

EFEITOS DA APLICAÇÃO DO *LASER* DIODO DE ARSENETO DE GÁLIO (AS-GA) NA OSTEOARTRITE EXPERIMENTAL EM COELHOS¹

Danielle Andreazzi Lobato²
Ricardo Junqueira Del Carlo²
Marlene Isabel Vargas Vitoria²
Betânia de Souza Monteiro²
Paloma Sayegh Arreguy Silva²
Denise Rodrigues Marchesi²
Brunna Nadur Del Carlo³

RESUMO

Foram avaliados os efeitos do *laser* a diodo de Arseneto de Gálio (As-Ga) aplicado no joelho de coelhos portadores de osteoartrite induzida pela aplicação intra-articular de carragenina. A avaliação clínica *in vivo* demonstrou diminuição dos sinais inflamatórios e da dor, permitindo melhor desempenho e maior amplitude de movimento do joelho dos coelhos tratados, em comparação aos dos animais não tratados. As avaliações macro e microscópica *post-mortem* evidenciaram processos degenerativos decorrentes da administração de carragenina em ambos os grupos, tratado com *laser* e não-tratado (controle). Os resultados permitiram inferir que o *laser* diminuiu os mediadores químicos, reduzindo a resposta inflamatória e lesões locais, inclusive a degradação dos glicosaminoglicanos. A análise histológica da membrana sinovial demonstrou a presença de células inflamatórias, distribuídas difusamente ou em focos, em maior intensidade nos grupos controle. A laserterapia retardou o caráter progressivo da osteoartrite induzida no joelho de coelhos.

Palavras-chave: laserterapia, osteoartrite, carragenina.

¹ Aceito para publicação em 26.10.2004.

² Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Veterinária. 36 570-000 Viçosa, MG.
E-mail: ricarlo@ufv.br

³ Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas (EFOA), MG.

ABSTRACT

GALLIUM ARSENATE (GA-AS) DIODO LASER ON EXPERIMENTAL OSTHEOARTHRITIS IN RABBITS

The aim of this study was to evaluate the effects of gallium arsenate (Ga-As) diode laser application on rabbits knees with osteoarthritis induced by intrarticular injection of carrageenan. Clinical evaluation *in vivo* showed that there was reduction in inflammatory signs and pain, with treated animals presenting a better performance and greater amplitude of movements, if compared with untreated animals. The degenerative processes resulting from the administration of carrageenan were evidenced in both groups by *post-mortem* gross and microscopic appearance in both treated and control groups, which allowed inferring that laser diminished the presence of chemical mediators, reducing the inflammatory response and local lesions, including the degradation of glycosaminoglycans. Histological analysis of the synovial membrane revealed the presence of inflammatory cells distributed diffusely or in foci, the intensity of which was higher in control groups. The progression rate of induced osteoarthritis was slowed down by lasertherapy.

Key words: Lasertherapy, osteoarthritis, carrageenan.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma condição degenerativa, de progressão lenta, que não se limita a alterações da cartilagem articular, afetando também a sinóvia, cápsula articular, osso subcondral, ligamentos, músculos e tendões (5, 21).

A aplicação intra-articular da carragenina é um método simples e rápido para a indução de OA, de fácil execução, reproduzível, de baixo custo, provoca somente efeitos locais, não é tóxica ao animal e estabelece quadro clínico macroscópico e histológico semelhante ao da doença de ocorrência natural (7, 14, 22). As aplicações repetidas mantêm resposta inflamatória uniforme, não causando agravamento com relação às respostas locais inflamatórias (3, 4, 14, 17).

A partir do final da década de 60, a laserterapia tem sido apontada como um método seguro e eficaz no tratamento de alterações musculoesqueléticas e dos tecidos moles. Os chamados 'soft-lasers' ou *lasers* de baixa energia, como o de Arseneto de Gálio (As-Ga), motivam controvérsias no meio científico, pois os efeitos bioestimulantes atribuídos por alguns pesquisadores são contestados por outros (8).

O *laser* exerce ação antiinflamatória, antiálgica, vasodilatadora, redutora de edemaciações e efeito regenerativo sobre os tecidos moles (12). Está indicado em lesões articulares, musculares, tendíneas, ligamentares e dérmicas, proporcionando regeneração tecidual, devido ao incremento metabólico, e redução de processos catabólicos (8).

