

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CARLOS MICHELL TÔRRES SANTOS

O EXERCÍCIO FÍSICO INDUZ RECUPERAÇÃO  
FUNCIONAL PÓS-TRAUMA DO NERVO CIÁTICO  
EM RATOS

Aracaju

2006

CARLOS MICHELL TÔRRES SANTOS

O EXERCÍCIO FÍSICO INDUZ RECUPERAÇÃO  
FUNCIONAL PÓS-TRAUMA DO NERVO CIÁTICO  
EM RATOS

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Sergipe, Núcleo de Pós-Graduação em Medicina, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

ORIENTADOR:  
PROF. DR. CARLOS UMBERTO PEREIRA

Aracaju

2006

CARLOS MICHELL TÔRRES SANTOS

O EXERCÍCIO FÍSICO INDUZ RECUPERAÇÃO  
FUNCIONAL PÓS-TRAUMA DO NERVO CIÁTICO  
EM RATOS

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, para defesa pública junto ao curso de Mestrado em Ciências da Saúde, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

APROVADA EM: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

---

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

---

Prof. Dr. Ricardo Fakhouri

PARECER:

---

---

---

*Os entusiastas são lutadores. Eles são fortes. Eles têm qualidades duradouras. Entusiasmo subjaz a todo progresso. Com ele, realizamos coisas. Sem ele, há apenas álibes.*

*Henry Ford*

*Aos meus pais Milton e Edênia,*

*Como poderia expressar o que sinto por vocês?*

*A dedicação e luta as quais dispensaram revelam o verdadeiro significado da expressão “amor altruísta”. Tomando como nossos os meus sonhos, mesmo que para isso seus próprios anseios fossem levados a segundo plano. A vocês, meus sinceros agradecimentos e meu eterno amor.*

## AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível graças:

A Deus, que me dá força e saúde para enfrentar os desafios da vida.

A meus pais e familiares, alicerce fundamental da minha formação acadêmica e moral.

À minha musa inspiradora, Catarina, pelo apoio e amor incondicional demonstrado durante esta jornada.

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira, pela oportunidade, paciência, incentivo, confiança e amizade. Meus sinceros agradecimentos.

Ao co-orientador Prof. MSc. Aníbal Araújo de Moraes, que me contagiou com seu entusiasmo e me ensinou a engatinhar no campo da pesquisa científica experimental.

À Universidade Tiradentes, na pessoa do Dr. Hesmoney pela disponibilização de material cirúrgico e espaço físico em seu biotério, viabilizando assim os experimentos e coleta de dados.

Aos funcionários do Biotério da UNIT: Prof<sup>a</sup>. Bárbara, Gladston e Sr. João; pela atenção, colaboração e carinho com o qual me acolheram, bem como pelo cuidado dispensado a nossos animais.

A todos os professores do Núcleo de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Acreditem, neste trabalho existe um pedacinho de cada um de vocês.

Ao Dr. Ricardo Fakhouri, pelos ensinamentos, paciência e colaboração no processo de formulação do método para análise de dados.

À Associação de Ensino e Cultura “Pio Décimo”, pela confiança em mim depositada. Esta instituição forneceu a mim a possibilidade de por em prática os ensinamentos acerca da docência, adquiridos ao longo deste mestrado.

À Vicca Equipamentos Biomédicos LTDA, pela disponibilização de equipamentos que proporcionaram maior fidedignidade na realização da técnica de esmagamento do nervo ciático dos ratos.

Aos meus amigos, em especial a Egmond, grande incentivador e colaborador da minha jornada inicial através do mundo científico.

Aos pesquisadores Dr. Francesco Langone, Dr. Xavier Navarro, Dr. Giovanni Grasso e Dr. Xander Smit que mesmo distantes colaboraram de forma maciça para realização deste estudo.

E a todos, que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho.

## LISTA DE ABREVIACÕES

SNP – Sistema nervoso periférico	16
µm – Micrômetros	16
DW – Degeneração Waleriana	25
mm/dia – Milímetros por dia	26
ATP – Trifosfato de Adenosina	29
BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro	31
NT-3 – Neurotrofina 3	31
NT-4 – Neurotrofina 4	31
m/dia – Metros por dia	32
mRNA – Ácido ribonucléico mensageiro	32
SFI – Índice de funcionalidade ciática	33
PL – Distância entre calcanhar e topo do terceiro artelho	34
TS – Distância entre topos do primeiro e quinto artelhos	34
IT – Distância entre topos do segundo e quarto artelhos	34
NPL – Distância entre calcanhar e topo do terceiro artelho na pata normal	34
NTS – Distância entre topos do primeiro e quinto artelhos na pata normal	34
NIT – Distância entre topos do segundo e quarto artelhos na pata normal	34
EPL – Distância entre calcanhar e topo do terceiro artelho na pata experimental	34
EIT – Distância entre topos do primeiro e quinto artelhos na pata experimental	34
EIT – Distância entre topos do segundo e quarto artelhos na pata experimental	34
SSI – Índice ciático estático	36
CEPA – Comitê de Ética em Pesquisa Animal	37
mg/kg – miligramas por quilo	37
cm – centímetros	38
g.f. – gramas-força	38
ANOVA – Análise de variância	43

DPO – Dias pós-operatórios	43
m/min. – Metros por minuto	51
min./dia – Minutos por dia	53
h/dia – Horas por dia	54

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras 1A e 1B. Clipe temporário provocando esmagamento do nervo ciático esquerdo do rato.	38
Figura 2. Clipe cirúrgico de uso temporário.	39
Figura 3. Demonstração da condição imposta para treinamento predominantemente anaeróbio.	40
Figura 4. Imagem digitalizada do animal estando TS e IT representados, respectivamente, através de linhas preta e branca.	42

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Valores do SSI para animais pertencentes ao grupo sedentário, em função do tempo.	43
Gráfico 2. Valores do SSI para animais pertencentes ao grupo praticante de exercícios aeróbios, em função do tempo.	44
Gráfico 3. Valores do SSI para animais pertencentes ao grupo praticante de exercícios anaeróbios, em função do tempo.	44
Gráfico 4. Valores do SSI para grupos praticantes de exercícios físicos e sedentário, cinco dias após lesão do nervo ciático.	45
Gráfico 5. Valores do SSI para grupos praticantes de exercícios físicos e sedentário, dez dias após lesão do nervo ciático.	45
Gráfico 6. Valores do SSI para grupos praticantes de exercícios físicos e sedentário, quinze dias após lesão do nervo ciático.	46
Gráfico 7. Valores do SSI para grupos praticantes de exercícios físicos e sedentário, vinte dias após lesão do nervo ciático.	47
Gráfico 8. Evolução nos valores do SSI e seus desvios padrões em função do tempo.	48

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	20
2.1 Geral	20
2.2 Específico	20
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
3.1 Lesão nervosa	21
3.2 Regeneração nervosa	24
3.3 O exercício e os fatores tróficos nervosos	28
3.4 Índice ciático estático	32
4 MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1 Animais	37
4.2 Cirurgia para esmagamento do nervo ciático	37
4.3 Treinamento físico dos grupos experimentais	40
4.4 Procedimento para avaliação funcional	41
4.5 Análise dos dados	43
5 RESULTADOS	44
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÃO	59
ANEXOS	60
REFERENCIAS	64

## RESUMO

Recentes estudos demonstram que existe uma provável relação entre o treinamento físico e recuperação funcional posterior a uma lesão nervosa periférica. Todavia, não há um consenso acerca de qual tipo de treinamento físico seria mais bem empregado para obtenção de resultados mais favoráveis. O presente trabalho verifica a influência da prática de exercícios físicos predominantemente aeróbios e anaeróbios no processo de recuperação funcional ao 5º, 10º, 15º e 20º dias após esmagamento do nervo ciático de ratos, por meio de um método não invasivo denominado “índice ciático estático”. A análise estatística foi realizada a um nível de significância de 0,05. Com a aplicação da análise de variância observou-se uma melhora da recuperação funcional aos testes realizados no 15º e 20º dias pós-lesão para os grupos submetidos a exercícios físicos. Posteriormente, foi empregado o pós-teste de Turkey, o qual possibilitou concluir que exercícios predominantemente aeróbios e anaeróbios são indiferenciáveis quanto aos benefícios oferecidos ao processo de recuperação funcional pós-lesão nervosa periférica. Finalmente, a análise de variância em duas vias demonstrou que o tempo não influencia de forma substancial o processo de recuperação funcional para os grupos analisados, evidenciado que o exercício físico potencializa o processo de recuperação funcional nervosa.

**Palavras-chave:** trauma ciático, exercício físico, recuperação funcional

## ABSTRACT

### PHYSICAL EXERCISE INDUCES FUNCTIONAL RECOVERY AFTER SCIATIC NERVE TRAUMA IN RATS

Recent studies show a probable relationship between physical training and functional recovery after a peripheral nerve lesion. Meanwhile, there is not an agreement about what kind of physical training should be elected to obtain best results. The present research verifies influence of predominant aerobic and anaerobic physical exercises on functional recovery process on 5°, 10°, 15° and 20° days after rat's sciatic nerve crush, by a non-invasive method called sciatic static index. Statistical analysis was made with 0,05 significance level. With variance analysis application it was observed a increment on functional recovery by the tests accomplished in 15° and 20° days after lesion to groups submitted to physical exercises. Latterly, it was employed Turkey test, which made possible to conclude that predominant aerobic and anaerobic exercises are not different on benefits offered in functional recovery process after peripheral nerve lesion. Finally, two-way variance analysis demonstrated that don't influence in a significant manner the functional recovery process to analyzed groups, evidencing that physical exercises increase recuperation of nerve function.

**Key-words:** sciatic trauma, physical exercise, functional recovery

# 1 INTRODUÇÃO

O sistema nervoso periférico (SNP) é constituído por grupos de neurônios os quais possuem seus corpos na medula ou no gânglio espinhal, conexões intrínsecas centrais e seus axônios, os quais se estendem através dos nervos periféricos aos órgãos alvo. Funcionalmente, os nervos periféricos contêm inúmeros tipos de fibras nervosas. As fibras nervosas aferentes podem ser não mielinizadas ou mielinizadas, variando seu diâmetro de 2 a 20  $\mu\text{m}$ , e terminam na periferia do corpo por meio de uma ampla variedade de receptores sensoriais especializados. As fibras motoras são originadas no motoneurônio localizado no corno anterior da medula espinhal e estendem-se até a junção neuromuscular nos músculos esqueléticos; a maioria pode ser dividida em dois tipos: fibras eferentes alfa, com diâmetro variável entre 10 e 17  $\mu\text{m}$ , as quais fazem sinapse com o músculo esquelético e as fibras motoras gama, de 3 a 8  $\mu\text{m}$  de diâmetro, que inervam o fuso muscular. Por fim, as fibras nervosas eferentes autonômicas nos nervos somáticos periféricos são constituídas por fibras pós-ganglionares simpáticas, geralmente não mielinizadas, que inervam musculatura lisa e tecido glandular. O tipo e número de fibras nervosas são altamente variáveis, dependentes do nervo e sua localização anatômica. A maioria dos nervos periféricos é mista, proporcionando inervação motora, sensitiva e autonômica ao território de projeção correspondente (NAVARRO e VERDÚ, 2004).

