



Universidade Federal do Maranhão
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,
Pós-Graduação e Internacionalização
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**EFEITOS DA LASERTERAPIA E DO EXERCÍCIO FÍSICO NA DOR
NEUROPÁTICA PÓS-TRAUMÁTICA EM RATOS**

Jorge Roberto Baldez Cutrim

São Luís

2022

JORGE ROBERTO BALDEZ CUTRIM

**EFEITOS DA LASERTERAPIA E DO EXERCÍCIO FÍSICO NA DOR
NEUROPÁTICA PÓS-TRAUMÁTICA EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes

Coorientador: Prof. Dr. Fernando César Vilhena Moreira Lima

Área de concentração: Processos
Biotecnológicos
em Saúde

Linha de Pesquisa: Experimental/
Estudo das
Doenças
Crônico-
Degenerativas,
Infecciosas.

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Cutrim, Jorge Roberto Baldez.

EFEITOS DA LASERTERAPIA E DO EXERCÍCIO FÍSICO NA DOR
NEUROPÁTICA PÓS-TRAUMÁTICA EM RATOS / Jorge Roberto Baldez
Cutrim. - 2022.

64 p.

Coorientador(a): Dr. Fernando César Vilhena Moreira
Lima.

Orientador(a): Dra. Maria do Socorro de Sousa
Cartágenes.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2022.

1. Dor neuropática. 2. Exercício Físico. 3.
Laserterapia. I. Cartágenes, Dra. Maria do Socorro de
Sousa. II. Lima, Dr. Fernando César Vilhena Moreira. III.
Título.

**EFEITOS DA LASERTERAPIA E DO EXERCÍCIO FÍSICO NA DOR
NEUROPÁTICA PÓS-TRAUMÁTICA EM RATOS**

JORGE ROBERTO BALDEZ CUTRIM

A Banca Examinadora da Defesa do Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em : 10 de Maio de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes

Orientadora

Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Fernando César Vilhena Moreira Lima

Coorientador

Doutor em Biotecnologia
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcus Vinícius Viegas Lima

1º Examinador

Doutor em Ciências da Saúde - UFMA
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dr. Marcelo Souza de Andrade

2º Examinador

Doutor em Biotecnologia Universidade Federal do Maranhão
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Rui Miguel Gil da Costa Oliveira

3º Examinador

Doutor em Ciências Biomédicas
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Flávia Castelo Branco Vidal Cabral

Suplente

Doutora Biologia Humana e Experimental
Universidade Federal do Maranhão

Aos meus avós Jorge Heleno Baldez e Ely Pereira Baldez, que iluminaram o caminho da minha vida e a Thayssa Polary Braga, pelo carinho, apoio e incentivo em todos os momentos. Dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre me guiou.

Àqueles com quem compartilho minha vida: meu avô Jorge Heleno Baldez, minha avó Ely Pereira Baldez, minha mãe Samila Pereira Baldez e meu pai Claudio Roberto Dutra Cutrim.

À minha companheira, Thayssa Polary Braga, pelo apoio, cuidado e carinho.

À professora Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes, pelo empenho, paciência, ajuda e acolhimento na orientação. Obrigado pela confiança.

Ao professor Dr. Fernando César Vilhena Moreira Lima, coorientador e, sobretudo, espelho profissional. Exímio fisioterapeuta que sempre me aconselhou e ajudou a delinear minha carreira. Eterna gratidão.

A todos os professores do Curso de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD), que contribuíram na minha formação e na composição desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade pelas valiosas sugestões ao longo da pesquisa.

Ao secretário do PPGSAD, João José, pela eficiência, atenção e disponibilidade.

Ao Paloma e Kevin, alunos de iniciação científica do LEED/UFMA pela dedicação e persistência, vocês foram fundamentais para que este projeto tivesse êxito, muito obrigado!

Aos colegas de turma, pelas trocas de informações no decorrer do curso.

À Priscylla Gouveia Mendonça pela bondade e disponibilidade em me ajudar nesta pesquisa.

A todos os amigos e pacientes do consultório que acompanharam minha caminhada e que sempre me incentivam e torcem por mim.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente colaboraram para realização deste trabalho. Muito obrigado.

Quanto mais aumenta
nosso conhecimento,
mais evidente fica
nossa ignorância.
(John F. Kennedy)

RESUMO

A dor neuropática (DN) é causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial, que acomete cerca de 8% da população mundial, sendo seu manejo considerado um grande desafio, devido à complexidade e à ausência de tratamentos farmacológico e conservador específicos. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tratamento através da laserterapia e do exercício resistido na dor neuropática. Realizou-se um estudo experimental de dor neuropática induzida pela compressão média de 0,33kgfm no tronco comum do nervo ciático nos *Rattus norvegicus albinus*, com divisão aleatória entre os grupos laser e exercício. Para investigar o efeito do laser e do exercício resistido foram realizados testes comportamentais para avaliar o grau de hiperalgesia térmica, alodinia mecânica e atividade locomotora, além da determinação das concentrações de proteína C reativa e do hemograma. A aplicação do laser foi realizada com a dose 808 nm e fluência de 4J/cm² no terço médio da cicatriz ocasionada pela indução da DN. Em relação ao exercício resistido foram realizadas 4 séries de 15 repetições com 15 segundos de pausa em dias alternados, totalizando 10 aplicações. Após a indução da DN os animais foram distribuídos de acordo com tratamento em: Grupo *SHAM* (n=6) tratado com soro fisiológico a 0,9%, e o grupo de intervenção foi subdividido em 3 subgrupos: O grupo laser (n=6); grupo exercício resistido (n=6); o grupo controle positivo (PREGABALINA) (n=6) recebeu a dose de (1ml/kg) via oral. Foram realizados testes comportamentais para análise da nocicepção e análise laboratorial de Proteína C reativa (Teste qualitativo) e hemograma completo. Para análise estatística dos resultados, aplicou-se o software *Graph Pad Prism*, utilizando-se o teste de ANOVA e o pós teste de *Turkey*. Em relação à avaliação comportamental através da *Mouse Grimace Scale* foi observado que o grupo laser apresentou melhora significativa a partir do D3, havendo diferença estatística entre os grupos laser e exercício resistido em relação ao grupo salina. Em relação ao comprometimento da marcha, foi possível observar que os grupos tratados com exercício resistido e laserterapia somente apresentaram melhora estatisticamente significativa a partir do vigésimo primeiro dia mantendo-se até o final do período de avaliação. Na análise da distribuição de peso foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados quando comparados com o grupo salina. Quanto ao limiar nociceptivo de retirada da pata houve aumento do limiar nociceptivo em todos os grupos estudados, no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa dos grupos tratados com laserterapia e exercício resistido em relação ao grupo tratado com solução salina. Na avaliação da hiperalgesia térmica, observou-se que os grupos tratados com laser e atividade física apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo tratado com salina a partir do decimo quarto dia de observação. Em relação ao hemograma não foram detectadas alterações nos grupos estudados, já na determinação da concentração de proteína C reativa, apenas o grupo tratado com pregabalina apresentou níveis alterados. Os resultados deste estudo sugerem que a aplicação da laserterapia na dose de 4J/cm² e do exercício terapêutico resistido melhoraram a dor espontânea, a distribuição de peso e a nocicepção térmica à dor neuropática em ratos.

Palavras – Chave: Dor neuropática. Laserterapia. Exercício Resistido.

ABSTRACT

Neuropathic (DN) pain is caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system, which affects about 8% of the world's population, and its management is considered a major challenge, due to the complexity and absence of specific pharmacological and conservative treatments. The objective of this study was to evaluate the effect of treatment through laser therapy and resisted exercise in neuropathic pain. An experimental study of neuropathic pain induced by the average compression of 0.33kgfm in the common trunk of the sciatic nerve in the *rattus norvegicus albinus*, with random division between laser and exercise groups. In order to investigate the laser effect and resistance exercise, behavioral tests were carried out to evaluate the degree of thermal hyperalgesia, mechanical allodynia and locomotor activity, in addition to determining concentrations of protein and reactive and hemogram. The application of the laser was performed with the dose 808 nm and fluency of 4J / cm² in the middle third of the scar caused by the induction of DN. Regarding weathered exercise, 4 series of 15 repetitions with 15 seconds of pause on alternate days were performed, totaling 10 applications. After the induction of the DN the animals were distributed according to treatment in: group Sham (n = 6) treated with 0.9% physiological serum, and the intervention group was subdivided into 3 subgroups: the laser group (n = 6); Resisted exercise group (n = 6); The positive control group (pregabalin) (n = 6) received the dose of oral (1mL / kg). Behavioral tests were performed for analysis of nociception and laboratory analysis of protein C reactive (qualitative test), complete blood count. For statistical analysis of the results, the Graph Pad Prism software was applied using the ANOVA test and the Turkey test. In relation to behavioral evaluation through Grimace Scale mouse was observed that the laser group had significant improvement from D3, with statistical difference between laser groups and resisted exercise in relation to the saline group. In relation to march compromise, it was possible to observe the group treated with resisted exercise and laser therapy only presents statistically significant improvement from the twenty-first day by maintaining until the end of the evaluation period. In the analysis of weight distribution, it was possible to observe a statistically significant difference between the treated groups when compared to the saline group. As for the nociceptive threshold of paw withdrawal there was an increase in the nociceptive threshold in all the groups studied, however, there was no statistically significant difference from the groups treated with laser therapy and resisted exercise in relation to the saline treated group. The evaluation of thermal hyperalgesia was observed that laser-treated groups and physical activity presented a statistically significant difference from the group treated with saline from the decimo fourth day of observation. In relation to the hemogram, no changes were detected in the groups studied, already in determining the protein concentration C reactive, only the pregalin treated group had altered levels. The results of this study suggest that the application of the laser therapy at the dose of 4J / cm² and the weathered therapeutic exercise improved spontaneous pain, weight distribution and thermal nociception the neuropathic pain in rats.

Keywords: Neuropathic pain. Physical exercise. Lasertherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Classificação da dor neuropática e anormalidades	18
Quadro 1	Classificação da dor neuropática.....	19
Figura 1	Fisiologia da dor neuropática.....	21
Quadro 2	Tratamento Farmacológico.....	24
Figura 3	Avaliação subjetiva das mudanças dos olhos pela MGS em ratos....	35
Figura 4	Avaliação subjetiva das mudanças da protuberância do nariz/bochecha pela MGS em ratos.....	36
Figura 5	Avaliação subjetiva das mudanças nas orelhas pela MGS em ratos.....	36
Figura 6	Avaliação subjetiva das mudanças nos bigodes pela MGS em ratos	37
Figura 7	Avaliação da dor espontânea pela escala de MGS.....	41
Figura 8	Avaliação da dor espontânea pela deambulação forçada.....	42
Figura 9	Avaliação da distribuição de peso sobre as patas traseiras (<i>Weight Bearing</i>).....	43
Figura 10	Avaliação do limiar nociceptivo da retirada da pata pelo método de Von Frey.....	44
Figura 11	Avaliação da nocicepção na presença de estímulo térmico da placa quente.....	45
Tabela 1	Proteína C Reativa.....	45
Tabela 2	Hemograma dos grupos Pregabalina e Exercício.....	46
Tabela 3	Hemograma dos grupos LASER e Salina.....	47
Tabela 4	Leucograma dos grupos Pregabalina e Exercício.....	47
Tabela 5	Leucograma grupos LASER e Salina.....	47

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DN - Dor Neuropática

UFMA - Universidade Federal do Maranhão

IASP - Association for the Study of Pain

SNC – Sistema Nervoso Central

TNF – Fator de Necrose Tumoral

IL – Interleucina

CPME – Corno Posterior Medular

AMPA – Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazo-lepropiónico

NMDA – N-metil-d-aspartato

AMB – Associação Médica Brasileira

TENS - Transcutaneous electrical nerve stimulation

LASER – Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

LLLT – Low Level Lasertherapy

FREMS – Estimulação eletromagnética

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

AIE – Analgesia Induzida pelo Exercício

SNL – Ligadura do Nervo Espinhal

PSL – Ligadura parcial do Nervo Ciático

SNI – Lesão Poupadora do Nervo

CCI – Constrição Crônica do Nervo Ciático

LEED – Laboratório para os Estudos Experimentais da Dor

BR – Brasil

MGS – Mouse Grimace Scale

LNRP – Limiar Nociceptivo da Retirada da Pata

LNRPA – Limiar Nociceptivo da Retirada da Pata Afetada

LNRCP – Limiar Nociceptivo da Retirada da Pata Controlateral

PCR – Proteína C Reativa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	Dor	14
2.2	Dor neuropática	16
2.3	Mecanismo oxidativo e dor neuropática	16
2.4	Tratamento farmacológico	17
2.5	PCR e dor neuropática	20
2.6	Hemograma	21
2.7	Laserterapia	23
2.8	Exercício terapêuticos	23
3	OBJETIVOS	26
3.1	Objetivo Geral	30
3.2	Objetivos Específicos	31
4	METODOLOGIA	33
4.1	Tipo de estudo e aspectos éticos	33
4.2	Período e local de estudo	33
4.3	Amostra	33
4.4	Instrumento de coleta e avaliação de dados	34
4.5	Procedimentos experimentais	34
4.6	Modelo experimental de ciatalgia	34
4.7	Análise comportamental	35
4.7.1	Incapacidade funcional - Teste de <i>Weight Bearing</i>	35
4.7.2	<i>Mouse Grimace Scale</i> (MGS)	35
4.7.3	Hiperalgisia térmica - Teste da Placa Quente	36
4.7.4	Avaliação da Alodinia Mecânica - Teste de <i>Von Frey</i>	39
4.7.5	Avaliação da deambulação forçada - Teste de <i>Rota Rod</i>	39
4.8	Análise bioquímica	40
4.8.1	Coleta de sangue do animal	40
4.8.2	Hemograma	40
4.8.3	Determinação da Proteína C Reativa	40
4.9	Laserterapia	40
		41

4.10	Exercício terapêutico	41
4.11	Análises Estatísticas	43
5	RESULTADOS	43
5.1	A avaliação da dor espontânea pela escala de escala <i>Mouse Grimace Scale</i>	43
5.2	Na avaliação da dor espontânea pela deambulação forçada (ROTARORD)	44
5.3	Avaliação da distribuição de pesos sobre as patas traseira (WEIGHT BEARING)	45
5.4	Avaliação do limiar nociceptivo da retirada de pata pelo método de VON FREY	46
5.5	Avaliação da nocicepção na presença de estímulo térmico placa quente	46
5.6	Determinação da Proteína C Reativa	47
5.7	Hemograma	48
5.8	Leucograma	49
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÃO	55

1. INTRODUÇÃO

A dor neuropática (DN) é causada por uma lesão ou doença do sistema somatossensorial e representa uma categoria de síndromes dolorosas que abrange uma ampla variedade de distúrbios periférico e centrais. Dados epidemiológicos mostram que a prevalência da dor neuropática é de 7% a 8% na população e nos indivíduos com dor crônica esta prevalência é de 20% a 25% (BOUHASSIRA, 2019).

