for 7 consecutive days. After 7 days of treatment the euthanasia of all animals' groups was performed, the hind limb joints were excised for morphological and histological evaluation of synovial inflammation, inactive chondrocytes count and joint cartilage measurements. In animals of group A it was observed results compatible with normality, in B the histological analysis showed presence of inflammation throughout the synovial region, and in C, the decrease in inflammation with

moderate inflammatory infiltrate in the synovial membranes was observed. The articular cartilage measurements did not show significant differences between the groups, although there was a small improvement in the articulation of group C after LLL treatment. It was possible to observe that laser therapy proved to be effective in the control of the inflammatory process and protection of the articular cartilage being a potential treatment of microcrystalline arthritis.

Key-words: Arthritis, inflammation, laser therapy.

INTRODUÇÃO

As artropatias microcristalinas estão dentro de um grupo de doenças causadas pela deposição de cristais de urato monossódico. A gota ou artrite gotosa é um tipo de artropatia inflamatória desencadeada pela cristalização de ácido úrico dentro das articulações, cartilagens e fibrocartilagens (HUANG; TSANG, 2008).

Os cristais mais frequentes para o desenvolvimento das artropatias microcristalinas são urato monossódico, hidroxapatite, e pirofosfato de cálcio, esses cristais eventualmente causam a destruição das cartilagens e fibrocartilagens, através de uma cascata mediada por citocinas. A inflamação causada pelos cristais (endógenos ou exógenos) é conhecida por depender de sua estrutura atômica, de superfície e carga elétrica, de modo que, quando os cristais são fagocitados podem originar uma membrana lítica, ativando o sistema quinina (TNF- α) e proteínas da fase aguda (fibrinogênio) que leva ao desencadeamento da cascata do ácido araquidônico, dando início a produção de mediadores pró-inflamatórios, como as prostaglandinas (CASSETTA; GOREVIC, 2004; WISE, 2005).

Epidemiologicamente, esta patologia acomete mais homens do que mulheres principalmente àqueles de meia idade e idosos, enquanto as mulheres, são afetadas pós-menopausa apresentando uma inflamação aguda, geralmente monoarticular que acarretam em dor e podem levar a incapacidade articular (SARMENTO, 2009).

A causa da gota pode estar ligada tanto a fatores genéticos quanto ambientais, mas a prevalência crescente dessa enfermidade, observada nas duas últimas décadas, acredita-se ser devida, principalmente, aos fatores ambientais relacionados com os hábitos de vida e com a dieta rica em purinas (carnes e frutos do mar) leva ao aumento do nível sérico de ácido úrico no sangue, o que acarreta para a síntese endógena (10 a 15%) e a taxa de excreção diminuída (85 a 90%) (BASTOS, 2014).

Outros fatores que podem contribuir para o diagnóstico da gota incluem aumento da longevidade, uso de diuréticos e aspirina em baixa dose, insuficiência renal crônica, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, uso frequente de bebidas alcoólicas e síndrome metabólica (BATLOUNI, 2010).

O diagnóstico dessa forma mais comum de artrite exige uma necessidade de tratamentos específicos para pacientes idosos, devido à vulnerabilidade aos efeitos secundários e adversos aos medicamentos, como os anti-inflamatórios não esteróides (AINES) usados em tratamentos clássicos de artropatias microcristalinas, a laserterapia pode ser uma alternativa altamente eficaz para a reparação tecidual e controle da dor devido à capacidade antiinflamatória da terapia com laser, avaliando os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios como fibrinogênio, prostaglandinas E2 e TNF- α (SORIANO, 2006).

Estudos experimentais mostraram a capacidade antiinflamatória da irradiação com laser de Arseneto de Gálio (AsGa), através avaliação dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios como Fibrinogênio, Prostaglandinas E2 e TNF- α e realizados exames de anatomia patológica (CHAVANTES, 2008).

A laserterapia de baixa intensidade tem se mostrado uma alternativa eficaz na bioestimulação de diversos tecidos, estudos têm sido conduzidos para comprovar sua eficácia, uma vez que tem a capacidade de acelerar o processo de reparação tecidual, pois aumenta o número de células em mitose o que acarreta no desenvolvimento de células e conseqüentemente maior vascularização do tecido e síntese de colágeno pelos fibroblastos (MOREIRA, 2011).

Desta forma, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do laser de baixa intensidade na região sinovial e na cartilagem articular de ratos Wistar após indução de artrite com pirofosfato de cálcio.

METODOLOGIA

Aspectos Éticos

Este trabalho foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Uso Animal – CEUA da Fundação Hermínio Ometto, protocolo número 009/2014. Todos os experimentos foram realizados de acordo com as normas internacionais de experimentação animal e segundo o COBEA-CONCEA.

