UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PÁBULA THAIS MAURICIO RODRIGUES DE LIMA

INFLUÊNCIA DE DIFERENCIADOS EXERCÍCIOS FÍSICOS NA REGENERAÇÃO DO NERVO CIÁTICO DE RATOS: ESTUDO FUNCIONAL E MORFOLÓGICO

ARACAJU

2009

PÁBULA THAIS MAURICIO RODRIGUES DE LIMA

INFLUÊNCIA DE DIFERENCIADOS EXERCÍCIOS FÍSICOS NA REGENERAÇÃO DO NERVO CIÁTICO DE RATOS: ESTUDO FUNCIONAL E MORFOLÓGICO

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador : Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

ARACAJU

2009

PABULA THAIS MAURICIO RODRIGUES DE LIMA

INFLUÊNCIA DE DIFERENCIADOS EXERCÍCIOS FÍSICOS NA REGENERAÇÃO DO NERVO CIÁTICO DE RATOS: ESTUDO FUNCIONAL E MORFOLÓGICO

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/_____.

_____

Orientador: Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

_____

1º Examinador: Prof. Dr. Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque júnior

_____

2º Examinador: Prof. Dr. Antônio Cesar Cabral de Oliveira

PARECER

_____

_____

_____

_____

_____

_____

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, pela constante presença em minha vida.

Ao professor Carlos Umberto pela oportunidade a mim concedida de caminhar pelo mundo da ciência e pela confiança em mim depositada.

Aos meus pais, pelo incentivo à busca do conhecimento e pela compreensão quando necessária.

Ao meu marido e amigo Carlos Michell, pela co-orientação e ajuda dada em todos os momentos que foi preciso.

Ao professor Dr. Ricardo Albuquerque pela importante colaboração, disponibilidade e pela constante busca do melhor possível.

A Neli pela imprescindível colaboração para a realização do estudo morfológico.

Ao professor Dr. Antônio Cabral por ter cedido gentilmente o Lactímetro.

Ao professor Dr. Lucindo Quintans pela colaboração e pelo esforço em enriquecer esta pesquisa.

Ao professor Dr. Enaldo pela importante colaboração para a realização do estudo estatístico.

Ao colega Marlon pelo inesquecível suporte dado a esta pesquisa.

Aos colegas Bráulio, Débora, Byanca e Eny pelo companherismo demonstrado durante toda essa caminhada.

A Vicca Equipamentos Biomédicos LTDA pela fornecimento do clipe cirúrgico de uso removível.

E a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse estudo.

“O ato de reduzir algo desconhecido a algo conhecido alivia, tranquiliza, satisfaz, e proporciona, além disto, um sentimento de poder”.

Friedrich Nietzsche

Dedico este trabalho ao meu esposo Carlos Michell por sua contribuição, direta e indireta, para realização desta pesquisa.

INFLUÊNCIA DE DIFERENCIADOS EXERCÍCIOS FÍSICOS NA REGENERAÇÃO DO NERVO CIÁTICO DE RATOS: ESTUDO FUNCIONAL E MORFOLÓGICO

As fibras do sistema nervoso periférico são alvos freqüentes de lesões, por estarem distribuídas em toda extensão do organismo. Tais lesões culminam em alterações motoras, sensitivas e autonômicas. Inúmeros estudos experimentais demonstraram haver relação entre a prática de exercício físico e a recuperação funcional posterior a uma lesão nervosa periférica. Contudo, são escassos estudos que relacionam a via metabólica predominantemente utilizada durante a prática do exercício físico com os ganhos obtidos no processo de recuperação funcional do nervo lesionado e à evolução do processo inflamatório que se instala no macroambiente da lesão. Desta forma, o presente estudo se propôs a investigar a influência dos exercícios físicos predominantemente aeróbios e anaeróbios, iniciados na fase imediata após a lesão nervosa, sobre a recuperação funcional e morfológica do nervo ciático de ratos submetidos à axonotmese. O esmagamento do nervo ciático esquerdo de ratos Wistar foi realizado através da colocação de um clipe cirúrgico de uso temporário, pelo período de três minutos. Ao primeiro dia pós-lesão, perdurando-se por quatro semanas, o grupo anaeróbio realizou séries de natação com sobrecarga crescente e o grupo aeróbio realizou períodos crescentes de natação, enquanto o grupo sedentário ficou isento de qualquer tipo de exercício físico. A recuperação funcional foi avaliada através do "Índice Ciático Estático" obtidos ao primeiro, sétimo, décimo quarto, vigésimo primeiro e vigésimo oitavo dias pós-lesão, sendo o estudo morfológico conduzido ao vigésimo oitavo dia pós-axonotmese. Os resultados funcionais demonstraram que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos praticantes de exercício físico e o grupo sedentário ao vigésimo oitavo dia pós lesão, no entanto não houve diferença na recuperação funcional entre os grupos anaeróbio e aeróbio em nenhum dos períodos avaliados, assim como não houve diferença significativa entre os aspectos morfológicos observados ao vigésimo oitavo dia pós-lesão entre os grupos aeróbio, anaeróbio e sedentário.

Palavras-chave: exercício físico; nervo ciático; recuperação funcional.

INFLUENCE OF DIFFERENCED PHYSICAL EXERCISES IN ISCHIATIC NERVE REGENERATION IN RATS: FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL STUDY

Peripheral nerve fibers are a frequent lesion target because of its distribution around organism. These lesions create motor, sensitive and autonomic alterations. Several experimental studies demonstrate a relationship between physical exercise practice and functional regeneration after a peripheral nerve lesion. However, studies that relates the metabolic way predominantly used during exercise practice with gains on nerve functional recuperation and the evolution of inflammatory process in lesion macroenvironment are scarce. The present research investigates influence of predominantly aerobic and anaerobic exercises, initiated immediately after lesion, on functional and morphological recuperation of rat ischiatic nerve submitted to axonotmesis. The left ischiatic nerve crush was achieved in Wistar rats through a temporary surgical clip, by the period of three minutes. At first day after lesion, remained for four weeks, anaerobic group swam with crescent overload and aerobic swam in crescent periods, while sedentary group was exempt of any physical exercise practice. Functional recovery was evaluated through Sciatic Static Index obtained at first, seventh, fourteenth, twentieth-first and twentieth-eighth days post-lesion, with morphological study conduced at twentieth-eighth days post-axonotmesis. Functional results demonstrated a significant statistical difference between exercise and sedentary groups at twentieth-eighth days after lesion, but there was no statistical difference in functional recovery between aerobic and anaerobic groups in any of evaluated periods, like there was no difference in morphological aspects observed at twentieth-eighth days post-lesion between aerobic, anaerobic and sedentary groups.

Key-words: functional recovery; physical exercise; ischiatic nerve.

LISTA DE ABREVIATURAS

µm – Micrômetros	15
NGF – Fator de crescimento nervoso	19
BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro	19
mm/dia – Milímetros por dia	20
NT-3 – Neurotrofina 3	20
NT-4 – Neurotrofina 4	20
ATP – Trifosfato de Adenosina	22
ADP – Difosfato de Adenosina	22
AMP – Monofosfato de Adenosina	22
m/dia – Metros por dia	27
SFI – Índice de funcionalidade ciática	27
SSI – Índice ciático estático	27
PL – Distância entre calcanhar e topo do terceiro artelho	29
TS – Distância entre topos do primeiro e quinto artelhos	29
IT – Distância entre topos do segundo e quarto artelhos	29
NPL – Distância entre calcanhar e topo do terceiro artelho na pata normal	29
NTS – Distância entre topos do primeiro e quinto artelhos na pata normal	29
NIT – Distância entre topos do segundo e quarto artelhos na pata normal	29
EPL – Distância entre calcanhar e topo do terceiro artelho na pata experimental	29
EIT – Distância entre topos do primeiro e quinto artelhos na pata experimental	29
EIT – Distância entre topos do segundo e quarto artelhos na pata experimental	29
VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular	34
mg/kg – miligramas por quilo	38
g.f. – gramas-força	39

LISTA DE FIGURAS

Figuras 1A e 1B. Clipe temporário provocando esmagamento do nervo ciático esquerdo do rato. 40

Figura 2. Clipe cirúrgico de uso temporário. 40

Figura 3. Imagem digitalizada do animal estando TS e IT representados, respectivamente, através de linhas preta e branca. 43

Figura 4. Valores médios do SSI no grupo aeróbio ao longo do tempo. 47

Figura 5. Valores médios do SSI no grupo anaeróbio ao longo do tempo. 49

Figura 6. Valores médios do SSI no grupo sedentário ao longo do tempo. 51

Figura 7. Perfil da evolução da recuperação funcional dos grupos anaeróbio, aeróbio e sedentário ao longo dos tempos avaliados. 52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Duração e sobrecarga do exercício de natação realizado pelo grupo aeróbio nas 4 semanas de treinamento. 41

Tabela 2. Duração e sobrecarga do exercício de natação realizado pelo grupo anaeróbio nas 4 semanas de treinamento. 42

Tabela 3. Dimensão do efeito do fator i através do ETA^2 Parcial (η^2_{pi}). 46

Tabela 4. Lactato sanguíneo (LACT) dos grupos aeróbio e anaeróbio coletados ao 1º dia das semanas 1, 2, 3 e 4 de treinamento físico, média e desvio-padrão (DP), significância estatística ($p<0,05$), diferença entre as médias (DM) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). 47

Tabela 5. Média, Desvio-Padrão (DP) e Intervalo de confiança de 95% (IC 95%) dos valores de SSI do grupo aeróbio nos diferentes tempos avaliados. 47

Tabela 6. Comparação dos valores médios do SSI no grupo aeróbio entre os diferentes tempos avaliados. 48

Tabela 7. Média, Desvio-Padrão (DP) e Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) dos valores de SSI do grupo anaeróbio nos diferentes tempos avaliados. 48

Tabela 8. Comparação dos valores médios do SSI no grupo anaeróbio entre os diferentes tempos avaliados. 50

Tabela 9. Média, Desvio-Padrao (DP) e Intervalo de confiança de 95% (IC 95%) dos valores de SSI do grupo sedentário nos diferentes tempos avaliados. 50

Tabela 10. Comparação das médias do SSI no grupo sedentário entre os diferentes tempos avaliados. 51

Tabela 11. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de edema. 53

Tabela 12. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de dilatação vascular. 53

Tabela 13. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de exsudato hemorrágico. 53

Tabela 14. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de infiltrado inflamatório. 54

Tabela 15. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de neoformação vascular. 54

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Estrutura no nervo periférico	16
2.2 Lesão Nervosa Periférica	17
2.3 Degeneração e regeneração nervosa periférica	19
2.4 Exercício físico	23
2.5 Exercício físico e fatores neurotróficos	26
2.6 Exercício físico e recuperação funcional nervosa	27
2.7 Avaliação funcional pós-lesão nervosa periférica	30
2.8 Estudo morfológico pós-lesão nervosa periférica	33
3 OBJETIVO	37
3.1 Geral	37
3.2 Específico	37
4 MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1 Delineamento da pesquisa	38
4.2 Aspectos éticos	38
4.3 Animais de experimentação	39
4.4 Adaptação dos animais	39
4.5 Lesão Nervosa	41
4.6 Realização do Exercício Físico	41
4.7 Mensuração do Lactato Sanguíneo	42
4.8 Análise da Recuperação Funcional	42
4.9 Processamento do nervo	44
4.10 Análise morfológica	44
4.11 Análise estatística	45
5 RESULTADOS	46
5.1 Dados Lactato Sanguíneo	46
5.2 Avaliação Funcional	46
5.3 Estudo Morfológico	53
6 DISCUSSÃO	55

6.1 Materiais e métodos 55
6.2 Avaliação funcional e morfológica 56
7 CONCLUSÃO 65
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS 65
REFERÊNCIAS 66
ANEXO A – Declaração Comitê de ética em Pesquisas animal 81
ANEXO B - Peso e sobrecarga dos animais dos grupos aeróbio e anaeróbio 82
ANEXO C – Médias aritméticas isoladas, média aritmética geral e desvio padrão do SSI coletado ao 1º, 7º, 14º, 21º e 28º dias pós operatório dos grupos sedentário, aeróbio e anaeróbio. 83
ANEXO D – Grau de expressividade dos parâmetros histomorfológicos dos animais dos grupos anaeróbio, aeróbio e sedentário. 84

1 INTRODUÇÃO

As fibras do sistema nervoso periférico são alvos freqüentes de lesões, por estarem distribuídas em toda extensão do organismo, gerando uma incidência superior a 500.000 novos casos anuais (RODRIGUES; VALERO-CABRÉ; NAVARRO, 2004). Tais lesões estão presentes em aproximadamente 5% dos casos de ferimentos em extremidades e em 0,12% dos nascimentos (IJKEMA-PAASSEN et al., 2004).

Segundo Lundborg (2000), as lesões nervosas periféricas resultam frequentemente de isquemia, compressão, tração ou secção nervosa. Tais lesões decorrem de secção parcial ou completa das fibras nervosas e culminam em alterações motoras, sensitivas e autonômicas (BURNETT; ZAGER, 2004; FERNANDES et al., 2005; MEEK; COERT, 2002; PACHIONI et al., 2006). A recuperação funcional é um processo que depende da natureza e do grau da lesão, bem como da regeneração e maturação do nervo (ROBINSON, 2000; VERDÚ et al., 2000).

Diversas pesquisas experimentais têm sido direcionadas a estudar a lesão nervosa, regeneração e possível recuperação funcional após esmagamento ou secção completa dos nervos (BYUN et al., 2005; GÓMEZ-PINILLA et al., 2001; 2002; ILHA, 2007; MARQUESTE et al., 2004; MOLTENI et al., 2004; NOVAK, 2007; SANTOS, 2006; SEO et al., 2006; SOBRAL et al., 2008; VAN MEETEREN et al., 1997; 1998; YING et al., 2003). Além disso, variados recursos têm sido utilizados no tratamento da lesão nervosa periférica, tal como a eletroestimulação fásica de baixa freqüência (FERNANDES et al., 2005), eletroestimulação crônica de baixa freqüência (DENNIS; DOW; FAULKNER, 2003), laser (ENDO, 2002), campo eletromagnético (AYDIN et al., 2006), ultra-som (MONTE-RASO et al., 2006) e eletroacupuntura (LA; JALALI; SHAMI, 2005; LI et al., 2005).

O exercício físico também é tido como recurso para o tratamento das lesões nervosas periféricas, uma vez que inúmeros estudos experimentais demonstraram haver influência positiva da prática de exercício físico sobre a recuperação funcional

posterior a uma lesão nervosa periférica (BYUN et al., 2005; GÓMEZ-PINILLA et al., 2001; 2002; ILHA, 2007; MARQUESTE et al., 2004; MOLTENI et al., 2004; SANTOS, 2006; SEO et al., 2006; SOBRAL et al., 2008; VAN MEETEREN et al., 1997; YING et al., 2003). Contudo, nenhuma destas pesquisas relaciona a via metabólica predominantemente utilizada durante o exercício físico com os ganhos obtidos no processo de recuperação funcional do nervo periférico lesionado.

É conhecido também que a realização regular de exercício físico altera a dinâmica da inflamação, por meio de sua influência em variadas etapas deste processo, tal como na promoção da quimiotaxia e aumento da capacidade fagocitária destas células (GONÇALVES, 1999; LANA, 2008; NIEMAN, 1997). No entanto, há uma escassez de pesquisas que relacionem a prática do exercício físico à evolução do processo inflamatório que se instala no macroambiente da lesão nervosa: perineuro e epineuro, estando a maioria das pesquisas focadas no microambiente delimitado pelo endoneuro.

Desta forma, o presente estudo se propôs a investigar a influência dos exercícios físicos predominantemente aeróbio e anaeróbio, iniciados na fase imediata após a lesão nervosa, sobre a recuperação funcional e morfológica do nervo ciático de ratos submetidos à axonotmese, com o propósito de fornecer subsídios para futuras investigações experimentais e clínicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estrutura do nervo periférico

Segundo Keynes e Aidley apud Novak (2007) os nervos periféricos são estruturas constituídas por feixes de fibras nervosas envolvidas por tecido conjuntivo. Tais fibras ocupam entre 25 a 75% da área seccional do nervo, a depender da sua natureza e localização, e são compostas por um longo cilindro, o axoplasma, recoberto por uma membrana eletricamente excitável denominada membrana neural e envolvida de forma variável, a depender do tipo de fibra nervosa, por células de Schwann.

Quando células de Schwann envolvem repetidamente o axônio forma a bainha de mielina, um complexo lipoprotéico que isola eletricamente a fibra nervosa em toda sua extensão, exceto nos intervalos existentes entre as células de Schwann, denominado de nódulo de Ranvier. A fibra nervosa que possui as características supracitadas é chamada de mielínica, podendo medir de 1 μm a 30 μm de diâmetro. À medida que a célula de Schwann envolve várias fibras nervosas, estas não apresentam bainha de mielina e são denominadas de fibras amielínicas. Essas fibras não possuem nódulos de Ranvier e apresentam um diâmetro entre 0,2 μm e 3 μm (NAVARRO; VERDÚ, 2004).

As bainhas conjuntivas que envolvem as fibras nervosas são representadas pelo endoneuro, perineuro e epineuro, as quais fornecem resistência, elasticidade e proteção aos nervos (WELCH, 1996). O suprimento sanguíneo do nervo é bem desenvolvido, estando os vasos sanguíneos dispostos em todas as camadas das bainhas conjuntivas (PACHIONI et al., 2006).

O endoneuro apresenta-se como uma delgada camada de tecido conjuntivo que envolve cada fibra nervosa, sendo basicamente composto por fibroblastos, capilares e fibras colágenas. O perineuro, por sua vez, além de vasos sanguíneos e fibras colágenas possui uma fina, porém densa camada de células achatadas que

envolvem determinado número de fibras nervosas formando um fascículo. Tal estrutura proporciona uma barreira bidirecional de difusão, protegendo e preservando o microambiente. Por fim, o epineuro é uma densa bainha de tecido conjuntivo que envolve todo o nervo. Esta camada é formada por fibras colágenas e elásticas, mastócitos, macrófagos, fibroblastos e raramente tecido adiposo, o qual pode constituir um elemento importante para proteção do nervo contra forças deformadoras (NAVARRO; VERDÚ, 2004; SUNDERLAND apud SOBRAL, 2008).

2.2 Lesão nervosa periférica

Os nervos periféricos são responsáveis por levar informações da periferia para o sistema nervoso central e deste para os órgãos efetores. A ocorrência de uma lesão no seu trajeto pode ocasionar déficits sensoriais, motores e autonômicos permanentes ou temporários (JOHNSON; ZOUBOS; SOUCACOS, 2005). Atualmente, a maioria das lesões nervosas periféricas é proveniente de acidentes automobilísticos (JOHNSON; ZOUBOS; SOUCACOS, 2005; ROBINSON, 2000). No membro superior os nervos mais susceptíveis à lesão são respectivamente: o radial, ulnar e mediano; enquanto que no membro inferior os mais susceptíveis são respectivamente o nervo ciático, fibular, femoral e tibial (FERREIRA apud SOBRAL, 2008; ROBINSON, 2000).