A etiologia da dor neuropática é decorrente de distúrbios metabólicos, infecções virais, distúrbios autoimunes, tratamentos quimioterápicos, traumas e processos inflamatórios que afetam o sistema nervoso somatossensorial (COLLOCA et al., 2017).

Os pacientes podem apresentar várias combinações de sintomas, sendo os mais comuns a dor contínua em queimação, a dor em choque e a alodinia mecânica (ATTAL N, 2018).

Bouhassira (2019) aponta que a dor evocada pode ser desencadeada por estímulos mecânicos ou térmicos. A alodinia mecânica pode ser desencadeada preferencialmente por estímulos ao movimento, por pressão ou estímulos puntiformes. A dor evocada também pode ser desencadeada por estímulos térmicos, seja calor ou frio, mas alodinia ao frio é muito mais frequente do que alodinia ao calor nesses pacientes.

Truini *et al.* (2016) afirmam, que a dor em queimação é reflexo de atividade espontânea em fibras nociceptivas aferentes, enquanto a sensação de choque presumidamente é originada de estímulos ectópicos de alta frequência, gerados em fibras A β desmielinizadas.

O manejo da dor neuropática se concentra no tratamento dos sintomas, e somente em alguma condição patológica, as causas etiológicas podem ser tratadas aliviando a dor. As opções de tratamento para DN podem ser divididas em farmacológicas e não farmacológicas. As opções terapêuticas farmacológicas para

DN inclui antidepressivos, anticonvulsivantes, opioides e analgésicos locais (AMATYA, 2018).

Segundo Garcia et al., (2016) a dor é uma experiência humana que integra os elementos biológicos, psicológicos e sociais. Fatores esses que interferem no seu controle e manejo. Diante disso, enfatiza-se a importância do planejamento de medidas efetivas para a sua avaliação e controle, e para seu tratamento adequado.

Macone et al., (2018) relatam que no manejo da dor neuropática, existem várias terapias farmacológicas e não farmacológicas que foram propostas como potencialmente benéficas. Entre as terapias não farmacológicas cita-se: cinesioterapia, termoterapia, eletroterapia, fototerapia. Essas terapias são frequentemente procuradas pelos pacientes como uma alternativa ou tratamento adjuvante da dor neuropática.

A laserterapia de baixa intensidade vem sendo utilizada no manejo da dor neuropática promovendo uma mudança no metabolismo celular ocasionando analgesia, bem como auxiliando o processo de reparo tecidual (ARJMAND et al., 2021).

O LASER (*Light Amplification of Emission of Radiation*) tem efeitos inibitórios e excitatórios. A radiação concentrada pode produzir uma saída de energia de até a 500 mW para estimular mecanismos fotobiológicos, nomeadamente, bioestimulação e ação anti-inflamatória (KUSHIBIKI; ISHIHARA, 2017).

Rice (2016) afirma que os exercícios terapêuticos são utilizados como método para o controle da dor, pois foi observado que seus efeitos podem influenciar na percepção dolorosa em indivíduos com dor crônica promovendo uma redução da sensibilidade dolorosa ocasionando hipoalgesia.

Mee-Inta, Zhao e Kuo (2019) sugerem que os exercícios terapêuticos têm a capacidade de alterar a composição do microbioma intestinal, que afeta tanto a sensibilização periférica quanto a central, incluindo a ativação microglial no Sistema Nervoso Central (SNC). Mesmo que alguns mecanismos estejam sendo elucidados, deve-se enfatizar que o exercício terapêutico representa uma forte estratégia natural anti-inflamatória para melhorar a função cerebral.

Este trabalho teve como justificativa a necessidade de desenvolver novos protocolos com o uso do laserterapia e exercício terapêutico, para o manejo da dor neuropática.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi apontar a eficácia do tratamento clínico do *LASER* e do exercício resistido em um modelo experimental de dor neuropática.

2.REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Dor

A dor é considerada uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial. Pode ser classificada em aguda, até seis semanas, subaguda, de seis a doze e crônica acima de doze semanas. Fisiologicamente é classificada em: dor nociceptiva, neuropática e nociplástica (GIBBONS, 2019).

A dor é uma das causas mais frequentes para os pacientes buscarem cuidados médicos. É um sintoma subjetivo que pode ser mensurado por meio de seus vários domínios, como intensidade, qualidade, localização e duração (KOSEK, 2016).

Essas características, associadas às demais informações da história clínica, o exame físico geral, neurológico, examinando detalhadamente a sensibilidade, são critérios utilizados para a diferenciação dos tipos de dor (FINNERUP et al., 2016).

Ao longo das últimas décadas, houve um aumento substancial da dor musculoesquelética. Tornou-se claro que a maioria dos casos é caracterizada por alterações no processamento do sistema nervoso central (RUDD *et al.*, 2016).

Perrot *et al.* (2019) afirmam que a estrutura biopsicossocial na dor é multifatorial. No entanto, as respectivas contribuições dos vários fatores podem diferir entre as diferentes síndromes. Essas distinções são importantes para epidemiologia, clínica e por razões econômicas. Algumas vezes não se consegue umnexo causal, o que não invalida o seu diagnóstico e sua existência. As dores crônicas permitem discussões conceituais da medicina clássica, havendo a necessidade de argumentações que fogem do modelo dito biomédico clássico, com implicações filosóficas, sociais e emocionais, daí o emprego do modelo biopsicossocial.

2.2 DOR NEUROPÁTICA

Dor originada de lesão ou doença que afeta as vias somatossensoriais aferentes, manifestando-se com vários sintomas, sendo os mais comuns a dor contínua em queimação, a dor em choque e a alodinia mecânica. (JENSEN *et al.*, 2011). Acontece devido às alterações periféricas e centrais nos sistemas nociceptivos induzidas pela lesão e não pela lesão em si. (TRUINI; CRUCCU, 2016).

BOUHASIRA (2018) pontua que a nova definição de dor neuropática não é completamente desprovida de ambiguidade. Ele enfatiza a importância da lesão neurológica. No entanto, se a presença de uma lesão neurológica pode ser considerada uma condição necessária, definitivamente não é uma condição suficiente para o desenvolvimento de dor neuropática, que ocorre apenas em uma minoria dos pacientes com lesão periférica ou central, qualquer que seja sua etiologia.

Não há padrão-ouro ou conjunto específico de métodos ou biomarcadores que possam documentar a dor neuropática. Certas condições de dor neuropática como neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e dor central pós-AVC podem representar problemas de diagnóstico, mas a causa subjacente é óbvia. Para certas condições mistas, pode ser ainda mais difícil delinear os limites da dor neuropática e não neuropática. Desta forma há uma certa limitação para um sistema de classificação neuropática. (FINNERUP *et al.* 2016).

Diferentes escalas e questionários têm sido desenvolvidos ao longo dos anos em um tentar demonstrar características discriminativas entre estados de dor neuropática e não neuropática (TREED, 2019).

A DN pode ser classificada como espontânea (em queimação, aperto e pressão) e provocada (em fisgada e choque) por meio da escovação da pele, por pressão e por estímulo térmico, como o frio. A hiperalgesia, aumento da resposta a um estímulo normalmente doloroso, pode ser frequentemente observada. Pacientes com DN também se queixam de sintomas parestésicos e disestésicos, como formigamento, fisgadas e agulhadas (TRUINI, 2016).

A dor neuropática é classificada como dor neuropática periférica e central com base na localização da lesão ou doença no sistema nervoso somatossensorial periférico ou central. Dentro de cada uma dessas categorias, a dor é classificada em diferentes condições de dor neuropática com base na doença subjacente (FIGURA 1), (SCHOLZ, 2019).

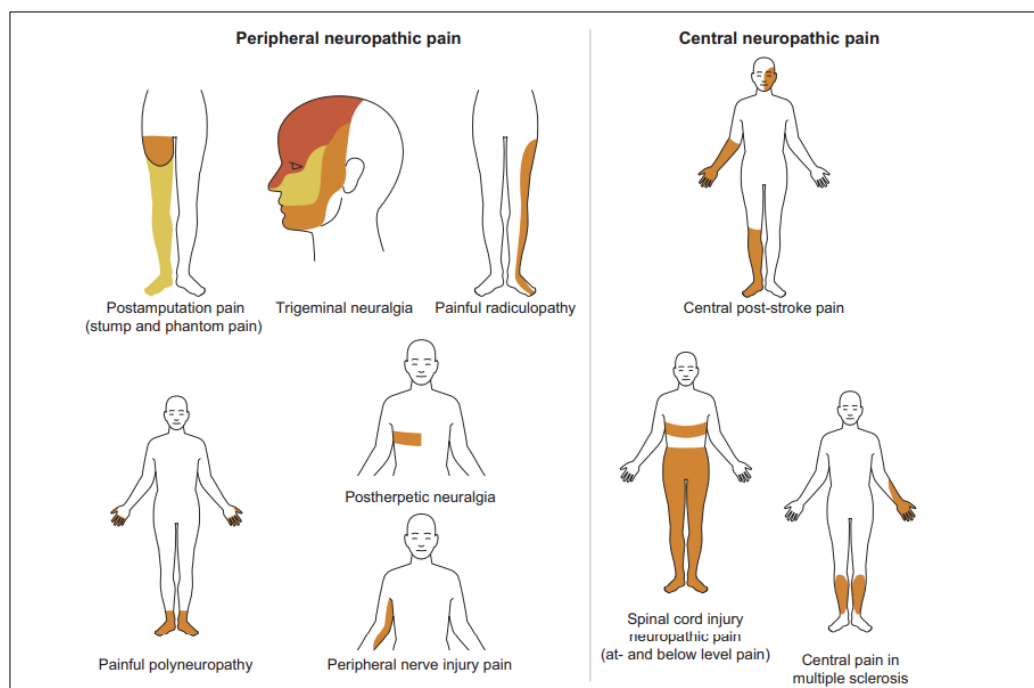


Figura 1: Classificação de dor neuropática e exemplos da distribuição anatômica e anormalidades sensoriais. Fonte: (SCHOLZ, 2019).

A Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP) afirma que a dor e nocicepção são fenômenos diferentes. A nocicepção é uma resposta do sistema

nervoso ao estímulo nocivo, enquanto a dor é uma resposta subjetiva e modificada pelas experiências de vida do indivíduo. A IASP ainda afirma que, a fisiopatologia da dor pode ser nociceptiva, neuropática e nociplástica (DESANTANA et al., 2020)

Alodinia e hiperalgesia são sintomas característicos da DN. A primeira refere-se a resposta dolorosa a um estímulo não nocivo, enquanto a hiperalgesia se caracteriza por resposta nociceptiva exagerada a um estímulo nocivo. A sensibilização periférica e central mal adaptativa contribuem para a geração e manutenção do quadro doloroso (JENSEN; FINNERUP, 2014).

Jacob (2017) demonstra a classificação a DN de acordo com sua localização, sua distribuição sua etiologia e seus mecanismos fisiopatológicos (QUADRO 1):

Quadro 1 - Classificação da dor neuropática

Localização	Central: medula espinal, tronco cerebral, tálamo
Distribuição	Periférica: nervo, plexo, gânglio da raiz dorsal Localizada e difusa
Etiologia	Trauma Isquemia, hemorragia Inflamação Neurotoxicidade Neurodegeneração Paraneoplásica Metabólica Déficit vitamínico Câncer
Mecanismo fisiopatológico	Descarga ectópica Perda da inibição Sensibilização periférica Sensibilização central

Fonte: Adaptado de Jacob e Jacob (2017).

Os sintomas mais comuns são dores espontâneas (surgem sem estímulo) ou evocadas (respostas anormais aos estímulos). A dor espontânea pode ser contínua ou paroxística. A dor contínua, geralmente descrita nos tecidos cutâneos superficiais

ou profundos, manifesta-se como queimação, agulhada, ardência quando superficial ou surda, e câibra quando afeta os tecidos cutâneos profundos (JACOBSEN-TEIXEIRA; ZAKA, 2020).

Os dados epidemiológicos da DN são particularmente difíceis, devido à diversidade de entidades clínicas relacionadas ao estudo. No entanto, a validação de uma série de ferramentas de avaliação para a identificação da dor com características neuropáticas (JENSEN, 2014), tem facilitado os estudos epidemiológicos que estimam a prevalência de dor neuropática em torno de 7% a 8% da população mundial (BOUHASSIRA et al., 2018).

A dor neuropática afeta de 6% a 8% da população e é causada por lesão ou doença que atinge os tecidos corporais e compromete o sistema somatossensorial, por exemplo: neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e dor de membro fantasma. A dor neuropática é relatada por pacientes como queimação, parestesia, dormência ou hipersensibilidade (DUNNE et al., 2018).

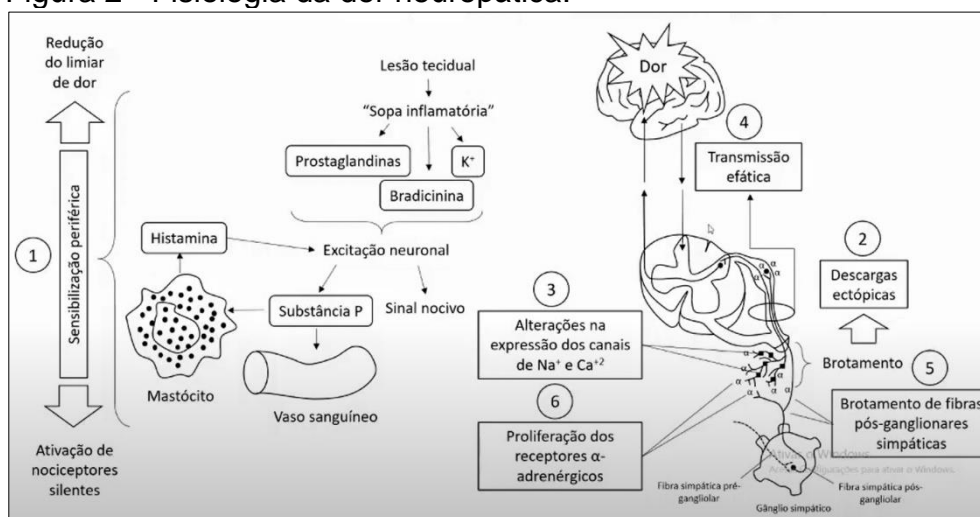
Segundo Garcia (2010), Na América Latina, a DN afeta 2% da população, sendo que 15 de cada 100 pacientes procuram auxílio médico com sintomatologia dolorosa. Na prática diária, os casos mais comuns encontrados nesta região foram lombalgia com componente neuropático, neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, e DN como uma complicação pós-operatória.

