

<https://doi.org/10.33362/ries.v14i2.3372>

**Modelo de artrite reumatoide aguda tratada com exercício resistido e fotobiomodulação –  
*análise do músculo extensor longo dos dedos***

**Acute rheumatoid arthritis model treated with resistance exercise photobiomodulation –  
*analysis of the extensor digitorum longus muscle***

**Modelo de artritis reumatoide aguda tratada con ejercicio de resistencia y  
fotobiomodulación – *análisis del músculo extensor largo de los dedos***

Caroline Friedrich<sup>1</sup>  
Rafaela Rambo Bremm<sup>2</sup>  
Valéria Secco Carissimi<sup>3</sup>  
Adriano Polican Ciena<sup>4</sup>  
Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro<sup>5</sup>  
Gladson Ricardo Flor Bertolini<sup>6\*</sup>

Recebido em: 13 dez. 2023  
Aceito em: 01 out. 2024

**RESUMO:** A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune e sistêmica, caracterizada por destruição progressiva de estruturas articulares e extra articulares. O tratamento não medicamentoso envolve diversas terapias, mas, há lacunas com relação à associação delas, bem como o aparecimento de alterações em estruturas próximas à articulação acometida. Assim, o estudo analisou os efeitos da associação do exercício físico resistido e da fotobiomodulação no músculo extensor longo dos dedos (EDL) de ratos Wistar com modelo de AR experimental de forma aguda. A amostra foi composta por 40 ratos, separados aleatoriamente em oito grupos (n=5): controle (GC), artrite (GA), controle laser (GCL), controle exercício (GCE), controle laser e exercício (CLE), artrite laser (GAL), artrite exercício (GAE) e artrite laser e exercício (GALE). Nos grupos AR, a artrite foi induzida pela aplicação de Adjuvante Completo de Freund (CFA). Logo confirmada a indução da AR, o

<sup>1</sup> Fisioterapeuta. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6778-7723>. E-mail: carolinefriedrich\_@hotmail.com

<sup>2</sup> Fisioterapeuta. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1195-2053>. E-mail: rafaela.bremm@gmail.com

<sup>3</sup> Fisioterapeuta. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7849-7617>. E-mail: valeriascarissimi@gmail.com.

<sup>4</sup> Doutor. Universidade Estadual Paulista (UNESP). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2912-3376>. E-mail: adriano.ciena@unesp.br.

<sup>5</sup> Doutora. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5174-7399>. E-mail: lucineia.cr@gmail.com.

<sup>6\*</sup> Doutor. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0565-2019>. E-mail: gladsonricardo@gmail.com. Autor para correspondência.

tratamento com exercício resistido em escada e de fotobiomodulação foram realizados em dias alternados ao longo de uma semana. Após a eutanásia, o EDL foi coletado e processado para análises histomorfométricas e os dados obtidos foram analisados no programa SPSS 20.0 com modelos lineares generalizados, com significância de  $p < 0,05$ . A análise histomorfométrica do EDL não mostrou diferença significativa entre nenhum dos grupos nos diâmetros e área das fibras musculares. Dessa forma, evidenciou-se que a indução da artrite aguda não promoveu repercussões nos parâmetros histomorfométricos do músculo EDL, provavelmente devido ao tempo insuficiente de indução da AR aguda e do músculo não ser periarticular.

**Palavras-chave:** Terapia a laser. Terapia com luz de baixa intensidade. Doenças reumáticas. Terapia por exercício.

**ABSTRACT:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune, systemic inflammatory disease characterized by progressive destruction of joint and extra-joint structures. Non-drug treatment involves various therapies, but there are gaps regarding their combination, as well as the appearance of alterations in structures close to the affected joint. The study therefore analyzed the effects of the combination of resistance exercise and photobiomodulation on the extensor digitorum longus (EDL) muscle of Wistar rats with an acute model of experimental RA. The sample consisted of 40 rats, randomly separated into eight groups ( $n=5$ ): control (CG), arthritis (AG), laser control (LC), exercise control (ECC), laser and exercise control (LEC), laser arthritis (LAG), exercise arthritis (EAG) and laser and exercise arthritis (LEAG). In the RA groups, arthritis was induced by the application of Complete Freund's Adjuvant (CFA). Once RA induction was confirmed, treatment with resistance exercise on stairs and photobiomodulation were carried out every other day for a week. After euthanasia, the EDL was collected and processed for histomorphometric analysis and the data obtained was analyzed using SPSS 20.0 with generalized linear models, with a significance level of  $p < 0.05$ . The histomorphometric analysis of the EDL showed no significant difference between any of the groups in the diameters and area of the muscle fibers. This showed that the induction of acute arthritis had no repercussions on the histomorphometric parameters of the EDL muscle, probably due to the insufficient time taken to induce acute RA and the fact that the muscle was not periarticular.

