

# Aplicação do Laser 808nm na Dor Articular Crônica de Ratos Wistar

APARELHO LOCOMOTOR  
NO EXERCÍCIO E NO ESPORTE



ARTIGO ORIGINAL

## Application of 808nm Laser in Chronic Joint Pain in Wistar Rats

Gladson Ricardo Flor Bertolini<sup>1</sup>  
Adriano Polican Ciena<sup>2</sup>  
Taciane Stein da Silva<sup>3</sup>  
Jaques Jean Oliveira Junqueira<sup>4</sup>  
Núbia Broetto Cunha<sup>2</sup>

1. Docente do Curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Cascavel, PR.
2. Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia Ortopédica e Traumatológica pela Unioeste.
3. Discente do Curso de Fisioterapia da Unioeste.
4. Discente do Curso de Especialização em Fisioterapia Ortopédica e Traumatológica da Unioeste.

### Endereço para correspondência:

Gladson Ricardo Flor Bertolini  
Travessa Sebastião Pereira de  
Camargo, 69, Jardim Padovani  
85803-328 – Cascavel, PR  
E-mail: gladson\_ricardo@yahoo.com.br

Resultados parciais do trabalho foram encaminhados ao Congresso Mundial de Educação Física – FIEP 2008, podendo ocorrer a publicação nos anais do evento, na forma de resumo.

Submetido em 07/11/2007  
Versão final recebida em 02/03/2009  
Aceito em 08/04/2009

### RESUMO

Durante o processo inflamatório, alguns tipos de células predominam e estão envolvidos com a produção de dor. O laser de baixa potência mostra-se útil no controle de mediadores inflamatórios, mas a ampla divergência nos parâmetros dosimétricos, conduz a variações nos resultados positivos. O objetivo deste estudo foi analisar o uso do laser 808nm, na dor articular crônica e edema de ratos Wistar submetidos a sinovite. Foram utilizados 10 ratos Wistar, divididos em dois grupos: GC – indução de sinovite em joelho direito e tratamento placebo; GT – indução de sinovite e irradiado com laser 10J/cm<sup>2</sup>. Para a produção de sinovite foram injetados 100µl de formalina a 5%, no espaço articular tibiofemoral direito. A avaliação da dor ocorreu pelo tempo de elevação da pata (TEP). No 10º dia após a indução de sinovite, iniciou-se o tratamento com laser sobre a face articular medial do joelho, procedimento mantido no decorrer de 10 dias. Os resultados mostraram que o laser apresentou efeitos analgésicos, visto que, para o grupo tratado, houve redução significativa nos valores de TEP, indicando redução da dor, quando comparados os valores pós-tratamento com os pré-tratamento, o que não ocorreu para o grupo que recebeu tratamento placebo; para o edema, o laser também mostrou redução significativa do mesmo. Concluiu-se que o laser 808nm, com 10J/cm<sup>2</sup>, é eficaz na redução da dor articular crônica e edema, em animais submetidos a sinovite experimental.

**Palavras-chave:** laser de baixa potência, artralgia, edema.

### ABSTRACT

During the inflammatory process some kinds of cells are predominant and are involved with pain production. Low power laser seems to be useful in the control of inflammatory mediators, but wide divergence in the dosimetric parameters leads to variations in its positive results. The aim of this study was to assess the use of the 808nm laser in the chronic joint pain and edema of Wistar rats submitted to synovitis. Sample was composed of 10 Wistar rats divided in two groups: CG - synovitis induction on right knee and placebo treatment; TG - synovitis induction and irradiated with 10J/cm<sup>2</sup> laser. 100µl of 5% phormaline were injected in the right tibiofemoral joint space. Pain assessment occurred by the time of paw elevation (TPE). On the 10<sup>th</sup> day after synovitis induction, laser treatment began on the knee medial joint surface and this procedure was kept for 10 days. The outcomes showed that laser presented analgesic effects, since significant reduction of the TPE values was observed for the treated group, hence indicating pain reduction when compared with the pre-treatment values; the same situation did not occur to the group which received the placebo treatment. Concerning edema, laser has also shown significant reduction. It can be concluded that laser 808nm with 10J/cm<sup>2</sup> is efficient in reduction of chronic joint pain and edema in animals submitted to experimental synovitis.