No Brasil não existem dados exatos sobre a prevalência dessa dor entre os brasileiros. A epidemiologia é um instrumento clínico importante na avaliação de estratégias de gestão e prevenção para a DN, porém existe falta de informações precisas disponíveis, pois em certo sentido a DN descreve um sintoma ou um mecanismo, em vez de uma doença específica (SMITH, 2012).

Um fator que interfere com o estudo da prevalência da DN é o método usado para fazer seu diagnóstico. Atualmente são usados vários critérios, e os instrumentos mais usados têm sido os questionários DN4 e especialmente o *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Score (S-LANSS)* que visam identificar a dor de origem neuropática predominantemente, como distinta da dor nociceptiva, sem a necessidade de exame clínico (MACEDO, 2007).

Na ocorrência de lesão das estruturas do Sistema Nervoso Periférico (SNP), há modificação dos nociceptores, e potenciais ectópicos surgem ao longo das fibras dos troncos nervosos, nas raízes nervosas e nos gânglios sensitivos aferentes do SNP. Na fase aguda, citocinas pró-inflamatórias (TNF; IL-1 e IL-6) e fatores de crescimento liberados pelos macrófagos, células de Schwann e de glia geram hipersensibilidade e atividade neural aberrante espontânea a uma variedade de estímulos (mecânicos, isquemia tecidual, adrenalina, noradrenalina, prostanoídes e citocinas) (FIGURA 3) (INOUE; TSUDA, 2009).

Figura 2 - Fisiologia da dor neuropática.



Fonte: Willian de Oliveira Caixeta (2021)

A alteração das células da glia ativa citocinas pró-inflamatórias nociceptivas como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina-1 β (IL-1 β) e a interleucina-33 (IL-33) que são liberadas e por sua vez ativam e/ou sensibilizam neurônios nociceptivos na medula espinhal, contribuindo para o surgimento da dor neuropática (MILLIGAN; WATKINS, 2009; MALEK *et al.*, 2015; LONGHI-BALBINOT *et al.*, 2016).

Segundo Baron, Blinder e Wasner (2010), os cotos proximais dos axônios seccionados se degeneram, assim como a bainha de mielina. A seguir, grupos de axônios emergem e, sob condições adequadas, alcançam as terminações nervosas dos tecidos. A membrana celular dos troncos nervosos apresenta canais latentes de

cálcio gerando dor. Quando esse crescimento é bloqueado, formam-se os neuromas que juntamente com as modificações nos núcleos dos neurônios dos gânglios sensitivos aumentam a atividade neuronal espontânea.

As unidades neuronais do Corno Posterior da Medula (CPME) passam a reagir também a estímulos de baixa intensidade, fenômeno esse relacionado ao mecanismo de brotamento devido ao aumento da distribuição espacial das terminações dos aferentes, com conseqüente aumento dos campos receptivos nos neurônios do CPME e hiperatividade neuronal. Além disso, ocorre aumento da expressão dos canais de íons de sódio e cálcio que induz descargas ectópicas nesses neurônios, promovendo a ativação dos receptores dos neurônios da haste dorsal central, inicialmente do receptor de AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazo-lepropiónico) (TREED *et al.*, 2008).

Segundo Woolf (2011), os receptores de AMPA ativados promovem uma despolarização e permitem eliminar o bloqueio exercido pelo magnésio sobre o canal de íons do receptor de NMDA (N-metil-D-Aspartato), ocasionando a entrada de íons de cálcio nos neurônios. A estimulação contínua dos receptores de NMDA nos neurônios do CPME produz a conhecida sensibilização central.

Assim, alterações nos canais iônicos, receptores e sinapses nervosas, bem como na distribuição de neurotransmissores e neuromediadores, permitem que os neurônios periféricos e centrais atinjam o limiar de despolarização de forma precoce, gerando descargas ectópicas que se amplificam e ativam células vizinhas, caracterizando a dor crônica (KRAYCHETE; CALASANS; VALENTE, 2006).

2.3 MECANISMO OXIDATIVO E DOR NEUROPÁTICA

A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos culminou no desenvolvimento de mecanismos de defesa antioxidante. Estes têm o objetivo de limitar os níveis intracelulares de tais espécies reativas e controlar a ocorrência de danos decorrentes (SHAMI e MOREIRA, 2004).

A instalação do processo de estresse oxidativo decorre da existência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da geração excessiva de radicais livres. Tal processo conduz à oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos. A cronicidade do processo em questão tem relevantes implicações sobre o processo etiológico de numerosas enfermidades crônicas não transmissíveis, entre elas a aterosclerose, diabetes, obesidade, transtornos neurodegenerativos e câncer (GREEN et al., 2004).

A toxicidade oxidativa é o principal fator da perda neuronal nas doenças neurodegenerativas. Nos nociceptores periféricos, as substâncias reativas ao oxigênio (ROS) modulam atividade dos canais de sódio, que aumentam a atividade nos nociceptores, como na dor neuropática aguda (KRISHNAN et al., 2005; LAI et al., 2005).

O desequilíbrio entre a produção e as manifestações de substâncias reativas do oxigênio e/ou nitrogênio (hidroxil ($\text{HO}\cdot$), ânion superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e óxido nítrico (NO)) e a capacidade de defesa antioxidante do sistema biológico de detoxificar danos causados pelos radicais livres é denominado de estresse oxidativo (OLIVEIRA; SCHOFFN, 2010).

Antioxidantes são compostos que previnem substâncias químicas e biológicas dos danos oxidativos produzidos pelas substâncias reativas ao oxigênio (ROS). Nos processos inflamatórios e isquêmicos essas substâncias são produzidas em excesso como isso o organismo lança mão do sistema antioxidante endógeno ou ainda do exógeno. O endógeno inclui defesas enzimáticas como superóxido dismutase (SOD) que catalisa a desmutação do $\text{O}_2\cdot^-$, convertendo-o em H_2O_2 , que é menos reativo e pode ser degradado por outras enzimas, catalase (CAT) que catalisa a água e oxigênio para formação de H_2O_2 e a glutathiona peroxidase (GPx) que catalisa a redução do H_2O_2 e peróxidos orgânicos para o seu álcool correspondente, sendo que a glutathiona opera em ciclos entre a sua forma oxidada e a sua forma reduzida. (PIETTA, 2000).

2.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O Grupo de Interesse Especial em Dor Neuropática (NeuPSIG) da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) publicou recomendações para o tratamento da dor neuropática. Medicamentos como antidepressivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (duloxetina e venlafaxina), são recomendados como medicamentos de primeira linha. Medicamentos como adesivos de capsaicina a 8%, adesivos de lidocaína e injeções subcutâneas de toxina botulínica tipo A apenas para dor neuropática periférica possuem recomendação fraca (FINNERUP et al., 2015).

Há também recomendação para o uso de tramadol e opioides. (ATTA e BOUHASSIRA, 2019). Bloqueadores dos canais de sódio como carbamazepina, lacosamida e lamotrigina (DE GREEF, 2019). Já a carbamazepina e oxcarbazepina são tratamentos de primeira linha recomendados para neuralgia do trigêmeo. Apesar de a evidência da eficácia de medicamentos com diferentes mecanismos, os tamanhos de efeito são pequenos e os tratamentos são frequentemente associados com efeitos colaterais, e muitos pacientes não obterão alívio da dor em doses toleradas (ZAKRZEWSKA; LINSKE, 2014).

Attal (2010) demonstra que o tratamento farmacológico da dor neuropática requer uma abordagem interdisciplinar, voltada para o tratamento farmacológico. Os grupos Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG), International Association for the Study of Pain (IASP) e a European Federation of Neurological Societies (EFNS) propõem um tratamento farmacológico de forma gradativa (QUADRO 2):

Quadro 2 - Tratamento farmacológico da dor neuropática

Antidepressivos	Antidepressivos tricíclico (ATC), aminoácidos secundários.	Nortriptilina
		Desipramina
		Amitriptilina
	Inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina	Duloxetina
Anticonvulsivantes	Ligandos $\alpha 2$ - δ do canal de cálcio	Gabapentina
		Pregabalina
Analgésico local	Amina do tipo amida	Lidocaína

Opióides fortes	Morfina	
	Oxicodona	
	Metadona	
	Fentanil	
Opióides fracos	Tramadol	
Antidepressivos	Inibidores da recaptação de dopamina e noradrenalina (IRDN).	Bupropiona
	Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRS).	Citalopram
		Paroxetina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	
	Lamotrigina	
	Oxcarbazepina	
	Topiramato	
	Ácido valproico	

Fonte: ATTAI *et al.* (2010)

Entre os anticonvulsivantes a gabapentina apresenta eficácia e tolerabilidade, contudo, produz efeitos adversos dependendo da dose. Está relacionada com a GABA, um neurotransmissor modulador da dor que atravessa a barreira hematoencefálica, ligando-se aos canais de cálcio de voltagem dependentes, diminuindo a liberação de glutamato, noradrenalina e substância P, por diminuição do influxo de cálcio para as células (DWORKIN *et al.*, 2010).

2.5 PCR E DOR NEUROPÁTICA

A inflamação aguda e crônica está tipicamente associada a elevações dramáticas nas proteínas de fase aguda, incluindo a proteína C Reativa (PCR). Este último pode ser detectado em níveis até 10.000 vezes maiores do que controles, e este é amplamente utilizado como um biomarcador de inflamação e gravidade da

doença (por exemplo, em síndromes cardiovasculares, diabetes tipo 2, pancreatite, meningite, colecistite) e prognóstico (SPROSTON; ASHWORTH, 2018).

A PCR pode ser modificada pelo ácido hipocloroso oxidante gerado pela enzima heme mieloperoxidase (DAVIES e HAWKINS, 2020) com o nível deste último fortemente associado ao dano tecidual e doença não sendo apenas um marcador, mas também um condutor de inflamação, tendo função, sinalização e efeitos pró-inflamatórios, podendo servir como biomarcador para infecções induzidas por inflamação. (SPROSTON et al., 2018).

Dor e outros sintomas, como anorexia, fadiga, sonolência, depressão, ansiedade e delírio, têm sido frequentemente detectados em condições que ocorre uma resposta inflamatória sistêmica. Anorexia e fadiga também são observadas em pacientes com taxa de PCR elevada (PAULSEN, et al., 2017).

A sonolência e delirium aumenta significativamente à medida que os níveis de PCR se tornaram mais altos. Além disso, há correlação dos níveis de PCR e dor em pacientes com câncer (AMANO, et al., 2020) e ainda pode servir como indicador de inflamação em pacientes com cialgia (UHER; BOB, 2013).

2.6 HEMOGRAMA

O hemograma é a semiologia das células do sangue, sendo o exame complementar mais requerido nas consultas, fazendo parte de todas as revisões de saúde. É indispensável no controle evolutivo das doenças infecciosas, das doenças crônicas em geral, das emergências médicas, cirúrgicas e traumatológicas, no acompanhamento da quimioterapia, relacionando com toda a Patologia (FAILACE, 2009).

Entende-se que um organismo, com as contagens normais, é capaz de produzir e destruir as células do sangue em perfeito equilíbrio, mantendo a quantidade e a qualidade das células em circulação. Esse processo evita infecções e sangramentos e garante o fornecimento adequado de oxigênio às células. De modo complexo, vários

fatores podem interferir nesse equilíbrio, diminuindo a produção ou aumentando a destruição de eritrócitos, causando anemias. Fatores genéticos e nutricionais, entre outros, interferem na síntese de hemoglobina, ocasionando, igualmente, anemias. Estas, portanto, são importantes indicadores de vários tipos de processos patológicos (MATOS, 2012).

O hemograma é econômico e facilmente disponível para avaliação de complicações hematológicas (por exemplo, anemia, leucocitose e trombocitopenia) em pacientes críticos (JUNARE et al., 2021).

Complicações hematológicas também foram identificadas como fatores prognósticos de mortalidade para várias doenças críticas, incluindo o infarto agudo do miocárdio, endocardite infecciosa, exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica, lesão renal aguda, acidente vascular cerebral isquêmico agudo e pneumonia adquirida na comunidade (LIBERSKI et al., 2020).

Exceto para o número de células sanguíneas diferentes, o hemograma também fornece vários índices derivados do hemograma, como razão de neutrófilos para linfócitos, razão de linfócitos para monócitos e razão de plaquetas para linfócitos. Tais índices são considerados marcadores de inflamação sistêmica e são preditores objetivos de resultados prejudiciais de choque séptico, tratamento de câncer e endarterectomia (GUNALDI et al., 2015).

1.1 LASERTERAPIA

A terapia com *LASER* (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) de baixa intensidade tornou-se uma das modalidades para o tratamento de várias formas de dor musculoesquelética devido seu método não invasivo. Clinicamente suprime a dor e inflamação, estimula a cicatrização e reparação e melhora da circulação sanguínea (RAYEHANI et al., 2017).

Porém há vários tipos de *LASERS*, que se classificam quanto a sua potência e a partir disso podemos definir seu campo de aplicações, que podem ser industriais, comerciais e médicas. Aqueles inicialmente classificados como de baixa potência são os industriais e comerciais, de luz vermelha visível, utilizados como reprodutores e leitores de CDs e código de barra (VEÇOSO, 1993).

O de média potência, consiste nos *LASERS* terapêuticos que são utilizados para realização de tratamentos, como por exemplo o de Helio-Neônico (He -NE). E o de alta potência, exemplo do *LASER* cirúrgico de CO₂ (radiação absorvida pela água, gerando evaporação) e de Argônio (sua radiação é absorvida pela hemoglobina, destruindo os vasos sanguíneos) com o objetivo de substituir os bisturis metálicos e para tratamento de tumores e remoção de tatuagens. (KITCHEN, 2003).

A laserterapia baseia-se no tratamento por meio da luz, que penetra na pele e atinge receptores específicos, estimulando uma resposta para cada tipo de lesão e/ou sintomas. Essa terapia tem como principais efeitos promover a liberação de histamina, serotonina, bradicinina e de prostaglandinas, além de produzir modificação da ação enzimática, favorecendo a regeneração tecidual e redução da dor. O *LASER* de baixa potência tem sido amplamente aplicado no tratamento de dores musculares e processos inflamatórios, já que promove mudança no estado REDOX celular diante das espécies reativas de oxigênio (CHOW et al., 2009).

Este tratamento leva à emissão de fótons que atingem as mitocôndrias e as membranas celulares de fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais, permitindo a absorção da energia luminosa pelos cromóforos celulares e convertendo em energia cinética química no interior da célula). Desta forma a laserterapia ganha destaque na literatura em torno das discussões sobre o controle de diversos tipos de dor, com grande ênfase para a neuropática (MASOUMIPOO et al., 2014).