**Keywords:** Laser therapy. Low-level light therapy. Rheumatic diseases. Exercise therapy.

**RESUMEN:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune y sistémica caracterizada por la destrucción progresiva de estructuras articulares y extraarticulares. El tratamiento no farmacológico incluye diversas terapias, pero existen lagunas en cuanto a su combinación, así como a la aparición de alteraciones en estructuras próximas a la articulación afectada. Este estudio analizó los efectos de la combinación de ejercicio de resistencia y fotobiomodulación en el músculo extensor digitorum longus (EDL) de ratas Wistar con un modelo agudo de AR experimental. La muestra consistió en 40 ratas, separadas aleatoriamente en ocho grupos ( $n=5$ ): control (CG), artritis (AG), control láser (LC), control ejercicio (ECC), control láser y ejercicio (LEC), artritis láser (LAG), artritis ejercicio (EAG) y artritis láser y ejercicio (LEAG). En los grupos de AR, la artritis se indujo mediante la aplicación de adyuvante completo de Freund (CFA). Una vez confirmada la inducción de la AR, se llevó a cabo un tratamiento con ejercicio de resistencia en escaleras y fotobiomodulación en días alternos a lo largo de una semana. Tras la eutanasia, se recogió y procesó la EDL para su

análisis histomorfométrico y los datos obtenidos se analizaron mediante el programa SPSS 20.0 con modelos lineales generalizados, con un nivel de significación de  $p < 0,05$ . El análisis histomorfométrico de la EDL no mostró diferencias significativas entre ninguno de los grupos en cuanto al diámetro y el área de las fibras musculares. Esto demostró que la inducción de la artritis aguda no tuvo repercusiones en los parámetros histomorfométricos del músculo EDL, probablemente debido al tiempo insuficiente empleado para inducir la AR aguda y al hecho de que el músculo no era periarticular

**Palabras clave:** Terapia láser. Terapia de luz de baja intensidad. Enfermedades reumáticas. Terapia de ejercicio.

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune e sistêmica, caracterizada por destruição progressiva de estruturas articulares e extra articulares (Jang; Kwon; Lee, 2022; Smolen; Aletaha; McInnes, 2016). Sua etiologia não é definida, entretanto pode estar associada a fatores de risco como aspectos genéticos, ambientais, hormonais e estilo de vida (Nakken *et al.*, 2017). Acomete aproximadamente 1% da população, sendo a maior parte do sexo feminino e com incidência aumentada nas faixas etárias mais avançadas, na média de 40 a 59 anos (Almeida; Almeida; Bertolo, 2014).

Dentre as manifestações clínicas da AR estão aumento de temperatura, sinovite com edema e mobilidade articular reduzida. Essas características são observadas principalmente nas articulações sinoviais de grande mobilidade, como no caso do joelho, tornozelo e metacarpofalangeanas (Buch; Eyre; McGonagle, 2021; Townsend, 2014). O comprometimento das estruturas articulares resulta em dor e imobilidade e, conseqüentemente, perda de massa muscular, ademais, o aumento da ativação de proteases lisossomais autofágicas envolvidas na degradação do músculo esquelético contribui para a sarcopenia (Dao *et al.*, 2021; Lecker *et al.*, 2004; Liao *et al.*, 2022; Tournadre *et al.*, 2019). Assim, a AR promove o declínio das funções físicas, dificultando as atividades de vida diárias (AVDs), além de afetar o âmbito socioeconômico, devido ao alto custo com medicamentos e afetar as atividades laborais (Mota *et al.*, 2011).

Na prática clínica, a terapia padrão para o tratamento da AR é a medicamentosa, a qual inclui drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD), anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) e glicocorticóides com o intuito de reduzir a hiperatividade do sistema imune e auxiliar no controle da dor (Bhamidipati; Wei, 2022; Tan; Buch, 2022). Contudo, além

do custo elevado, esses medicamentos causam efeitos adversos, como insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes mellitus, distúrbios gastrointestinais, entre outros (Bijlsma; Jacobs; Buttgereit, 2015). Dessa forma, estudos recentes buscam modelos terapêuticos com menos efeitos colaterais, entre eles a fotobiomodulação e a prática de exercícios físicos (Neves *et al.*, 2020; Retameiro *et al.*, 2022).

