

LEANDRO HENRIQUE GRECCO

Efeitos da associação do ultrassom e Laser de baixa potência na nocicepção e recuperação funcional de ratos submetidos à lesão nervosa periférica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Profa. Dra. Yara Cury

Versão original

São Paulo
2013

RESUMO

GRECCO, L. H. **Efeitos da associação do Ultrassom e Laser de baixa potência na nocicepção e recuperação funcional de ratos submetidos à lesão nervosa periférica.** 2013. 123 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

As lesões traumáticas dos nervos periféricos são frequentes, podem acarretar perda funcional e dor. A utilização, na clínica médica, do Ultrassom terapêutico e o Laser de baixa potência têm mostrado que estes recursos favorecem a recuperação funcional, além de induzir analgesia. Contudo, não existem ainda, estudos experimentais que mostrem a eficácia da aplicação conjunta destes recursos na recuperação da lesão nervosa. O objetivo do presente estudo foi avaliar, em ratos, o efeito da aplicação conjunta do ultrassom terapêutico e do Laser de baixa potência na nocicepção e recuperação funcional do nervo isquiático submetido à lesão por pinçamento. O pinçamento do nervo acarretou, por todo o período de observação (21 dias), hiperalgesia mecânica e térmica, alodinia mecânica, além de disfunção motora. As alterações funcionais foram acompanhadas por alterações histopatológicas (diminuição significativa do número de fibras mielínicas e irregularidade da sua distribuição). Para a melhor caracterização do modelo, foram realizados tratamentos farmacológicos. A administração de indometacina e morfina inibiu, parcial ou totalmente, respectivamente, os fenômenos nociceptivos, sem interferir com a recuperação da disfunção motora. A aplicação dos recursos físicos mostrou que Ultrassom (1.0 W/cm²) e o Laser (6 J) causaram antinocicepção, além de melhora parcial da recuperação funcional e das alterações histopatológicas. O efeito antinociceptivo do Laser é mediado pela ativação de receptores opióides. A aplicação conjunta do Ultrassom e Laser, além de antinocicepção, promoveu recuperação total das alterações histopatológicas. Em conclusão, a aplicação associada do Ultrassom e Laser é eficaz no controle da dor neuropática resultante do pinçamento do nervo isquiático, além acelerar o processo de regeneração nervosa, podendo favorecer o restabelecimento da função motora.

Palavras-chave: Lesão nervosa. Nocicepção. Disfunção Motora. Antinocicepção. Ultrassom. Laser terapêutico.

ABSTRACT

GRECCO, L.H. **Effects of the combination of Ultrasound and Low power laser therapy in nociception and functional recovery of rats with peripheral nerve injury.** 2013. 123 p. Masters thesis (Pharmacology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Traumatic injuries of peripheral nerves are common and can lead to nerve function loss and pain. The clinical use of Therapeutic Ultrasound and Low Power Laser has evidenced that these resources foster nerve function recovery and induce analgesia. However, there are no experimental studies evaluating the effectiveness of the combined application of these resources in injury recovery. The aim of this study was to investigate, in rats, the effect of the combined application of these resources in nociception and functional recovery of injured sciatic nerve. In this study, the sciatic nerve was submitted to crush injury by a forceps (static load of 5000 g, applied for 5 min). Nerve crushing causes mechanical and thermal hyperalgesia, mechanical allodynia, and motor dysfunction that last for 21 days. Histopathological changes (significant decrease in myelinated fibers and uneven fiber pattern distribution) were also detected. To better characterize this injury model, pharmacological treatments were carried out. Administration of indomethacin and morphine partially inhibited or blocked, respectively, nociception without interfering with sciatic functional recovery. The application of Ultrasound (1.0 W/cm²) and Laser (6 J) caused antinociception and partial nerve function and histopathological changes recovery. The antinociceptive effect of Laser is mediated by activation of opioid receptors. The combined application of both physical resources, in addition to antinociception, resulted in a faster histopathological changes recovery. In conclusion, the combined application of Ultrasound and Laser is effective in controlling neuropathic pain resulting from sciatic nerve crush and in accelerating nerve regeneration.

Keywords: Peripheral nerve injury. Nociception. Motor dysfunction. Antinociception. Therapeutic ultrasound. Therapeutic laser.

1 INTRODUÇÃO

As lesões traumáticas dos nervos periféricos são frequentes, demandam cuidados especializados e podem acarretar perda funcional de gravidade variável¹. Diversos fatores podem causar lesões dos nervos, sendo os mais comuns, os ferimentos penetrantes, esmagamento, tração, isquemia. Além desses fatores, as lesões podem ser produzidas por choque elétrico, radiação, percussão, vibração, ou ainda serem de origem térmica². Estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que 50 mil pessoas sofrem, a cada ano, lesões traumáticas nos nervos periféricos³.

Após a lesão, uma série de eventos degenerativos é observada. Dentre estes eventos, está a fragmentação do axônio e da bainha de mielina. Logo após a fragmentação, tem início o processo de regeneração, cujo sucesso depende, em grande parte, da severidade da lesão⁴.

A lesão de nervos acarreta também, dor. A dor neuropática, secundária às lesões traumáticas do nervo periférico, é caracterizada por hipersensibilidade do sistema nervoso central e periférico e necessita de tratamento específico. Muitas vezes, esse tratamento é ineficaz e/ou está associado à presença de efeitos colaterais⁵.

A recuperação morfológica e funcional do nervo lesionado raramente é completa e perfeita. Inúmeros fatores influenciam a regeneração, tais como: a) natureza e intensidade da lesão, b) tempo de desnervação, c) tipo e diâmetro das fibras nervosas afetadas e d) idade do indivíduo⁶. Quanto maior a disfunção causada pela lesão, pior o prognóstico, uma vez que pode afetar a capacidade do indivíduo de realizar atividades da vida diária. Esse fato problemas econômicos, sociais, emocionais e muitas vezes, aposentadoria precoce⁷.

Vários estudos vêm sendo realizados objetivando a obtenção de tratamentos que possam favorecer a recuperação destas lesões. Contudo, em relação à abordagem farmacológica, não há ainda nenhum fármaco desenvolvido exclusivamente para o tratamento da regeneração nervosa e da dor neuropática. Muitos dos fármacos utilizados na clínica médica para o tratamento da dor neuropática, não pertencem à classe de fármacos analgésicos e incluem, por exemplo, os antidepressivos tricíclicos (amitriotilina)⁸, os anticonvulsivantes (gabapentina e carbamazepina)⁹ e os antiarrítmicos (lidocaína)¹⁰.

Dentre as principais técnicas não farmacológicas utilizadas para o tratamento de neuropatias, podemos destacar a estimulação elétrica de baixa frequência¹¹, exercícios ativos¹², estimulação elétrica funcional¹³, o ultrassom terapêutico^{14; 15; 16; 17; 18} e o Laser de baixa potência^{1; 19; 20; 21}.

Esses dois últimos recursos têm mostrado resultados positivos na recuperação funcional e no controle da dor na clínica médica. Contudo, não existem ainda, estudos experimentais que comprovem a eficácia da associação destes recursos na recuperação da lesão nervosa.