Após um trauma nervoso periférico, as fibras que constituem os nervos podem estar parcialmente ou completamente seccionadas. No primeiro caso a regeneração é quase sempre bem sucedida, havendo reinervação da região alvo e subseqüente recuperação funcional. Entretanto, quando há transecção a regeneração só ocorrerá sob intervenção cirúrgica, onde os cotos nervosos deverão ser unidos através de anastomose primária, quando possível, ou por meio de condutos biológicos ou artificiais, quando necessário (BURNETT; ZAGER, 2004; LENT, 2001; MEEK; COERT, 2002). Mesmo após a união dos cotos nervosos, o

prognóstico de recuperação funcional é limitado, devido à possibilidade de formação de neuroma, o qual constituirá uma barreira para a regeneração nervosa (OMURA et al., 2005). O prognóstico para retorno funcional está correlacionado com o grau de interrupção intraneural, por este motivo, as classificações mais utilizadas são baseadas no dano às bainhas conjuntivas (BURNETT; ZAGER, 2004; HALL, 2001; KLINE, 2000; LUNDBORG, 2000; RODRÍGUEZ et al., 2000; NAVARRO; VERDÚ, 2004).

Seddon apud Burnett e Zager (2004), classificou a lesão nervosa periférica, baseada na preservação ou perda de tecido conjuntivo, em três tipos: neuropraxia, axonotmese e neurotmese. A neuropraxia corresponde ao bloqueio focal na condução do impulso nervoso, geralmente durante a compressão. Fibras nervosas de grosso calibre são mais lesionadas que as de pequeno calibre. Histologicamente há dano na bainha de mielina, enquanto a continuidade axonal é mantida. Esta lesão é facilmente reversível, quando a causa é eliminada (BURNETT; ZAGER, 2004; HALL, 2001; NAVARRO; VERDÚ, 2004; OMURA et al., 2005; RODRÍGUEZ, 2000).

Na axonotmese os axônios são interrompidos e as fibras nervosas distais à lesão sofrem o fenômeno da degeneração walleriana. A recuperação requer regeneração dos axônios afetados, sendo geralmente satisfatória devido à manutenção dos tubos neurais, lâmina basal das células de Schwann e microcirculação, o que garante um suporte aos axônios em regeneração (BURNETT; ZAGER, 2004; HALL, 2001; NAVARRO; VERDÚ, 2004; OMURA et al., 2005; ROBINSON, 2000).

A neurotmese é resultante da completa secção nervosa, gerando degeneração walleriana axonal e desestruturação do segmento distal. A regeneração nervosa depende da reconexão cirúrgica dos cotos. Todavia, mesmo após o reparo adequado, o prognóstico de recuperação funcional é limitado devido à possibilidade de formação de neuroma traumático entre os cotos, que corresponde a um abaulamento tecidual composto por fibras nervosas imaturas e tecido conjuntivo. (FAWCETT; KEYNES, 1990; OMURA et al., 2005; STOLL; MULLER, 1999).

Outra classificação, estabelecida por Suderland apud Burnett e Zager (2004) caracteriza a lesão nervosa periférica em cinco graus distintos. Os graus I e II correspondem respectivamente à neuropraxia e axonotmese descritas por Seddon apud Burnett e Zager (2004). Os graus III, IV e V são designados de acordo com o

acometimento dos envoltórios conjuntivos. Portanto, o grau III implica na descontinuidade axonal e de tubos endoneurais, mas não do perineuro, resultando em degeneração distal e desorganização interna dos fascículos nervosos (SUDERLAND apud BURNETT; ZAGER, 2004). A fibrose intrafascicular e o desligamento dos tubos endoneurais levam à deficiência na reinervação tecidual (NAVARRO; VERDÚ, 2004); o grau IV é apresentado por meio de um dano ao endoneuro e perineuro, permanecendo intacto apenas o epineuro, resultando em desorganização da arquitetura fascicular, formação de cicatriz intraneural e perda do guia direcional para axônios em regeneração; e o grau V se caracteriza pelo acometimento de todas as estruturas do nervo, sendo a união entre os cotos nervosos necessária para um possível regeneração nervosa (SUDERLAND apud BURNETT; ZAGER, 2004).

De acordo com Lundborg (2000), a lesão do sistema nervoso periférico pode ser resultante de isquemia de vasos que irrigam o nervo, secção, tração ou compressão nervosa. Hare et al. (1992) relatam que o esmagamento nervoso leva à axonotmese, resultando distalmente em degeneração Walleriana, sendo mantida, no entanto, a integridade do tubo endoneural. Entretanto, longos períodos de compressão intensa podem gerar ruptura da membrana axonal, além de bainhas endoneurais e perineurais.

2.3 Degeneração e regeneração nervosa periférica

Na axonotmese e na neurotmese, evidenciam-se um segmento proximal, em continuidade com o centro trófico, e um segmento distal, separado do corpo celular (BURNETT; ZAGER, 2004; JOHNSON; ZOUBOS; SOUCACOS, 2005; STOLL; MULLER, 1999). Diversas modificações bioquímicas, celulares e moleculares apresentam-se após a lesão nervosa periférica, no intuito de recuperar a função do nervo danificado (BURNETT; ZAGER, 2004).

As modificações que ocorrem na porção proximal após a lesão nervosa são denominadas de efeito retrógrado (LIEBERMAN apud SOBRAL, 2008). A cromatólise representa uma destas alterações, sendo caracterizada pela dissociação do corpúsculo de Nissl, desintegração de grandes porções do retículo endoplasmático rugoso e dispersão dos ribossomos no citoplasma celular. Observa-se simultaneamente, aumento do volume do corpo celular, migração do núcleo para periferia, retração dentrítica e alterações metabólicas, como o decréscimo na síntese de produtos relacionados à neurotransmissão e aumento na síntese de proteínas estruturais do citoesqueleto e membrana celular (BURNETT; ZAGER, 2004; JOHNSON; ZOUBOS; SOUCACOS, 2005; STOLL; MULLER, 1999).

Quando o segmento distal perde a continuidade com o centro trófico da célula, este não consegue manter sua estrutura íntegra, e inicia a degeneração Walleriana, que se evidencia pela remoção dos resíduos provenientes do processo de degradação e fagocitose da substância axonal, proporcionado microambiente adequado para o crescimento de novos axônios. Os produtos finais deste processo são eliminados através de uma ação cooperativa dada entre células de Schwann e infiltrado de macrófagos (BURNETT; ZAGER, 2004; DAILEY et al., 1998; FERNANDEZ-VALLE; BUNGE; BUNGE, 1995; JOHNSON; ZOUBOS; SOUCACOS, 2005; PERRY; BROWN, 1992; REICHERT; SAADA; ROTSHENKER, 1994; RICHARDSON; LU, 1994).

Os primeiros sinais da degeneração Walleriana são observados 24 horas após a lesão nervosa, perdurando por aproximadamente duas semanas. Em 48 horas todos os axônios lesionados demonstram completa disfunção e desintegração do citoesqueleto. De 2-3 dias após a lesão há uma importante infiltração de macrófagos atraídos por citocinas quimiotáticas e inflamatórias, tais como a interleucina 1α e 1β, secretadas por células de Schwann reativas (FU; GORDON, 1997; LIU, 1996; RICHARDSON; LU, 1994; STOLL; MULLER, 1999).

Dado o fenômeno da degeneração Walleriana, elementos celulares de origem não-neural, sobretudo as células de Schwann, respondem pela produção de fatores neurotróficos, tais como, o fator de crescimento nervoso (NGF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e as neurotrofinas (ARCE et al., 1998; FAWCETT; KEYNES, 1990; HAMMARBERG et al., 1996; SHAO et al., 2002; WATABE et al., 1995). As células de Schwann do segmento nervoso distal são estimuladas, através

de citocinas secretadas pelos macrófagos e pela perda do contato axonal, a proliferarem após a lesão. Após a proliferação e subsequente diferenciação, estas células se alinham dentro dos tubos endoneurais, por meio da interdigitação de seus citoplasmas, formando cordões lineares denominados de “bandas de Bungner” ou “coluna de células de Schwann” (JOHNSON; ZOUBOS; SOUCACOS, 2005; STOLL; MULLER, 1999), que posteriormente promovem suporte aos axônios em regeneração. Está presente também um incremento no teor de colágeno no segmento distal do nervo, resultando em redução no tamanho do lúmem dos tubos endoneurais (FU; GORDON, 1997).

A regeneração inicia-se poucas horas após o trauma, quando a extremidade axonal ligada ao corpo celular origina um grande número de finos prolongamentos (brotos axonais), que avançam distalmente (BRUSHART, 1993; NAVARRO; VERDÚ, 2004). No caso da neurotmese, esses brotos podem ser mal direcionados em virtude da presença de tecido cicatricial, resultando em conexões nervosas anormais, restrição da maturação das fibras nervosas e alterações na arquitetura muscular (CARTER et al., 1998).

Os brotos axonais possuem em sua extremidade os chamados cones de crescimento, que tem como função detectar sinais físicos e bioquímicos necessários à orientação e crescimento dos axônios. Estes correspondem a uma intumescência com 50 μm de diâmetro e 100 μm de comprimento constituído de organelas e fibrilas (FAWCETT; KEYNES, 1990). Tais estruturas penetram as bandas de Bungner a uma velocidade de 3 a 4 mm/dia após axonotmese (GORIO et al., 1983; NAVARRO; VERDÚ, 2004) e de 2 a 3 mm/dia após neurotmese (NAVARRO; VERDÚ, 2004; STOLL; MULLER, 1999).

Diversos fatores estimulam o crescimento axonal, em particular alguns componentes da lâmina basal das células de Schwann, como a laminina, fibronectina e colégeno do tipo IV. Tais fatores originam-se de múltiplos recursos orgânicos, mas as influências mais importantes derivam-se do microambiente da lesão. O prolongamento axonal requer um substrato adequado de fatores tróficos e locais, provenientes das células de Schwann reativas e matriz celular do coto nervoso degenerado. As células de Schwann apresentam uma função imprescindível na regeneração nervosa porque constituem um substrato favorável ao crescimento

axonal, e sintetizam fatores tróficos que dão suporte à sobrevivência e regeneração neuronal (BOYD; GORDON, 2003).

Outros fatores que se fazem importantes à regeneração nervosa periférica são: a molécula de adesão neural (NCAM), a N-caderina e o fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I), que atuam favorecendo o crescimento do axônio, promovendo proliferação de células de Schwann e inibindo a apoptose (IDE, 1996; JOHNSON; ZOUBOS; SOUCACOS, 2005). Proteínas como o BDNF, neurotrofina-3 (NT-3) e neurotrofina-4 (NT-4), expressas de acordo com o tipo de lesão nervosa, favorecem a sobrevida, diferenciação e regeneração no sistema nervoso periférico (OMURA et al., 2005).

Vários brotamentos colaterais emergem de cada axônio e podem avançar no nervo distal, deste modo o número total de axônios no segmento distal pode exceder o número de axônios na fração proximal por um bom tempo. Quando os axônios alcançam o *locus* sináptico no tecido periférico, frequentemente um ou outro brotamento colateral retiram-se gradualmente. As fibras nervosas que se regeneram através de caminhos errôneos até os alvos não podem reinervá-los, tais como axônios motores na pele, sendo assim eliminadas (IDE, 1996; KWON; KIM; CHANG, 2000).

A significância da recuperação funcional é de repor o segmento nervoso distal perdido durante a degeneração, permitindo reinervação dos órgãos alvo e redistribuição de suas funções correspondentes. Contudo, o processo regenerativo frequentemente não reconstitui uma estrutura nervosa convencional, alcançando função normal, principalmente quando a lesão é severa. Após a lesão e reparo nervoso, o diâmetro dos axônios em regeneração, sua velocidade de condução e excitabilidade permanecem abaixo dos níveis normais por um longo tempo e, consequentemente a recuperação dos órgãos inervados geralmente é inadequada. A limitação da regeneração nervosa é mais pronunciada quando a lesão cria perda de continuidade nervosa, sendo o prognóstico dependente do grau de afastamento entre os cotos nervosos (RODRÍGUEZ; VALERO-CABRÉ; NAVARRO, 2004; VERDÚ et al., 2000).

Para Navarro e Verdú (2004), os fatores contribuintes para uma deficiente recuperação funcional pós-lesão podem ser: Dano irreversível ao núcleo do neurônio durante a axonotomia e degeneração retrógrada, que excluem possibilidade de

regeneração; laceração tecidual nervosa com formação de solução de continuidade ou degeneração distal durante neuropatia generalizada podem ambos dificultar ou impedir a regeneração; baixa especificidade de reinervação pelos axônios em regeneração leva os órgãos alvo a tornarem-se inervados por fibras de funções diferenciadas, fato que ocorre quando há ausência ou deficiência de sinais químicos necessários para orientar o crescimento dos neurônios em regeneração.

2.4 Exercício físico

O exercício físico é tido como a prática que proporciona maior sobrecarga aos sistemas biológicos, levando os sistemas osteo-muscular, cardio-vascular e neuro-endócrino, a realizarem múltiplos ajustes fisiológicos adaptativos (GALLO et al., 1995).

Os músculos-esqueléticos, particularmente afetados após lesão nervosa periférica, sofrem uma influência benéfica da prática do exercício físico, uma vez que o mesmo estimula mudanças morfológicas, bioquímicas e funcionais no músculo, tal como o aumento do número de capilares sanguíneos, do número e tamanho das mitocôndrias, incremento da captação de glicose pelas fibras musculares e aumento da massa muscular (FERNANDES et al., 2005; FORTI et al., 2004).

A força, potência e resistência muscular são características do músculo esquelético que condizem com o seu grau de desempenho. Sabe-se que a força muscular é determinada principalmente pela área da secção transversal de um músculo, sendo que a presença da testosterona e a prática do exercício físico, promovendo hipertrofia muscular, irão favorecer sobremaneira tal parâmetro; a potência muscular é dada pela força, excursão funcional de uma contração muscular e número de contrações realizadas a cada minuto; a resistência muscular, por sua vez, depende em grande parte do aporte nutritivo disponibilizado ao músculo, além da

quantidade de glicogênio armazenado antes do período de exercício (BLOOMER; GOLDFARB, 2004).

Existem nas células musculares os mesmos sistemas metabólicos encontrados em todas as células nucleadas do organismo. Tais sistemas liberam energia a partir dos produtos químicos ou alimentos e a transforma em trifosfato de adenosina (ATP), que por sua vez fornece energia para promover às contrações musculares, quando se transforma sequencialmente em difosfato (ADP) e monofosfato de adenosina (AMP). O sistema fosfagênio fornece energia à contração muscular a partir da fosfocreatina que por sua vez está armazenada nas fibras musculares, juntamente com ATP disponível, e se decompõe na presença da enzima creatina fosfoquinase, liberando energia para formar ATP a partir do ADP. Esta via metabólica representa uma fonte imediata de energia para o músculo ativo, sendo utilizada em atividades que exigem altos índices de energia durante período de tempo inferior a 10 segundos (BLOOMER; GOLDFARB, 2004; VON DUVILLARD, 2001).

O sistema glicolítico fornece energia a partir da glicólise anaeróbia, utilizando como substrato a glicose ou glicogênio. Tal sistema forma moléculas de ATP numa velocidade quase duas vezes maior que a do metabolismo aeróbio, supre a demanda de energia durante aproximadamente 90 segundos de exercício físico e produz como subproduto o ácido lático. O sistema aeróbio refere-se à oxidação de carboidratos, ácidos graxos e proteínas pelas mitocôndrias para o fornecimento de energia sob a forma de ATP. Esse sistema fornece uma quantidade substancial de ATP, sendo, portanto, utilizado durante exercício físico prolongado (LAPIN et al., 2007; RASMUSSEN; RASMUSSEN, 2000).

Subseqüente recuperação, posterior ao exercício, é observada em todos os sistemas metabólicos utilizados para promover o trabalho muscular. Da mesma forma que a energia da fosfocreatina pode ser utilizada para reconstruir ATP, a energia do sistema glicolítico também pode ser utilizada para reconstruir a fosfocreatina e o ATP, assim como a energia produzida no metabolismo oxidativo do sistema aeróbio pode ser utilizada para recompor todos os outros sistemas (BLOOMER; GOLDFARB, 2004; VON DUVILLARD, 2001).

O lactato produzido a partir do metabolismo glicolítico tampona os íons hidrogênio (H^+) formados durante a degradação dos substratos, transformando-se

dessa forma em ácido lático. Quando este ultrapassa a membrana da fibra muscular é transportado para a corrente sanguínea, cuja concentração será diretamente proporcional à intensidade do exercício (CAIRNS, 2006). O excesso de ácido lático pode, por inibição da via glicolítica, contribuir para a fadiga muscular. Tal prejuízo ao desempenho muscular ocorre devido às alterações das propriedades de contratilidade muscular e pela interferência na condutividade elétrica da membrana celular (LAPIN et al., 2007).

A recuperação do sistema ácido lático requer principalmente a remoção de seu excesso nos líquidos corporais. Este processo é dado de duas formas: através da transformação de uma pequena parcela do ácido lático em ácido pirúvico e sua metabolização oxidativa por todos os tecidos corporais e/ou o ácido lático remanescente é reconvertido em glicose, a qual é utilizada para reabastecer as reservas de glicogênio dos músculos. A reposição dos níveis orgânicos de oxigênio e glicogênio muscular promove a recuperação do sistema aeróbio após o exercício (MONTGOMERY, 1990).

O limiar anaeróbio pode ser definido como a intensidade do exercício sobre a qual a produção de energia pelo mecanismo aeróbio é suplementada pelo mecanismo anaeróbio, o qual fornece importantes informações acerca dos principais sistemas fisiológicos envolvidos na realização do exercício físico. Portanto, o acúmulo do lactato sanguíneo está diretamente relacionado à duração e intensidade do exercício físico, sendo que o aumento deste segundo fator implica num crescimento exponencial na concentração do lactato (VOLTARELLI; MELLO; GOBATTO, 2005; MARQUEZI, 2006).

A prática do exercício físico em modelos animais, utilizando-se ratos, é dada por meio do treinamento em esteira, onde a intensidade é representada pela variação da velocidade e inclinação da esteira (BYUN et al., 2005; ILHA, 2007; MARQUESTE et al., 2004; SEO et al., 2006; SOBRAL, 2008), ou através da natação, utilizando a adição de cargas progressivas à cauda ou tórax do animal (PRADA et al., 2004). O limiar anaeróbio para ratos submetidos ao exercício de natação é de 7,0 mmol/l com sobrecarga de 5% do peso corporal (VOLTARELLI; GOBATTO; MELLO, 2002).

2.5 Exercício físico e fatores neurotróficos

É descrito na literatura que alterações na atividade neuronal geram mudanças na habilidade de tradução de informações por parte do sistema nervoso central, podendo resultar em adaptações estruturais e funcionais (KANDEL, 2001). Tal plasticidade sináptica atividade-dependente é bem documentada no sistema nervoso central em desenvolvimento, onde os níveis de atividade neural podem eventualmente modificar a organização de circuitos neurais, sendo as bases morfológicas deste processo manifestadas por meio da mudança no número e/ou área dos contatos sinápticos (KATZ; SCHATZ, 1996; VAYNMAN et al., 2006; ZITO; SVOBODA, 2002). Segundo Zito e Svoboda (2002), tais alterações são dadas por meio do remodelamento das estruturas sinápticas através da retração dos processos neuronais existentes ou neocrescimento. Sendo assim, a plasticidade sináptica torna-se um processo dinâmico que é largamente afetado pela interação com o ambiente, o qual é regulado por meio de respostas advindas do sistema nervoso.