Animais

Foram utilizados 15 ratos Wistar machos, com peso médio de 200 ± 10 g, alojados em gaiolas que ficaram em ciclos claro/escuro de 12 h cada com ração e água a vontade durante todo o período experimental. Os animais foram distribuídos em três grupos aleatoriamente: Grupo A: controle, sem indução da artrite (n=5); Grupo B: artrite induzida por pirofosfato de cálcio (n=5); Grupo C: artrite induzida por pirofosfato de cálcio e tratados com laser Arseneto de Gálio (AsGa, 830 nm) (n=5).

Indução da Artrite

Os animais dos Grupos B e C foram induzidos com injeções intrarticulares de dois miligramas de pirofosfato de cálcio (Sigma Aldrich, EUA) dissolvidos em 50 μ L de solução fisiológica, injetados duas vezes nas articulações direitas dos membros posteriores, em duas ocasiões diferentes, com um intervalo de 24 h entre a primeira e a segunda injeção, como descrito por Rubio (2010). A indução ocorreu após plano anestésico com Ketamina (3 mL/kg) e Xilazina (1 mL/kg).

Laserterapia de baixa intensidade

Foi utilizado um aparelho laser de baixa intensidade de Arseneto de Gálio (Bioset Equipamentos, Rio Claro, Brasil) com comprimento de onda de 830 nm, frequência de 1.000 Hz, potência de pico de 40 mW, área de feixe de $0,16 \text{ mm}^2$, densidade de energia de 3 J/cm^2 e energia por ponto e total de 0,48 J por um período de 12 s com aplicação pontual na

região patelar dos joelhos direitos dos animais do grupo C. A laserterapia foi realizada após 48 h do início da indução, por 7 dias, diariamente.

Coleta das Amostras

Após 7 dias de tratamento foi realizada eutanásia de todos os animais dos grupos A, B e C após plano anestésico com Ketamina (3 mL/kg) e Xilazina (1 mL/kg) e exsanguinação cardíaca após comprovação de ausência de reflexo ocular e plantar. As articulações dos membros posteriores foram retiradas na altura coxo-femural mantidas em formol a 10%, descalcificadas, processadas histologicamente e coradas com Hematoxilina e Eosina para avaliação morfológica da sinóvia e cartilagem articular.

Análise dos resultados e estatística

A análise dos resultados histológicos foi realizada através de um score inflamatório adaptado de Iordanou et al. (2009) (Tabela 1) e a contagem de condrócitos inativos e medidas das cartilagens articulares (μm) foram expressas pelas médias e medianas realizando a contagem de 5 campos histológicos por animal/grupo utilizando o software Image J (NIH, *free program*). As análises estatísticas foram realizadas aplicando-se o teste ANOVA com pós-teste de Tukey com valor de significância de 5% ($p < 0,05$) com o programa GraphPad Prism 5.0.

Tabela 1. Score inflamatório em relação à resposta inflamatória segundo Iordanou et al. (2009) adaptada

Score	Resposta inflamatória
0	Nenhuma
1	Mínima
2	Leve
3	Moderada
4	Severa

RESULTADOS

Foi possível observar nos animais do grupo A corados com Hematoxilina e Eosina (H/E), que a cartilagem articular encontra-se intacta e sem alterações. Os condrócitos apresentam-se ativos dentro das lacunas rodeadas pelo tecido cartilaginoso hialino (Figura 1A e 1B) e a região sinovial apresenta-se com grande vascularização e produção normal do líquido sinovial, com a presença de células agregadas semelhantes a fibroblastos e intensa presença de sinoviócitos normais sem sinais inflamatórios com Score 0 (Figuras 1C e 1D).

Nos animais do grupo B, induzidos com pirofosfato de cálcio, pode-se observar que houve uma irregularidade na disposição da cartilagem articular e das trabéculas, notou-se a presença de lacunas vazias e inatividade de alguns condrócitos presente no tecido cartilaginoso. A região sinovial e membrana apresentaram-se totalmente irregular com grande migração de células leucocitárias para a região, recobrando quase toda a sinóvia.

Nas Figuras 2C e 2D foram possíveis notar a presença de intenso processo inflamatório em toda a região sinovial que inclui a membrana sinovial e as camadas adjacentes (Score 4) e por toda membrana remetendo ao quadro de sinovite pela presença de infiltrado inflamatório composto por polimorfonucleares.

Nos animais do grupo C pode-se observar a normalidade da cartilagem articular e trabéculas, presença de condrócitos ativos no tecido cartilaginoso hialino, a região sinovial apresentou-se uma leve inflamação, agregados de células semelhantes a fibroblastos. Presença de infiltrado inflamatório do tipo intenso somente na membrana sinovial (Score 2).

Foi possível observar nos animais do grupo B (Figura 4A), aumento do número de células inflamatórias, aumento do tecido conjuntivo, seguido pela diminuição de capilares sanguíneos na região sinovial. Já os animais do grupo C, notaram-se na região sinovial a diminuição do tecido conjuntivo e células inflamatórias, assim como aumento na quantidade de capilares sanguíneos e células semelhantes à adipócito (Figura 4B).

