

# Low-level laser therapy in periarticular morphological aspects of the knee of Wistar rats in rheumatoid arthritis model

*Laser de baixa intensidade nos aspectos morfológicos periarticulares do joelho de ratos Wistar em modelo de artrite reumatoide*

Morgana Neves<sup>1</sup>, Alana Ludemila de Freitas Tavares<sup>1</sup>, Ana Caroline Barbosa Retameiro<sup>1</sup>, Taciane Stein da Silva Leal<sup>1</sup>, Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro<sup>1</sup>, Gladson Ricardo Flor Bertolini<sup>1</sup>

DOI 10.5935/2595-0118.20200003

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The deleterious effects of rheumatoid arthritis on periarticular tissues have not yet been fully elucidated. Therefore, the search for treatments that can modulate the inflammatory profile and tissue remodeling is pertinent. The present study evaluated the effects of low-level laser therapy (LLLT) on the morphology of periarticular tissues and synovial membrane of rats in a rheumatoid arthritis model.

**METHODS:** Sixty-four male rats were divided into acute (7 days) and chronic (28 days) inflammatory periods, with four groups (n=8) each, being: CG (control group), LG (lesion group), CLaG (laser control group) and LLaG (laser lesion group). The animals of the lesion groups received two inoculations of Freund's Complete Adjuvant at a concentration of 50µL, the first at the base of the tail, and the second at the right knee. The animals in the control groups were injected with isotonic sodium chloride solution. The CLaG and LLaG were treated with 660nm LBI, 5J/cm<sup>2</sup> in the right knee. After the experimental period, the animals were euthanized, and the knees were processed for light microscopy.

**RESULTS:** The CG and CLaG morphological analysis had normal aspects. The LG showed synovitis, femur, and tibia with changes in the periosteum, with inflammatory cells and bone modifications. In the LLaG, the synovial membrane showed signs of improvement. Bone tissue in the chronic period showed morphological aspects, denoting tissue remodeling.

**CONCLUSION:** The experimental model was efficient in simulating inflammatory tissue events, and the low-level laser therapy showed beneficial effects on the morphology of the periarticular tissues.

**Keywords:** Knee joint, Laser therapy, Rheumatoid arthritis.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Os efeitos deletérios da artrite reumatoide nos tecidos periarticulares ainda não estão totalmente elucidados, sendo pertinente a busca por tratamentos que possam modular o perfil inflamatório e a remodelação tecidual. O presente estudo avaliou os efeitos do laser de baixa intensidade (LBI) na morfologia dos tecidos periarticulares e membrana sinovial de ratos submetidos a um modelo de artrite reumatoide.

**MÉTODOS:** Para tanto, 64 ratos machos foram divididos em períodos inflamatórios agudo (7 dias) e crônico (28 dias), com 4 grupos (n=8) cada, sendo: GC (grupo controle), GL (grupo lesão), GCLa (grupo controle laser) e GLLa (grupo lesão laser). Os animais dos grupos lesão foram submetidos a duas inoculações de Adjuvante Completo de Freund na concentração de 50µL, sendo a primeira na base da cauda e a segunda no joelho direito. Os animais do grupo controle foram submetidos a injeções com solução isotônica de cloreto de sódio. Os grupos GCLa e GLLa foram tratados com LBI 660nm, pontual no joelho direito, 5J/cm<sup>2</sup>. Após o período experimental, os animais foram eutanasiados e os joelhos processados para análises em microscopia de luz.

**RESULTADOS:** Na análise morfológica, GC e GCLa apresentaram aspectos normais. O GL apresentou sinovite, fêmur e tibia com alterações no periósteo, com células inflamatórias e modificações ósseas. A membrana sinovial mostrou sinais de melhora no GLLa. No período crônico, o tecido ósseo apresentou aspectos morfológicos, denotando remodelação tecidual.

**CONCLUSÃO:** O modelo experimental foi eficiente em simular os eventos inflamatórios teciduais, e o laser de baixa intensidade apresentou efeitos benéficos sobre a morfologia dos tecidos periarticulares.

**Descritores:** Articulação do joelho, Artrite reumatoide, Terapia a laser.

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é caracterizada como doença inflamatória, sistêmica, e de caráter autoimune, que afeta o tecido articular e as estruturas periarticulares<sup>1</sup>. A simetria é característica fundamental da

Morgana Neves – <https://orcid.org/0000-0002-7639-4048>;

Alana Ludemila de Freitas Tavares – <https://orcid.org/0000-0002-8687-1231>;

Ana Caroline Barbosa Retameiro – <https://orcid.org/0000-0002-7783-1924>;

Taciane Stein da Silva Leal – <https://orcid.org/0000-0002-4936-7036>;

Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro – <https://orcid.org/0000-0001-5174-7399>;

Gladson Ricardo Flor Bertolini – <https://orcid.org/0000-0003-0565-2019>.

1. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Programa de Biociências e Saúde, Cascavel, PR, Brasil.

Apresentado em 24 de setembro de 2019.

Aceito para publicação em 11 de dezembro de 2019.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

### Endereço para correspondência:

Morgana Neves

Rua: Ataulfo Alves, 84

85815-200 Cascavel, PR, Brasil.