A fotobiomodulação pode ser realizada por meio de aparelhos laser de baixa potência, sendo que Laser é um acrônimo para Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, ou Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação (Gupta *et al.*, 2020). No desenvolvimento da AR, os mediadores químicos (histamina, prostaglandinas, leucotrienos e interleucinas) estimulam a migração das células inflamatórias (neutrófilos, linfócitos, monócitos/macrófagos) para o tecido-alvo, onde essas se ligam a receptores endoteliais, estimulando a resposta inflamatória. O laser de baixa potência atua na diminuição ou inibição destes mediadores inflamatórios, além de aumentar a produção de ATP e a eficácia da bomba de sódio e potássio, importantes para o equilíbrio e reparação dos tecidos (Albertini *et al.*, 2007; Glass, 2021; Rhee *et al.*, 2019).

Além disso, o exercício físico resistido realizado de forma controlada traz diversos benefícios, como o aumento de equilíbrio, resistência e força óssea, muscular e articular (Lange *et al.*, 2019), por meio do estresse estimula osteoblastos, responsáveis pela formação óssea, aumentar o metabolismo da cartilagem, inibir fatores pró-inflamatórios (Beckwée *et al.*, 2013) e manter ou aumentar o trofismo do tecido muscular (Lovison *et al.*, 2018). Assim, contribui para o controle da inflamação nos componentes articulares e consequentemente extra articulares, aumento da mobilidade e flexibilidade e controle da dor (Beckwée *et al.*, 2013; Lovison *et al.*, 2018).

Apesar dos benefícios do laser de baixa potência e do exercício resistido em tecidos periarticulares (Neves *et al.*, 2020; Retameiro *et al.*, 2022), existem lacunas quanto aos efeitos da associação das duas modalidades terapêuticas em estruturas extra articulares, como no caso do músculo extensor longo dos dedos. Sendo assim, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar os efeitos do laser de baixa potência e do exercício resistido, isolados e em associação, na histomorfometria do músculo extensor longo dos dedos de ratos submetidos a um modelo de AR.

## METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma pesquisa de caráter experimental e quantitativa, aprovada pelo Comitê de Ética para Uso Animal (CEUA – 19-19) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

A amostra foi composta por 40 ratos machos Wistar, com idade de 15 semanas. Os animais foram mantidos em caixas plásticas de polipropileno, com acesso à água e ração *ad libitum*, temperatura controlada a  $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  e fotoperíodo de 12 horas claro/escuro. Os ratos foram separados aleatoriamente em oito grupos ( $n=5$ ), sendo: Grupo Controle (GC); Grupo Artrite (GA); Grupo Controle Laser (GCL); Grupo Controle Exercício (GCE); Grupo Controle Laser e Exercício (GCLE); Grupo Artrite Laser (GAL); Grupo Artrite Exercício (GAE) e Grupo Artrite Laser e Exercício (GALE).

O modelo de AR foi induzido por meio de uma injeção intradérmica pré-sensibilizante na base da cauda dos animais dos grupos GA, GAL, GAE e GALE, com 50  $\mu\text{L}$  de CFA (0,5 mg/mL) de *Mycobacterium butyrycum*. Após sete dias, os mesmos animais receberam uma injeção intra-articular com 50  $\mu\text{L}$  (0,5 mg/mL) de CFA *Mycobacterium butyrycum*, na articulação tibiofemoral direita. Nos grupos GC, GCL, GCE e GCLE foram administradas injeções de solução salina (cloreto de sódio 0,9%).

Nos grupos GCE, GAE, GCLE e GALE, o tratamento foi realizado com exercício resistido em uma escada vertical de madeira, composta por 67 degraus com altura de 1,18m, largura de 20,5cm e inclinação de  $60^{\circ}$ . No topo da escada, foi colocada uma caixa de madeira (20x20cm), na qual os animais descansavam por 60 segundos entre as séries. O tratamento iniciou 24 horas após a injeção intra-articular, com 100g de sobrecarga acoplada à cauda. Os animais realizaram quatro séries de cinco subidas na escada, completando sete dias de tratamento intercalado.

Nos grupos GCL, GAL, GCLE e GALE, os animais foram submetidos a sessões de laserterapia com o Laserpulse Ibramed® no membro pélvico direito em 3 pontos: anterior à patela, face medial da articulação tibiofemoral e posterior na região poplíteia. Foram adotados os parâmetros de comprimento de onda de 660nm, 30mW de potência, área do ponto de  $0,06\text{cm}^2$ , densidade de energia de  $5\text{J}/\text{cm}^2$ , 10 segundos por ponto e energia total de 0,003J por ponto. Os demais grupos receberam o contato da caneta, mas sem a emissão de radiação.