A análise das medidas das cartilagens articulares (μm) dos animais dos grupos experimentais não mostrou diferenças significativas entre as médias dos grupos A (122,44) e B (74,29) $p=0,20605$; A (122,44) e C (88,68) $p=0,27905$; B (74,29) e C(88,68) $p=0,5936$ (Figura 5-A). Em relação ao número de condrócitos inativos não houve diferenças estatisticamente significantes após análise das médias das medianas entre os grupos experimentais quando comparados os Grupos A (9,6) e B (8,6) $p=0,79179$; A (9,6) e C (5,2) $p=0,2554$; B (8,6) e C (5,2) $p=0,1437$ (Figura 5B).

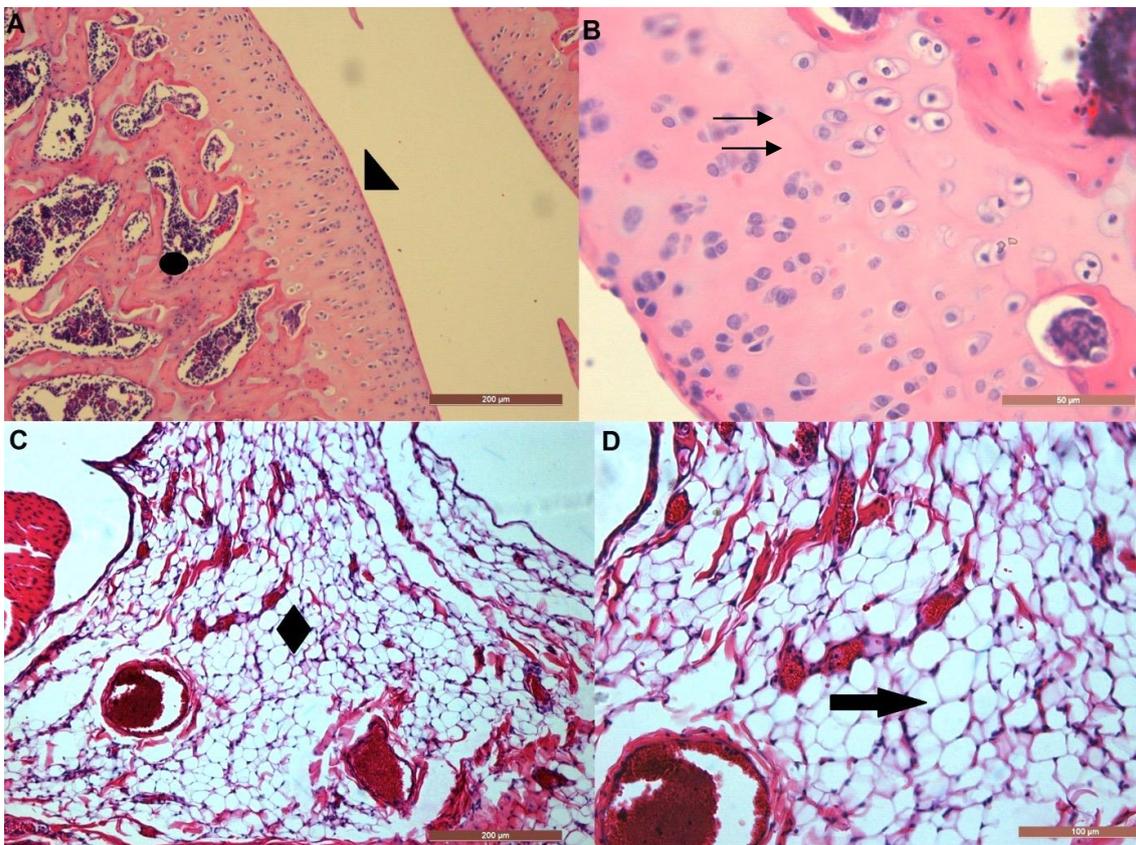


Figura 1: Fotomicrografias do grupo controle. **A:** Cartilagem articular de arquitetura normal (triângulo), trabéculas normais (círculos) (100X, H/E). **B:** Cartilagem articular com condrócitos normais (seta) (400X, H/E). **C:** Sinóvia de aspecto normal altamente vascularizada com capilares sanguíneos (losango) (100X). **D:** Agregados de sinoviócitos (seta) (200X, H/E, Barra-200 μm).