As fibras do SNP são freqüentes alvos de lesões traumáticas por serem distribuídas em toda extensão do organismo, o que gera uma incidência estimada em mais de 500,000 novos casos anuais de pacientes acometidos por lesão nervosa

periférica (RODRIGUES *e col.*, 2004). Quando ocorre um traumatismo, as fibras nervosas que constituem os nervos podem ser esmagadas sem que haja interrupção nervosa, ou então completamente cortadas quando há secção. No primeiro caso a regeneração é quase sempre bem sucedida, havendo reinervação da região alvo e subsequente recuperação funcional. Entretanto, quando há transecção a regeneração só ocorrerá sob intervenção, onde os cotos nervosos deverão ser unidos através de alguma técnica cirúrgica. Todavia, em ambos os casos a sobrevivência do soma é fundamental, porque ocorrem sob seu comando os fenômenos que resultarão em crescimento axonal (MEEK *e* COERT, 2002; LENT, 2001).

O trauma do nervo periférico, dependendo de sua gravidade, resulta em perda parcial ou total das funções motoras, sensitivas e autonômicas nos segmentos corporais denervados. Tais déficits podem ser compensados através da reinervação dos órgãos alvo por meio de dois mecanismos compensatórios; a regeneração dos axônios lesados e brotamento colateral dos axônios intactos. Contudo, conhecimentos clínicos e experimentais geralmente demonstram que estes mecanismos não levam a uma satisfatória recuperação funcional, especialmente após lesões severas (NAVARRO *e* VERDÚ, 2004). Após o trauma do nervo periférico, a capacidade de neocrescimento e reorganização axonal tornam-se dependentes de vários fatores, estes chamados fatores tróficos (OLIVEIRA *e col.*, 2002).

É notório que os exercícios físicos são benéficos e sua prática tem sido recomendada com diferentes finalidades conforme a população envolvida: para a educação, nas escolas; para o lazer; estética corporal; promoção da saúde através do

condicionamento físico, no caso da população de um modo geral; para o desenvolvimento esportivo ou artístico, dentre atletas e bailarinos; para a capacitação funcional de militares e outros trabalhadores; reabilitação de portadores de doenças que apresentam melhoras através dos exercícios. Cada uma destas finalidades e populações tem características próprias, que condicionam à maior ou menor necessidade de avaliação médica prévia às atividades (MEINDERS e FOGTELOO, 2003; LIMATCHER, 1998).

Recentemente Marqueste *e col.* (2004) demonstraram que existe uma provável relação entre a estimulação muscular e recuperação funcional posterior a uma lesão nervosa periférica. Os autores deste trabalho postulam que tanto a estimulação elétrica neuromuscular quanto o treino físico, dado através da corrida, apresentam-se como possíveis potencializadores da recuperação funcional aferente, subsequente a lesão e sutura nervosa no ciático de ratos.

Várias substâncias relacionadas à criação de um microambiente favorável à regeneração nervosa, os fatores neurotróficos, têm sido identificadas como um dos principais responsáveis pela relação exercício-regeneração nervosa. Estes elementos orgânicos podem estar expressos de forma direta no tecido muscular durante o processo de regeneração e recuperação nervosa, desempenhando assim ganho morfológico e funcional (RUMMLER e GUPTA, 2004; YING *e col.*, 2003; GÓMEZ-PINILLA *e col.*, 2002; GÓMEZ-PINILLA *e col.*, 2001; MANNION *e col.*, 1999; THOMPSON *e col.*, 1999; CARROW *e col.*, 1998). Entretanto, vários trabalhos científicos entram em contradição quanto à melhor forma, aeróbia ou anaeróbia, de se promover a estimulação

da recuperação funcional pós-lesão nervosa (MARQUESTE *e col.*, 2004; MOLTENI *e col.*, 2004; VAN MEETEREN *e col.*, 1998; VAN MEETEREN *e col.*, 1997).

Apesar das injúrias traumáticas do nervo ciático em humanos serem raras este modelo proporciona um padrão experimental bastante realístico e facilmente reproduzível, além de propiciar diversificadas formas de abordagem para quantificação do processo de regeneração nervosa (VAREJÃO *e col.*, 2001). Devido a estes fatores, o modelo ciático é o mais comumente utilizado dentre os estudos acerca da regeneração nervosa periférica. O nervo ciático é dividido abaixo da fossa poplíteia em três ramos: nervos tibial, peroneal e sural, sendo cada um destes dotado de diferentes proporções motoras, sensitivas e autonômicas. Traumatismos em cada um destes braços do ciático levam à paralisia e anestesia de regiões particulares (RODRIGUES *e col.*, 2004; VALERO-CABRÉ *e col.*, 2004; VALERO-CABRÉ *e col.*, 2002).

A recuperação da marcha em modelos animais tem sido extensivamente empregada, através da análise detalhada da impressão das patas durante a marcha (VAREJÃO *e col.*, 2001). Esta metodologia de avaliação posteriormente evoluiu para uma análise estática das condições funcionais do nervo ciático tornando-se, na atualidade, amplamente empregada devido à sua grande confiabilidade e baixo custo (GRASSO *e col.*, 2004). O presente trabalho verifica a influência da prática de exercícios físicos no processo de recuperação funcional de ratos adultos jovens após lesão traumática parcial do nervo ciático, por meio de um método não invasivo denominado “índice ciático estático”.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Estudar o comportamento funcional ciático de ratos adultos jovens, posterior à lesão nervosa periférica, frente ao exercício físico predominantemente aeróbio e anaeróbio.

### **2.2 Específicos**

Avaliar a consequência da prática de treinamento físico predominantemente aeróbio sobre o processo de evolução funcional do nervo ciático de ratos após lesão nervosa periférica parcial.

Analisar a relação entre a prática de exercícios físicos predominantemente anaeróbios e progresso funcional do nervo ciático de ratos após processo cirúrgico de esmagamento.

## 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 3.1 Lesão nervosa

O dano neuronal leva à interrupção da continuidade axonal com resultante degeneração das fibras nervosas distais ao sítio lesional. O tronco nervoso lesionado, o tipo e severidade da lesão determinam a necessidade de intervenção cirúrgica e tipo de procedimento aplicado. O prognóstico para retorno funcional está correlacionado com o grau de interrupção intraneural, por esse motivo, as classificações mais utilizadas quanto à lesão nervosa mecânica são baseadas na morfologia da lesão e dano à bainha conjuntiva, estando divididas da seguinte forma: 1. o primeiro grau lesional (neuropraxia de Seddon) 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 e, portanto, as fibras distais do nervo não são degeneradas. Esta lesão é facilmente reversível, quando a causa é eliminada; 2. no segundo grau lesional (axonotmese de Seddon) os axônios são interrompidos, mas a bainha conjuntiva permanece intacta. As fibras nervosas distais à lesão se degeneram e a recuperação requer regeneração dos axônios afetados. A recuperação é geralmente satisfatória devido à manutenção dos tubos neurais e lâmina basal das células de Schwann, garantindo assim um suporte aos axônios em regeneração e reinervação adequada dos órgãos alvo pelos neurônios originais; 3. o terceiro grau de lesão implica na descontinuidade axonal e de tubos endoneurais, mas não do perineuro, resultando em

degeneração distal e desorganização interna dos fascículos nervosos. A fibrose intrafascicular que resulta em obstáculo para regeneração, e desligamento dos tubos endoneurais levam à deficiência na reinervação tecidual; 4. a lesão de quarto grau é apresentada por meio de um dano ao 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 5. o quinto grau de lesão (neurotmesa de Seddon) é resultante da completa secção nervosa, gerando degeneração e desestruturação do segmento distal. Em todos os casos nos quais há separação dos cotos nervosos devido às forças elásticas o comprimento da solução de continuidade nervosa depende do tamanho do nervo e aderências na área tecidual (NAVARRO, 2004; HALL, 2001; LUNDBORG, 2000; KLINE, 2000; RODRIGUES, 2000).

A partir do terceiro grau lesional o prognóstico para recuperação é geralmente pobre, sendo indicado reparo cirúrgico. As alterações estruturais e fasciculares impedem a regeneração e reconstituição espontânea de forma adequada. Portanto, o tratamento irá basear-se em restabelecer a continuidade do tronco nervoso, evitando a formação de tecido cicatricial na área de lesão, e proporcionando aos axônios lesados um terreno próprio para o neocrescimento (NAVARRO, 2004).

De acordo com Lundborg (2000), a lesão do SNP pode ser resultante de isquemia de vasos que irrigam o nervo, ou ainda secção, tração e compressão nervosa. A compressão nervosa é dada por meio de uma pressão exógena que causa um decréscimo do fluxo sanguíneo e deformação estrutural das fibras nervosas. Afinamento

da bainha de mielina e desmielinização focal são as conseqüências observadas, levando a um bloqueio da condução nervosa e, como sintomas predominantes, conseqüente perda da potência muscular e sensibilidade ao toque. As fibras mielinizadas de grosso calibre são mais susceptíveis que as de fino calibre ou não mielinizadas. Relata-se ainda que longos períodos de compressão intensa podem gerar interrupção da membrana axonal, além de bainhas endoneurais e perineurais. O esmagamento nervoso leva à axonotmese (segundo grau lesional) com perda da continuidade axonal resultado distalmente em degeneração Walleriana, mas com a manutenção da integridade da bainha de mielina (HARE *e col.*, 1992).

Quanto aos modelos experimentais utilizados para promover lesão parcial de nervo periférico, observamos o esmagamento ciático como sendo o mais utilizado pela literatura (RODRIGUES *e col.*, 2004; VALERO-CABRÉ *e col.*, 2004). Diversos trabalhos preconizam a utilização de cliques cirúrgicos removíveis como sendo a forma mais fidedigna de se promover uma lesão nervosa periférica mensurável (GRASSO *e col.*, 2004; LEE *e col.*, 2000; VAN MEETEREN *e col.*, 1998; VAN MEETEREN *e col.*, 1997). Grasso *e col.* (2004) estabeleceram um protocolo para coleta do índice ciático estático em meio digital, utilizando o modelo experimental de esmagamento do nervoso, através da colocação de um clipe cirúrgico removível no nervo ciático de ratos, o qual gerou uma pressão de 53 gramas pelo período de dois minutos.

### 3.2 Regeneração nervosa

No início do processo regenerativo os axônios começam a formar, a partir do coto proximal, 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 na extremidade do axônio, com 50 $\mu$ m de diâmetro e 100  $\mu$ m de comprimento, sendo constituído de organelas e fibrilas (FAWCETT e KEYNES, 1990). Na ausência de estrutura guia, os axônios em regeneração fazem um caminho tortuoso e formam um neuroma, o qual é um abaulamento tecidual composto por fibras nervosas imaturas e tecido conjuntivo. Se os axônios em regeneração progredirem até o coto nervoso distal, prolongam-se por dentro dos tubos endoneurais distais, em associação com a membrana da célula de Schwann e lâmina basal. A taxa de regeneração axonal é inicialmente muito baixa, e alcança um valor constante a partir de 3-4 dias pós-lesão, sendo de aproximadamente 3-4mm/dia após injúria por esmagamento, e mais lenta, 2-3mm/dia após a secção e reparo nervoso (NAVARRO, 2004; FAWCETT e KEYNES, 1990).