Completando sete dias de tratamento os animais 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). Os músculos extensores longos dos dedos do membro pélvico direito foram coletados e fixados por 24 horas em Metacarn, sendo acondicionadas em álcool 70%. As peças foram desidratadas em uma série ascendente de álcoois (70%, 80%, 90%, 100% I, 100%II e 100%III), diafanizadas através do álcool n-butílico I, II e III e emblocadas em parafina histológica. Posteriormente, foi realizada a microtomia, obtendo-se cortes sagitais de 7 µm em micrótomo Olympus® R CUT 4055. As lâminas foram coradas em hematoxilina e eosina para fotodocumentação e análise histomorfométricas do diâmetro menor, diâmetro maior e área das fibras musculares no programa Image ProPlus®.

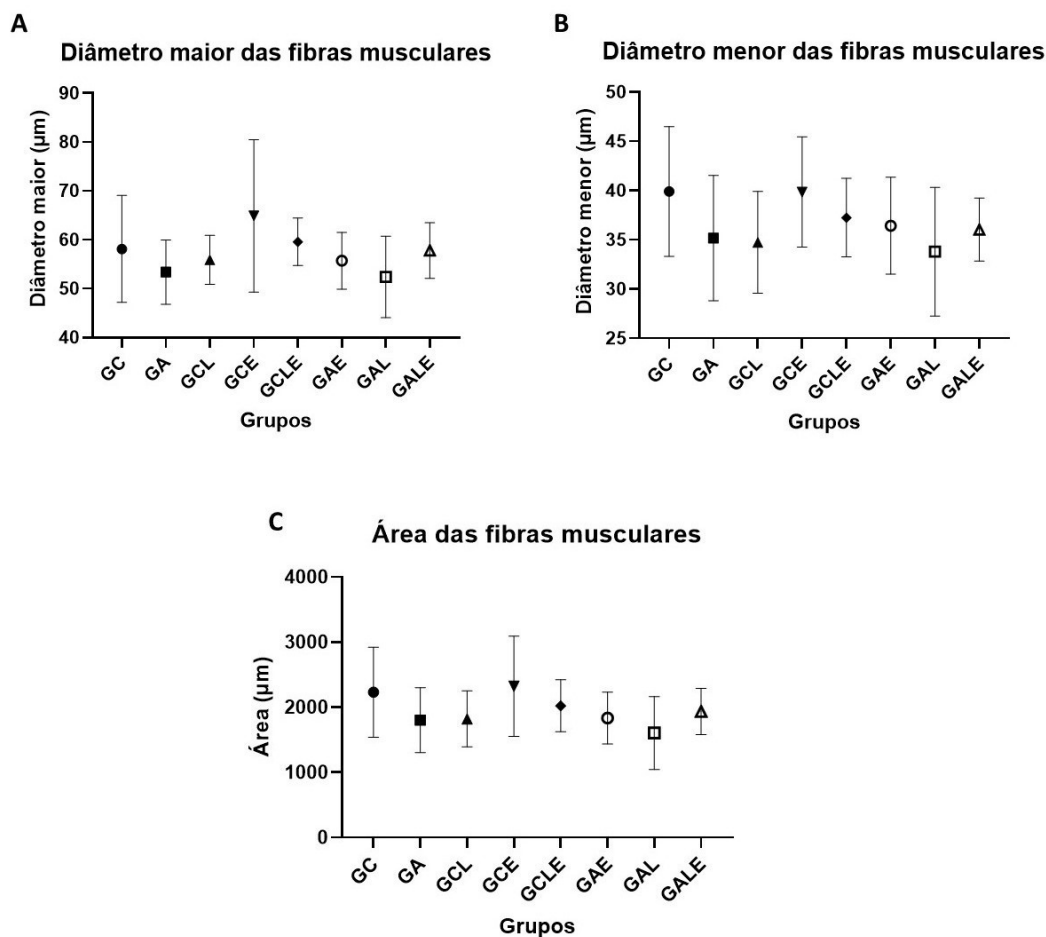
Os dados foram plotados no Excel® e, posteriormente analisados no programa SPSS 20.0, por modelos lineares generalizados, com nível de significância de 5%.

## **RESULTADOS**

A análise histomorfométrica do músculo EDL não mostrou diferença significativa entre os grupos no diâmetro maior e menor e área das fibras musculares (Figura 1A, 1B e 1C). No entanto, foi possível observar que houve redução desses 3 parâmetros no GA, com relação ao GC. Além disso, com relação aos grupos tratados, o GALE apresentou os resultados mais próximos ao grupo GC para essas variáveis, seguido do GAE (Figura 1).

Na análise histomorfológica do tecido muscular do EDL também não houve grandes diferenças (Figura 2). Os fascículos estavam organizados pelo perimísio, no qual o tecido conjuntivo apresentava arranjo normal, as fibras musculares com formato poligonal, núcleos periféricos subsarcolemal. No entanto, nos grupos GA, GAL e GAE (Figuras 2B, 2D e 2F), as fibras musculares apresentaram aparente redução de área e uma maior densidade de fibras no campo visual. Também não foram identificados sinais de células inflamatórias ou grandes danos nos grupos AR, tampouco nos tratamentos.