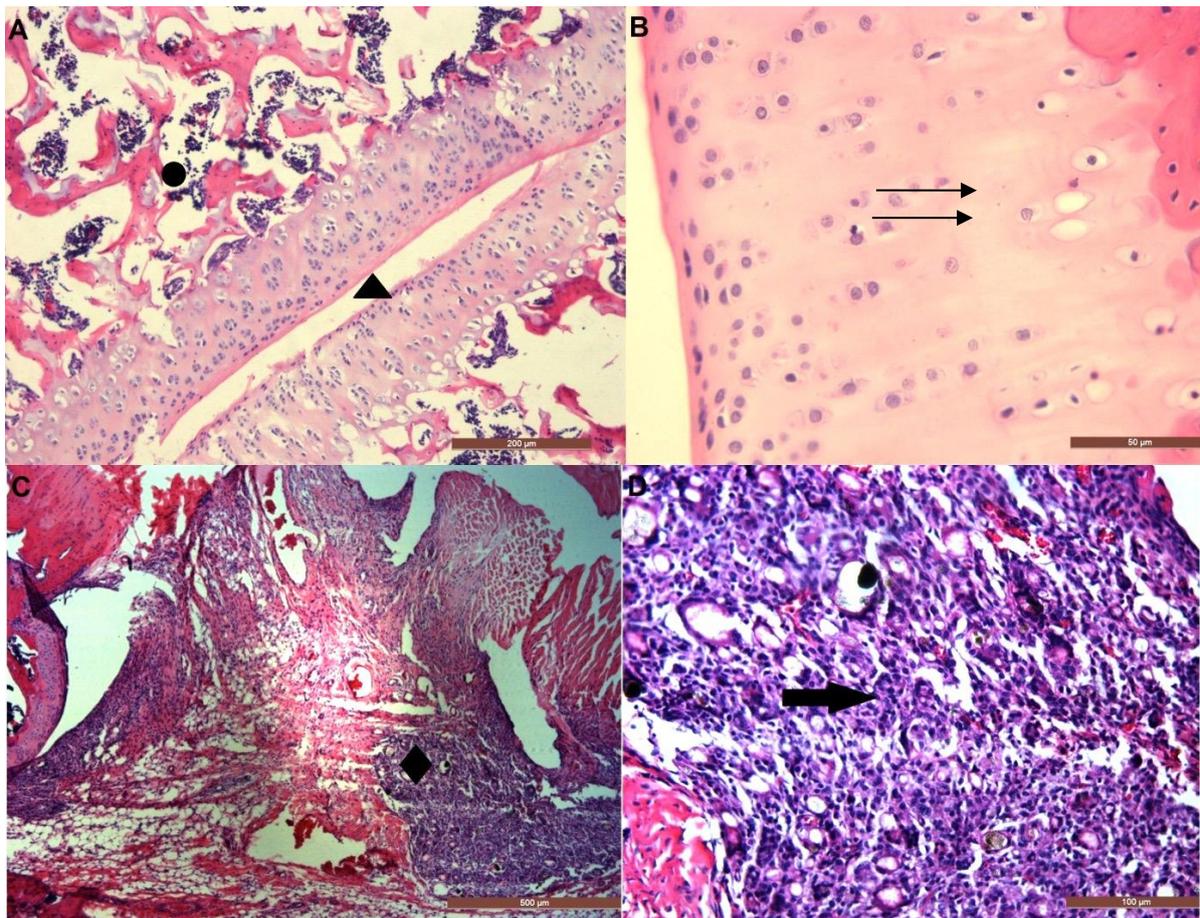


Figura 2: Fotomicrografias do grupo B após 7 dias da indução com pirofosfato de cálcio. **A:** Cartilagem articular irregular (triângulo), desarranjo trabecular (círculo) (200X, H/E, Barra-200 Barra-50 μm). **B:** Cartilagem com a presença de lacunas vazias sem condrócitos (setas) (400X, H/E). **C/D:** Sinóvia irregular com a presença de infiltrado inflamatório (losango), migração de leucócitos para a região sinovial (seta) (50X, Barra-500 μm e 100X H/E, Barra-100 μm).