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da aplicação do *laser* a diodo de Arseneto de Gálio (As-Ga) no joelho de coelhos portadores de osteoartrite experimental, por meio de exames clínicos macro e microscópicos *post-mortem*.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 30 coelhas da raça Nova Zelândia Branca, pesando de 3 a 4 kg e com idade entre seis e sete meses. Em todos os animais, após a sedação com acepromazina (0,2 mg/kg, IV), foi aplicado na articulação fêmoro-tíbio patelar direita 0,3 mL da carragenina a 1%, através de uma agulha 25 g, inserida lateralmente na região inferior da patela e em direção ao tendão suprapatelar, evitando-se, assim, lesão mecânica na cartilagem do platô tibial e do fêmur. Após cada aplicação, a articulação foi fletida e estendida durante um minuto, distribuindo a carragenina de maneira uniforme.

As coelhas foram distribuídas, aleatoriamente, em três grupos experimentais (GI, GII e GIII), cada um contendo dez animais, que foram submetidos à aplicação de *laser* diodo de arseneto de gálio (As-Ga)⁴, na dose de 3J/cm², durante 30 segundos, por ponto irradiado, na articulação fêmoro-tíbio patelar direita, diariamente, por dez dias (dez sessões), em cinco animais (GI-T); por 20 dias (20 sessões), em cinco (GII-T); e por 30 dias (30 sessões) em cinco (GIII-T)). Os outros cinco animais de cada grupo (15 no total) não receberam irradiação *laser* e constituíram o grupo controle (GI-C, GII-C e GIII-C).

Para permitir as aplicações de *laser* As-Ga, os animais foram colocados em decúbito lateral esquerdo, e a extremidade da ampola, em contato com a pele, foi posicionada de modo a incidir perpendicularmente na articulação. Os limites da área irradiada foram previamente identificados com um marcador à base de tinta, em quatro pontos, padronizando as aplicações.

A aplicação do *laser* iniciou-se quatro horas após a primeira injeção intra-articular, quando já estava presente a manifestação de sintomatologia osteoartrítica, sendo repetida diariamente até o sacrifício dos animais, de acordo com o número de sessões de cada grupo. A injeção intra-articular de carragenina foi realizada a cada quatro dias, até o total de seis aplicações, pois este intervalo determina resposta osteoartrítica prolongada com padrão uniforme de reação inflamatória, não causando agravamento com relação às respostas locais (14).

⁴ *Laser*® Infra-Red 904 (45 W de potência máxima e comprimento de onda de 904 nm) – KLD, Biosistemas Equipamentos Eletrônicos Ltda., São Paulo.

Diariamente foi avaliado o comportamento dos animais, a articulação fêmoro-tibiopatelar direita foi inspecionada e palpada, e a amplitude de movimento foi analisada.

Após o sacrifício dos animais com superdosagem anestésica, as articulações fêmoro-tibiopatelares foram dissecadas e as alterações macroscópicas anotadas (presença de edemaciações, hemorragias, e alterações do líquido sinovial (viscosidade, coloração e transparência); presença de fibrilações, fissuras, erosões e perda da cartilagem, com exposição do osso subcondral, e presença de osteófitos marginais).

Para exames histológicos, os côndilos foram coletados após corte sagital no sulco intercondilar femoral, e o platô tibial, após secção transversal proximal da tibia. As amostras foram processadas por técnicas rotineiras para histopatologia óssea, e os cortes histológicos foram corados por hematoxilina e eosina (HE) e safranina O e fast green (SF). Também foi coletada a membrana sinovial na região de transição com a cartilagem articular.

Os cortes histológicos foram avaliados à microscopia de luz, e as principais lesões foram avaliadas qualitativamente, por meio de pontuações para se determinar a degradação da cartilagem articular, segundo modelo proposto por Podworny et al.(14). A graduação foi obtida pelo somatório dos resultados, e o total máximo de 14 pontos indicou as alterações mais severas.

Foram relatadas as alterações do grau de sinovite, cuja avaliação qualitativa seguiu o modelo proposto por Podworny et al.(14). A graduação foi obtida pelo somatório dos resultados, tendo o total máximo de 11 pontos indiciado as alterações mais severas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os animais utilizados como controle em cada grupo (GI-C, GII-C e GIII-C, 10, 20 e 30 dias, respectivamente) apresentaram diminuição considerável da ingestão de alimentos, com redução de peso, quando comparados aos grupos tratados. Segundo pesquisadores (18, 19, 20) que trabalharam com modelos experimentais de osteoartrite, a dor em grau avançado, como foi observada, deve ser responsabilizada por isso.

Os animais dos grupos tratados manifestaram menor desconforto e sintomatologia dolorosa articular, o que deve ser imputado ao *laser* (6, 15). O seu efeito analgésico é atribuído à inibição da síntese de prostaglandinas, à estimulação da produção de endorfinas endógenas e, à modificação da condução elétrica celular, interrompendo a propagação da dor (6, 8, 15, 16).