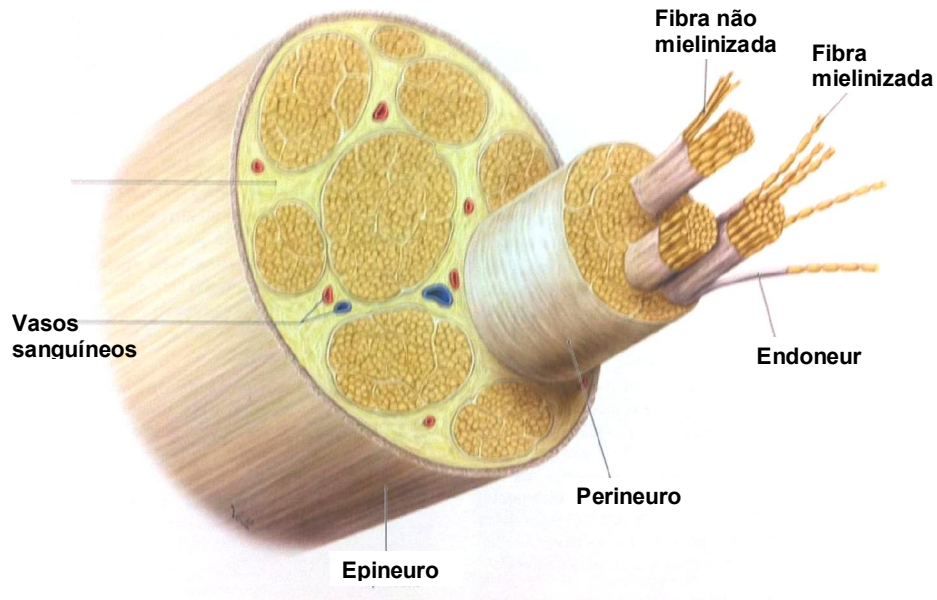
1.1 Lesão nervosa periférica

A unidade funcional do nervo periférico é o neurônio, constituído por um corpo celular, localizado na medula espinal ou no gânglio espinal e sua expansão, a fibra nervosa, formada pelo axônio e a bainha conjuntiva que o envolve. O corpo celular possui prolongamentos denominados dendritos, a substância de Nissl (retículo endoplasmático rugoso da célula, condensado), outras organelas e o núcleo com seu nucléolo^{22; 23}.

Existem neurônios envoltos por uma camada de mielina, produzida pelas células de Schwann, e neurônios não mielinizados. Nos neurônios mielinizados existem estreitamentos denominados nódulos de Ranvier, onde ocorrem as trocas iônicas na condução saltatória do estímulo nervoso²⁶.

O nervo periférico consiste num feixe ou feixes de fibras nervosas. A fibra nervosa apresenta-se envolta por uma bainha protetora ou envoltório de tecido conjuntivo, denominado endoneuro. Esta bainha é elástica e resistente, protegendo as fibras de traumas mecânicos. Várias fibras nervosas, de diferentes tamanhos, são agrupadas e esta união forma os fascículos nervosos. Cada fascículo está envolto por um tecido conjuntivo denso e forte, chamado perineuro, que o protege de traumas e compressões externas. O perineuro tem como funções, manter a pressão intrafascicular, auxiliar na manutenção do fluxo axoplasmático e proteger e formar uma barreira entre as fibras nervosas e outros tecidos. Na maioria das vezes, os fascículos se apresentam de forma relativamente organizada dentro do nervo periférico, envoltos por tecido conjuntivo denominado epineuro interno. Este tecido conjuntivo se espessa e forma o epineuro externo, que engloba todos estes fascículos. Tanto o perineuro como o epineuro externo são mais espessos nas articulações, protegendo os nervos periféricos durante os movimentos (Figura 1)^{23; 24}.

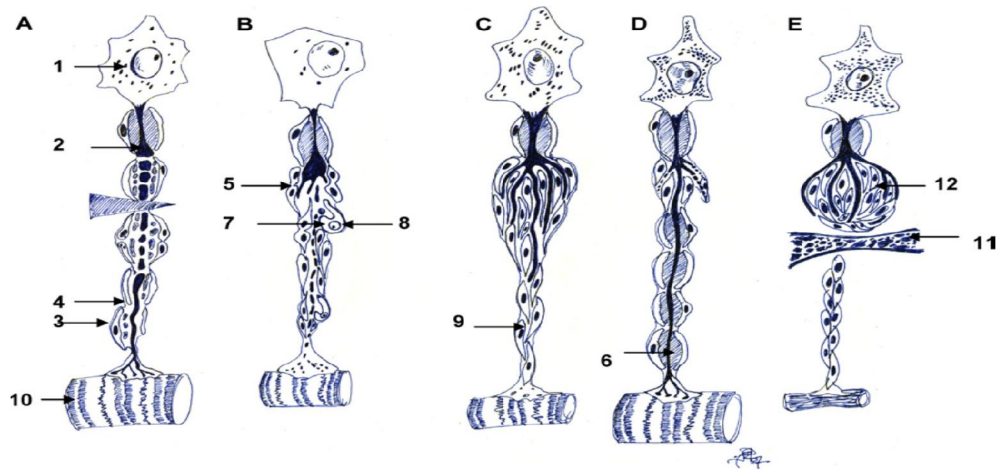
Figura 1 – Esquema de corte transversal mostrando os revestimentos dos nervos periféricos.



Fonte: Schunke (2007)²⁵

Após a lesão de um nervo periférico, vários eventos complexos são observados. Os eventos observados durante o processo regenerativo acontecem de maneira sincronizada e são caracterizados por fagocitose (por macrófagos) dos axônios em degeneração (degeneração Waleriana), proliferação das células de Schwann e síntese de fatores de crescimento no coto distal. Concomitantemente, uma ponte constituída de fibrina, conecta os cotos, que estão envolvidos por células não neurais, vasos sanguíneos e componentes da matriz extracelular. Subsequentemente ocorre o brotamento axonal do coto proximal em direção ao coto distal, seguido da mielinização dos axônios pelas células de Schwann²⁶. Dessa forma, a resposta regenerativa no sistema nervoso periférico, é um fenômeno complexo e dependente de uma série de eventos necessários para reajustar o microambiente do nervo lesado, no intuito de restabelecer a homeostasia²⁷ (Figura 2).

Figura 2 – Eventos do processo regenerativo do nervo periférico.



Degeneração Walleriana e regeneração nervosa: A) 24 horas após a lesão: degeneração walleriana distal do nervo periférico e início da cromatólise. B) 10 a 21 dias após o trauma: atrofia muscular, proliferação das células de Schwann para formação do cone de crescimento, crescimento do coto proximal e cromatólise. C) Vários meses após o trauma: brotamentos axonais em diferentes velocidades, porém ainda não atingindo o alvo, marcado por severa atrofia de desnervação muscular e regressão das reações de cromatólise. D) Reinervação do órgão-alvo: a junção neuromuscular se torna funcional e de condução restaurada. E) Formação do neuroma: a desnervação de fibras musculares por mais de um ano está sujeita a significativas fibroses intersticiais, não ocorrendo reinervação do órgão-alvo. 1. Corpo celular. 2. Axônio, broto do axônio. 3. Células de Schwann. 4. Membrana basal da célula de Schwann. 5. Mitose das células de Schwann. 6. Bainha de mielina. 7. Detritos de mielina. 8. Macrófagos. 9. Proliferação das células de Schwann. 10. Fibras musculares. 11. Cicatriz fibrosa. 12. Neuroma.

Fonte: Delmonte et al. (2009)²⁷

Dependendo da intensidade da lesão nervosa, pode ocorrer perda ou diminuição da sensibilidade e motricidade da área inervada. A magnitude dessas alterações depende do tipo de estrutura lesada e das dimensões do trauma²⁸.

A classificação das lesões dos nervos periféricos, proposta por Seddon (1943), é baseada no grau de ruptura das estruturas internas do nervo periférico, estando correlacionado com o prognóstico de recuperação. Estas lesões podem ser classificadas em²⁹:

- neuropraxia: é a forma mais branda de uma lesão nervosa. Neste tipo de lesão ocorre bloqueio localizado da condução dos estímulos nervosos; contudo, esta condução está preservada nos segmentos proximal e distal à lesão. Nesse tipo de lesão, o axônio não perde sua continuidade, havendo recuperação rápida e completa do nervo em poucas semanas;

- axonotmese: é uma lesão mais grave, na qual os danos são suficientes para promover ruptura da continuidade axonal, provocando degeneração walleriana distal. O prognóstico de recuperação funcional é bom, desde que sejam mantidas a continuidade dos tecidos conectivos de suporte e a integridade das células e da membrana basal;

-neurotmese: é o tipo mais grave de lesão nervosa periférica. Esta lesão é caracterizada pela ruptura total do nervo periférico e o prognóstico de recuperação é pouco favorável e dependente do restabelecimento da continuidade do nervo.