E-mail: morganeves26@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

doença que evolui de forma assimétrica para simétrica, com a progressão das manifestações patológicas. Eventos inflamatórios iniciais acometem a membrana sinovial, apresentando hiperplasia celular e processo inflamatório intenso, denotando sinovite<sup>2</sup>.

A membrana sinovial possui inervação marcada pela presença de fibras nervosas positivas para neuropeptídeos pró-inflamatórios, como a substância P (sP) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), tanto na camada íntima, como na subíntima, e ao redor dos vasos sanguíneos<sup>3</sup>. Tais neuropeptídeos são resultado de condução nervosa antidrômica, chegando à articulação acometida causando efeitos pró-gênese dos processos articulares inflamatórios crônicos, caracterizado pela inflamação neurogênica<sup>4</sup>. O estímulo lesivo, junto com o início da inflamação desencadeada por eventos do sistema imune, como o que ocorre na AR, sensibilizam os neurônios nociceptivos primários, e em resposta, ocorre a exacerbação do quadro algíco e inflamatório.

Dentre os recursos de tratamentos conservadores, utilizados no controle do quadro algíco e modulação dos eventos inflamatórios, está o laser de baixa intensidade (LBI). Essa terapia é eficaz para estimular a cicatrização de feridas, reduzir o processo inflamatório e analgesia, e o principal alvo da luz irradiada é o citocromo C oxidase, localizado na mitocôndria. A interação resulta no aumento do metabolismo, levando à transdução do sinal para outras regiões celulares<sup>5</sup> favorecendo o reparo tecidual.

O uso do recurso físico pode ser associado a outras terapias já estabelecidas para o controle inflamatório da doença, caracterizada por degradação da cartilagem articular e inflamação de tecidos periarticulares, culminando para redução da capacidade funcional, e sinais patológicos encontrados em pacientes com AR<sup>6</sup>. No entanto, o LBI possui efeitos diferenciados nos tecidos, de acordo com os parâmetros de uso, como dose, comprimento de onda, e local de aplicação. Estudos acerca dos efeitos deletérios da AR na membrana sinovial são escassos, e pouco se sabe sobre essas ações no tecido ósseo periarticular. Além disso, sendo essas importantes estruturas envolvidas na função articular, torna-se pertinente a especificidade de tratamentos conservadores que possam modular o perfil inflamatório e a remodelação tecidual periarticular, possibilitando a manutenção da função e qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela doença que possui caráter crônico.

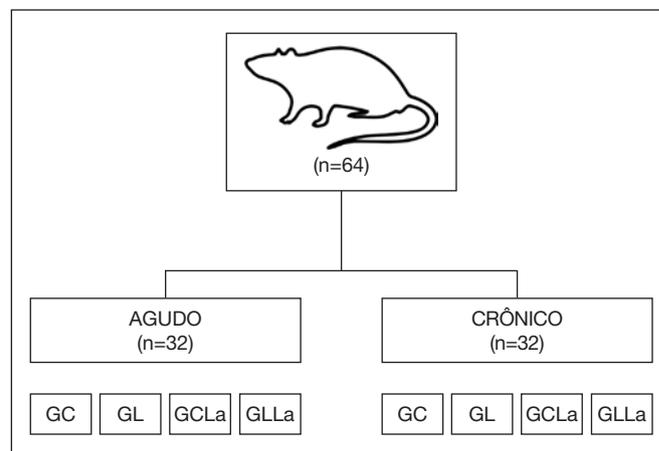
A hipótese do estudo é que a doença possa induzir efeitos teciduais além do líquido sinovial, mas também em tecidos adjacentes, como a membrana sinovial e região periférica óssea. Além disso, verificar se o LBI, devido às suas propriedades, demonstra efeitos benéficos sobre esses tecidos. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar se o LBI apresenta efeitos sobre a morfologia dos tecidos periarticulares de ratos submetidos à artrite reumatoide experimental.

## MÉTODOS

O estudo foi do tipo experimental e aleatorizado, composto por 64 ratos machos, da linhagem *Wistar*, com idade de 15 semanas, peso 300±19g, mantidos em caixas plásticas de polipropileno, com acesso à água e ração *ad libitum*, temperatura controlada a 21°C±1°C, e fotoperíodo claro/escuro de 12 horas.

Os animais foram aleatorizados utilizando o programa *Microsoft Excel 2016*, e separados em dois períodos inflamatórios da doença,

agudo (7 dias de inflamação) e crônico (28 dias de inflamação). Ainda, foram subdivididos em quatro grupos cada, GC (grupo controle), GL (grupo lesão), GCLa (grupo controle laser), e GLLa (grupo lesão laser) (Figura 1).



**Figura 1.** Esquemática dos grupos amostrais

Fonte: autora.

GC = grupo controle; GL= grupo lesão, GCLa = grupo controle laser; GLLa = grupo lesão laser.