Andrade (2016) destaca a utilização da laserterapia de baixa intensidade no controle da dor neuropática a partir de uma revisão sistemática em que os autores relatam a utilização de lasers na faixa do infravermelho como o mais utilizado para o controle desse tipo de dor, afirmando ainda em seu estudo que fluência muito baixa podem não promover analgesia significativa, reforçando a ideia de que falta detalhamento dos parâmetros utilizados nos estudos.

O *LASER* consiste na emissão de luz vermelha não térmica ou infravermelha com comprimento de onda de 600-1000 nanômetros que pode afetar processos celulares, incluindo a atividade mitocondrial, proliferação, diferenciação, morte celular, produção de trifosfato de adenosina (ATP) e síntese de DNA (STRÜBING ET AL., 2021).

O *LASER* pode produzir uma saída de energia de até a 500 mW através de radiação concentrada para estimular mecanismos fotobiológicos, chamada de bioestimulação (morfodiferenciação, proliferação celular, neoformação tecidual, revascularização, redução do edema, maior regeneração celular, aumento da micro-circulação local e permeabilidade vascular) e ação anti-inflamatória (OATES et al., 2017). Este tipo de terapia pode penetrar nas camadas superficiais do tecido sem gerar qualquer sensação de aquecimento durante o tratamento (NADHRENN et al., 2019).

A laserterapia é usada como uma abordagem de tratamento em uma variedade de doenças (BAEK et al., 2017). Um dos efeitos importantes da radiação é a inibição da apoptose e regulação da viabilidade celular (MOKMELI; VETRICI, 2020).

Segundo Luís (2013), a potência de uma unidade é expressa em miliwatts (mW) ou milésimos de um watt. Os lasers mais utilizados são de Hélio Neônio (He-Ne), Arseneto de Gálio (AsGa), e diodo (GaAlAs e InGaAlP). Para tratamentos de feridas superficiais, o laser com meio ativo de He-Ne é o mais eficaz. Já os lasers infravermelhos são mais indicados na penetração de tecidos mais profundos, como o músculo esquelético.

A Associação Mundial de Laserterapia (WALT) recomenda que as densidades de energia utilizadas para o tratamento de lesões musculares contenham os parâmetros entre 2 e 4J, com comprimentos de onda no espectro infravermelho. As técnicas de aplicação são: pontual, contato direto com a pele, contato indireto com a pele, na borda da lesão (BJORDAL e WALT, 2013).

A radiação a *LASER* de baixa potência suprime a resposta inflamatória e ao mesmo tempo estimula a atividade antioxidante. Foi revelado que a inibe fator nuclear kappa B (NF-κB), o principal agente inflamatório do fator de transcrição e as vias de sinalização relacionadas com citocinas inflamatórias. A laserterapia reduz o estresse

oxidativo inibindo produção de espécies de oxigênio e induzindo formas de óxido nítrico (OJAGH, 2014).

Além disso, a radiação a *LASER* de baixa intensidade aumenta a produção e liberação de pequenas moléculas de fatores de crescimento, incluindo TGF- β , derivados de fator neurotrófico cerebral (BDNF), fatores de ativação plaquetária e fator neurotrófico derivado da glia (THUNSHELLE E HAMBLIN, 2016).

O *LASER* estimula a cadeia mitocondrial, especificamente o citocromo C, aumentando a taxa de transporte de elétrons mitocondriais. Além de causar a fotólise do ácido nítrico e complexo de óxido, um supressor da citocromo c oxidase, há mudanças na síntese de Adenosina Trifosfato (ATP) promovendo o aumento da matriz extracelular e produção de fator de crescimento, reduzindo o estresse oxidativo e ativando vias anti-inflamatórias e anti-apoptóticas, resultando no alívio da dor (NAMPO ET AL., 2016).

1.2 EXERCÍCIO TERAPÊUTICOS

A cinesioterapia é o uso do movimento ou exercício como forma de tratamento. É uma técnica que se baseia nos conhecimentos de anatomia, fisiologia e biomecânica, a fim de proporcionar ao paciente um melhor e mais eficaz trabalho de prevenção, cura e reabilitação. O exercício terapêutico tem como objetivo manter, corrigir e/ou recuperar uma determinada função, ou seja, restaurar a função normal de corpo ou manter o bem-estar (LINO, 2016).

Sua principal finalidade é a manutenção ou desenvolvimento do movimento livre para a sua função, e seus efeitos baseiam-se no desenvolvimento, melhora, restauração e manutenção da força, da resistência à fadiga, da mobilidade e flexibilidade, do relaxamento e da coordenação motora (BASTOS, 2017).

A indicação a cinesioterapia é bastante criteriosa, necessita de avaliação para traçar objetivos e estratégias, além de reavaliações frequentes, visando a atualização junto a progressão do paciente e em consequência da necessidade de correções ao

programa inicial até atingir o potencial de recuperação esperado (RIVOREDO e MEIJA, 2016).

A Cinesioterapia é classificada em passiva e ativa. Na passiva, o fisioterapeuta realiza o movimento, sem a ajuda do paciente, ou seja, o paciente apresenta zero grau de força muscular, sendo considerado clinicamente como plégico. Na cinesioterapia ativa, o paciente apresenta o controle voluntário do movimento. A cinesioterapia ativa subdivide-se em três tipos de exercício terapêutico: exercício ativo-assistido, exercício ativo livre e exercício ativo resistido (KISNER; COLBY, 2016).

O exercício ativo assistido é quando o paciente não apresenta força suficiente para vencer a ação da gravidade. O exercício ativo livre é quando o paciente tem força suficiente para vencer a força da gravidade e no exercício resistido o paciente apresenta força suficiente para vencer além da força da gravidade, uma resistência externa (KISNER; COLBY, 2016).

O efeito analgésico do exercício terapêuticos não é observado apenas no músculos, mas também em pequena magnitude em músculos não exercitados, o que sugeriria que no exercício induzido a hipotalgesia pode ser impulsionada por mecanismos locais e sistêmicos (KOLTYN et al., 2014).

A magnitude da hipotalgesia induzida pelo exercício parece ser afetada pela intensidade e duração do exercício. Mais pronunciadas respostas de hipotalgesia induzida por exercício foram observadas após exercício resistido de intensidade moderada a alta (por exemplo, > 75% máximo consumo de oxigênio) em comparação com um exercício de baixa intensidade (por exemplo, < 50% consumo máximo de oxigênio) (VAEGTER, HANDBERG, & GRAVEN-NIELSEN, 2014).

A analgesia induzida pelo exercício é caracterizada por uma diminuição na sensibilidade a estímulos dolorosos, com duração variável, próxima a menor ou igual a 30 minutos após uma única sessão de exercício. Esta analgesia induzida é quantificada pela aplicação de um estímulo doloroso ao corpo antes e depois de uma dose definida de exercício e medindo alterações na sensibilidade à dor, como aumento dos limiares de dor ou diminuição da intensidade da dor para um estímulo doloroso padronizado (NIJS, 2019).

Hipoalgesia induzida por exercício tem sido usada para avaliar modulação da dor em humanos. O exercício terapêutico produz um efeito hipoalgésico quando realizada em moderada e altas intensidades. Já o exercício resistido produz hipoalgesia induzida tanto em intensidade baixa quanto alta (GONÇALVES, 2019).

O exercício terapêutico aeróbico provoca de maneira mais consistente a analgesia em intensidades mais altas com o consumo de oxigênio de aproximadamente 70%, levando de forma generalizada, enquanto o exercício resistido pode levar a uma sensibilidade reduzida a dor perto do local da contração muscular e em locais remotos, distantes do músculo em contração (NIJS, 2019).

Para exercícios resistidos dinâmicos e isométricos, maior hipoalgesia induzida pelo exercício foram observadas não apenas com exercícios de maior intensidade (por exemplo, 80% da força de contração voluntária máxima), mas também com intensidades mais baixas realizadas até falha (por exemplo, 10% e 15% de redução de força do valor alvo) (MISRA, PARIS, ARCHER, & COOMBES, 2014).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Apontar os efeitos do tratamento clínico do *LASER* e do exercício terapêutico ativo resistido em um modelo experimental de dor neuropática.

3.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar os efeitos do *LASER* e do exercício terapêutico ativo resistido na dor espontânea pela escala de *mouse grimace scale*.
- Identificar os efeitos do *LASER* e do exercício terapêutico ativo resistido na dor espontânea pela deambulação forçada.
- Investigar os efeitos do *LASER* e do exercício terapêutico ativo resistido na distribuição de pesos sobre as patas traseira após indução de dor neuropática.
- Apontar os efeitos do *LASER* e do exercício terapêutico ativo resistido na nocicepção na presença de estímulo térmico.
- Avaliar o hemograma e a proteína c reativa nos grupos estudados.

4. METODOLOGIA

Tipo de estudo e aspectos éticos

Este estudo foi caracterizado como ensaio pré-clínico experimental, longitudinal, com divisão aleatória dos grupos de animais. Para realização dos procedimentos experimentais foram obedecidas as Normas Éticas da *International Association for Study of Pain* (IASP), que regulam experimentos realizados em animais (*Committee for Research and Ethical Issues of the IASP*, 1983). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso em Animais/UFMA sob o número **23115.037459/2019-95**. Somente animais com aspecto sadio foram utilizados na pesquisa.

4.1 Período e local de estudo

Estudo realizado entre 1 de agosto e 30 de setembro de 2021, no ratário do laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação em Farmacologia/DCF/UFMA.

4.2 Amostra

Foram utilizados neste estudo 24 ratos da linhagem Wistar, espécie *Rattus Norvegicus albinus*, adultos, machos com peso médio 200-300g. Os animais foram mantidos sob condições controladas de luz (ciclo claro/escuro de 12 horas) a uma temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e umidade de ar 40 a 60% e alimentados com ração comercial da marca Labina® e água *ad libitum*.

4.3 Instrumento de coleta e avaliação de dados

4.3 Procedimentos experimentais:

Os animais foram divididos nos seguintes grupos experimentais, cada um composto por seis animais.

- Grupo *SHAM* (n=6): animais que sofreram a incisão dos tecidos até a visualização do nervo ciático, sem compressão.
- Grupo Intervenção: animais em que o nervo ciático foi isolado e no seu tronco comum, foi realizada compressão por dispositivo desenvolvido no LEED UFMA sob patente **BR 10 2017 000325 6**, depositada em 06/01/2017. Este grupo foi dividido nos seguintes subgrupos:
 - a) Controle Positivo (n=6): animais que foram tratados com pregabalina (1mg/kg v.o) durante 28 dias.
 - b) Grupo *LASER* (n=6): animais que foram tratados através do *LASER* durante 28 dias
 - c) Grupo Exercício (n=6): animais que foram tratados através do exercício físico durante 28 dias.

4.4 Modelo experimental de cialgia

Os animais foram anestesiados com injeção intraperitoneal de cloridrato de cetamina 2,5% - (90 mg/kg) e cloridrato de xilazina 1,75% - (10mg/kg). Após a tricotomia, no local do procedimento. Logo após, foi feita incisão paralela às fibras do bíceps femoral da coxa direita do animal, expondo assim o nervo ciático. Seguindo o modelo descrito por Bennett e Xie (1988) e modificado por nosso grupo de estudo, que efetuou compressão do ciático da pata direita, com uma força média de 0,33kgfm, através de um aparato desenvolvido no nosso laboratório, com finalidade de induzir dor neuropática no trajeto do nervo ciático (**Patente – BR 10 2017 000325 6, depositada em: 06/01/2017**), em seguida foi feita a sutura por planos.

A força de compressão foi determinada pela percepção do pesquisador do movimento reflexo da pata lesionada à medida que a compressão era efetuada. Finalizando este procedimento, o local da incisão foi suturado com fio de nylon não absorvível e desinfetado com solução de rifamicina.

Os animais pertencentes ao grupo *SHAM* foram submetidos ao procedimento anestésico e de isolamento do nervo ciático, porém não receberam nenhuma compressão neste nervo.

4.5 Análise comportamental

4.5.1 Avaliação da Incapacidade funcional - Teste de *Weight Bearing*

Os animais foram colocados em uma câmara de vidro angulada e posicionados, de modo que cada pata traseira repousasse sobre plataformas diferentes. O peso exercido sobre cada pata traseira (mensurado em gramas) foi avaliado em um período de cinco segundos. A aferição final da distribuição do peso foi dada por uma média de três aferições. As alterações na distribuição do peso nas patas traseiras foram calculadas da seguinte maneira:

$$\text{Distribuição do peso (\%)} = \frac{\text{PPA}}{\text{PPA} + \text{PPC}} \times 100$$

Onde:

PPA é o peso da pata afetada;

PPC o peso da pata contralateral.

4.5.2 Avaliação da dor espontânea - Escala *Mouse Grimace Scale (MGS)*

A MGS tem se constituído um novo método para avaliar a dor espontânea em animais no laboratório através das mudanças nas expressões faciais (LANGFORD *et al.*, 2010; SOTOCINAL *et al.*, 2011; MATSUMIYA *et al.*, 2012; MILLER; LEACH, 2015; MILLER; LEACH, 2016; TUTTLE *et al.*, 2018).

Esse método foi baseado em um sistema de codificação de faces humanas (SOTOCINAL *et al.*, 2011) para a quantificação de dor não verbal em adultos (WILLIAMS, 2002) e neonatos (GRUNAU; CRAIG, 1987). Por exibirem expressões faciais similares aos estados emocionais em seres humanos, a MGS tem sido utilizada em animais (SOTOCINAL *et al.*, 2011). É considerada uma escala confiável, precisa e sensível em três espécies: humanos, ratos e camundongos (MATSUMIYA *et al.*, 2012), avaliando a dor espontânea (LANGFORD *et al.*, 2010). Para discriminar a sensação subjetiva de dor facial, se adotou os seguintes critérios de avaliação (SOTOCINAL *et al.*, 2011): dor ausente é igual a “0”; dor moderada é igual a “1” e dor intensa é igual a “2” através da identificação das mudanças dos olhos, mudanças na

protuberância do nariz/bochecha, mudanças nas orelhas e mudanças nos bigodes. O escore geral de dor facial foi dado pela soma da média dos escores dos dois avaliadores como descrito abaixo:

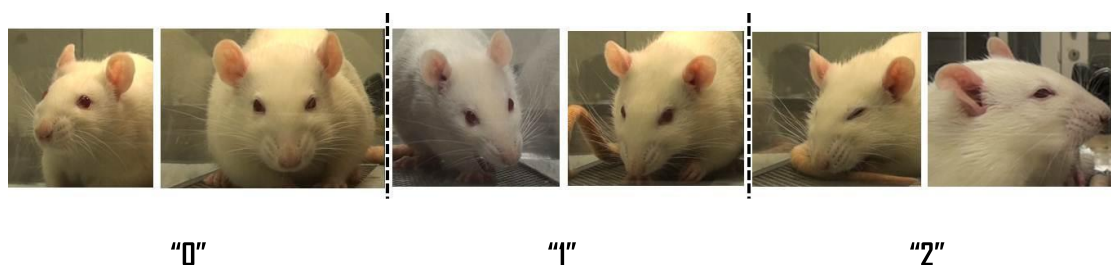
1. Mudança dos olhos: os ratos com dor exibem um estreitamento da área orbital, uma pálpebra firmemente fechada ou um aperto nos olhos. Como orientação, qualquer fechamento que reduza o tamanho do olho em mais da metade deve ser codificado como “2”, pela metade como “1” e olhos abertos “0”. Fotografias de ratos dormindo não devem ser tomadas e/ou codificadas (Figura 3).