**Keywords:** low power laser, arthralgia, edema.

### INTRODUÇÃO

Durante o processo inflamatório, ocorre uma sequência de eventos, nos quais alguns tipos de células predominam e exercem profundos efeitos. Plaquetas, células endoteliais e neutrófilos agem na fase inicial; macrófagos, linfócitos e fibroblastos, em estágios tardios. Essas células estão envolvidas com a produção de dor, quimiotaxia, regulação de tônus vascular, reparo e neovascularização<sup>(1)</sup>.

Segundo Scott *et al.*<sup>(1)</sup> anti-inflamatórios não hormonais (AINH) têm sido usados, de várias formas, por mais de 3.500 anos. A cada ano, cerca de 129 bilhões de comprimidos de aspirina são consumidos no mundo e, em pessoas idosas, contribui para 100.000 admissões hospitalares e 16.500 mortes por ano, devido a complicações relacio-

nadas com o trato gastrointestinal. Corticosteroides exercem função inibitória ao se ligar a receptores intracelulares, suprimem a atividade transcricional celular, suprimindo a ciclooxigenase 2 (COX-2) e síntese de colágeno. Várias modalidades físicas são utilizadas com a finalidade de modulação do processo inflamatório e dor, como: ultrassom<sup>(2,3)</sup>, TENS<sup>(4)</sup> e laser<sup>(5-8)</sup>, porém, segundo Scott *et al.*<sup>(1)</sup>, ainda não são totalmente estabelecidas.

Dentre os mediadores inflamatórios importantes para doenças que afetam a integridade articular, como a artrite reumatoide, o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e as interleucinas (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-20 desempenham importante papel na geração do processo inflamatório e angiogênese<sup>(9)</sup>. O laser de baixa potência mostra-se como útil

ferramenta no controle de tais mediadores, reduzindo a liberação de TNF- $\alpha$ <sup>(5)</sup>, COX-2<sup>(7)</sup> e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)<sup>(8)</sup>, além de redução do edema inflamatório por provável ação na liberação de hormônios adrenais<sup>(6)</sup>. A literatura específica salienta ainda que, em processos articulares crônicos, o laser é capaz de reduzir a dor. Contudo, há variações nos resultados positivos, vista a ampla divergência nos parâmetros dosimétricos utilizados, como: comprimento de onda, potência, densidade de potência, densidade de energia, entre outros<sup>(10,11)</sup>.

Pelas razões expostas acima, observa-se a necessidade de estudos que consubstanciem o uso de modalidades físicas como o laser de baixa potência em quadros inflamatórios articulares. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a evolução da dor e edema crônicos, em joelhos de ratos Wistar, submetidos a sinovite induzida por formalina a 5%, e tratados com laser de baixa potência com 808nm de comprimento de onda e 100mW de potência.

## MÉTODOS

### Grupos experimentais

Foram utilizados 10 ratos Wistar machos, com peso de 274,00  $\pm$  21,12g e idade de 12  $\pm$  2 semanas, mantidos em fotoperíodo de 12h, com água e ração *ad libitum*. Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: GC (n = 5) – submetido à indução de sinovite em joelho direito e ao tratamento placebo (simulacro); G2 (n = 5) – submetido à indução de sinovite em joelho direito e irradiado com laser 10 J/cm<sup>2</sup>.

O projeto foi conduzido segundo as normas internacionais de ética em experimentação animal<sup>(12)</sup>.

### Modelo experimental de indução de sinovite

Os animais foram previamente dopados com inalação de éter etílico. Posteriormente, foi realizada a tricotomia do joelho direito do animal. Para a produção de sinovite foram utilizados 100 $\mu$ l de formalina a 5%, injetados no espaço articular tibiofemoral do joelho direito<sup>(13)</sup>.

### Teste de incapacidade funcional

O teste caracterizou-se basicamente pelo emprego de um cilindro metálico em movimento e um programa de computador com conexão a uma bota metálica adaptada à pata do animal, descrito originalmente por Tonussi e Ferreira<sup>(14)</sup>.

Os animais caminharam sobre o cilindro, de aproximadamente 30cm de diâmetro recoberto por tela de aço inoxidável, que, por meio de um motor elétrico realizava três rotações por minuto. Nos membros posteriores dos animais eram adaptadas botas, confeccionadas com metal, que conduziam a informação da falta de contato da pata direita, por meio de um fio, a um computador com um programa que mostra os valores de tempo de elevação da pata (TEP), em segundos, do animal caminhando sobre o cilindro em um minuto; o membro posterior esquerdo também foi mantido conectado a uma bota, porém, sem entrada de informações para o computador.