## Modelo experimental de artrite reumatoide induzida por Adjuvante Completo de Freund

Inicialmente os animais foram submetidos a um protocolo de pré-sensibilização<sup>7</sup> por meio de uma inoculação intradérmica na base da cauda de 50µL de CFA (Adjuvante Completo de Freund, Difco®, 0,5mg/mL, *Mycobacterium butyricum*) para os animais de GL e GLLa, ou solução fisiológica a 0,9% (SF), Aster® para os animais de GC e GCLa. Para tanto, a área de administração da substância foi tricotomizada e submetida à assepsia do local da injeção com álcool iodado a 1% (Rialcool®). Em seguida, os animais receberam a injeção com uma seringa de 1mL e agulha 13x4,5mm. Adotou-se a inserção da agulha aproximadamente 1cm na base da cauda por via subcutânea. Esse procedimento de injeção intradérmica foi o primeiro estímulo inflamatório, sete dias antes da injeção via intra-articular.

A injeção intra-articular de 50µL (0,5mg/mL) de CFA ou SF, foi administrada na articulação tibiofemoral direita dos animais. Os animais foram contidos manualmente. A área anterior do joelho do membro pélvico direito foi tricotomizada e feita a assepsia com álcool iodado a 1%. Em seguida, a injeção foi aplicada com uma seringa de 1mL e agulha 13x4,5 mm.

## Protocolo de tratamento

Os animais dos grupos GCLa e GLLa foram submetidos ao tratamento com LBI<sup>7,8</sup> (Laserpulse - Ibramed®), na região do joelho do membro pélvico sensibilizado. Os pontos para aplicação foram: anterior à patela, face medial na articulação tibiofemoral, face lateral na articulação tibiofibular, e posterior em região poplíteia. Os parâmetros de tratamento foram: técnica pontual, em quatro pontos, comprimento de onda de 660 nanômetros, potência de 30mW, área de spot: 0,06cm<sup>2</sup>, densidade de energia: 5J/cm<sup>2</sup> por ponto, tempo por ponto: 10 segundos, energia total por ponto: 0,003J, totalizando 4 aplicações

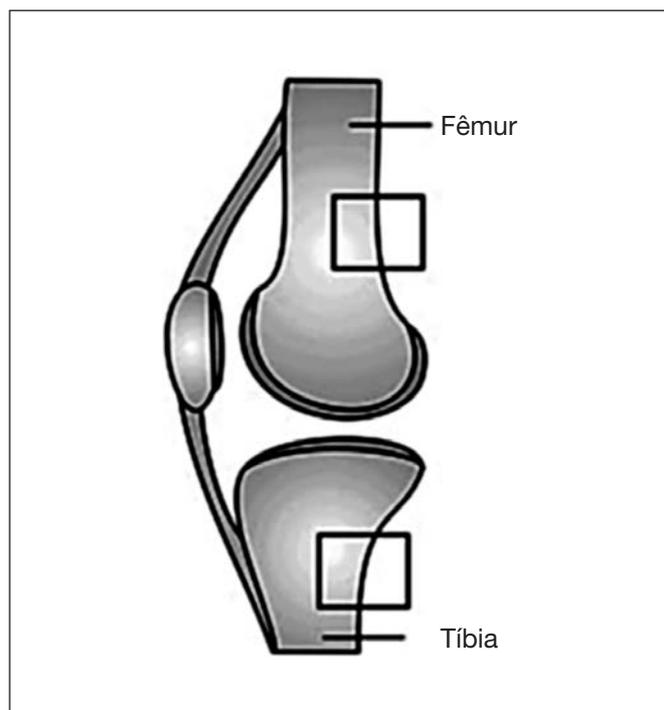
nos animais do grupo agudo, e 14 aplicações nos animais do período inflamatório crônico em dias intercalados. O equipamento foi aferido quanto à sua potência, antes do início do tratamento.

### Análise morfológica

Após o período experimental, os animais do período inflamatório agudo (7 dias de inflamação) e crônico (28 dias) foram submetidos à eutanásia por decapitação em guilhotina, previamente anestesiados com injeção intraperitoneal de cloridrato de cetamina, (Ketalar® – Brasil, 95mg/kg) e xilazina (Xilazin® – Brasil, 12mg/kg). Após a verificação do estado de consciência do animal (observado pela ausência de resposta motora ao pinçamento da cauda e pregas interdigitais), as articulações do joelho direito e esquerdo foram dissecadas, reduzidas em corte transverso de tibia e fêmur e fixadas em metacarn (70% de metanol, 20% de clorofórmio, 10% de ácido acético glacial) por 48 horas. Depois, as peças foram fixadas em álcool a 70% (Neon®) por 15 dias.

Realizou-se a lavagem do material por 24 horas em água corrente. As articulações foram descalcificadas em ácido tricloroacético a 5% (Neon®) por 7 dias, seguindo para procedimento histológico de rotina para inclusão em parafina (Alphatec®). Realizou-se cortes em plano sagital em micrótomo Olympus CUT 4055, em 7µm de espessura, e montadas em lâminas de vidro. Para a coloração, utilizou-se protocolo de hematoxilina e eosina (Synth®). As lâminas foram analisadas em microscópio de luz, e fotomicrografadas em microscópio Olympus® DP71 (USA). Na análise morfológica, observaram-se aspectos normais e alterações da membrana sinovial, e região periarticular óssea de fêmur e tibia (Figura 2).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso Animal (CEUA) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) 27/10/2017.