Os fatores neurotróficos, originalmente descritos por sua influência no crescimento e diferenciação neuronal, estão se tornando reconhecidos como reguladores da plasticidade sináptica (KLINTSOVA; GREENOUGH, 1999; MCALLISTER; KATZ; LO, 1999; YAO et al., 1998). Os níveis destes fatores e/ou seus receptores podem ser alterados pela atividade neuronal, promovendo desta forma, meios potenciais para perpetuar as mudanças na transmissão sináptica (AL-MAJED; BRUSHARD; GORDON, 2000; CANOSSA et al., 2001).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e as neurotrofinas NT-3 e NT-4 são importantes para a regulação da função sensório-motora (CARROLL et al., 1998; MANNION et al., 1999; MENDELL; JOHNSON; MUNSON, 1999; MOLTENI et al., 2004; THOMPSON et al., 1999). As neurotrofinas NT-3 e NT-4 são expressas nas fibras musculares, sendo que uma influência prejudicial à inervação gera uma diminuição da expressão destes fatores (RUMMLER; GUPTA, 2004). Omura et al. (2005) citam que BNDF, NT-3 e NT-4 favorecem a sobrevida, diferenciação e regeneração do sistema nervoso central e periférico.

Ying et al. (2003) demonstraram que ratos submetidos a exercício físico apresentaram um incremento na expressão de NT-3 e do seu receptor na medula espinhal lombar e em músculos esqueléticos associados.

Gómez-Pinilla et al. (2001), observaram a partir de seus achados que a freqüência da atividade neuromuscular apresenta efeitos específicos sobre os sistemas de regulação do BDNF e NT-3, afetando a magnitude e estabilidade de suas respostas. Gómez-Pinilla et al. (2002), por sua vez, relataram que níveis basais de atividade neuromuscular são necessários à manutenção dos níveis normais de BDNF no sistema neuromuscular e, consequentemente, do seu potencial à promoção de neuroplasticidade.

Tam e Gordon (2003), entretanto, afirmam que o exercício físico iniciado 24 horas pós-lesão, inibi a regeneração nervosa em virtude do aumento da atividade muscular inibir a liberação de fatores neurotróficos, como a molécula de adesão celular neural (NCAN) necessária para que corra a regeneração.

2.6 Exercício físico e recuperação funcional nervosa

Os primeiros achados relativos à regeneração nervosa, após axonotmese, frente à prática de exercícios físicos foram reportados por Vecchi apud Van Meeteren et al. (1997), evidenciando um maior número de brotamentos axonais colaterais em ratos treinados, quando comparados a animais sedentários.

A influência positiva do exercício físico na recuperação funcional nervosa foi observada no trabalho realizado por Van Meeteren et al. (1997), onde ratos foram submetidos a esmagamento do nervo ciático, gerando lesão do tipo axonotmese e, ao primeiro dia pós-lesão, realizavam exercício físico, por meio da elevação do recipiente de água em suas gaiolas, o que incentivava a realização de apoio bipodal sobre suas patas traseiras. Este protocolo de treinamento físico, que foi realizado por vinte e quatro dias, demonstrou resultados favoráveis mesmo cento e cinquenta dias após a lesão, evidenciados pela melhora da velocidade de condução do nervo

avaliado, em relação ao grupo controle e pelo incremento significativo nos valores do índice de funcionalidade ciática (SFI) para o grupo praticante de exercício físico.

Em outro estudo conduzido por Van Meeteren et al. (1998), quando os animais foram submetidos, após axonotmese do nervo ciático, a exercícios de nado forçado (180 m/dia) e corrida em esteira à velocidade de 10 m/min durante trinta minutos por dia pelo período de vinte e um dias, obteve-se, através do índice de funcionalidade ciática (SFI), dados que geraram a conclusão de que a corrida deteriorou a recuperação funcional nervosa, enquanto que o treino através do nado forçado não influenciou este processo. Os autores sugerem a hipótese de que o retardo na recuperação nervosa observado nos animais que realizaram exercício na esteira poderia ser decorrente do estresse oferecido pelo reforço negativo desta metodologia, dado por meio da corrida e forçada e/ou pela intensidade elevada do treinamento. No grupo submetido a exercício de natação, a intensidade proposta teria sido insuficiente para acelerar ou aumentar a regeneração do nervo lesionado.

Byun et al. (2005) submeteram ratos a exercício na esteira após setenta e duas horas do esmagamento do nervo ciático, na velocidade de 8 m/min e inclinação de 0%, por trinta minutos, uma vez ao dia, durante doze dias consecutivos. Obteve-se a conclusão de que o exercício foi efetivo na recuperação funcional nervosa pós-axonotmese, aumentando os valores do índice de funcionalidade ciática (SFI).

Santos (2006) induziram ratos pós axonotmese à prática de diferenciados exercícios físicos, onde um grupo realizou natação durante cinco minutos por dia e um outro grupo foi induzido a realizar bipedestação através da elevação da água e da ração na gaiola. Ambos os grupos realizaram o protocolo proposto a partir do primeiro dia pós-axonotmese pelo período de vinte dias. Ao final do experimento, observou-se por meio do índice ciático estático (SSI), que tais grupos apresentaram uma recuperação funcional significativamente melhor que o grupo controle que ficou isento de qualquer tipo de exercício físico.

Em estudo conduzido por Seo et al. (2006) ratos realizaram exercício na esteira doze horas após axonotmese do nervo ciático, em velocidade de 18 m/min e 0% de inclinação, por trinta minutos, duas vezes ao dia, durante quatorze dias. Concluiu-se, por meio do índice de funcionalidade ciática (SFI), que tal prática resultou em melhor recuperação funcional quando comparado ao grupo controle sedentário.

Ilha (2007) analisou o efeito do exercício físico aeróbio, de resistência e a associação dos mesmos sobre o processo de regeneração nervosa periférica, por meio do estudo morfométrico e funcional (SFI). Os protocolos de exercícios propostos foram iniciados três semanas após axonotmese do nervo ciático de ratos. O treinamento aeróbio consistiu-se de corrida na esteira com 0º de inclinação durante vinte minutos no primeiro dia de treinamento, aumentando progressivamente até cinqüenta minutos no quinto dia, e durante sessenta minutos nas próximas quatro semanas. O protocolo utilizado no treinamento de resistência foi realizado através de 8 séries de subida em uma escada de 1 metro, com intervalo de 2 minutos entre estas, estando a escada a uma inclinação de 80º, onde os animais teriam que realizar de 8 a 12 movimentos em cada subida, suportando uma sobrecarga de 50 g atada a cauda na primeira semana de treinamento, sendo acrescido mais 50 g a cada semana. Tais treinamentos foram realizados três vezes por semana durante cinco semanas. No protocolo que contemplava as duas formas de treinamento, primeiro era feito o treinamento de resistência e após quinze minutos era iniciado o treinamento aeróbio. Os resultados obtidos neste estudo revelaram que o treinamento aeróbio promoveu uma melhor recuperação funcional desde a primeira semana de treino, bem como uma melhor evolução morfométrica após cinco semanas de treinamento, quando comparado ao grupo sedentário. No entanto, o treinamento de resistência muscular e a combinação de ambos retardaram a recuperação funcional, não sendo percebida ao final do experimento, uma diferenciação morfométrica significativa do nervo em regeneração entre tais grupos e o grupo sedentário.

Em estudo mais recente, Sobral (2008) avaliou a influência do exercício físico na fase imediata e tardia da regeneração do nervo ciático de ratos após axonotmese, utilizando como protocolo de treinamento corrida em esteira com velocidade de 8 m/min, inclinação de 0º, trinta minutos por dia, durante quatorze dias, e observaram por meio do estudo morfométrico e funcional (SFI) que a prática do exercício físico proposto não influenciou o brotamento axonal, o grau de maturação das fibras regeneradas e nem a funcionalidade dos músculos reinervados.

2.7 Avaliação funcional pós-lesão nervosa periférica

A avaliação da regeneração nervosa periférica em modelos experimentais através da análise morfométrica e parâmetros eletrofisiológicos tem sido amplamente utilizadas. Entretanto, seus resultados podem não estar necessariamente correlacionados ao estado funcional do nervo analisado (BAIN; MACKINNON; HUNTERD, 1989; DE MEDINACELI; FREED; WYATT, 1982; DIJKSTRA et al., 2000; MUNRO et al., 1998; OLIVEIRA et al., 2001; WOLTHERS et al., 2005), em virtude da regeneração nervosa incompleta ou significativa falta de orientação das fibras nervosas regeneradas (DELLON; MACKINNON, 1989; DE MEDINACELI; SEABER, 1989).

De Medinaceli, Freed e Wyatt (1982) propuseram a possibilidade de se determinar, de forma direta e não invasiva, o estado funcional do nervo ciático através da obtenção do SFI. Para tal fim, as patas traseiras dos animais eram impregnadas com tinta, e durante a marcha sobre papel branco, estas deixavam impressões que forneciam os seguintes parâmetros: distância do calcanhar ao topo do terceiro artelho (PL), a qual depende da ativação do músculo gastrocnêmio; distância entre o primeiro e o quinto artelho (TS) e a distância do segundo ao quarto artelho (IT), as quais são influenciadas pelos músculos extensores e intrínsecos da pata. Estes dados devem ser colhidos da pata traseira não lesionada (N) e da pata traseira experimental (E) (BAIN; MACKINNON; HUNTERD, 1989; VAREJÃO et al., 2001; 2003; 2004). Posteriormente, devem ser inseridos na equação desenvolvida por De Medinaceli, Freed e Wyatt (1982), adaptada por Bain, Mackinnon e Hunterd (1989) e Hare et al. (1992):

$$SFI = -38.3 \times \frac{EPL - NPL}{NPL} + 109.5 \times \frac{ETS - NTS}{NTS} + 13.3 \times \frac{EIT - NIT}{NIT} - 8.8$$

Este índice possibilita apenas a quantificação funcional do tronco do nervo ciático e não promove informação de seus ramos nervosos. Uma lesão do nervo ciático leva a um aumento do PL e decréscimo do TS e IT no lado operado, quando comparado ao dimídio intacto. O valor do SFI apresenta-se por meio de uma escala onde se considera o escore de -100 para perda funcional significativa e 0 para uma função normal (DE MEDINACELI; FREED; WYATT, 1982).

Dijkstra et al. (2000) realizaram um estudo acerca do SFI no qual comparavam variadas formas de sua aquisição. Concluiu-se que o mesmo poderia ser obtido, sem intervenção estatística nos resultados, através da análise da marcha por meio de gravação em vídeo, marcação das pegadas dos animais em papel fotográfico ou em folha de papel. Esta última gerou uma possibilidade de baixo custo na obtenção do SFI através da marcação com tinta não tóxica das patas do animal a ser estudado, condicionando-o a andar em linha reta até que cinco pegadas mensuráveis fossem realizadas, sobre um papel branco comum. (DE MEDINACELI; FREED; WYATT, 1982).

Posteriormente, foram reportadas falhas na obtenção do SFI tais como pegadas borradas, separação incompleta dos artelhos, posturas de rotação e contração dos dedos (BERVAR, 2000). Tal pesquisador demonstrou que este tipo de análise possuía fatores que atuavam como variantes significantes quando comparadas a condições de análise estática. Em particular, foi comprovado que em condições dinâmicas PL, TS e IT possuem significância estatística, enquanto que em condições estáticas apenas TS e IT demonstram importância. Baseado nestes resultados introduziu-se um modelo de avaliação denominado “Índice Ciático Estático” (SSI), o qual é dado pela fórmula a seguir:

$$SSI = 108.44 \times \frac{ETS - NTS}{NTS} + 31.85 \times \frac{EIT - NIT}{NIT} - 5.49$$

Esta forma de análise da recuperação funcional do nervo ciático é baseada no fato de que ratos normalmente andam sobre seus dedos e região metatársica de suas patas traseiras, assim, lesões deste tronco nervoso causam perdas variáveis em

flexores e extensores do pé, fazendo com que este déficit gere alterações da pegada deixada pela pata do animal. Portanto, a impressão plantar pode ser utilizada para acessar a função nervosa isquiática (IOHOMI et al., 2005).

O grau de recuperação funcional depende do nervo envolvido, sendo que o nervo ciático apresenta recuperação de 41% após transecção, enquanto o tibial apresenta 54% e o fibular 10%, após 52 dias do reparo cirúrgico (HARE et al., 1992; VAREJÃO et al., 2001). Essa variabilidade na recuperação funcional se deve à relativa complexidade dos nervos envolvidos, que possuem fibras sensoriais, motoras e autonômicas, havendo conexões inapropriadas entre as fibras regeneradas (HARE et al., 1992). Entretanto quando a lesão ocorre por esmagamento do nervo ciático e tibial, a recuperação funcional é potencialmente completa (HARE et al., 1992; VAREJÃO et al., 2001).

O SSI é, portanto, uma forma fácil e fidedigna de aquisição dos parâmetros que demonstram o nível de funcionalidade do nervo ciático de ratos, onde o escore permanece de -100 para perda funcional significativa e 0 para perfeito estado funcional (BERVAR, 2000). Grasso et al. (2004), a partir dos avanços tecnológicos descreveram uma nova e mais prática forma de se coletar o SSI, dada através da aquisição da imagem das patas do rato por meio da sua colocação sobre um scanner comum envolto por uma caixa acrílica transparente e subseqüente digitalização. A partir do exposto, a quantificação de TS e IT é realizada através de software disponível comercialmente*, o qual cria uma escala de medidas que possibilita calcular as distâncias em imagem digitalizada e transformá-la em qualquer unidade de medida, referente à sua escala real.

Mais recentemente, Bervar (2005) adaptou sua própria equação (BERVAR, 2000) para que os valores do SSI não excedessem valores entre -100 e 0. Sendo os valores do SSI obtidos a partir da seguinte equação:

$$SSI = 104.51 \times \frac{ETS - NTS}{NTS} + 30.07 \times \frac{EIT - NIT}{NIT}$$

* CANVAS 9 Professional Edition

2.8 Estudo morfológico pós-lesão nervosa periférica

A lesão traumática dada pelo esmagamento do nervo ciático, além de causar ruptura de fibras axonais, deflagrando o fenômeno da degeneração Walleriana, causa também, lesão das bainhas conjuntivas e da rede vascular, desencadeando processo inflamatório, cuja intensidade irá variar de acordo com o grau da lesão (BURNETT; ZAGER, 2004; PACHIONI et al., 2006; RICHARDSON; LU, 1994; REMPEL, 1999; STOLL; JANDER; MYERS, 2002).

Existe uma carência de estudos sobre os aspectos morfológico dos tecidos periaxonais lesionados, no entanto, a observação de achados inflamatórios como exsudato hemorrágico, edema, dilatação vascular, infiltrado inflamatório e neoformação vascular, pode ser considerada importante parâmetro na investigação da lesão e regeneração axonal, uma vez que a magnitude destes, assim como sua evolução podem demonstrar o grau da lesão e influenciar o processo regenerativo (LAGO JUNIOR, 2005; MAZZER et al., 2006; PACHIONI et al., 2006; WOLTHERS, 2005).

Embora não haja pesquisas que investiguem a influência da prática do exercício físico sobre a evolução do processo inflamatório que se instala nos tecidos periaxonais, existe a hipótese que a mobilização do tecido nervoso promovido pela contração muscular, os metabólitos provenientes do exercício ou ainda as alterações do sistema imune advindas do exercício físico, poderiam influenciar o processo inflamatório e potencialmente, o processo regenerativo.

O esmagamento do nervo periférico promove lesão vascular e consequentemente extravasamento de hemáceas e proteínas plasmáticas com atividade zimógena para o interstício e formação *in loco* de uma série de mediadores químicos, tais como aminas vasoativas, fator de ativação plaquetária, radicais superóxidos, derivados do ácido araquidônico e citocinas. Tais citocinas promovem dilatação dos vasos não lesionados para lentificar a circulação sanguínea e permitir a marginação dos leucócitos e sua ligação às moléculas de adesão expressas nas células endoteliais (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

A extensão da exsudação hemorrágica e o grau de dilatação vascular dependerão do grau da lesão vascular que pode estar presente no epineuro, perineuro e endoneuro (PACHIONI et al., 2006).

Em estudo da resposta vascular à lesão nervosa periférica dada por esmagamento, Podhajsky e Myers (1993), submeteram o nervo ciático de ratos a três pinçamentos de dez segundos cada e o analisaram histologicamente após 1, 2, 3, 6 e 9 semanas, sem utilização de nenhum procedimento ou terapêutica adicional, e verificaram um pico de dilatação vascular uma semana após a lesão, perdurando até a nona semana.

Pachioni et al. (2006), por sua vez, investigaram a resposta vascular imediatamente após esmagamento do nervo ciático, utilizando cargas de 0,5 kg, 1 kg, 5 kg, 10 kg e 15 kg durante dez minutos. Os autores observaram, por meio do estudo morfológico, presença de dilatação vascular e exsudato hemorrágico endoneural, perineural e epineural no local do esmagamento e abaixo da lesão de maneira crescente com o aumento da carga de esmagamento utilizada, indicando que as forças de esmagamento empregadas foram suficientes para lesar os vasos intraneurais e especialmente os capilares endoneurais. Além disso, os autores afirmam que a formação de exsudato hemorrágico endoneural cria um micro-ambiente desfavorável para a regeneração das fibras nervosas, devido à conseqüente isquemia dada pela criação da síndrome do compartimento endoneural.

A formação do edema é uma resposta à dilatação e congestão vascular, em adição ao aumento da permeabilidade capilar/venular, provocada pela liberação seqüencial de mediadores químicos como a histamina, bradicinina, leucotrienos e prostaglandinas. Além disso, o aumento do conteúdo protéico extravascular, associado à sua redução no compartimento intravascular, aumenta a pressão osmótica no interstício e favorece a saída de água e eletrólitos para este meio, contribuindo para o desenvolvimento do edema (DIEGELMANN; EVANS, 2004).

Podhajsky e Myers (1993) avaliaram a presença de edema após lesão por esmagamento do nervo ciático de ratos, sendo o edema mensurado através da obtenção da área fascicular total no local lesionado e no segmento distal. Os autores observaram que ao final da primeira semana este valor era o dobro do valor inicial, perdurando durante a segunda semana e reduzindo após a terceira semana.

Bendszus et al. (2004), por sua vez, submeteram o nervo ciático de ratos a pressão de esmagamento durante uma semana, dada por meio de um fio de sutura, e ao final desse período, observaram através do estudo histológico, a presença de significativo edema que perdurou até a sexta semana.

Sabe-se que a persistência da pressão exercida sobre o nervo, que pode ser dada por pressão exógena ou endógena (edema ou exsudato hemorrágico) leva a uma diminuição da oxigenação, que por sua vez aumenta a permeabilidade do endotélio dos capilares endoneurais e provoca o aumento do edema, podendo resultar na criação da síndrome do compartimento endoneural, interferindo na regeneração nervosa (LUNDBORG; DAHLIN, 1996).

Após a lesão traumática dada pelo esmagamento do nervo periférico, o local da lesão é invadido por leucócitos advindos do sangue extravasado, bem como os que atravessam a parede dos capilares e vênulas por diapedese atraídos por quimiotaxia. Assim, no início da resposta inflamatória, observa-se uma predominância de neutrófilos e macrófagos no local da lesão, sendo que os neutrófilos representam cerca de 50% das células que migraram para o local da injúria ao final do primeiro dia. Do segundo ao quinto dia, os macrófagos derivados dos monócitos, somam-se aos neutrófilos na função de fagocitar os fragmentos teciduais lesados, assim como restos de neutrófilos não viáveis (ENGELHARD et al., 1998; NEWMAN et al., 1992; SINGER; CLARK, 1999). Os eosinófilos e linfócitos aparecem nas últimas fases do processo de reparo tecidual e presume-se que podem estar relacionados à produção de fatores de crescimento (BALBINO, 2005; ENGELHARD et al., 1998).