O experimento iniciou-se com o treino dos animais sobre o cilindro e no dia seguinte foram anotados os valores de tempo da marcha normal (momento pré-lesão). Em seguida, houve o procedimento de indução da sinovite, ocorrendo reavaliações após 10 dias da injeção (momento pré-placebo ou pré-tratamento) e finalmente, após o 22º dia de lesão, o que correspondeu ao 10º dia de tratamento ou placebo (intervalo de dois dias entre a 5ª e a 6ª sessões do tratamento). Normalmente, os animais, sem alterações, exibem em sua marcha TEP em torno de 10 segundos; os com dor apresentam maiores tempos de pata no ar<sup>(13)</sup>, apontando assim a evolução algica dos animais.

### Avaliação do edema

Previamente à lesão, avaliou-se o diâmetro dos joelhos direitos, com paquímetro posicionado na região de interlinha articular, médio-lateralmente<sup>(15)</sup>. Essa forma de avaliação foi realizada nos momentos semelhantes aos do teste de incapacidade funcional.

### Aplicação do laser

No 10º dia após a indução de artrite, iniciou-se o tratamento utilizando laser (DMC<sup>®</sup>) com comprimento de onda de 808nm, potência de 100mW, 10J/cm<sup>2</sup>, de forma pontual e contínua, especificamente sobre a interlinha articular medial do joelho, sendo os animais mantidos em contêiner de PVC-termoplástico, descrito por Lirani<sup>(16)</sup>. O grupo simulacro sofreu procedimento semelhante, porém, com o equipamento desligado.

O procedimento foi mantido no decorrer de 10 dias, intervalados por dois dias entre a 5ª e a 6ª sessões. O equipamento utilizado foi previamente aferido. Ao 22º dia pós-indução da artrite, findas as aplicações de laser e avaliações, os animais sofreram eutanásia, sendo previamente sedados com éter etílico e decapitados em guilhotina.

### Análise dos resultados

Os resultados foram expressos por meio da estatística descritiva (média e desvio-padrão) e analisados pela estatística inferencial. Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e, vista a normalidade dos mesmos, submeteram-se ao teste *t* de Student pareado, para análise intragrupo, e teste *t* de Student não pareado, para análise intergrupos; em ambos os testes o nível de significância aceito foi de  $\alpha = 0,05$ .

## RESULTADOS

### Avaliação do TEP

Para o TEP, os valores obtidos para o GC no momento pré-lesão foram de 10,17  $\pm$  3,11s; para 10 dias após a lesão, 13,86  $\pm$  0,66s; e após 10 dias de tratamento placebo, ou seja, no 22º dia após a lesão, o tempo foi de 12,68  $\pm$  3,11s. Observou-se que, ao comparar o momento pré-placebo com o valor pré-lesão, houve diferença significativa ( $p = 0,0413$ ), com aumento do TEP em 36,28%; a diferença de 24,68%, entre o final do tratamento placebo com o momento pré-lesão, não foi significativa ( $p = 0,2958$ ), bem como a comparação do momento pós-placebo com o momento pré-placebo, de -8,51% ( $p = 0,4180$ ).

GT apresentou para o momento pré-lesão 10,44  $\pm$  0,89s; para o momento pré-tratamento, 13,93  $\pm$  2,08s; e para o momento pós-tratamento, 9,60  $\pm$  1,48s. Ao comparar o momento pré-tratamento com o valor pré-lesão, observou-se aumento significativo do TEP ( $p = 0,0451$ ) de 33,43%; mas ao comparar o valor final com o valor pré-tratamento, a diferença de -8,03% não foi significativa ( $p = 0,1932$ ). Quando foi realizada a comparação do momento pós-tratamento com o pré-tratamento, encontrou-se diferença significativa de -31,07% ( $p = 0,0336$ ) (figura 1).

Ao comparar o grupo tratado com o controle, apesar da diferença em percentagem, não houve variação significativa do TEP, no momento pré-lesão (2,65%;  $p = 0,8585$ ), pré-tratamento (0,51%;  $p = 0,9462$ ) e pós-tratamento (-24,27%;  $p = 0,0809$ ).