**Figura 2.** Esquemática da articulação do joelho, demonstrando os locais de análise periarticular de fêmur e tibia (campo demarcado)

## RESULTADOS

A análise morfológica da membrana sinovial GC (Figura 3A, B, C, D), apresenta aspectos normais da membrana sinovial organizada em duas camadas de células (sinoviócitos) na íntima sinovial, e subíntima, com predominância de células adiposas, vasos sanguíneos e conjuntivo sem alterações. Os animais do GCLa (Figura 3I, J, K, L) apresentaram aspectos morfológicos semelhantes ao GC.

No entanto, a membrana sinovial dos animais do GL (Figura 3C, D, E, F), revelaram intenso processo inflamatório, com espessamento da íntima sinovial desorganizada quanto à distribuição epitelióide dos sinoviócitos. Subíntima com ausência de adipócitos, aumento do número vasos sanguíneos, caracterizando sinovite articular. No GLLa (Figura 3I, J, K, L), a membrana sinovial mostrou discreta organização celular, e reorganização dos adipócitos, mostrando recuperação tecidual.

Nos animais do GL agudo (Figura 3F), o membro pélvico esquerdo (não sensibilizado) apresentou alterações morfológicas da membrana sinovial, o que não foi observado nos animais do grupo crônico, que mantiveram aspectos morfológicos normais no membro não sensibilizado.

Na análise da região periarticular de fêmur (Figura 4) e tibia (Figura 5) dos animais do grupo controle (A, B, C, D) verificou-se aspectos normais do tecido ósseo, com periosteio em suas camadas osteogênica e fibrosa, matriz óssea com aspecto de osso compacto e presença de vasos sanguíneos.

Nos animais do GL (E, F, G, H), no fêmur (Figura 4) e tibia (Figura 5), encontrou-se diferenças morfológicas comparado ao GC, o tecido apresenta-se com intenso processo inflamatório no periosteio, na camada osteogênica, presença de células inflamatórias diferenciadas, lacunas e modificação do osso compacto na região da matriz óssea para característica de osso esponjoso.

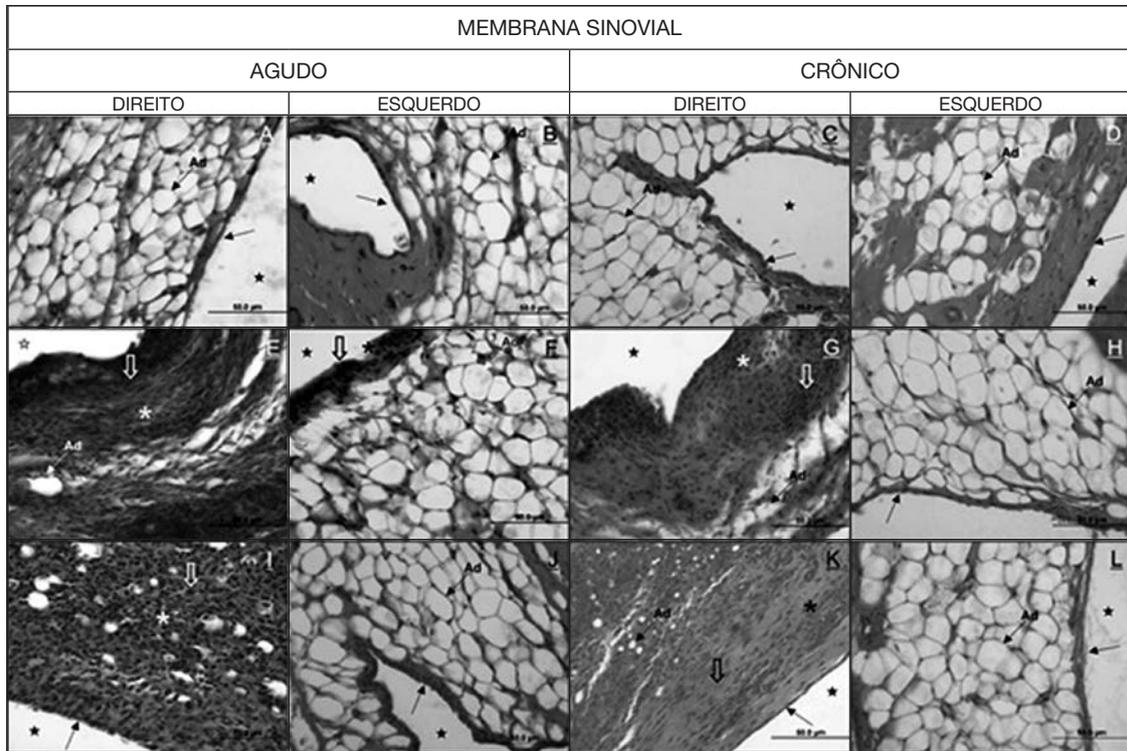
As modificações morfológicas periarticulares foram verificadas com maior evidência tanto no fêmur quanto na tibia dos animais do grupo agudo, ainda apresentando alterações no membro contralateral não sensibilizado (Figura 4).

Fêmur e tibia dos animais do GLLa (F, G, H, I), no período agudo, apresentaram aspectos morfológicos semelhantes ao GL. Já no período crônico, verificou-se remodelação tecidual com semelhanças morfológicas ao GC.