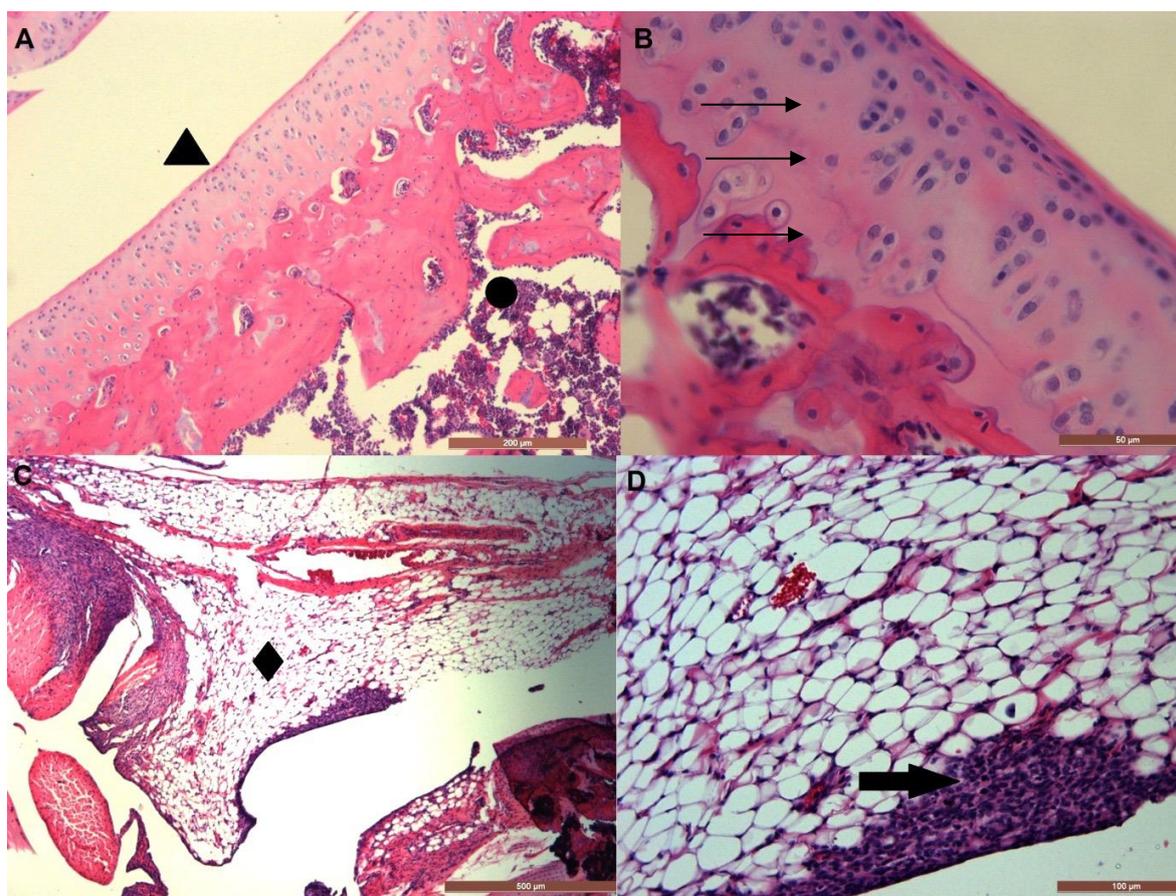


Figura 3: Fotomicrografias do grupo induzido e tratado com laser de baixa intensidade por sete dias após a indução com pirofosfato de cálcio. **A:** Cartilagem articular normal (triângulo) e trabéculas normais (círculo) (100X, H/E, Barra-200 μm). **B:** Cartilagem articular com a presença de condrócitos ativos e em mitose (seta) (200X, H/E, Barra-50 μm). **C:** Sinóvia com leve inflamação (losango) (50X, H/E, Barra-500 μm). **D:** Infiltrado inflamatório na membrana sinovial (seta) (200X, H/E, Barra-100 μm).