Adicionalmente a esta classificação, Sunderland³⁰, em 1951, propôs outra classificação, diferenciada por números, mais detalhada e baseada na anatomia e funcionalidade pós-trauma:

I – corresponde a neuropraxia descrita por Seddon (1943)²⁹. Ocorre interrupção da condução nervosa no local da lesão, não havendo perda da continuidade entre o corpo celular e as terminações do axônio. Esta lesão é totalmente reversível, pois não ocorre degeneração walleriana;

II – o axônio é seccionado, ocorrendo desintegração da bainha de mielina e degeneração walleriana abaixo da lesão, mas o endoneuro e as estruturas de sustentação ficam preservados. Ocorre regeneração praticamente completa e a função é restaurada;

III – há envolvimento não apenas dos axônios, mas da estrutura interna dos fascículos, com perda da continuidade dos tubos neurais e degeneração walleriana. As lesões intra-fasciculares incluem hemorragia, edema, estase e isquemia vascular e a ocorrência de fibrose é um obstáculo à regeneração;

VI – há destruição do perineuro externo e interno e grande desarranjo da estrutura fascicular do nervo, cuja continuidade se mantém à custa de um tecido desorganizado. Os axônios em regeneração não encontram o tubo neural distal correspondente e invadem o tecido cicatricial intracelular, resultando em neuroma. O tratamento dessa lesão requer a excisão do segmento destruído e interposição de enxertos de nervo.

V – é a lesão por secção completa do nervo, envolvendo não apenas as estruturas endoneurais, mas também o epineuro. Ocorre formação de neuroma no coto proximal e degeneração walleriana no coto distal. A regeneração requer regularização dos cotos e interposição de enxertos de nervo.

A Tabela 1 compara as duas classificações. Quanto maior o grau de lesão, menor é a probabilidade de regeneração total, além de outras variáveis como ocorrência de fibrose ou até de lesão vascular, o que pode afetar a regeneração.

Tabela 1 - Classificações de lesões nervosas periféricas, propostas por Seddon (1943) e Sunderland (1951).

Seddon	Sunderland	Processo
Neuropraxia	Grau I	Desmielinização segmentar
Axonotmese	Grau II	Axônio lesado, mas o endoneuro está intacto (condições ideais para regeneração)
Axonotmese	Grau III	Descontinuidade do axônio e tubo endoneurial, perineuro e arranjo fascicular preservado
Axonotmese	Grau IV	Perda da continuidade do axônio, dos tubos: endoneuro, perineuro e fascículos; epineuro intacto (neuroma em continuidade).
Neurotmese	Grau V	Perda de toda continuidade do nervo

Os fenômenos envolvidos na regeneração podem ser estudados por meio da utilização de modelos experimentais de lesão nervosa. Dentre estes modelos, o da lesão por pinçamento tem a vantagem de não envolver as variáveis detectadas na lesão por secção seguida de sutura¹⁸. A lesão por pinçamento do nervo danifica ou mata os axônios distais ao local da lesão, mas os corpos das células neurais normalmente sobrevivem e os revestimentos do tecido conjuntivo do nervo permanecem intactos. Neste tipo de lesão, não há a necessidade de reparo cirúrgico, pois as bainhas de tecidos conjuntivos intactos guiam os axônios em crescimento, até seus destinos³¹. Esse modelo tem sido empregado para avaliar a lesão em si, como para o estudo de dor neuropática, da regeneração e recuperação funcional, espontânea ou induzida^{1; 15; 17; 18; 19; 20; 21; 31; 32; 33; 34}.

1.2 Dor neuropática

A dor neuropática é definida atualmente, segundo a Associação Internacional para estudo da Dor (*IASP*), como a dor iniciada ou causada por uma lesão ou disfunção primária do sistema nervoso, podendo decorrer de lesão do nervo periférico (amputações, desaferentações), infecções (neuralgia pós-herpética), compressão do nervo (acidentes, cirurgias, tumores), infarto, distúrbios metabólicos (neuralgia diabética) ou ser idiopática³⁵. Em geral, a dor neuropática é classificada de acordo com sua causa intrínseca (tal como neuralgia pós-herpética) ou pela localização da lesão nervosa - central ou periférica³⁶.

Apesar dos diversos estudos clínicos e experimentais, os mecanismos envolvidos na gênese da dor neuropática não estão ainda totalmente caracterizados. A dor neuropática persiste mesmo após a retirada do estímulo lesivo. Isto decorre de alterações nos neurônios e nas fibras que conduzem a informação nociceptiva³⁷.

A lesão do nervo periférico acarreta alterações neuroquímicas e neuroanatômicas nos neurônios, bem como em seus territórios de projeção central. Observa-se a presença de focos ectópicos nas fibras nervosas periféricas lesadas, os quais mantêm os impulsos nervosos aferentes para o sistema nervoso central³⁷. A entrada desses impulsos ectópicos na medula espinal sensibiliza os neurônios da coluna dorsal da medula, que pode ser independente (*wind up* e potenciação de longa duração -LTP) ou dependente da transcrição gênica (fase tardia do LTP)³⁸. Essa atividade elétrica alterada ocorre não apenas nas fibras que conduzem a informação nociceptiva (fibras A δ e C), mas também nas fibras do tipo A β , que em situações fisiológicas normais conduzem informações referente à estimulação tátil. Essas modificações ocorrem predominantes nas lâminas I, II e V do corno dorsal da medula espinal. Isso pode se manter por um longo período ou indefinidamente, justificando o caráter crônico da dor³⁹. Essas lesões podem alterar ainda a plasticidade neuronal em estruturas supra-espinais, como no tálamo e córtex cerebral, por meio de mecanismos que envolvam os receptores para o glutamato.

Após a lesão do tecido nervoso, ocorre liberação de neurotransmissores, como substância P, somatostatina, peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina, neurocinina-A, glutamato e aspartato. Essas substâncias estão relacionadas com a ativação de potenciais pós-sinápticos excitatórios. Estímulos frequentes dos neurônios aferentes geram a somação dos potenciais de ação e conseqüente despolarização pós-sináptica cumulativa. Depois da ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) pelo glutamato, há remoção do íon magnésio do

interior do receptor e o influxo de cálcio para a célula, o que resulta na amplificação e prolongamento da resposta ao impulso nervoso^{40; 41}.

Dados de literatura tem indicado, também, que a resposta inflamatória desencadeada pela lesão do nervo, desempenha papel fundamental no desenvolvimento e manutenção da dor neuropática^{42; 43}. Macrófagos ativados e células de Schwann sintetizam mediadores inflamatórios, citocinas e fatores de crescimento. O fator de crescimento neural (NGF) aumenta a síntese de neuropeptídeos, como substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), nas terminações nervosas centrais e periféricas^{44; 45}. Além de contribuir para a sensibilização central, estas alterações favorecem também alterações nos nociceptores, resultando em sensibilização periférica⁴⁶.

Os sintomas da dor neuropática descritos pelos pacientes, ou observados em modelos experimentais em animais, incluem dor espontânea persistente (dor em queimação), hiperalgesia (resposta exagerada a estímulos nocivos) e alodinia (resposta a estímulos não nocivos)^{42; 47}. Os fármacos utilizados no tratamento da dor neuropática não são totalmente eficazes no controle dessa dor e menos da metade dos pacientes relatam benefícios significativos com qualquer tipo de medicamento⁴⁸. Assim, para a melhoria do tratamento, tem sido preconizada a multidisciplinaridade da abordagem terapêutica, no intuito de reduzir a sintomatologia do paciente, promovendo a máxima independência funcional, melhora do estado psicossocial e rápida reintegração à sociedade^{49; 50}. As modalidades terapêuticas para o tratamento da dor neuropática incluem medicamentos, terapias físicas (fisioterapia), psicoterapia, acupuntura, procedimentos anestésicos, como bloqueios nervosos com anestésicos locais, e, por fim, procedimentos neurocirúrgicos (cirurgias descompressivas, neurotomias, rizotomias, psicocirurgias e implante de eletrodos para estimulação elétrica do sistema nervoso central⁵¹). Recursos físicos utilizados por fisioterapeutas, como o ultrassom terapêutico (UST) e o Laser de baixa potência (LBP), vêm apresentando bons resultados no controle da dor neuropática^{52; 53}.

1.3 Ultrassom terapêutico

O ultrassom terapêutico (UST) é uma forma de energia mecânica de alta frequência, acima de 20 kHz, que não é percebida pelo ouvido humano e que se propaga como onda de pressão. Essa onda provoca agitação de partículas ao seu redor, fazendo com que estas partículas oscilem sem causar deformação do meio¹⁵.