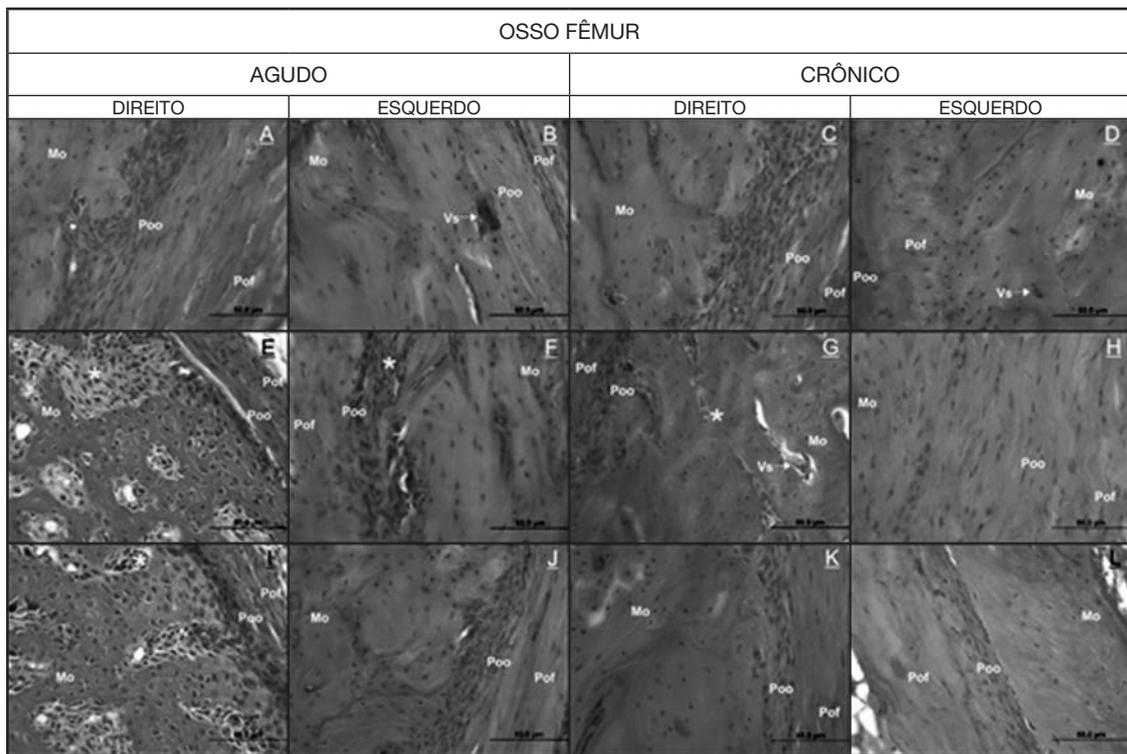
## DISCUSSÃO

No presente estudo, duas inoculações de CFA contendo *Mycobacterium butyricum* induziram o aparecimento de alterações morfológicas significativas, incluindo hiperplasia da membrana sinovial com sinovite característica e modificações ósseas periarticulares no fêmur e tibia. Um estudo postulou que a indução adequada da AR consiste em duas injeções de CFA contendo uma micobactéria atenuada, considerando a classificação da doença, autoimune, o modelo é utilizado através da pré-sensibilização dos animais<sup>7</sup>.

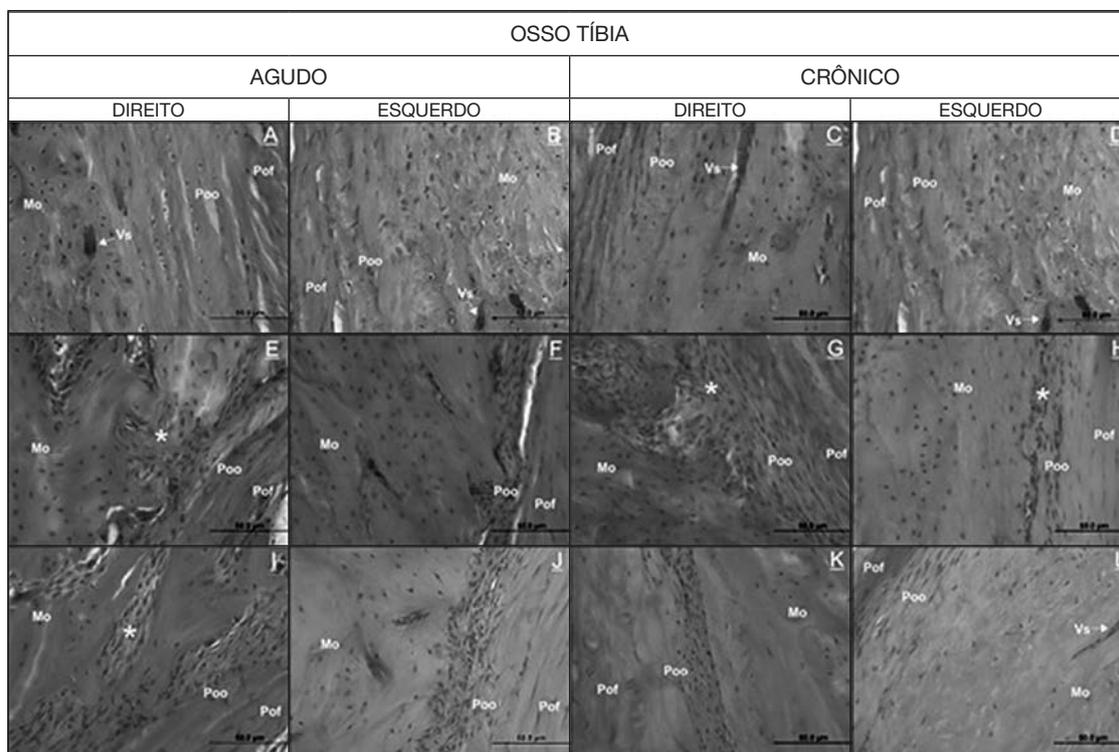
A patogênese da AR pode ser influenciada por potenciais inflamatórios de origem medular<sup>8</sup>. Estímulos como traumas mecânicos, alterações de pH, presença de mediadores inflamatórios, podem desencadear um processo denominado inflamação neurogênica<sup>9</sup>,