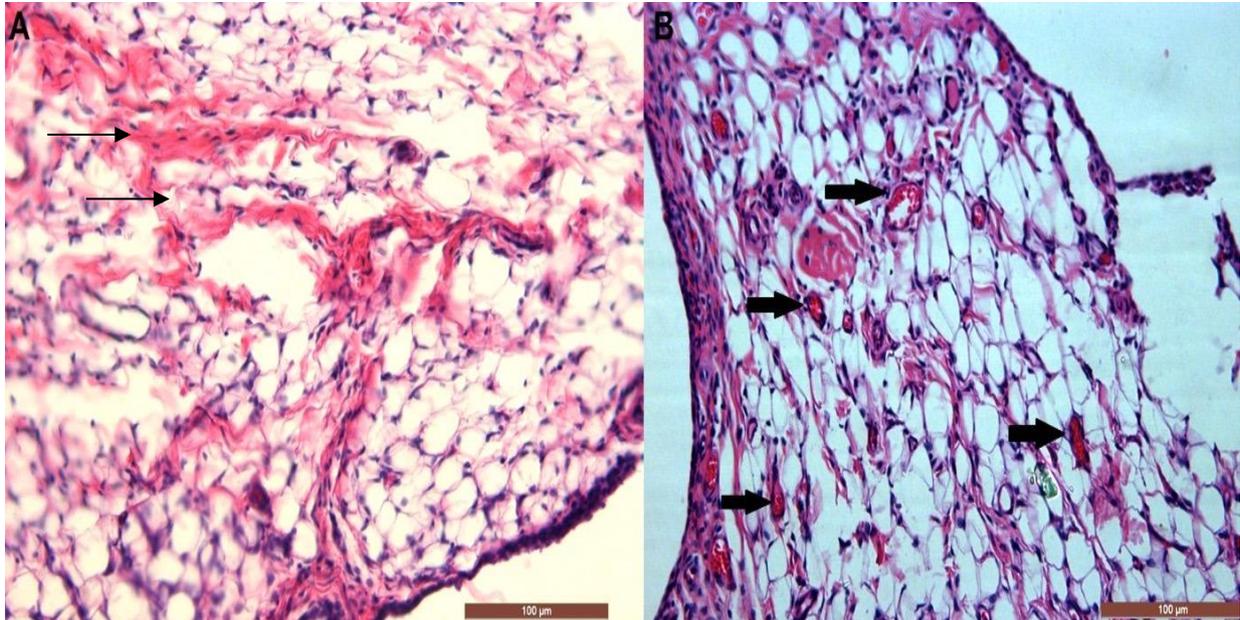


Figura 4: Fotomicrografias do grupo B (induzidos) e grupo C (induzidos e tratados). **A:** Região da cápsula sinovial do grupo B com artrite induzida com pirofosfato de cálcio, ausência de vasos sanguíneos e presença de tecido conjuntivo (seta fina) (200X, H/E, Barra-100 µm). **B:** Região sinovial, grupo C, nota-se aumento da vascularização com a presença de capilares sanguíneos (seta), diminuição do tecido conjuntivo e células inflamatórias (200X, H/E, Barra-100 µm).

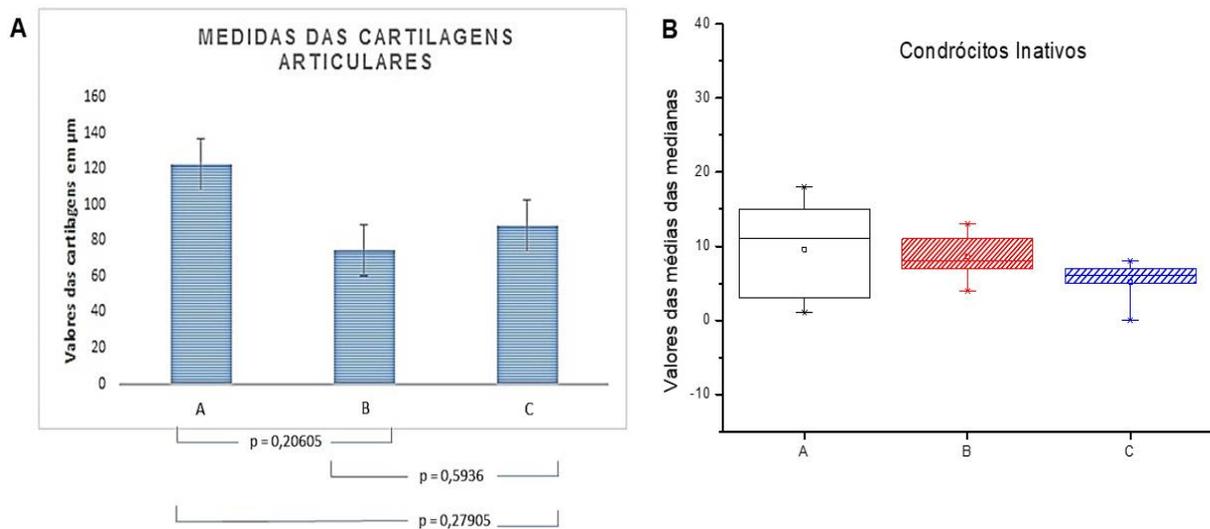


Figura 5: **A.** Medida das cartilagens articulares dos animais dos grupos A, B e C. Os valores absolutos foram expressos em área por µm com erro e valor de p em comparação entre os grupos. **B.** Contagem de condrócitos das cartilagens articulares dos animais dos Grupos A, B e C. Observa-se os valores máximo, mínimo e média das medianas dos valores após contagem do número de condrócitos inativos.

DISCUSSÃO

Frente às dificuldades inerentes ao completo entendimento dos mecanismos associados ao reparo tecidual, artrites e a interação com o laser de baixa intensidade, este trabalho avaliou os efeitos do LBI na homeostase articular. Observamos que em nosso estudo a melhora da região articular se assemelha ao descrito por Soriano (2006) que evidenciou aspectos experimentais e clínicos de diminuição da dor com diminuição de fatores pró-inflamatórios.

Como descrito por Bittencour (2008), o tecido cartilaginoso é composto por muita matriz extracelular e povoada por células denominadas condrócitos, a matriz cartilaginosa é constituída de fibras de colágeno tipo II e de proteoglicanos, podendo ser visto somente em microscopia eletrônica, não é o caso deste estudo, porém as outras condições como a presença de condrócitos ativos, cartilagem articular normal assim como abundante matriz extracelular, cápsula e região sinovial com agregados de sinoviócitos e capilares sanguíneos puderam ser observadas.

A região sinovial da articulação é composta por agregados de células semelhantes a fibroblastos, esse tecido é produtor do líquido sinovial presente na cápsula articular, responsável pela absorção de impactos na articulação do joelho, seu aspecto regular é de suma importância para a movimentação e bem estar do indivíduo. Segundo Junqueira (2005), a região sinovial deve conter agregados de células fibroblásticas e sinoviócitos, presença de capilares sanguíneos, tais características, estavam presentes em nosso estudo nos animais do grupo controle.

