

Análise da eficácia do laser de baixa potência no tratamento da dor tendínea em ratos imunossuprimidos

Analysis of low-level laser therapy efficacy on tendon pain treatment in immunosuppressed rats

Fernanda de Oliveira Busarello¹, Elisângela Lourdes Artifon¹, Eduardo Alexandre Loth², Gladson Ricardo Flor Bertolini³

Estudo desenvolvido no Laboratório de Estudo das Lesões e Recursos Fisioterapêuticos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) – Campus Cascavel – Cascavel (PR), Brasil.

¹ Fisioterapeuta; Laboratório de Estudo das Lesões e Recursos Fisioterapêuticos da UNIOESTE – Cascavel (PR), Brasil.

² Docente do Curso de Fisioterapia da UNIOESTE; Laboratório Experimental do Curso de Fisioterapia da UNIOESTE – Cascavel (PR), Brasil.

³ Docente do Curso de Fisioterapia da UNIOESTE; Laboratório de Estudo das Lesões e Recursos Fisioterapêuticos da UNIOESTE; Colegiado de Fisioterapia UNIOESTE – Cascavel (PR), Brasil.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Gladson Ricardo Flor Bertolini – Rua Universitária, 2.069 – Jardim Universitário – CEP: 85819-110 – Caixa Postal: 711 – Colegiado de Fisioterapia – Cascavel (PR), Brasil – E-mail: gladson_ricardo@yahoo.com.br

APRESENTAÇÃO

dez. 2010

ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

set. 2011

FONTE DE FINANCIAMENTO

Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) e Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP). O analgesímetro digital utilizado no estudo foi adquirido com recursos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

CONFLITO DE INTERESSE

nada a declarar

Aprovação do Comitê de Ética em Experimentação Animal e Aulas Práticas da UNIOESTE com parecer favorável nº 6909

RESUMO: O comprometimento do sistema imune, que pode ser apresentado por indivíduos com doenças crônicas, leva à baixa resposta imunológica. Um dos tratamentos utilizados para lesões agudas em tendões é o laser de baixa potência, contudo há uma lacuna em relação ao seu uso em imunodepressão. O objetivo do presente estudo foi analisar se o laser de baixa potência é eficaz para o tratamento da dor em ratos imunodeprimidos submetidos a trauma tendíneo. Foram utilizados 23 ratos, machos, da linhagem *Wistar*, divididos aleatoriamente em três grupos: grupo controle, placebo e laser. Os animais foram imunodeprimidos (por administração de Ciclosporina A) e submetidos à lesão no tendão calcâneo direito, com impacto de cerca de 0,40 J. Para o tratamento, utilizou-se laser de baixa potência, 670 nm, 30 mW e dose de 2 J/cm², durante 3 dias. A avaliação da dor foi realizada pelo teste de incapacidade funcional e por filamento de Von Frey digital. Os resultados apresentaram valores significativos para o grupo laser, com diminuição de dor funcional e da dor à pressão na superfície plantar e no local lesionado (tendão calcâneo direito). Portanto, concluiu-se que o laser de baixa potência é eficaz para reduzir a dor em ratos imunodeprimidos submetidos a trauma tendíneo.

DESCRIPTORES: terapia a laser de baixa intensidade; tendão do calcâneo; tendinopatia; medição da dor.

ABSTRACT: The commitment of immune system, which may be presented by individuals with chronic diseases, leading to a low immune response. One of the treatments used for acute injuries in tendons is the low-power laser, however there is a gap in relation to its use in immunosuppression. The objective of this study was to analyze if low-level laser therapy is effective for the treatment of pain in immunosuppressed rats subjected to trauma tendon. We used 23 male rats of *Wistar* strain, divided randomly in three groups: control group, placebo and laser. The animals were immunosuppressed (by administration of Cyclosporin A) and underwent right Achilles tendon injury, with impact of about 0.40 J. For treatment, we used low-level laser, 670 nm, 30 mW and 2 J/cm², during 3 days. Pain assessment was performed by the functional incapacitation test and von Frey filament digital. The results showed a reduction of functional pain and pressure pain on the plantar surface and the injured site (right Achilles tendon) for the laser group. Therefore, we concluded that the low-power laser is effective for reducing pain in immunosuppressed rats subjected to trauma tendon.