Vários fatores estimulam o crescimento axonal, em particular os componentes da lâmina basal das células de Schwann, laminina, fibronectina e colágeno 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 internamente ao coto nervoso degenerado. As células

de Schwann podem representar uma função chave na regeneração nervosa porque constituem um substrato favorável ao crescimento axonal, e sintetizam um número de fatores tróficos que dão suporte à sobrevivência e regeneração neuronal (BOYD e GORDON, 2003).

Após lesões que causam ruptura de fibras nervosas periféricas os axônios e bainha de mielina, distais ao sitio da lesão, são degenerados por meio da degeneração waleriana (DW). Os produtos finais deste processo são eliminados através de uma ação cooperativa dada entre células de Schwann e infiltrado de macrófagos (DAILEY *e col.*, 1998; FERNANDEZ-VALLE *e col.*, 1995; REICHERT *e col.*, 1994; PERRY e BROWN, 1992). Os primeiros sinais da DW são observados 24 horas passadas a injúria nervosa, prolongando-se aproximadamente por duas semanas. Em 48 horas todos os axônios demonstram completa disfunção de sua estrutura interna, com desintegração do citoesqueleto; Acontece então fagocitose mielínica das células de Schwann denervadas. De 2-3 dias após a lesão há uma importante infiltração de macrófagos no nervo em degeneração, atraídos por citocinas quimiotáticas e inflamatórias, tais como a interleucina 1 $\alpha$  e 1 $\beta$ , secretadas por células de Schwann reativas (STROLL e MULLER, 1999; FU e GORDON, 1997; LIU, 1996).

Particularmente, os elementos celulares de origem não-neural, sobretudo as células de Schwann, respondem pela produção de fatores neurotróficos, tais como, o fator de crescimento do nervo e o fator neurotrófico derivado do cérebro, entre outros (SHAO *e col.*, 2002, ARCE *e col.*, 1998; HAMMARBERG *e col.*, 1996; WATABE *e col.*, 1995). As células de Schwann do segmento nervoso distal são estimuladas, através

de citocinas secretadas pelos macrófagos e perda do contato axonal, a proliferarem após a lesão. As células de Schwann diferenciadas se alinham dentro dos tubos endoneurais para formar as bandas de Büngner, que posteriormente promovem suporte aos axônios em regeneração. É presente também um incremento no teor de colágeno no segmento distal do nervo resultando em redução no tamanho do lúmen dos tubos endoneurais (FU e GORDON, 1997). Os cones de crescimento citados inicialmente, por sua vez, penetram as bandas de Büngner e os axônios se alongam entre a membrana da célula de Schwann e sua respectiva membrana basal, a uma velocidade de 1 a 2,5 mm /dia (TONA e col., 1993; SALONEN e col., 1987).

Se a degeneração Waleriana serve para criar um microambiente distalmente à lesão que é favorável ao neocrescimento de neurônios sobreviventes, a reação retrógrada e cromatólise representam mudanças metabólicas necessárias à regeneração. As mudanças morfológicas no corpo neuronal após a axonotomia são a dissolução dos corpos de Nissl, alteração nuclear, aumento do nucléolo, aumento celular e retração dendrítica. O influxo de íons cálcio e supressão do transporte retrógrado de fatores neurotrópicos, devido à lesão, induz à expressão imediata de genes prematuros no soma neuronal. Os neurônios lesados passam de um estado de “neurotransmissão” a um estado “regenerativo”, com um decréscimo na síntese de produtos relacionados à neurotransmissão e aumento na síntese de proteínas associadas ao crescimento, componentes estruturais do citoesqueleto e membrana. A cromatólise algumas vezes pode levar à morte dos neurônios que sofreram axonotmese, um fenômeno que elimina qualquer possibilidade de regeneração. A sobrevivência neuronal depende de vários fatores, incluindo idade, severidade da lesão e proximidade da injúria ao corpo celular. Os neurônios no adulto são menos susceptíveis à morte que os imaturos, enquanto

lesões próximas ao corpo celular induzem maior proporção de morte neuronal que lesões distais (NAVARRO, 2004; STROLL *e* MULLER, 1999).

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 no nervo proximal por um bom tempo. Quando os axônios alcançam o *locu* 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 (KWON *e col.*, 2000; IDE *e* KATO, 1990).

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 pode reconstituir uma estrutura nervosa convencional ou alcançar 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 de níveis normais por um longo tempo e, conseqüentemente a recuperação dos órgãos inervados é incompleta e geralmente inadequada. A limitação da regeneração nervosa é mais marcada quando a lesão cria perda de continuidade nervosa e o resultado é dependente do afastamento dos cotos nervosos (RODRIGUES *e col.*, 2004).

Portanto, Navarro (2004) concluiu que os fatores contribuintes para o mau desenvolvimento funcional pós-lesão podem ser: 1. dano irreversível ao núcleo do neurônio durante a axotomia e degeneração retrógrada, que excluem possibilidade de regeneração; 2. laceração tecidual nervosa com formação de solução de continuidade ou degeneração distal durante neuropatia generalizada podem ambos impedir a regeneração e 3. baixa especificidade de reinervação pelos axônios em regeneração leva os órgãos alvo a tornarem-se inervados por fibras de funções diferenciadas. Este fenômeno ocorre ainda em processos regenerativos que cobrem longas distâncias.

### **3.3 O exercício e os fatores tróficos nervosos**

A força muscular é determinada principalmente pela área de corte transversal de um músculo, por conseguinte, a presença da testosterona no organismo determina músculos maiores e correspondentemente mais fortes. Outro fator determinante da força muscular é a hipertrofia por meio de treinamento com exercícios. Potência muscular é o nome dado ao conjunto composto não apenas pela força, mas também excursão funcional de uma contração muscular e número de contrações realizadas a cada minuto (BLOOMER e GOLDFARB, 2004).

A medida final do desempenho muscular é a resistência, a qual depende em grande parte do apoio nutritivo disponibilizado ao músculo; mais do que tudo, da quantidade de glicogênio que foi armazenado antes do período de exercício. Existem

nos músculos os mesmos sistemas metabólicos encontrados em todas as outras partes do organismo, sendo estes: 1. o sistema fosfagênio, cuja fonte básica de energia fornecida à contração muscular é o trifosfato de adenosina (ATP), o qual libera energia quando transformado sequencialmente em difosfato e monofosfato de adenosina. A fosfocreatina é a substância responsável pela reposição do ATP orgânico, sendo que em conjunto estes elementos podem proporcionar uma potência muscular máxima. Esta via metabólica é utilizada para curtos surtos máximos de potência muscular; 2. o sistema glicogênio-ácido láctico, no qual há produção de energia por meio da glicólise, possui a característica de formar moléculas de ATP numa velocidade quase duas vezes maior que a do metabolismo oxidativo das mitocôndrias. Assim, quando surge a necessidade de grandes quantidades de energia por períodos curtos a moderados de contração este mecanismo metabólico pode ser eficientemente utilizado como rápido fornecedor energético e 3. o sistema aeróbico refere-se à oxidação de alimentos nas mitocôndrias para o fornecimento de energia, sob a forma de ATP. Consequentemente pode ser utilizado na atividade atlética prolongada (BLOOMER e GOLDFARB, 2004; VON DUVILLARD, 2001; RASMUSSEN e 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 glicogênio-ácido láctico também pode ser utilizada para reconstruir a fosfocreatina e o ATP. A seguir, a energia produzida no metabolismo oxidativo do sistema aeróbico pode ser utilizada para recompor todos os outros sistemas. A recuperação do sistema do ácido láctico requer principalmente a remoção de seu excesso nos líquidos corporais, visto que o mesmo produz fadiga extrema. Este

processo é dado de duas formas: em primeiro lugar, através da transformação de uma pequena parcela do ácido láctico em ácido pirúvico e sua metabolização oxidativa por todos os tecidos corporais. Em segundo lugar, o ácido láctico remanescente é reconvertido em glicose, a qual é utilizada para reabastecer as reservas de glicogênio dos músculos. Já a reposição dos níveis orgânicos de oxigênio e glicogênio muscular disponibiliza a recuperação do sistema aeróbio após o exercício (BLOOMER *e* GOLDFARB, 2004; VON DUVILLARD, 2001).

Alterações na atividade neuronal podem gerar mudanças na habilidade de tradução de informações por parte do sistema nervoso (KANDEL, 2001). Esta plasticidade sináptica é bem documentada no sistema nervoso central em desenvolvimento, onde os níveis de atividade neural podem modificar a organização eventual de circuitos neurais (KATZ *e* SCHATZ, 1996). Estudos mais recentes (ZITO *e* SVOBODA, 2002) indicam que a plasticidade atividade-dependente é restrita ao adulto jovem, sendo as bases morfológicas deste processo manifestadas por meio da mudança no número e/ou área dos contatos sinápticos. No organismo em desenvolvimento, estes fenômenos requerem remodelamento das estruturas sinápticas mesmo através da retração dos processos neuronais existentes ou neocrescimento (MOLTENI *e col.*, 2004).

O crescimento e a formação de contatos sinápticos é um processo dinâmico que é largamente afetado através de interações com o ambiente, o qual é regulado por meio de eventos derivados do sistema nervoso (ZITO *e* SVOBODA, 2002). Os fatores neurotróficos, originalmente descritos por sua influência no crescimento e diferenciação

neuronal, estão se tornando reconhecidos como reguladores da plasticidade sináptica (MCALLISTER *e col.*, 1999; KLINTSOVA e GREENOUGH, 1999; YAO *e col.*, 1998). Os níveis destes fatores e/ou seus receptores podem ser alterados pela atividade neuronal, desta forma promovendo meios potenciais para perpetuar as mudanças na transmissão sináptica (CANOSSA *e col.*, 2001; AL-MAJED *e col.*, 2000). Estudos comprovam que estas substâncias são efetivas no restabelecimento morfológico pós-lesão nervosa (MIDHA *e col.*, 2003; SIMON *e col.*, 2003).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e as neurotrofinas 3 (NT-3) e 4 (NT-4) são importantes para a regulação da função sensório-motora (MANNION *e col.*, 1999; THOMPSON *e col.*, 1999; CARROW *e col.*, 1998). As neurotrofinas 3 e 4 são expressas nas fibras musculares, sendo que uma influência prejudicial à inervação gera uma diminuição da expressão destes fatores (RUMMLER *e col.*, 2004). Estudos anteriores demonstram que após exercícios físicos voluntários, a expressão de BDNF e NT-3 é aumentada na medula espinhal e tecido muscular, o que altera a expressão de sinapsina I mRNA em neurônios motores (YING *e col.*, 2003; GÓMEZ-PINILLA *e col.*, 2002; GÓMEZ-PINILLA *e col.*, 2001). Estes indícios levam a se cogitar a possibilidade de que a prática de exercícios físicos seja um fator de sinalização trófica nervosa, uma vez que seja possível a potencialização da produção de fatores tróficos através do incremento na utilização do tecido muscular ou de outras vias.