Na pesquisa realizada por Renner (2010), é demonstrado a importância dos condrócitos na cartilagem articular, uma vez que ele é responsável pela biosíntese e *turnover* contínuos das macromoléculas da matriz extracelular que mantém a homeostase do tecido. No grupo induzido nota-se uma alteração na morfologia dos condrócitos, pois observa-se a presença de lacunas vazias sem os condrócitos o que pode indicar a inatividade dos mesmos e com isso diminuição da biosíntese da matriz extracelular.

Segundo Sella (2015), a ação do laser de baixa intensidade sobre o tecido lesado está relacionada à capacidade de inibir fatores quimiotáxicos nos estágios iniciais da inflamação, de interferir nos efeitos dos mediadores químicos induzidos pela inflamação e inibir a síntese das prostaglandinas, todos estes efeitos encontrados também em ratos Wistar.

Na análise histológica do presente estudo, foi possível observar no grupo tratado, a diminuição do processo inflamatório na região sinovial com moderado infiltrado inflamatório somente na membrana sinovial, sendo que a aplicação do laser de baixa intensidade infravermelho ($\lambda=830\text{nm}$) pode contribuir para a diminuição do processo inflamatório e bioestimulação do tecido lesado como também descrito no estudo de Pelegrini et al. (2012), cuja utilização do laser de baixa intensidade de 830nm, infravermelho, área de secção transversa do feixe de $0,1\text{ cm}^2$ e potência média de 30 mW mostrou melhores resultados com energia de 3J no limiar de dor por pressão. Junior (2006), também descreve que o reparo tecidual é mais rápido quando utilizado o laser de baixa intensidade, decorrente de um aumento na proliferação celular e da vascularização, além da diminuição expressiva no número de células inflamatórias. Tais características foram observadas no grupo artrite induzido e tratado com o laser de baixa intensidade (As-Ga, 830nm) onde ocorre um aumento de células fibroblásticas responsável pela produção da matriz extracelular e relevante diminuição de células inflamatórias.

Segundo Lins (2010), para o laser de baixa intensidade promover um efeito biológico, é necessário que ocorra absorção do seu feixe de luz pelo tecido-alvo. A laserterapia de baixa intensidade tem a capacidade de aumentar a circulação local, proliferação celular e a síntese de colágeno no processo de reparação tecidual, além desses fatores, efeitos terapêuticos gerais como analgesia, ação anti-inflamatória e cicatrizante também podem ser observadas. É possível notar as características do efeito benéfico do laser As-Ga (830nm), aplicado na cartilagem dos animais do grupo C, nota-se um aumento do número de capilares sanguíneos na região sinovial, assim como diminuição do exsudato inflamatório e tecido conjuntivo.

De acordo com Bomfim (2008), o grupo induzido com Zymosan apresenta no terceiro dia da inflamação uma migração de leucócitos para a região sinovial da articulação, no sétimo dia é caracterizado por um ligeiro aumento de leucócitos, edema e presença de células gigantes, remetendo a um quadro de artrite. No presente estudo tais características puderam ser observadas do grupo induzido, referindo a um quadro de inflamação aguda.

Bomfim (2010) realizou um estudo experimental de osteoartrite induzida e aplicação de laser de 670nm As-Ga onde foi demonstrado através de análise morfológica e morfométrica, a eficácia do laser de baixa intensidade no aumento da espessura da cartilagem articular e diminuição na densidade de células inflamatórias, quanto à diminuição de células inflamatórias também se observa nos animais tratados com LBI neste estudo. A eficácia da irradiação do laser de baixa intensidade não é totalmente elucidada, porém muitos autores relatam em estudos experimentais como o conduzido por Zotti (2014) que avaliou a bioestimulação articular, o reparo e controle do processo inflamatório articular em animais submetidos ao LBI em um modelo de sinovite aguda. Em estudo realizado por nosso grupo, também foram descritos efeitos semelhantes aos encontrados neste estudo na recuperação e manutenção da homeostase articular quando utilizado LBI com $\lambda=830\text{nm}$ quando analisados o número de apoptoses, fatores pró-inflamatórios e espessura da cartilagem articular (FELIZATTI, 2019).

CONCLUSÃO

Foi possível observar através da avaliação morfológica das regiões sinoviais a diminuição do processo inflamatório enquanto a cartilagem articular mesmo sem diferenças estatísticas mostrou-se mais preservada nos animais do grupo C, tratados com laser de baixa intensidade. A laserterapia de baixa intensidade mostra-se uma possível terapêutica no tratamento da artrite gotosa, porém ainda há necessidade de realização de trabalhos clínicos, uma vez que os estudos diferem sobre os parâmetros de laser utilizados no tratamento da artrite microcristalina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

BASTOS, R. M. R. et al. Hiperuricemia: Um Marcador para Doença Renal Crônica Pré-Clínica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n. 1, 2014.

BATLOUNI, M. Antiinflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebovasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo - SP, v. 94, n. 4, abril de 2010.

BITTENCOUR, R., A., C. **Cultura de condrócitos para uso terapêutico: Reconstituição de cartilagem.** Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu. 129f, 2008.