KEYWORDS: laser therapy, low-level; Achilles tendon; tendinopathy; pain measurement.

INTRODUÇÃO

O tendão calcâneo comumente sofre lesões traumáticas, mas também está envolvido em lesões crônicas. A lesão aguda ocorre tipicamente por trauma, já a crônica, depois de repetitivas microlesões, podendo ser seguidas por inflamação ou estar associadas a inflamações de outros tecidos^{1,2}. Nas lesões agudas, a cicatrização tendínea ocorre em três estágios: inflamação, proliferação e remodelamento. A inflamação acontece para proteger o organismo, eliminar e diluir agentes prejudiciais do local e registra aumento da permeabilidade capilar e vasodilatação^{1,3-6}, levando à formação de edema⁷. Na fase de proliferação, há aumento no número e na síntese de substância fundamental e colágeno. Já na de remodelamento, as fibras de colágeno aumentam e há realinhamento longitudinal^{3,4}.

Alguns mediadores químicos da inflamação, como os prótons, a Adenosina trifosfato (ATP), a serotonina e os lipídeos, presentes no local lesionado, alteram a excitabilidade neuronal por interagirem com os canais de íons dos nociceptores. Também a bradicinina e o fator de crescimento neuronal alteram a excitabilidade neuronal por meio de segundos-mensageiros. Dessa forma, os nociceptores são estimulados e a dor é elicitada. Além disso, a formação de edema causa estresse mecânico aos nociceptores, também levando à dor⁸.

O sistema imunológico é composto por células e substâncias responsáveis pela defesa do organismo, respondendo a diferentes tipos de agressões⁹. Porém, o comprometimento da imunidade humoral e celular pode ocorrer em diversas ocasiões, como no caso das imunodeficiências associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, idade avançada, diabetes, cardiopatias e nefropatias crônicas¹⁰.

Quando um indivíduo apresenta diminuição da imunidade, o grau varia de acordo com a doença e sua evolução, e com o tratamento que está sendo realizado¹⁰. A continuidade de ingestão de medicamentos para o tratamento de algumas doenças, que causam o comprometimento do sistema imune, leva a efeitos colaterais incluindo a acidose

lática¹¹. Assim, com o excesso de lactato, há aumento na quantidade de ATP, cuja hidrólise libera íons hidrogênio, um dos mediadores químicos nociceptivos¹².

Diferentes células do sistema imune produzem as citocinas, que mediam a comunicação entre as células, promovendo a indução ou regulação da resposta imune. Elas têm como principais funções a ativação da resposta imune celular e humoral, a regulação da hematopoiese e o controle da proliferação e diferenciação celular⁵. Com o comprometimento do sistema imune, há consequente baixa resposta imunológica¹³. Porém, tem sido sugerido que várias doenças crônicas (cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidade, entre outras) estão associadas à inflamação crônica de baixa intensidade¹⁴.

Para que o reparo da lesão tecidual seja mais rápido, podem ser utilizados métodos de tratamento como o laser de baixa potência, com efeitos sobre o processo inflamatório/reparo, além de analgesia^{4,15-18}.

As rupturas tendíneas são lesões comuns^{18,19}. Com a imobilização, há predisposição às complicações, que levam a um retardo na recuperação tecidual¹⁸. Tal fato também pode ocorrer em indivíduos com imunossupressão, pois podem apresentar inflamação crônica de baixa intensidade¹⁴. Além disso, com o aumento de íons hidrogênio no organismo¹², há maior irritação química, provocando dor, e a sua continuidade por maior período de tempo. Devido a tais fatos, são necessárias pesquisas que tenham o objetivo de reduzir o tempo de recuperação, melhorando o reparo tendíneo e as respostas anti-inflamatória e analgésica em pessoas com resposta imune diminuída.

Neste estudo, foram utilizados ratos com imunossupressão objetivando verificar se o laser de baixa potência é eficaz para o tratamento da dor em ratos imunossuprimidos, submetidos a trauma tendíneo.

