



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

MAURÍCIO LIMA PODEROSO NETO

**A COLOCAÇÃO DOS ELETRODOS INTERFERE NA ANTI-
HIPERALGESIA PROMOVIDA PELA TENS?**

ARACAJU

2012

MAURÍCIO LIMA PODEROSO NETO

**A COLOCAÇÃO DOS ELETRODOS INTERFERE NA
ANTI-HIPERALGESIA PROMOVIDA PELA TENS?**

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

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Rigoldi Bonjardim

ARACAJU

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

P742c Poderoso Neto, Maurício Lima
A colocação dos eletrodos interfere na anti-hiperalgesia promovida pela tens? / Maurício Lima Poderoso Neto. -- Aracaju, 2013.
00 f. : il.

Orientador (a): Prof. Dr. Leonardo Rigoldi Bonjardim.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em Medicina.

1. Estimulação elétrica transcutânea do nervo 2. Dor
3. Eletrodos 4. Eletroterapia 5. Fisioterapia I. Título.

CDU 615.84

MAURÍCIO LIMA PODEROSO NETO

**A COLOCAÇÃO DOS ELETRODOS INTERFERE
NA ANTI-HIPERALGESIA PROMOVIDA PELA
TENS?**

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

Aprovada em: ____/____/____.

Prof. Dr. Leonardo Rigoldi Bonjardim

Prof. Dr. Daniel Badauê Passos Junior

Prof. Dr. Márcio Ramos Coutinho

Parecer

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **NILTON e AUXILIADORA** (*In Memoriam*), por toda a dedicação, zelo e exemplos que me ensinaram e continuam me ensinando diariamente. Muito mais que o dom da vida, agradeço diariamente a oportunidade de ser formado e educado por seres ímpares que sempre me apoiaram e acima de tudo sempre estiveram ao meu lado. Vocês são meus heróis.

À minha esposa, **ALINE**, e ao meu filho **PEDRO HENRIQUE** por todo o amor, carinho e apoio que me deram nos momentos mais difíceis. Saibam que pensar em vocês me faz mais forte, e esta força que me fez vencer todos os obstáculos até aqui superados.

À minhas irmãs, **MÁRCIA e MÔNICA**, por todo incentivo, apoio e amor que sempre estiveram presentes mesmos nos momentos mais difíceis das nossas vidas.

Aos meus familiares, avós e avôs, tios (as), primos (as), sogra (*In Memoriam*), sogro, cunhados (a) que presentes ou em espírito sempre me forneceram palavras de incentivo.

Obrigado pelas orações, pela alegria quando das minhas conquistas e pela força, quando das minhas decepções. Muito obrigado a todos vocês que foram fundamentais na minha formação.

Estejam certos de que, sem vocês, nenhum dos meus sonhos e conquistas seria possível!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por toda a bênção recebida em todos os passos.

Ao **Prof. Dr. Leonardo Rigoldi Bomjardim**, nunca terei palavras para agradecer a oportunidade e todos os ensinamentos. Além de excelente professor e pesquisador, levarei comigo seu exemplo de humildade e de humanidade.

A **Profa. Dr^a Josimari Melo de Santana**, por me acolher no Lapene e abrir as portas no momento muito singular. Sem sua ajuda essa etapa não seria concluída.

Aos **Prof. Dr. Daniel Badauê Passos Junior, Prof. Dr. Waldecy de Lucca Júnior e Prof. Dr. Valter Joviniano de Santana-Filho** pelas contribuições durante a banca de qualificação. As contribuições foram aceitas em meu trabalho, mas os ensinamentos me acompanharão em todas as minhas pesquisas.

Ao **Prof. Dr. Márcio Ramos Coutinho** por se disponibilizar a ser banca e poder contribuir em um dos momentos mais importantes da minha vida.

Agradeço aos meus amigos-irmãos **Jader Neto e Leonardo Yung**, por todo incentivo, amor e complacência desde o início da vida acadêmica, sendo sempre exemplos a serem alcançados. **a vitória de um é a vitória de todos!**

Aos meus companheiros de laboratório **Kamila, Ariane, Clarissa, Lucas, Zak, Zama, Thiago, (Lapene) e Milla, Chris, Emilson, Manu e Ana Paula (Lafor)** esta minha vitória tem muito da contribuição de todos vocês.

Ao magnífico reitor da Universidade Federal de Sergipe – UFS, Prof Dr.
Josué Modesto do Passos Sobrinho

Ao Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde- UFS.

Às secretárias do NPGME, em especial a Martha e Jolinda, sempre presentes e contribuindo para as necessidades da pesquisa. Sem a eficiência de vocês, nada disso se tornaria realidade.

RESUMO

Introdução. Dentre as terapêuticas não-farmacológicas para o tratamento da dor inflamatória, vem ganhando destaque na literatura a neuroestimulação elétrica transcutânea (TENS). Entretanto, a literatura clínica sobre TENS é, às vezes, difícil de ser interpretada devido a limitações nos ensaios clínicos e pouco rigor metodológico. Outro fator controverso é a falta de padronização nos parâmetros da corrente assim como nas formas de aplicação dos eletrodos, ambos necessitando ser melhor elucidados. **Objetivos:** a presente pesquisa teve como objetivo analisar se as diferentes localizações de eletrodos interfeririam na anti-hiperalgesia promovida pela TENS de baixa frequência em um modelo de dor inflamatória. **Métodos:** Utilizando-se caolina e carragenina (3%), induziu-se a osteoartrite, modelo de dor inflamatória, em joelhos de ratos. Foram utilizados 25 ratos machos da linhagem Wistar, divididos de acordo com a localização dos eletrodos em 5 grupos (n=5, em cada grupo), sendo eles: dermatomo ipsilateral, dermatomo contralateral, região paravertebral, pontos de acupuntura (Bp6 e E36) e controle. Em todos os grupos, foram mensurados antes e pós a aplicação da corrente a hiperalgisia térmica, a hiperalgisia mecânica secundária e o edema da articulação do joelho. A TENS foi aplicada com a frequência de estimulação de 4 Hz, duração de pulso (100 μ s), intensidade sensorial por 20 minutos durante 5 dias consecutivos. Para medidas entre grupos foram utilizados o teste de Kruskal-wallis e ANOVA seguido pelo post hoc teste de Tukey. Para medidas intra grupos foram utilizados os testes de Wilcoxon Matched Pairs e teste t. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. **Resultados:** Após a aplicação da TENS com os eletrodos posicionados no dermatomo ipsilateral, dermatomo contralateral, na paravertebral e em pontos de acupuntura, observou-se uma redução significativa na hiperalgisia térmica e na hiperalgisia mecânica quando comparado ao grupo controle e ao pré-tratamento em cada grupo. Entretanto, não houve diferença significativa para a medida do edema articular. A intensidade de estimulação foi significativamente inferior no dermatomo contralateral em comparação aos demais locais de aplicação dos eletrodos. Os dados de latência, limiar mecânico e de intensidade mostram uma tendência a tolerância aos efeitos da TENS a partir do quinto de sua aplicação. **Conclusão:** Os achados sugerem que o efeito analgésico promovido pela TENS não depende do local de aplicação dos eletrodos, sugerindo ação da TENS no sistema nervoso central.

Descritores: estimulação transcutânea elétrica do nervo, dor, eletrodos.

ABSTRACT

DOES PLACEMENT OF ELECTRODES INFLUENCE TENS-INDUCED ANTIHYPERALGESIA? - Maurício Lima Poderoso Neto. Aracaju – SE.

Among the non-pharmacologic therapy resources for inflammatory pain treatment, transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) has been gaining attention in the literature. However, the clinical literature on TENS is sometimes difficult to be interpreted due to limitations in clinical trials and little methodological rigor. Another controversial issue is the lack of standardization in the parameters of the current as well as the ways of application of the electrodes, both needing to be better elucidated. Methods: Carrageenan and kaolin were used to (3%) to mimitize knee osteoarthritis in rats. Twenty-five male Wistar rats were divided according to electrodes location in 5 groups (n=5, in each group): ipsilateral dermatome, contralateral dermatome, paravertebral, acupoints (Bp6 and E36) and control group. The frequency and the duration of the application were the same in all groups. In all groups, thermal and secondary mechanical hyperalgesia, as well as motor performance and joint edema were measured before and after TENS was applied by stimulating rats with 4 Hz, 100 μ s of pulse duration, at a sensory intensity during 20 minutes. Mechanical withdrawal threshold was tested for the differences between the treatment groups by using Kruskal Wallis followed by Tukey test, Wilcoxon Matched Pairs test for differences into the group and Friedman followed by Turkey test for repeated measures. P values less than 0.05 were considered significant. Results: Following TENS application with electrodes placed on ipsilateral or contralateral dermatome, paraspinal muscles or acupoints, there was a significant reduction in both mechanical and thermal hyperalgesia. Moreover, an increase in time for performing rota rod test when compared to control group and prior TENS was observed in all groups treated with active TENS. However, there was no difference for the edema between groups. The intensity was significantly lower in the contralateral dermatome in comparison to other electrode placements. Results for paw withdrawal latency and threshold and intensity suggest there is a tendency for developing tolerance to TENS after the fifth day of stimulation. Conclusion: It seems that TENS-induced antihyperalgesia does not depend on the electrode placement, indicating TENS acts through the central nervous system.