Estudos experimentais recentes demonstraram que a prática de exercícios físicos promove um incremento na transmissão neuromuscular, bem como uma possível potencialização do processo de neuroplasticidade. Desaulniers *e col.* (2002) observaram *in situ* um incremento nos potenciais elétricos do músculo sóleo a partir do treinamento físico realizado por meio da exposição de animais a corrida diária. Van Meeteren *e col.* (1998) realizaram estudo que buscou relacionar o exercício físico e recuperação funcional subsequente a trauma nervoso periférico. A partir desta análise obteve-se a conclusão de que a prática de um determinado protocolo de corrida intervêm de forma negativa no processo de recuperação funcional, enquanto que a prática do nado forçado (180m/dia) não interfere neste processo. Todavia, em outro estudo, Van Meeteren *e col.* (1997) demonstram a eficácia do treinamento físico predominantemente anaeróbio na recuperação sensório-motora pós-esmagamento do nervo ciático através da colocação de ratos em gaiolas cujo fornecimento de água e alimentação é dado em local mais elevado, forçando os animais a posicionarem-se frequentemente em postura bípede sobre suas patas traseiras.

### **3.4 Índice ciático estático**

A quantificação da regeneração periférica em estudos animais relativos à injúria nervosa e reparo da mesma através da histologia, morfologia e parâmetros eletrofisiológicos tem sido controversa apesar de sua ampla utilização, pois, os resultados destas pesquisas podem não estar necessariamente correlacionados ao estado funcional do nervo analisado (DIJKSTRA *e col.*, 2000; MUNRO *e col.*, 1998; BAIN *e*

*col.*, 1989; DE MEDINACELI *e col.*, 1982). As razões pelas quais estes dados morfométricos não são correlacionadas à recuperação funcional podem ser resultantes da regeneração nervosa incompleta ou significativa falta de orientação das fibras nervosas regeneradas (DE MEDINACELI *e col.*, 1989; DELLON *e col.*, 1989). De Medinaceli *e col.* (1982) propuseram a possibilidade de se determinar, de forma direta e não invasiva, o estado funcional do nervo ciático através da obtenção do “índice de funcionalidade ciática” (SFI).

O SFI tornou-se comumente utilizado para quantificar a função nervosa motora e recuperação posterior a reparos cirúrgicos, transecção, esmagamento e injeção intraneural (IOHOMI *e col.*, 2005; BAIN *e col.*, 1989). Vários pesquisadores têm demonstrado correlação entre severidade da injúria nervosa em ratos e vigor muscular; validando-o como confiável, sensível e reprodutível (SHEN *e ZHU*, 1995; BROWN *e col.*, 1991; GOLDBERG *e col.*, 1984). Ademais, este índice possibilita apenas a quantificação funcional do tronco do nervo ciático e não promove informação de seus ramos nervosos ( DE MEDINACELI *e col.*, 1982).

O presente estudo funcional pode ser obtido de diversas formas que evoluíram com o passar dos anos e levaram em consideração importantes características que tornaram os resultados mais reais e reprodutíveis (BAIN *e col.*, 1989, HARE *e col.*, 1992). Dijkstra *e col.* (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.

Através das impressões deixadas pelas patas dos animais os seguintes parâmetros são obtidos: 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 (Bain *e cols*, 1989). Estes dados devem ser colhidos do lado não operado (NPL, NTS e NIT) e do operado, pé experimental (EPL, ETS e EIT). Posteriormente, devem ser inseridos na equação desenvolvida por De Medinaceli *e col.* (1982), adaptada por Bain *e col.* (1989) e Hare *e col.* (1992):

$$\text{SFI} = (- 38.3 \times \text{PLF}) + (109.5 \times \text{TSF}) + (13.3 \times \text{ITF}) - 8.8$$

Onde;

$$\text{PLF} = (\text{EPL} - \text{NPL}) / \text{NPL}; \text{TSF} = (\text{ETS} - \text{NTS}) / \text{NTS}; \text{e ITF} = (\text{EIT} - \text{NIT}) / \text{NIT}$$

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 (DE MEDINACELI *e col.*, 1982). Os estudos matemáticos supra-referidos propiciam resultados que podem ser inseridos em uma escala onde se considera o escore de -100 para injúria nervosa total e

O para uma função nervosa normal. Posteriormente, foram reportadas falhas na obtenção do SFI tais como pegadas borradas, separação incompleta dos artelhos, posturas de rotação e contração dos dedos. Bevar (2000) demonstrou através de seus estudos 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:

$$SSI = 108,44 \times TSF + 31,85 \times ITF - 5,49$$

Onde;

$$TSF = (ETS - NTS) / NTS \text{ e } ITF = (EIT - NIT) / NIT$$

Esta forma de análise da marcha é baseada no fato de que ratos normalmente andam sobre seus dedos e região metatársica de suas patas traseiras. A marca das pegadas é normalmente pequena em animais normais. Lesões do nervo ciático causam perdas variáveis em flexores e extensores do pé, fazendo com que este déficit cause o desabamento do arco plantar e conseqüentemente a mudança da pegada deixada pela pata do animal. Portanto, a impressão plantar pode ser utilizada para acessar a função nervosa ciática uma vez que seu encurtamento demonstra um bom sinal de recuperação nervosa (IOHOMI *e col.*, 2005).

O SSI é, portanto, uma forma facilitada e mais fidedigna para aquisição de critérios que demonstrem o nível de funcionalidade do nervo ciático de ratos, onde o escore permanece de -100 para total incapacidade funcional e 0 para perfeito estado funcional (BEVAR, 2000). Grasso *e col.* (2004), seguindo a tendência do avanço tecnológico 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 subsequente digitalização. A partir do exposto, a quantificação de TS e IT é realizada através de um programa disponível comercialmente, o qual cria uma escala de medidas que possibilita calcular a distância em imagem digitalizada e transformá-la em qualquer unidade de medida referente à sua escala real, o que subsequentemente propicia realização de três medidas a cada análise, as quais gerarão uma média aritmética que representará o SSI.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Animais**

Utilizaram-se ratos Wistar machos com vinte semanas de vida, pesando entre 300-350 gramas, cedidos pela Universidade Tiradentes. Vinte e dois animais foram submetidos ao esmagamento do nervo ciático esquerdo e divididos em três grupos experimentais segundo a prática de diferenciados treinamentos físicos. O grupo controle, sedentário, e aquele submetido a exercício físico predominantemente anaeróbio eram compostos por sete animais cada, já o grupo praticante de exercícios físicos predominantemente aeróbios foi composto por oito animais. Os procedimentos experimentais realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Sergipe (CEPA).

### **4.2 Cirurgia para esmagamento do nervo ciático**

Previamente aos procedimentos cirúrgicos, os animais foram submetidos à anestesia através da administração intraperitoneal de xilazina (12mg/kg de peso corporal) e ketamina (80mg/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 5cm 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 nervoso do ciático 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 para concretização do procedimento em animais pertencentes a todos os grupos experimentais.

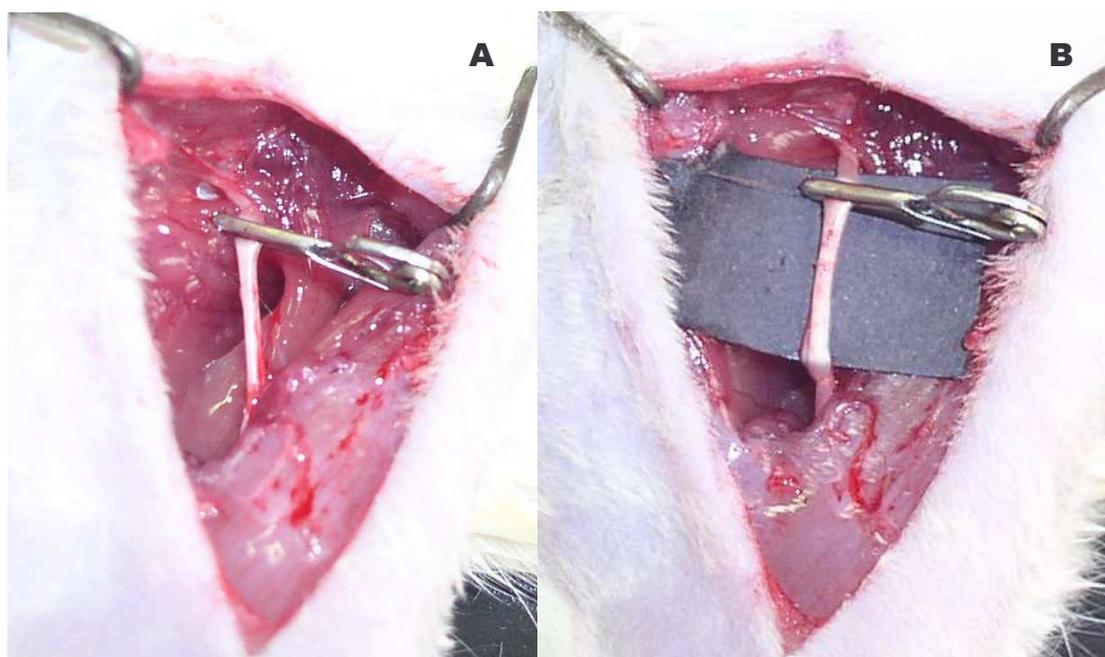


Fig. 1. Clipe temporário provocando esmagamento do nervo ciático esquerdo de rato, ao nível distal do tendão do músculo obturador (A) e esmagamento isolado do nervo ciático (B).

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



Fig. 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.

\* Ethicon – Johnson & Johnson Comércio e Distribuição LTDA, São Paulo – SP, Brasil.

\*\* Luvital Nutrientes S/A, Colombo – PR, Brasil.

### 4.3 Treinamento físico dos grupos experimentais

A partir do primeiro dia pós-procedimento cirúrgico, dois dos grupos foram induzidos a realizar tipos específicos de treinamentos físicos. O grupo controle manteve-se isento à realização de qualquer forma de exercício físico, tornando-se um grupo sedentário. Um segundo grupo foi induzido à prática do exercício físico predominantemente aeróbio, sendo alcançado por meio do nado forçado, realizado diariamente pelo período de cinco minutos. Por fim, o último grupo foi submetido ao treinamento físico de caráter predominantemente anaeróbio, através de sua colocação em gaiolas especialmente preparadas, mais altas, obrigando assim os animais a erguer seu corpo sobre as patas traseiras para alimentar-se e beber água (Fig. 3). Tais grupos permaneceram sob estas condições pelo período de vinte dias.



Fig. 3. Da esquerda para direita, observa-se a gaiola especialmente preparada para promover postura de bipedestação, com alimentadores elevados, e gaiola convencional.

#### 4.4 Procedimentos para avaliação funcional

Os dados foram obtidos através da coleta do “Índice ciático estático” das amostras animais. Realizaram-se medidas do presente parâmetro após 5, 10, 15 e 20 dias subsequentes ao procedimento de lesão nervosa periférica, possibilitando assim uma comparação funcional entre os grupos praticantes de exercício físico e grupo sedentário.

O procedimento foi realizado colocando-se o animal de forma individualizada sobre um scanner, estando a superfície superior do mesmo envolvida por uma caixa de papelão dotada de teto transparente. Em seguida, aguardou-se um período mínimo 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 quantificados as distâncias entre o primeiro e quinto artelhos (TS), bem como entre o segundo e quarto artelhos (IT) das patas operada (E) e normal (N), através de software específico (Fig. 4). 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 empregada na geração do SSI, onde:

$$\text{SSI} = 108,44 \times \text{TSF} + 31,85 \times \text{ITF} - 5,49$$

Para;

$$\text{TSF} = (\text{ETS} - \text{NTS}) / \text{NTS} \text{ e } \text{ITF} = (\text{EIT} - \text{NIT}) / \text{NIT}$$



Fig. 4. Imagem digitalizada do animal estando TS e IT representados, respectivamente, através de linhas preta e branca.