MATERIAL E MÉTODOS

Grupos experimentais

Foram utilizados 23 ratos *Wistar*, machos, obtidos no Biotério Central da Universidade Estadual do Oeste

do Paraná (UNIOESTE). Os animais ficaram alojados em gaiolas de contenção de polipropileno, agrupados em número de quatro, com temperatura ambiente de 25° C e fotoperíodos de 12 horas claro/escuro controlados, recebendo água e ração *ad libitum*. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal e Aulas Práticas da UNIOESTE sob parecer número 6909.

Os animais foram divididos aleatoriamente em três grupos:

Grupo controle (GC, n=7): submetidos à lesão traumática em tendão calcâneo direito;

Grupo placebo (GP, n=8): submetidos à imunossupressão, lesão tendínea e ao tratamento placebo com laser;

Grupo laser (GL, n=8): imunossuprimidos, lesão tendínea e tratamento com laser 2 J/cm².

Modelo de imunodepressão em ratos

A imunodepressão foi realizada por meio do uso do medicamento Ciclosporina A, genérico, do laboratório Germed®, utilizando-se o modelo apresentado por Borel et al.²⁰. A administração da droga iniciou 5 dias antes do trauma com o uso de 10 mg/kg diariamente em cada animal dos grupos placebo e laser, durante cinco dias, por via oral com catéter orogástrico. Os animais eram pesados antes de receberem a droga para certificação da correta dose a ser administrada. No sexto dia, foi realizado o trauma no tendão calcâneo.

Modelo experimental de trauma no tendão calcâneo

Os animais foram sedados com Thiopental 75 mg/kg. Em seguida, foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, expondo a região lateral do tendão calcâneo direito ao trauma. Para a produção da lesão traumática utilizou-se um equipamento projetado pelo Departamento de Engenharia Civil da UNIOESTE. O mesmo consistiu de um peso (575 g) partindo sempre de uma mesma altura inicial (7 cm), em queda sobre a face lateral do tendão calcâneo direito, perfazendo energia de impacto de aproximadamente 0,40 J²¹.

Teste de incapacidade funcional (tempo de elevação da pata – TEP)

O teste, descrito originalmente por Tonussi & Ferreira²², é composto por um cilindro metálico em movimento e um programa de computador com conexão a uma bota metálica adaptada à pata do animal. Os ratos deambularam sobre o cilindro, de aproximadamente 30 cm de diâmetro, recoberto por tela de aço inoxidável que realizava três rotações por minuto.

Botas metálicas foram colocadas nas patas posteriores dos animais, que conduziam a informação da pata direita, por meio de um fio, a um computador. Este averiguou o tempo total em que a pata lesionada permanecia em elevação, durante um minuto.

Normalmente, animais sem alterações demonstram TEP ao redor de dez segundos. Quando apresentam dor, maiores tempos são apresentados²³. Os animais foram avaliados antes da lesão experimental (AV1), após a recuperação da anestesia do animal (AV2) e com 2 (AV3), 4 (AV4), 8 (AV5), 24 (AV6) e 48 horas (AV7) após a lesão.

Teste de pressão crescente na pata de ratos (von Frey Digital)

O teste foi realizado com um analgesímetro digital, que consiste em um transdutor de pressão conectado a um contador digital de força, expressa em gramas. O contato do transdutor de pressão à pata dos animais foi realizado por meio de uma ponteira descartável de polipropileno, com 0,5 mm de diâmetro, adaptada a ele^{24,25}.

Os animais foram colocados em caixas de madeira, cujo assoalho é uma rede de malha constituída de arame não maleável. O experimentador aplicou, por entre as malhas da rede, uma pressão linearmente crescente no centro da superfície plantar da pata do rato até que o animal produzisse resposta caracterizada como sacudida *flinch*. A intensidade de hipernocicepção foi quantificada com a variação na pressão^{24,25}.

Também foi aplicada pressão sobre o local lesionado dos ratos (tendão calcâneo direito) para a verificação de hipernocicepção, da mesma forma, sendo quantificada com a variação

na pressão, pela retirada da pata. As avaliações foram realizadas nos mesmos períodos de tempo do teste acima citado.