BOMFIM, F; OLIVEIRA JR, L. A.; ESQUISATTO, M. A. M.; MORSOLETO, M. J. M. S. Analisis morfometrica del desgaste de la superficie del contacto del cartilago articular y del numero de condrocitos inactivos de ratones linaje wistar accedió a artritis reumática inducida durante la fase de cronificacion. **International Journal of Morphology** (Online). v. 26, p. 722, 2008.

BOMFIM, F.R.C; ESQUISATTO, M. A. M.; MORSOLETO, M. J. M. S. Effect of artrolive (glucosamine sulfate and chondroitin sulfate) associate with laser AsGa 670 nm on treatment of induced arthritis in wistar rats. **Histopathology** (Oxford. Print). Inglaterra: Wiley-Blackwell. v. 57. p. 78-79, 2010.

CASSETTA, M.; GOREVIC, P. Crystal arthritis. Gout and pseudogout in the geriatric patient. **Geriatrics** 59, 25–30. 2, 2004.

CHAVANTES, M.C. **Laser em Biomedicina – Princípios e Práticas.** São Paulo – SP, Ed. Atheneu. ed 1, 2008.

CRUZ, A. B. Atualização em Reumatologia. **Rev. Brasileira de Reumatologia.** São Paulo, v. 46, n. 6, Nov./Dez 2006.

FELIZATTI, A.; BOMFIM, F.R.C; BOVO, J.L.; ARO, A.A.; AMARAL, M.E.C.; ESQUISATTO, M.A.M. Effects of low-level laser therapy on the organization of articular cartilage in an experimental microcrystalline arthritis model. **Lasers in Medical Science**, v. 1, p. 1-12, 2019.

FERNANDEZ, A. et al. Tratamento da gota aguda. **Rev. fac.med Bogotá**, ed. Med Journal, v. 17, n. 2, jul./dez. 2009.

GIRISH, G. et al. **Aparências de imagem em gota.** Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA, 2009.

HUANG, S., TSANG, I. **Crystal-Induced Arthritis.** Divisão de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de British Columbia, Vancouver, BC, v. 11, n. 8, setembro de 2008.

IORDANOU, P.; LYKOUDIS, E. G.; ATHANASIOU, A.; et al. Effect of visible and infrared polarized light on the healing process of full-thickness skin wounds: an experimental study. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 27, n. 2, p. 1-7, 2009

JUNIOR, A., M., R. et al. Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no processo de reparo tecidual. *Investigação Clínica*,

Epidemiológica, Laboratorial e Terapêutica. **An. Bras. Dermatol.** vol.81 n.2 Rio de Janeiro Mar./Apr, 2006.

JUNQUEIRA, L., C., U. **Biologia estrutural dos tecidos – Histologia.** Ed. Guanabara Koogan, ed. 1, Rio de Janeiro – RJ, 2005.

LINS, R., D., A., U. et al. Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo. **An Bras Dermatol.** vol.85, n.6, p. 849-55, 2010.

MOREIRA, F. et al. Laserterapia de baixa intensidade na expressão de colágeno após lesão muscular cirúrgica, **Fisioterapia e pesquisa.** São Paulo – SP, v. 18, n. 1, p. 37-42, Jan./Mar. 2011.

PELEGRINI, S. et al. Laser no limiar de dor por pressão. **Fisioter Pesq.** v. 19, n. 4, p. 345-350, 2012.

RENNER, A., F. **Resposta do condrócito, proteoglicana, colágeno e fibronectina da cartilagem articular, após aplicação de um protocolo de imobilização, alongamento e remobilização articular.** Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 113f, 2010.

RUBIO, C.R, et al. Helium-Neon Laser Reduces the Inflammatory Process of Arthritis. **Photomedicine and Laser Surgery.** v. 28, n. 1, 2010.

SARMENTO, J. et al. Artrite da gota tofácea crônica mimetizando artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.** vol.49 n.6, Nov./Dec. 2009.

SELLA, V.R.G; DO BOMFIM, F.R.C; MACHADO, P.C.D; MORSOLETO, M.J.M.S; CHOIFI, M; PLAPLER, H. Effect of low-level laser therapy on bone repair: a randomized controlled experimental study. **Lasers in Medical Science,** v. 30, p.1061-1068, 2015.

SORIANO, F. et al. Photobiomodulation of Pain and Inflammation in Microcrystalline Arthropathies: Experimental and Clinical Results. **Photomedicine and Laser Surgery.** v. 24 n. 2, p. 140-150, 2006.

ZOTTI, T. M. S.; PEIXOTO, J.; SANTUCCI, J.; BEZZAN, M. B.; BOMFIM, F.R.C. Morphological aspects of induced acute synovitis after low-level laser therapy. **Revista Brasileira de Laser,** v. 3, p. 30-33, 2014.

WISE, C. Crystal-associated arthritis in the elderly. **Clin. Geriatr. Med.** 21, 491–511, 2005.

Publicado em 26/11/2019.