Keywords: transcutaneous electrical nerve stimulation, pain, electrodes

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Localização dos eletrodos.....	15
Figura2. Linha do tempo do protocolo experimental.....	16
Figura 3. Limiar mecânico da retirada da pata esquerda nos grupos com diferentes locais de aplicação da TENS.....	17
Figura 4. Limiar térmico de retirada da cauda entre os grupos	18
Figura 5. Intensidade da corrente para atingir o limiar sensitivo em cada grupo	19
Figura 6. Diâmetro do edema de joelhos após o tratamento com a TENS entre os grupos	20

LISTA DE ABREVIATURAS

Associação America de Fisioterapia.....	APTA
Transcutaneous Electric Nerve Simulation.....	TENS
Hertz.....	Hz
Microsegundo.....	µs

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 Definição da TENS.....	4
2.2 Classificação e parâmetros de aplicação da TENS.....	5
2.3 Bases neurofisiológicas da TENS.....	6
2.3.1 Mecanismos periféricos.....	8
2.3.2 Mecanismos da medula espinhal	9
2.3.3 Mecanismos supra-espinhais.....	9
3 OBJETIVOS	11
4 MATERIAL E MÉTODOS	12
4.1 Animais.....	12
4.2 Introdução da artrite na articulação do joelho.....	21
4.3 Mensuração da hiperalgesia mecânica.....	12
4.4 Mensuração da hiperalgesia térmica.....	13
4.5 Mensuração do edema.....	14
4.6 Aplicação da TENS.....	14
4.7 Delineamento experimental.....	15
4.8 Análise Estatística	16
5 RESULTADOS	17
5.1 Hiperalgesia mecânica.....	17
5.2 Hiperalgesia térmica.....	18
5.3 Intensidade da corrente	18
5.4 Mensuração do edema	19
6 DISCUSSÃO	21
7 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

A Associação Americana de Fisioterapia (APTA) define Transcutaneous Electric Nerve Stimulation (TENS) como a aplicação de estímulos elétricos na pele para o controle da dor. TENS é um tratamento clínico não invasivo, não farmacológico, de baixo custo e de fácil uso. Além disso, a TENS é segura e sem efeitos colaterais (KANE E TAUB, 1975). A TENS estimula os nervos periféricos de largo diâmetro através de eletrodos colocados sobre a pele para obter efeitos terapêuticos (RADHAKRISHNAN E SLUKA, 2003). O objetivo geral da TENS é aliviar a dor para permitir o aumento da atividade com menor desconforto (ALI et al. 1981; SLUKA E WALSH, 2003). DESANTANA E SLUKA (2008) citam que embora exista um grande número de estudos clínicos mostrem a eficácia da TENS para o alívio da dor, ainda existem muitas controvérsias sobre as condições clínicas que devem ser tratadas com a TENS e os adequados parâmetros de estimulação.

A literatura clínica sobre a TENS é, às vezes, difícil de ser interpretada devido a limitações nos ensaios clínicos e pouco rigor metodológico. Alguns estudos têm tentado determinar a eficácia do tratamento baseado na aplicação da TENS em diferentes condições dolorosas (MILNE et al.2001; SPIELHOLZ et al., 1995), as quais incluem dor clínica aguda e crônica, dor experimental em seres humanos e modelos animais de nocicepção sem lesão tissular. O efeito analgésico da TENS tem sido testado em muitas síndromes clínicas tais como dor pós-operatória (REKEL E FRANTZ, 2003), osteoartrite (CHEIN E HUI-CHAN, 2004), lombalgia (WARKE et al., 2006), dismenorréia (MILSOM et al., 1994), e dor musculoesquelética crônica (JOHNSON E MARTINSON, 2007).

Parâmetros de estimulação bem controlados são essenciais para testar a eficácia da TENS. Parâmetros como frequência, intensidade e duração de pulso nem sempre são especificados

ou mantidos constantes entre os sujeitos nos diferentes estudos. Bjordal et al. (2003) em uma recente meta-análise investigando o efeito da TENS em dor pós-operatória, mostrou que a TENS aplicada em adequados parâmetros de estimulação (definidos com adequada frequência: 1-8 Hz ou 25-150 Hz; adequada intensidade: nível de contração motora máxima como tolerável) resultou em uma redução de 35% no consumo de analgésicos. Para os sujeitos que não receberam frequência ou intensidade adequada, houve apenas uma redução de 4% no consumo de analgésicos. Similarmente, Rakel e Frantz (2003) mostraram que os sujeitos recebendo correntes com intensidades acima de 9 mA resultou numa maior redução da dor durante a marcha e atividades de capacidade vital no período pós-operatório do que os sujeitos que receberam TENS em intensidade inferiores a 9 mA. Assim, a adequada dose é essencial para obtenção de efeitos positivos.

Outros fatores diretamente relacionados à estimulação elétrica de forma terapêutica são, ainda, pouco discutidos, não havendo consenso sobre quantidade de sessões diárias ou semanais, intervalo entre aplicações, duração de estimulação com a TENS, o tamanho e o formato dos eletrodos, bem como quantidade de canais, forma de aplicação ou local de colocação dos eletrodos.

A forma, o tamanho e a colocação dos eletrodos podem alterar a transmissão biofísica da corrente elétrica para o paciente. A forma geométrica dos eletrodos, se quadrado, retangular ou circular tem sido raramente considerada nos ensaios clínicos. Geralmente, eletrodos quadrados ou retangulares têm sido usados (CHIU et al., 2005; OOSTERHOF et al., 2006; CHAO et al., 2007; MORA et al., 2006; BERTALANFFY et al., 2005). Especula-se que a transmissão da corrente elétrica para a pele é alterada devido à ausência ou presença de ângulos agudos nos eletrodos, o que, biofisicamente pode alterar as linhas de transmissão da corrente. Estima-se que eletrodos circulares poderiam produzir

maior transmissão de corrente elétrica para a pele que eletrodos quadrados.

O tamanho dos eletrodos, como apresentado por Chesterton et al. (2003), Cheing e Hui-Chan (2004), Resende et al. (2004), e a quantidade de canais usados para estimulação elétrica (RAZAVI E MATTEUS, 2004; ZÁRATE et al., 2001; MIMA et al., 2004), também podem interferir na densidade de corrente elétrica transmitida para os tecidos sob o eletrodo. Com condutividade uniforme do eletrodo, a densidade da corrente é inversamente proporcional a área de contato do eletrodo. Portanto, conforme diminui a área de contato do eletrodo, aumenta a densidade da corrente, representando que se uma mesma voltagem elétrica é aplicada através de um par de eletrodos pequenos ou de eletrodos grandes, a amplitude de estimulação será maior nos eletrodos de menor área. Se um eletrodo pequeno e outro grande são usados numa simples aplicação, a estimulação será percebida como mais intensa no eletrodo menor (ROBINSON E SNYDER-MACKLER, 1995). Assim, eletrodos maiores serão capazes de transmitir mais corrente para o tecido.

Nem a forma de aplicação dos eletrodos (linear, paralela, cruzada ou alternada) nem a distância entre eles são detalhadas nos estudos (RAKEL E FRANTZ, 2003). A quantidade de eletrodos ou canais usados para estimular o paciente também varia consideravelmente entre os estudos. Alguns têm usado dois pares de eletrodos (OOSTERHOF et al., 2006; BERTALANFFY et al., 2005; ERDOGAM et al., 2005), enquanto outros usam apenas um par para a estimulação (CHIU et al., 2005). Até o momento nenhum estudo investigou os efeitos promovidos pela estimulação com base em diferentes características relacionadas a eletrodos (tamanho, forma, quantidade ou local de aplicação).

O local para a colocação dos eletrodos varia consideravelmente entre os estudos, a exemplo de aplicação nos dermatômos correspondentes ao local da injúria (RAKEL E FRANTZ, 2003;

RAZAVI E MATTEUS, 2004; ANDERSON et al., 2004; KOFLER, 2004), pontos de acupuntura (ZÁRATE et al., 2001; CHESTERTON et al., 2003; XIAO E LIU, 2004), no trajeto do nervo (FORST et al., 2004; DETOMMASO et al., 2003; CHESTERTON et al., 2003; CRAMP at al., 2000) ou na musculatura paravertebral correspondendo a níveis de emergência das raízes espinhais que originam nervos periféricos responsáveis pela inervação da área dolorosa (TSEN et al., 2001; DESANTANA, 2009). No momento, não é claro qual o melhor local para a colocação dos eletrodos, mas esses fatores podem contribuir para um adequado protocolo de intervenção.