As articulações dos animais tratados apresentaram redução do edema, observada pela inspeção e palpação, quando comparadas com as dos animais dos respectivos grupos-controle, que tiveram edemaciação e

aumento de temperatura local de forma progressiva. A capacidade do *laser*, de favorecer a absorção de edemas deve-se, principalmente, à sua ação vasodilatadora capilar (2, 6, 8, 16).

Durante a laserterapia, que durou cerca de dois minutos cada aplicação, as coelhas não apresentaram sinais de desconforto e permitiram a manipulação dos membros. A ausência de sensação dolorosa à aplicação é uma das principais vantagens da terapia e, nesta pesquisa, não somente este efeito facilitador foi evidenciado, mas, também o antiinflamatório (8).

As articulações dos animais utilizados como controle em cada grupo, ao contrário, apresentaram-se sensíveis, com as coelhas resistindo à manipulação, tendo comportamento agressivo e vocalização de forma progressiva em relação ao tempo, como observado em outras pesquisas (18, 19, 20).

A amplitude de movimentos foi reduzida em todas as articulações dos animais utilizados como controle em cada grupo, e crepitação com atrofia muscular estava evidente no GIII-C (30 dias). Resultados semelhantes foram demonstrados (19) e caracterizaram a forma progressiva da doença articular degenerativa. Nas coelhas tratadas, a redução da amplitude de movimento foi discreta, comparativamente à dos animais controle, que pode ser justificada pelos efeitos analgésico e antiinflamatório induzidos pelo *laser* e ao menor agravamento do processo degenerativo.

A avaliação macroscópica da articulação fêmoro-tíbiopatelar evidenciou processos degenerativos em ambos os grupos. Apesar de a aplicação repetida da carragenina não incrementar os danos articulares (3, 4, 14), pode-se justificar a progressividade da sintomatologia nos animais tratados e controle de ambos os grupos, por aspectos inerentes aos mecanismos fisiopatológicos da osteoartrite.

A pequena quantidade de líquido sinovial em todas as articulações avaliadas não permitiu análise laboratorial. Os resultados da análise macroscópica estão representados no Quadro 1.

QUADRO 1 – Frequência de achados macroscópicos no fluido sinovial, após osteoartrite experimental, em animais dos grupos controle e tratado com laser a diodo de As-Ga, por 10, 20 e 30 dias, na dose diária de 3J/cm²

Achados macroscópicos	10 dias (GI)		20 dias (GII)		30 dias (GIII)	
	Controle	Tratado	Controle	Tratado	Controle	Tratado
Coloração amarelada	3/5	0/5	3/5	1/5	4/5	0/5
Transparência	4/5	5/5	3/5	4/5	1/5	5/5
Viscosidade baixa	5/5	0/5	5/5	2/5	3/5	1/5
Viscosidade normal	0/5	5/5	0/5	3/5	0/5	4/5
Viscosidade alta	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5

Um animal do grupo controle apresentou discreta alteração na transparência do líquido sinovial aos 10 dias, enquanto aos 20 dias dois animais desse grupo apresentaram redução na transparência, com discreta turbidez, caracterizando a progressividade das lesões tanto no que diz respeito ao aspecto do líquido quanto à quantidade de animais afetados.

Aos 30 dias, quatro animais do grupo controle apresentaram aumento da quantidade de líquido que se encontrava amarelo-esbranquiçado, túrbido e com aparência similar ao pus. Experimentos (1) determinaram que a turbidez do fluido sinovial sugere aumento na contagem de células, ao passo que a mudança de cor indica hemorragia, caso esta se encontre avermelhada, ou reação inflamatória se amarelo-esbranquiçada. Isso pode ser explicado pelo maior afluxo de células mononucleares, confirmando processo inflamatório intra-articular e concomitante quadro de sinovite.

A turbidez aumentada foi relacionada (10, 14, 21) à presença de mediadores inflamatórios que aumentam a permeabilidade vascular e o metabolismo de sinoviócitos; conseqüentemente, o número de células e de proteínas aumentado resultou em turbidez.

A progressiva redução da viscosidade do líquido sinovial encontrada nas articulações dos animais utilizados como controle, nos três grupos, confirma o processo inflamatório intra-articular. Na inflamação, a quantidade e qualidade do líquido sinovial são rapidamente afetadas, podendo desenvolver efusão sinovial como resultado de um desequilíbrio entre a produção e a remoção do líquido (11).