Em análise qualitativa da reação inflamatória em nervo ciático de ratos após lesão aguda por esmagamento, Mazzer et al., (2006) observaram presença moderada de infiltrado leucocitário nos espécimes provenientes de esmagamento com carga de 500 g e 5000 g e acentuada infiltração inflamatória nos espécimes provenientes de esmagamento com carga de 1000 g, 10000 g e 15000 g.

Os nervos periféricos são dotados de um sistema microvascular bem desenvolvido no epineuro, perineuro e endoneuro (PACHIONNI, 2006). Isto se deve ao fato de os axônios dos nervos periféricos serem vulneráveis à isquemia em virtude da grande distância entre o corpo neuronal e a extensão do axônio (REINA et al., 2000), bem como de a transmissão do impulso nervoso e o transporte axonal

necessitarem de um suprimento de energia contínuo (LUNDBORG; DAHLIN, 1996; REMPEL et al., 1999).

O processo de neoformação vascular que ocorre como resposta à lesão tecidual é um fenômeno imprescindível para a recuperação dos tecidos lesionados, visto que a produção de uma nova rede de vasos sanguíneos permite o aporte de oxigênio que é necessário para manutenção da integridade celular (INKINEN, 2003). Este processo é dependente da ação de citocinas mitogênicas, ou fatores de crescimento, a exemplo do VEGF, que atuam induzindo a proliferação de células endoteliais a partir de vasos íntegros na periferia da área injuriada (ZHOU et al, 2004). No processo de regeneração nervosa periférica, o alongamento dos axônios e sua mielinização pelas células de Schwann aumentam a demanda de substratos metabólicos, tornando a neoformação vascular um importante determinante para o crescimento axonal (PODHAJSKY; MYERS, 1993).

Podhajsky e Myers (1993) observaram ainda que em resposta à lesão das células endoteliais, é deflagrada a formação de novos capilares, que por sua vez atinge um pico após seis semanas da injúria nervosa e diminui sua atividade na nona semana.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a influência da prática de diferenciados exercícios físicos na recuperação funcional e morfológica do nervo ciático de ratos posterior à axonotmese.

3.2 Específicos

1. Observar a conseqüência da prática do treinamento físico predominantemente aeróbio sobre o processo de recuperação funcional do nervo ciático de ratos após lesão nervosa periférica parcial.
2. Analisar a influência da prática de exercício físico predominantemente anaeróbio sobre o progresso funcional do nervo ciático de ratos submetidos a procedimento cirúrgico de esmagamento.
3. Comparar a recuperação funcional entre os grupos aeróbio, anaeróbio e controle.
4. Analisar morfologicamente o estado dos tecidos periaxonais do nervo ciático 28 dias pós-lesão por esmagamento nos grupos experimentais e controle.
5. Comparar os achados morfológicos entre os grupos aeróbio, anaeróbio e controle.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento da pesquisa

Pesquisa laboratorial, genuinamente experimental, com abordagem analítica quali-quantitativa.

4.2 Aspectos éticos

Os procedimentos experimentais realizados nesta pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Sergipe (CEPA) através do Protocolo 46/07 em 11/12/2007 (ANEXO A).

4.3 Animais de experimentação

O presente estudo utilizou dezoito ratos Wistar machos com doze semanas de vida, pesando entre 300-350 gramas, cedidos pelo biotério da Universidade Federal de Sergipe. Todos os animais foram submetidos à lesão no nervo ciático esquerdo e posteriormente divididos em três grupos experimentais: Grupo sedentário (controle – n=6), grupo aeróbio (n=6) e grupo anaeróbio (n=6).

4.4 Adaptação dos animais

Todos os animais foram adaptados ao meio líquido durante cinco dias, realizando nado forçado cinco minutos ao dia, em tanques individuais (55 cm de altura e 44 cm de diâmetro) contendo uma coluna de água de 40 cm à temperatura de 30 ± 2ºC.

4.5 Lesão nervosa

Previamente aos procedimentos cirúrgicos, os animais foram submetidos à anestesia através da administração intraperitonial de xilazina (12 mg/kg de peso corporal) e ketamina (80 mg/kg). Para a preparação do campo cirúrgico realizou-se a tricotomia da face posterior da coxa esquerda do animal, na região correspondente ao nervo ciático, em seguida posicionando-o em decúbito ventral sobre uma mesa cirúrgica para pequenos animais. Após uma incisão de 5 cm na pele, paralelamente ao eixo longitudinal lateral da coxa, foram afastados os músculos da região, e exposto o nervo ciático e suas respectivas divisões, desde o tendão do músculo obturador até a fossa poplítea. A seguir, a nível distal do tendão do músculo obturador (Fig. 1A e 1B) foi realizado um procedimento de esmagamento deste nervo através da colocação de um clipe cirúrgico de uso temporário * (Fig. 2) pelo período de três minutos, o qual garantiu uma pressão constante de 90-110 g.f. Foram utilizados dois clipes, de forma randomizada, para concretização do procedimento em animais pertencentes a todos os grupos experimentais.

* Vicca Equipamentos Biomédicos LTDA, Cachoeirinha – RS, Brasil.

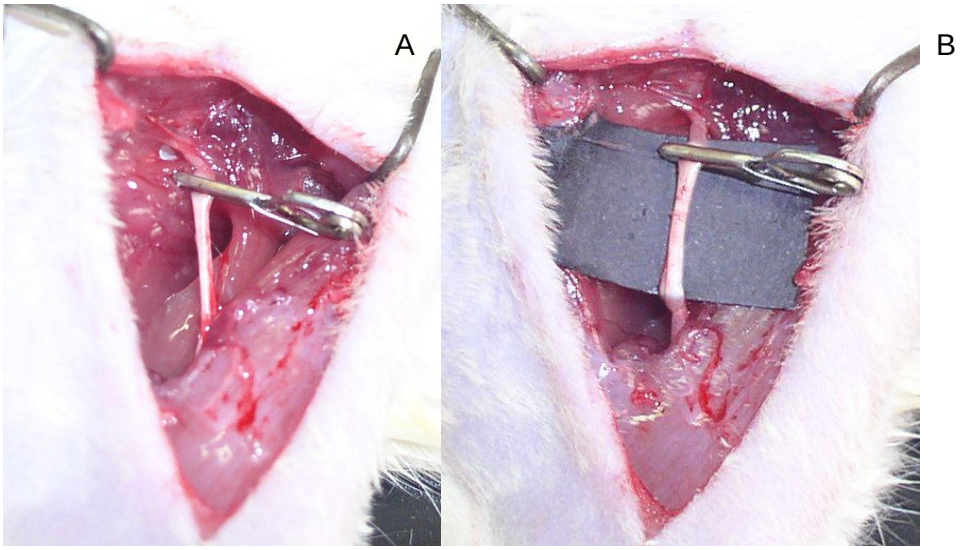

Figura 1. Clipe temporário provocando esmagamento do nervo ciático esquerdo de rato, ao nível distal do tendão do músculo obturador (A e B).

Figura 2. Clipe cirúrgico de uso temporário.

Ao final desse procedimento a ferida cirúrgica foi fechada, restabelecendo-se o plano muscular e a pele, de forma separada, através de quatro pontos de sutura (fio de mononylon 4-0). Em seguida, os animais foram identificados e deixados sob um foco de luz até a completa recuperação da anestesia. Posteriormente foram

transferidos para o biotério onde permaneceram sob temperatura e umidade controladas, num ciclo claro-escuro de 12 horas, recebendo ração e água *ad libitum*, sem que houvesse nenhum tipo de suplementação alimentar ou utilização medicamentosa para quaisquer fins.

4.6 Realização do exercício físico

Os animais dos grupos aeróbio e anaeróbio foram submetidos à prática de exercício físico durante quatro semanas, cinco vezes por semana, exceto sábados e domingos, cujo início se deu ao primeiro dia pós-lesão nervosa.

Tendo em vista a prática de diferenciados exercícios físicos pelos grupos experimentais, quanto ao metabolismo predominantemente empregado, foram propostos distintos protocolos de treinamento, a partir de estudo piloto, no qual foi verificada significativa diferença entre as concentrações de lactato sanguíneo após a prática dos exercícios físicos. Assim, o grupo aeróbio foi submetido à natação contínua com sobrecarga atada ao tórax como demonstrado na Tabela 1 e o grupo anaeróbio foi submetido à natação intervalada, com sobrecarga atada ao tórax, tendo 1 minuto de exercício e dois minutos de repouso, como demonstrado na Tabela 2. O peso corporal de cada animal foi mensurado ao final de cada semana para adequação da sobrecarga utilizada no treinamento da semana seguinte.

Tabela 1 – Duração e sobrecarga do exercício de natação realizado pelo grupo aeróbio nas 4 semanas de treinamento.

SEMANA	DURAÇÃO	SOBRECARGA
1	5 minutos	2% do Peso Corporal
2	7,5 minutos	3% do Peso Corporal
3	10 minutos	4% do Peso Corporal
4	12,5 minutos	5% do Peso Corporal

Tabela 2 – Duração e sobrecarga do exercício de natação realizado pelo grupo anaeróbio nas 4 semanas de treinamento.

SEMANA	DURAÇÃO	SOBRECARGA
1	5 X 1 minuto	5% do Peso Corporal
2	5 X 1 minuto	10% do Peso Corporal
3	5 X 1 minuto	15% do Peso Corporal
4	5 X 1 minuto	20% do Peso Corporal

4.7 Mensuração do lactato sanguíneo

Ao primeiro dia de treinamento de cada semana, ao final da prática do exercício físico proposto, foi coletada uma amostra de sangue da extremidade da cauda dos animais e posteriormente mensurada a concentração de lactato sanguíneo por meio do lactímetro (Accutrend Plus – Roche).

4.8 Análise da recuperação funcional

Os dados funcionais foram obtidos através da coleta do SSI realizados após 1, 7, 14, 21 e 28 dias subseqüentes ao procedimento de lesão nervosa periférica, possibilitando assim uma comparação da evolução funcional entre os grupos experimentais.

O procedimento foi realizado colocando-se o animal de forma individualizada sobre um scanner (Lexmark X 1185), estando a superfície superior do mesmo envolvida por uma caixa acrílica transparente. Em seguida, aguardou-se um período de cinco minutos para que houvesse adaptação do animal ao ambiente. Após adequação do animal, foi iniciado o processo de digitalização das imagens

realizando-se cinco medidas, descartadas posteriormente, no intuito de promover ajustamento do animal ao foco luminoso do equipamento. Em seguida, foram coletadas três imagens de cada animal em posicionamento quadrúpede, e quantificadas as distâncias entre o primeiro e quinto artelhos (TS), bem como entre o segundo e quarto artelhos (IT) das patas experimental (E) e normal (N), através de software específico (Fig. 3). O software citado anteriormente possui a capacidade de mensurar uma imagem digitalizada e reproduzir seu tamanho real em centímetros, possibilitando assim a consideração de três medidas dos parâmetros descritos anteriormente para cada teste realizado, no intuito de se estabelecer uma média aritmética utilizada para realizar procedimentos estatísticos.

Após a coleta das médias, os valores de TS e IT foram inseridos na equação utilizada para obtenção do SSI, onde:

$$SSI = 104.51 \times \frac{ETS - NTS}{NTS} + 30.07 \times \frac{EIT - NIT}{NIT}$$

Figura 3. Imagem digitalizada do animal estando TS e IT representados, respectivamente, através de linhas preta e branca.

4.9 Processamento do nervo

Após 28 dias do procedimento cirúrgico de esmagamento, os ratos foram anestesiados e tiveram 5 milímetros do seu nervo ciático esquerdo removido a partir da sua passagem sobre o tendão do músculo obturador. A seguir, foram eutanasiados por meio do deslocamento cervical e as amostras foram fixadas em formalina (10 %), desidratadas em soluções crescentes de etanol e diafanizadas em xilol, para posterior inclusão em parafina. Após a montagem dos blocos parafinados, secções histológicas de 5 μm de espessura foram obtidas com micrótomo e submetidas à coloração com hematoxilina e eosina.

4.10 Análise morfológica

As lâminas histológicas foram analisadas em microscópio trinocular de luz (Olympus GX31). Foram analisadas três cortes por nervo de cada animal, que foram observados e analisados em objetiva de 4x, 10x, 40x e 100x, e ocular de 10x, produzindo ampliações de 40, 100, 400 e 1000x, respectivamente.

Para descrição dos achados inflamatórios, foram analisados os seguintes parâmetros histomorfológicos: edema, exsudato hemorrágico, infiltrado inflamatório, dilatação vascular e neoformação vascular. Todos os achados foram classificados de acordo como seu grau de expressividade nas secções histológicas em ausente (-), leve (+), moderado (++) e intenso (+++). Durante o processamento do nervo, perdeu-se um espécime de cada grupo estudado, sendo avaliado 5 espécimes de cada grupo.

4.11 Análise estatística

A comparação dos valores de lactato sanguíneo entre os grupos aeróbio e anaeróbio foi realizada por meio do Teste t, após a validação dos pressupostos: teste de normalidade através de Shapiro-Wilk > 0,05 e teste da igualdade de variância de Levene > 0,05.

A significância do fator atividade física sobre a variável SSI foi avaliada através de uma análise de variância multivariada (MANOVA) depois de validados os pressupostos de normalidade multivariada e de homogeneidade de variâncias-covariâncias. O primeiro pressuposto foi validado com a normalidade de cada uma das medidas do índice ciático estático através de teste univariável de Shapiro-Wilk ($p > 0,05$ para todos os grupos), enquanto o segundo foi avaliado com teste M de Box ($M = 84,488$; $F(30;712,958 = 1,363$; $0,10$). Quando a MANOVA detectou efeito estatisticamente significativo, procedeu-se a ANOVA para cada uma das variáveis dependentes, seguida a posteriori, do teste de Tukey. A classificação da dimensão do efeito foi feita de acordo com Maroco (2007), através do ETA^2 Parcial (η^2_{pi}) que mede a proporção da variabilidade do fator e do erro que é explicado pelo fator i (Tabela 3), sendo todos os testes estatísticos efetuados pelo software SPSS (V.15, SPSS Inc, Chicago, IL) e considerados como bicaudais com probabilidade de erro tipo I (α) de 0,05 e erro tipo II (β) de 0,20 (Poder=0,80).

Tabela 3 – Dimensão do efeito do fator i através do ETA^2 Parcial (η^2_{pi}).

Dimensão do Efeito	η^2_{pi}
Muito Elevado	$\eta^2_{pi} > 0,5$
Elevado	$0,25 < \eta^2_{pi} \leq 0,5$
Médio	$0,05 < \eta^2_{pi} \leq 0,25$
Pequeno	$\eta^2_{pi} < 0,05$

Os parâmetros histomorfológicos foram categorizados em leve, moderado e intenso, e a comparação do seu grau de expressividade entre os grupos aeróbio, anaeróbio e sedentário foi analisada estatisticamente através do Teste Exato de Fisher.

5 RESULTADOS

5.1 Dados lactato sanguíneo

Verificou-se através do Teste t uma diferença significativa entre os valores do lactato sanguíneo dos grupos aeróbio e anaeróbio em todos os momentos avaliados, conforme demonstra a tabela 4.

Tabela 4 – Lactato sanguíneo (LACT-mmol/l) dos grupos aeróbio e anaeróbio coletados ao 1º dia das semanas 1, 2, 3 e 4 de treinamento físico, média e desvio-padrão (DP), significância estatística p<0,05 (*), diferença entre as médias (DM) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

	GRUPO	MÉDIA ± DP	p	DM	IC 95%
LACT 1	AERÓBIO ANAERÓBIO	4,9 ± 0,9 6,6 ± 0,6	0,004*	1,7	0,7 a 2,7
LACT 2	AERÓBIO ANAERÓBIO	5,0 ± 1,4 8,1 ± 0,8	0,001*	3,1	1,7 a 4,6
LACT 3	AERÓBIO ANAERÓBIO	4,1 ± 0,8 8,3 ± 1,1	0,00001*	4,2	3,0 a 5,4
LACT 4	AERÓBIO ANAERÓBIO	4,0 ± 0,8 8,5 ± 1,6	0,0001*	4,5	2,8 a 6,1

5.2 Avaliação funcional

Para avaliação da recuperação funcional do grupo aeróbio, os valores do SSI foram expressos através de media, desvio padrão e intervalo de confiança (Tabela 5). A análise de tais dados, por meio da MANOVA, mostrou uma recuperação funcional significativa ao longo do tempo, demonstrando magnitude muito elevada (Traço de Pillai = 0,991; F(2;4) = 52,342; p = 0,019; η^2_{pi} = 0,991; Poder = 0,933). Observada a

significância para o fator tempo, procedeu-se a análise univariada que mostrou uma tendência de aumento linear significativa, p = 0,002 (Figura 4).

A comparação dos valores do SSI entre os diferentes momentos avaliados, sendo um primeiro momento denominado de “tempo a” e um segundo momento denominado “tempo b”, como demonstrado na Tabela 6, resulta em diferença estatisticamente significativa entre o parâmetro funcional coletado ao 1º e 7º dias em relação aos demais, o que não ocorre com o mesmo no 14º dia em relação aos obtidos no 21º e 28º dias, bem como entre o SSI do 21º e 28 º dias (Tabela 6).

Tabela 5. Média, Desvio-Padrão (DP) e Intervalo de confiança de 95% (IC 95%) dos valores de SSI do grupo aeróbio nos diferentes tempos avaliados.

	SSI	
TEMPO(dias)	MÉDIA E DP	IC 95%
1	-59,0 ± 10,6	-86,2 a -31,8
7	-50,3 ± 10,8	-78,0 a -22,6
14	-37,4 ± 9,0	-60,6 a -14,1
21	-22,3 ± 6,1	-38,1 a -6,5
28	-9,7 ± 3,1	-17,6 a -1,7

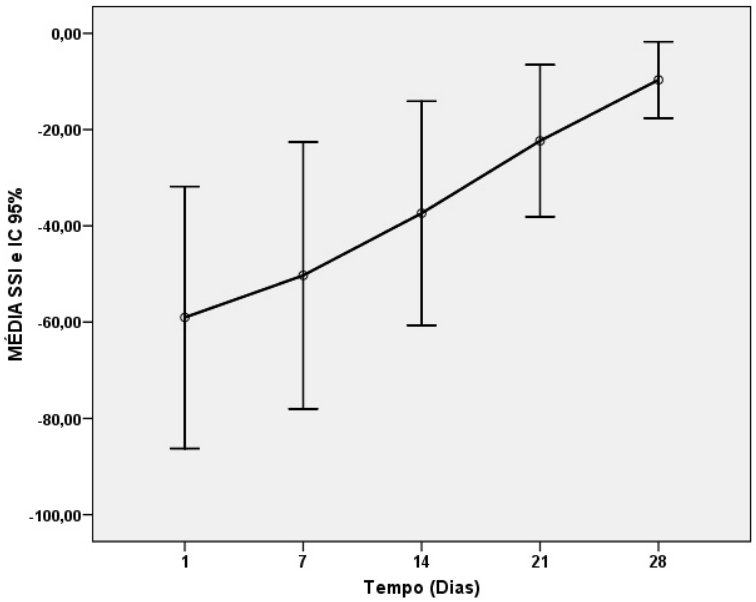

Figura 4. Valores médios do SSI no grupo aeróbio ao longo do tempo.