O UST utilizado em aplicações terapêuticas, é gerado por um transdutor eletromecânico, baseado em cerâmicas piezoelétricas. O efeito piezoelétrico consiste na variação das dimensões físicas de um cristal quando submetido a campos elétricos. O contrário também ocorre, ou seja, a aplicação de pressões no cristal gera campos elétricos. O efeito piezoelétrico aparece em alguns cristais como o quartzo, óxido de zinco e cerâmicas sintetizadas, tais como titanato de bário e titanato de zirconato de chumbo. A caracterização dos transdutores e a determinação do campo acústico gerado por ele são essenciais para o entendimento da informação causada pela interação do ultrassom com os diversos meios e tecidos biológicos⁵⁴. A aplicação do UST na reparação de tecidos biológicos, depende de seus efeitos biofísicos, mas não térmicos, e inclui a cavitação, o micro fluxo acústico e a piezoelectricidade, os quais estão envolvidos na interação com esses tecidos¹⁵.

Os efeitos biofísicos gerados pelo UST podem ser divididos em efeitos térmicos e não térmicos. Os efeitos térmicos (exposição à onda contínua) são aqueles derivados do aquecimento tecidual e podem levar ao aumento do fluxo sanguíneo, a redução do espasmo muscular, aumento da extensibilidade das fibras colágenas e inflamação. Estima-se que ocorra aumento de temperatura tecidual de 40-45°C, durante 5 minutos de aplicação. Ainda, efeitos térmicos excessivos, em especial o UST com intensidades mais elevadas, podem lesionar os tecidos expostos^{55; 56}.

Já os efeitos não térmicos (exposição à onda pulsada gerando efeitos mecânicos) podem ser obtidos com ou sem efeito térmico. Cabe ressaltar que os dois efeitos são inseparáveis porém o efeito mecânico é imperante. Dois fenômenos são observados no modo pulsado - a cavitação e a microtransmissão acústica (micromassageamento). O fenômeno de cavitação pode criar, aumentar e implodir cavidades de vapor e gases. Durante a expansão, os gases adsorvidos no líquido ao redor da cavidade, evaporam resultando na expansão da cavidade^{55; 56}. Por outro lado, durante a etapa de compressão, estes gases ou vapores não retornam completamente ao líquido, resultando num aumento efetivo da cavidade. Este processo ocorre em ciclos periódicos de expansão e compressão, causando o aumento do

tamanho desta cavidade, que atinge um tamanho crítico e implode. Então ocorre a liberação de grande quantidade de calor e pressão num curto período de tempo e em pontos localizados do líquido, o que fornece energia suficiente para acelerar processos químicos⁵⁷. A cavitação estável (regular) é considerada benéfica ao tecido lesado, enquanto a cavitação instável (transitória) provoca danos teciduais. A microtransmissão acústica pode alterar a estrutura da membrana celular, função e permeabilidade e tem sido sugerido que estimula a reparação tecidual. A somatória desses fenômenos estimula a atividade de fibroblastos, aumento na síntese de proteínas, aumento do fluxo sanguíneo local, regeneração tecidual e cicatrização óssea^{57; 58}. Adicionalmente, a energia ultrassônica pode gerar aumento da vascularização, da permeabilidade celular e do limiar de dor^{56; 58}.

O UST é, provavelmente, o recurso físico mais antigo e o mais utilizado na clínica fisioterapêutica por ser de fácil aplicabilidade e baixo custo operacional⁵⁹. De fato, há muitos relatos sobre os efeitos do ultrassom sobre o processo de cicatrização dos nervos^{15; 17; 18; 60}, ossos⁶¹, tendões⁶², músculos⁶³, ligamentos⁶⁴, cartilagem⁶⁵ e pele⁶⁶. Esses relatos têm demonstrado seus benefícios, quando o UST é aplicado em baixas doses, e seus prejuízos, em doses elevadas⁶⁷. O UST é considerado pró-inflamatório e pró-proliferativo e pode ser aplicado em qualquer fase da lesão, para acelerar os aspectos fisiológicos de reparação tecidual^{59; 67}. Foi evidenciado ainda, que o ultrassom possui efeito sobre a inibição de radicais livres e estimulação da microcirculação, mediadores do processo inflamatório, infiltração celular e reparação dos tecidos moles⁶⁸.

Os estudos sobre a utilização do UST no tratamento da dor isquiática e de outras neuropatias iniciaram-se na década de 1930⁶⁹ e desde então, os dados de literatura tem mostrado que este tratamento auxilia na recuperação das lesões. Nesse sentido, Hong et al.⁷⁰, utilizando UST (0,5 e 1,0 W/cm²), três vezes por semana, durante 35 dias, para o tratamento de lesão nervosa periférica (nervo tibial) em ratos, observaram que a aplicação de 0,5 W/cm² acarreta recuperação mais rápida da velocidade de condução nervosa e da amplitude do potencial evocado da contração muscular, comparativamente aos animais dos grupos controle ou tratados com UST na intensidade de 1,0 W/cm². Baseado nesses dados foi sugerido que o UST de intensidade baixa, pode facilitar a recuperação das neuropatias de compressão.

Em estudo experimental visando avaliar o efeito do UST em nervo isquiático de ratos, previamente submetido à lesão por esmagamento, foi observado que o UST aumenta a regeneração nervosa. Neste estudo, foi utilizada irradiação ultrassônica pulsada (1:5, 1 MHz, 0,4 W/cm², duração de 2 min), aplicada por 10 dias, iniciando-se o tratamento 24 horas após a

indução da lesão. Por meio do emprego do índice funcional do isquiático e de histomorfometria, os autores sugeriram que houve melhora na avaliação funcional e aumento de densidade de fibras nervosas típicas de regeneração¹⁸.

Cabe ressaltar que o uso do UST é bastante difundido na clínica médica, apresentando resultados satisfatórios, além de ser pouco oneroso, o que mostra a importância da sua utilização como agente terapêutico. Apesar disso, os mecanismos envolvidos nas ações do ultrassom são ainda contraditórios. A ausência de parâmetros de uso (como frequência, modo, área irradiada, tempo de duração e principalmente, a dosagem), e a dificuldade de padronização da técnica de utilização, são fatores que dificultam as pesquisas visando avaliar sua eficácia e mecanismos de ação. Assim, a ampliação de estudos e dos modelos experimentais que utilizam o UST pode favorecer a compreensão destes mecanismos, contribuindo para sua melhor utilização clínica.

1.4 Laser de baixa potência

Outro recurso bastante utilizado na reabilitação é o *LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* – amplificação da luz por emissão de radiação estimulada), uma fonte de luz coerente de um feixe estreito monocromático nas faixas visível, infravermelho e ultravioleta do espectro. Os diversos tipos de Lasers diferem entre si pelo comprimento de onda e pela natureza do meio ativo⁷¹.

A radiação emitida pelo Laser terapêutico ou de baixa potência, possui características que a diferem dos demais tipos de aparelhos, devido aos seguintes princípios⁷²:

- monocromaticidade: a luz emitida apresenta apenas um comprimento de onda;
- coerência: em uma radiação Laser temos não só um único comprimento de onda, mas também picos e vales (depressões) dos campos elétricos e magnéticos ocorrendo ao mesmo tempo (coerência temporal) e “viajando” numa mesma direção (coerência espacial);
- colimação: os feixes do Laser permanecem sempre paralelos, em consequência da coerência espacial, acarretando inexistência de divergência da radiação durante sua propagação ao longo de grandes distâncias.

A natureza da interação entre a radiação eletromagnética luminosa e os tecidos biológicos é complexa. Acredita-se que o mecanismo primário de ação da radiação a Laser sob moléculas fotossensíveis, ocorra de 4 maneiras diferentes⁷³:

- mudanças no estado de oxidação – redução dos componentes da cadeia respiratória e aceleração na transferência de elétrons;
- alteração na atividade bioquímica e estrutural determinada pelo aquecimento transitório dos cromóforos;
- aumento na concentração de H_2O_2 com subsequente aumento do ânion superóxido (O_2^-);
- produção de oxigênio molecular ou singlete (O_2).