Nos animais submetidos à laserterapia, nos três grupos (GI-T, GII-T e GIII-T, 10, 20 e 30 dias respectivamente), o líquido sinovial apresentou características próximas ao normal. Exceção ocorreu em dois coelhos do GII-T e em um do GIII-T, cuja redução da viscosidade pode ter sido decorrente da diminuição da concentração de ácido hialurônico, característica de um quadro de osteoartrite leve (9, 11). Deve ser considerado também que o *laser* atua aumentando a taxa de fagocitose que, associada ao seu efeito antiinflamatório, participa da manutenção das características do líquido sinovial (8).

Na avaliação macroscópica do fêmur foram observadas lesões na cartilagem articular, principalmente na região intercondilar e no côndilo medial, sugestivas de processo degenerativo de caráter progressivo (Quadro 2).

Aos dez dias, alterações macroscópicas, classificadas como precoces nas osteoartrites (14, 17), foram observadas nos animais do grupo controle e caracterizaram-se por hiperemia e erosões superficiais, e em apenas um animal por fissura da cartilagem e exposição do osso subcondral. Aos 20 e 30 dias, foi evidenciada progressividade das lesões, com perda da integridade superficial (fibrilações) e profunda da matriz cartilaginosa (fissuras). Em alguns animais do grupo controle as fissuras progrediram

até a perda de cartilagem em toda a sua espessura, com exposição do osso subcondral.

QUADRO 2 – Frequência de achados macroscópicos no fêmur de animais portadores de osteoartrite experimental, associada ou não ao tratamento com <i>laser</i> a diodo de As-Ga, aos 10, 20 e 30 dias, na dose diária de 3J/cm ²						
Achados macroscópicos	10 dias (GI)		20 dias (GII)		30 dias (GIII)	
	Controle	Tratado	Controle	Tratado	Controle	Tratado
Hiperemia	5/5	1/5	3/5	2/5	4/5	2/5
Fibrilação	0/5	0/5	1/5	1/5	0/5	0/5
Fissura	1/5	1/5	2/5	0/5	3/5	0/5
Erosão	4/5	2/5	4/5	0/5	3/5	2/5
Exposição do osso subcondral	1/5	0/5	2/5	0/5	2/5	1/5
Presença de osteófitos	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5

Aos 30 dias, a presença de osteófitos periarticulares em um animal utilizado como controle (GIII), associados à instabilidade articular, caracterizaram o caráter progressivo das lesões, podendo ser sinal de remodelação óssea. Ainda que estes osteófitos possam contribuir para a estabilidade, eles resultam em dor articular, pela sua intromissão na sinóvia e na interface com tecidos moles periarticulares (13).

Os animais tratados com *laser* apresentaram lesões discretas quando comparados aos respectivos controles. Apesar do caráter progressivo da osteoartrite induzida, as lesões macroscópicas observadas no GTIII (30 dias) caracterizam quadro menos grave quando comparadas ao GCI (10 dias). Na análise dos diferentes grupos tratados fica evidente a progressividade das lesões, com a macroscopia demonstrando maior gravidade aos 30 dias (GTIII) em relação ao GCI.

Mediadores como as citocinas, quando em grande quantidade na cartilagem articular, provocam liberação de enzimas proteolíticas (15), sendo o *laser* capaz de diminuir a presença deles. Além disso, o *laser* estimula a síntese de proteoglicanos e de colágeno, por mecanismos ainda não descritos, repondo parcialmente os que foram degradados enzimaticamente (16). Portanto, é possível inferir que o tratamento diminuiu a quantidade desses mediadores e enzimas, reduzindo as lesões locais. No grupo-controle, esses mediadores influenciaram negativamente o conteúdo de proteoglicanos, ácido hialurônico e colágeno, resultando nos achados macroscópicos observados.

Na tíbia, os achados macroscópicos na cartilagem articular caracterizaram lesões discretas, características da OA (Quadro 3), e localizaram-se, em todos os animais, na região do platô tibial lateral.

QUADRO 3 – Frequência de achados macroscópicos na tíbia de animais portadores de osteoartrite experimental, associada ou não ao tratamento com <i>laser</i> a diodo As-Ga, por 10, 20 e 30 dias, na dose diária de 3J/cm ²						
Achados macroscópicos	10 dias (GI)		20 dias (GII)		30 dias (GIII)	
	Controle	Tratado	Controle	Tratado	Controle	Tratado
Hiperemia	4/5	4/5	5/5	4/5	5/5	2/5
Erosão	2/5	0/5	0/5	1/5	2/5	0/5
Exposição osso subcondral	1/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5

A observância dessas lesões nesta região deve-se à maior rigidez e menor complacência da cartilagem no platô tibial lateral, indicando maior carga de peso, devido à atividade apresentada pelos coelhos, e, conseqüentemente, maior número de lesões por estresse mecânico (12, 14).