Tabela 6 - Comparação das médias do SSI no grupo aeróbio entre os diferentes tempos avaliados, significância estatística.

Tempo a (dias)	Tempo b (dias)	Diferença média	IC95%	p
1	7	-8,7 ± 0,8	-12,7 a -4,8	0,001*
1	14	-21,6 ± 1,8	-30,5 a -12,8	0,001*
1	21	-36,7 ± 4,7	-59,5 a -13,8	0,006*
1	28	-49,3 ± 7,7	-86,3 a -12,4	0,014*
7	14	-12,9 ± 2,1	-23,1 a -2,7	0,018*
7	21	-27,9 ± 5,1	-52,6 a -3,3	0,029*
7	28	-40,6 ± 8,0	-78,6 a -2,6	0,038*
14	21	-15,0 ± 3,2	-30,5 a 0,5	0,057
14	28	-27,7 ± 6,2	-57,5 a -2,1	0,067
21	28	-12,7 ± 4,5	-29,2 a 3,9	0,148

*p<0,05

Os dados referentes ao SSI do grupo anaeróbio foram expressos através de média, desvio padrão e intervalo de confiança (Tabela 7). Analisando-se tais dados, por meio da MANOVA, foi observada uma recuperação funcional significativa ao longo do tempo, demonstrando magnitude muito elevada (Traço de Pillai = 0,999; $F(2;4) = 690,150$; $p = 0,001$; $\eta^2_{pi} = 0,999$; Poder = 1,0). Observada a significância para o fator tempo, procedeu-se a análise univariada que mostrou uma tendência de aumento linear significativa, $p = 0,01$ (Figura 5).

Tabela 7 – Média, Desvio-Padrão (DP) e Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) dos valores de SSI do grupo anaeróbio nos diferentes tempos avaliados.

	SSI	
TEMPO(dias)	MÉDIA E DP	IC 95%
1	-56,5 ± 10,1	-82,6 a -30,5
7	-44,1 ± 9,5	-68,8 a -19,5
14	-32,0 ± 8,5	-54,0 a -10,1
21	-20,5 ± 6,9	-38,4 a -2,6
28	-8,3 ± 3,5	-17,2 a 0,65

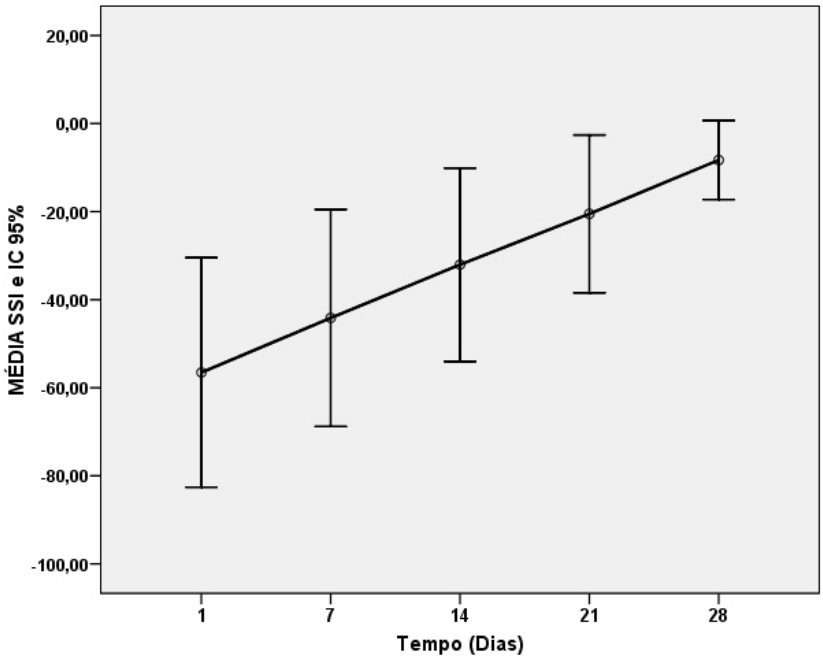

Figura 5. Valores médios do SSI no grupo anaeróbio ao longo do tempo.

Analisando os valores do SSI do grupo anaeróbio obtidos ao longo do tempo, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o parâmetro funcional coletado ao 1º e 7º dias em relação aos demais, o que não ocorre com o mesmo no 14º dia em relação aos obtidos no 21º e 28º dias, bem como entre o SSI do 21º e 28 º dias (Tabela 8).

Tabela 8 – Comparação dos valores médios do SSI no grupo anaeróbio entre os diferentes tempos avaliados, significância estatística.

Tempo a (dias)	Tempo b (dias)	Diferença média	IC95%	p
1	7	-12,4 ± 0,7	-15,7 a - 9,0	0,0001*
1	14	-24,5 ± 1,8	-32,9 a -9,0	0,0004*
1	21	-36,0 ± 3,7	-53,7 a -18,3	0,002*
1	28	-48,2 ± 7,0	-82,1 a -14,4	0,01*
7	14	-12,1 ± 1,4	-18,7 a -5,5	0,003*
7	21	-23,6 ± 3,4	-40,0 a -7,3	0,01*
7	28	-35,8 ± 6,6	-67,6 a -4,1	0,03*
14	21	-11,5 ± 2,4	-23,3 a 0,2	0,054
14	28	-23,7 ± 5,5	-50,3 a 2,8	0,079
21	28	-12,2 ± 3,6	-29,5 a 5,1	0,201

*p<0,05

Para avaliação da recuperação funcional do nervo ciático no grupo sedentário, sumarizou-se os valores de SSI através de média, desvio padrão e intervalo de confiança (Tabela 9). A análise de tais dados, por meio da MANOVA, mostrou uma recuperação funcional significativa do nervo ciático dos animais ao longo do tempo, demonstrando magnitude muito elevada (Traço de Pillai = 0,999; F(2;4) = 369,171; p = 0,002; η^2_{pi} = 0,999; Poder = 1,000). Observada a significância para o fator tempo, procedeu-se a análise univariada que mostrou uma tendência de aumento linear significativa para o SSI, p = 0,002 (Figura 6).

Tabela 9. Média, Desvio-Padrão (DP) e Intervalo de confiança de 95% (IC 95%) dos valores de SSI do grupo sedentário nos diferentes tempos avaliados.

	SSI	
TEMPO(DIAS)	MÉDIA E DP	IC 95%
1	-62,6 ± 14,9	-71,5 a -53,7
7	-55,2 ± 16,2	-65,5 a -44,9
14	-45,3 ± 14,1	-55,8 a -34,8
21	-35,7 ± 14,2	-46,2 a -25,2
28	-21,3 ± 8,6	-29,4 a -13,2

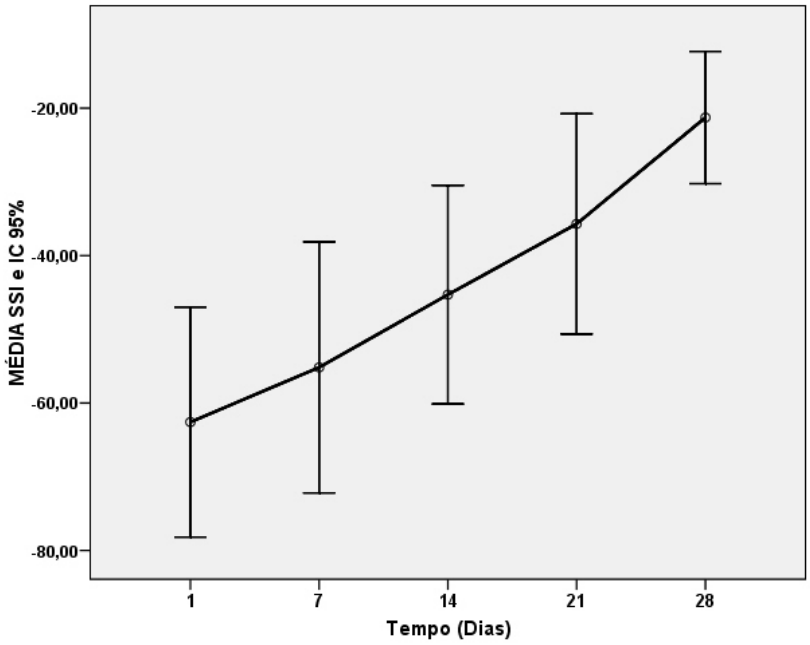

Figura 6. Valores médios do SSI no grupo sedentário ao longo do tempo.

Comparando-se os valores médios do SSI ao longo do tempo no grupo sedentário, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os mesmos durante todos os intervalos de tempo avaliados (Tabela 10).

Tabela 10 - Comparação dos valores médios do SSI no grupo sedentário entre os diferentes tempos avaliados.

Tempo a (dias)	Tempo b (dias)	Diferença média	IC95%	p
1	7	-7,4 ± 1,1	-12,7 a -2,1	0,011*
1	14	-17,3 ± 1,4	-24,0 a -10,5	0,001*
1	21	-26,9 ± 1,7	-35,2 a -18,5	0,0001*
1	28	-41,3 ± 3,2	-56,4 a -26,2	0,0001*
7	14	-9,9 ± 1,7	-18,2 a -1,5	0,025*
7	21	-19,5 ± 2,2	-30,0 a -8,9	0,003*
7	28	-33,9 ± 3,9	-52,5 a -15,3	0,003*
14	21	-9,6 ± 0,6	-12,4 a -6,8	0,0001*
14	28	-24,0 ± 2,7	-37,0 a -11,0	0,003*
21	28	-14,4±2,8	-27,7 a -1,2	0,035*

A análise da recuperação funcional do nervo ciático nos grupos estudados, através da MANOVA, revelou que o exercício físico (aeróbio e anaeróbio) teve um efeito estatisticamente significativo sobre a evolução funcional do nervo ciático ao longo do tempo, demonstrando magnitude muito elevada de acordo com η^2_{pi} que mediu a proporção da variabilidade do fator grupo e do erro que é inerente à medida (Traço de Pillai = 1,111; F(5;10) = 2,749; p = 0,02; η^2_p = 0,555; Poder = 0,867).

Observada a significância multivariada para o fator grupo (sedentário, aeróbio e anaeróbio), procedeu-se a ANOVA univariada, que por sua vez, demonstrou uma diferença significativa do índice ciático estático obtido no 28º dia pós-lesão entre os grupos aeróbio e sedentário, bem como entre os grupos anaeróbio e sedentário. Isto é, verificou-se no 28º dia pós-lesão uma maior recuperação funcional do grupo aeróbio em relação ao sedentário, apresentando uma diferença da média do SSI de 11,6±4,1; IC 95% = 0,4 a 22,9 e p=0,04. Verificou-se também uma recuperação funcional significativamente maior do grupo anaeróbio em relação ao grupo sedentário, sendo a diferença da média do SSI de 13±4,1; IC 95% = 1,7 a 24,2 e p=0,02. A figura 7 demonstra o perfil da evolução funcional ao longo do tempo nos grupos estudados.

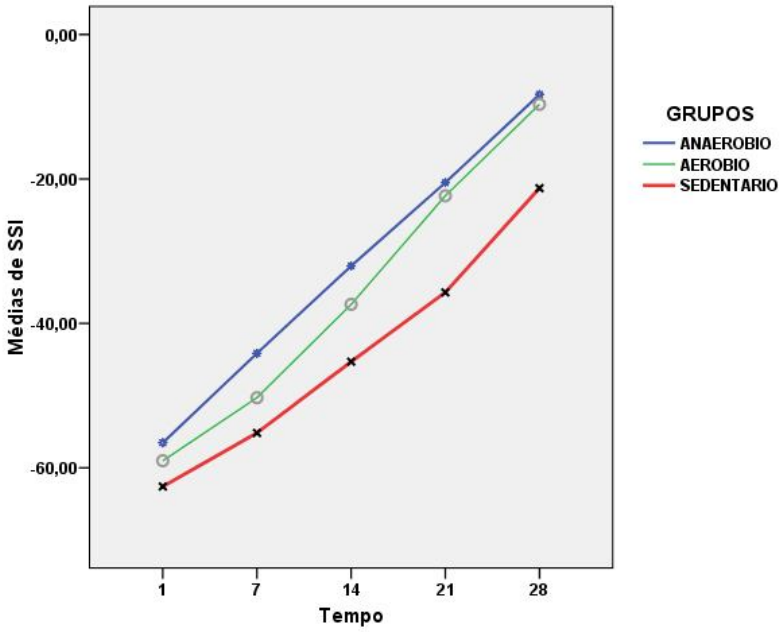

Figura 7. Perfil da evolução da recuperação funcional dos grupos anaeróbio, aeróbio e sedentário ao longo dos tempos avaliados.

5.3 Estudo morfológico

Quanto à presença de edema, observou-se no grupo sedentário, uma freqüência de 60% de edema moderado e de 40% de edema leve, já nos grupos aeróbio e anaeróbio observou-se uma freqüência de 100% de edema leve. No entanto, esta diferença não apresentou significância estatística, sendo p = 0,06 e Poder < 0,8, Teste Exato de Fisher (Tabela 11).

Quanto à presença de dilatação vascular (Tabela 12), exsudato hemorrágico (Tabela 13), infiltrado inflamatório (Tabela 14) e neoformação vascular (Tabela 15), observou-se uma variação do grau de expressividade destes achados em todos os grupos estudados, não atingindo, no entanto, diferença estatisticamente significativa (Teste Exato de Fisher).

Tabela 11. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de edema.

EDEMA	ANAERÓBIO	AERÓBIO	SEDENTÁRIO	p
Leve	5 (100%)	5 (100%)	2 (40%)	
Moderado	0	0	3 (60%)	0,06
Intenso	0	0	0	

Tabela 12. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de dilatação vascular.

DILATAÇÃO VASCULAR	ANAERÓBIO	AERÓBIO	SEDENTÁRIO	p
Leve	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)	
Moderado	3 (60%)	2 (40%)	2 (40%)	1,0
Intenso	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	

Tabela 13. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de exsudato hemorrágico.

EXSUDATO HEMORRÁGICO	ANAERÓBIO	AERÓBIO	SEDENTÁRIO	p
Leve	3 (60%)	3 (60%)	2 (40%)	
Moderado	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	0,75
Intenso	1 (20%)	1 (20%)	0	

Tabela 14. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de infiltrado inflamatório.

ILFILTRADO INFLAMATÓRIO	ANAERÓBIO	AERÓBIO	SEDENTÁRIO	p
Leve	4 (80%)	3 (60%)	3 (60%)	
Moderado	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	1,0
Intenso	0	1 (20%)	1 (20%)	

Tabela 15. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de neoformação vascular.

NEOFORMAÇÃO VASCULAR	ANAERÓBIO	AERÓBIO	SEDENTÁRIO	p
Leve	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	
Moderado	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	0,94
Intenso	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	

6 DISCUSSÃO

6.1 Material e métodos

A utilização do rato como animal de experimentação foi dada em virtude dos animais de pequeno porte (camundongo, rato e hamster) serem empregados em cerca de 90% das pesquisas experimentais, dado o seu baixo custo, fácil manuseio e disponibilidade (SCHANAIDER; SILVA, 2004), além de apresentar anatomia microscópica semelhante à de nervos humanos (VAREJÃO et al., 2003; MAZZER et al., 2006; PACHIONI et al., 2006), fácil acesso cirúrgico (VAREJÃO et al., 2004; SEO et al., 2006) e seu nervo ciático apresentar comprimento adequado à realização de lesões experimentais (RODRÍGUEZ et al., 2004).

Para promover a lesão do nervo ciático, o presente estudo adaptou a metodologia utilizada por Grasso et al. (2004) no intuito de gerar uma lesão de maior magnitude, visto que no estudo guia o pesquisador utilizou 2 minutos de esmagamento com clipe cirúrgico removível e observou, sem a utilização de quaisquer procedimentos terapêuticos, uma satisfatória recuperação funcional após 21 dias do procedimento de esmagamento. Tendo em vista que o estudo apresentado se propôs a averiguar a influência da prática de diferenciados exercícios físicos após 28 dias da lesão, foi acrescido 1 minuto ao procedimento de esmagamento do nervo ciático.

A proposição de avaliar a recuperação funcional durante um período de tempo maior deu-se em decorrência da observação do trabalho realizado por Santos (2006), no qual foi utilizada a mesma metodologia para indução da lesão realizada nesta pesquisa e foi observado que ao vigésimo primeiro dia poucos animais apresentaram uma completa recuperação funcional do nervo ciático. Embora Santos (2006) tenha utilizado protocolos de exercícios diferentes para avaliar a recuperação funcional do nervo, a observação deste durante um intervalo de tempo maior traria mais um dado acerca do Índice Ciático Estático.

Antes da prática dos protocolos de exercícios físicos propostos para os grupos aeróbio e anaeróbio, todos os animais foram submetidos à adaptação ao meio líquido durante uma semana, com o propósito de reduzir o estresse frente ao exercício físico realizado na água (GOBATTO et al., 2001). O grupo controle, ou seja, os animais sedentários também foram submetidos ao período de adaptação para que este não se tornasse fator que pudesse diferenciá-los dos demais grupos antes da prática experimental proposta que se limita à realização dos protocolos de exercício predominantemente aeróbio e anaeróbio.

Como parâmetro de diferenciação da intensidade do exercício físico, utilizou-se a mensuração da concentração de lactato sanguíneo, uma vez que sua concentração é diretamente proporcional ao trabalho muscular e, além disso, infere o metabolismo predominantemente empregado durante a contração muscular (MARQUEZI, 2006; VOLTARELLI; MELLO; GOBATTO, 2005).

6.2 Avaliação funcional e morfológica

O estímulo da atividade neuromuscular é freqüentemente utilizado na terapêutica pós-lesão nervosa periférica do tipo axonotmese em virtude dos benefícios proporcionados às fibras musculares inervadas, como: manutenção do trofismo, capacidade metabólica e contrátil (TANAKA; TSUBAKI; TACHINO, 2005), aumento da velocidade de neurotransmissão (DESAULNIERS; LAVOIE; GARDINER, 2001), dos receptores de acetilcolina, da resistência à fadiga e da mecano-sensibilidade do músculo (MARQUESTE et al., 2004).

Além destes benefícios, várias pesquisam apontam para uma influência positiva do aumento da atividade neuromuscular sobre o processo de recuperação funcional nervosa (VAN MEETEREN et al., 1997, BYUN et al., 2005, SANTOS, 2006, SEO et al., 2006; ILHA, 2007). No entanto, os mecanismos neurofisiológicos responsáveis por tal influência não estão completamente elucidados e a literatura refere dados conflituosos acerca desta relação, que possivelmente são decorrentes da utilização de variados métodos para indução da lesão nervosa experimental, da

utilização de diversificados protocolos de exercícios físicos e do uso de diferentes métodos de avaliação da recuperação funcional do nervo periférico.

A caracterização dos exercícios físicos quanto à intensidade, é baseada em parâmetros como duração, freqüência e sobrecarga, quando referente a exercício de natação, e duração, freqüência, velocidade e inclinação, quando referente à corrida em esteira (LANGFORT et al., 1996). Contudo, nenhuma destas pesquisas utilizou um marcador biológico para inferir a intensidade do exercício proposto e poucas compararam a recuperação da função nervosa frente à prática de diferenciados exercícios físicos (ILHA, 2007; SANTOS, 2006; VAN MEETEREN et al., 1998).