Dessa forma, o objetivo deste estudo é preencher a lacuna de informações disponíveis na literatura no tocante ao melhor posicionamento dos eletrodos para a terapêutica com o uso da TENS em dores inflamatórias.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 – Definição da TENS

A estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) é um recurso não farmacológico, não invasivo, de baixo custo e seguro comumente usado para alívio da dor (DESANTANA et al., 2008). A TENS é definida pela Associação de Terapia Física Americana como aplicação de estímulos elétricos na superfície da pele para controle da dor. (MONTENEGRO, 2008). É uma corrente pulsada, que apresenta uma forma de onda bifásica, simétrica ou assimétrica balanceada com uma semi-onda quadrada positiva e um pico negativo (GUSMÃO, 2008). Trata-se de uma valiosa técnica clínica para promover alívio sintomático das dores de diversas origens, tanto agudo como da dor crônica (TRIBIOLI, 2003). Ela começou a ser usada como uma triagem pré-cirúrgica em pacientes com dor crônica determinando os possíveis candidatos que posteriormente sofreriam implante de estimuladores de coluna, porém como sua eficácia tornou-se

pronunciada muitos pacientes substituíam a implantação dos estimuladores pela aplicação externa da corrente (SLUKA, 1998). Dentre os parâmetros da TENS encontramos as frequências de aplicação entre 1 e 150 Hz, e estes valores estão situados dentro do aspecto biológico de aplicação da eletroterapia de 1 a 250 Hz. A duração de pulso desta corrente pode variar entre 20 e 250 μ s. Parâmetros que combinam elevada frequência (80 a 150 Hz) e duração de pulso mais baixas (20 a 80 μ s), permitem a estimulação de fibras nervosas altamente mielinizadas e de grande diâmetro, como as fibras A- β e A- α , desencadeando potenciais de ação repetidos. Por outro lado, frequências mais baixas (1 a 10 Hz) e durações de pulsos mais altas (100 a 250 μ s) propiciam a estimulação de fibras do tipo A- δ e C (STARKEY, 1999; AGNE, 2004; SILVEIRA e GUSMÃO, 2008; TELLES ET AL, 2011).

2.2 – Classificação e parâmetros de aplicação da TENS

A TENS outrora era classificada em quatro modalidades: convencional (apresentando baixa intensidade e alta frequência, entre 10 a 200 Hz), acupuntura (alta intensidade e baixa frequência, entre 2 a 4 Hz), em rajadas (também chamada de “burst”, que apresenta alta intensidade e frequência entre 70 e 100 Hz, com modulações de pulso de 0,5Hz) e breve-intensa (alta intensidade e frequência entre 100 e 150 Hz) (MORIMOTO, 2009). Tribioli apud Castro (1998) cita que os parâmetros mais utilizados seriam alta frequência e baixa intensidade (TENS convencional) em casos de dor aguda, no entanto em dores crônicas a baixa frequência e baixa intensidade (“Burst” ou “Trens” de pulso e TENS acupuntura) seriam as mais utilizadas. Atualmente há uma tendência em classificar a TENS em apenas de baixa frequência (<10Hz) e de alta frequência (>50Hz), porém estudos de maior rigor metodológico apresentam os dados da frequência associado aos dados da intensidade (DESANTANA et al., 2008).

Em se tratando da intensidade da aplicação da corrente podemos classificar entre sensorial, quando há uma sensação forte, porém sem haver contração muscular, e intensidade motora, quando se faz necessária a contração da musculatura a qual o eletrodo está acoplado. (DESANTANA et al., 2008)

Quanto ao tamanho, forma e localização de aplicação dos eletrodos, não há um consenso na literatura. Kuhn et al. (2010) em seus estudos indicam que em locais onde as camadas de gorduras são finas (até 0,25 cm) assim como em inervações superficiais, os menores eletrodos seriam mais confortáveis. Já em locais onde o tecido adiposo apresenta-se mais espesso, seriam necessários eletrodos maiores. Cowan et al. (2009) faz a aplicação da TENS através de eletrodos auto-adesivos convencionais e eletrodos em forma de luva. Em se tratando de redução da dor, ambas as aplicações mostraram eficácia e igualdade estatística, porém o autor cita que por ter maior área de aplicação os eletrodos em luva permitiram um maior conforto em iguais intensidades da corrente. Ishimaru (1995) comparou a aplicação da TENS entre eletrodos de borracha, metal e com agulhas de acupuntura obtendo resultados semelhantes no tocante a redução da hiperalgesia.

Estudos com aplicações da TENS em dermatômo contralateral (Dean, Bowsher e Johnson, 2006; Somers e Clemente, 2009), dermatômo ipsilateral (Aarskog et al., 2007; DeSantana, 2008) em região paravertebral (Shimoji et al., 1993; Somers e Clemente, 1998; DeSantana, 2009) e em pontos de acupuntura (Chen et al. 1998) tem sido realizados ao longo dos anos, porém a comparação do efeito hipoalgésico entre estas distintas localizações dos eletrodos ainda são extremamente escassas.

2.3 – Bases Neurofisiológicas da TENS

A indicação que a estimulação das fibras aferentes de grande diâmetro inibe a entrada de sinais pelas fibras aferentes de

pequeno diâmetro era a explicação para os efeitos da TENS de alta frequência mais vista na literatura, essa teoria era denominada “teoria da comporta” (MELZACK E WALL, 1965). Em 1984, após utilizar em seus estudos a TENS de alta e de baixa frequência, Hughes e seus colaboradores descobriram que em ambas as frequências havia um aumento dos níveis sanguíneos de beta-endorfinas. Dez anos depois, Garrison e Foreman, 1994, comprovaram que ambas as frequências do TENS produzem inibição de células do trato espinotalâmico. Estudos mais recentes mostram a ação central da TENS, através dos receptores muscarínicos, serotoninérgicos e opioidérgicos. Para efeitos locais as ativações são dos receptores opioidérgicos e noradrenérgicos. (DESANTANA et al., 2008).

Diversos estudos mostram que TENS pode estimular a secreção de opióides endógenos promovendo a hipotalgesia através da liberação de opióides no SNC (WOOLF et al., 1977; SJOLUND e ERIKSSON, 1979; ABRAM et al., 1981; HAN et al., 1984; SLUKA et al., 1999; KALRA et al., 2001). Especificamente, baixa frequência ativa receptores μ -opióides e alta frequência ativa receptores δ -opióides na medula espinhal e na porção rostral ventromedial do bulbo (MAYER et al, 1977. ;HA et al, 1981. ; HOMMA et al, 1985. ; ERIKSSON et al, 1991;SLUKA et al., 1999; KALRA et al., 2001).

Estudos com humanos e animais também mostram um aumento dos peptídeos opióides endógenos no fluido cérebro-espinhal após aplicação de TENS de alta ou baixa frequência ou eletroacupuntura (SALAR et al., 1981; HUGHES et al., 1984; ALMAY et al., 1985; HAN et al., 1991; FEI et al., 1987).

Geralmente a aplicação de eletrodos da TENS é no local da lesão. No entanto, com a ativação dos mecanismos centrais pela TENS, é possível que a aplicação fora do local também possa ser eficaz. Recentemente dois estudos confirmaram esta hipótese, mostrando que a aplicação da TENS em membro contralateral ao inflamado reduziu a hiperalgisia (SABINO et al., 2008;

AINSWORTH et al., 2006). Além disso, quando a hiperalgesia é bilateral tanto a TENS de alta quanto a de baixa frequência mostram-se eficazes para reduzir a hiperalgesia bilateral (AINSWORTH et al., 2006). Somers e Clemente (2006) investigaram os locais de colocação dos eletrodos que seria melhor para evitar o desenvolvimento de alodinia em uma lesão por constricção crônica (CCI) do nervo ciático em rato. Repetidas aplicações da TENS de alta frequência por 12 dias com eletrodos posicionados na pele sobre os músculos paravertebrais ipsilateral ou contralateral reduziu o desenvolvimento de hiperalgesia mecânica em ratos CCI. TENS de baixa frequência quando aplicada em pontos de acupuntura no membro contralateral em patas traseiras diminuíram o desenvolvimento de hiperalgesia térmica, mas quando TENS foi aplicada no lado ipsilateral os resultados não foram favoráveis (SOMERS E CLEMENTE, 2006). Assim, ao que parece, a aplicação da TENS ipsilateral ou contralateral mostram-se eficazes na redução da hiperalgesia.

Pensa-se que TENS produz analgesia pela ativação de fibras aferentes cutâneas no local da aplicação. No entanto Radhakrishnan e Sluka (2003) promoveram um bloqueio aferente primário com anestésicos locais, e comprovaram a importância da aferência dos tecidos profundos na analgesia produzida pela TENS. Especificamente, o bloqueio aferente cutâneo foi produzido por um creme anestésico (mistura eutética de lidocaína e prilocaína) aplicados sobre a pele antes da aplicação da TENS. O efeito sobre a analgesia produzida pela TENS de alta e baixa frequência não mostrou-se diferente do grupo controle. No entanto, quando um anestésico local foi aplicada na articulação do joelho inflamado durante a aplicação da TENS, houve um bloqueio completo do efeito analgésico da TENS (RADHAKRISHNAN E SLUKA, 2003)

Outro engano é pensar que a TENS de alta frequência ativam as

fibras de grande diâmetro enquanto que a TENS de baixa frequência em intensidade motora ativam as fibras aferentes A δ . Gravações de potenciais do dorso da medula espinhal mostram que fibras primárias aferentes de grande diâmetro de tecidos profundos são ativadas por ambos alto - e baixa frequência em intensidades sensoriais e até os limiares de motoras. O aumento da intensidade da estimulação para duas vezes o limite contrátil fibras motoras, recruta fibras aferente A δ (RADHAKRISHNAN E SLUKA, 2003). Assim, altas intensidades de estimulação bem acima do limiar motor são necessárias para ativar os neurônios aferentes, sugerindo que a analgesia produzida pela TENS é mediada através da ativação de fibras aferentes de grande diâmetro.