Assim como no fêmur, as lesões macroscópicas na tíbia caracterizaram OA mais grave e progressiva entre os animais dos grupos controle, em relação aos tratados. Tanto as alterações quanto o caráter progressivo da patologia foram semelhantes à osteoartrite de ocorrência natural.

As alterações histológicas, características de um processo osteoartítico, refletiram a reação inicial da cartilagem à carragenina, assim como a evolução do processo, e estão representadas, qualitativamente, nos Quadros 4 e 5.

QUADRO 4 – Pontuação das principais lesões observadas à microscopia de luz, referentes à degradação da cartilagem articular. Médias por grupo de animais, segundo Podworny (14)						
Achados microscópicos	10 dias (GI)		20 dias (GII)		30 dias (GIII)	
	Controle	Tratado	Controle	Tratado	Controle	Tratado
Estrutura	2	1	4	2	4	2
Células	3	0	1	1	3	2
Coloração por safranina O	2	1	3	1	3	2
Integridade barreira osteocondral	0	0	0	0	0	0
Escore	7	2	8	4	10	6

Aos dez dias, as alterações mais marcantes nos animais utilizados como controle (GCI) foram observadas na cartilagem articular, com a camada superficial irregular, apresentando sinais de inflamação pouco intensa e perda discreta da organização celular (Figura 1A). A cartilagem articular dos animais tratados por dez dias apresentava, na maioria das

vezes, camada superficial celularizada e os condrócitos de forma colunar, similar à cartilagem normal (Figura 1B). Foi também observada a presença de infiltrado inflamatório discreto em pequenas áreas focais.

QUADRO 5 – Pontuação das principais lesões observadas à microscopia de luz referentes ao grau de sinovite. Médias por grupo de animais, segundo Podworny (14).

Achados	10 dias (GI)		20 dias (GII)		30 dias (GIII)	
Inflamação	2	1	3	2	4	2
Necrose	1	0	1	1	1	1
Escore	5	2	7	5	9	6