Figura 3 - Avaliação subjetiva das mudanças dos olhos pela MGS em ratos



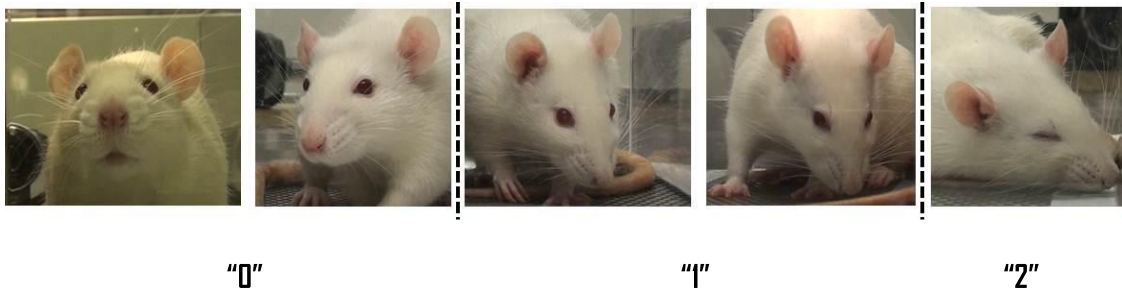
2. Mudanças na protuberância do nariz/bochecha: os ratos com dor exibem uma falta de protuberância no topo do nariz (isto é, um achatamento do nariz). Na condição “sem dor”, uma protuberância clara está presente na ponte do nariz. As bochechas também são arredondadas e levemente estufadas. Quando existe dor, a ponta do nariz se achata e se alonga, fazendo com que as bochechas do bigode achatem. (Figura 4).

Figura 4 - Avaliação subjetiva das mudanças de protuberância do nariz/bochecha pela MGS em ratos



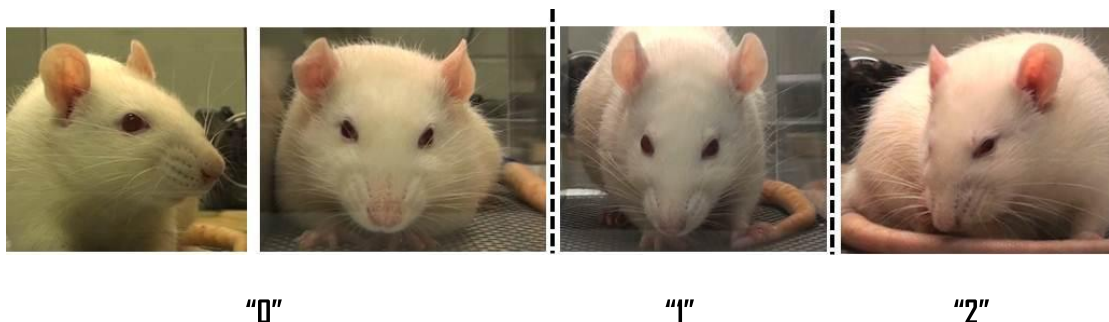
3. Mudanças nas orelhas: as orelhas dos ratos com dor tendem a dobrar, enrolar para dentro e são inclinadas para a frente. Em estados de dor acentuada, as orelhas são inclinadas para fora e são mantidas perto de 45 ° tanto do eixo perpendicular quanto do nariz. Como resultado, o espaço entre as orelhas pode parecer mais amplo em relação à linha de base. (Figura 5).

Figura 5 - Avaliação subjetiva das mudanças nas orelhas pela MGS em ratos.



3. Mudanças nos bigodes: os ratos com dor têm bigodes angulados para trás ao longo da cabeça. Na dor, o bigode é contraído, fazendo com que eles se agrupem e sejam direcionados para fora do rosto. Isso dá a aparência dos bigodes como “em pé”. Conforme os folículos se tornam tensos, os bigodes ficam mais próximos e são menos distintos (Figura 6).

Figura 6 - Avaliação subjetiva das mudanças nos bigodes pela MGS em ratos



Para evitar falsos positivos nos testes comportamentais, através do manejo de rotina (limpeza), pesquisa (administração de medicamentos), manipulação do animal e condições ambientais (temperatura, ruídos e iluminação) os ratos foram manipulados pelo dorso, pois o método padrão envolve muitas vezes sua coleta pela base da sua cauda, o que pode resultar em altos níveis de ansiedade e estresse nos

animais produzindo um aumento de intensidade dor no grupo estudado (MILLER; LEACH, 2016).

Outra precaução foi manter uma temperatura e iluminação na sala de avaliação a mais próxima possível do biotério setorial, assim como um ambiente silencioso permanecendo na sala somente dois avaliadores para os testes comportamentais.

4.5.3 Avaliação da Hiperalgisia térmica - Teste da Placa Quente

Sugerido por Woolf e Mc Donald (1944) tem como objetivo avaliar o tempo de reação do animal ao estímulo térmico. Sobre uma placa quente ($55\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1,0\text{ }^{\circ}\text{C}$), o animal foi colocado sob a placa até observar quanto tempo leva para manifestar uma resposta (lamber, morder, saltar ou levantar as patas). Alterações comportamentais indicam nocicepção, já que são respostas integradas supraespinhalmente (YAMAMOTO; NOZAKI-TAGUCHI; CHIBA, 2002).

4.5.4 - Avaliação da Alodinia Mecânica - Teste de Von Frey

Para realizar o teste de alodinia mecânica foram realizados testes com um analgesímetro digital (modelo *Insight*, São Paulo, Brasil), que consiste em um transdutor de pressão conectado a um contador digital de força expressa em gramas (g). O contato do transdutor de pressão com a pata dos animais foi realizado por meio de uma ponteira descartável de polipropileno com 0,5 mm de diâmetro adaptada ao aparelho (KALFF et al., 2010; VIVANCOS et al., 2004).

Para adaptação ao ambiente, os animais foram colocados em caixas de acrílico medindo 12 x 20 x 17cm, cujo assoalho consiste em uma rede de malha de 5mm², constituída de arame não maleável de 1mm de espessura, durante 15 minutos antes do experimento. Espelhos foram posicionados 25 cm abaixo das caixas de experimentação para facilitar a visualização da região plantar das patas dos animais.

O experimentador aplicou, por entre as malhas da rede, uma pressão linearmente crescente no centro da região plantar de pata do rato até o animal produzir uma resposta caracterizada como sacudida ("*flinch*") da pata estimulada. Os estímulos foram repetidos por até seis vezes, nas patas ipsilateral e contralateral, até o animal

apresentar três medidas similares de resposta “*flinch*” após a retirada da pata (KALFF et al., 2010; VIVANCOS et al., 2004).

O limiar nociceptivo de retirada da pata (LNRP) foi definido como o percentual de força para provocar uma suspensão ativa na pata ipsilateral afetada e foi determinado da seguinte maneira:

$$\text{LNRP (\%)} = \frac{\text{LNRPA}}{\text{LNRPA} + \text{LNRPC}} \times 100$$

Onde:

LNRP é o limiar nociceptivo de retirada da pata;

LNRPA é limiar nociceptivo de retirada da pata afetada;

LNRPC limiar nociceptivo de retirada da pata contralateral.

4.5.5 Avaliação da deambulação forçada - Teste de *Rota Rod*

Os animais foram colocados no rotarod (modelo IITC *Life Science*, Califórnia, Estados Unidos) na velocidade de 16 rpm por um período de 300 segundos. A utilização do membro afetado foi avaliada pela deambulação forçada. O uso da pata foi graduado em uma escala numérica que varia de 5 a 1, em que: 5= uso normal do membro; 4= claudicação leve; 3= claudicação grave; 2= intermitente desuso da pata afetada; 1= completo desuso da pata afetada (KALFF et al., 2010).

4.6 Análise bioquímica

4.6.1 Coleta de sangue do animal

Ao término do experimento, os animais foram anestesiados, após laparotomia, a artéria abdominal foi visualizada e puncionada com scalp nº 21 para a coleta do sangue. Para a separação do soro, o sangue coletado foi imediatamente incubado em banho-maria 37°C por 30 minutos e centrifugado a 3000 rotação por minuto (rpm) durante 10 minutos. O plasma foi separado na presença de EDTA a 10% e sobre centrifugação nas mesmas condições citadas anteriormente.

4.6.2 Hemograma

Para análise do hemograma foram verificados os valores do eritrograma (série vermelha) pela contagem de hemácias/eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, índices hematimétricos como, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e amplitude de distribuição das hemácias (ADA/RDW).

O leucograma (série branca) foi analisado por contagem total dos leucócitos e pela diferenciação celular em contagem de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos. Ainda, foram obtidos como contagens de plaquetas e proteína plasmática total (PPT) e, para cada parâmetro, foram expressos os valores da média e padrão desvio.

4.6.3 Determinação da Proteína C Reativa

A determinação qualitativa do nível Proteína C Reativa foi realizada a partir soro sanguíneo, utilizando kit de ELISA de acordo com o protocolo especificado pelo fabricante (*BIOSCIENCE, Inc. Science Center Drive, San Diego, CA-USA*).

4.7 LASERTERAPIA

Foi utilizado laserterapia infravermelha de baixa potência (*Therapy XT - DMC*) com comprimento de onda 808 Nm, potência útil do emissor de 100mW e densidade de energia de 4J/cm², com regime de irradiação contínua e o tempo de aplicação calculado pelo aparelho (40 segundos). Foram realizadas 14 aplicações durante 28 dias, sendo a primeira aplicação logo após o procedimento, a segunda aplicação 48 horas após a primeira aplicação.

As aplicações foram realizadas no terço médio da cicatriz ocasionada pela indução da DN, sendo disparado apenas uma vez sobre a área do nervo isquiático lesado da pata do lado direito.

4.8 EXERCÍCIO TERAPÊUTICO

Os animais foram tratados com um protocolo de exercício terapêutico do tipo ativo resistido que consistiu em subida de escada (1,1 × 0,18 m, 2cm de espaço entre os degraus da grade, 80° de inclinação, totalizando 24 degraus (HORNBERG; FARRAR, 2004). Foram quatro séries de quinze movimentos de subida com um aparato fixado em suas caudas com frascos cônicos com pesos (15% do peso do animal) presos a uma fita adesiva.

O protocolo proposto iniciou-se com a escolha da carga máxima do animal, a partir de 15% do peso corpóreo, foram acrescentados 30 g até a exaustão voluntária **durante** 28 dias de treinamento, com frequência de 2 dias alternados de descanso, sendo 4 séries de 15 repetições com 15 segundos de pausa, totalizando 10 sessões de treinamentos.

Determinada a resistência máxima, o protocolo de treinamento iniciou-se com 50%, 75%, 100% da resistência máxima do animal em cada uma das quatro sessões de treinamento. Em relação ao número de séries, período de descanso e a frequência do treinamento, assemelharam-se a um programa típico de treinamento de força em humanos e estão de acordo com o protocolo da *American College of Sports Medicine (ACSM)* (2002) em modelos da progressão do exercício da resistência em adultos saudáveis (KRAEMER *et al.*, 2002).

4.9 Análises Estatísticas

As comparações das médias de diferentes grupos experimentais foram realizadas com teste *t* de *Student* ou análise de variância univariada (*One-way ANOVA*), seguida pelo teste de *Tukey*. Na avaliação de duas fontes de variabilidade, foi utilizado análise de variância bivariada (*TWO-way – ANOVA*). O valor de $p < 0,05$ foi considerado como indicativo de significância e os dados obtidos foram analisados através do software *Graphpad Prism 8.4.2*.

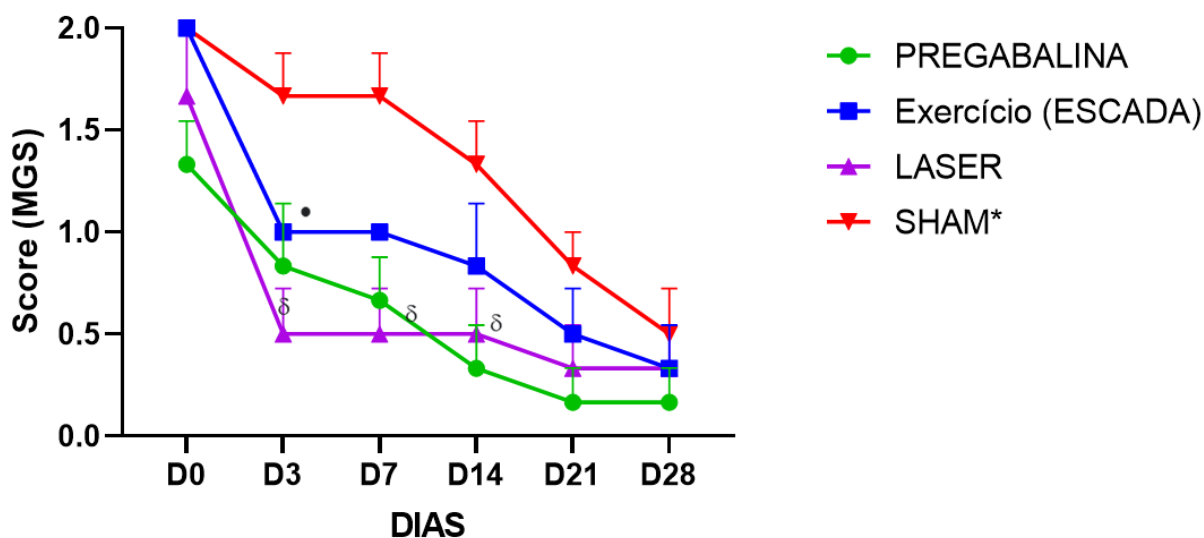
5. RESULTADOS

5.1 A avaliação da dor espontânea pela escala *Mouse Grimace Scale*

No terceiro dia após indução de dor neuropática foi possível observar uma diminuição de dor espontânea nos grupos LASER, exercício e pregabalina quando

comparados ao grupos salina, havendo diferença estatística entre os grupos laser e salina ($p=0,0045$) até o D14. O grupo tratado com exercício apresentou diferença estatisticamente significativa no D3 ($p<0,0001$) e no D7 ($p = 0,0152$) (Figura 7).