2.3.1 Mecanismos periféricos

A analgesia induzida pela TENS, em altas e baixas frequências de estimulação, foi reduzida em ratos transgênicos sem receptor α 2A-adrenérgico funcional quando comparados a seus controles. Além disso, quando um antagonista AR-seletivos α 2 (SK & F 86466) foi administrado intra-articular, a analgesia induzida pela TENS foi revertida, já quando a via de administração foi intratecal ou intracerebroventricular a analgesia não foi revertida. Assim, parece que receptores α 2 periféricos contribuem parcialmente para analgesia mediada por TENS (KING et al., 2005). Os subtipos de receptores α 2A e α 2C medeiam a antinocicepção quando ativados por norepinefrina. Estes receptores também produzem antinocicepção sinérgica quando ativados simultaneamente com os receptores opióides (KING et al, 2005).

Receptores opióides periféricos também parecem desempenhar um papel na analgesia produzida por TENS de baixa frequência. Sabino et al. (2008) mostrou que bloqueio de receptores μ -opióides no local da aplicação impede a redução hiperalgisia produzida por TENS de baixa frequência, mas não de alta

frequência.

2.3.2 Mecanismos da medula espinhal

Maeda et al. (2007) mostram a importância das vias dos opióides na inibição da dor ao nível da medula espinhal. Neste estudo ainda foi demonstrada um estudo que o neurotransmissor inibitório GABA também está envolvida na analgesia no nível da coluna vertebral. A TENS de alta frequência aplicada à articulação do joelho inflamado aumenta as concentrações extracelulares de GABA no corno dorsal da medula espinhal em animais com e sem inflamação articular. Curiosamente, o bloqueio de receptores GABA A com bicuculina impediu a redução da hiperalgesia produzida por TENS de alta e baixa frequências (HINGNE E SLUKA, 2007). Em seus estudos Sluka e Westlund (2006) mostraram que as concentrações de serotonina espinhal foram aumentadas durante e imediatamente após o tratamento apenas com TENS de baixa frequência. Porém nem baixa, nem alta frequência da TENS conseguiu mudar as concentrações de noradrenalina espinhal (SLUKA E WESTLUND, 2006).

Sluka et al. (2005) também mostrou que a TENS de alta frequência reduz as concentrações de glutamato e aspartato no corno dorsal da medula espinhal em animais com inflamação das articulações. Além disso, a administração espinhal de antagonistas δ -opióide (naltrindole) impede a liberação de glutamato e aspartato por TENS de alta frequência (SLUKA et al., 2005). Assim, parece que a TENS reduz a liberação de glutamato e aspartato em animais com inflamação das articulações pela ativação de receptores opióides.

2.3.3 Mecanismos supra-espinhal

Recentemente, DeSantana e Sluka (2008) mostraram que a substância cinzenta periaquedutal (PAG) também contribui para

este efeito analgésico além de mostrar o envolvimento da medula rostral ventromedial (RVM) na hiperalgesia produzida pela TENS. A redução nas hiperalgesias primária e secundária quando utilizadas a TENS de alta e baixa frequência é impedida pelo bloqueio do PAG ventrolateral com cloreto de cobalto. Assim, a PAG ventrolateral provavelmente envia projeções através do RVM para a medula espinhal para produzir analgesia.

Todos estes estudos promovem ampla evidência de que a analgesia produzida pela TENS é mediada por liberação de opióides no SNC. Administração repetida de agonistas de receptores μ - ou δ -opióides causa uma gradual diminuição do efeito analgésico (KISSIN et al., 1991; ZHAO e BHARGAVA, 1997), o que é denominado tolerância opióide (BROWN e GARRETT, 1972; MOULIN et al., 1988).

A administração diária de TENS de alta ou baixa frequência por 6 dias promoveu a diminuição de sua eficácia em reverter a hiperalgesia mecânica em ratos artríticos. Além de causar o desenvolvimento de tolerância opióide, a administração repetida de TENS também promoveu o efeito de tolerância cruzada a agonistas de receptores μ - e δ -opióides (CHANDRAN e SLUKA, 2003).

3. OBJETIVO

3.1. Geral

Analisar se os eletrodos colocados em diferentes locais interferem na anti-hiperalgesia promovida pela TENS de baixa

freqüência em um modelo de dor inflamatória.

3.2. Específico

- a) Analisar os efeitos da TENS quando aplicada em diferentes protocolos de localização de eletrodos em edema de joelho de ratos.**
- b) Identificar o efeito da TENS de baixa freqüência na hiperalgesia mecânica;**
- c) Identificar o efeito da TENS de baixa freqüência na hiperalgesia térmica.**

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais

Foram utilizados 25 ratos Wistar machos (250 a 350 g; Biotério da Universidade Federal de Sergipe), após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal desta Universidade (CEPA/UFS, protocolo nº 21/09). A pesquisa seguiu as recomendações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP). Os animais foram mantidos no Laboratório de Pesquisa em Neurociências no Prédio de Medicina Experimental do Hospital Universitário, em número de 5 por gaiola de polipropileno, em ciclo claro-escuro de 12 h com temperatura mantida em 23°C

($\pm 1^\circ\text{C}$). Comida e água estavam disponíveis para os animais *ad libitum*.

4.2 Indução da artrite na articulação do joelho

Após a mensuração basal da hiperalgesia mecânica e térmica, os ratos foram anestesiados com Isoflurano (2-4%) e no joelho esquerdo, após a tricotomia, foram injetados 0,1 mL intra-articular de carragenina e caolina (ambos a 3%) (SLUKA E WESTLUND, 1993). Em seguida, os ratos foram devolvidos às gaiolas e 24 horas depois as mensurações supracitadas foram refeitas. A confirmação da indução da inflamação foi verificada pela presença nos animais de sinais físicos e comportamentais de inflamação (apoio parcial da pata, aumento da temperatura e de volume da articulação, déficit motor e proteção do membro).

4.3 Mensuração da hiperalgesia mecânica

Para a avaliação do limiar mecânico de retirada da pata, foram utilizados os filamentos de von Frey aplicados diretamente à pata traseira. Inicialmente, os animais foram aclimatados em suas caixas por 30 minutos na sala de comportamento. Na sequência, os animais ficaram em cubículos transparentes sobre uma superfície de metal vazada e aclimatados novamente por 30 minutos. Este procedimento foi repetido por dois dias consecutivos antes de iniciar o teste comportamental. Séries de filamentos com resistência crescente (11,8 a 190,9 mN), calibrados em balança semi-automática de precisão foram aplicados, em duplicata, na superfície plantar da pata traseira até que o animal manifestasse o comportamento de retirar a pata mediante o estímulo (GOPALKRISHNAN, SLUKA, 2000). A menor força na qual o animal retirou a pata de uma das duas aplicações foi registrada como limiar mecânico de retirada da pata, e interpretada como hiperalgesia mecânica secundária (cutânea). Esse método tem demonstrado extrema confiabilidade estatística

(SLUKA et al., 1999).

As mensurações de limiar mecânico foram realizadas nos seguintes momentos: antes da indução da inflamação e imediatamente antes e após aplicação da TENS durante os dias de tratamento (Figura 2).

4.4 Mensuração da hiperalgesia térmica

O teste foi realizado com os ratos sendo colocados em estrutura transparente de acrílico, em que a sua cauda fica sobre uma lâmina aquecida a 50°C por um período máximo de 20 segundos. Então, é cronometrado o período que o rato leva até retirar a cauda da lâmina, sendo este tempo considerado como a latência (GOPALKRISHNAN, SLUKA, 2000).

Para confiabilidade do teste, os ratos foram treinados durante dois dias antes da injeção. Foram realizadas três sessões de 5 minutos com o aparelho desligado e intervalo de 30 minutos entre as séries. A cauda do rato era mantida sobre a lâmina pelo pesquisador, com a finalidade de aclimatar o animal naquela posição.

O teste de hiperalgesia térmica foi realizado em paralelo à mensuração do limiar mecânico e mensuração do edema nos seguintes momentos: antes da indução da inflamação e imediatamente antes e após aplicação da TENS durante os cinco dias de tratamento (Figura 2).

4.5 Mensuração de edema

A mensuração do edema foi realizada em paralelo à mensuração do limiar mecânico e térmico nos seguintes momentos: antes da indução da inflamação pela injeção de caolina e carragenina; e imediatamente antes e após aplicação do TENS nos dias de tratamento após a indução da inflamação (Figura 2). Para quantificar o edema foi utilizado um paquímetro metálico posicionado na região da interlinha articular dos joelhos sendo

aferidas as medidas ântero-posterior e látero-lateral. (GOULD et al., 2007 ; MOREIRAI et al., 2011)

4.6 Aplicação da TENS

O aparelho de TENS utilizado no experimento foi um Select TENS; Empi inc., St. Paul, com freqüência de estimulação de 4 Hz (baixa freqüência) e duração de pulso de 100 µs em intensidade sensorial, com duração da estimulação de 20 minutos.

Foi utilizado um par de eletrodos circulares de 0,5 polegadas, aplicados a pele tricotomizada com acoplamento gerado por gel aquoso. Todas as estimulações foram realizadas enquanto os animais estavam anestesiados com isoflurano.