Dados de literatura tem evidenciado que o Laser de baixa potência promove maior velocidade de cicatrização e reparo, aceleração da neovascularização, oclusão de feridas, maior formação de tecido de granulação, maior número de fibroblastos e de fibras colágenas, aumento da síntese de ATP, liberação de histamina pré-formada, redução do pH intracelular e alterações na proliferação e motilidade celular, fagocitose, resposta imune e respiração celular⁷⁴. O Laser acarreta também efeito analgésico. Esse efeito tem sido atribuído à manutenção do gradiente iônico da membrana celular, evitando sua despolarização em virtude do aumento de ATP e favorecendo a saída de sódio através da bomba de sódio/potássio. De maneira geral, pode-se dizer que a luz atua como fator estabilizador do potencial de membrana em repouso (hiperpolarização), o que dificulta a transmissão do impulso doloroso local⁷⁵. Tem sido sugerido ainda, que o LBP diminui a inflamação e dor por favorecer a reabsorção de exsudatos inflamatórios, promovendo desta forma, a eliminação de substâncias nociceptivas²¹. Estudo realizado por Ferreira et al. (2005) demonstrou que a irradiação a Laser He-Ne de baixa potência, com $2,5 J/cm^2$, acarreta analgesia e efeito anti-edematogênico em ratos injetados com carragenina, por via intraplantar. Os estudos farmacológicos evidenciaram que o efeito analgésico do Laser não é decorrente da ativação de receptores opióides, mas deve envolver bloqueio da sensibilização dos nociceptores por mediadores liberados durante o processo inflamatório²¹.

Além da interferência em processos inflamatórios, foi observado que o LBP, aplicado por até sete semanas no nervo isquiático lesado (esmagamento) de ratos, induz aumento

significativo no número e diâmetro dos axônios regenerados¹⁹. Ainda, Barbosa et al. (2010) investigando, por meio da avaliação funcional (pelo índice funcional do isquiático - IFC), os efeitos de ondas de LBP (660 nm e 830 nm), aplicado por 21 dias em ratos submetidos à lesão do nervo isquiático, observaram que apenas a aplicação do Laser de 660 nm promove recuperação funcional precoce²⁰, reforçando os dados sobre a eficácia do Laser de baixa potência .

Apesar dos dados sobre os efeitos do Laser na lesão nervosa, as informações ainda não são conclusivas, havendo ainda dados conflitantes e inconsistentes. A adequação dos parâmetros deste tipo de tratamento é fator decisivo para selecionar a dose a ser administrada nessa terapia.

*

* *

Os dados descritos até o momento indicam que o ultrassom terapêutico ou o Laser de baixa potência, aplicados no local da lesão, podem ter efeitos benéficos, favorecendo a reparação estrutural e funcional do nervo lesado, bem como diminuindo da dor. Ainda, tem sido observada, na clínica, a utilização conjunta desses dois recursos, contudo, não existem dados na literatura sobre estudos sistemáticos sobre os efeitos desta aplicação conjunta sobre a dor e a recuperação da lesão nervosa periférica.

6 CONCLUSÃO

O modelo de lesão nervosa periférica utilizado neste estudo (pinçamento do nervo isquiático de ratos), resultou em marcante disfunção motora e nocicepção (hiperalgesia térmica e mecânica, alodinia mecânica), de longa duração. Os fenômenos nociceptivos foram parcialmente inibidos por indometacina, indicando a contribuição de prostanóides para a gênese destes fenômenos. O tratamento com morfina causou antinocicepção, indicando que este tipo de dor neuropática pode ser inibida por essa classe de drogas. Esses dados, em conjunto, sugerem que, nas nossas condições experimentais, o pinçamento do nervo isquiático resultou em um modelo de neuropatia. A aplicação do Ultrassom terapêutico e do Laser de baixa potência é eficaz no controle da dor neuropática resultante do pinçamento do nervo isquiático. A aplicação conjunta destes recursos favorece o processo de regeneração nervosa, podendo contribuir para o restabelecimento da função motora.

REFERÊNCIAS*

- 1 ANDRAUS, R.; BARBIERI, C. H.; MAZZER, N. A irradiação local com o laser de baixa potência acelera a regeneração do nervo fibular de ratos. **Acta Ortop. Bras.**, v. 18, n. 3, p. 152-157, 2010.
- 2 ROBINSON, L. R. traumatic injury to peripheral nerves. **Suppl. Clin. Neurophysiol.**, v. 57, p. 173-186, 2004. ISSN 1567-424X (Print) 1567-424X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16124144> >. Aceso em 21/06/2010.
- 3 EVANS, G. R. Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs. **Anat. Rec.**, v. 263, n. 4, p. 396-404, Aug 1 2001. ISSN 0003-276X (Print) 0003-276X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11500817> >. Aceso em 21/06/2010.
- 4 BURNETT, M. G.; ZAGER, E. L. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. **Neurosurgical Focus**, v. 16, n. 5, p. 1-7, 2004. ISSN 1092-0684.
- 5 KÜHLEIN, H. et al. Nerve Injury Evoked Loss of Latexin Expression in Spinal Cord Neurons Contributes to the Development of Neuropathic Pain. **PLoS One**, v. 6, n. 4, p. e19270, 2011. ISSN 1932-6203.
- 6 MARTINS, R. S. et al. Mecanismos básicos da regeneração de nervos. **Arq. Bras. Neurocir**, v. 24, n. 1, p. 20-25, 2005. ISSN 0103-5355.
- 7 SILVA, C. K.; CAMARGO, E. A. Mecanismos Envolvidos na Regeneração de Lesões Nervosas Periféricas. **Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 1, 2010. ISSN 2176-9206.
- 8 MAX, M. B. et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 19, p. 1250-1256, 1992. ISSN 0028-4793.
- 9 SERPELL, M. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Pain**, v. 99, n. 3, p. 557-566, 2002. ISSN 0304-3959.
- 10 MEIER, T. et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Pain**, v. 106, n. 1-2, p. 151-158, 2003. ISSN 0304-3959.
- 11 MENDONÇA, A. C.; BARBIERI, C. H.; MAZZER, N. Directly applied low intensity direct electric current enhances peripheral nerve regeneration in rats. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 129, n. 2, p. 183-190, 2003. ISSN 0165-0270.

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

- ¹² SOBRAL, L. et al. Exercício imediato versus tardio na regeneração do nervo isquiático de ratos após axoniotomese: análise histomorfométrica e funcional. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 12, n. 4, p. 311-316, 2008. ISSN 1413-3555.
- ¹³ ATTAL, N. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. **European Journal of Neurology**, v. 13, n. 11, p. 1153-1169, 2006. ISSN 1468-1331.
- ¹⁴ CHAN, Y. S. et al. Using low-intensity pulsed ultrasound to improve muscle healing after laceration injury: an in vitro and in vivo study. **Ultrasound Med. Biol.**, v. 36, n. 5, p. 743-751, May 2010. ISSN 1879-291X (Electronic) 0301-5629 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381949> >. Acesso em 21/06/2010.
- ¹⁵ CRISCI, A. R.; FERREIRA, A. L. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates the regeneration of the sciatic nerve after neurotomy in rats. **Ultrasound Med. Biol.**, v. 28, n. 10, p. 1335-1341, Oct 2002. ISSN 0301-5629 (Print) 0301-5629 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12467860> >. Acesso em 21/06/2010.
- ¹⁶ JOHNS, L. D. Nonthermal effects of therapeutic ultrasound: the frequency resonance hypothesis. **J. Athl. Train.**, v. 37, n. 3, p. 293-299, Jul 2002. ISSN 1938-162X (Electronic) 1062-6050 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16558674 >. Acesso em 21/06/2010.
- ¹⁷ MOURAD, P. D. et al. Ultrasound accelerates functional recovery after peripheral nerve damage. **Neurosurgery**, v. 48, n. 5, p. 1136, 2001. ISSN 0148-396X.
- ¹⁸ RASO, V. V. et al. Can therapeutic ultrasound influence the regeneration of peripheral nerves? **J Neurosci Methods**, v. 142, n. 2, p. 185-92, Mar 30 2005. ISSN 1872-678X (Electronic) 0165-0270 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15698658> >.
- ¹⁹ BAE, C. S.; LIM, S. C.; KIN, K. Y. Effect of GaAS laser on the regeneration of injured sciatic nerves of rat. **In Vivo, Athens**, v. 18, n. 4, p. 489-95, 2004.
- ²⁰ BARBOSA, R. I. et al. Comparative effects of wavelengths of low-power laser in regeneration of sciatic nerve in rats following crushing lesion. **Lasers Med. Sci.**, v. 25, n. 3, p. 423-430, May 2010. ISSN 1435-604X (Electronic) 0268-8921 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20135336> >. Acesso em 21/06/2010.
- ²¹ FERREIRA, D. M. et al. Analgesic effect of He-Ne (632.8 nm) low-level laser therapy on acute inflammatory pain. **Photomed Laser Surg.**, v. 23, n. 2, p. 177-81, 2005.
- ²² SPINNER, M.; SPENCER, P. S. Nerve compression lesions of the upper extremity: a clinical and experimental review. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 104, p. 46, 1974.