Figura 7 - Avaliação da dor espontânea pela escala de *Mouse Grimace Scale*.

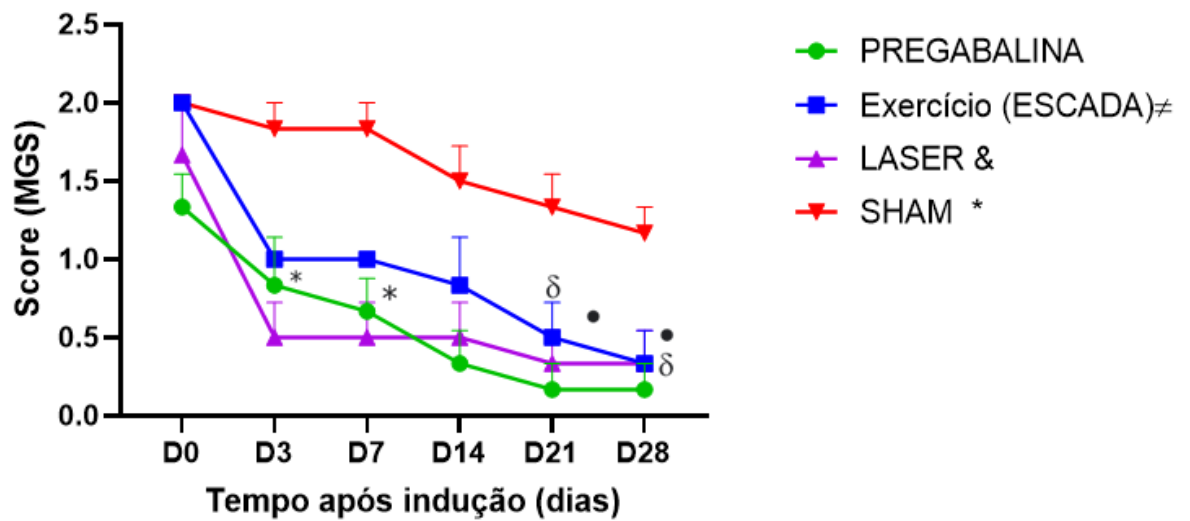


Os resultados foram expressos como média \pm erro médio padrão. Os símbolos * δ representam diferenças significativas dos grupos tratados com exercício (\bullet) laser (δ) e grupo pregabalina(*) comparado ao grupo salina.

5.2 Na avaliação da dor espontânea pela deambulação forçada (ROTARORD)

Após indução da dor neuropática, foi possível observar melhora da capacidade de deambulação forçada entre os grupos. O grupo tratado com pregabalina apresentou melhora estatisticamente significativa quando comparado ao grupo salina (valor médio de $p=0,0418$ até o D7, entretanto os grupos tratados com exercício terapêutico ativo resistido e laserterapia somente apresentaram melhora estatisticamente significativa a partir do vigésimo primeiro dia mantendo-se até o final do período de avaliação (Figura 8).

Figura 8 - Avaliação da dor espontânea pela deambulação forçada (ROTARORD)

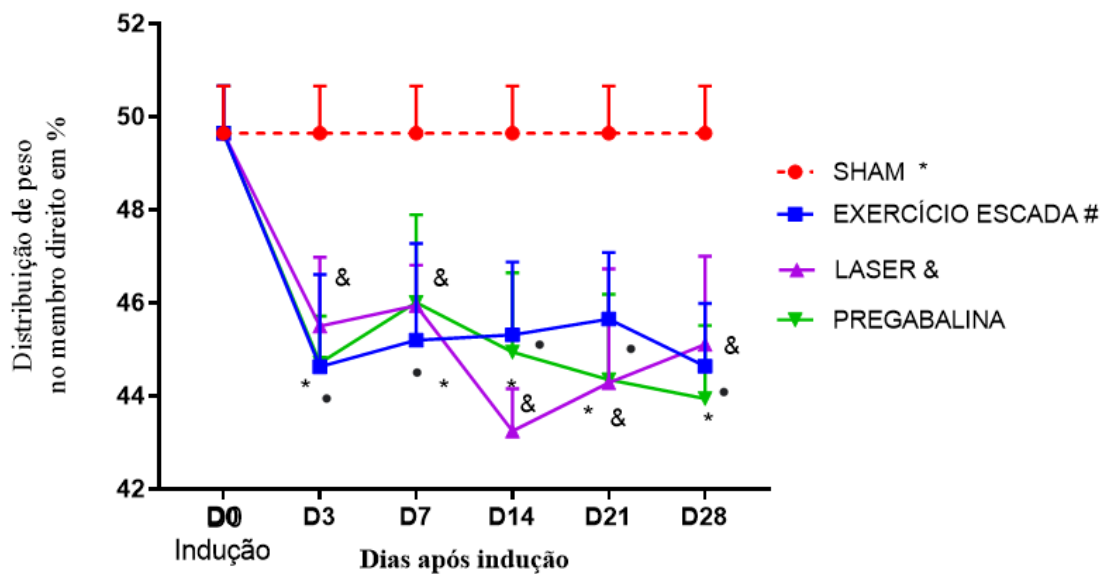


Os resultados foram expressos como média \pm erro médio padrão. Os símbolos * δ ● representam diferenças significativas dos grupos tratados com exercício (●) laser (δ) e grupo pregabalina(*) comparado ao grupo salina.

5.3 Avaliação da distribuição de pesos sobre as patas traseira (WEIGHT BEARING)

Após o terceiro dia de indução de dor neuropática, foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados quando comparados com o grupo salina. Essa diferença foi estatisticamente diferente desde o início do tratamento até o final, não havendo diferença entre os grupos tratados com laser e com exercício (Figura 9).

Figura 9 - Avaliação da distribuição de pesos sobre as patas traseiras (WEIGHT BEARING)

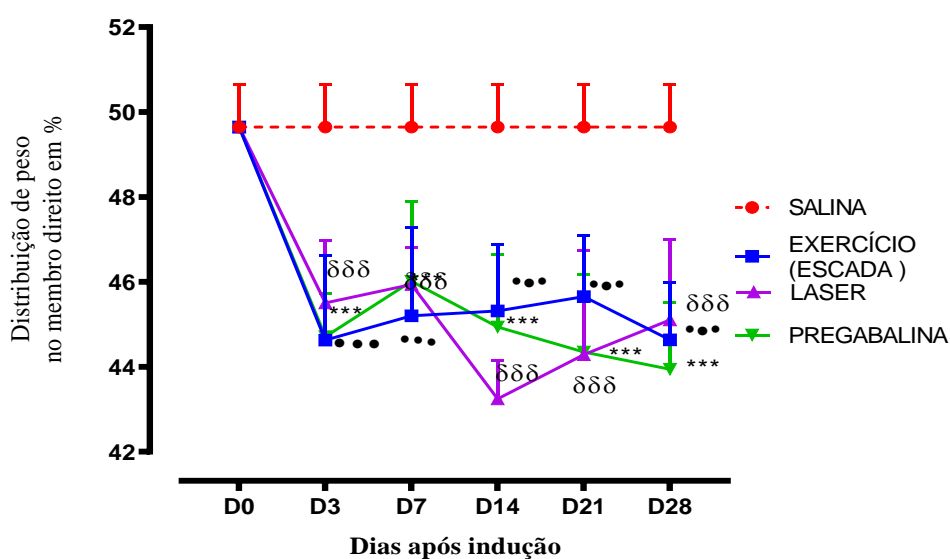


Os resultados foram expressos como média \pm erro médio padrão. Os símbolos * δ • representam diferenças significativas dos grupos tratados com exercício (•) laser (δ) e grupo pregabalina(*) comparado ao grupo salina.

5.4 Avaliação do limiar nociceptivo da retirada de pata pelo método de VON FREY

Avaliando-se o limiar nociceptivo pelo método Von Frey, observou-se que após o dia da indução de dor neuropática houve aumento do limiar nociceptivo em todos os grupos estudados, no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa dos grupos tratados com laserterapia e exercício ativo resistido em relação ao grupo tratado com solução salina, exceto o grupo que recebeu pregabalina, sendo este estatisticamente significativo em relação ao grupo salina durante todo o experimento (Figura 10).

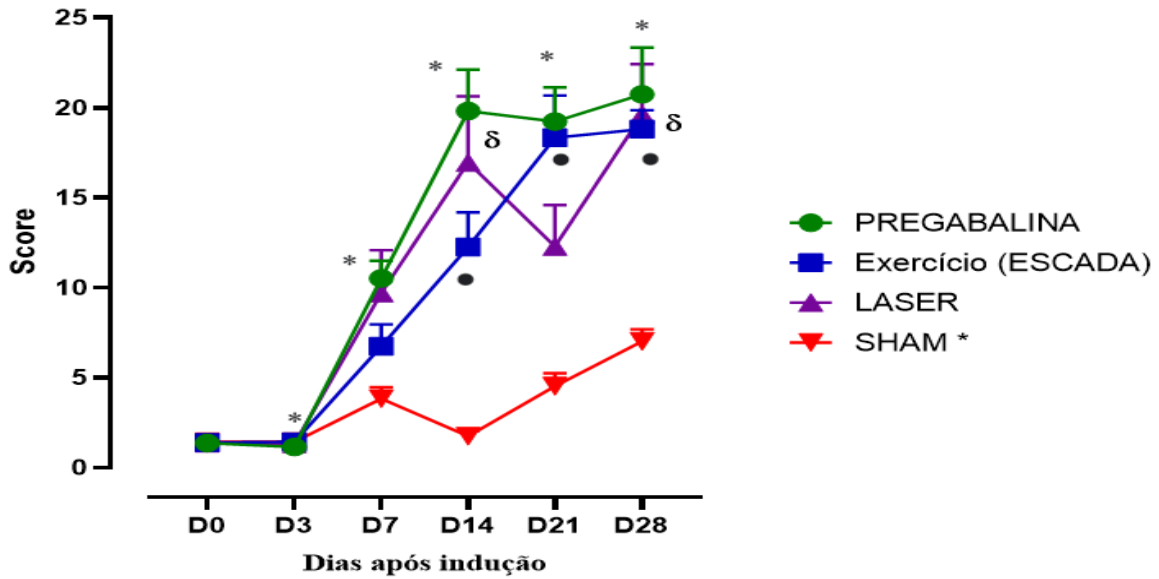
Figura 10 - Avaliação do limiar nociceptivo da retirada de pata pelo método de VON FREY



Os resultados foram expressos como média \pm erro médio padrão. Os símbolos * δ representam diferenças significativas dos grupos tratados com exercício (\bullet) laser (δ) e grupo pregabalina(*) comparado ao grupo salina.

5.5 Avaliação da nociceção na presença de estímulo térmico placa quente

Após a indução da dor neuropática, foi possível observar que a partir do terceiro dia ocorreu um aumento do limiar nociceptivo ao estímulo térmico dos animais tratados com pregabalina, mantendo-se estatisticamente significativo até o final do tratamento. Os grupos tratados com LASER e exercício ativo resistido apresentaram diferença estatisticamente significativa do grupo tratado com salina a partir do decimo quarto dia de observação. Quando avaliou-se o grupo tratado com LASER e o grupo tratado com exercício, não foi possível detectar diferença estatística significativa (Figura 11).

Figura 11 - Avaliação da nocicepção na presença de estímulo térmico placa quente

Os resultados foram expressos como média \pm erro médio padrão. Os símbolos * δ representam diferenças significativas dos grupos tratados com exercício (\bullet) laser (δ) e grupo pregabalina(*) comparado ao grupo salina.

5.6 Determinação Qualitativa da Proteína C Reativa

A proteína C reativa tem sido rotineiramente utilizada na medicina humana no diagnóstico de processos inflamatórios ativos. Sua determinação é parâmetro para processos inflamatórios decorrentes de infecção por bactéria ou destruição tecidual.

Ao final do estudo foi observado o aumento da proteína c reativa somente no grupos tratados com pregabalina e exercício. (TABELA 1).

Tabela 1 - Proteína C Reativa

G: A SALINA	G: B EXERCÍCIO	G: C LASER	G: D PREGABALINA
0	1	0	1
0	1	0	1
0	0	0	1
0	1	0	1
0	1	0	1
0	0	0	1

5.7 Hemograma

Os exames hematológicos estão entre os mais práticos, econômicos e de maior utilidade na prática clínica. Isto porque o tecido sanguíneo tem por função principal manter a homeostase corpórea; deste modo é um “espelho” do animal no momento da coleta (LOPES *et al.*, 1996). Na hematologia clínica o leucograma destaca-se como importante recurso auxiliar no estabelecimento do diagnóstico, na dedução do prognóstico e na conduta clínica, permitindo inclusive a avaliação das enfermidades e orientação de tratamentos (RADOSTITS *et al.*, 2002).

Não foram observadas alterações significativas no hemograma e no leucograma dos grupos estudados, podendo inferir que os animais estavam saudáveis em todo o experimento (TABELA 2).