**Figura 3.** Fotomicrografias da membrana sinovial, períodos de inflamação agudo e crônico, membros direito e esquerdo respectivamente. Corte sagital, coloração em hematoxilina e eosina. **GC** (A, B, C, D) verifica-se aspectos normais da membrana sinovial organizada em duas camadas, a íntima sinovial, com sinoviócitos distribuídos em camadas (seta), subíntima organizada com predominância de adipócitos (Ad), cavidade articular (estrela) sem infiltrado inflamatório. No **GL** (E, F, G, H), membrana sinovial com intenso processo inflamatório (seta vazada), espessamento da íntima sinovial (asterisco), e diminuição das células adiposas (Ad) na subíntima. No **GLLa** (I, J, K, L) no período inflamatório agudo, denota recuperação tecidual com discreta reorganização dos adipócitos.



**Figura 4.** Fotomicrografias do fêmur, região periférica periarticular, período inflamatório agudo e crônico, direito e esquerdo respectivamente. Corte longitudinal, coloração hematoxilina e eosina. **GC** (A, B, C, D) aspectos normais do tecido ósseo, periosteio em suas camadas fibrosa (Pof), osteogênica (Poo), e matriz óssea (Mo) com presença de vasos sanguíneos (Vs). **GL** (E, F, G, H) tecido denota presença de células inflamatórias, e modificação do osso compacto para característica de osso esponjoso (asterisco). **GLLa** (I, J) no período inflamatório agudo, apresentam aspectos morfológicos semelhantes ao **GL**, com início de remodelação tecidual. Já no **GLLa** período inflamatório crônico (K, L) revelam semelhanças ao **GC** com remodelação tecidual.



**Figura 5.** Fotomicrografias da tíbia região periférica periarticular, período inflamatório agudo e crônico, direito e esquerdo respectivamente. Corte longitudinal, coloração hematoxilina e eosina. **GC** (A, B, C, D) aspectos normais do tecido ósseo, periosteio em suas camadas fibrosa (Pof) e osteogênica (Poo), matriz óssea (Mo) com presença de vasos sanguíneos (Vs). **GL** (E, F, G, H) tecido denota presença de células inflamatórias, e modificação do osso compacto para característica de osso esponjoso (asterisco). **GLLa** (I, J) no período inflamatório agudo, apresentam aspectos morfológicos semelhantes ao GL. Já **GLLa** no período inflamatório crônico (K, L), denotam semelhanças ao GC com remodelação tecidual.

que reflete na liberação de neurotransmissores do aferente primário, como sP e CGRP<sup>10</sup>, que potencializam a inflamação periférica. Um estudo inferiu que um nervo sensitivo contralateral à indução da artrite, conduz potenciais de ação em direção à periferia; também observaram que animais induzidos a um processo inflamatório por CFA, apresentaram maior atividade antidrômica espontânea quando comparados a um grupo controle. Em seu estudo, verificaram que as articulações contralaterais apresentaram extravasamento plasmático devido à presença de sP e CGRP, reafirmando a ação neuronal na formação do padrão simétrico lesional da AR<sup>11</sup>. No presente estudo, constatou-se que a membrana sinovial e tecido ósseo do membro pélvico não sensibilizado dos animais do GL apresentaram aspectos de hiperplasia celular.

Outro estudo demonstrou que o LBI suprimiu a sinalização de fibras aferentes e modula a transmissão sináptica aos neurônios dos cornos dorsais, e inibição da sP, embasando os mecanismos neurais da eficácia da terapia a laser em condições dolorosas<sup>12</sup>. A membrana sinovial é innervada por fibras sP positivas, o que indica ser o estímulo inflamatório potencializador da AR<sup>3</sup>. Os resultados encontrados no presente estudo corroboram os outros achados que demonstraram ações da terapia a laser na redução da hiperplasia da membrana sinovial<sup>13</sup>. Na mesma linha, uma revisão sistemática para avaliar a eficácia do LBI no tratamento da AR concluiu que a terapia apresenta efeito benéfico quando utilizada com mínimo de quatro semanas, com efeitos na redução da dor e rigidez matinal, sintomas relatados por pacientes acometidos<sup>14</sup>.

O tecido inicialmente atingido pela inflamação na AR é a membrana sinovial, denotando hiperplasia celular e processo inflamatório que caracteriza o processo de sinovite<sup>2</sup>. Os animais dos grupos lesão apresentaram alterações morfológicas com intenso processo inflamatório. Nos casos de evolução da doença sem administração do tratamento adequado, há progressão dos eventos inflamatórios para outros tecidos, com destruição articular e perda óssea.