**Figura 1** - Análise histomorfométrica das fibras musculares. Em: A) Diâmetro maior das fibras musculares; B) Diâmetro menor das fibras musculares; C) Área das fibras musculares.



**Nota:** GC (grupo controle), GA (grupo artrite), GCL (grupo controle laser), GCE (grupo controle exercício), GCLE (grupo controle laser e exercício), GAE (grupo artrite exercício), GAL (grupo artrite laser) e GALE (grupo artrite laser e exercício).

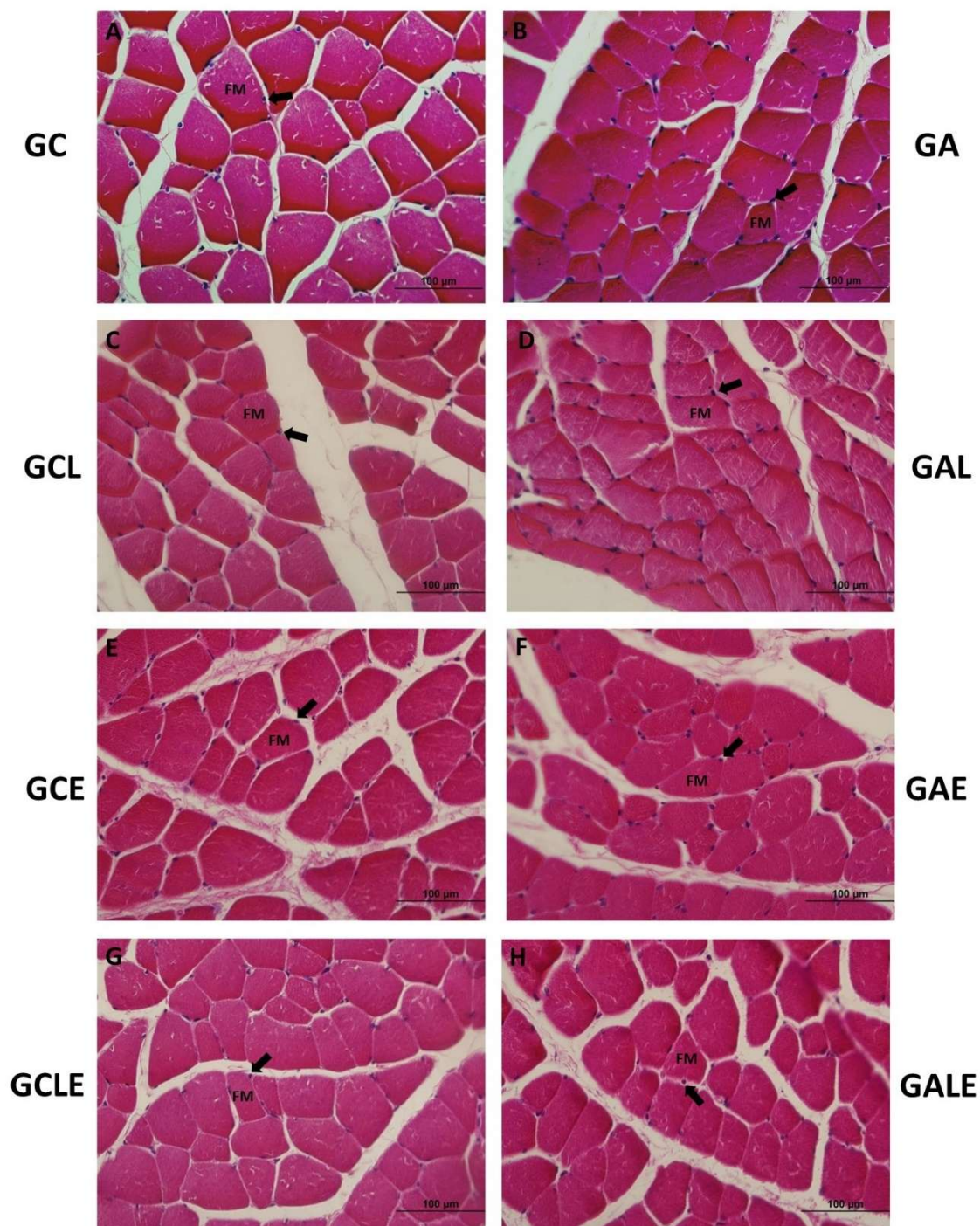
**Fonte:** Dados da pesquisa (2023).

## DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou os efeitos da terapia associada e isolada do laser de baixa potência e exercícios físicos em um modelo de AR, porém, não foram observadas alterações significativas do modelo sobre o músculo extensor longo dos dedos, bem como das terapias.