Tabela 2 - Hemograma dos grupos Pregabalina e Exercício

DISCRIMINAÇÃO	HEMOGRAMA									
	A: PREGABALINA				B: EXERCÍCIO (Escada)					
	A: 1	A: 2	A: 5	A: 6	B: 1	B: 2	B: 3	B: 4	B: 5	B: 6
Eritrócitos (10^{-3} /mil)	8,40	8,10	8,20	8,00	8,70	8,10	8,10	8,60	8,40	8,10
Hemoglobina (g/dl)	15,20	15,30	15,20	15,30	15,60	15,30	14,90	15,60	15,50	15,30
Hematócrito (%)	49,00	49,00	49,00	40,00	50,00	49,00	43,00	49,70	49,50	46,00
V.G.M.(fl)	57,70	60,40	50,00	58,00	57,40	60,40	53,00	58,10	58,90	55,90
C.H.G.M.(%)	31,20	31,20	35,00	35,00	31,20	31,20	34,60	31,20	32,70	32,70
Prot.Plas.Totais(%)	7,50	7,50	7,30	7,00	7,40	7,40	7,50	6,50	6,80	6,60
Plaquetas (10^{-3} /mil)	0,90	0,90	0,95	0,96	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90

Tabela 6 - Hemograma dos grupos LASER e Salina

DISCRIMINAÇÃO	C: LASER						D: SALINA					
	C: 1	C: 2	C: 3	C:4	C: 5	C: 6	D: 1	D: 2	D: 3	D: 4	D: 5	D: 6
Eritrócitos (10^{-3} mil)	8,70	8,40	8,50	8,20	8,70	8,60	8,30	8,10	8,50	8,20	8,80	8,60
Hemoglobina (g/dl)	15,20	15,00	13,80	15,20	16,30	15,10	15,20	14,70	13,20	14,20	14,40	14,80
Hematócrito (%)	40,00	35,00	47,00	55,10	48,00	53,20	45,00	46,00	41,40	45,50	46,00	44,90
V.G.M.(fl)	50,00	53,80	55,10	55,90	52,80	52,40	54,20	56,70	51,00	52,60	57,00	43,10
C.H.G.M.(%)	31,90	38,00	39,00	31,60	33,40	37,00	33,70	31,90	28,70	38,20	35,60	31,70
Prot.Plas.Totais(%)	7,50	6,50	7,30	7,20	6,80	7,00	7,40	6,80	6,10	7,10	6,80	7,10
Plaquetas (10^{-3} /mil)	0,90	0,98	0,98	0,96	0,94	0,92	0,90	1,00	0,90	0,90	1,00	0,90

5.8 Leucograma

Tabela 3 - Leucograma dos grupos Pregabalina e Exercício

DISCRIMINAÇÃO	LEUCOGRAMA											
	A: PREGABALINA						B: EXERCÍCIO (Escada)					
	A: 1	A: 2	A: 3	A: 4	A: 5	A: 6	B: 1	B: 2	B: 3	B: 4	B: 5	B: 6
Leucócitos(/cm ³)	6,20	10,90	5,90	10,60	6,90	6,20	8,10	5,20	10,90	5,20	8,10	8,10
Segmentados (%)	55,00	55,00	51,00	55,00	55,00	51,40	44,00	43,00	55,00	35,00	42,00	53,00
Linfócitos (%)	41,00	43,00	47,00	43,00	47,00	41,00	51,00	57,00	43,00	61,00	53,00	58,00
Eosonófilos(%)	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	5,00	0,00	2,00	4,00	3,00	4,00

Tabela 4 - Leucograma dos grupos LASER e Salina

DISCRIMINAÇÃO	LEUCOGRAMA											
	C: LASER						D: SALINA					
	C: 1	C: 2	C: 3	C:4	C: 5	C: 6	D: 1	D: 2	D: 3	D: 4	D: 5	D: 6
Leucócitos (/cm ³)	5,90	5,90	5,80	7,00	7,40	6,10	8,00	5,60	5,00	6,80	7,30	7,20
Segmentados (%)	42,00	42,00	42,00	39,70	38,70	39,20	28,00	44,00	39,60	36,00	40,60	37,00
Linfócitos (%)	56,00	56,00	47,00	67,00	63,20	58,60	68,00	53,00	49,60	60,50	57,20	55,00
Eosonófilos(%)	2,00	2,00	2,00	1,20	1,20	1,00	4,00	3,00	2,70	3,50	3,90	4,20

7 DISCUSSÃO

Essa pesquisa comparou os efeitos do laser e do exercício em ratos com indução da dor neuropática através de testes clínicos experimentais e bioquímicos. Apesar de comumente estudado os efeitos terapêuticos da laserterapia e do exercício físico, durante a execução desta pesquisa não foram observado grande variedade de pesquisas avaliando a comparação do desfecho dor e disfunção no estudo experimental da dor neuropática em ratos.

Na literatura foram encontrados estudos, que utilizaram as técnicas separadas, que corroboram ou não com os resultados desta pesquisa.

Com objetivo de compreender o efeito do LASER, a técnica foi padronizada em nosso laboratório para o tratamento de animais com lesão no nervo ciático, para que no futuro, ajude no tratamento de pacientes durante a prática clínica.

Ao longo do estudo, observou-se o aumento do limiar nociceptivo através dos testes de Von Frey, Placa Quente, Weight Bearing e diminuição da dor espontânea pela Mouse Grimace Scale e Rotarod nos grupos tratados com laserterapia e exercício terapêutico resistido.

Para os testes de atividade motora e deambulação forçada, alodinia mecânica e incapacidade funcional o grupo laser apresentou melhora da nocicepção, principalmente na fase aguda da inflamação através da melhora do escore de marcha, do aumento tátil sensitivo e da distribuição da descarga de peso nas patas traseiras.

O laser de baixa intensidade é uma das modalidades bioestimulantes mais utilizadas na reabilitação na atualidade, o que tem contribuído para o melhor entendimento de seus princípios e aplicabilidades. Utilizado com frequência em pacientes com disfunções musculoesqueléticas, principalmente os que apresentam dor radicular, com alteração de força e sensibilidade dos membros superiores e inferiores, o laser de baixa potência pode ser caracterizado por uma terapia passiva, onde os estudos evidenciam efeito terapêutico de curto a médio prazo (SANCHEZ *et al.*, 2018).

No estudo de Souza *et al.* (2009) avaliaram o LASER de baixa intensidade de AsGaAl (830nm com dose de 20J/cm²), na lesão por esmagamento do ramo do nervo ciático de ratos, por meio da avaliação funcional da marcha, sendo o tratamento realizado por 28 dias, sobre a medula espinhal, no local do nervo e em ambos. Constatou-se que o LASER foi capaz de acelerar a regeneração nervosa periférica de

ratos no 14º dia pós indução, tanto para o grupo tratado na medula, como para o tratado no nervo lesionado.

Karvat *et al.* (2014) compararam os efeitos da laserterapia de baixa intensidade com os efeitos da mobilização neural em 28 ratos *Wistar* divididos em quatro grupos: G1 (placebo); G2 (mobilização neural); G3 (LASER); G4 (mobilização neural e LASER), sendo que, todos os grupos foram submetidos à constrição do nervo isquiático, avaliados por analgesímetro tipo Von Frey digital, tanto a pressão aplicada no local da lesão como na região plantar da pata posterior direita, e tratados durante 15 dias, concluindo que O LASER de baixa potência com comprimento de onda de 830nm e fluência de 4J/cm², mobilização neural e a associação das duas técnicas, não foram eficazes para aumentar o limiar nociceptivo à pressão de ratas submetidas à ciatalgia experimental.

Em nosso estudo, observamos a eficácia da laserterapia como tratamento para esse tipo de dor tão complexa. As observações foram baseadas nos resultados dos testes comportamentais e análises bioquímicas analisadas. Os animais, após indução da lesão do nervo isquiático, foram submetidos a primeira aplicação logo após o procedimento, totalizando 14 aplicações durante 28 dias, sendo cada sessão realizada em dias intercalados.

A partir da segunda aplicação foi observado uma resposta positiva nos testes comportamentais, ou seja, houve impacto no desfecho dor e disfunção, observando a diminuição da sensibilidade dolorosa e aumento da deambulação e descarga de peso do animal, até o D14.

Sanchez, Andrade e Parizotto (2018), investigaram o laser 30J/cm², no controle da dor neuropática em modelo animal. Utilizando 24 camundongos da cepa suíço albino, divididos em três grupos: Grupo Placebo, Grupo Laser e Grupo Sham. A indução da neuropatia foi feita através do modelo de constrição crônica do nervo isquiático e o tratamento dividido em grupos: Laser com fluência de 0J/cm², laser com fluência de 30J/cm², e grupo *SHAM* com simulação de cirurgia sem intervenção, com irradiações 3 vezes por semana, durante 90 dias, no ponto de compressão do nervo, utilizando-se a técnica de contato. Para fins de avaliação foram utilizados o teste da placa quente, para hiperalgesia térmica, e o Teste de Randall-Selitto para hiperalgesia mecânica. Ao final concluíram que a utilização do laser com fluência de 30J/cm² no tratamento da dor neuropática em modelo animal é eficaz.

A analgesia induzida pelo laser pode ser justificada por meio da modulação dos mediadores químicos inflamatórios, além do estímulo à síntese de beta endorfina. Esses fatores associados tendem a limitar a redução do limiar de excitabilidade dos receptores dolorosos e eliminar substâncias alogênicas. Desta forma, conclui que a irradiação do laser de baixa potência na regeneração do nervo isquiático de ratos submetido a esmagamento demonstraram que o laser proporcionou uma a redução do processo inflamatório, tendo verificado menor degeneração da bainha de mielina e menos infiltrado inflamatório, melhorando a reabilitação funcional (ANDRADE *et al.*, 2016).

Hsieh *et al.* (2007) estudaram os efeitos da laserterapia em ratos após serem submetidos à cirurgia de indução de dor neuropática avaliando o limiar de retirada mecânica da pata no controle da dor neuropática. Os resultados evidenciaram diminuição da hiperalgesia mecânica, causada pela hiperexcitação nervosa, causada pelo laser, promovendo assim a redução de processos dolorosos.

Bertolini, Artifon e Silva (2011) estudaram o uso do laser em diferentes dosagens (4 e 8 J/cm²) na redução da dor neuropática e encontraram que o laser de baixa potência foi eficaz na redução do quadro algico.

Oliveira (2019) avaliou a regeneração do nervo isquiático em ratos utilizando o LASER de baixa intensidade, retirando a estrutura nervosa para análise detectando substância P, receptor de potencial transitório vanilóide, substância zero e fator de crescimento tumoral. Como resultado, observou aumento da expressão da substância P e diminuição da do receptor transitório vanilóide tipo 1 após o tratamento com LASER, além do aumento da densidade óptica para o fator de necrose tumoral e para a proteína zero após tratamento, vistos através da imuno-histoquímica de fluorescência. De modo geral, concluiu que o Laser reverte a hipernocicepção dos animais com lesão e modula a liberação de mediadores do processo algico e induz regeneração do nervo.

A utilização do LASER vem sendo uma alternativa para o tratamento da dor neuropática principalmente por ser de baixo custo. Apesar da sua efetividade citada na literatura, não há consenso sobre dosimetria, mesmo com a literatura apoiando seu uso na prática clínica.

Gonçalves *et al.* (2010) demonstram em seu estudo que a irradiação do laser de baixa potência na regeneração do nervo isquiático de ratos submetido a esmagamento demonstraram que o laser proporcionou uma a redução do processo

inflamatório, tendo verificado menor degeneração da bainha de mielina e menos infiltrado inflamatório, melhorando a reabilitação funcional.

Os resultados obtidos neste estudo apontam para a complexidade da dor neuropática, uma vez que esta sofre influência de diferentes fatores, dentre os quais estão os físicos, psicológicos e sociais, sendo importante a elaboração de protocolos e dosimetrias de laserterapia em associação ou não com outros tipos de tratamentos.

Para otimizar o potencial de regeneração do sistema nervoso periférico, e proporcionar uma recuperação funcional eficaz, é necessário utilizar uma combinação de técnicas terapêuticas (RAIMONDO *et al.*, 2011), e dentre essas técnicas disponíveis, destaca-se o uso do exercício físico, haja visto que os estudos têm mostrado que o mesmo pode ser uma ferramenta muito útil nesse processo (ENGLISH; WILHELM; SABATIER, 2011)

O uso de exercício físico vem ganhando cada vez mais destaque no tratamento de lesões. Uma das modalidades é o exercício físico resistido, considerado uma das maneiras mais eficientes de que além de promover analgesia (ANTUNES *et al.*, 2016). Com base em vários protocolos, os exercícios terapêuticos têm sido utilizados para alívio dos sintomas da dor neuropática.

Este estudo, conduzido por 28 dias, testou um programa de treinamento físico resistido de subida em escada, em ratos *Wistar*, visando verificar a influência deste exercício, a alteração dolorosa neuropática e a capacidade funcional, após indução de lesão nervosa periférica.

Foi possível observar no presente estudo, a redução do limiar de dor espontânea no grupo exercício se comparado ao grupo controle a partir do D14, podendo inferir que seus efeitos mais significativos podem ser observados a médio e a longo prazo. Isto está de acordo com o que a literatura apresenta, visto que, Antunes *et al.* (2016), avaliou os efeitos do exercício físico resistido de subida de escada na regeneração nervosa periférica de ratos e concluiu que houve alteração do limiar nociceptivo, porém na dosimetria proposta não foi eficaz para acelerar seu processo de regeneração nervosa.

Quando comparamos com o estudo supracitado, neste estudo optamos por diminuir o espaçamento da escada, realizando aumento da angulação (80° neste estudo e 60° no referido estudo), a sobrecarga de 15% do peso do animal, dando enfoque na intensidade de 3 séries de 15 repetições com 15 segundos de descanso para cada animal.

Outro fator a ser destacado é o tempo de demora para os animais serem reavaliados, que pode influenciar nos resultados, na literatura estudada é observada o aumento imediato do limiar de pressão pós sobrecarga resistida, regressando aos níveis basais minutos após a execução do exercício.

Malanotte *et al.* (2017) avaliou os efeitos do salto em meio aquático em modelo experimental de cialgia com 25 ratos *Wistar*, durante 20 dias, avaliando o limiar nociceptivo pelo método de Von Frey, concluindo que o exercício físico influenciou levando a um aumento do limiar nociceptivo.

No presente estudo, apesar de observado o efeito analgésico do exercício, o tempo do treinamento pode não ter sido suficiente para promover as adaptações necessárias para um resultado mais robusto, já que o tipo de exercício escolhido (resistido) pode produzir dor muscular de início tardio.

Este resultado pode ter ocorrido pelo fato de o exercício físico regular promover proteção antioxidante das células musculares, ou seja, o exercício intenso aumenta algumas proteínas, que contribuem para a restauração da homeostase proteica destas fibras (ARTIFON *et al.*, 2013).

O tipo de exercício pode interferir na percepção dolorosa. Estudos demonstraram que treino de resistência reduz a dor de forma mais eficaz quando comparado com treino resistido, pois o primeiro faz com que a regeneração nervosa aconteça mais rapidamente que o segundo (BENDER *et al.*, 2005).

Quando comparados os efeitos do LASER com o exercício físico, em nosso estudo, observamos que o laserterapia apresentou efeitos a curto e médio prazo e o exercício físico resistido a médio e longo prazo. Neste caso, estudos com maior tempo de intervenção são indicados para avaliar seus efeitos de forma mais clara.

Ao final do estudo foram avaliados os hemogramas e determinados qualitativamente a proteína C reativa dos animais. Como resultado foi observada alterações nos níveis dos segmentados no grupo pregabalina. Já proteína c reativa encontrava-se elevada nos animais tratados com pregabalina e exercício ativo resistido.

Nos animais tratados com exercício terapêutico ativo resistido, tal alteração pode ser explicada pelo aumento de fatores pró inflamatórios de curto a médio prazo ao início da terapia com exercícios e aumento da atividade das células da micróglia, parecendo estar envolvida na gênese e manutenção da dor muscular, com a liberação das citocinas pró-inflamatórias. Já no grupo tratado com pregabalina, a elevação da

PCR pode ser explicada pois há associação entre uso de tal medicação e indução de miopatia.

Salienta-se como limitações do estudo a ausência da avaliação e determinação do nível da citocina pró-inflamatória IL-1 β , IL-6, IL-12, Fator de Necrose Tumoral. o que se indica como sugestão para futuros estudos.