As alterações ósseas periarticulares em pacientes com AR são causadas por aumento ósseo e reabsorção resultante do acúmulo de células inflamatórias, dentre elas linfócitos e macrófagos, e citocinas pró-inflamatórias que promovem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos. As alterações qualitativas do osso periarticular na AR são pouco estudadas, mas de grande interesse, pois os pacientes acometidos são propensos a fraturas devido à fragilidade tecidual ocasionada pela perda óssea<sup>15</sup>. Neste estudo, avaliou-se a morfologia do tecido ósseo de fêmur e tíbia, na região periarticular, de ratos submetidos à AR experimental. Verificou-se que os animais do GL demonstraram alterações ósseas resultante de intenso processo inflamatório.

Análises histopatológicas têm apresentado redução significativa da inflamação, destruição óssea, da cartilagem e formação de pannus com outras formas de terapia<sup>16</sup>, entretanto, não há evidência clínica quanto à relação entre o LBI e a análise óssea periarticular. A diminuição da força óssea associada à inflamação crônica, juntamente com as alterações significativas na qualidade e estrutura óssea, podem aumentar a suscetibilidade do osso à falência sob carga de baixa energia<sup>17</sup>.

Os animais que foram tratados com LBI nos aspectos morfológicos ósseos no período inflamatório crônico, apresentaram remodelação

tecidual. Sugere-se que o tratamento tenha proporcionado aumento do metabolismo, além da modulação do processo inflamatório no período experimental. O LBI causa vasodilatação, fator relevante para a inflamação articular, pois aumenta o suporte local de oxigênio e contribui para a migração de células imunes<sup>18</sup> auxiliando no reparo tecidual<sup>19-23</sup>.

Um estudo que avaliou os efeitos do LBI na modulação do processo inflamatório, utilizando modelo experimental com animais, concluiu que o tratamento apresenta melhores efeitos quando administrado nas fases crônicas da doença<sup>19</sup>. Ainda inferem que o comprimento de onda 660 nm é o mais indicado nessa fase, e que um plano de tratamento de três sessões, com intervalo de 1 dia entre elas, é suficiente para modular o perfil inflamatório da doença. No presente estudo, verificou-se que o comprimento de onda de 660 nm estimulou discreta organização celular e reorganização dos adipócitos, denotando recuperação tecidual.

O LBI possui ações diferenciadas nos tecidos, de acordo com os parâmetros de uso, como dose, comprimento de onda, modo contínuo ou pulsado, duração e local do tratamento, e efeitos anti-inflamatórios quando utilizado na progressão da doença<sup>19,20</sup>. A terapia tem propriedades bioestimuladoras, causando aumento do metabolismo celular, síntese de colágeno, efeitos analgésicos e anti-inflamatórios<sup>5,21</sup>. Segundo um estudo, o uso do comprimento de onda de 670nm apresentou resultados satisfatórios como expressão de fatores de crescimento do endotélio vascular<sup>22</sup>. No presente estudo, o comprimento de onda utilizado foi de 660nm, e apresentou melhora morfológica tecidual quando comparado aos animais do GL<sup>22</sup>.

A hipótese inicial do estudo foi verificar se o modelo experimental de indução da doença repercutia em alterações morfológicas dos tecidos periarticulares, e avaliar se o tratamento com LBI seria eficaz em reduzir os efeitos deletérios da lesão. Contudo, a hipótese pode ser confirmada devido às alterações encontradas nos animais dos grupos lesão, o que denota intenso processo inflamatório periarticular. O LBI também se mostrou eficaz em reduzir morfológicamente esses efeitos, mesmo não promovendo restauração tecidual. Além disso, o estudo limitou-se pelo protocolo com animais machos, sendo que a prevalência em humanos é no sexo feminino<sup>24-27</sup>.

Sugere-se que sejam realizados estudos relacionados especificamente à morfometria do tecido ósseo para corroborar os achados morfológicos do presente estudo. Ainda, que sejam testados outros parâmetros do LBI, como intensidade, dose e comprimento de onda, para que os achados possam ser utilizados na prática clínica.

## CONCLUSÃO

O LBI apresentou efeitos benéficos sobre a morfologia dos tecidos periarticulares de ratos submetidos à artrite reumatoide experimental.

## REFERÊNCIAS

- Chen J, Wu W, Zhang M, Chen C. Taraxasterol suppresses inflammation in IL-1 $\beta$ -induced rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and rheumatoid arthritis progression in mice. *Int Immunopharmacol*. 2019;70(333):274-83.
- Macedo RB, Kakehasi AM, Melo de Andrade MV. IL33 in rheumatoid arthritis: potential