Tratamento com laser

Após a avaliação pós-lesão, foi realizado o tratamento com laser, marca lbramed®, com comprimento de onda de 670 nm, 30 mW de potência, emissão contínua, com área de irradiação do feixe de 0,06410 cm², densidade de energia de 2 J/cm², de forma pontual, em apenas um ponto sobre e em contato com o local do trauma, durante 4 segundos. Os animais foram mantidos em contensor de PVC durante a aplicação do laser. O grupo placebo recebeu o mesmo procedimento, porém com o aparelho desligado. O equipamento laser foi aferido previamente ao seu uso, com equipamento, de medida de potência de irradiação, da marca Coherent®. A aplicação do laser foi realizada em seguida à avaliação pós-lesão, e após 24 e 48 horas da realização da lesão, totalizando três aplicações.

Análise estatística

Os dados foram analisados pelo teste de Análise de variância ANOVA, com medidas repetidas, para comparação dentro dos grupos, e ANOVA unidirecional para comparação entre grupos. Como pós-teste, em ambos os casos foi utilizado Tukey. O nível de significância aceito foi 5% e a análise foi feita com o programa GraphPad Prism 5®.

Tabela 1. Valores do Tempo de Elevação da Pata (TEP), em segundos, para o grupo controle (GC), grupo placebo (GP) e grupo laser (GL), nos diferentes momentos de avaliação

	GC	GP	GL
Pré-L	9,18±2,36 ^a	10,94±1,78	11,85±0,81
Pós-L	18,75±2,82 ^{a,b}	24,09±5,73 ^b	24,82±4,57 ^b
2 h	21,53±7,67 ^b	23,53±6,09 ^b	23,18±6,88 ^b
4 h	19,03±3,78 ^{a,b}	22,80±2,28 ^b	24,52±5,22 ^b
8 h	17,95±3,69 ^b	18,26±5,04 ^b	22,70±3,02 ^b
24 h	18,19±6,02 ^b	18,03±3,22 ^b	16,58±3,79 ^c
48 h	12,26±3,65	11,82±2,22 ^c	15,02±8,44 ^c

^aDiferença significativa ao comparar, dentro do mesmo momento de avaliação, GC com GL; ^bdiferença significativa ao comparar, dentro do grupo, com o momento Pré-Lesão; ^cdiferença significativa ao comparar, dentro do grupo, com o momento Pós-Lesão

RESULTADOS

Tempo de elevação da pata (TEP)

Em GC e GP houve aumento significativo do TEP quando comparados os valores pré-lesão com os seguintes ($p < 0,05$), exceto para 48 horas ($p > 0,05$). Para GL não houve diferença a partir de 24 horas ($p > 0,05$). Quando relacionado o período pós-lesão com os demais, houve diminuição significativa para GP e GL em 48 horas, sendo que para GL também ocorreu em 24 horas ($p < 0,05$). Na comparação entre grupos, houve diferença significativa entre GC e GL para pré, pós-lesão e quatro horas (Tabela 1).

Teste de pressão crescente na pata dos ratos (filamento pata)

Para GC e GP, quando comparados os valores pré-lesão com todas as avaliações seguintes, houve aumento significativo da dor apresentada pelos animais, demonstrado pela diminuição da pressão sobre a superfície plantar ($p < 0,05$). Ao comparar o momento pós-lesão com os seguintes, não houve aumento do limiar ($p > 0,05$). O GL apresentou, ao verificar o pré-lesão em relação aos seguintes, restauração dos valores em 48 horas ($p > 0,05$), e ao comparar o momento pós-lesão, houve aumento significativo do limiar a partir de 4 horas ($p < 0,05$). Na comparação entre os grupos, GL foi significativamente maior do que GC e GP a partir de quatro horas (Tabela 2).

Tabela 2. Valores da pressão exercida pelo filamento de Von Frey Digital na região plantar, em gramas, para o grupo controle (GC), grupo placebo (GP) e grupo laser (GL), nos diferentes momentos de avaliação

	GC	GP	GL
Pré-L	47,99±8,90	44,89±6,03	47,50±6,96
Pós-L	26,20±5,92 ^a	23,64±4,57 ^a	19,99±6,27 ^a
2 h	21,69±5,50 ^a	16,24±4,37 ^a	21,48±6,80 ^a
4 h	21,76±6,52 ^{a,b}	19,86±3,88 ^{a,b}	30,01±6,93 ^{a,c}
8 h	26,33±3,81 ^{a,b}	25,20±8,22 ^{a,b}	35,79±6,11 ^{a,c}
24 h	20,43±5,86 ^{a,b}	24,53±6,75 ^{a,b}	35,55±3,74 ^{a,c}
48 h	29,06±5,96 ^{a,b}	23,53±4,19 ^{a,b}	39,94±8,37 ^c