A aplicação da TENS foi feita de acordo com os grupos experimentais. No grupo dermatomo ipsilateral, os eletrodos foram aplicados nos aspectos medial e lateral do joelho inflamado, enquanto no grupo dermatomo contralateral, os eletrodos foram aplicados seguindo o mesmo posicionamento, porém no joelho contralateral à lesão (Figura 1A e 1B). No grupo paravertebral, os eletrodos foram aplicados na região paravertebral entre L2 e L6, correspondendo à saída das raízes espinhais que originam nervos periféricos responsáveis pela inervação da área dolorosa (Figura 1C). No grupo pontos de acupuntura os eletrodos foram posicionados no “Zusanli” (E36) na região proximal entre a tíbia e a fíbula e no “Sanyinjiao” (Bp6) localizado a 3 mm da região posterior do maléolo medial, demonstrados na figura 1D. No grupo controle os ratos foram anestesiados e mantidos por 20 minutos com os eletrodos sobre a face medial e lateral do joelho inflamado, porém nenhuma corrente foi fornecida (SOMERS E CLEMENTE, 1998, 2009; HUANG, 2004).

Figura 1. Localização dos eletrodos Dermátomo Ipsilateral (A);

Dermátomo Contralateral (B); Paravertebral (C); Pontos de Acupuntura (D); Grupo Controle (E).

4.7 Delineamento experimental

Foi avaliada a habilidade anti-hiperalgésica da TENS sendo aplicada no dermatomo ipsilateral, dermatomo contralateral, região paravertebral e nos pontos de acupuntura Sanyinjiao (BP6) e Zusanli (E36) após a indução da inflamação em joelho pela injeção de caolina e carragenina. A TENS foi aplicada durante cinco dias consecutivos, iniciando 24 h após a indução da inflamação. A mensuração do edema, o limiar de retirada mecânica da pata e o teste de nocicepção térmica foram realizados imediatamente antes da indução da inflamação e imediatamente antes e após a aplicação do tratamento. O grupo controle foi submetido ao mesmo processo de anestesia com isoflurano por 20 minutos, porém neste grupo nenhuma corrente foi aplicada. Os animais foram divididos em cinco grupos experimentais: Dermátomo Ipsilateral (Dips; n=5); Dermátomo Contralateral (Dctl; n=5); Paravertebral (Para; n=5); Pontos de Acupuntura (BP6 e E36; Acupu; n=5); e controle (Cont; n=5).

Figura 2. Linha do tempo do protocolo experimental.

4.8 Análise Estatística

As medidas entre grupos foram analisadas utilizando teste não-paramétrico Kruskal-Wallis e paramétrico ANOVA, seguido pelo post hoc test de Tukey. Já as medidas intra grupos foram analisadas utilizando o teste Wilcoxon Matched Pairs, medidas não paramétricas, e Teste t para medidas paramétricas. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

5. Resultados

5.1 Hiperalgisia Mecânica

Os dados com relação à hiperalgisia mecânica estão apresentados na figura 3. Todos os grupos de tratamento apresentaram um aumento significativo do limiar mecânico de retirada da pata ($p < 0,05$) após as quatro primeiras administrações da TENS (Figura 3). Porém, no quinto dia esse aumento do limiar não foi significativo ($p > 0,05$).

Figura 3. Limiar mecânico (em mN) de retirada da pata esquerda nos grupos com diferentes locais de aplicação da TENS. Os valores foram apresentados como média \pm erro padrão da média. D1A, D2A, D3A, D4A e D5A: dados coletados antes do tratamento. D1D, D2D, D3D, D4D e D5D: dados coletados depois do tratamento. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle e ao pré-tratamento. Teste Kruskal Wallis para medidas independentes, corrigido pelo teste Tukey, e teste Wilcoxon Matched Pairs para medidas pareadas.

5.2 Hiperalgisia Térmica

Na figura 4 está descrita os valores da hiperalgisia térmica. Em comparação ao grupo controle, todos os demais grupos apresentaram um aumento significativo na latência ($P < 0,05$). Tal achado se deu após os tratamentos nos quatro primeiros dias. (Figura 4) e não se manteve no quinto dia.

Figura 4. Limiar térmico de retirada da cauda (em segundos) entre os grupos. Os valores foram apresentados como média \pm erro padrão da média. D1A, D2A, D3A, D4A e D5A: dados coletados antes do tratamento. D1D, D2D, D3D, D4D e D5D: dados coletados depois do tratamento. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle e ao pré-tratamento. Teste ANOVA para medidas pareadas e medidas independentes, corrigido pelo teste Tukey.

5.3 Intensidade da corrente

A intensidade de corrente da TENS para obtenção do limiar sensitivo está apresentada na figura 5. Em comparação ao grupo contralateral, foi necessário o aumento significativo na intensidade da corrente ($P < 0,05$) para que a mesma chegasse ao limiar sensitivo em todos os demais grupos. Tal achado se deu após os tratamentos nos quatro primeiros dias e não se manteve no quinto dia (Figura 5).

Figura 5. Intensidade da corrente (em miliamperes) para atingir o ponto sensitivo em cada grupo. Os valores foram apresentados como média \pm erro padrão da média. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle e ao pré-tratamento. Teste ANOVA para medidas pareadas e medidas independentes, corrigido pelo teste Tukey.

5.4 Mensuração de edema

Com relação a mensuração do edema induzido em joelho, nenhuma redução significativa no mesmo foi verificada nos cinco dias de tratamento com TENS ($P > 0,05$). (Figura 6).

Figura 6. Diâmetro do edema de joelhos (em centímetros) após o tratamento com a TENS entre os grupos. Os valores foram apresentados como média \pm erro padrão da média. D0: valor antes da indução. D1: valor basal 24h após a indução da AO. D5: valor pós quinta aplicação da TENS. Teste ANOVA para medidas pareadas e medidas independentes, corrigido pelo teste Tukey.

6 DISCUSSÃO

Os dados desse estudo mostram que o efeito anti-hiperalgésico promovido pela TENS foi similar em todos os tratamentos propostos, independentemente do local da aplicação dos eletrodos. Para o nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo que investigou e comparou o efeito analgésico da aplicação de TENS com colocação de eletrodos em diferentes locais anatômicos.

Afirma-se que a TENS funciona através de um mecanismo segmentar pela redução da transmissão nervosa e sensibilização dos neurônios nociceptivos do corno dorsal da medula espinhal, o que justifica a ampla utilização da TENS com eletrodos posicionados no local da dor. Nossos resultados evidenciaram redução significativa da hiperalgesia mecânica e térmica quando os eletrodos foram aplicados no dermatomo ipsilateralmente ao joelho inflamado. et al. Similarmente, outros estudos investigando os efeitos da TENS em modelo de dor inflamatória em ratos demonstraram aumento do limiar mecânico e térmico imediatamente após a aplicação da TENS com eletrodos aplicados medial e lateralmente ao joelho injetado com carragenina e caolina (SLUKA et al., 1998, 1999, 2005, 2006; GOPALKRISHNAN E SLUKA, 2000; KING et al., 2001; MAEDA et al., 2007; DESANTANA et al., 2008, 2009, 2010).

A colocação dos eletrodos ao longo da musculatura paravertebral se constitui uma forma alternativa de atingir o campo receptivo relacionado ao local da lesão sem efetuar aplicação direta dos eletrodos. O presente estudo confirma a eficiência da TENS aplicada na região paravertebral para promover redução da hiperalgesia em modelo de experimentação animal. Somers e Clemente (1998) administraram TENS em modelo de dor neuropática em ratos através de eletrodos auto-

adesivos aplicados na pele innervada pelo ramo dorsal direito dos nervos espinhais lombares (L1-6), demonstrando que TENS administrada logo após a cirurgia de constrição nervosa preveniu o desenvolvimento de alodinia térmica. Em um estudo posterior com o mesmo modelo experimental, Somers e Clemente (2006) aplicaram eletrodos de TENS na região paravertebral ipsilateral ou contralateralmente ao nervo ciático lesado, demonstrando que a TENS de alta frequência reduziu a alodinia mecânica e a baixa frequência diminuiu a alodinia térmica. Recentemente, um ensaio clínico do nosso grupo investigou os efeitos da TENS na dor pós-operatória em mulheres submetidas à cirurgia para ligadura tubária, mostrando que a aplicação paravertebral da TENS foi eficaz na redução da intensidade de dor pós-operatória (DESANTANA et al., 2008).

A colocação dos eletrodos na região paravertebral e consequente efeito analgésico promovido pela TENS pode representar uma opção clínica importante na determinação do local para posicionamento dos eletrodos em casos que não seja indicada a colocação dos eletrodos diretamente sobre a área de dor, a exemplo de dor neuropática ou queimaduras, com presença de fenômenos neurológicos do tipo hiperestesia ou disestesia, os quais podem promover extrema sensação de desconforto ou desagradabilidade ao paciente quando do contato mecânico dos eletrodos na pele sensível ou com perda de integridade.