**Figura 2** - Fotomicrografias do músculo extensor longo dos dedos de ratos Wistar em corte sagital e com coloração em hematoxilina e eosina.



**Nota:** A: grupo controle (GC); B: grupo artrite (GA); C: grupo controle laser (GCL); D: grupo artrite laser (GAL); E: grupo controle exercício (GCE); F: grupo artrite exercício (GAE); G: grupo controle laser e exercício (GCLE); H: grupo artrite laser e exercício (GALE). Estão indicados: fibra muscular (FM) e núcleo (seta).

**Fonte:** Dados da pesquisa (2023).



A AR afeta, em sua maioria, articulações sinoviais e estruturas periarticulares, como ossos e músculos, conferindo a propriedade de injúria sistêmica. Dentre as manifestações, estão o acúmulo de grande quantidade de células inflamatórias e citocinas, que promovem a degradação dos tecidos, iniciando pela membrana sinovial (Meinecke *et al.*, 2005). Também ocorre aumento dos níveis de fatores de crescimento, causando eventos como angiogênese e hiperplasia celular, que resultam em um processo inflamatório crônico com formação de infiltrado linfocitário, e com a progressão da AR, pode ocorrer destruição articular, edema, dor, incapacidade, deformidades e erosões ósseas (Komatsu; Takayanagi, 2022; Shim; Stavre; Gravallesse, 2018).

No presente estudo, o modelo de AR foi induzido por meio da injeção de CFA, o qual promove repercussões inflamatórias articulares e periarticulares semelhantes às da doença, incluindo as alterações histopatológicas e nociceptivas (Banji *et al.*, 2011; Okuda *et al.*, 2012).

A fisioterapia comumente utiliza o laser de baixa potência a fim de estimular a regeneração tecidual e, com isso, acelerar a recuperação funcional, o que já foi observado neste modelo de AR (Neves *et al.*, 2020; Retameiro *et al.*, 2022). Segundo Shimomura *et al.* (2018), o exercício físico resistido, reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias e diminui a destruição da cartilagem e estruturas adjacentes. Porém, tais efeitos não foram encontrados no presente estudo, uma hipótese é pelo ELD não ter uma ação direta sobre a articulação do joelho, e assim não ter sido muito afetado.

Além disso, as alterações musculares resultantes do quadro artrítico, segundo Baker *et al.* (2014) ocorre redução da massa magra relacionada à destruição articular. Isso porque a inflamação articular causa mudanças parácrinas, as quais, associadas à inatividade física favorecida pelo quadro algico, promovem alterações no tecido muscular a longo prazo (Cojocar *et al.*, 2010; Huffman *et al.*, 2017; Stavropoulos-Kalinoglou, 2014). A inobservância de alterações musculares induzidas pela artrite no presente estudo provavelmente se deve ao fato de que o modelo foi induzido de maneira aguda, com apenas 7 dias de progressão da doença. Isso porque a injeção de CFA é realizada de maneira intra-articular, e as repercussões musculares são secundárias e dependentes da progressão da doença. Dessa forma, o curto período de ação da AR pode ter sido insuficiente para gerar repercussões deletérias, como atrofia, remodelação e infiltrado inflamatório no EDL.

Costa *et al.* (2021) induziram a AR de maneira crônica em modelos animais e, após três semanas, encontraram alterações nos parâmetros histomorfométricos do músculo EDL e a ocorrência de um quadro de atrofia muscular. Kannus *et al.* (1998) afirmam que os efeitos musculares deletérios advindos da imobilização, como a proliferação do tecido conjuntivo e a atrofia muscular, podem ocorrer somente após duas a três semanas de imobilização de um membro. Esse dado reforça a hipótese de que a indução da artrite por períodos agudos (apenas uma semana) pode ser insuficiente para causar a atrofia das fibras musculares, pois o período de inatividade física foi demasiado curto.

Não foi possível observar alterações decorrentes da AR no músculo EDL nesse estudo, pois os diâmetros e a área das fibras musculares não apresentaram diferença estatística com relação aos outros grupos. E os grupos de tratamento com laser e exercício também não apresentaram resultados significativos, indicando a inexistência de efeitos positivos, mas, também deletérios. Apesar disso, as análises nesse estudo mostraram tendência, entre os grupos tratados, de maior semelhança do GC com o grupo GALE, seguido do grupo GAE. Ao verificar a literatura existente e a tendência dos grupos nesse estudo, é possível que os tratamentos laser e exercício tenham maior eficácia combinados, sendo que, isoladamente, o exercício resistido pode ser mais eficaz do que o laser, o que pode ser relevante clinicamente. Porém, são necessários mais estudos para confirmar ou refutar a hipótese. Entende-se como a principal limitação deste estudo o curto tempo do experimento, pois, as alterações extra-articulares podem demorar para ocorrer, assim, também se sugere que novos estudos possam realizar o experimento em longos períodos.