- 23 WILLIAMS, P. et al. **Gray anatomia 37. ed:** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1995.
- 24 MACHADO, A. **Neuroanatomia Funcional, 2. a edição, Ed:** Atheneu 1993.
- 25 SCHÜNKE, M. et al. **Prometheus atlas de anatomia: anatomia geral e aparelho locomotor.** 2006. ISBN 8527712180.
- 26 LE BEAU, J. M.; ELLISMAN, M. H.; POWELL, H. C. Ultrastructural and morphometric analysis of long-term peripheral nerve regeneration through silicone tubes. **Journal of Neurocytology**, v. 17, n. 2, p. 161-172, 1988. ISSN 0300-4864.
- 27 DELMOTTE, A. et al. Physiology of the injured peripheral nerve]. **Neuro-Chirurgie**, v. 55, p. S13, 2009. ISSN 0028-3770.
- 28 LUNDBORG, G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. **J. Hand Surg. Am.**, v. 25, n. 3, p. 391-414, May 2000. ISSN 0363-5023 (Print) 0363-5023 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811744> >. Acesso em 21/06/2010.
- 29 SEDDON, H. Three types of nerve injury. **Brain**, v. 66, p. 227-88, 1943
- 30 SUNDERLAND, S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. **Brain**, v. 74, n. 4, p. 491-516, Dec 1951. ISSN 0006-8950 (Print) 0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14895767> >. Acesso em 21/06/2010.
- 31 REMPEL, D. M.; DIAO, E. Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 14, n. 1, p. 71-75, 2004. ISSN 1050-6411.
- 32 CHANG, C. J.; HSU, S. H. The effects of low-intensity ultrasound on peripheral nerve regeneration in poly(DL-lactic acid-co-glycolic acid) conduits seeded with Schwann cells. **Ultrasound Med. Biol.**, v. 30, n. 8, p. 1079-1084, Aug 2004. ISSN 0301-5629 (Print) 0301-5629 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474752> >. Acesso em 21/06/2010.
- 33 CIENA, A. P. et al. Ultra-som terapêutico contínuo térmico em modelo experimental de cialgia. **Fisioter. Pesq.**, p. 173-177, 2009.
- 34 HSIEH, Y. L. Effects of ultrasound and diclofenac phonophoresis on inflammatory pain relief: suppression of inducible nitric oxide synthase in arthritic rats. **Physical Therapy**, v. 86, n. 1, p. 39-49, 2006. ISSN 0031-9023.
- 35 BACKONJA, M. M. Defining neuropathic pain. **Anesthesia & Analgesia**, v. 97, n. 3, p. 785, 2003. ISSN 0003-2999.
- 36 CHONG, M. S.; BAJWA, Z. H. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. **J Pain Symptom Manage**, v. 25, n. 5 Suppl, p. S4-S11, May 2003. ISSN 0885-3924 (Print)

- 0885-3924 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694987>>. Acesso em 21/06/2010.
- 37 THACKER, M. A. et al. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. **Anesthesia & Analgesia**, v. 105, n. 3, p. 838, 2007. ISSN 0003-2999.
- 38 BAE, H. J. et al. In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke. **Stroke**, v. 36, n. 11, p. 2441-2445, Nov 2005. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224097>>. Acesso em 21/06/2010.
- 39 GJ, B. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 19, n. 1, p. 2-6, 2000. ISSN 0885-3924.
- 40 BARON, A. et al. NR2D-containing NMDA receptors mediate tissue plasminogen activator-promoted neuronal excitotoxicity. **Cell Death & Differentiation**, v. 17, n. 5, p. 860-871, 2009. ISSN 1350-9047.
- 41 ROCHA FILHO, P. A. S. et al. Gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 2B, p. 503-505, 2007. ISSN 0004-282X.
- 42 MA, W.; EISENACH, J. C. Morphological and pharmacological evidence for the role of peripheral prostaglandins in the pathogenesis of neuropathic pain. **Eur. J. Neurosci.**, v. 15, n. 6, p. 1037-1047, Mar 2002. ISSN 0953-816X (Print) 0953-816X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918652> >. Acesso em 21/06/2010.
- 43 BENOLIEL, R.; ELIAV, E.; TAL, M. Strain-dependent modification of neuropathic pain behaviour in the rat hindpaw by a priming painful trigeminal nerve injury. **Pain**, v. 97, n. 3, p. 203-12, Jun 2002. ISSN 0304-3959 (Print) 0304-3959 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044617> > Acesso em 21/06/2010.
- 44 CAVENAGH, J.; GOOD, P.; RAVENSCROFT, P. Neuropathic pain: are we out of the woods yet? **Internal Medicine Journal**, v. 36, n. 4, p. 251-255, 2006. ISSN 1445-5994.
- 45 VISSERS, K. The clinical challenge of chronic neuropathic pain. **Disability & Rehabilitation**, v. 28, n. 6, p. 343-349, 2006. ISSN 0963-8288.
- 46 DWORKIN, R. H. et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. **Archives of Neurology**, v. 60, n. 11, p. 1524, 2003.
- 47 GUTIERREZ, V. P. et al. Crotalpine induces potent antinociception in neuropathic pain by acting at peripheral opioid receptors. **European Journal of Pharmacology**, v. 594, n. 1-3, p. 84-92, 2008. ISSN 0014-2999.

- 48 FINNERUP, N. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. **Pain**, v. 118, n. 3, p. 289-305, 2005. ISSN 0304-3959.
- 49 STANOS, S. et al. Managment of Chronic pain. **Physical Medicine & Rehabilitation**, 2007.
- 50 FREGNI, F. et al. Estimulação cerebral para o tratamento de dor neuropática. **Revista Psicologia-Teoria e Prática**, v. 9, n. 2, 2009.
- 51 TEIXEIRA, M. J. Fisiopatologia da dor neuropatica; Physiopatology of pain neuropatic. **Rev. Med.**, v. 78, n. 2, pt. 2, p. 53-84, 1999. ISSN 0034-8554.
- 52 LEFAUCHEUR, J. P. et al. Motor cortex rTMS reduces acute pain provoked by laser stimulation in patients with chronic neuropathic pain. **Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 6, p. 895-901, 2010. ISSN 1388-2457.
- 53 LORENZINI, L. et al. Laser acupuncture for acute inflammatory, visceral and neuropathic pain relief: An experimental study in the laboratory rat. **Research in Veterinary Science**, v. 88, n. 1, p. 159-165, 2010. ISSN 0034-5288.
- 54 GUIRRO, R.; SANTOS, S. A realidade da potência acústica emitida pelos equipamentos de ultra-som terapêutico: uma revisão. **Rev. Fisioter. Univ. São Paulo**, v. 4, n. 2, p. 76-82, 1997.
- 55 SPEED, C. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions. **Rheumatology**, v. 40, n. 12, p. 1331-1336, 2001. ISSN 1462-0324.
- 56 TER HAAR, G. Therapeutic ultrasound. **European Journal of Ultrasound**, v. 9, n. 1, p. 3-9, 1999. ISSN 0929-8266.
- 57 MARTINES, M. A. U.; DAVOLOS, M. R.; JÚNIOR, M. J. O efeito do ultra-som em reações químicas. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p. 251-256, 2000.
- 58 WATSON, T. Ultrasound in contemporary physiotherapy practice. **Ultrasonics**, v. 48, n. 4, p. 321-329, 2008. ISSN 0041-624X.
- 59 BAKER, K. G.; ROBERTSON, V. J.; DUCK, F. A. A review of therapeutic ultrasound: biophysical effects. **Physical Therapy**, v. 81, n. 7, p. 1351, 2001. ISSN 0031-9023.
- 60 CHEN, W. Z. et al. Upgraded nerve growth factor expression induced by low-intensity continuous-wave ultrasound accelerates regeneration of neurotometricly injured sciatic nerve in rats. **Ultrasound Med. Biol.**, v. 36, n. 7, p. 1109-1117, Jul 2010. ISSN 1879-291X (Electronic) 0301-5629 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620698> >. Aceso em 21/06/2010.
- 61 WARDEN, S. J. et al. Ultrasound produced by a conventional therapeutic ultrasound unit accelerates fracture repair. **Physical Therapy**, v. 86, n. 8, p. 1118, 2006. ISSN 0031-9023.