Em menor proporção do que para a eletroacupuntura, os pontos de acupuntura também têm sido utilizados para colocação de eletrodos superficiais para promover estimulação com TENS. Em nosso estudo, a estimulação elétrica produzida pela TENS nos pontos de acupuntura E36 e Bp6 também demonstrou efeito anti-hiperalgésico. Não é incomum ver estudos que aplicaram a TENS em pontos de acupuntura (YUAN et al., 2002; CHEN et al., 1998)). De forma semelhante, TENS aplicada em ponto de acupuntura em

modelo de inflamação por complexo adjuvante de Freund promoveu efeitos analgésicos através do aumento do limiar térmico e mecânico, além de suprimir a ativação de ERK2 (quinase regulada por sinal extracelular-1/2) induzida por CFA e a expressão da proteína Fos (YANG et al., 2011). Em outro estudo experimental, comparou-se o efeito promovido pela TENS e eletroacupuntura (EA) quando aplicados nos pontos de acupuntura S36 e Sp6 (WANG et al., 1992), demonstrando aumento da latência de retirada da cauda para os animais tratados com ambas as formas de estimulação.

Clinicamente, Yuan et al. (2002) demonstraram efeito analgésico da TENS aplicada em pontos de acupuntura na dor induzida pelo frio em sujeitos saudáveis. Em um ensaio clínico controlado de histerectomia e miomectomia, foi comparado o efeito da TENS aplicada em pontos de acupuntura e em dermatômos peri incisionais para manejo de dor pós-operatória (CHEN et al., 1998), resultando em decréscimo de, aproximadamente, 40% no consumo de analgésicos opióides, redução de uso analgesia controlada pelo paciente e da incidência de êmese nos grupos em que os eletrodos foram aplicados em pontos de acupuntura e em dermatômos em comparação ao grupo em que os eletrodos foram posicionados em local controle (ombro), sugerindo que a estimulação com eletrodos pericicatriciais ou em pontos de acupuntura foi igualmente eficaz na redução de consumo de analgésicos e de efeitos adversos. Entretanto, ambos os posicionamentos foram mais eficazes no alívio da dor pós-operatória que o local extra-segmentar, neste caso, o ombro, o que difere dos nossos achados, haja vista a redução da hiperalgesia também ter ocorrido quando os eletrodos foram aplicados no joelho contralateral ao joelho inflamado.

Arskog et al. (2007) aplicaram eletrodos quadrados nas mãos e antebraços em sujeitos saudáveis, promovendo aumento significativo do limiar de dor por pressão ipsilateral quando a

TENS foi administrada em alta intensidade de estimulação, sugerindo que a TENS pode ser ineficaz se os eletrodos são colocados contralateralmente ou distantes do local doloroso e se a intensidade de estimulação não for alta o suficiente para o sujeito. Dean et al. (2006) investigaram os efeitos da TENS aplicada sobre o nervo mediano direito no membro ipsilateral e contralateral em humanos saudáveis. Durante a aplicação da TENS, o limiar ipsilateral foi maior que o contralateral em todas as modalidades sensoriais, embora as diferenças fossem menos marcadas para estímulo térmico. Durante a estimulação, TENS eleva o limiar somatosensorial na distribuição do nervo estimulado. Produzindo dor laboratorial em humanos por meio da técnica do torniquete, TENS administrada no local da dor isquêmica (antebraço ipsilateral) ou em local não relacionado com a dor (perna contralateral) promoveram similar efeito analgésico (BROWN et al., 2007). Curiosamente, nossos achados evidenciaram que mesmo quando os eletrodos foram aplicados contralateralmente ao joelho inflamado, tanto a hiperalgesia mecânica quanto a térmica foram revertidas após a eletroestimulação.

Em modelo experimental de dor neuropática (constricção crônica do nervo ciático direito), TENS de alta e baixa frequência foi aplicada na região paravertebral direita ou esquerda, resultando em redução de alodinia mecânica e térmica promovida por estimulação com alta e baixa frequência, respectivamente, mas apenas quando a TENS foi aplicada na musculatura paravertebral contralateral (SOMERS E CLEMENTE, 2006). No mesmo modelo experimental, a TENS foi aplicada tanto na pele como em pontos de acupuntura na pata contralateral e os limiares de hiperalgesia mecânica e térmica foram mensurados na pata direita, que recebeu a eletroestimulação. Aplicações diárias de TENS de alta frequência elevaram o conteúdo do corno dorsal de GABA bilateralmente e a combinação de TENS de alta e baixa

frequência aumentou o nível espinal de aspartato, glutamato e glicina bilateralmente comparado aos animais não tratados (SOMERS E CLEMENTE, 2009).

Estes resultados sugerem que a TENS administrada com eletrodos aplicados contralateralmente a uma lesão nervosa podem inibir o desenvolvimento de alodinia/hiperalgesia, o que suporta a colocação de eletrodos contralateralmente à lesão e sugere que distintas estratégias para aplicação de TENS podem diferencialmente alterar a neurotransmissão no sistema nervoso central.

Relatos prévios mostram a importância das vias opióides na inibição da dor em nível espinal. O neurotransmissor inibitório GABA, mas não a glicina, está envolvida na analgesia promovida pela TENS na medula espinal. TENS de alta frequência aumenta concentração extracelular de GABA espinalmente em animais com e sem inflamação articular. De forma interessante, o bloqueio de receptores GABA previne a redução da hiperalgesia produzida por alta e baixa frequência de TENS (WILSON, BJORDAL, 2011). Em outro estudo, houve aumento da concentração espinal de serotonina durante e imediatamente após tratamento com baixa frequência, apenas. Nem baixa nem alta frequência modificaram a concentração espinal de noradrenalina (KUHN, 2010). Sluka et al. (2009) mostraram que apenas a alta frequência reduz concentrações de glutamato e aspartato no corno dorsal da medula espinal em animais com inflamação articular. Ademais, bloqueio de receptor opióides delta preveniu a redução da liberação de glutamato e aspartato por TENS de alta frequência (SLUKA, 2009), indicando que a TENS reduz a liberação de glutamato e aspartato através da ativação de receptores opióides

Estudos prévios mostram o envolvimento da região rostral ventromedial do bulbo na anti-hiperalgesia produzida pela TENS e recentemente, Desantana e Sluka (2009) mostrou que a

substância cinzenta periaquedutal (SCP) também contribui para este efeito analgésico. O efeito antinociceptivo produzido pela TENS de alta e baixa frequência é prevenida pelo bloqueio da SCP ventrolateral com cloreto de cobalto. Assim, a SCP ventrolateral envia projeções para a medulla espinhal através do bulbo, resultando em analgesia (DESANTANA E SLUKA, 2009).

Adicionalmente, a TENS ativa receptores opióides na medula espinhal e no bulbo de maneira frequência-dependente. Em ambas as regiões do sistema nervoso central, a baixa e a alta frequência ativam receptores opióides mu e delta, respectivamente (SLUKA et al., 1999; KALRA et al., 2001).

De forma interessante, embora não tenha sido nosso objetivo inicial, foi possível detectar a perda da eficácia da TENS em reverter a hiperalgesia mecânica e térmica, o que sugere o desenvolvimento do fenômeno de tolerância. A tolerância analgésica a TENS foi primeiramente demonstrada por Chandran e Sluka (2003). Após aplicação repetida e sucessiva de TENS de alta e baixa frequência, houve perda significativa da eficácia da TENS em promover anti-hiperalgesia devido à tolerância analgésica causada em receptores opióides espinhais.

Nos últimos anos, alguns estudos têm investigado diferentes estratégias para melhorar a eficácia da TENS e prevenir ou atrasar o desenvolvimento da tolerância. Hingne e Sluka (2008) mostraram que o bloqueio de receptores N-metil-Daspartato (NMDA) durante aplicação da TENS previne a tolerância. Receptores de colecistocinina (CCK) são um grupo de receptores acoplado a proteína G que bloqueia o hormônio CCK (DESANTANA, 2010). O bloqueio de receptores CCK (CCKA ou CCK-B) previne o desenvolvimento de tolerância opióides. Similarmente aos antagonistas de receptor NMDA, administração sistêmica e intratecal de CCK impede o desenvolvimento de tolerância a TENS no quarto dia de aplicação quando administrado antes da aplicação de TENS nos primeiros três

dias, além de prevenir a tolerância cruzada aos receptores opióides.

Modular a frequência da TENS entre alta e baixa também atrasa o desenvolvimento da tolerância analgésica a TENS (BROWN 2007). Dessa forma, demonstramos pela primeira vez que a eficiência anti-hiperalgésica da TENS independe da localização dos eletrodos. Mais que isso, reforça a hipótese de que a TENS atua recrutando circuitos modulatórios descendentes da dor de modo inespecífico.

Estudos futuros no sentido de esclarecer os mecanismos envolvidos na ação da TENS em suas diversas formas de aplicação devem ser realizados, principalmente tomando como base para os efeitos o sistema opioidérgico, bem como outros mecanismos centrais e periféricos.

7 CONCLUSÃO

Segundo os dados apresentados, podemos concluir que a TENS quando aplicada no dermatomo da lesão, ou em seu dermatomo contralateral ou ainda na região paravertebral promovem um aumento da latência causando assim uma redução na hiperalgesia térmica provocada pela dor inflamatória em ratos.

Outro achado relevante se deve ao aumento do limiar mecânico nos grupos dermatomo, dermatomo contralateral, paravertebral e nos pontos de acupuntura o que reduz a hiperalgesia mecânica secundária quando a TENS de baixa frequência é aplicada por 20 minutos em uma intensidade sensitiva.