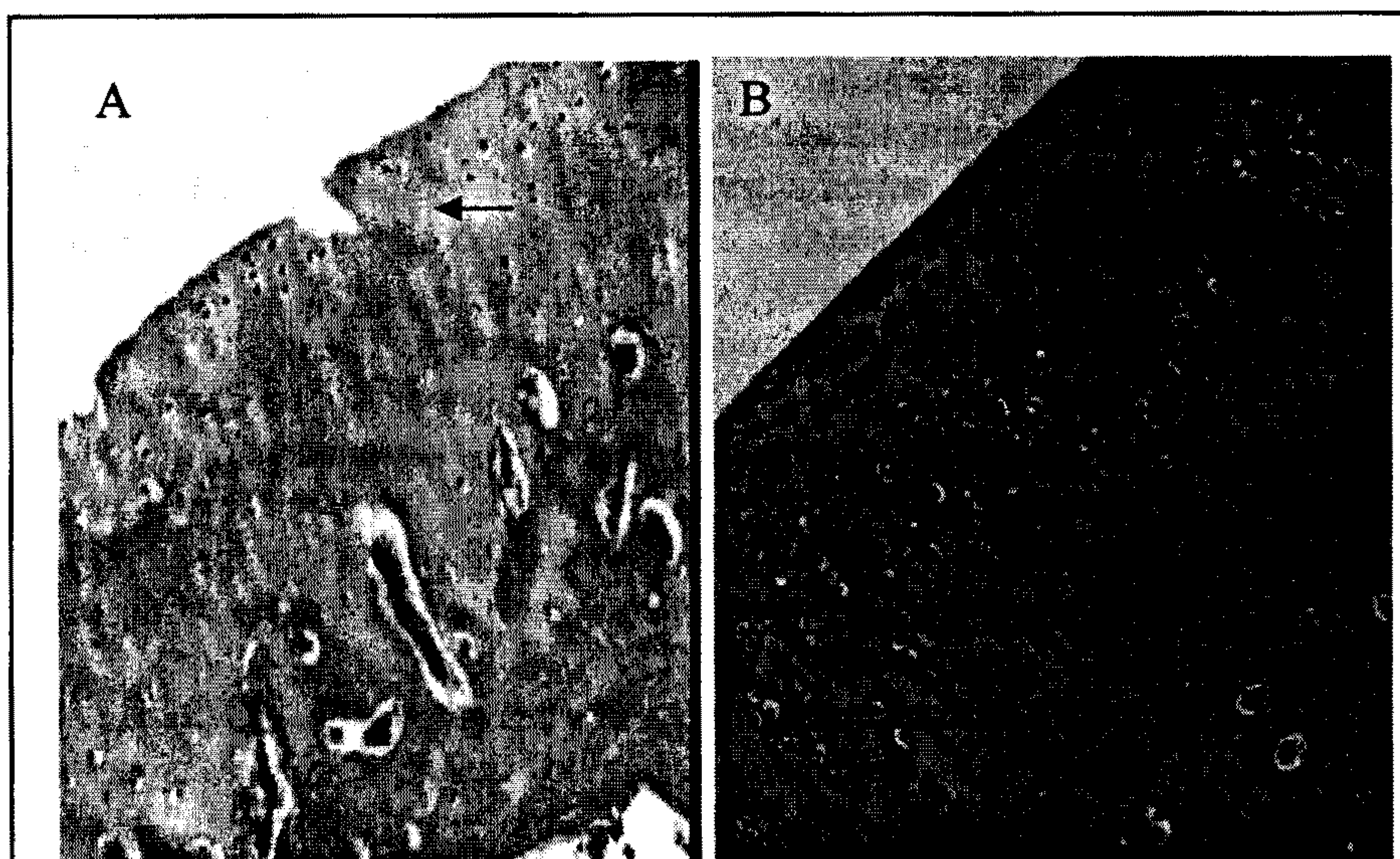


FIGURA 1 - Secções da cartilagem articular. A) Fissura (seta) perda discreta da organização celular em fêmur de animal do grupo-controle (GCI, HE, 100X). B) Camada superficial celularizada e organização celular similar à fisiológica em fêmur de animal do grupo tratado com laserterapia (GTI, HE, 333,3X).

Aos 20 dias, nos animais do grupo-controle, ocorreu evolução do processo inflamatório, que se tornou mais intenso, com exposição das fibrilas de colágeno (fibrilação), fissuras, aumento da hidratação da cartilagem (edemaciação) e hiper celularidade. No processo inflamatório induzido pela carragenina ocorre ruptura dos arranjos de proteoglicanos com aumento das metaloproteinases e da hidratação da cartilagem, determinando estes resultados (13, 14). Já o aumento no número de células (hiper celularidade) é determinado pela divisão dos condrócitos, nas zonas média e profunda, em resposta ao estresse anormal, como um mecanismo de defesa natural da cartilagem (10, 13).

Os achados histológicos, assim como os macroscópicos, demonstraram natureza progressiva da OA, sendo aos 20 dias (GTII) observadas fibrilações, desorganização celular focal e infiltrado focal pouco intenso e próximo ao observado no GCI, assim como pequenas e discretas áreas de necrose focais.

Aos 30 dias (GCIII) foi observado processo inflamatório intenso, caracterizado por polimorfonucleares, fissuras até o osso subcondral, desorganização celular, descontinuidade da cartilagem e hipocelularidade. A cartilagem articular apresentou acentuada hipocelularidade ou mesmo ausência celular na camada superficial, característica de necrose, caracterizando a fase avançada da osteoartrite.

Nesta época, nos animais tratados (GTIII) foi observada discreta evolução dos achados, sendo evidente o aumento do infiltrado inflamatório, com presença, em alguns animais, de agregados de linfócitos. Apesar disso, os condrócitos mantiveram a capacidade de proliferação e o aparecimento de clones celulares (Figura 2), associado ao aumento da densidade celular nas camadas média e profunda, demonstrou tentativa de reparação da superfície articular lesada. O *laser* provoca regeneração tecidual por incremento metabólico e redução de processos catabólicos, determinando hiperatividade dos condrócitos e aumento da síntese de proteoglicanos e de colágeno (2, 6, 12, 15).

Nos animais utilizados como controle, nos três grupos (GCI, GCII e GCIII) foi observada proliferação de tecido conjuntivo aderido e sobre a superfície articular, que tem sido denominado pânus ou tecido especial de granulação (10, 12), sendo um fenômeno freqüente nas osteoartrites. A formação de pânus deve-se à possibilidade de os condrócitos superficiais transformarem-se em fibroblastos, como resposta a alterações do ambiente celular, localizando-se principalmente nas áreas de inserção da membrana sinovial.

Na cartilagem articular dos animais dos grupos-controle foi observada perda gradativa de coloração por safranina O e *fast green*, que foi total no GCIII, caracterizando perda significativa e gradativa no conteúdo de glicosaminoglicanos, bem como o aspecto progressivo da OA. Nos grupos tratados a perda foi discreta, tendo o GTIII assemelhado-se aos

animais do GCI, sugerindo que os condrócitos foram ativos e sintetizaram os glicosaminoglicanos da matriz numa proporção maior, por incremento metabólico.