## 4.5 Análise dos dados

O presente estudo foi analisado e interpretado utilizando métodos estatísticos quantitativos, através da tabulação dos dados, exposição de gráficos e discussão dos resultados. Os cálculos estatísticos contidos neste trabalho foram realizados por meio da tabulação dos dados e utilização do programa Graphpad Prism 4, o qual forneceu a opção de utilizar gráficos, pré-definidos pelo software, para ilustrar os resultados.

O presente trabalho foi delineado como um estudo experimental randomizado. Tendo em vista este delineamento, sabe-se que a Análise de Variância (ANOVA) é um método para testar a igualdade de três ou mais médias populacionais, baseado na análise de variâncias amostrais. A ANOVA se baseia na comparação de duas estimativas diferentes da variância comum às diferentes populações. Utilizou-se, portanto, este método estatístico para procedermos a análise de significância dos dados com relação à diferenciação entre grupos praticantes de exercícios físicos e grupo sedentário em função do SSI obtido.

No presente trabalho o pós-teste de Turkey foi utilizado quando se desejou comparar dois grupos e determinar se estes apresentavam diferenças entre si. Finalmente, a ANOVA em duas vias foi o procedimento estatístico eleito para observar a significância do tempo nos resultados obtidos para todos os grupos.

## 5 RESULTADOS

Serão abordados inicialmente os resultados encontrados para os valores de SSI ao quinto, décimo, décimo quinto e vigésimo dias após a cirurgia de esmagamento do nervo ciático esquerdo dos animais. Estes valores foram representados através de médias aritméticas dos testes funcionais em função do tempo, para grupo sedentário (Gráfico 1), praticante de exercícios físicos predominantemente aeróbios (Gráfico 2) e anaeróbios (Gráfico 3). Quando avaliados temporalmente, os gráficos demonstram uma evolução funcional para todos os grupos estudados, uma vez que os valores do índice ciático estático tenderam à positividade. Os gráficos abaixo representam as médias dos índices ciáticos estáticos para os grupos de cinco (■), dez (▲), quinze (▼) e vinte (◆) dias após a cirurgia de esmagamento do nervo ciático esquerdo. As barras acompanhadas de asteriscos representam os experimentos onde foram obtidos diferenças significativamente estatística.

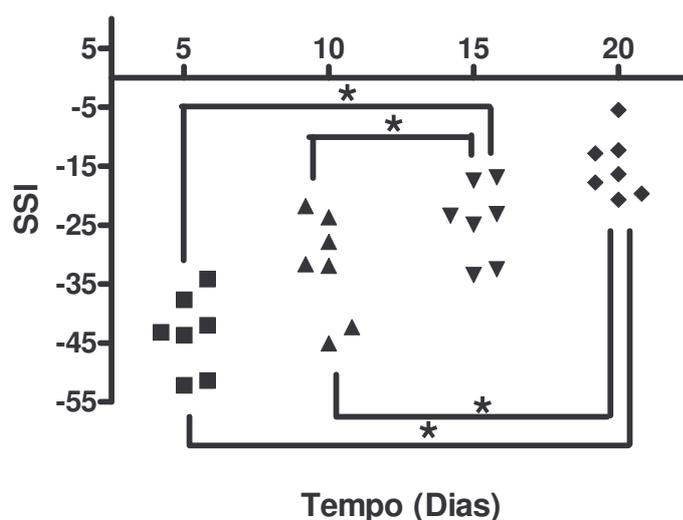


Gráfico 1. Valores do SSI para animais pertencentes ao grupo sedentário, em função do tempo.

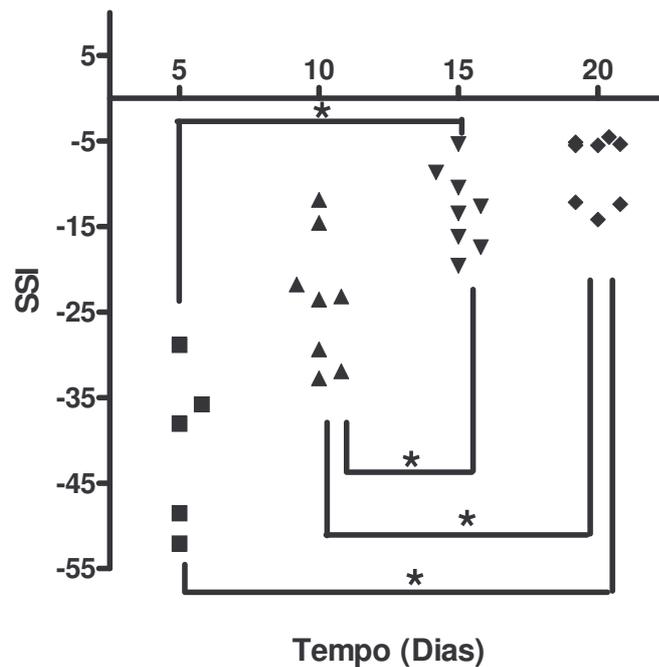


Gráfico 2. Valores do SSI para animais pertencentes ao grupo praticante de exercícios aeróbios, em função do tempo.

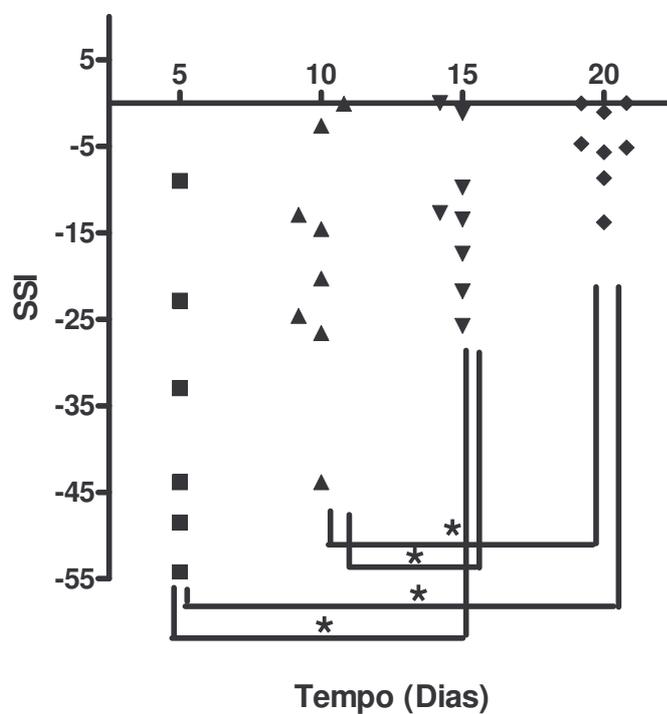


Gráfico 3. Valores do SSI para animais pertencentes ao grupo praticante de exercícios anaeróbios, em função do tempo.

Para analisar a existência de diferenças significantes entre a evolução funcional dos grupos sedentários e praticantes de exercício físico foi utilizada a ANOVA. A partir desta avaliação estatística observamos que não houve diferença entre os valores do SSI ao quinto (Gráfico 4) e décimo (Gráfico 5) dias após lesão nervosa ( $p > 0,05$ ) dos grupos testados. Após aplicação do pós-teste de Turkey foi observado que, para este mesmo período de tempo (Gráficos 4 e 5), os grupos não diferiam entre si quanto à obtenção do SSI ( $p > 0,05$ ).

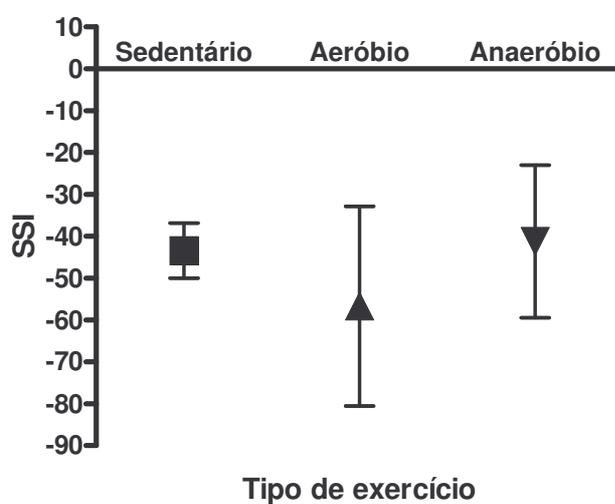


Gráfico 4. Valores do SSI para grupos praticantes de exercícios físicos e sedentário, cinco dias após lesão do nervo ciático.

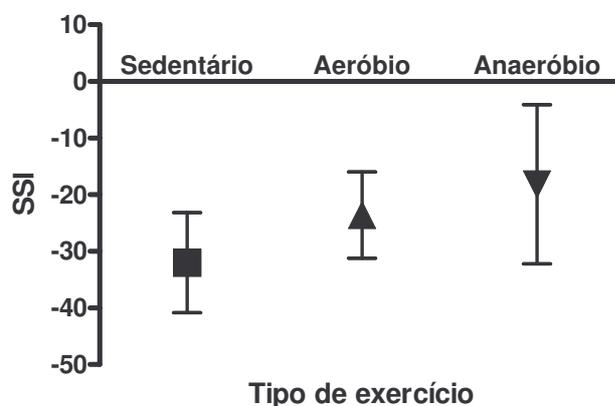


Gráfico 5. Valores do SSI para grupos praticantes de exercícios físicos e sedentário, dez dias após lesão do nervo ciático.

Ao décimo quinto (Gráfico 6) e vigésimo (Gráfico 7) dias após esmagamento ciático observou-se, por meio da ANOVA, diferença significativa no restabelecimento funcional ciático dos animais ( $p < 0,05$ ). A realização do pós-teste de Turkey demonstrou, no período de tempo anteriormente citado (Gráficos 6 e 7), uma tendência à recuperação funcional dos animais praticantes de exercícios físicos em relação ao grupo sedentário ( $p < 0,05$ ). O mesmo pós-teste deixa claro também que para o décimo quinto (Gráfico 6) e vigésimo (Gráfico 7) dias subsequentes à lesão nervosa periférica os exercícios predominantemente aeróbios e anaeróbios são indiferenciáveis quanto aos benefícios oferecidos ao processo de melhora funcional ( $p > 0,05$ ).

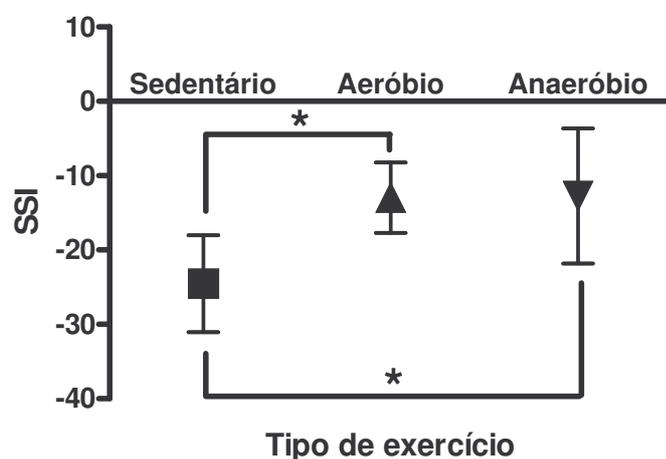


Gráfico 6. Valores do SSI para grupos praticantes de exercícios físicos e sedentário, quinze dias após lesão do nervo ciático.