- contribution to pathogenesis. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56(5):451-7. English, Portuguese.
- Saxler G, Löer F, Skumavc M, Pfortner J, Hanesch U. Localization of SP- and CGRP-immunopositive nerve fibers in the hip joint of patients with painful osteoarthritis and of patients with painless failed total hip arthroplasties. *Eur J Pain*. 2007;11(1):67-74.
- Sorkin LS, Eddinger KA, Woller SA, Yaksh TL. Origins of antidromic activity in sensory afferent fibers and neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol*. 2018;40(3):237-47.
- Smith KC. Molecular targets for low level light therapy. *Laser Therapy*. 2010;19(3):135-42.
- White PF, Zafereo J, Elvir-Lazo OL, Hernandez H. Treatment of drug-resistant fibromyalgia symptoms using high-intensity laser therapy: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2018;38(3):517-23.
- Gomes RP, Bressan E, Silva TM, Gevaerd Mda S, Tonussi CR, Domenech SC. Standardization of an experimental model suitable for studies on the effect of exercise on arthritis. *Einstein*. 2013;11(1):76-82. English, Portuguese.
- Reginato A, Neves M, Tavares ALF, Kakihata CMM, Ribeiro LFC, Bertolini GRF. Effects of low-level laser on muscle tissue of wistar rats after. *Varia Sci*. 2018;4(2):171-5.
- Stein T, Souza-Silva E, Mascarin L, Eto C, Fin FE, Tonussi CR. Histaminergic pharmacology modulates the analgesic and anti-edematogenic effects of spinally injected morphine. *Anesth Analg*. 2016;123(1):238-43.
- Groetzner P, Weidner C. The human vasodilator axon reflex - An exclusively peripheral phenomenon? *Pain*. 2010;149(1):71-5.
- Sousa-Valente J, Brain SD. A historical perspective on the role of sensory nerves in neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol*. 2018;40(3):229-36.
- Kelly S, Dunham JP, Donaldson LE. Sensory nerves have altered function contralateral to a monoarthritis and may contribute to the symmetrical spread of inflammation. *Eur J Neurosci*. 2007;26(4):935-42.
- Yan W, Chow R, Armati PJ. Inhibitory effects of visible 650-nm and infrared 808-nm laser irradiation on somatosensory and compound muscle action potentials in rat sciatic nerve: Implications for laser-induced analgesia. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(2):130-5.
- Carvalho CM, Lacerda JA, Dos Santos Neto FP, De Castro ICV, Ramos TA, De Lima FO, et al. Evaluation of laser phototherapy in the inflammatory process of the rat's TMJ induced by carrageenan. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(4):245-54.
- Brosseau L, Robinson V, Wells G, Debie R, Gam A, Harman K, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;19(4):CD002039.
- Shimizu T, Takahata M, Kimura-Suda H, Kameda Y, Endo K, Hamano H, et al. Autoimmune arthritis deteriorates bone quantity and quality of periarticular bone in a mouse model of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2017;28(2):709-18.
- Kanbe K, Oh K, Chiba J, Inoue Y, Taguchi M, Yabuki A. Analysis of mitogen-activated protein kinases in bone and cartilage of patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016;9(II):51-6.
- Takahata M, Maher JR, Juneja SC, Inzana J, Xing L, Schwarz EM, et al. Mechanisms of bone fragility in a mouse model of glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis: Implications for insufficiency fracture risk. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11):3649-59.
- Issa JPM, Trawitzki BF, Ervolino E, Macedo AP, Lilge L. Low-intensity laser therapy efficacy evaluation in FVB mice subjected to acute and chronic arthritis. *Lasers Med Sci*. 2017;32(6):1269-77.
- das Neves LM, Leite GP, Marcolino AM, Pinfield CE, Garcia SB, de Araújo JE, et al. Laser photobiomodulation (830 and 660 nm) in mast cells, VEGF, FGF, and CD34 of the musculocutaneous flap in rats submitted to nicotine. *Lasers Med Sci*. 2017;32(2):335-41.
- Huang Z, Chen J, Ma J, Shen B, Pei F, Kraus VB. Effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(9):1437-44.
- Hurkmans EJ, Jones A, Li LC, Vlieland TP. Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*. 2011;50(10):1879-88.
- da Silva MM, Albertini R, de Tarso Camillo de Carvalho P, Leal-Junior ECP, Bussadori SK, Vieira SS, et al. Randomized, blinded, controlled trial on effectiveness of photobiomodulation therapy and exercise training in the fibromyalgia treatment. *Lasers Med Sci*. 2018;33(2):343-51.
- Rueda-Vergara R, Sánchez-Pérez E. Efectividad de la terapia láser de baja intensidad en pacientes con artritis reumatoide: una revisión sistemática de ensayos clínicos. *Fisioterapia*. 2016;38(3):152-8.
- Alves AC, de Carvalho PT, Parente M, Xavier M, Frigo L, Aimbire F, et al. Low-level laser therapy in different stages of rheumatoid arthritis: a histological study. *Lasers Med Sci*. 2013;28(2):529-36.
- Takhtfooladi MA, Jahanbakhsh F, Takhtfooladi HA, Yousefi K, Allahverdi A. Effect of low-level laser therapy (685 nm, 3 J/cm<sup>2</sup>) on functional recovery of the sciatic nerve in rats following crushing lesion. *Lasers Med Sci*. 2015;30(3):1047-52.
- Lemos GA, Rissi R, de Souza Pires IL, de Oliveira LP, de Aro AA, Pimentel ER, et al. Low-level laser therapy stimulates tissue repair and reduces the extracellular matrix degradation in rats with induced arthritis in the temporomandibular joint. *Lasers Med Sci*. 2016;31(6):1051-9.