## CONCLUSÃO

Evidenciou-se que a indução da artrite aguda não promoveu efeitos nos parâmetros histomorfológicos do músculo EDL. Dessa forma, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos analisados, não sendo possível aferir os efeitos terapêuticos.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

**Conceituação:** Friedrich, C.; Bremm, R. R.; Carissimi, V. S.; Ciena, A. P.; Ribeiro, L. F. C.; Bertolini, G. R. F. **Curadoria de dados:** Friedrich, C.; Bremm, R. R.; Carissimi, V. S.; Ciena, A. P.; Ribeiro, L. F. C.; Bertolini, G. R. F. **Análise formal:** Bertolini, G. R. F. **Aquisição de**

**financiamento:** Ciena, A. P.; Ribeiro, L. F. C.; Bertolini, G. R. F. **Investigação:** Friedrich, C.; Bremm, R. R.; Carissimi, V. S. **Metodologia:** Friedrich, C.; Bremm, R. R.; Carissimi, V. S.; Ciena, A. P.; Ribeiro, L. F. C.; Bertolini, G. R. F. **Administração do projeto:** Bertolini, G. R. F. **Recursos:** Ribeiro, L. F. C.; Bertolini, G. R. F. **Supervisão:** Ciena, A. P.; Ribeiro, L. F. C.; Bertolini, G. R. F. **Escrita (rascunho original):** Friedrich, C.; Bremm, R. R.; Carissimi, V. S. **Escrita (revisão e edição):** Ciena, A. P.; Ribeiro, L. F. C.; Bertolini, G. R. F.

#### CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

#### DECLARAÇÃO DE IA GENERATIVA NA ESCRITA CIENTÍFICA

Os autores declaram o uso do software DeepL para auxílio na tradução do abstract e resumen.

#### REFERÊNCIAS

ALBERTINI, R. *et al.* Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (LLLT) with two different red wavelengths (660 nm and 684 nm) in carrageenan-induced rat paw edema. **Journal of Photochemistry and Photobiology. B: Biology**, v. 89, n. 1, p. 50–55, 2007.

ALMEIDA, Maria do Socorro Teixeira Moreira; ALMEIDA, João Vicente Moreira; BERTOLO, Manoel Barros. Características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no Piauí, Brasil – avaliação de 98 pacientes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 5, p. 360–365, set. 2014.

BAKER, Joshua F. *et al.* Deficits in muscle mass, muscle density, and modified associations with fat in rheumatoid arthritis. **Arthritis Care and Research**, v. 66, n. 11, p. 1612–1618, 1 nov. 2014.

BANJI, David *et al.* Synergistic activity of curcumin with methotrexate in ameliorating Freund's Complete Adjuvant induced arthritis with reduced hepatotoxicity in experimental animals. **European Journal of Pharmacology**, v. 668, n. 1–2, p. 293–298, 1 out. 2011.

BECKWÉE, David *et al.* Osteoarthritis of the knee: Why does exercise work? A qualitative study of the literature. **Ageing Research Reviews**, v. 12, n. 1, p. 226–236, jan. 2013.

BHAMIDIPATI, Kartik; WEI, Kevin. Precision medicine in rheumatoid arthritis. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, v. 36, n. 1, p. 101742, 1 mar. 2022.

BIJLSMA, J. W. J.; JACOBS, J. W. G.; BUTTGEREIT, F. Glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 33, n. Suppl-4, p. S34–S36, 2015.

BUCH, Maya H.; EYRE, Stephen; MCGONAGLE, Dennis. **Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. Nature Reviews Rheumatology** Nature Research, , 1 jan. 2021.

COJOCARU, M. *et al.* Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. **Maedica - a Journal of Clinical Medicine**, v. 5, n. 4, p. 286–291, 2010.

COSTA, Liziane Nunes Conrad *et al.* Exercício resistido promove reparo no musculoesquelético em modelo experimental de artrite reumatoide. **Saúde e Pesquisa**, v. 14, n. 1, p. e8638, 26 fev. 2021.

DAO, Thang *et al.* Prevalence of sarcopenia and its association with antirheumatic drugs in middle-aged and older adults with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. **Calcified Tissue International**, v. 109, n. 5, p. 475–489, 1 nov. 2021.

GLASS, Graeme Ewan. Photobiomodulation: The clinical applications of low-level light therapy. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 41, n. 6, p. 723–738, 1 jun. 2021.