Em nosso estudo não houve redução do edema promovido pela TENS, porém fica a sugestão de modificar a metodologia

proposta por este estudo, pois talvez ela não tenha sido sensível o bastante para tornar significativos os dados coletados.

8. REFERÊNCIAS

Abram SE, Reynolds AC, Cusik JF. Failure of naloxone to reverse analgesia from transcutaneous stimulation in patients with chronic pain. Anesth Analg 1981;60:81-84.

Agne JE. Eletrotermoterapia: teoria e prática. Orium: Santa Maria, RS; 2004.

Ainsworth L, Budelier K, Clinesmith M, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces chronic hyperalgesia induced by muscle inflammation. Pain. 2006;120:182–187.

Ali J, Yafre CS, Serrette C. The effect of transcutaneous electric nerve stimulation on postoperative pain and pulmonary function. Surgery 1981;89:507-12.

Almay BGL, Johansson F, Knorrning L, Sakurada T, Terenius L. Long-term high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (hi-TNS) in chronic pain. Clinical response and effects on CST-endorphins, monoamine metabolites, substance P-like immunoreactivity (SPLI) and pain measures. J Psychosom Res 1985;29:247-257.

Anderson SI, Whatling P, Hudlicka O, Gosling P, Simms M, Brown MD. Chronic Transcutaneous Electrical Stimulation of Calf Muscles Improves Functional Capacity without Inducing Systemic Inflammation in Claudicants. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004;27:201-9.

Aarskog R, Johnson MI, Demmink JH, Lofthus A, Iversen V, Lopes-Martins R, Joensen J, Bjordal JM. Is mechanical pain threshold after transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) increased locally and unilaterally? A randomized placebo-controlled trial in healthy subjects. Physiother Res Int. 2007 Dec;12(4):251-63.

Bertalanffy A, Kober A, Bertalanffy P, Gustorff B, Gore O, Adel S, Hoerauf K. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces acute low back pain during emergency transport. Acad Emerg Med 2005;12(7):607-11.

Bjordal JM, Johnson MI, Ljunggreen AE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. Eur J Pain 2003;7(2):181-8.

Bjordal JM. Time for a paradigm shift in pain treatment: reassessing transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Pain. 2011 Jun;152(6):1213-4. Epub 2011 Apr 5.

Brown JH, Garrett RL. Relative degree of tolerance to morphine sulfate and methadone hydrochloride in the rat and the interaction of dexamethasone. Arch Int Pharmacodyn Ther 1972;196:176-183.

Brown L, Tabasam G, Bjordal JM, Johnson MI. An investigation into the effect of electrode placement of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimentally induced ischemic pain in healthy human participants. Clin J Pain. 2007 Nov-Dec;23(9):735-43.

Chandran P, Sluka KA. Development of opioid tolerance with repeated TENS administration. Pain 2003;102:195-201.

Chao AS, Chao A, Wang TH, Chang YC, Peng HH, Chang SD, Chao A, Chang CJ, Lai CH, Wong AM. Pain relief by applying transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on acupuncture points during the first stage of labor: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Pain 2007;127(3):214-20.

Cheing GLY, Hui-Chan CWY. Would the addition of TENS to exercise training produce better physical performance outcomes in people with knee osteoarthritis than either intervention alone? Clin Rehabil 2004;18:487-97.

Chen L, Tang J, White PF, Sloninsky A, Wender RH, Naruse R, Kariger R. The effect of location of transcutaneous electrical nerve stimulation on postoperative opioid analgesic requirement: acupoint versus nonacupoint stimulation. Anesth Analg. 1998 Nov;87(5):1129-34.

Chesterton LS, Foster NE, Wright CC, Baxter GD, Barlas P. Effects of TENS frequency, intensity and stimulation site parameter manipulation on pressure pain thresholds in healthy human subjects. Pain 2003;106:73-80.

Chiu TT, Hui-Chan CW, Chein G. A randomized clinical trial of TENS and exercise for patients with chronic neck pain. Clin

Rehabil 2005;19(8):850-60.

Cowan S, McKenna J, McCrum-Gardner E, Johnson MI, Sluka KA, Walsh DM. An investigation of the hypoalgesic effects of TENS delivered by a glove electrode. J Pain. 2009 Jul;10(7):694-701. Epub 2009 Apr 23.

Cramp AFL, Gilsenan C, Lowe AS, Walsh DM. The effect of high- and lowfrequency transcutaneous electrical nerve stimulation upon cutaneous blood Flow and skin temperature in healthy subjects. Clin Physiol 2000;20(2):150-7.

Dean J, Bowsher D, Johnson MI. The effects of unilateral transcutaneous electrical nerve stimulation of the median nerve on bilateral somatosensory thresholds. Clin Physiol Funct Imaging. 2006 Sep;26(5):314-8.

DeSantana JM, Walsh DM, Vance C, Rakel BA, Sluka KA. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. Curr Rheumatol Rep. 2008 Dec;10(6):492-9.

DeSantana JM, Santana-Filho VJ, Guerra DR, Sluka KA, Gurgel RQ, da Silva WM Jr. Hypoalgesic effect of the transcutaneous electrical nerve stimulation following inguinal herniorrhaphy: a randomized, controlled trial. J Pain. 2008 Jul;9(7):623-9. Epub 2008 Apr 3.

DeSantana JM, Sluka KA. Antinociceptive effect of transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) is mediated by ventrolateral periaqueductal grey (vlPAG).. Presented at the XII World Congress in Pain.; Glasgow, Scotland. August 17–22, 2008.

Desantana JM, Sluka KA, Lauretti GR. High and low frequency TENS reduce postoperative pain intensity after laparoscopic tubal ligation: a randomized controlled trial. Clin J Dor. 25(1): 12-9; 2009.

DeSantana JM, Da Silva LF, Sluka KA. Activation of NMDA Receptors in the Brainstem, Rostral Ventromedial Medulla, and Nucleus Reticularis Gigantocellularis Mediates Mechanical Hyperalgesia Produced by Repeated Intramuscular Injections of Acidic Saline in Rats. The Journal of Pain, Vol 11, No 4 (April), 2010: pp 378-387

DeTommaso M, Fiore P, Camporeale A, Guido M, Libro G, Losito L, Megna M, Puca F, Megna. High and low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation inhibits nociceptive responses induced by CO2 laser stimulation in humans. Neurosci Lett. 2003 May 15;342(1-2):17-20.

Erdogan M, Erdogan A, Erbil N, Karakaya HK, Demircan A. Prospective, Randomized, Placebo-controlled Study of the Effect of TENS on postthoracotomy pain and pulmonary function. World J Surg 2005;29(12):1563-70.

Fei H, Xie GX, Han JS. Low and high frequency electroacupuncture stimulation release met 5-enkephalin and dynorphin A and B in rat spinal cord. Chin Sci Bull 1987;32:1496-1501.

Forst T, Nguyen M, Forst S, Disselhoff B, Pohlmann T, Pfutzner A. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. Diabetes Nutr Metab 2004;17(3):163-8.

Gopalkrishnan P, Sluka KA. Effect of varying frequency, intensity, and pulse duration of transcutaneous electrical nerve stimulation on primary hyperalgesia in inflamed rats. Arch Phys Med Rehabil. 2000 Jul;81(7):984-90.

Gould D, Yousaf N, Fatah R, Subang MC, Chernajovsky Y. Gene therapy with an improved doxycycline-regulated plasmid encoding a tumour necrosis factor-alpha inhibitor in experimental arthritis. Arthritis Res Ther 2007;9(1).

Han JS, Xie GX, Ding ZX, Fan SG. High and low frequency electroacupuncture analgesia are mediated by different opioid peptides. Pain 1984;2(Suppl):543.

Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC, Hao JX, Terenius L. Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. Pain 1991;47:295-298.

High G. High and low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation inhibits nociceptive responses induced by CO2 laser stimulation in humans Neurosc Lett 2003;342:17-20.

Hingne PM, Sluka KA . Blockade of NMDA Receptors Prevents Analgesic Tolerance to repeated Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in Rats. The Journal of Pain, Vol 9, No 3 (March), 2008: pp 217-225

Hingne PM, Sluka KA. Differences in waveform characteristics have no effect on the anti-hyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in rats with joint inflammation. J Pain. 2007;8:251-255

Hughes G, Lichstein P, Whitlock D, Harker C. Response of plasma betaendorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. Phys Ther 1984;64:1062-1066.

Ishimaru K, Kawakita K, Sakita M. Analgesic effects induced by TENS and electroacupuncture with different types of stimulating electrodes on deep tissues in human subjects. Pain. 1995 Nov;63(2):181-7.

Johnson M, Martinson M. Efficacy of electrical nerve stimulation for chronic musculoskeletal pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pain 2007;130(1-2):157-65.

Kalra AB, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). J Pharmacol Exp Ther 2001;298:257-263.

Kane K, Taub A. A history of local electrical analgesia. Pain 1975; 1:125-38.

King, E.W.,

King EW, Audette K, Athman GA, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. Pain. 2005;115:364–373. [PubMed]

Kissin I, Brown PT, Robinson CA, Bradley Jr EL. Acute tolerance in morphine analgesia: continuous infusion and single injection in rats. Anesthesiology 1991;74:166-171.