^aDiferença significativa ao comparar, dentro do grupo, com o momento Pré-Lesão;

^bdiferença significativa ao comparar dentro do mesmo momento de avaliação

GC e GP com GL; ^cdiferença significativa ao comparar, dentro do grupo, com o momento Pós-Lesão

Tabela 3. Valores da pressão exercida pelo filamento de Von Frey Digital, em gramas, sobre o tendão calcâneo, para o grupo controle (GC), grupo placebo (GP) e grupo laser (GL), nos diferentes momentos de avaliação

	GC	GP	GL
Pré-L	124,00±44,24	98,34±27,23	106,10±15,97
Pós-L	31,39±10,31 ^a	21,25±7,43 ^a	21,19±7,86 ^a
2 h	18,09±6,22 ^a	23,58±15,40 ^a	26,75±11,03 ^a
4 h	22,93±6,30 ^a	19,71±5,67 ^a	30,19±11,40 ^a
8 h	27,23±18,14 ^a	34,41±22,09 ^a	30,85±14,16 ^a
24 h	23,64±6,68 ^a	35,03±13,23 ^a	42,84±27,45 ^{a,b}
48 h	48,64±11,23 ^a	46,53±14,72 ^a	53,39±11,75 ^{a,b}

^aDiferença significativa ao comparar, dentro do grupo, com o momento Pré-Lesão;

^bdiferença significativa ao comparar, dentro do grupo, com o momento Pós-Lesão

Teste de pressão crescente nos tendões (filamento tendão)

Nas avaliações deste teste, para os três grupos, houve redução significativa do limiar de pressão ($p < 0,05$) ao comparar o momento pré-lesão aos demais. Apenas para GL houve aumento significativo em 24 e 48 horas ($p < 0,05$) ao ser relacionado com o momento pós-lesão. Na comparação entre grupos, não houve diferença significativa ($p > 0,05$) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Em um estudo semelhante a este, realizado com animais com sistema imune inalterado, foi realizado o mesmo modelo de trauma no tendão calcâneo e tratamento com laser de baixa potência,

com comprimento de onda semelhante. Nos resultados encontrados, verificou-se diminuição significativa de dor²¹. Assim, a presente pesquisa objetivou a verificação da ação do laser em animais imunossuprimidos.

O laser de baixa potência tem se mostrado eficaz para o tratamento de dor¹⁶, inclusive em lesões tendíneas, dentro do espectro do vermelho e também do infravermelho^{4,17}. Porém, ainda há controvérsias quanto à utilização deste método. Neste estudo, a dose de 2 J/cm² foi escolhida por ter sido verificado melhor resultado, para a diminuição de dor, após duas horas da irradiação por laser 670 nm²¹.

Quando os animais apresentam dor, os valores encontrados no TEP são maiores que dez segundos²³. Observamos

que a lesão realizada foi efetiva, por serem verificados nos GC e GP tempos de elevação da pata significativamente maiores após a lesão quando comparados à pré-lesão.

No grupo que recebeu a intervenção por laser, não houve diferenças significativas no TEP após 24 e 48 horas quando levada em conta a pré-lesão, ou seja, a diminuição apareceu antes nele do que para GC e GP, que tiveram diminuição apenas após 48 horas. Além disso, verificou-se decréscimo significativo de dor quando comparado à pós-lesão em 24 e 48 horas, sendo que para GP houve também tal diminuição apenas em 48 horas, e não ocorreu em GC. Desta forma, pode-se observar o efeito benéfico do laser para a redução da dor em atividades funcionais, como caminhar. Contudo, salienta-se que apesar de valores iniciais próximos daqueles considerados normais²³, GC e GL eram diferentes, o que foi mantido no momento pós-lesão e após quatro horas, mas nos períodos seguintes e também depois de duas horas, os grupos se tornaram semelhantes, confirmando melhora no tempo de elevação da marcha para o grupo tratado.

Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo com animais e lesão induzida por solução salina e carregenina, nos quais foram realizadas intervenções por laser de HeNe (632,8 nm), com 2,5 J/cm², e verificou-se efeito analgésico após sua aplicação²⁶. Ao contrário dos resultados verificados no presente estudo, Borato et al.²⁷ não observaram analgesia por laser, após 24 horas da indução da inflamação, em uma pesquisa que realizou lesão muscular por irritação química. A intervenção aconteceu por laser 808 nm, com doses de 20, 50 e 100 J/cm².

Nos resultados encontrados para o limiar de dor à pressão na face plantar, apenas em GL houve restauração dos valores iniciais ao comparar com 48 horas, e ao comparar com o momento pós-lesão o grupo registrou aumento significativo nos valores a partir de 4 horas, o que não foi encontrado nos outros. Ainda na comparação entre grupos, a partir de quatro horas após a lesão os resultados de GL eram significativamente maiores que os de GC e GP. Para o limiar de dor à pressão

sobre o tendão, não houve diferenças na comparação entre os grupos, mas, ao observar apenas GL, houve incremento significativo do limiar em 24 e 48 horas levando em conta o momento pós-lesão, fato novamente não observado para os demais. Tais resultados confirmaram a avaliação funcional, indicando que para o grupo tratado com laser de baixa potência, 670 nm, houve diminuição do quadro algíco.

Laakso e Cabot²⁸ verificaram resultados similares a este, com analgesia após a irradiação por laser de baixa potência, 780 nm, e dose de 2,5 J/cm², em patas de ratos inflamadas. Porém, demonstraram que a dose de 1 J/cm² não foi eficaz para promover analgesia. Bjordal et al.²⁹ observaram, em indivíduos com sintomas de dor e espessamento do tendão

calcâneo, que houve aumento do limiar de dor pelo crescimento significativo da pressão sobre o local, no grupo laser, 904 nm e dose de 5,4 J/cm², e diminuição no grupo placebo. Portanto, pode-se verificar que o laser, tanto no espectro visível quanto no invisível, é eficaz para reduzir a dor.

Não foram encontrados estudos que relacionassem animais imunossuprimidos com o tratamento a laser de baixa potência, por isso, utilizaram-se estudos com amostras de sistema imune inalterado. Foi possível verificar que a depressão do sistema imune dos animais não alterou a resposta dolorosa e analgésica frente à terapia com laser.

Pode-se constatar como limitações do presente estudo, que não foram

correlacionados os achados de dor, com alterações bioquímicas ou histológicas. Assim, futuras pesquisas podem relacionar estas variáveis, verificando as características das alterações. Outra limitação foi a não verificação da imunodepressão, prévia à lesão tendínea. Contudo, a literatura tem sido rica em demonstrar tal efeito para a Clotrimazol A ao longo dos últimos anos^{20,30,31}.

CONCLUSÃO

Com este estudo, pode-se concluir que o laser de baixa potência é eficaz para a redução da dor em ratos imunossuprimidos submetidos a trauma tendíneo.