### Avaliação do edema

O edema foi avaliado nos momentos semelhantes ao TEP; para GC a evolução foi de 1,03  $\pm$  0,11cm, 1,17  $\pm$  0,11cm e 1,16  $\pm$  0,07cm, para pré-lesão, pré-placebo e pós-placebo, respectivamente. Ao realizar

## DISCUSSÃO

Segundo Vasconcelos *et al.*<sup>(17)</sup>, a dor é um fator que influencia a realização de atividades funcionais em indivíduos obesos com osteoartrite de joelho. Dessa forma, observa-se a importância de métodos que produzam analgesia em indivíduos submetidos a processos algícos e degenerativos articulares, visando à melhora funcional.

Uma das funções do laser de baixa potência (632,8nm), em modelo experimental de osteoartrite, é o aumento na produção de mucopolissacarídeos, os quais são responsáveis por manter as fibras de colágeno juntas e assegurar a integridade da cartilagem; também aumenta a produção de proteínas de choque preservadoras dos condrócitos da cartilagem sinovial. Dessa forma, o laser melhora as características histopatológicas da cartilagem<sup>(18,19)</sup>, o que é de extrema importância em casos de sinovite, visto que de, acordo com Haapala *et al.*<sup>(20)</sup>, o componente inflamatório é importante na patogênese da lesão da cartilagem articular.

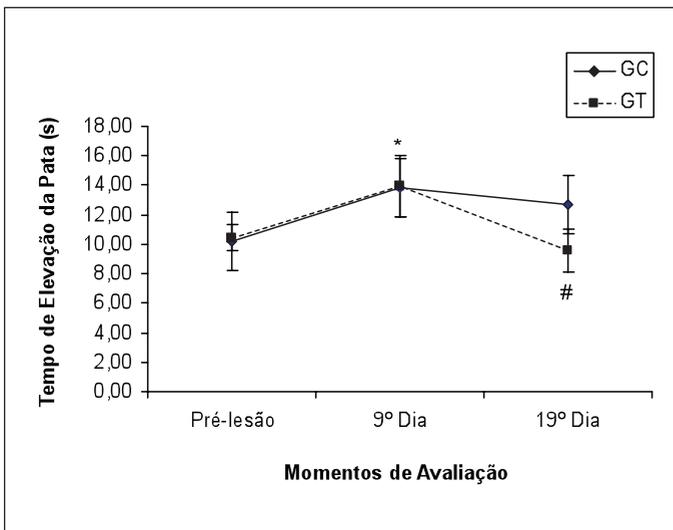
Brosseau *et al.*<sup>(21)</sup> relatam que em pacientes com osteoartrite em mãos, o laser de baixa potência (860nm) com 3J/cm<sup>2</sup>, aplicado três vezes por semana, durante seis semanas, não se mostrou melhor do que o tratamento placebo, com respeito a dor, rigidez matinal, amplitude de movimento, força e estado funcional da mão. Porém, Gur *et al.*<sup>(22)</sup> trataram pacientes com osteoartrite de joelho, com duas doses diferentes de laser, ou simulacro, e relatam que houve melhora significativa com relação a dor, grau de flexão ativa de joelho, duração da rigidez matinal, distância e duração em caminhar sem dor, em zero, seis, 10 e 14 semanas, em comparação com o grupo simulacro.

No presente estudo, a dor foi avaliada pelo TEP, o qual foi previamente citado e validado por Tonussi e Ferreira<sup>(14)</sup>; de acordo com esses autores, os animais submetidos a processos algícos unilaterais apresentam aumentos no TEP apenas do lado afetado. O aumento no TEP foi observado para ambos os grupos, no momento pré-tratamento ao comparar com os valores pré-lesão, significando que houve um processo algíco, oriundo, segundo Martins *et al.*<sup>(13)</sup>, da liberação de prostaglandinas no tecido sinovial devido à injeção de formalina no espaço articular.

Neste estudo, o laser apresentou efeitos analgésicos, visto que, para o grupo tratado, houve redução significativa nos valores de TEP, indicando redução da dor, quando comparados os valores pós-tratamento com os pré-tratamento, o que não ocorreu para o grupo que recebeu placebo. Ao comparar os valores pós-tratamento com os valores pré-lesão, em ambos os grupos não houve diferença significativa, mas, em valores absolutos, foi possível observar que para o grupo controle houve aumento do TEP, mas para o grupo tratado houve diminuição do mesmo. Tais resultados refletiram-se em diferença de 24,27% menor TEP para o grupo tratado comparado com o controle, na avaliação ao final do tratamento, porém, tal diferença não foi significativa. Um dos mecanismos responsáveis por tal efeito analgésico pode ter sido a redução na produção de prostaglandinas, o que, segundo Mizutani *et al.*<sup>(8)</sup>, é um dos efeitos do laser que se reflete diretamente sobre a nocicepção.