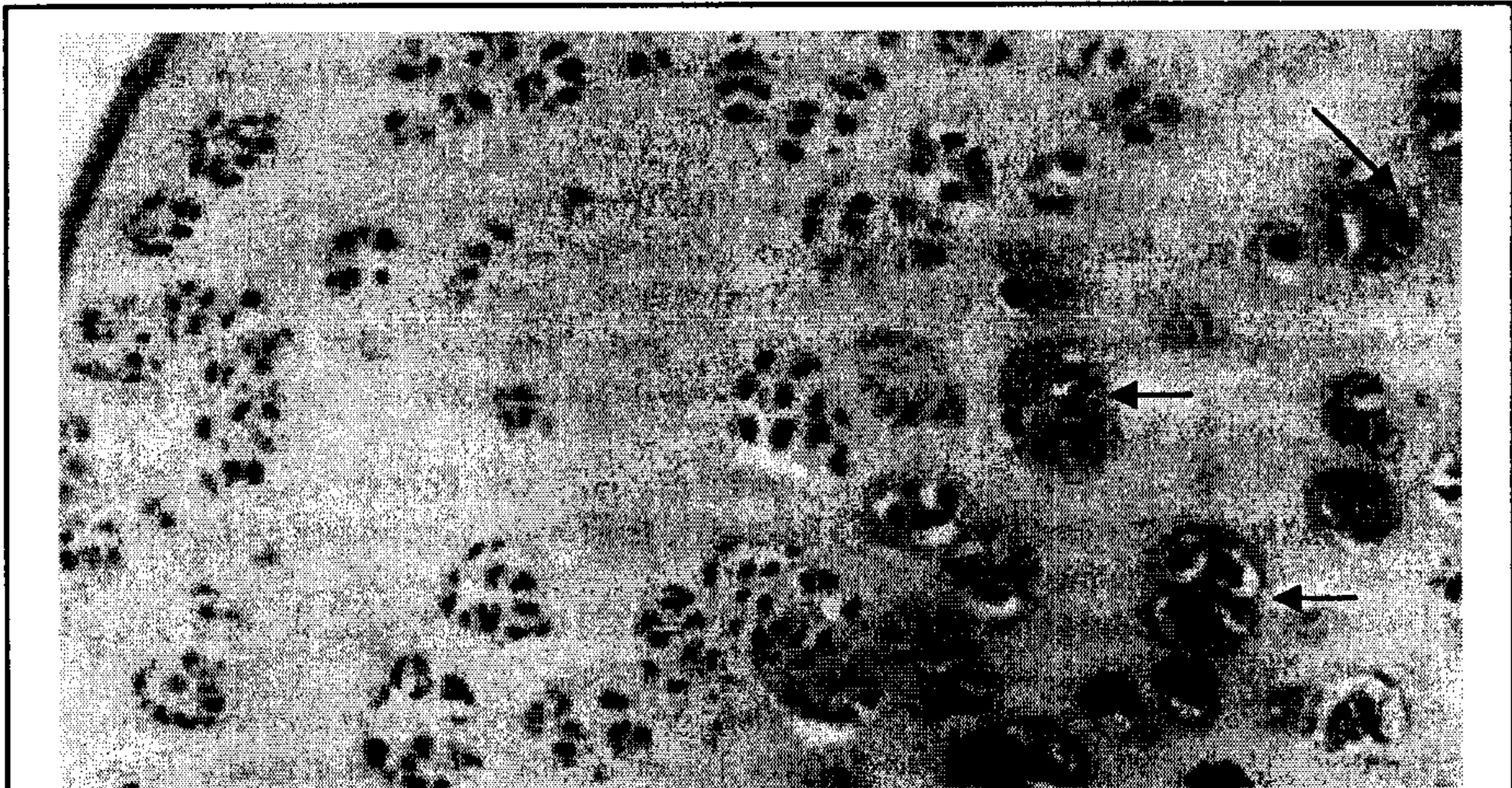


FIGURA 2 - Secções de cartilagem articular do fêmur de animal submetido a laserterapia (GTIII). Presença de clones celulares (setas). (safranina O; 285,7X).

A análise histológica da membrana sinovial demonstrou áreas de proliferação, com as vilosidades formando projeções papilares, sendo comum a presença de células inflamatórias distribuídas difusamente ou em focos. Em algumas áreas, estas células formaram aglomerados de linfócitos mimetizando nódulos linfóides, semelhantemente ao observado por Melo (10), e foram encontrados principalmente nos animais utilizados como controle aos 30 dias (GCIII).

CONCLUSÃO

O *laser* a diodo de Arseneto de Gálio (As-Ga) aplicado no joelho de coelhos portadores de osteoartrite experimental, por 10, 20 e 30 dias, na dose diária de 3J/cm², reduz e retarda os efeitos inflamatórios e degenerativos locais.