REFERÊNCIAS

- Butler DL, Juncosa N, Dressler MR. Functional efficacy of tendon repair processes. *Annu Rev Biomed Eng.* 2004;6:303-29.
- Lin TW, Cardenas L, Soslowsky LJ. Biomechanics of tendon injury and repair. *J Biomech.* 2004;37(6):865-77.
- Gross MT. Chronic tendinitis: pathomechanics of injury, factors affecting the healing response, and treatment. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1992;16(6):248-61.
- Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg.* 2005;31(3):334-40.
- Bilate AMB. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações terapêuticas. *Temas de Reumatologia Clínica.* 2007;8(2):47-51.
- Enwonwu CO, Ritchie CS. Nutrition and inflammatory markers. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(1):70-3.
- Resende MA, Pereira LSM, Castro MSA. Proposta de um modelo teórico de intervenção fisioterapêutica no controle da dor e inflamação. *Fisioter Bras.* 2005;6(5):368-71.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001;413(6852):203-10.
- Jun Y, Yang HM. Modelando a interação entre sistema imunológico inato e bactérias estreptococos e estafilococos. *Tend Mat Apl Comput.* 2007;8(3):413-22.
- Bricks LF. Indicação de vacinas e imunoglobulinas em indivíduos que apresentam comprometimento da imunidade. *Rev Saúde Pública.* 1998;32(3):281-94.
- Eidam CL, Lopes AS, Oliveira OV. Prescrição de exercícios físicos para portadores do vírus HIV. *Rev Bras Ciênc e Mov.* 2005;13(3):81-8.
- Souza MHL, Elias DO. Valor prognóstico da acidose láctica durante a perfusão. *Rev Latinoamer Tecnol Extracorp.* 2006;13(3).
- Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther.* 2007;4:11.
- Geraldo JM, Alfenas RCG. Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica: evidências atuais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(6):951-67.
- Martin R. Low level laser therapy (LLLT) precipitates a complex set of physiological interactions at the cellular level that reduces acute inflammation, reduces pain, and accelerates tissue healing. *Pract Pain Manage.* 2003;3(6):20-5.
- Knappe V, Frank F, Rohde E. Principles of lasers and biophotonic effects. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(5):411-7.
- Carrinho PM, Renno AC, Koeke P, Salate AC, Parizotto NA, Vidal BC. Comparative study using 685-nm and 830-nm lasers in the tissue repair of tenotomized tendons in the mouse. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(6):754-8.
- Enwemeka CS, Reddy GK. The biological effects of laser therapy and other physical modalities on connective tissue repair processes. *Laser Therapy.* 2000;12:22-30.
- Arruda ERB, Rodrigues NC, Taciro C, Parizotto NA. Influência de diferentes comprimentos de onda da

Referências (cont.)

- laserterapia de baixa intensidade na regeneração tendínea do rato após tenotomia. *Rev Bras Fisioter.* 2007;11(4):283-8.
20. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions.* 1994;43(3-4):179-86.
21. Bertolini GRF, Silva TS, Ciena AP, Trindade DL. Efeitos do laser de baixa potência sobre a dor e edema no trauma tendíneo de ratos. *Rev Bras Med Esporte.* 2008;14(4):362-6.
22. Tonussi CR, Ferreira SH. Rat knee-joint carrageenin incapacitation test: an objective screen for central and peripheral analgesics. *Pain.* 1992;48(3):421-7.
23. Bressan E, Cunha FQ, Tonussi CR. Contribution of TNF α , IL-1 β and CINC-1 for articular incapacitation, edema and cell migration in a model of LPS-induced reactive arthritis. *Cytokine.* 2006;36(1-2):83-9.
24. Cunha TM, Verri Júnior WA, Vivancos GG, Moreira IF, Reis S, Parada CA, et al. An electronic pressure-meter nociception paw test for mice. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(3):401-7.
25. Beyreuther B, Callizot N, Stöhr T. Antinociceptive efficacy of lacosamide in the monosodium iodoacetate rat model for osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(1):R14.
26. Ferreira DM, Zângaro RA, Villaverde AB, Cury Y, Frigo L, Picolo G, et al. Analgesic effect of He-Ne (632.8 nm) low-level laser therapy on acute inflammatory pain. *Photomed Laser Surg.* 2005;23(2):177-81.
27. Borato E, Oliveira JJJ, Ciena AP, Bertolini GRF. Avaliação imediata da dor e edema em lesão muscular induzida por formalina e tratada com laser 808 nm. *Rev Bras Med Esporte.* 2008;14(5):446-9.
28. 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.
29. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Iversen VV. A randomised, placebo controlled trial of low level laser therapy for activated Achilles tendinitis with microdialysis measurement of peritendinous prostaglandin E₂ concentrations. *Br J Sports Med.* 2006;40(1):76-80.
30. Fritz WD, Swartz WM, Rose S, Futrell JW, Klein E. Limb allografts in rats immunosuppressed with cyclosporin A. *Ann Surg.* 1984;199(2):211-5.
31. Ho S, Clipstone N, Timmermann L, Northrop J, Graef I, Fiorentino D, et al. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;80(3):S40-5.
32. Santos RL, Gonçalves RT, Martins MA, Souza MMG. Influência dos imunossupressores no metabolismo ósseo e movimento dentário: revisão de literatura. *Rev Odonto Ciênc.* 2009;24(1):86-91.