Os resultados são concordantes com as conclusões de Laakso e Cabot<sup>(23)</sup>, que analisaram o efeito analgésico do laser 780nm, em duas doses (1 e 2,5J/cm<sup>2</sup>), em patas de ratos inflamadas. Relatam que a maior dose produziu aumento no limiar de dor à pressão, contudo, 1J/cm<sup>2</sup> não produziu qualquer efeito significativo.

Campana *et al.*<sup>(24)</sup>, que utilizaram o laser HeNe (632,8nm) com dose de 8J/cm<sup>2</sup> em ratos com artrite induzida por cristais de urato, observaram que no grupo não tratado havia aumento significativo nos níveis de fibrinogênio, intensa proliferação fibroblástica e inflamação crônica, fato não observado no grupo tratado com laser. Concluem que o laser tem efeito anti-inflamatório na artropatia induzida.

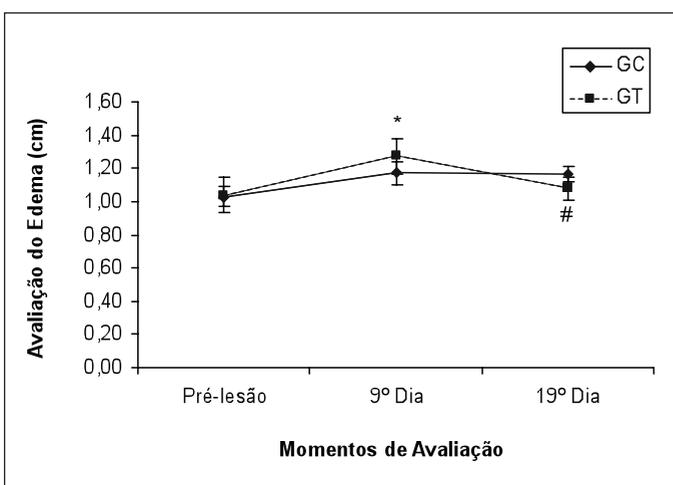


**Figura 1.** Representação gráfica dos valores obtidos na avaliação do TEP, para os três momentos de avaliação. \* Diferença significativa entre os valores de GC e GT no 9º dia comparados com os valores pré-lesão. # Diferença significativa entre os valores obtidos para GT entre o 19º dia comparados com os valores do 9º dia.

as comparações dos diferentes períodos de avaliação, em nenhum deles houve diferença significativa; as diferenças foram: pré-placebo *versus* pré-lesão, de 13,81% ( $p = 0,1492$ ); pós-placebo *versus* pré-lesão, de 13,04% ( $p = 0,1578$ ); e pós-placebo *versus* pré-placebo, de -0,68% ( $p = 0,8094$ ).

Para GT as avaliações mostraram  $1,04 \pm 0,06$ cm,  $1,27 \pm 0,07$ cm e  $1,08 \pm 0,05$ cm, para os momentos pré-lesão, pré-tratamento e pós-tratamento, respectivamente. Ao comparar o momento pós-lesão com pré-lesão, houve diferença significativa de 22,74% ( $p = 0,0131$ ); a diferença de 3,85% encontrada ao comparar o momento pós-tratamento com pré-lesão não foi significativa ( $p = 0,3245$ ); já a diferença de -15,38% encontrada entre o valor pós-tratamento com pré-tratamento foi significativa ( $p = 0,0035$ ) (figura 2).

De forma semelhante ao TEP, a avaliação entre os grupos para o edema não apresentou diferenças significativas, no momento pré-lesão (0,97%;  $p = 0,8608$ ), pré-tratamento (8,89%;  $p = 0,0976$ ) e pós-tratamento (-7,23%;  $p = 0,0597$ ); contudo, nesse último momento houve tendência para diferença significativa.