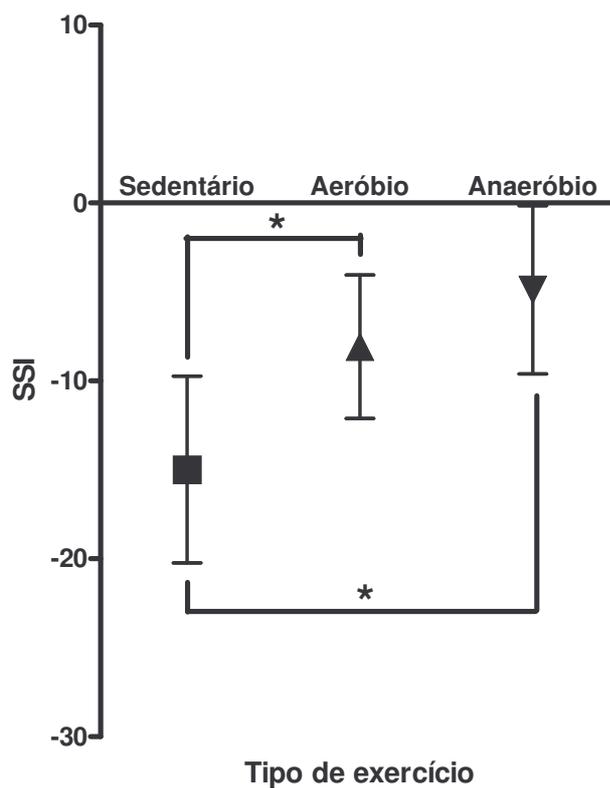


Gráfico 7. Valores do SSI para grupos praticantes de exercícios físicos e sedentário, vinte dias após lesão do nervo ciático.

Para a comprovação de que o fator tempo não exerce influência significativa sobre os resultados do SSI em todos os animais estudados, foi aplicada a ANOVA em duas vias ( $p > 0,05$ ). Após a aplicação deste teste, constatou-se, como podemos observar no gráfico 8, que independentemente dos três grupos experimentais apresentarem melhora da funcionalidade ciática estática, os animais dos grupos praticantes de exercícios físicos, tanto aeróbio como anaeróbio, demonstraram recuperação funcional expressivamente melhor que o grupo sedentário.

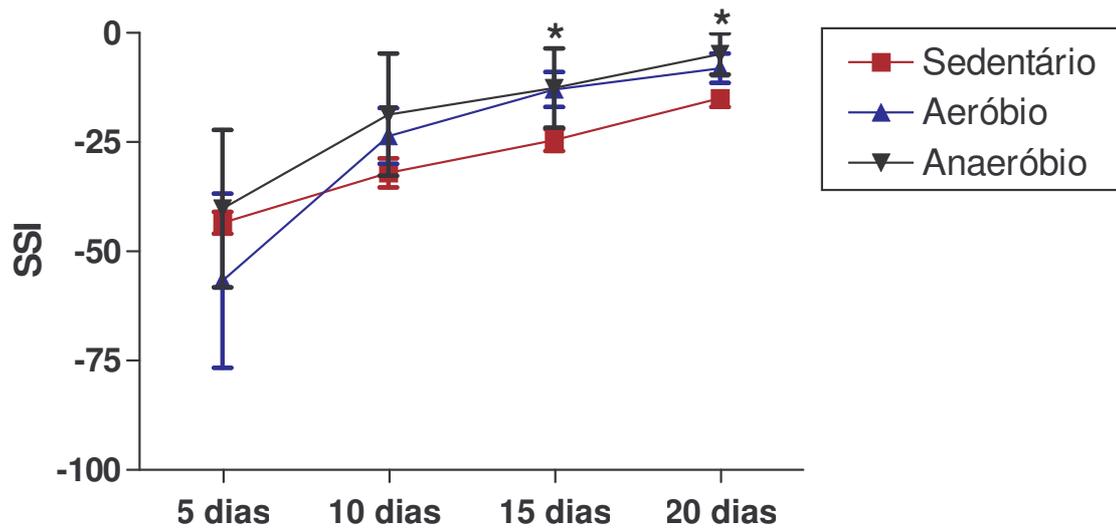


Gráfico 8. Evolução nos valores do SSI e seus desvios padrões em função do tempo.

## 6 DISCUSSÃO

O trauma de nervos periféricos é uma complicação freqüentemente observada no dia a dia de hospitais e outras unidades de atendimento a indivíduos acometidos por acidentes (RODRIGUES *e col.*, 2004). Após a lesão nervosa, observa-se que os mecanismos de reinervação geralmente não atingem o nível esperado de recuperação funcional, o que, portanto, estimula pesquisadores de todo o mundo a identificarem fatores que potencializem este processo (NAVARRO *e VERDÚ*, 2004; OLIVEIRA *e col.*, 2002).

Ao longo dos anos, inúmeros estudos vêm avaliando a influência do exercício físico na recuperação nervosa periférica, sob os mais diferenciados âmbitos de abordagem (BADKE *e col.*, 1989; GUTMANN *e JAKOUBEK*, 1963; HERBISON *e col.*, 1973; HERBISON *e col.*, 1974; HERBISON *e col.*, 1975; MARQUESTE *e col.*, 2004; VAN MEETEREN *e col.*, 1998; VAN METEREN *e col.*, 1997). Contudo, a literatura refere dados conflituosos acerca dos efeitos de vários tipos de exercício físico em relação à regeneração nervosa e recuperação funcional, após lesão nervosa periférica. Sabe-se que nem sempre as técnicas tradicionais de avaliação da regeneração nervosa, incluindo eletrofisiologia e histologia morfométrica, correspondem à recuperação funcional obtida e que, por este motivo, é crescente a utilização de metodologias de avaliação que reflitam diretamente o estado funcional do nervo analisado, tal como o SSI (DELLON *e MACKINNON*, 1989; GRASSO *e col.*, 2004). É necessário salientar que nenhum trabalho prévio correlacionou o SSI à recuperação

funcional do nervo ciático, frente à prática de exercícios físicos. A partir desta carência bibliográfica, nos sentimos estimulados a realizar um trabalho que pudesse não apenas avaliar a recuperação nervosa periférica, como também, verificar quais seriam as influências funcionais neste contexto.

Nossos resultados estão de acordo com os achados de Vecchi (1929), o qual reportou um efeito benéfico do exercício na regeneração do nervo esmagado, evidenciado pelo maior número de brotamentos axonais colaterais em ratos treinados, quando comparados a animais sedentários. Contudo, estes achados contrastam com as conclusões provenientes de diversos trabalhos que preconizavam a utilização de um protocolo no qual a implementação do treinamento físico, através da corrida, era iniciada duas semanas após o esmagamento bilateral do nervo ciático em ratas (HERBISON *e col.*, 1975; HERBISON *e col.*, 1974; HERBISON *e col.*, 1973). Nos referidos experimentos, ambos, a velocidade (27m/min) e a inclinação da esteira (35% do nivelamento) causaram consideráveis danos musculares, pois, comprovadamente, a corrida por duas horas a uma velocidade de 20m/min gera lesão dos músculos da pata, em ratos com nervos intactos (AMELINK *e BAR*, 1986). Gutmann *e Jakoubek* (1963) obtiveram resultados desfavoráveis com a prática do exercício físico empregado de forma diária, dado com a realização de duas a quatro horas de intensivo nado forçado, iniciado em um período de vinte e quatro dias após a lesão nervosa periférica.

Nossos resultados se contrapõem aos dos autores supracitados, uma vez que os animais dos grupos experimentais praticantes de exercícios físicos tiveram significativa melhora quando comparados com o grupo sedentário. Em nosso trabalho, o

grupo aeróbio foi condicionado a nadar por cinco minutos diariamente durante vinte dias, enquanto que o anaeróbio apenas foi estimulado a realizar bipedestação sobre as patas traseiras para alimentar-se e beber água durante todo o protocolo experimental. Dessa forma nossos achados indicam fortemente que a intensidade do exercício físico influencia diretamente sobre o processo de recuperação funcional, uma vez que a atividade física proposta neste estudo foi de branda intensidade. Sendo assim, é necessário que novos trabalhos sejam executados, para verificar a influência da intensidade do exercício físico, seja aeróbio ou anaeróbio sobre a recuperação funcional ciática.

Como preconizado por Roy *e col.* (1983), pouco é sabido acerca das diferenças na abordagem terapêutica por meio de exercícios forçados e voluntários. Pesquisas sugerem que o exercício forçado através de reforço negativo possa proporcionar certo nível de estresse adicional ao treinamento, fazendo com que a recuperação funcional nervosa seja desta forma prejudicada (VAN MEETEREN *e col.*, 1997; VAN MEETEREN *e col.*, 1995).

Badke *e col.* (1989) proporcionaram a corrida voluntária a ratos que tiveram seu nervo tibial submetidos a neurorafia unilateral, por meio da colocação de esteiras mecânicas no piso de suas gaiolas. Neste trabalho observou-se a força máxima evocada pelo músculo sóleo em reinervação, através de estimulação eletrofisiológica direta e indireta, e calculou-se a proporção de força máxima nervo-músculo. Posteriormente, tais autores concluíram que esta metodologia de treinamento impedia a reinervação do músculo sóleo. Diferenças nos procedimentos experimentais, especialmente na

metodologia das lesões empregadas, podem refletir os contrastes observados nos resultados deste trabalho em relação ao nosso, uma vez que os prognósticos da neurotmele e axonotmele são totalmente diferenciados (NAVARRO, 2004).

Estudos sugeriram que o tipo de treinamento durante o período de denervação induz efeitos específicos às fibras musculares envolvidas. O treinamento de resistência conteve a atrofia por denervação nas fibras tônicas do músculo sóleo após axonotmele por congelamento (IRINTCHEV e WERNIG, 1987), enquanto que nos músculos fásicos dos extensores dos dedos o efeito inverso foi observado (IRINTCHEV e WERNIG, 1990). De uma maneira geral, em nosso experimento, tanto exercícios predominantemente aeróbios quanto anaeróbios ofereceram uma melhora ao processo recuperação funcional do nervo ciático. Sendo assim, é de suma importância que novos estudos sejam realizados para elucidar se a associação entre diferentes tipos de exercícios seria um fator determinante na facilitação deste processo. Também é importante que novos estudos não apenas verifiquem a influência do tipo de exercício, mas também considere a funcionalidade do grupo muscular em questão, uma vez que diferentes grupos musculares em diferentes regiões do corpo determinam funções estáticas e dinâmicas, conferindo uma maior proporção de fibras, ora tônicas, ora fásicas.