Kuhn A, Keller T, Lawrence M, Morari M. The influence of electrode size on selectivity and comfort in transcutaneous electrical stimulation of the forearm. IEEE Trans Neural Syst

Rehabil Eng. 2010 Jun;18(3):255-62. Epub 2010 Jan 12.

Kofler M. Influence of transcutaneous electrical nerve stimulation on cutaneous silent periods in humans. Neurosc Lett 2004;360:69–72.

Kuhn A, Keller T, Lawrence M, Morari M. The influence of electrode size on selectivity and comfort in transcutaneous electrical stimulation of the forearm. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2010 Jun;18(3):255-62. Epub 2010 Jan 12.

Maeda Y, Lisi T.L., Vance C.G.T., Sluka K.A. Release of GABA and activation of GABAA in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats Brain Research Volume 1.136 , 9 de março de 2007, páginas 43-50

Milne S, Welch V, Brosseau L, Saginur M, Shea B, Tugwell P, Wells G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low back pain. Chochrane Data Base Syst Rev, 2001.

Milsom I, Hedner N, Mannheimer C. A comparative study of the effect of high intensity transcutaneous nerve stimulation and oral naproxen on intrauterine pressure and menstrual pain in patients with primary dysmenorrhea. Am J Obstet Gynecol 1994;170(1Pt 1):123-9.

Mima T, Oga T, Rothwell J, Satow T, Yamamoto J, Toma K, Fukuyama H, Shibasaki H, Nagamine T. Short-term high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation decreases human motor cortex excitability. Neurosc Lett 2004;355:85-8.

Mora B, Giorni E, Dobrovits M, Barker R, Lang T, Gore C, Kober A. Transcutaneous electrical nerve stimulation: an effective

treatment for pain caused by renal colic in emergency care. *J Urol* 2006;175(5):1737-41.

Moulin DE, Ling GSF, Pasternak GW. Unidirectional analgesic cross tolerance between morphine and levorphanol in the rat. *Pain* 1988;33:233-239.

Moreiral NB, Artifoni EL, Meireles A, Silva LI, Rosa CT, Bertolin GRF. A influência da crioterapia na dor e edema induzidos por sinovite experimental. *Fisioter Pesq.* vol.18 no.1 São Paulo mar. 2011

Oosterhof J, De Boo TM, Oostendorp RA, Wilder-Smith OH, Cruikshank BJ. Outcome of transcutaneous electrical nerve stimulation in chronic pain: short-term results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2006;7(4):196-205.

Osiri M, Welch V, Brosseau L, Shea B, McGowan J, Tugwell P, Wells G. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Data Base Syst Rev*, 2001.

Pantaleão MA, Laurino MF, Gallego NL, Cabral CM, Rakel B, Vance C, Sluka KA, Walsh DM, Liebano RE. Adjusting pulse amplitude during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) application produces greater hypoalgesia. *J Pain.* 2011 May;12(5):581-90. doi: 10.1016/j.jpain.2010.11.001. Epub 2011 Feb 1.

Radhakrishnan R1, Sluka KA. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Neuropharmacology* 2003;45(8):1111-9.

Rakel B, Cooper N, Adams HJ, Messer BR, Frey Law LA, Dannen DR, Miller CA, Polehna AC, Ruggle RC, Vance CG, Walsh DM,

Sluka KA. A new transient sham TENS device allows for investigator blinding while delivering a true placebo treatment. J Pain. 2010 Mar;11(3):230-8. Epub 2009 Nov 27.

Rakel B, Frantz R. Effectiveness of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on postoperative Pain With Movement. J Pain 2003;4(8):455-64.

Razavi M, Matteus KA. Effects of acupuncture and placebo TENS in addition to exercise in treatment of rotator cuff tendonitis. Clin Rehabil 2004;18:872-8.

Resende MA, Sabino GG, Candido CRM, Pereira LSM, Francischi JN. Local transcutaneous electrical stimulation (TENS) effects in experimental inflammatory edema and pain. Eur J Pharmacol 2004;504:217-22.

Robinson AJ, Snyder-Mackler L. Clinical electrophysiology: electrotherapy and electrophysiologic testing, 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995.

Sabino GS, Santos CM, Francischi JN, et al. Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain. J Pain. 2008;9:157–163

Salar G, Job I, Minigrino S, Bosio A, TrabucchiM. Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF beta-endorphin content in patients without pain problems. Pain 1981;10:169-172.

Shimoji K, Hokari T, Kano T, Tomita M, Kimura R, Watanabe S, Endoh H, Fukuda S, Fujiwara N, Aida S. Management of intractable pain with percutaneous epidural spinal Cord

stimulation: differences in pain-relieving effects among diseases and sites of pain. *Anesth Analg.* 1993 Jul;77(1):110-6.

Silveira DWS, Gusmão CA. A utilização da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) no tratamento da espasticidade – uma revisão bibliográfica. *Rev.Saúde.Com*; 2008; 4(1): 64-71.

Sjolund B, Eriksson M. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res* 1979;173:295-301.

Sluka, K.A., Vance, C.G.T., Lisi, T.L., 2005. High, but not low, frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. *J. Neurochem.* 95, 1794–1801.

Sluka, K.A., Lisi, T.L., Westlund, K.N.,. Increased release of serotonin in the spinal cord during low, but not high, frequency TENS. 2006.*Arch. Phys. Med. Rehabil.*

Sluka KA, Vance CG, Lisi TL. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. *J Neurochem.* 2005;95:1794–1801.

Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 May;289(2):840-846

Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain* 2003;4:109–21.

Sluka, K.A., The effect of varying frequency and intensity of transcutaneous electrical nerve stimulation on secondary mechanical hyperalgesia in an animal model of inflammation. 2001.J. Pain 2, 128–133.

Somers LD, Clemente FR. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alters thermal but not mechanical allodynia following chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. Archives of Physical of Medicine and Rehabilitation. Issue 11, November 1998, Pages 1370-1376

Somers LD, Clemente FR. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for the Management of Neuropathic Pain: The Effects of Frequency and Electrode Position on Prevention of Allodynia in a Rat Model of Complex Regional Pain Syndrome Type II. Physical Therapy May 2006 vol. 86 no. 5 698-709

Somers DL, Clemente FR. Contralateral high or a combination of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation reduces mechanical allodynia and alters dorsal horn neurotransmitter content in neuropathic rats. J Pain. 2009 Feb;10(2):221-9. Epub 2008 Nov 17.

Spielholz NI, Cameron M, Robinson AJ, Snyder- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995;273:408-12.

Starkey C. Recursos terapêuticos em Fisioterapia. SP: Manole; 1999

Telles GF, Cardoso KP, Araújo MR, Bordiak FC. A TENS e suas vertentes de aplicação tradicionais e contemporâneas. Um

estudo de revisão. EFDeportes.com, Revista Digital. Buenos Aires, Ano 15, Nº 152, 2011. <http://www.efdeportes.com>

Tsen LC, Thomas J, Segal S, Datta S, Bader AM. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Does Not Augment Epidural Labor Analgesia. *J Clin Anesth* 2001;13:571–5.

Warke K, Al-Smadi J, Baxter D, Walsh DM, Lowe-Strong AS. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for chronic low-back pain in a multiple sclerosis population: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2006;22(9):812-9.

Wang C, Kong J, Ma L, Gollub RL, Wei J, Yang X, Li D, Weng X, Jia F , Li F, Li R, Zhuang D. A pilot study of functional magnetic resonance imaging of the brain during manual and electroacupuncture stimulation of acupuncture point (LI-4 Hegu) in normal subjects reveals differential brain activation between methods. *J Altern Complement Med*. 2002 Aug;8(4):411-9.

Wilson RD, Bennett ME, Lechman TE, Stager KW, Chae J. Single-lead percutaneous peripheral nerve stimulation for the treatment of hemiplegic shoulder pain: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 May;92(5):837-40.

Woolf CJ, Barrett D, Mitchell D, Myers R. Naloxone-reversible peripheral electroanalgesia in intact and spinal rats. *Eur J Pharmacol* 1977;45:311-314.

Xiao WB, Liu YL. Rectal hypersensitivity reduced by acupoint TENS in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2004;49(2):312-9.

Yang EJ, Koo ST, Kim YS et al., Contralateral electroacupuncture pretreatment suppresses carrageenan-induced inflammatory pain via the opioid-mu receptor. Rheumatol Int. 2011 Jun;31(6):725-30. Epub 2010 Feb 4

Yuan CSJ, Attele AS, Dey L, Lynch JP, Guan X. Transcutaneous electrical acupoint stimulation potentiates analgesic effect of morphine. Clin Pharmacol. 2002 Aug; 42(8):899-903.

Zhao GM, Bhargava HN. Effects of multiple intracerebroventricular injections of [d-Pen2, d-Pen5] enkephalin and [d-Ala2, Glu4] deltorphin II on tolerance to their analgesic action and on brain delta-opioid receptors. Brain Res 1997;745(1-2):243-247.

Zárate E, Mingus M, White PF, Chiu JW, Scuderi P, Loskota W, Daneshgari V. The Use of Transcutaneous Acupoint Electrical Stimulation for Preventing Nausea and Vomiting After Laparoscopic Surgery. Anesth Analg 2001;92:629–35.