GUPTA, Sadhvi *et al.* LASER-Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. **International Journal of Contemporary Medical Research [IJCMR]**, v. 7, n. 5, p. 22, maio 2020.

HUFFMAN, Kim M. *et al.* Molecular alterations in skeletal muscle in rheumatoid arthritis are related to disease activity, physical inactivity, and disability. **Arthritis Research and Therapy**, v. 19, n. 1, p. 12, 23 jan. 2017.

JANG, Sunhee; KWON, Eui Jong; LEE, Jennifer Jooha. Rheumatoid arthritis: Pathogenic roles of diverse immune cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 905, 1 jan. 2022.

KANNUS, P. *et al.* Effects of immobilization and subsequent low-and high-intensity exercise on morphology of rat calf muscles. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 8, n. 3, p. 160–171, 1998.

KOMATSU, Noriko; TAKAYANAGI, Hiroshi. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis — immune cell–fibroblast–bone interactions. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 18, n. 7, p. 415–429, 1 jul. 2022.

LANGE, Elvira *et al.* Aspects of exercise with person-centred guidance influencing the transition to independent exercise: a qualitative interview study among older adults with rheumatoid arthritis. **European Review of Aging and Physical Activity**, v. 16, n. 1, p. 4, 5 abr. 2019.

LECKER, Stewart H. *et al.* Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. **The FASEB Journal**, v. 18, n. 1, p. 39–51, jan. 2004.

- LIAO, Chun De *et al.* Exercise therapy for sarcopenia in rheumatoid arthritis: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. **Clinical Rehabilitation**, v. 36, n. 2, p. 145–157, 1 fev. 2022.
- LOVISON, Keli *et al.* Resistance exercise recovery morphology and AQP1 expression in denervated soleus muscle of wistar rats. **Motricidade**, v. 14, n. 1, p. 40–50, 2018.
- MEINECKE, Ingmar *et al.* The role of synovial fibroblasts in mediating joint destruction in rheumatoid arthritis. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, p. 563–568, 2005.
- MOTA, Licia Maria Henrique da *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 199–219, 2011.
- NAKKEN, Britt *et al.* Biomarkers for rheumatoid arthritis: From molecular processes to diagnostic applications-current concepts and future perspectives. **Immunology Letters**, v. 189, p. 13–18, 1 set. 2017.
- NEVES, Morgana *et al.* Physical exercise and low-level laser therapy on the nociception and leukocyte migration of Wistar rats submitted to a model of rheumatoid arthritis. **Lasers in Medical Science**, v. 35, n. 6, p. 1277–1287, 2020.
- OKUDA, Kentaro *et al.* New anthranilic acid derivative, EAntS-GS, attenuates Freund's complete adjuvant-induced acute pain in rats. **Journal of Surgical Research**, v. 175, n. 2, p. 265–270, 15 jun. 2012.
- RETAMEIRO, Ana Caroline Barbosa *et al.* Resistance exercise and low-level laser therapy improves grip strength and morphological aspects in the ankle joint of Wistar rats with experimental arthritis. **Anatomical Record**, v. 306, n. 4, p. 918–932, 2022.
- RHEE, Yun Hee *et al.* Effect of photobiomodulation therapy on neuronal injuries by ouabain: The regulation of Na, K-ATPase; Src; and mitogen-activated protein kinase signaling pathway. **BMC Neuroscience**, v. 20, n. 1, p. 19, 26 abr. 2019.
- SHIM, Jae hyuck; STAVRE, Zheni; GRAVALLESE, Ellen M. Bone loss in rheumatoid arthritis: Basic mechanisms and clinical implications. **Calcified Tissue International**, v. 102, n. 5, p. 533–546, 1 maio 2018.
- SHIMOMURA, Seiji *et al.* Treadmill running ameliorates destruction of articular cartilage and subchondral bone, not only synovitis, in a rheumatoid arthritis rat model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1653, 3 jun. 2018.
- SMOLEN, Josef S.; ALETAHA, Daniel; MCINNES, Iain. Rheumatoid Arthritis. **Lancet**, v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 2016.
- STAVROPOULOS-KALINOGLU, Antonios. Muscle wasting in rheumatoid arthritis: The role of oxidative stress. **World Journal of Rheumatology**, v. 4, n. 3, p. 44–53, 2014.



TAN, Yvonne; BUCH, Maya H. "Difficult to treat" rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. **RMD Open**, v. 8, n. 2, p. e002387, 27 jul. 2022.

TOURNADRE, Anne *et al.* Sarcopenia. **Joint Bone Spine**, v. 86, n. 3, p. 309–314, 1 maio 2019.

TOWNSEND, Michael J. Molecular and cellular heterogeneity in the Rheumatoid Arthritis synovium: Clinical correlates of synovitis. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 4, p. 539–549, 2014.