Assim, a proposta da presente pesquisa de averiguar a recuperação funcional nervosa mediante à prática de diferenciados exercícios físicos, utilizando como marcador biológico a concentração de lactato sanguíneo pós-exercício, considerou a hipótese que o diferenciado metabolismo predominantemente empregado e o distinto recrutamento de unidades motoras e fibras musculares, poderia resultar em distinto retorno da função nervosa.

Além disso, os diferentes protocolos de exercícios físicos propostos poderiam influenciar diferentemente a dinâmica da inflamação dos tecidos periaxonais, que por sua vez poderia interferir no processo de regeneração e recuperação funcional, observação que até então não foi descrita na literatura científica.

Os resultados da presente pesquisa, referentes à recuperação funcional do nervo ciático, demonstraram ao 28º dia pós-lesão, que os animais que realizaram exercício físico apresentaram uma melhor recuperação funcional quando comparados ao grupo controle. Tal verificação corrobora os achados previamente descritos por Van Meeteren et al. (1997), Byun et al. (2005), Santos (2006), Seo et al. (2006) e Ilha (2007), nos quais a prática do exercício físico se mostrou eficiente na promoção da recuperação funcional pós-lesão nervosa do tipo axonotmese.

O fato desta verificação ter sido dada apenas ao 28º dia sugere que a contribuição do exercício físico na promoção de uma melhor recuperação funcional foi dada pela maior velocidade de crescimento axonal, visto que o grupo sedentário também apresentou valores crescentes do SSI, mas ao 28º dia era inferior aos índices dos grupos aeróbio e anaeróbio. Além disso, as diferenças significativas entre os valores de SSI dos grupos aeróbio e anaeróbio foram evidenciadas até o 14º dia pós-

lesão, sugerindo que houve influência do exercício físico sobre os músculos inervados, contribuindo para o retorno da recuperação funcional.

Verificou-se ainda, que não houve diferença significativa entre a recuperação funcional dos grupos aeróbio e anaeróbio. Tal constatação corrobora os achados descritos por Santos (2006) que propôs diferentes protocolos de exercícios físicos, que por sua vez, não resultaram em distinta recuperação funcional. Diferentemente, Ilha (2007), ao investigar a recuperação funcional nervosa pós-axonotmese em animais submetidos a diferenciados exercícios físicos, observou que aqueles que realizaram exercício de endurance obtiveram uma satisfatória recuperação funcional, contrariamente, aqueles que realizaram exercício de resistência tiveram um retardo na recuperação da funcionalidade ciática.

A comparação dos protocolos de exercício físico propostos nessas pesquisas demonstra uma grande disparidade na intensidade dos mesmos quando comparados aos propostos na presente pesquisa, visto que no estudo conduzido por Santos (2006) um grupo realizou natação sem sobrecarga durante 5 minutos diariamente, e o outro grupo foi induzido a realizar bipedestação dado pela elevação da água e ração em suas gaiolas. Ambos os protocolos realizados durante 21 dias. Nos protocolos descritos por Ilha (2007), um grupo realizou corrida na esteira durante 20 a 50 minutos na primeira semana e 60 minutos nas 4 semanas seguintes; e o outro grupo realizou 8 séries de subida em escada com sobrecarga atada à cauda de 50g na primeira semana, sendo acrescidos mais 50g a cada semana pelo período de 5 semanas, finalizando com sobrecarga de 250g.

Tendo em vista tais observações, percebemos que ambos os protocolos descritos por Santos (2006), os quais não resultaram em distinta recuperação funcional, quando comparados aos realizados na presente pesquisa, caracterizam-se como de intensidade leve. Entretanto, os descritos por Ilha (2007) caracterizam-se como de moderada e elevada intensidade, respectivamente, e foram capazes de resultar em distinta recuperação funcional, no qual o exercício de intensidade moderada favoreceu o retorno da função nervosa e o de intensidade elevada prejudicou a evolução funcional nervosa.

Embora os protocolos propostos na presente pesquisa tenham demonstrado diferença significativa entre os valores da concentração de lactato sanguíneo, demonstrando uma distinta intensidade de recrutamento muscular (VOLTARELLI;

MELLO; GOBATTO, 2005; MARQUEZI, 2006), e embora existam evidências que tal produto do metabolismo anaeróbio resulte em alterações na contratilidade muscular (LAPIN et al., 2007), não foi observada diferença significativa na recuperação funcional nervosa entre os grupos experimentais.

A observação dos estudos que evidenciaram uma melhor recuperação funcional pós-lesão nervosa do tipo axonotmese mediante a prática de exercício físico (VAN MEETEREN et al., 1997, BYUN et al., 2005, SANTOS, 2006, SEO et al., 2006; ILHA, 2007), resulta na constatação de que em todas essas pesquisas foram utilizados protocolos de exercícios físicos caracterizados quanto à intensidade, de leve ou moderado, e dados por meio do nado forçado pelo período de 5 minutos (SANTOS, 2006), pela elevação da água e/ou alimento (SANTOS, 2006; VAN MEETEREN et al., 1997) ou pela corrida em esteira, cuja velocidade esteve entre 8-18 m/min; duração da corrida entre 30-60 minutos; freqüência de exercício por dia entre 1 e 2 vezes ao dia; duração do treinamento entre 12 e 35 dias (BYUN et al., 2005; ILHA, 2007; SEO et al., 2006).

Assim, tais observações indicam que o exercício físico de intensidade leve ou moderada resulta em influência positiva à recuperação funcional nervosa e o exercício físico de intensidade elevada promove prejuízo ao retorno da função nervosa. No entanto, Van Meeteren et al. (1998) submeteram animais pós-axonotmese do nervo ciático a protocolo considerado moderado, dado por meio de natação forçada (180 m/dia) durante 21 dias e corrida em esteira com velocidade de 10m/mim, durante 30 min/dia pelo período de 21 dias, e constataram que o exercício de natação não influenciou a recuperação funcional nervosa e que o exercício de corrida prejudicou a recuperação da funcionalidade ciática. Sobral (2008), por sua vez, também utilizou protocolo de exercício moderado, por meio da corrida em esteira com velocidade de 8m/mim, durante 30 min/dia, pelo período de 14 dias e relatou que a prática do exercício físico não influenciou a recuperação funcional pós-axonotmese.

A constatação que o exercício de intensidade leve e moderada beneficia o processo de recuperação funcional do nervo ciático pós-axonotmese encontra suporte em evidências neurofisiológicas, nas quais a regeneração axonal é regulada pela expressão de fatores neurotróficos, que por sua vez sofrem influência da atividade

neuromuscular dada pelo exercício físico (OMURA et al., 2005; RUMMLER; GUPTA, 2004; GÓMEZ-PINILLA et al., 2001; YING et al., 2003).

Para que os fatores neurotróficos atuem sobre o neurônio, é necessária a presença de receptores nos terminais axônicos que quando ativados pelos fatores neurotróficos são internalizados pelo mecanismo de endocitose e transportados retrogradamente até o corpo celular. No soma, o DNA é ativado e promove o aumento de organelas citoplasmáticas, favorecendo o crescimento dos axônios (AGUIAR JÚNIOR; PINHO, 2007; BRADSHAW et al., 1990).

Klintsova et al. (2004) relatam que a aquisição de novas habilidades motoras, dadas pela aprendizagem do gesto motor, resulta em aumento dos receptores para neurotrofinas. Assim, o fato dos animais terem adquirido uma nova habilidade motora, dada pelo exercício de natação, pode ter favorecido a melhor recuperação funcional observada nos grupos exercitados.

A verificação da recuperação funcional indiferente entre os grupos aeróbio e anaeróbio sugere que a diferenciada exigência muscular observadas neste experimento não foi suficiente para resultar em distinta expressão dos fatores neurotróficos. Além disso, tanto os animais do grupo aeróbio quanto os do grupo anaeróbio, realizaram movimentos semelhantes durante o exercício, embora com intensidades diferentes e, portanto, tiveram semelhantes alterações na rede neural do córtex motor primário, que são necessárias para aprendizagem do gesto motor para que este se faça de forma mais coordenada e com o menor gasto energético (ADKINS et al., 2006; MONFILS; PLAUTZ; KLEIM, 2005).

O fato de o grupo anaeróbio ter sido submetido a maiores sobrecargas não altera o circuito neuronal, nem a representação topográfica do movimento (REMPLE et al., 2001), sendo realizado apenas um maior recrutamento de unidades motoras. Como no nervo lesionado, o número de unidades motoras está limitado, apenas aquelas que estão aptas irão ser recrutadas para produzir a contração muscular. A prática regular do exercício predominantemente aeróbio, por sua vez, induz angiogênese e aumento do fluxo sanguíneo nas áreas do córtex motor ativadas durante o treinamento (SWAIN et al., 2003), no entanto, neste tipo de exercício, também não se observa alterações na topografia do mapa motor. Ou seja, o fato de nadar por mais tempo ou com maior sobrecarga parece não resultar em alterações do

circuito neuronal capazes de aumentar a contribuição do SNC na produção de fatores neurotróficos.

Embora os grupos aeróbio e anaeróbio tenham apresentado uma melhor recuperação funcional ao 28º dia pós-lesão nervosa, o grupo sedentário também demonstrou retorno da função nervosa, dado pelo aumento significativo dos valores do SSI em todos os momentos avaliados. Tal observação ocorre pelo fato da lesão do tipo axonotmese resultar em regeneração axonal espontânea, que de acordo com os resultados da presente pesquisa, é favorecida pelo aumento da atividade neuromuscular dada pelo exercício físico. Tais achados funcionais condizem com os achados inflamatórios dos tecidos periaxonais observados pela análise morfológica ao 28º dia pós-lesão, os quais demonstraram satisfatório reparo tecidual, uma vez que os parâmetros observados estão de acordo com os descritos na literatura, considerando-se a intensidade da lesão e tempo de evolução do processo inflamatório.

Quanto à presença de exsudato hemorrágico nos tecidos periaxonais dos grupos pesquisados, não se observou diferença significativa entre estes, sendo o grau de expressividade predominantemente leve e moderado, com características fibrino-hemorrágicas, sugerindo que tal exsudação parece ser residual à lesão primária e não em decorrência da prática do exercício físico.

Observou-se também, uma tendência de menor grau de expressividade para aqueles animais que realizaram exercício físico, sugerindo que tal prática parece induzir um menor extravasamento e/ou melhor reabsorção deste líquido intersticial. Embora não haja estudos acerca da influência do exercício físico sobre o edema resultante de lesão nervosa periférica, a suposição de menor extravasamento pode ser justificada por uma ação do exercício físico desencadeando um aumento das citocinas, principalmente das interleucinas IL-1, IL-6 e TNF-α, que por sua vez são potentes ativadores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o qual libera hormônio liberador de corticotrofina (CRH), hormônio adenocorticotrópico (ACTH) e glicocorticóides que agem em receptores endoteliais, resultando em redução da permeabilidade vascular e no volume do edema inflamatório (TURNBULL; RIVIER, 1999). Além disso, a suposição de uma melhor reabsorção do líquido extravasado pode ser dada por uma ação da contração muscular durante o exercício, favorecendo a função do sistema linfático (GOGOY; BRAILE; GODOY, 2003;

GODOY; GODOY; BRAILE, 2007). No entanto, a presença do edema verificado após 28 dias da axonotmese está de acordo com os dados descritos por Podhajsky e Myers (1993) e Bendszus et al. (2004) quando a intensidade da lesão e o tempo de avaliação são considerados.

A dilatação vascular observada nos tecidos periaxonais dos grupos experimentais corrobora os achados descritos por Podhajsky e Myers (1993), quando os mesmos observaram um pico de dilatação vascular uma semana após o esmagamento nervoso, o qual perdurou até a nona semana. Tendo em vista que a lesão provocada por Podhajsky e Myers (1993) resultou de trinta segundos de esmagamento e a lesão empregada no presente estudo resultou de três minutos de esmagamento, os achados observados nesta pesquisa são esperados, considerando o grau de lesão nervosa e a espaço temporal em que os mesmos foram avaliados. O fato dos grupos experimentais não apresentarem diferença significativa quanto à dilatação vascular indica que a prática do exercício físico não interferiu no grau de dilatação vascular, e sendo esta uma resposta à lesão vascular, sugeri-se que tal prática não exacerba a lesão vascular inicial dada pelo esmagamento.

A observação do infiltrado de células leucocitárias nos tecidos periaxonais dos grupos pesquisados, demonstrou que a prática do exercício físico não influenciou tal processo observado ao 28º dia pós-lesão. Tal constatação demonstra que os exercícios físicos propostos não se configuram como de elevada intensidade, uma vez que o excesso de cortisol resultante da prática de exercício intenso inibe a migração de células inflamatórias para o local lesionado, a proliferação de linfócitos e limita a atividade dos macrófagos e das células natural killer (PEDERSEN et al., 1994). Além disso, as altas concentrações de cortisol podem resultar ainda, na apoptose de linfócitos e desta forma contribuir para imunossupressão observada após exercícios exaustivos ou de longa duração (MARS et al., 1998).

Embora o agente desencadeante do processo inflamatório seja distinto, os achados acerca do infiltrado inflamatório observados na presente pesquisa corroboram os descritos por Gonçalves e Luciano (1999), quando observaram o infiltrado inflamatório após o implante de uma esponja de PVC em ratos que posteriormente foram submetidos a exercício físico moderado e não observaram alteração no número de leucócitos totais.

Os achados da presente pesquisa, quanto à neoformação vascular, demonstraram que a prática do exercício físico não influenciou este processo, e corrobora os achados descritos por Podhajsky e Myers (1993), no qual a formação de novos capilares atinge um pico após seis semanas da injúria nervosa tipo axonotmese e diminui sua atividade na nona semana.

Assim, embora se tenham evidências que durante e após o exercício físico ocorrem alterações no sistema imune, que por sua vez dependem da intensidade, duração e freqüência do exercício físico (FITZGERALD, 1991; LEANDRO et al., 2002; NIEMAN, 2000), a presente pesquisa não observou diferença significativa entre os parâmetros inflamatórios, observados nos tecidos periaxonais após 28 dias da lesão, entre os grupos aeróbio, anaeróbio e sedentário, sugerindo que a intensidade dos exercícios não foi suficiente para desencadear tais alterações. O presente estudo ressalva que tal constatação é dada em relação ao momento em que tais achados foram observados, sugerindo que possíveis comportamentos distintos podem ter ocorrido em fases anteriores do processo inflamatório.

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho concluiu que:

1. A prática do exercício físico promoveu uma recuperação funcional significativa do nervo ciático de ratos ao vigésimo oitavo dia pós-axonotmese;
2. Não houve diferença na intensidade dos benefícios trazidos pela prática do exercício entre os grupos aeróbio e anaeróbio;
3. Após 28 dias da axonotmese do nervo ciático de ratos, todos os animais apresentaram aspectos morfológicos que condizem com satisfatória evolução do processo inflamatório dos tecidos periaxonais;
4. A prática de exercício físico aeróbio ou anaeróbio demonstrou tendência em reduzir o edema inflamatório dos tecidos periaxonais observados após 28 dias da lesão por esmagamento do nervo ciático de ratos.
5. A prática de exercício físico aeróbio ou anaeróbio não influenciou os parâmetros inflamatórios de exsudato hemorrágico, dilatação vascular, infiltrado inflamatório e neoformação vascular, observados após 28 dias da axonotmese do nervo ciático de ratos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que o aumento da atividade neuromuscular favorece a recuperação funcional nervosa e que os protocolos propostos, embora tenham apresentado distinta exigência muscular, dada pela concentração de lactato sanguíneo, não resultaram em distinta recuperação funcional. O fato dos dados referentes à recuperação funcional apresentarem elevados desvios padrões decorreu das diferentes disfunções funcionais iniciais, embora a metodologia para indução da lesão tenha sido a mesma, sugerindo que a composição dos grupos experimentais deve ser homogênea quanto à disfunção funcional inicial para investigação mais precisa da influência de determinada terapêutica proposta. O presente estudo propôs, de forma pioneira, a utilização do parâmetro lactato sanguíneo na investigação da influência do exercício físico sobre a recuperação funcional e abordou também a influência deste sobre os aspectos morfológicos dos tecidos periaxonais, fornecendo dados sobre um tema pouco explorado até o momento. O fato de não ter sido verificada diferença significativa entre os achados inflamatórios observados, pode ter sido em decorrência do reduzido número de animais no experimento, assim como do momento em que tais aspectos foram avaliados. Sugerindo-se que para tal investigação seja utilizado um maior número de animais de experimentação e ainda que as avaliações sejam realizadas em diversos momentos do processo inflamatório. Constatamos a necessidade de maiores esclarecimentos sobre o complexo processo da regeneração nervosa periférica mediante a prática de exercício físico, uma vez que a literatura científica ainda apresenta dados conflitantes e os aspectos neurofisiológicos desta influência não foram totalmente elucidados. Desta forma, o presente estudo sugere para ampliação do conhecimento sobre a relação entre exercício físico e regeneração nervosa periférica a utilização concomitante de variadas formas de avaliação, como o estudo eletrofisiológico, morfométrico e funcional do nervo lesionado; estudo morfológico das fibras denervadas e inervadas; investigação da recuperação sensorial e averiguação da expressão de fatores neurotróficos. Assim, somar-se-ão dados que irão complementar o conhecimento atual sobre esta patologia que traz potencial incapacidade funcional.

REFERÊNCIAS

ADKINS, D.L.; BOYCHUK, J.; REMPLE, M.S.; KLEIM, J.A. Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. **J Appl Physiol.** v. 101, n. 6, p. 1776-1782, 2006.

AGUIAR JÚNIOR, A. A.; PINHO, R.A. Efeitos do exercício físico sobre o estado redox cerebral. **Rev Bras Med Esporte.** v. 13, n. 5, p. 355-360, 2007.

AL-MAJED, A.A.; BRUSHARD, T.M.; GORDON, T. Electrical stimulation accelerates and increases expression of BDNF and trkB mRNA in regenerating rat femoral motoneurons. **Eur J Neurosci.**, v. 12, n. 12, p. 4381-4390, dez. 2000.

AMELINK, G.H. ; BAR, P.R. Exercise-induced muscle damage in the rat : effects of hormonal manipulation. **J Neurol Sci.**, v. 76, n. 1, p. 61-68, nov. 1986.

ARCE, V.; POLLOCK, R.A.; PHILIPPE, J.M.; PENNICA, D.; HENDERSON, C.E.; DE LAPEYRIERE O. Synergistic effects of schwann and muscle derived factors on motoneuron survival involve GDNF and cardiotrophin-1 (CT-1). **J Neurosci.**, v. 18, n. 4, p. 1440-1448, 15 fev. 1998.

AYDIN, M.A.; COMLEKCI, S.; OZGUNER, M.; CESUR, G.; AYDIN Z.D. The influence of continuous exposure to 50 Hz electric field on nerve regeneration in a rat peroneal nerve crush injury model. **Bioelectromagnetics.**, v. 27, n. 5, p. 401-413, jul. 2006.

BAIN, J.R.; MACKINNON, S.E.; HUNTERD, A. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in rat. **Plast Reconstr Surg.**, v. 83, n. 1, p. 129-138, jan. 1989.

BALBINO, C.A.; PEREIRA, L.M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **RBCF.**, v. 41, n. 1, p. 27-51, jan.-mar. 2005.