- 62 DA CUNHA, A.; PARIZOTTO, N. A.; VIDAL, B. C. The effect of therapeutic ultrasound on repair of the achilles tendon (tendo calcaneus) of the rat. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 27, n. 12, p. 1691-1696, 2001. ISSN 0301-5629.
- 63 EBENBICHLER, G. R. et al. Ultrasound treatment for treating the carpal tunnel syndrome: randomised “sham” controlled trial. **BMJ**, v. 316, n. 7133, p. 731, 1998. ISSN 0959-8138.
- 64 VAN DER WINDT, D. et al. Therapeutic ultrasound for acute ankle sprains. **The Cochrane Library**, 2009.
- 65 WELCH, V. et al. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee. **Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)**, n. 3, p. CD003132, 2001. ISSN 1469-493X.
- 66 LEWIS, G.; WANG, P.; OLBRICHT, W. **Therapeutic Ultrasound Enhancement of Drug Delivery to Soft Tissues**: American Institute of Physics, 2 Huntington Quadrangle, Suite 1 NO 1, Melville, NY, 11747-4502, USA, 2009. 403-407 p.
- 67 FERRARI, C. et al. Evaluation of therapeutic ultrasound equipments performance. **Ultrasonics**, v. 50, n. 7, p. 704-709, 2010. ISSN 0041-624X.
- 68 MAXWELL, L. Therapeutic ultrasound: Its effects on the cellular and molecular mechanisms of inflammation an repair. **Physiotherapy**, v. 78, n. 6, p. 421-24, 1996.
- 69 NYBORG, W. L. Biological effects of ultrasound: development of safety guidelines. Part II: general review. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 27, n. 3, p. 301-333, 2001. ISSN 0301-5629.
- 70 HONG, C.; LIU, H.; YU, J. Ultrasound thermotherapy effect on the recovery of nerve conduction in experimental compression neuropathy. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 69, n. 6, p. 410, 1988. ISSN 0003-9993.
- 71 KITCHEN, S. S.; PARTRIDGE, C. J. A Review of Low Level Laser Therapy: Part I: Background, Physiological Effects and Hazards. **Physiotherapy**, v. 77, n. 3, p. 161-168, 1991. ISSN 0031-9406.
- 72 LOW, J.; REED, A. **Electrotherapy explained: principles and practice**. Butterworth-Heinemann Medical, 2000. ISBN 0750641495.
- 73 KARU, T. **Mechanisms of low-power laser light action on cellular level**: Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers, 2000. 1-17 p.
- 74 LIRANI, A. P.; LAZARETTI-CASTRO, M. Evidences of physical agents action on bone metabolism and their potential clinical use. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 49, n. 6, p. 891-6, Dec 2005. ISSN 0004-2730 (Print) 0004-2730 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16544010> >. Acesso em 21/06/2010.

- 75 KARU, T. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. **Quantum Electronics, IEEE Journal of**, v. 23, n. 10, p. 1703-1717, 1987. ISSN 0018-9197.
- 76 MONTE-RASO, V. V. et al. Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? **J. Neurosci. Methods**, v. 170, n. 2, p. 255-261, May 30 2008. ISSN 0165-0270 (Print) 0165-0270 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325595> >. Acesso em 21/06/2010.
- 77 RANDALL, L. O.; SELITTO, J. J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.**, v. 111, n. 4, p. 409-419, Sep 1 1957. ISSN 0301-4533 (Print) 0301-4533 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13471093> >. Acesso em 21/06/2010.
- 78 CHAPLAN, S. R. et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 53, p. 55-63, 1994.
- 79 HARGREAVES, K. et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. **Pain**, v. 32, n. 1, p. 77-88, 1988. ISSN 0304-3959.
- 80 DE MEDINACELI, L.; DERENZO, E.; WYATT, R. J. Rat sciatic functional index data management system with digitized input. **Comput Biomed Res**, v. 17, n. 2, p. 185-92, Apr 1984. ISSN 0010-4809 (Print) 0010-4809 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6327185> >. Acesso em 21/06/2010.
- 81 LOWDON, I. M.; SEABER, A. V.; URBANIAK, J. R. An improved method of recording rat tracks for measurement of the sciatic functional index of de Medinaceli. **J. Neurosci. Methods**, v. 24, n. 3, p. 279-81, Jul 1988. ISSN 0165-0270 (Print) 0165-0270 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3419210> >. Acesso em 21/06/2010.
- 82 BAIN, J.; MACKINNON, S.; HUNTER, D. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 83, n. 1, p. 129, 1989. ISSN 0032-1052.
- 83 REIS, F. et al. Efeito da terapia com laser de arsenieto de gálio e alumínio (660nm) sobre a recuperação do nervo ciático de ratos após lesão por neurotome seguida de anastomose epineural: análise funcional. **Rev. Bras. Fisioter.**, v. 12, n. 3, p. 215-221, 2008.
- 84 MELLO, L. R. et al. Uso da celulose liofilizada em lesões de nervos periféricos com perda de substância. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 59, n. 2B, p. 372-379, 2001. ISSN 0004-282X.
- 85 MONTE-RASO, V. V. et al. Uma nova pinça regulável para a produção de lesões por esmagamento do nervo ciático do rato. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 17, n. 4, 2009. ISSN 1809-4406.
- 86 FAWEETT, J.; KEYNES, R. J. Peripheral nerve regeneration. **Annual Review of Neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 43-60, 1990. ISSN 0147-006X.

- 87 BURNETT, M. G.; ZAGER, E. L. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. **Neurosurgical Focus**, v. 16, n. 5, 2004.
- 88 MAZZER, P. et al. Qualitative and quantitative evaluation of rats acute injuries caused by ischiatic nerve smashing. **Acta. Ortop. Bras.**, v. 14, n. 4, p. 220-224, 2006.
- 89 PACHIONI, C. A. S. et al. Lesão por esmagamento do nervo isquiático de ratos: estudo da vascularização. **Acta. Ortop. Bras.**, v. 14, n. 4, p. 203-7, 2006.
- 90 MONTE-RASO, V. V. et al. Uma nova pinça regulável para a produção de lesões por esmagamento do nervo ciático do rato; A new adjustable pinch designed for producing crush nerve injuries in the sciatic nerve of rats. **Acta Ortop. Bras**, v. 17, n. 4, p. 236-238, 2009. ISSN 1413-7852.
- 91 DECOSTERD, I.; WOOLF, C. J. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. **Pain**, v. 87, n. 2, p. 149-158, 2000. ISSN 0304-3959.
- 92 KRAYCHETE, D. C.; GOZZANI, J. L.; KRAYCHETE, A. C. Dor neuropática- aspectos neuroquímicos. 2008. ISSN 0034-7094.
- 93 CAMPBELL, W. W. Evaluation and management of peripheral nerve injury. **Clin. Neurophysiol.**, v. 119, n. 9, p. 1951-1965, Sep 2008. ISSN 1388-2457 (Print) 1388-2457 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482862> >.
- 94 EVANS, G. R. Approaches to tissue engineered peripheral nerve. **Clin. Plast. Surg.**, v. 30, n. 4, p. 559-563, viii, Oct 2003. ISSN 0094-1298 (Print) 0094-1298 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14621303> >. Aceso em 21/06/2010.
- 95 ROSEN, B.; LUNDBORG, G. A model instrument for the documentation of outcome after nerve repair. **J. Hand Surg. Am.**, v. 25, n. 3, p. 535-543, May 2000. ISSN 0363-5023 (Print) 0363-5023 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811759> >. Aceso em 21/06/2010.
- 96 LAGO, N.; NAVARRO, X. Correlation between target reinnervation and distribution of motor axons in the injured rat sciatic nerve. **Journal of Neurotrauma**, v. 23, n. 2, p. 227-240, 2006. ISSN 0897-7151.
- 97 VALERO-CABRÉ, A. et al. Peripheral and spinal motor reorganization after nerve injury and repair. **Journal of Neurotrauma**, v. 21, n. 1, p. 95-108, 2004. ISSN 0897-7151.
- 98 PIESLA, M. J. et al. Abnormal gait, due to inflammation but not nerve injury, reflects enhanced nociception in preclinical pain models. **Brain Research**, v. 1295, p. 89-98, 2009. ISSN 0006-8993.
- 99 GORIO, A.; MARINI, P.; ZANONI, R. Muscle reinnervation--III. Motoneuron sprouting capacity, enhancement by exogenous gangliosides. **Neuroscience**, v. 8, n. 3, p. 417-429, 1983. ISSN 0306-4522.