**Figura 2.** Representação gráfica dos valores obtidos na avaliação do edema, para os três momentos de avaliação. \* Diferença significativa entre os valores de GT no 9º dia comparados com os valores pré-lesão. # Diferença significativa entre os valores obtidos para GT entre o 19º dia comparados com os valores do 9º dia.

Albertini *et al.*<sup>(6)</sup> avaliaram a alteração no edema inflamatório agudo, após injeção de carragenina subplantar em patas de ratos, e observaram que, irradiando o laser de 650nm, nas doses de 1 e 2,5J/cm<sup>2</sup>, reduziram o edema 27% (p < 0,05) e 45,4% (p < 0,01), respectivamente; a dose de 2,5J/cm<sup>2</sup> produziu efeitos anti-inflamatórios similares aos produzidos por diclofenaco na dose de 1mg/kg. Contudo, em animais adrenalectomizados, a irradiação não inibiu o edema, sugerindo que o laser exerce seus efeitos anti-inflamatórios por estimular a liberação de hormônios corticosteroides da adrenal.

Nos resultados aqui apresentados, foi possível observar que para o grupo controle, apesar do aumento de 13,81% e 13,04% nas comparações do momento pré-lesão com as avaliações seguintes, o edema induzido não foi significativo, bem como a redução na comparação dos momentos pós-tratamento com pós-lesão. Contudo, para o grupo tratado, observou-se produção de edema significativo, comparando os momentos pré-lesão com pré-tratamento, o qual foi reduzido na comparação pós-tratamento com pré-tratamento, não se mostrando significativa a diferença de 3,85% do momento pós-tratamento com o pré-lesão. A comparação entre grupos apresentou tendência de diferença para a avaliação final (p = 0,0597), o grupo tratado apresentando valor menor que o do grupo controle.

Castano *et al.*<sup>(25)</sup> utilizaram o laser de baixa potência, 810nm, com variações na fluência (3 e 30J/cm<sup>2</sup>) e na irradiância (5 e 50mW/cm<sup>2</sup>), sobre ratos com indução de artrite em joelhos. Avaliaram o edema e

níveis de PGE<sub>2</sub>; ambas as fluências produziram efeitos anti-inflamatórios, mas a de 3J/cm<sup>2</sup> atingiu tal efeito quando era utilizada baixa irradiância. Dessa forma, sugerem que um importante fato, para efeitos positivos da terapia, é o tempo de irradiação, sendo os tempos maiores superiores em seus efeitos do que os menores.

No presente estudo, salienta-se tal limitação, visto que foi avaliada apenas uma fluência, em apenas uma irradiância, mas devem ser levadas em consideração, para futuros estudos, diferenças em fluências, irradiâncias, comprimentos de onda e substratos, para afirmação de tal recurso terapêutico. Pois, apesar dos relatos positivos do recurso, não existe dosimetria amplamente aceita sobre os diversos processos em que é utilizado.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que o laser de baixa potência, nos parâmetros utilizados, produziu analgesia e redução do edema em animais submetidos a indução de sinovite em joelho.