Yao *e col.* (1998), para validar o SFI como sendo uma técnica de monitoramento da recuperação funcional nervosa, realizou-se um estudo onde foram comparados grupos submetidos a diversos procedimentos cirúrgicos, sendo eles os grupos: controle, esmagamento do nervo ciático, transecção nervosa sem reparação e

transecção nervosa com sutura epineural. A confiabilidade da técnica de avaliação empregada neste trabalho, pôde ser constatada através da cirurgia no grupo controle, uma vez que não houve alteração dos valores do SFI quando comparados aos seus valores pré-operatório. O esmagamento do nervo ciático, realizado por meio da aplicação de uma pressão constante (30 segundos), com pinça não serrilhada, revelou uma completa reversão da injúria nervosa após 20 dias. A secção nervosa sem intervenção demonstrou uma completa incapacidade funcional durante um intervalo de 90 dias. Por fim, quando nervos são seccionados e reparados subsequentemente, nota-se uma completa incapacidade funcional por volta do décimo dia após a lesão, com posterior recuperação funcional (26% do normal) ao trigésimo dia. Desta forma, o referido estudo, portanto, validou a fórmula de regressão múltipla desenvolvida por *Insera e col.* (1998), para estudo do SFI. Estes dados mais uma vez ratificam os resultados encontrados em nosso estudo, pois, além de demonstram a fidedignidade da metodologia de esmagamento do nervo ciático, validam ainda o período de vinte dias, utilizado para análise do SSI.

A influência positiva do treinamento físico nos neurônios motores é confirmada, em diversos estudos, por avaliações eletrofisiológicas. No trabalho realizado por *Van Meeteren e col.* (1997), ratos foram submetidos a esmagamento do nervo ciático e, ao primeiro dia pós-operatório, iniciavam a execução de exercício físico predominantemente anaeróbio, por meio da elevação do recipiente de água e do alimento em suas gaiolas, o que incentivava a realização de apoio bipodal sobre suas patas traseiras. Este protocolo de treinamento físico, que foi realizado por apenas 24 dias, mostra resultados favoráveis mesmo 150 dias após a lesão, evidenciados com a melhora da velocidade de condução do nervo avaliado, em relação ao grupo controle.

Neste mesmo experimento observou-se também um incremento significativo nos valores do SFI para o grupo praticante de exercício físico. Conseqüentemente, estes resultados são concordes com os dados encontrados no nosso estudo, para o grupo submetido ao mesmo procedimento de treinamento físico, uma vez que os valores do SSI destes animais obtiveram melhora significativa com a prática dos exercícios predominantemente anaeróbios.

Quando os animais foram submetidos, após esmagamento do nervo ciático, a exercícios de nado forçado (180m diários) e corrida em esteira (10m/min durante 30min/dia) pelo período de 21 dias, obteve-se, através da análise da marcha, dados que geraram a conclusão de que a corrida deteriorou a recuperação funcional nervosa, enquanto que o treino através do nado forçado não influenciou neste processo (VAN MEETEREN *e col.*, 1998). Estes achados determinaram a hipótese de que os exercícios empregados estivessem em um nível inadequado de execução, o que posteriormente foi indiretamente demonstrado no presente trabalho, uma vez que os ratos submetidos a nado forçado diário (5min/dia), pelo período de 20 dias, obtiveram uma melhora na recuperação funcional do nervo ciático. Herbison *e col.* (1973) já afirmavam que a sobrecarga física pode lesionar músculos parcialmente denervados e que, portanto, contrações musculares breves seriam mais benéficas à recuperação nervosa que um programa exaustivo de atividades, e este fato poderia justificar as diferenças encontradas no trabalho de Van Meeteren *e col.* (1998), em relação ao nosso.

Num estudo ainda mais recente, Marqueste *e col.* (2004), estabeleceram um protocolo baseado no de Van Meeteren *e col.* (1997), no qual os animais eram

submetidos à secção e sutura nervosa, com posterior implementação de treinamento físico através da corrida na esteira (10m/min durante 1.5h/dia, 2 vezes ao dia, 5 dias/semana), durante 10 semanas consecutivas. Foi observado um resultado benéfico no tocante à recuperação funcional do nervo ciático após a realização deste tipo de atividade. Mais uma vez, verificou-se que o nível de exercício oferecido é fator que pode determinar que, o tipo de treinamento influencia diretamente no sucesso no processo de recuperação nervosa periférica.

As mudanças oferecidas junto à eficiência da transmissão neuromuscular através da prática habitual de exercícios físicos são ainda incertas. Desaulniers *e col.* (2001) estudaram propriedades eletrofisiológicas do músculo sóleo de ratos utilizando uma metodologia de abordagem *in situ*. Estabeleceu-se, deste modo, que o incremento na amplitude de potenciais elétricos nervosos é conseqüência funcional derivada da ativação regular da musculatura, sobretudo em frequências acima das consideradas de ativação postural para unidades motoras do músculo sóleo de ratos. Estes dados sugerem que os mecanismos envolvidos são sensíveis quanto à quantidade de atividade proposta à sinapse neuromuscular, uma vez que as adaptações ocorreram dentro de diferentes populações motoras no músculo. Apesar destes achados, exercícios físicos predominantemente aeróbios e anaeróbios demonstraram, em nosso estudo, a mesma eficiência na potencialização da recuperação funcional do nervo ciático dos animais estudados.

A analogia existente entre a prática do exercício físico e a potencialização da neuroplasticidade pode ser constatada também através de pesquisas, que relacionam a

prática dos mais variados treinamentos físicos aos níveis orgânicos de fatores neurotróficos. Desde que o NT-3 foi identificado como sendo um fator crítico no desenvolvimento e reparo de circuitos neurais, sua regulação exercício-induzida pode ser uma importante estratégia para facilitar a recuperação funcional após lesão. YING *e col.* (2003) demonstram em seu experimento que ratos submetidos a corrida voluntária em esteira, pelo período de três a sete dias, desenvolvem um incremento na expressão de NT-3 e seu receptor, na medula espinhal lombar e em músculos esqueléticos associados. Este fator neurotrófico possui efeito sobre as propriedades eletrofisiológicas das fibras nervosas do grupo Ia, o que leva à sua íntima relação com a recuperação da função sensorial nervosa (MENDELL *e col.*, 1999). Todavia, é aparente que o exercício voluntário pode orquestrar a ação de vários fatores neurotróficos (YING *e col.*, 2003). Num trabalho semelhante, Gómez-Pinilla *e col.* (2002) observaram um aumento nos níveis espinhais e musculares do BDNF quando ratos era submetidos a corrida voluntária, pelo período de 3 a 7 dias. Segundo os autores, este fato é de suma importância no estabelecimento do conceito de que o exercício físico promove, através de mudanças moleculares, transformações na plasticidade neural e função do sistema neuromuscular. Tal aspecto pode ser o pilar que fundamenta os resultados encontrados em nosso experimento, uma vez que a prática de exercícios físicos é demonstradamente potencializadora da produção e expressão de fatores neurotróficos, o que, em consequência, geraria a melhora da capacidade de recuperação funcional observada.

Portanto, tornam-se novos focos de estudo, a necessidade da descoberta do momento exato em que deve ser realizada a intervenção por meio de exercícios físicos, no intuito de gerar maior potencialidade na recuperação funcional nervosa. Também neste sentido, observar se a utilização concomitante de métodos de treinamento físico

predominantemente aeróbios e anaeróbios podem facilitar ainda mais este processo. Ademais, a divergência da escassa literatura acerca deste tema leva à necessidade de se estabelecer trabalhos que aliem diversificadas técnicas de estudo morfo-funcional no intuito de se promover resultados cada vez mais confiáveis.

## 7 CONCLUSÃO

No presente trabalho concluímos que:

1. A prática de exercícios físicos não influencia na recuperação funcional do nervo ciático de ratos no período de cinco e dez dias pós-lesão por esmagamento.
2. A prática do treinamento físico promove evolução no comportamento funcional do nervo ciático ao décimo quinto e vigésimo dia pós-lesão.
3. Os exercícios predominantemente aeróbios e anaeróbios são indiferenciáveis quanto aos benefícios oferecidos no tocante à recuperação funcional do nervo ciático de ratos.
4. O tempo não determinou a diferença significativa nos resultados obtidos em nenhum dos grupos analisados.

## **ANEXOS**

Animais	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Teste 4
1	-52,15	-45,08	-32,52	-20,67
2	-43,66	-31,88	-23,14	-17,78
3	-43,17	-31,62	-24,93	-16,33
4	-34,12	-23,65	-17,42	-12,81
5	-51,33	-42,28	-33,45	-19,63
6	-37,62	-27,86	-23,41	-12,27
7	-42,00	-21,75	-16,90	-5,49
Média geral	-43,43±6,59	-32,01±8,83	-24,53±6,52	-14,99±5,25

Tabela 1. Médias aritméticas isoladas, média aritmética geral e desvio padrão do SSI coletado ao 5º, 10º, 15º e 20º dias pós-operatório, para animais sedentários.

Animais	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Teste 4
1	-35,78	-23,53	-16,19	-14,16
2	-92,15	-29,34	-19,58	-12,17
3	-73,41	-31,90	-17,41	-12,36
4	-52,04	-21,75	-10,41	-5,36
5	-28,82	-23,18	-8,67	-5,49
6	-38,02	-11,86	-5,34	-4,54
7	-84,92	-32,73	-12,61	-5,49
8	-48,49	-14,55	-13,45	-5,14
Média geral	-56,70±23,86	-23,60±7,63	-12,95±4,74	-8,08±4,03

Tabela 2. Médias aritméticas isoladas, média aritmética geral e desvio padrão do SSI coletado ao 5º, 10º, 15º e 20º dias pós-operatório, para animais praticantes de exercício predominantemente aeróbio.

Animais	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Teste 4
1	-59,09	-2,62	-1,15	-0,03
2	-43,84	-24,59	-12,68	-8,67
3	-54,28	-12,92	-9,75	-5,69
4	-9,0	-0,06	-0,0	-0,0
5	-32,96	-26,58	-25,75	-4,72
6	-22,84	-20,27	-17,41	-13,77
7	-59,46	-43,82	-21,75	-1,03
Média geral	-41,24±18,23	-18,17±14,06	-12,74±9,08	-4,88±4,72

Tabela 3. Médias aritméticas, média aritmética geral e desvio padrão nos testes realizados ao 5º, 10º, 15º e 20º dias pós-operatório para animais praticantes de exercícios anaeróbios.

Grupo	Média	Variância
Sedentário	-43,43571	43,50763
Aeróbio	-56,70375	569,32826
Anaeróbio	-41,24	377,75037
F = 1,69752		
p = 0,20976		

Tabela 4. Média aritmética geral, variância e teste de ANOVA quanto à primeira coleta do SSI.

Grupo	Média	Variância
Sedentário	-32,01714	78,14102
Aeróbio	-23,605	58,36117
Anaeróbio	-18,69429	228,28166
F = 2,69243		
p = 0,09344		

Tabela 5. Média aritmética geral, variância e teste de ANOVA quanto à segunda coleta do SSI.

Grupo	Média	Variância
Sedentário	-24,53857	42,58691
Aeróbico	-12,9575	22,48476
Anaeróbico	-12,64143	96,29341
F = 6,29935 / p = 0,00797		

Tabela 6. Média aritmética geral, variância e teste de ANOVA quanto à terceira coleta do SSI.