BENDSZUS, M.; WESSIQ, C.; SOLYMOSI, L.; REINERS, K.; KOLTZENBURGB, M. MRI of peripheral nerve degeneration and regeneration: correlation with electrophysiology and histology. **Exp Neurol.**, v. 188, n. 1, p. 171-177, jul. 2004.

BERVAR, M. Vídeo analysis of standing--an alternative footprint analysis to assess functional loss following nerve injury to the rat sciatic nerve. **J Neurosci Methods.**, v. 102, n. 2, p. 109-116, 30 out. 2000.

BERVAR, M. Effect of weak, interrupted sinusoidal low frequency magnetic field on neural regeneration in rats: functional evaluation. **Bioelectromagnetics.**, v. 26, n. 5, p. 351-356, jul. 2005.

BOYD J.G.; GORDON, T. Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. **Mol Neurobiol.**, v. 27, n. 3, p. 277-324, jun. 2003.

BLOOMER, R.J.; GOLDFARB, A.H. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. **Can J Appl Physiol.**, v. 29, n. 3, p. 245-263, jun. 2004.

BRADSHAW, R. A.; ALTIN, J. G.; BLABER, M.; CAVANAUGH, K.P.; EVELETH, D.D.; KORNBLUM, H.I.;LESLIE, F.M.;RAFFIONI, S. Neurotrophic factors in the CNS: biosynthetic processing and functional responses. **Prog Brain Res.** v. 86, p. 157-67, 1990.

BRUSHART, T.M. Motor axons preferentially reinnervate motor pathways. **J Neurosci.**, v. 13, n. 6, p. 2730-2738, jun. 1993.

BURNETT, M.G.; ZAGER, E.L. Pathophsiology of peripheral nerve injury: a brief review. **Neurosurg Focus.**, v. 16, n.5, p. 1-7, 15 maio. 2004.

BYUN, Y.H. ; LEE, M.H. ; KIM, S.S. ; CHANG, H.K., LEE, T.H. ; JANG, M.H. ; SHIN, M.C. ; SHIN, M.S., KIM, C.J. Treadmill running promotes functional recovery and decreases brain-derived neurotrophic factor mRNA expression following sciatic crushed nerve injury in rats. **J Sports Med Phys Fitness.**, v. 45, n. 2, p. 222-228, jun. 2005.

CAIRNS, S.P. Lactic Acid and Exercise Performance: Culprit or Friend? **Sports Med.**, v. 36, n. 4, p. 279-291, 2006.

CANOSSA, M.; GARTNER, A.; CAMPANA, G.; INAGAKI, N.; THOENEN, H. Regulated secretion of neurotrophins by metabotropic glutamate group I (mGluRI) and Trk receptor activation is mediated via phospholipase C signaling pathways. **EMBO J.**, v. 20, n. 7, p. 1640-1650, 2 abr. 2001.

CARROLL, P.; LEWIN, G.R.; KOLTZENBURG, M.; TOYKA, K.V.; THOENEN, H. A role for BDNF in mechanosensation. **Nat Neurosci.**, v.1, n. 1, p. 42-46, maio. 1998.

CARTER, A.J.; KRISTMUNDSDOTTIR, F.; GILMOUR, J.; GLASBY, M.A. Changes in muscle cytoarchrtecture after nerve injury and repair. A quantitative and qualitative study. **J Hand Surg [Br].**, v. 23, n. 3, p. 365-369, jun. 1998.

DAILEY, A.T.; AVELLINO, A.M.; BENTHEM, L.; SILVER, J.; KLIOT, M. Complement depletion reduces macrophage infiltration and activation during Wallerian degeneration and axonal regeneration. **J Neurosci.**, v. 18, n. 17, p. 6713-6722, set. 1998.

DELLON, A.L.; MACKINNON, S.E. Sciatic nerve regeneration in the rat. Validity of the walking track assessment in the presence of chronic contractures. **Microsurgery.**, v. 10, n. 3, p. 220-225, 1989.

DE MEDINACELI, L.; FREED, W.J.; WYATT, R.J. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. **Exp Neurol.**, v. 77, n. 3, p. 634-643, set. 1982.

DE MEDINACELI, L.; SEABER, A.V. Experimental nerve reconnection: importance of initial repair. **Microsurgery.**, v. 10, n. 1, p. 56-70, 1989.

DENNIS, R.G.; DOW, D.E.; FAULKNER, J.A. An implantable device for stimulation of denerved muscle in rats. **Med Eng & Physics.**, v. 25, n. 3, p. 239-253, abr. 2003.

DESAULNIERS, P; LAVOIE, P. A.; GARDINER, P.F. Habitual exercise enhances neuromuscular transmission efficacy of rat soleus muscle in situ. **J Appl Physiol.** v. 90, n. 3, p. 1041-1048, 2001.

DIAO, E.; ANDREWS, A.; DIAO, J. Animal Models of Peripheral Nerve Injury. **Oper Tech Orthop.**, v. 14, n. 3, p. 153-162, jul. 2004.

DIEGELMANN, R.F.; EVANS, M.C. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. **Front Biosci.**, v. 9, p. 283-289, 1 jan. 2004.

DIJKSTRA, J.R.; MEEK, M.F.; ROBINSON, P.H.; GRAMSBERGEN, A. Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: walking track analysis, video analysis and the withdrawal reflex. **J Neurosci Methods.**, v. 96, n. 2, p. 89-96, jun. 2000.

ENDO, C. **Estudo dos efeitos do tratamento com laser num modelo experimental de lesão nervosa por esmagamento do nervo ciático em ratos**. 2002. Dissertação (Mestrado em bioengenharia) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

ENGELHARD, E.; TOKSOY, A.; GOOBELER, M.; DEBUS, S.; BRÜCKER, E. B.; GILLITZER, R. Chemokines IL-8, Groa, MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leucocyte subsets in human wound healing. **Am J Pathol.**, v.153, n. 6, p. 1849-1860, dez. 1998.

FAWCETT, J.W.; KEYNES, R.J. Peripheral nerve regeneration. **Ann Rev Neurosci.**, v. 13, p. 43-60, 1990.

FERNANDES, K.C.B.G. ; POLACOW, M.L.O. ; GUIRRO, R.R.J. ; CAMPOS, G.E.R. ; SOMAZZ, M.C. ; PINTO, V.F. ; FUENTES, C.B. ; TEODORI, R.M. Análise morfométrica dos tecidos muscular e conjuntivo após desnervação e estimulação elétrica de baixa frequência. **Rev Bras Fisioter.**, v. 9, n. 2, p. 235-241, maio.-ago. 2005.

FERNANDEZ-VALLE, C.; BUNGE, R.P.; BUNGE, M.B. Schwann cells degrade myelin and proliferate in the absence of macrophages: evidence from in vitro studies of Wallerian degeneration. **J Neurocytol.**, v. 24, n. 9, p. 667-679, set. 1995.

FITZGERALD, L. Overtraining increases the susceptibility to infection. **Int J Sports Med.** v. 12, Suppl 1, S5-S8, Jun. 1991.

FORTI, F.; CANCELLIERO, K.M.; GUIRRO, R.R.J.; SILVA, C.A. Efeitos da glutamina e da estimulação elétrica sobre o perfil metabólico de músculos desnervados. **Rev Bras Educ Fís Esp.**, v. 18, n. 3, p. 273-281, jul.-set. 2004.

FU, S.Y.; GORDON, T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. **Mol Neurobiol.**, v. 14, n. 1-2, p. 67-116, fev.-abr. 1997.

GALLO, J.R.; MACIEL, B.C.; MARIN-NETO, J.A.; MARTINS, L.E.B.; LIMA-FILHO, E.C.; GOLFETTI, R.; CHACON, M.P.; FORTI, V.A. Control of heart rate

during exercise in health and disease. **Braz J Med Biol Res.**, v. 28, n. 11-12, p. 1179-1184, nov.-dez.1995.

GOBATTO, C.A.; MELLO, M.A.R.; SIBUYA, C.Y.; AZEVEDO, J.R.M.; SANTOS, L.A.; KOKUBUN, E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.**, v. 130, n. 1, p. 21-27, ago. 2001.

GONÇALVES, A.L.; LUCIANO, E. Respostas inflamatórias em ratos Wistar submetidos à atividade física. **Rev Bras Ativ Fís Saúde.**, v. 4, n. 1, p. 39-46, jan. 1999.

GODOY, J. M. P.; BRAILE, D. M.; GODOY, M. F. G. Bandagem Co-adesiva e de baixa elasticidade no tratamento do linfedema. Ver. Angiol. Cir. Vasc. V. 12, n. 3, p. 87-89, jul-set., 2003.

GODOY, M. F. G.; GODOY, J. M. P.; BRAILE, D. M. Análise dinâmica de atividades linfocinéticas musculares no tratamento do linfedema de membros superiores. **Rev Bras Prom Saúde**. v. 20, n. 4, p. 233-237, 2007.

GÓMEZ-PINILLA, F.; YING, Z.; OPAZO, P.; ROY, R.R.; EDGERTON, V.R. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. **Eur J Neurosci.**, v. 13, n. 6, p. 1078-1084, mar. 2001.

GÓMEZ-PINILLA, F.; YING, Z.; OPAZO, P.; ROY, R.R.; MOLTENI, R.; EDGERTON, V.R. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. **J Neurophysiol**,. v. 88, n. 5, p. 2189-2195, nov. 2002.

GORIO, A.; CARMIGNOTO, G.; FINESSO, M.; POLATO, P.; NUNZI, M.G. Muscle reinervation--II. Sprouting, synapse formation and repression. **Neuroscience.**, v. 8, n. 3, p. 403-416, mar. 1983.

GRASSO, G.; SFACCTERIA, A.; BRINES, M.; TOMASELLO F. A new computed-assisted technique for experimental sciatic nerve function analysis. **Med Sci Monit**, v. 10, n. 1, p. 1-3, jan. 2004.

HALL, S. Nerve repair: a neurobiologist's view. **J Hand Surg [Br].**, v. 26, n. 2,, p. 129-136, abr. 2001.

HAMMARBERG, H.; PIEHL, F.; CULLHEIM, S.; FJELL, J.; HOKFELT, T.; FRIED, K. GDNF mRNA in Schwann cells and DRG satellite cells after chronic sciatic nerve injury. **Neuroreport.**, v. 7, n. 4, p.857-860, 22 mar. 1996.

HARE, G.M.T.; EVANS, P.J.; MACKINNON, S.E.; BEST, T.J.; BAIN, J.R., SZALAI, J.P., HUNTER, R.T. Walking track analysis: A long-term assessment of peripheral nerve recovery. **Plast Reconstr Surg.**, v. 89, n. 2, p. 251-258, fev. 1992.

HERBISON, G.J.; JAWEED, M.M.; DITUNNO, J.F.; SCOTT, C.M. Effect of over-work during reinnervation of rat muscle. **Exp Neurol.**, v. 41, n. 1, p. 1-14, out. 1973.

HERBISON, G.J.; JAWEED, M.M.; DITUNNO, J.F.; SCOTT, C.M. Effect of swimming on reinnervation of rat skeletal muscle. **J Neurol Neurosurg Psychiatr.**, v. 37, n. 11, p. 1247-1251, 1974.

IDE, C. Peripheral nerve regeneration. **Neurosci Res.**, v. 25, n. 2, p. 101-121, jun. 1996.

IJKEMA-PAASSEN, J.; JANSEN, K.; GRAMSBERGEN, A.; MEEK, M.F. Transection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. **Biomaterials.**, v. 25, n. 9, p. 1583-1592, abr. 2004.

ILHA, J. **Efeitos do exercício físico específico na recuperação funcional da locomoção e regeneração nervosa periférica após lesão traumática experimental do nervo ciático em ratos adultos**. 2007. Dissertação (Mestrado em ciências biológicas: neurociências) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

INKINEN, K. **Connective tissue formation in wound healing: An experimental study**. 2003. Dissertação (Mestrado em bioquímica) – University of Helsink, Helsink.

IOHOMI, G.; LAN, G.B.; DIARRA, D.P.; GRINGNON, Y.; KINIRONS, B.P.; GIRADRD, F.; MERLE, M.; GRANIER, G.; CAHN, V.; BOUAZIZ, H. Long-term evaluation of motor function following intraneural injection of ropivacaine using walking track analysis in rats. **Br J Anaesth.**, v. 94, n. 4, p. 524–529, abr. 2005.

JOHNSON, E.O.; ZOUBOS, A.B.; SOUCACOS, P.N. Regeneration and repair of peripheral nerves. **Injury.**, v. 36, Suppl 4, S24-S29, nov. 2005.

KANDEL, E.R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. **Science.**, v. 294, n. 5544, p. 1130-1138, 2 nov. 2001.

KATZ, L.C.; SHATZ, C.J.; Synaptic activity and the construction of cortical circuits. **Science.**, v. 274, n. 5290, p. 1133-1138, 15 nov. 1996.

KLINE, D.G. Nerve surgery as it is now and as may be. **Neurosurgery.**, v. 46, n. 6, p. 1285-1293, jun. 2000.

KLINTSOVA, A.Y.; GREENOUGH, W.T. Synaptic plasticity in cortical systems. **Curr Opin Neurobiol.**, v. 9, n. 2, p. 203-208, abr. 1999.

KLINTSOVA, A.Y.; DICKSON, E.; YOSHIDA, R.; GREENOUGH, W.T. Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. **Brain Res.** v.1028, n. 1, p. 92–104, 2004.

KWON, K.; KIM, J.; CHANG, B. Translocational changes of synapsin in axonal sprouts of regenerating rat sciatic nerves after ligation crush injury. **J Vet Sci.**, v. 1, n. 1, p. 1-9, jun. 2000.

LA, J.L.; JALALI, S.; SHAMI, S.A. Morphological studies on crushed sciatic nerve of rabbits with electroacupuncture or diclofenac sodium treatment. **Am J Chin Med.**, v. 33, n. 4, p. 663-669, 2005.

LAGO JÚNIOR, O.; BORTOLLETTO, C.V.; ARAÚJO, AM.; DONOSO, C.P.M.; KUME, P.K.; REPKA, J.C.D. Avaliação funcional e histológica do reparo de nervo ciático utilizando cola de fibrina e sutura em ratos Wistar. **Rev Bras Ortop.**, v. 40, n.1-2, p. 69-78, jan.-fev. 2005.

LANA, A.C.; PAULINO, C.A.; GONÇALVES, I.D. Efeitos dos exercícios sobre o edema inflamatório agudo em ratos Wistar. **Rev Bras Med Esporte.**, v. 14, n.1, p. 33-37, jan.-fev. 2008.

LANGFORT, J.; ZARZECZY, R.; PILIS, W.; KACIUBA-USCILKO, H.; NAZAR, K.; PORTA, S. Effect of sustained hyperadrenalinemia on exercise performance and lactate threshold in rats. Comp. Biochem. Physiol. A Physiol. v. 114, n. 1, p. 51-55, mar. 1996.

LAPIN, L.P.; PRESTES, J.; PEREIRA, G.B.; PALANCH, A.C.; CAVAGLIERI, C.R.; VERLEGIA, R. Respostas metabólicas e hormonais ao treinamento físico. **REFELD.**, v. 2, n. 4, p. 115-124, dez. 2007.

LEANDRO, C.; NASCIMENTO, E.; CASTRO, R.M.; DUARTE, J.A.; CASTRO, C.M.M.B. Exercício físico e sistema imunológico: mecanismos e integrações. **Rev Port Cien Desp.**, v. 2, n. 5, p.80-90, 2002.

LENT, Roberto. Cem bilhões de Neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. In: **Os neurônios se transformam. Bases biológicas da neuroplasticidade**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. cap. 5, p. 134-136.

LI, Q.W.; YISIDATOULAWO; GUO, Y.; MASIDABENHAGI; MA, D.M.; I, G.L.; WANG, F.; WANG, G.J. Effects of electroacupuncture at different frequencies on morphological changes of nervous tissues and electromyogram of skeletal muscles in the rat with injury of sciatic nerve. **Zhongguo Zhen Jiu.**, v. 25, n. 3, p. 217-220, mar. 2005.

LIU, H.M. Growth factors and extracellular matrix in peripheral nerve regeneration, studied with a nerve chamber. **J Peripher Nerv Syst.**, v. 1, n. 2, p. 97-110, 1996.

LUNDBORG, G.; DAHLIN, L.B. Anatomy, function and pathophysiology of peripheral nerves and nerve compression. **Hand Clin.**, v. 12, n. 2, p. 185-193, maio. 1996.

LUNDBORG, G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. **J Hand Surg.**, v. 25, n. 3, p. 391-414, maio. 2000.

MARS, M.; GOVENDER, S.; WESTON, A.; NAICKER V.; CHUTURGOON, A. High intensity exercise: a cause of lymphocyte apoptosis? **Biochem Biophys Res Commun.** v.249, n. 2, p. 366-370, Ago. 1998.

MANNION, R.J.; COSTIGAN, M.; DECOSTERD, I.; AMAYA, F.; MA, Q.P.; HOLSTEGE, J.C.; JI, R.R.; ACHESON, A.; LINDSAY, R.M.; WILKINSON, G.A.; WOOLF, C.J. Neurotrophins peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 96, n. 16, p. 9385-9390, 3 ago. 1999.

MAROCO, J. **Análise Estatística com utilização do SPSS**. 3. ed. Lisboa: Sílabo, 2007.

MARQUESTE, T.; ALLIEZ, J.R.; ALLUIN, O.; JAMMES, Y.; DECHERCHI, P. Neuromuscular rehabilitation by treadmill running or electrical stimulation after peripheral nerve injury and repair. **Appl Physiol.**, v. 96, n. 5, p. 1988-1995, maio. 2004.

MARQUEZI, M.L. Bases metabólicas do conceito limiar anaeróbio. **REMEFE.**, v. 5, n. 2, p. 53-64, 2006.

MAZZER, P.Y.C.N.; BARBIERI, C.H.; MAZZER, N.; FAZAN, V.P.S. Avaliação qualitativa e quantitativa das lesões agudas por esmagamento do nervo ciático do rato. **Acta Ortop Bras.**, v. 14, n. 4, p. 220-225, 2006.

MCALLISTER, A.K.; KATZ, L.C.; LO, D.C. Neurotrophins and synaptic plasticity. **Annu Rev Neurosci.**, v. 22, p. 295-318, 1999.

MEEK, M.F.; COERT, J.H. Clinical use of nerve conduits in peripheral-nerve repair: review of the literature. **J Reconstr Microsurg.**, v. 18, n. 2, p. 97-109, fev. 2002.

MENDELL, L.M.; JOHNSON, R.D..; MUNSON, J.B. Neurotrophin modulation of the monosynaptic reflex after peripheral nerve transection. **J Neurosci.**, v. 19, n. 8, p. 3162-3170, abr. 1999.

MOLIN NETTO, B.D.M.; SHWEGLER, A.C.; LIMA, A.A.S.; SCUR, E.M. Avaliação de mastócitos da mucosa intestinal inflamada de ratos submetidos à ingestão de ácidos graxos insaturados. **Rev Bras Nutr Clin.**, v. 22, n. 3, p. 230-236, 2007.

MOLTENI, R.; ZHENG, J.; YING, Z.; GÓMEZ-PINILLA, F.; TWISS, J.L. Voluntary exercise increases axonal regeneration from sensory neurons. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 101, n. 22, p. 8473-8478, 1 jun. 2004.