- 100 KINGERY, W. S. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. **Pain**, v. 73, n. 2, p. 123-139, 1997. ISSN 0304-3959.
- 101 WATSON, C. P. N. et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia. **Neurology**, v. 51, n. 4, p. 1166-1171, 1998. ISSN 0028-3878.
- 102 MACFARLANE, B. et al. Chronic neuropathic pain and its control by drugs. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 75, n. 1, p. 1-19, 1997. ISSN 0163-7258.
- 103 COLOMBO, B.; ANNOVAZZI, P. O. L.; COMI, G. Medications for neuropathic pain: current trends. **Neurological Sciences**, v. 27, p. 183-189, 2006. ISSN 1590-1874.
- 104 ROWBOTHAM, M. C. et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 13, p. 1223-1232, 2003. ISSN 0028-4793.
- 105 CHU, L. F.; CLARK, D. J.; ANGST, M. S. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. **The Journal of Pain**, v. 7, n. 1, p. 43-48, 2006. ISSN 1526-5900.
- 106 HSIEH, Y. L. Reduction in induced pain by ultrasound may be caused by altered expression of spinal neuronal nitric oxide synthase-producing neurons. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 86, n. 7, p. 1311-1317, 2005. ISSN 0003-9993.
- 107 LOPES, Á. S. **Estudo da antinociceção induzida pelo ultrassom terapêutico em um modelo experimental de dor neuropática trigeminal, em ratos**. 2005. (Mestrado). Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- 108 CRISCI, A. R.; FERREIRA, A. L. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates the regeneration of the sciatic nerve after neurotomy in rats. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 28, n. 10, p. 1335-1341, 2002. ISSN 0301-5629.
- 109 AKHLAGHI, Z. et al. The Effects of Altered Ultrasound Parameters on the Recovery of Sciatic Nerve Injury. **Iranian Biomedical Journal**, v. 16, n. 2, p. 107, 2012.
- 110 DARVAS, L.; EGYEDI, L. Comparison of ultrasonic therapy with other physical methods; results of combined therapies. **Orv. Hetil**, v. 97, n. 40, p. 1112-1114, Sep 30 1956. ISSN 0030-6002 (Print) 0030-6002 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13388348> >. Acesso em 21/06/2010.
- 111 GIGO-BENATO, D.; GEUNA, S.; ROCHKIND, S. Phototherapy for enhancing peripheral nerve repair: a review of the literature. **Muscle Nerve**, v. 31, n. 6, p. 694-701, Jun 2005. ISSN 0148-639X (Print) 0148-639X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15742372> >. Acesso em 21/06/2010.

- ¹¹² ROCHKIND, S.; GEUNA, S.; SHAINBERG, A. Chapter 25: Phototherapy in peripheral nerve injury: effects on muscle preservation and nerve regeneration. **Int. Rev. Neurobiol.**, v. 87, p. 445-464, 2009. ISSN 0074-7742 (Print) 0074-7742 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682654> >. Acesso em 21/06/2010.
- ¹¹³ ALGHAMDI, K. M.; KUMAR, A.; MOUSSA, N. A. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells. **Lasers in Medical Science**, v. 27, n. 1, p. 237-249, 2012. ISSN 0268-8921.
- ¹¹⁴ SANTOS, A. P. et al. Functional and morphometric differences between the early and delayed use of phototherapy in crushed median nerves of rats. **Lasers in Medical Science**, v. 27, n. 2, p. 479-486, 2012. ISSN 0268-8921.
- ¹¹⁵ HSIEH, Y. L. et al. Low-level laser therapy alleviates neuropathic pain and promotes function recovery in rats with chronic constriction injury: Possible involvements in hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α). **Journal of Comparative Neurology**, v. 520, n. 13, p. 2903-2916, 2012. ISSN 1096-9861.
- ¹¹⁶ SAMOILOVA, K. A. et al. Role of nitric oxide in the visible light-induced rapid increase of human skin microcirculation at the local and systemic level: I. Diabetic patients. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 26, n. 5, p. 433-442, 2008. ISSN 1549-5418.
- ¹¹⁷ TUNER, J.; HODE, L.; ROCHKIND, S. **Low Level Laser Therapy: Clinical Practice and Scientific Background: a Guide for Research Scientists, Doctors, Dentists, Veterinarians, and Other Interested Parties Within the Medical Field.** Prima books, 1999. ISBN 9163076160.
- ¹¹⁸ HAGIWARA, S. et al. GaAlAs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 39, n. 10, p. 797-802, 2007. ISSN 1096-9101.
- ¹¹⁹ MEIRELES, A. et al. Role of endogenous opioids in 820 nm low power laser analgesia in the knees of Wistar rats. **Revista Dor**, v. 13, n. 2, p. 152-155, 2012. ISSN 1806-0013.
- ¹²⁰ BJORDAL, J. M. et al. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. **Australian Journal of Physiotherapy**, v. 49, n. 2, p. 107-122, 2003. ISSN 0004-9514.
- ¹²¹ KUSNETZOW, A. et al. The photobleaching sequence of a short-wavelength visual pigment. **Biochemistry**, v. 40, n. 26, p. 7832-7844, 2001. ISSN 0006-2960.
- ¹²² DEMIR, H. et al. Comparison of the effects of laser, ultrasound, and combined laser+ultrasound treatments in experimental tendon healing. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 35, n. 1, p. 84-89, 2004. ISSN 1096-9101.

- ¹²³ DEMIR, H. et al. Comparison of the effects of laser and ultrasound treatments on experimental wound healing in rats. **Journal of Rehabilitation Research and Development**, v. 41, p. 721-728, 2004. ISSN 0748-7711.
- ¹²⁴ LIRANI-GALVÃO, A. P.; JORGETTI, V.; DA SILVA, O. L. Comparative study of how low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound affect bone repair in rats. **Photomedicine and Laser Therapy**, v. 24, n. 6, p. 735-740, 2006. ISSN 1549-5418.
- ¹²⁵ NUSSBAUM, E. L.; BIEMANN, I.; MUSTARD, B. Comparison of ultrasound/ultraviolet-C and laser for treatment of pressure ulcers in patients with spinal cord injury. **Physical Therapy**, v. 74, n. 9, p. 812-823, 1994. ISSN 0031-9023.
- ¹²⁶ OLIVEIRA, R. F. D. et al. Comparison between the effect of low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasonic irradiation in vitro. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 26, n. 1, p. 6-9, 2008. ISSN 1549-5418.
- ¹²⁷ SAUNDERS, L. Laser versus Ultrasound in the Treatment of Supraspinatus Tendinosis: Randomised controlled trial. **Physiotherapy**, v. 89, n. 6, p. 365-373, 2003. ISSN 0031-9406.
- ¹²⁸ OLIVEIRA, F. et al. Laser action and therapeutic ultrasound in peripheral nerve regeneration. **Acta Ortop. Bras.**, v. 20, n. 1, p. 98-103, 2012.