Grupo	Média	Variância
Sedentário	-14,99714	27,62869
Aeróbico	-8,08875	16,28601
Anaeróbico	-4,84429	26,03806
F = 8,2333 / p = 0,00266		

Tabela 7. Média aritmética geral, variância e teste de ANOVA quanto à quarta coleta do SSI.

Grupo	Média	Variância
Sedentário	-14,99714	27,62869
Aeróbico	-8,08875	16,28601
F = -2,87735		
p = 0,01296		

Tabela 8. Ao nível de significância de 0.05, existe diferença entre o grupo sedentário e praticante de exercício aeróbico.

Grupo	Média	Variância
Aeróbico	-8,08875	16,28601
Anaeróbico	-4,84429	26,03806
F = -1,37498		
p = 0,19237		

Tabela 9. Ao nível de significância de 0.05, não existe diferença entre o grupo praticante de exercícios aeróbico e anaeróbico.

## REFERÊNCIAS

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, p. 4381-4390, 2000.

AMELINK, G.H.; BÄR, PR. Exercise-induced muscle damage in the rat: effects of hormonal manipulation. **J Neurol Sci** v. 76, p. 61-68, 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, p. 1440-1448, 1998.

BADKE, A.; IRINTCHEV, A.P.; WERNIG, A. Maturation of transmission in reinnervated mouse soleus muscle. **Muscle Nerve** v. 12, p. 580-586, 1989.

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, p. 129-138, 1989.

BEVAR, 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, p. 109-116, 2000.

BIGNAMI, A.; DAHL, D.; NGUYEN, B.T.; CROSBY, C.J. The fate of axonal debris in wallerian degeneration of rat optic and sciatic nerves. **J Neuropathol Exp Neurol**, v. 40, p. 537-550, 1981.

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

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

BROWN, C.J.; EVANS, P.J.; MACKINNON, S.E.; BAIN, J.R.; MAKINO, A.P.; HUNTER, D.A.; HARE, G. Inter- and intraobserver reliability of walking track analysis used to assess sciatic nerve function in rats. **Microsurgery**, v. 12, p. 76-79, 1991.

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, p. 1640-1650, 2001.

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

CARROW, E.W.; CURTIS, R.L.; SULLIVAN, D.A.; MELVIN, J.L. Wallerian degeneration in the optic nerve of the wabblers-lethal (wl/wl) mouse. **Brain Res Bul**, v. 29, p. 411-418, 1992.

COOK, R.D.; GHETTI, B.; WISNIEWSKI, H.M. The pattern of wallerian degeneration in the optic nerve of newborn kittens: an ultrastructural study. **Brain Res**, v. 75, p. 261-275, 1974.

COOK, R.D.; WISNIEWSKI, H.M. The spatio-temporal pattern of wallerian degeneration in the Rhesus monkey optic nerve. **Acta Neuropathol**, v. 72, p. 261-267, 1987.

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, p. 6713-6722, 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, p. 220-225, 1989.

DELLON, A.L.; MACKINNON, S.E. selection of appropriate parameter to measure neural regeneration. **Ann Plast Surg**, v. 23, p. 197-202, 1989.

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

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

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

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, p. 89-96, 2000.

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

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, p. 667-679, 1995.

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

GOLDBERG, N.H.; DESHPANDE, S.S.; MAY, C.S.; TOY, F.K.; SMOOT, R.T.; MESHUL, C.K.; ALBUQUERQUE, E.X. Disparity between neurophysiologic measurements and clinical reality following peripheral nerve transaction and microneurorrhaphy. **Surg Forum**, v. 35, p. 608-610, 1984.

GOMEZ-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, p. 1078-1084, 2001.

GOMEZ-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, p. 2189-2195, 2002.

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

GROSMANN, M. Long term reorganization of cognitive function: a clinical perspective. **J Neurol Rehabil**, v. 9, p. 91-96, 1995.

GUTMANN, E.; JAKOUBEK, B. Effect of increased motor activity on regeneration of the peripheral nerve in young rats. **Physiol Bohem-oslov** v. 12, p. 463-468, 1963.

HALL, S. Nerve repair: a neurobiologist's view. **J Hand Surg**, v. 21B, p. 129-136, 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, p.857-860, 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, p. 251-258, 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, p. 1-14, 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, p. 1247-1251, 1974.

HERBISON, G.J.; JAWEED, M.M.; DITUNNO, J.F.; SCOTT, C.M. Effect of activity and inactivity on reinnervating rat skeletal muscle contractility. **Exp Neurol** v. 70, p. 498-506, 1980.

IDE, C.; KATO, S. Peripheral nerve regeneration. **Neurosci Res Suppl** , v.13, S157-S164, 1990.

IOHOMI, G.; LAN, G.B.; DIARRA, D.P.; GRINGNON, Y.; KINIRONS, B.P.; GIRARD, 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, p. 524–529, 2005.

INSERRA, M.M.; BLOCH, D.A.; TERRIS, D.J. Functional indices for sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the mouse. **Microsurgery** v. 18, p. 119-124, 1998.

IRINTCHEV, A.; DRAGUHN, A.; WERNIG, A. Reinnervation and recovery of mouse soleus muscle after long-term denervation. **Neuroscience** v. 39, p. 231-243, 1990.

IRINTCHEV, A.; WERNIG, A. Muscle damage and repair in voluntary running mice: strain and muscle differences. **Cell Tissue Res** v. 249, p. 508-521, 1987.

KANDEL, E.R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. **Science**, v. 274, p. 1133-1138, 2001.

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

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

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

KRUGER, L.; MAXWELL, D.S. Wallerian degeneration in the optic nerve of a reptile: An electron microscopic study. **Amer J Anat**, v. 125, p. 247-270, 1969.

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, p. 1-9, 2000.

LEE, M; DOOLABH, VB.; MACKINNON, SE. Jost S: Fk 506 promotes functional recovery in crushed rat sciatic nerve. **Muscle Nerve**, v. 23, p. 633-640, 2000.

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

LIMATCHER, M.C. Exercise and rehabilitation in women. Indications and outcomes. **Cardiol Clin**, 16, p. 27-36, 1998.

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

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

LUNN, E.R.; BROWN, M.C.; PERRY, V.H. The pattern of axonal degeneration on the peripheral nervous system varies with different types of lesion. **Neuroscience**, v. 35, p. 157-165, 1990.

MALBOUISSON, A.M.; GHABRIEL, M.N.; ALLT, G. The non-directional pattern of axonal changes in wallerian degeneration: a computer-aided morphometric analysis. **J Anat**, v. 139, p. 159-174, 1984.

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, p. 9385-9390, 1999.

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, p. 1988-1995, 2004.

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, p. 97-109, 2002.

MEINDERS, A.E.; FOGTELOO, J. Overweight and obesity; recommendations from the national health council. **Ned Tijdschr Geneeskd**, v. 147, p. 1847-1851, 2003.

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

MIDHA, R.; MUNRO, C.A.; DALTON, P.D.; TATOR, C.H.; SHOICHET, M.S. Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. **J Neurosurg**, v. 99, p. 555-565, 2003.

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

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

NAVARRO, X.; VERDÚ, E. Brain damage and repair. From molecular research to clinical therapy. In: HERDEGEN, T.; DELGADO-GARCIA, J.M. eds. **Cell transplants and artificial guides for nerve repair**. Klumer Dordrecht/Boston/London Academic Publishers, 2004, pp. 451-471.

OLIVEIRA, C.E.N.; SALINA, M.E.; ANNUNCIATO, N.F. Neuroplasticidade: fundamentos para a reabilitação do paciente neurológico adulto. **Fisioterapia em Movimento**, v. 14, p. 11-20, 2002.

OLSON, L. Regeneration in adult central nervous system: experimental repair strategies. **Nat Med**, v. 12, p. 1329-1334, 1997.

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

RASMUSSEN, U.F.; RASMUSSEN, H.N. Human skeletal muscle mitochondrial capacity. **Acta Physiol Scand**, v. 168, p. 473-480, 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, p. 3231-3245, 1994.

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

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

ROY, R.R.; GILLIAM, T.B.; TAYLOR, J.F.; HEUSNER, W.W. Activity-induced morphologic changes in rat soleus nerve. **Exp Neurol** v. 80, p.622-632, 1983.

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

SALONEN, V.; PELTONEN, J.; ROYTTA, M.; VIRTANEN, I. Laminin in traumatized peripheral nerve: basement membrane changes during degeneration and regeneration. **J Neurocytol**, v. 16, p. 713-720, 1987.

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, p. 237-240, 2002.

SCHIEBER, M.H. Physiologic basic for functional recovery. **J Neurol Rehabil**, v. 9, p. 65-72, 1995.

SHEN, N.; ZHU, J. Application of sciatic functional index in nerve functional assessment. **Microsurgery**, v. 16, p. 552-555, 1995.

SIMON, M.; PORTER, R.; BROWN, R.; COULTON, G.R.; TERENGI, G. Effect of NT-4 and BDNF delivery to damaged sciatic nerves on phenotypic recovery of fast and slow muscles fibres. **Eur J Neurosci**, v. 18, p. 2460-2466, 2003.

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

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

TONA, A.; PERIDES, G.; RAHEMTULLA, F.; DAHL, D. Extracellular matrix in regenerating rat sciatic nerve: a comparative study on the localization of laminin, hyaluronic acid, and chondroitin sulfate proteoglycans, including versican. **J Histochem Cytochem**, v. 4, p. 593-599, 1993.

VALERO-CABRÉ, A.; NAVARRO, X. Functional impact of axonal misdirection on muscle reinnervation after peripheral nerve resection and graft or tube repair. **J Neurotrauma**, v. 19, p. 1475-1485, 2002.

VALERO-CABRÉ, A.; TSIRONIS, K.; SKOURAS, E.; NAVARRO, X.; NEISS, W.F. Peripheral and spinal motor reorganization after nerve injury and repair. **J Neurotrauma**, v. 21, p. 95-108, 2004.

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, p. 277-282, 1998.

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, p. 70-77, 1997.

VAN MEETEREN, N.L.U.; GIPEN, W.H.; WIEGANT, V.M. Effect of chronic stress on functional recovery after sciatic nerve crush lesion in the rat: correlation with individual characteristics in stress-responses (abstract). **Neurosci Res Comm** v. 17, p. 55, 1995.

VAREJAO, A.S.; 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, p. 1-9, 2001.

VECCHI, G. Sulla rigenerazione del niervo sciatico in animali costretti alla corsa. **Arch Sci Med** v. 53, p. 778-783, 1929.

VON DUVILLARD, S.P. Exercise lactate levels: simulation and reality of aerobic and anaerobic metabolism. **Eur J Appl Physiol**, v. 86, p. 3-5, 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, p. 279-290, 1995.

WAXMAN, S.G.; BLACK, J.A.; STYS, P.K.; RANSOM, B.R. Ultrastructural concomitants of anoxic injury and early post-anoxic recovery in rat optic nerve. **Brain Res**, v. 574, p. 105-119, 1992.

WAXMAN, S.G.; BLACK, J.A.; RANSOM, B.R.; STYS, P.K. Protection of the axonal cytoskeleton in anoxic optic nerve by decreased extracellular calcium. **Brain Res**, v. 614, p. 137-145, 1993.

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: p. 1141-1145, 1998.

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

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