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná e ao Hospital Universitário do Oeste do Paraná, pelo financiamento parcial do estudo.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scott A, Khan KM, Roberts CR, Cook JL, Duronio V. What do we mean by the term "inflammation"? A contemporary basic science update for sports medicine. *Br J Sports Med* 2004;38:372-80.
2. Hsieh YL. Effects of ultrasound and diclofenac phonophoresis on inflammatory pain relief: suppression of inducible nitric oxide synthase in arthritic rats. *Phys Ther* 2006;86(1):39-49.
3. Huang MH, Lin YS, Lee CL, Yang RC. Use of ultrasound to increase effectiveness of isokinetic exercise for knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(9):1545-51.
4. Ainsworth L, BudelierK, Clinesmith M, Fiedler A, Landstrom R, Leeper BJ, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces chronic hyperalgesia induced by muscle inflammation. *Pain* 2006;120:182-7.
5. Aimbire F, Albertini R, Pacheco MTT, Castro-Faria-Neto HC, Leonardo PSLM, Iversen VV, et al. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNF $\alpha$  levels in acute inflammation. *Photomed Laser Surg* 2006;24(1):33-7.
6. Albertini R, Aimbire FSC, Correa FI, Ribeiro W, Cogo JC, Antunes E, et al. Effects of different protocol doses of low power gallium-aluminum-arsenate (Ga-Al-As) laser radiation (650 nm) on carrageenan induced rat paw oedema. *J Photochem Photobiol B* 2004;74:101-7.
7. Albertini R, Aimbire F, Villaverde AB, Silva Jr JA, Costa MS. COX-2 mRNA expression decreases in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low level laser therapy. *Inflamm Res* 2007;56:228-9.
8. Mizutani K, Musya Y, Wakae K, Kobayashi T, Tobe M, Taira K, et al. A clinical study on serum prostaglandin E<sub>2</sub> with low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg* 2004;22(6):537-9.
9. Hsu YH, Li HH, Hsieh MY, Liu MF, Huang KY, Chin LS, et al. Function of interleukin-20 as a proinflammatory molecule in rheumatoid and experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2722-33.
10. Bjordal JM, Couppe C, Chow RT, Tuner J, Ljunggren AE. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from joint disorders. *Aust J Physiother* 2003;49:107-16.
11. Enwemeka CS, Parker JC, Dowdy DS, Harkness EE, Sanford LE, Woodruff LD. The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. *Photomed Laser Surg* 2004;22(4):323-9.
12. Andersen ML, D'Almeida V, Ko GM, Kawakami R, Martins PJF, Magalhães LE, et al. Princípios éticos e práticos do uso de animais de experimentação. São Paulo: UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, 2004.
13. Martins MA, Bastos LC, Tonussi CR. Formalin injection into knee joints of rats: pharmacologic characterization of a deep somatic nociceptive model. *J Pain* 2006; 7(2):100-7.
14. Tonussi CR, Ferreira SH. Rat knee-joint carrageenin incapacitation test: an objective screen for central and peripheral analgesics. *Pain* 1992;49:421-7.
15. Gould D, Yousaf N, Fatah R, Subang MC, Chernajovsky Y. Gene therapy with an improved doxycycline-regulated plasmid encoding a tumour necrosis factor-alpha inhibitor in experimental arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9(1). Disponível em: <http://arthritis-research.com/content/9/1/R7>. Acesso em: 01 de setembro de 2007.
16. Lirani APR. Estudo comparativo dos efeitos do Ultrassom e do Laser de baixa intensidade, no reparo ósseo de tibia de ratos. 109p Dissertação (Mestrado). Escola de Engenharia de São Carlos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. 2004
17. Vasconcelos KSS, Dias JMD, Dias RC. Relação entre intensidade de dor e capacidade funcional em indivíduos obesos com osteoartrite de joelho. *Rev Bras Fisiot* 2006;10(2):213-8.
18. Lin YS, Huang MS, Chai CY, Yang RC. Effects of helium-neon laser on levels of stress protein and arthritic histopathology in experimental osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:758-65.
19. Lin YS, Huang MH, Chai CY. Effects of helium-neon laser on the mucopolysaccharide induction in experimental osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:377-83.
20. Haapala J, Arokoski JPA, Rönkkö S, Ägren U, Kosma V-M, Lohmander LS, et al. Decline after immobilisation and recovery after remobilisation of synovial fluid IL1, TIMP, and chondroitin sulphate levels in young beagle dogs. *Ann Rheum Dis* 2001;60:55-60.
21. Brosseau L, Wells G, Marchand S, Gaboury I, Stokes B, Morin M, et al. Randomized controlled trial on low level laser therapy (LLLT) in the treatment of osteoarthritis (OA) of the hand. *Lasers Surg Med* 2005;36:210-9.
22. Gur A, Cosut A, Sarac AJ, Cevik R, Nas K, Uyar A. Efficacy of different therapy regimes of low-power laser in painful osteoarthritis of the knee: a double-blind and randomized-controlled trial. *Lasers Surg Med* 2003;33:330-8.
23. Laakso EL, Cabot PJ. Nociceptive scores and endorphin-containing cells reduced by low-level laser therapy (LLLT) in inflamed paws of wistar rat. *Photomed Laser Surg* 2005;23(1):32-5.
24. Campana VR, Moya M, Gavotto A, Spitale L, Soriano F, Palma JA. Laser therapy on arthritis induced by urate crystals. *Photomed Laser Surg* 2004;22(6):499-503.
25. Castano AP, Dai T, Yaroslavsky I, Cohen R, Apruzzese WA, Smotrich MH, et al. Low-level laser therapy for zymosan-induced arthritis in rats: importance of illumination time. *Lasers Surg Med* 2007;39:543-50.