REFERÊNCIAS

1. BIASI, F.; RAHAL, S.C. & LOPES, R.S. Alterações no líquido sinovial do joelho de cães com osteoartrite induzida pelo modelo Pond e Nuki. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 53(5):563-67, 2001.
2. BROSSEAU, L.; WELCH, V. & WELLS, G. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *Journal of Rheumatology*, 27(8):1961-69, 2000.

3. GARDNER, D.L. Production of arthritis by the local injection of the mucopolysaccharide caragheenin. *Annals Rheumatic Disease*, 19:369-76, 1960.
4. GILLARD, G.C. & LOWTHER, D.A. Carrageenin-induced arthritis II- Effect of intraarticular carrageenin on the synthesis of proteoglycan in articular cartilage. *Arthritis and Rheumatism*, 19(5):918-22, 1976.
5. JOHNSTON, S.A. Osteoartrite: Fisiopatologia e expectativas relacionadas ao tratamento. *Top. Med. Vet. Anim. Comp.*, 3(2):16-25, 2001.
6. KOSACHENCO, B.G.; SCHIMITT, I. & FRATOCCHI, C.L.G. Avaliação clínico-funcional e radiológica dos efeitos da terapia laser arseneto de gálio na reparação de tecido ósseo em cães. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 17(2):79-84, 1995.
7. KRAAN, P.M.; VITTERS, E.L. & BEUNINGEN, H.M. Proteoglycan synthesis and osteophyte formation in "metabolically" and "mechanically" induced murine degenerative joint disease: an in-vivo autoradiographic study. *International Journal of Experimental Pathology*, 73(3):335-50, 1992.
8. LAMAS, M.C.S. Laser a diodo de Arseneto de Gálio (As-Ga) aplicado às fraturas do terço médio do rádio em cães. Belo Horizonte, Escola de Veterinária da UFMG, 1999. 46p. (Dissertação de mestrado).
9. LIPOWITZ, A.J. Degenerative joint disease. In: Slatter, D. *Textbook of small animal surgery*. Philadelphia, Saunders, 1993, v.2, cap. 143, p. 1921-27.
10. MELO, E.G. Sulfato de condroitina e hialuronato de sódio no tratamento da doença articular degenerativa em cães. Estudo Experimental. Belo Horizonte, Escola de Veterinária da UFMG, 2001. 50p. (Tese de doutorado).
11. ODDIS, C.V. New perspectives on osteoarthritis. *American Journal of Medicina*, 100(6), suppl 2A:10s-15s, 1996.
12. ORTIZ, M.C. Efeito do laser de baixa potência sobre o processo inflamatório articular de coelhos. São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UFSC, 2001. 72p. (Dissertação de mestrado).
13. PIERMATTEI, D.L. & FLO, G.L. *Manual de ortopedia e tratamento das fraturas dos pequenos animais*. São Paulo, Manole, 1999. p.
14. PODWORNÝ, N.V.; KANDEL, R.A. & RENLUND, R.C. Partial chondroprotective effect of zoledronate in a rabbit model of inflammatory arthritis. *Journal of Rheumatology*, 26(9):1972-82, 1999.
15. PUETT, D.W. & GRIFFIN, M.R. Published trials of nonmedicinal and noninvasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Annals of Internal Medicine*, 121(2):133-40, 1994.
16. RITSON, D.F. Lasers and Osteoarthritis. *Orthop.*, 16:541-42, 1993.
17. SANTER, V.; SRIRATANA, A. & LOWTHER, D.A. Carrageenin-Induced arthritis: a morphologic study of the development of inflammation in acute arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 13(2):160-68, 1983.
18. SLUKA, K.A.; BAILEY, K. & BOGUSH, J. Treatment with either high or low frequency TENS reduces the secondary hyperalgesia observed after injection of kaolin and carrageenan into the knee joint. *Pain*, 77(1):97-102, 1998.
19. SLUKA, K.A.; CHRISTY M.R. & PETERSON, W.L. Reduction of pain-related behaviors with either cold or heat treatment in an animal model of acute arthritis. *Archives of Physical Medicina Rehabilitation.*, 80(3):313-17, 1999.
20. SLUKA, K.A. & WESTLUND, K.N. Behavioral and immunohistochemical changes in an experimental arthritis model in rats. *Pain*, 55(3):367-77, 1993.
21. SOUZA JÚNIOR, P. Osteoartrite Canina. Prêmio de Pesquisa Waltham, 1999. 20p.
22. TROYER, H. Experimental models of osteoarthritis: a review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 11(3):362-74, 1982.