MONFILS, M.H.; PLAUTZ, E.J.; KLEIM, J.A. In search of the motor engram: motor map plasticity as a mechanism for encoding motor experience. **Neuroscientist.** v. 11, n. 5, p.471-483, 2005.

MONTGOMERY, D. O papel do lactato em exercício e performance esportiva. **Rev Bras Ciênc Mov.**, v. 4, n. 2, p. 32-50, 1990.

MONTE-RASO, V.V.; BARBIERI, C.H.; MAZZER, N.; FAZAN, V.P.S. Os efeitos do ultra-som terapêutico nas lesões por esmagamento do nervo ciático de ratos: análise funcional da marcha. **Rev Bras Fisioter.**, v. 10, n. 1, p. 113-119, jan.-mar. 2006.

MUNRO, C.A.; SZALAI, J.P.; MACKINNON, S.E.; MIDHA, R. Lack of association between outcome measures of nerve regeneration. **Muscle Nerve.**, v. 21, n. 8, p. 1095-1097, ago. 1998.

NAVARRO, X.; VERDÚ, E. Cell transplants and artificial guides for nerve repair. In: HERDEGEN, T.; DELGADO-GARCIA, J.M. (eds.). **Brain damage and repair. From molecular research to clinical therapy**. Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2004. cap. 29, p. 451-471.

NEWMAN, S. L.; HENSON, J. E.; HENSON, P. M. Phagocytosis of senescent neutrophils by human monocyte derived macrophages and rabbit inflammatoty macrophages. **J Exp Med.**, v. 156, n. 2, p. 430-442, 1 ago. 1992.

NIEMAN, D.C. Exercise immunology: practical applications. **Int J Sports Med.**, v. 18, Suppl 1, S91-100, mar. 1997.

NIEMAN, D.C. Is infection risk linked to exercise workload? **Med Sci Sports Exerc.** v.32, n.7, p. 406-411, 2000.

NOVAK, E.M. **Estudo histomorfométrico da cicatrização e regeneração em nervos ciáticos de ratos submetidos a deslizamento epineural do coto distal e sutura microcirúrgica término-terminal**. 2007. Tese (Doutorado em clínica cirúrgica) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

OLIVEIRA, E. F.; MAZZER, N.; BARBIERI, C. H.; SELLI, M. Correlation between functional índex and morphometry to evaluate recovery of the rat sciatic nerve following crush injury: experimental study. **J Reconstr Microsurg.** v. 17, n.1, p. 69-75, 2001.

OMURA, T.; SANO, M.; OMURA, K.; HASEGAWA, T.; DOI, M.; SAWADA, T.; NAGANO, A. Different expressions of BDNF, NT3, and NT4 in muscle and nerve

after various types of peripheral nerve injuries. **J Peripher Nerv Syst.**, v. 10, n. 3, p. 293-300, set. 2005.

PACHIONI, C.A.S.; MAZZER, N.; BARNIERI, C.H.; FAZAN, P.S.; PADOVANI, C.R.; MORO, C.A.; SILVA, C.A.A. Lesão por esmagamento do nervo ciático de ratos: estudo da vascularização. **Acta Ortop Bras.**, v. 14, n. 4, p. 203-207, 2006.

PEDERSEN, B.K.; KAPPEL, M.; KLOKKER, M.; NIELSEN, H.B.; SECHER, N.H. The immune system during exposure to extreme physiologic conditions. **Int J Sports Med.** v. 15, Suppl 3, S116-S121, Out. 1994.

PERRY, V.H.; BROWN, M.C. Macrophages and nerve regeneration. **Curr Opin Neurobiol.**, v. 2, n. 5, p. 679-682, out. 1992.

PODHAJSKY, R.J.; MYERS, R.R. The vascular response to nerve crush: relationship to Wallerian degeneration and regeneration. **Brain Res.**, v. 623, n. 1, p. 117-123, 24 set. 1993.

PRADA, F.J.A.; VOLTARELLI, F.A.; OLIVEIRA, C.A.M.; MACEDO, D.V.; MELLO, M.A.R. Condicionamento anaeróbio e estresse oxidativo em ratos treinados por natação em intensidade equivalente ao limiar anaeróbio. **Rev Bras Ci Mov.**, v. 12, n. 2, p. 29-34, jun. 2004.

RASMUSSEN, U.F.; RASMUSSEN, H.N. Human skeletal muscle mithochondrial capacity. **Acta Physiol Scand.**, v. 168, n. 4, p. 473-480, abr. 2000.

REICHERT, F.; SAADA, A., ROTSHENKER, S. Peripheral nerve injury induces Schwann cells to express two macrophage phenotypes: phagocytosis and the galactose-specific lectin MAC-2. **J Neurosci.**, v. 14, n. 5, p. 3231-3245, maio. 1994.

REINA, M.A.; LOPEZ, A.; VILLANUEVA, M.C.; DE ANDRES, J.A.; LEON, G.L. Morphology of peripheral nerves, their sheaths, and their vascularization. **Rev Esp Anestesiol Reanim.**, v. 47, n. 10, p. 464-475, dez. 2000.

REMPEL, D.; DAHLIN, L.; LUNDBORG, G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. **J Bone Joint Surg Am.**, v. 81, n. 11, p. 1600-1610, nov. 1999.

REMPLE, M.S.; BRUNEAU, R.M.; VANDENBERG, P.M.; GOERTZEN, C.; KLEIM, J.A. Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. **Behav Brain Res.** v. 123, n. 2, p. 133-141, Set. 2001.

RICHARDSON, P.M.: LU, X. Inflammation and axonal regeneration. **J Neurol.**, v. 242, Suppl. 1, S57-60, jan. 1994.

ROBINSON, L.R. Traumatic injury to peripheral nerves. **Muscle Nerve.**, v. 23, n. 6, p. 863-873, jun. 2000.

RODRÍGUEZ, F.J.; VERDÚ, E.; CEBALLOS, D.; NAVARRO, X. Neural guides seeded with autologous Schwann cells improve nerve regeneration. **Exp Neurol.**, v. 161, n. 2, p. 571-584, fev. 2000.

RODRÍGUEZ, F.J.; VALERO-CABRÉ, A.; NAVARRO, X. Regeneration and functional recovery following peripheral nerve injury. **Drug Discovery Today: Disease Models.**, v. 1, n. 2, p. 177-185, nov. 2004.

RUMMLER, L.S.; GUPTA, R. Peripheral nerve repair: a review. **Curr Opin Orthop.**, v. 15, n. 4, p. 215-219, ago. 2004.

SANTOS, C.M.T. **O exercício físico induz recuperação funcional pós-trauma do nervo ciático em ratos**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.

SCHANAIDER, A.; SILVA, P.C. Uso do animal em cirurgia experimental. **Acta Cir Bras.**, v. 19, n. 4, p. 441-447, jul.-ago. 2004.

SEO, T.B.; HAN, I.S., YOON, J.H.; NAMGUNG, U. Involvement of Cdc2 in axonal regeneration enhanced by exercise training in rats. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 38, n. 7, p. 1267-1276, jul. 2006.

SHAO, Y.; MA, H.; WU, Y.; CHEN, H.; ZENG, L.; LI, M.; LONG, Z.; LI, Y.; YANG, H. Effect of nerve growth factor on changes of myelin basic protein and functional repair of peripheral nerve following sciatic nerve injury in rats. **Chin J Traumatol.**, v. 5, n. 4, p. 237-240, ago. 2002.

SINGER, A. J.; CLARK, R. A. F. Cutaneous wound healing. **New Engl J Med.**, v. 341, n. 10, p. 738-746, 2 set. 1999.

SOBRAL, L.L.; OLIVEIRA, L.S.; TAKEDA, S.Y.M.; SOMAZZ, M.C., MONTEBELO, M.I.L.; TEODORI, R.M. Exercício imediato versus tardio na regeneração do nervo ciático de ratos após axoniotmese: análise histomorfométrica e funcional. **Rev Bras Fisioter.**, v. 12, n. 4, p. 311-316, jul.-ago. 2008.

STOLL, G.; MULLER, H.W. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. **Brain Pathol.**, v. 9, n. 2, p. 313-325, abr. 1999.

STOLL, G.; JANDER, S.; MYERS, R.R. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. **J Peripher Nerv Syst.**, v. 7, n. 1, p. 13-27, mar. 2002.

SWAIN, R.A.; HARRIS, A.B.; WIENER, E.C.; DUTKA, M.V.; MORRIS, H.D.; THEIEN, B.E.; KONDA, S.; ENGBERG, K.; LAUTERBUR, P.C.; GREENOUGH, W.T. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. **Neuroscience.** v. 117, n. 4, p. 1037-1046, 2003.

TAM, S.L.; GORDON, T. Neuromusclar activity impairs axonal sprouting inpartially denerved muscles by inhibiting bridge formation of periynaptic Schwann cells. **J Neurobiol.**, v. 57, n. 2, p. 221-234, nov. 2003.

TANAKA, S.; TSUBAKI, A.; TACHINO, K. Effect of exercise training after partial denervation in rat soleus muscles. **J Phys Ther Sci.** v. 17, n. 2, p. 97-101, 2005.

THOMPSON, S.W.; BENNETT, D.L.; KERR, B.J., BRADBURY, E.J.; McMAHON, S.B. Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nocicpetive responses in the spinal cord. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 96, n. 14, p. 7714-7718, 6 jul. 1999.

TURNBULL, A.V.; RIVIER, C.L. Regulation of the hypothalamic pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. **Physiol Rev.** v. 79, n. 1, p. 1-85, Jan. 1999.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; WU, A.; GÓMEZ-PINILLA, F. Coupling energy metabolim with a mechanism to support brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity. **Neuroscience.**, v. 139, n. 4, p. 1221-1234, 31 mar. 2006.

VAN MEETEREN, N.L.; BRAKKEE, J.H.; HAMERS, F.P.; HELDERS, P.J.; GISPEN, W.H. Exercise training improves functional recovery and motor nerve conduction velocity after sciatic nerve crush lesion in the rat. **Arch Phys Med Rehabil.**, v. 78, n. 1, p. 70-77, jan. 1997.

VAN MEETEREN, N.L.; BRAKKEE, J.H.; HELDERS, P.J.; GISPEN, W.H. The effect of exercise training on functional recovery after sciatic nerve crush in the rat. **J Peripher Nerv Syst.**, v. 3, n. 4, p. 277-282, 1998.

VAREJÃO, A.S.P.; MEEK, M.F.; FERREIRA, A.J.; PATRICIO, J.A.; CABRITA, A.M. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. **J Neurosci Methods.**, v. 108, n. 1, p. 1-9, 15 jul. 2001.

VAREJÃO, A.S.P.; CABRITA, A.M.; GEUNA, S.; MELO-PINTO, P.; FILIPE, V.M.; GRAMSBERGEN, A: MEEK, M.F. Toe out angle: a functional index for the evaluation of sciatic nerve recovery in the rat model. **Exp Neurol.**, v. 183, n. 2, p. 695-699, out. 2003.

VAREJÃO, A.S.P.; MELO-PINTO, P.; MEEK, M.F.; FILIPE, V.M.; BULAS-CRUZ, J. Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. **Neurol Res.**, v. 26, n. 2, p. 186-194, mar. 2004.

VERDÚ, E.; CEALLOS, D.; VILCHES, J.J.; NAVARRO, X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. **J Peripher Nerv Syst.**, v. 5, n. 4, p. 191-208, dez. 2000.

VOLTARELLI, F.A.; GOBATTO, C.A.; MELLO, M.A.R. Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. **Braz J Med Biol Res.**, v. 35, n. 11, p. 1389-1394, nov. 2002.

VOLTARELLI, F.A.; MELLO, M.A.R. GOBATTO, C.A. Transição metabólica e teste do lactato mínimo em ratos: nova proposta de quantificação do esforço. **Rev Educ Fis.**, v. 16, n. 1, p. 73-78, 2005.

VON DUVILLARD, S.P. Exercise lactate levels: simulation and reality of aerobic and anaerobic metabolism. **Eur J Appl Physiol.**, v. 86, n. 1, p. 3-5, nov. 2001.

WATABE, K.; FUKUDA, T.; TANAKA, J.; HONDA, H.; TOYOHARA, K.; SAKAI, O. Spontaneously immortalized adult mouse Schwann cells secrete

autocrine and paracrine growth-promoting activities. **J Neurosci Res.**, v. 41, n. 2, p. 279-290, 1 jun. 1995.

WELCH, J.A. Peripheral nerve injury. **Semin Vet Med Surg (Small Anim).**, v. 11, n. 4, p. 273-284, nov. 1996.

WOLTHERS M.; MOLDOVAN, M.; BINDERUP, T.; SCHMALBRUCH, H.; KRARUP, C. Comparative electrophysiological, functional, and histological studies of nerve lesions in rats. **Microsurgery.**, v. 25, n. 6, p. 508-519, 2005.

YAO, M.; INSERRA, M.M.; DUH, M.J.; TERRIS, D.J. A longitudinal, functional study of peripheral nerve recovery in the mouse. **Laryngoscope.**, v. 108, n. 8, p. 1141-1145, ago. 1998.

YING, Z.; ROY, R.R.; EDGERTON, V.R.; GÓMEZ-PINILLA, F. Voluntary exercise increases neurotrophin-3 and its receptor TrkC in the spinal cord. **Brain Res.**, v. 987, n. 1, p. 93-99, 10 out. 2003.

ZHOU, Z.; WANG, J.; CAO, R.; MORITA, H.; SOININEN, R.; CHAN, K.M.; LIU, B.; CAO, Y.; TRYGGVASON, K. Impaired angiogenesis, delayed wound healing and retarded tumor growth in perlecan heparan sulfate-deficient mice. **Cancer Res.**, v. 64, n. 14, p. 4699-46702, 15 jul. 2004.

ZITO, K.; SVOBODA, K. Activity-dependent synaptogenesis in the adult mammalian cortex. **Neuron.**, v. 35, n. 6, p. 1015-1017, 12 set. 2002.

ANEXO B

Peso e sobrecarga dos animais dos grupos aeróbio e anaeróbio

Tabela 1. Peso dos animais (g) do grupo aeróbio e sobrecarga (g) de treinamento durante as semanas 1, 2, 3 e 4.

ANIMAL	PESO1	SOBREC1	PESO2	SOBREC2	PESO3	SOBREC3	PESO4	SOBREC4
1	253	5,1	264	7,9	275	11,0	282	14,1
2	266	5,3	252	7,6	270	10,8	272	13,6
3	276	5,5	238	7,1	249	10,0	257	12,9
4	242	4,8	250	7,5	267	10,7	274	13,7
5	264	5,3	260	7,8	275	11,0	286	14,3
6	271	5,4	289	8,7	303	12,1	302	15,1

Tabela 2. Peso (g) dos animais do grupo anaeróbio e sobrecarga (g) de treinamento durante as semanas 1, 2, 3 e 4.

ANIMAL	PESO1	SOBREC1	PESO2	SOBREC2	PESO3	SOBREC3	PESO4	SOBREC4
1	260	16	253	33	264	48	282	65
2	258	15	268	35	280	50	272	63
3	269	16	285	37	300	54	257	59
4	248	15	248	32	263	47	274	63
5	253	15	268	35	288	52	286	66
6	294	18	252	33	256	46	302	69

ANEXO C

Médias aritméticas isoladas, média aritmética geral e desvio padrão do SSI coletado ao 1º, 7º, 14º, 21º e 28º dias pós-operatório dos grupos sedentário, aeróbio e anaeróbio.

Tabela 1. Médias aritméticas isoladas, média aritmética geral e desvio padrão do SSI coletado ao 1º, 7º, 14º, 21º e 28º dias pós-operatório do grupo sedentário.

Animais	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Teste 4	Teste 5
1	-34,78	-24,58	-18,97	-10,16	-5,12
2	-61,14	-55,69	-43,77	-31,82	-22,05
3	-62,98	-52,49	-45,45	-36,65	-25,65
4	-66,41	-62,64	-53,15	-43,89	-22,53
5	-76,00	-67,55	-59,88	-51,77	-30,36
6	-74,21	-68,03	-50,59	-39,93	-21,94
Média geral	62,6±14,9	-55,2±16,2	-45,3±14,1	-35,7±14,2	-21,3±8,6

Tabela 2. Médias aritméticas isoladas, média aritmética geral e desvio padrão do SSI coletado ao 1º, 7º, 14º, 21º e 28º dias pós-operatório do grupo aeróbio.

Animais	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Teste 4	Teste 5
1	-25,75	-17,40	-9,96	-4,22	-1,43
2	-82,79	-73,18	-57,15	-36,35	-20,66
3	-26,62	-15,95	-8,21	-3,48	-0,58
4	-69,59	-59,99	-50,45	-32,61	-11,23
5	-79,02	-69,74	-51,60	-34,30	-12,58
6	-70,37	-65,46	-46,85	-23,01	-11,52
Média geral	59,0±10,6	-50,3±10,8	-37,4±9,0	-22,3±6,1	-9,7±3,1

Tabela 3. Médias aritméticas isoladas, média aritmética geral e desvio padrão do SSI coletado ao 1º, 7º, 14º, 21º e 28º dias pós-operatório do grupo anaeróbio.

Animais	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Teste 4	Teste 5
1	-70,88	-59,10	-46,07	-23,76	-7,46
2	-34,03	-23,72	-11,69	-3,88	0,84
3	-49,16	-37,68	-23,81	-14,19	-5,11
4	-23,14	-11,38	-5,98	-1,28	-0,96
5	-82,63	-68,15	-53,48	-40,61	-20,28
6	-79,32	-64,84	-51,27	-39,31	-16,79
Média geral	56,5±10,1	-44,1±9,5	-32,0±8,5	-20,5±6,9	-8,3±3,5

ANEXO D

Grau de expressividade dos parâmetros histomorfológicos dos animais dos grupos anaeróbio, aeróbio e sedentário.

Tabela 1. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de edema.

GRUPO	Animais Experimentais				
	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5
ANAERÓBIO	+	+	+	+	+
AERÓBIO	+	+	+	+	+
SEDENTÁRIO	+	++	++	+	++

Legenda: (+) edema leve; (++) edema moderado.

Tabela 2. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de dilatação vascular.

GRUPO	Animais Experimentais				
	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5
ANAERÓBIO	+	+	++	+++	++
AERÓBIO	++	++	++	+++	+
SEDENTÁRIO	+++	+++	+	++	++

Legenda: (+) dilatação leve; (++) dilatação moderada; (+++) dilatação intensa.

Tabela 3. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de exsudato hemorrágico.

GRUPO	Animais Experimentais				
	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5
ANAERÓBIO	++	+	++	+	+
AERÓBIO	+	++	+++	+	+
SEDENTÁRIO	++	++	+	+	++

Legenda: (+) exdudato leve; (++) exsudato moderado; (+++) exsudato intenso.

Tabela 4. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de infiltrado inflamatório.

GRUPO	Animais Experimentais				
	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5
ANAERÓBIO	+	+++	++	+	+
AERÓBIO	++	+	+	+	+
SEDENTÁRIO	+	+	+	++	+++

Legenda: (+) infiltrado leve; (++) infiltrado moderado; (+++) infiltrado intenso.

Tabela 5. Análise quali-quantitativa do grau de expressividade da presença de neoformação vascular.

GRUPO	Animais Experimentais				
	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5
ANAERÓBIO	+++	++	+++	+	++
AERÓBIO	+++	+	++	++	+
SEDENTÁRIO	++	+++	+	+	+++

Legenda: (+) neoformação leve; (++) neoformação moderado; (+++) neoformação intenso.