8.CONCLUSÃO

Concluimos que:

- A laserterapia e exercício terapêutico resistido melhoram a curto prazo a dor espontânea após a indução de dor neuropática em ratos.
- Quanto à distribuição de peso após a indução de dor neuropática em ratos, houve melhora a partir do vigésimo primeiro dia nos grupos laserterapia e exercício resistido.
- A laserterapia e o exercício terapêutico resistido melhoraram a nocicepção térmica após a indução de dor neuropática em ratos.

REFERENCIAS

- ABRAHAM, D. *et al.* Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of microbiome. **Exp Gerontol.**, v.115, p.122-131. 2019.
- Amano K, Hatano Y, Matsuda Y, et al.: C-reactive protein, delirium, and other psychological symptoms among patients with advanced cancer. *JCSM Clin Rep* 2020; 5:42–51.
- Andrade ALM, Bossini OS, Parizotto NA. Use of low level laser therapy to control neuropathic pain: a systematic review. *J Photochem Photobiol B.* 2016;164:36-42. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.08.025
- ANDRADE, Ana Laura Martins de. Efeito da terapia laser de baixa intensidade (808nm) no controle da dor neuropática em camundongos. 2016.
- ANTUNES, J. S. *et al.* Efeito do exercício resistido na redução do edema , nocicepção e regeneração nervosa em um modelo de compressão do nervo isquiático. **Sci Med.**, v.26, n.3, 2016.
- ARJMAND, Babak et al. Low-Level Laser Therapy: Potential and Complications. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 12, 2021.
- ARTIFON, E. L. *et al.* Aerobic training previous to nerve compression: morphometry analysis of muscle in rats. **Rev Bras Med Esporte.**, v.19, n.1, p.66-9. 2013.
- Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol* 2018;17(5):456–66
- Attal N, Bouhassira D. Translational neuropathic pain research. *Pain* 160, Suppl 1: S23– S28, 2019. doi:10.1097/j.pain.0000000000001522
- ATTAL, N. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.*, v.17, n.9, p.1113-e88. 2010
- B. Amatya, J. Young, and F. Khan, “Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis,” *The 12 Behavioural Neurology Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 12, article CD012622, 2018
- Baek et al., (2017). WY, Byun IH, Yun IS, Kim JY, Roh TS, Lew DH, et al. The effect of light-emitting diode (590/830 nm)- based low-level laser therapy on posttraumatic edema of facial bone fracture patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(1):1875-7. doi: 10.1016/j.jcms.2017.08.027
- BARON, R.; BLINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic Pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurology.* v.9, p.807-819. 2010.
- BASTOS, Renata Pinheiro Colares et al. Efeito da cinesioterapia em crianças queimadas: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 2, p. 130-134, 2017.

BENDER, T. *et al.* Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. **Rheumatol Int.**, v.25, p.220-4. 2005.

BENNET, G. J.; XIE, Y. K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. **Pain**, v.33, p.87-107. 1988.

BERTOLINI, G.R.F.; ARTIFON, E. L.; SILVA, T. S. Laser de baixa potência, 830 nm, na redução da dor em ratos submetidos à modelo experimental de cialgia. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v.69, n. 2, 2011.

BJORDAL, Jan Magnus. Low level laser therapy (LLLT) and World Association for Laser Therapy (WALT) dosage recommendations. **Photomedicine and laser surgery**, v. 30, n. 2, p. 61-62, 2012.

BOUHASSIRA, D. Dor neuropática: definição, avaliação e epidemiologia. **Revue Neurologique**, v. 175, n. 1-2, p. 16-25, 2019.

Chow RT; Lopes-Martins R., Johnson M., Bjordal J.M. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised, placebo and active treatment controlled trials. *Lancet*. 2009;374(9705):1897-908. doi: 10.1016/ S0140-6736(09)61522-1

Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. (2017) Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 17002.

DE SOUZA GUIMARÃES, Layana; DA CRUZ, Mônica Cardoso. Exercícios terapêuticos: a cinesioterapia como importante recurso da fisioterapia. **Lato Sensu**, v. 4, n. 1, p. 3-5, 2003.

DESANTANA, J. M. et al. Definição de dor revisada após quatro décadas. *BrJP*, v. 3, n.3, p. 197-198, 2020.

Dunne FJ, Getachew H, Cullenbrooke F, Dunne C. Pain and pain syndromes. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(8):449-453. doi:10.12968/hmed.2018.79.8.449

DWORKIN, R. H. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. **Mayo Clin. Proc.**, v. 85, p. S3-S14, 2010.

ENGLISH, A. W.; WILHELM, J. C.; SABATIER, M. J. Enhancing recovery from peripheral nerve injury using treadmill training. **Annals of Anatomy**, New York, v. 193, n. 4, p. 354–361, 2011.

FAILACE, R. et al. Hemograma: manual de interpretação. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14: 162– 173, 2015. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-1606. doi:10.1097/j.pain.0000000000000492

FINNERUP, Nanna Brix; KUNER, Rohini; JENSEN, Troels Staehelin. Dor neuropática: dos mecanismos ao tratamento. **Revisões fisiológicas**, 2020.
GARCIA, A. B. *et al.* Estratégias utilizadas por técnicos de enfermagem para enfrentar o sofrimento ocupacional em um pronto-socorro. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 17, n. 2, p. 285-292, 2016.

GARCIA, J. B. S. Dor neuropática. Sociedade Brasileira para Estudos da Dor, v. 2, p.1-7, 2010.

Gibbons CH. Basics of Autonomic Nervous System Function. Vol 160. 1st ed. Elsevier B.V.; 2019. doi:10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8

GONÇALVES, R. B. *et al.* Efeito da aplicação do laser de baixa potência na regeneração do nervo isquiático de ratos. **Fisioter e Pesqui.**, v.17, n.1, p.34-9. 2010.

Green K, Brand MD, Murphy MP. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes*. 2004; 53(Suppl 1): 110-8

Gunaldi M, Goksu S, Erdem D, Gunduz S, Okuturlar Y, Tiken E, et al. Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;4:5937.

HALLIWELL, B.; CLEMENT, M. V.; LONG, L. H. Hydrogen peroxide in the human body. **Febs Letters**, v. 486, n. 1, p. 10-13, 2000

HSIEH, Y. L. *et al.* Low-level laser therapy alleviates neuropathic pain and promotes function recovery in rats with chronic constriction injury: possible involvements in hypoxia-inducible factor 1 α or infrared light. **Laser Chemistry**. 2007.
INOUE K; TSUDA, M. Microglia and neuropathic pain, v. 57, p. 1469-79, 2009

J. Scholz, N. B. Finnerup, N. Attal et al., "The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain," *Pain*, vol. 160, no. 1, pp. 53–59, 2019

JACOB, M. T. R. J.; JACOB, B. J. Dor Neuropática. In: POSSO, I. P. et al (Orgs). Tratado de Dor: publicação da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017.

JACOBSEN-TEIXEIRA, M.; ZAKKA, T. Dor neuropática. Diagnóstico e tratamento. *Medicina Interna de México*, v. 36, n. S1, p. 9-12, 2020.

Jensen TS, Baron R, Haanpa"ä" M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011;152(10):2204–5.

JENSEN, T. S.; FINNERUP, N. B. Allodynia e hiperalgesia na dor neuropática: manifestações clínicas e mecanismos. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 9, p. 924-935, 2014.

Junare PR, Debnath P, Nair S, Chandnani S, Udgirkar S, Thange R, et al. Complete hemogram: simple and costeffective in staging and predicting outcome in acute

pancreatitis. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(13– 14):661–8. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01821-2>

KALFF KM, et al. Pre-treatment with capsaicin in a rat osteoarthritis model reduces the symptoms of pain and bone damage induced by monosodium iodoacetate. *Eur J Pharmacol.*, v.641, p.108-113, 2010.

KARVAT, J. *et al.* Effect of low-level laser and neural mobilization on nociceptive threshold in experimental sciatica. *Revista Dor*, v. 15, n. 3, p. 207-210, 2014.

KISNER, Carolyn; COLBY, Lynn Allen. *Exercícios terapêuticos: fundamentos e técnicas.* 6.ed. ed. Barueri : Manole, 2016. 1023

KITCHEN, Sheila (org.). *Eletroterapia: prática baseada em evidências.* 2. Ed. São Paulo: Manole, 2003. 348 p. Is 85-204-1453-2 (capa dura). Português. Ix, 348 p: il.

KOSEK, E. *et al.* Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain.*, v.157, n.7, p.1382-1386. 2016.

KRAEMER, W. J. *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.*, v. 34, n. 2, p. 364-380, 2002.

KRISHNAN, A. V. *et al.* Oxaliplatin: induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve*, v. 32, p. 51-60, 2005.

Kushibiki T, Ishihara M. Biological function of low reactive level laser therapy. In: Tanaka Y, editor. *Photomedicine—advances in clinical practice.* London: IntechOpen; 2017. p. 198–213

LANGFORD, D. J. *et al.* Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods*, v. 7, p. 447-449, 2010.

Liberski PS, Szewczyk M, Krzych LJ. Haemogram-derived indices for screening and prognostication in critically ill septic shock patients: a case-control study. *Diagnostics (Basel).* 2020;10:9. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090638>.

LINO, Ana Maria Cabral. **Intervenção da fisioterapia na paralisia cerebral: relatório de estágio.** 2016. Tese de Doutorado. Instituto Politécnico de Lisboa, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa.

LONGHI-BALBINOT, D. T. *et al.* The nitroxyl donor, Angeli's salt, reduces chronic constriction injury-induced neuropathic pain. *Chemico-Biological Interactions*, 2016.

LUÍS, Ariane Aparecida. *Efeitos do laser de baixa potência no processo de cicatrização de feridas cutâneas: revisão de literatura.* 2013.

M.J. Davies, C.L. Hawkins, The role of myeloperoxidase (MPO) in biomolecule modification, chronic inflammation and disease, *Antioxidants Redox Signal.* 32 (2020) 957–981.

Macedo DDP. Epidemiologia. In: Drummond JP, Marquez JO. Dor neuropática. São Paulo: Âmbito Editores; 2007. 18-29p

MACONE, Amanda; OTIS, James AD. Neuropathic pain. In: **Seminars in neurology**. Thieme Medical Publishers, 2018. p. 644-653.

MALANOTTE, J. A. *et al.* Jumping in aquatic environment after sciatic nerve compression: nociceptive evaluation and morphological characteristics of the soleus muscle of Wistar rats. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 15, p. 77-84, 2017.

Masoumipoor M, Jameie SB, Janzadeh A, Nasirinezhad F, Soleimani M, Kerdary M. Effects of 660- and 980-nm lowlevel laser therapy on neuropathic pain relief following chronic constriction injury in rat sciatic nerve. *Lasers Med Sci.* 2014;29(5):1593-8. doi: 10.1007/s10103-014-1552-1

MATOS, J. F. *et al.* O hemograma nas anemias microcíticas e hipocrômicas: aspectos diferenciais. *JBPML*, v. 48, n. 4, p. 255-8, 2012.

MATSUMIYA, C. L. *et al.* Using the Mouse Grimace Scale to Reevaluate the Efficacy of Postoperative Analgesics in Laboratory Mice. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 51, n. 1, p. 42-49, 2012.

MEE-INTA, O.; ZHAO, Z. W.; KUO, Y. M. Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation. **Cells.**, v.8, n.7, p.6912019.

MEE-INTA, Onanong; ZHAO, Zi-Wei; KUO, Yu-Min. O exercício físico inibe a inflamação e a ativação microglial. **Células**, v. 8, n. 7, p. 691, 2019.

MILLER, A. L.; LEACH, M. C. The effect of handling method on the mouse grimace scale in two strains of laboratory mice. **Laboratory Animals**, v. 50, n. 4, p. 305-307, 2016.

MILLER, A. L.; LEACH, M. C. The mouse grimace scale: a clinically useful tool? **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0136000, 2015.

MILLIGAN, E. D.; WATKINS, L. R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.*, v. 10, n. 1, p. 23-36, 2009

MISRA, Gaurav *et al.* Dose-response effect of isometric force production on the perception of pain. **PloS one**, v. 9, n. 2, p. e88105, 2014.

Mokmeli S, Vetrici M. Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19. *Can J Respir Ther.* 2020;56:25-31.doi:10.29390/cjrt-2020- 015

N.R. Sproston, J.J. Ashworth, Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection, *Front. Immunol.* 9 (2018) 754.

- N.R. Sproston, M. El Mohtadi, M. Slevin, W. Gilmore, J.J. Ashworth, The effect of C-reactive protein isoforms on nitric oxide production by U937 monocytes/macrophages, *Front. Immunol.* 9 (2018) 1500.
- Nadhreen A, Alamoudi N, Elkhodary H. Low-level laser therapy in dentistry: Extra-oral applications. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(10):1313-1318. doi: 10.4103/njcp.njcp_53_19
- NAHIN, R. L. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain*, v.16, n.8, p.769-780. 2015
- NAMPO, Fernando Kenji et al. Effect of low-level phototherapy on delayed onset muscle soreness: a systematic review and meta-analysis. ***Lasers in medical science***, v. 31, n. 1, p. 165-177, 2016.
- NIJS, J. *et. al.* Exercise induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain
- Oates A, Benedict KA, Sun K, Brakeman PR, Lim J, Kim C. Laser acupuncture reduces pain in pediatric kidney biopsies: a randomized controlled trial. *Pain.* 2017;158(1):103-9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000734
- Ojaghi R, Sohanaki H, Ghasemi T, Keshavarz F, Yousefifard M, Sadeghipour H. Role of low-intensity laser therapy on naloxone-precipitated morphine withdrawal signs in mice: is nitric oxide a possible candidate mediator? *Lasers Med Sci.* 2014;29(5):1655-1659. doi:10.1007/s10103-014-1530-7
- OLIVEIRA, M. E. **Terapia LASER de baixa intensidade no controle da dor neuropática crônica na regeneração do nervo isquiático de ratos.** Departamento de anatomia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 2019.
- OLIVEIRA, Monique Cristine de; SCHOFFEN, João Paulo Ferreira. Oxidative stress action in cellular aging. ***Brazilian Archives of Biology and Technology***, v. 53, n. 6, p. 1333-1342, 2010.
- Paulsen Ø, Laird B, Aass N, et al.: The relationship between proinflammatory cytokines and pain, appetite and fatigue in patients with advanced cancer. *PLoS One* 2017;12:e0177620.
- PEDRO, Eduardo Amorim Gonçalves. **Estudo da Analgesia Induzida pelo Exercício na Dor Lombar Crônica.** 2019. Tese de Doutorado. Instituto Politécnico de Setúbal. Escola Superior de Saúde.
- PIETTA, P. G. Flavonoids as Antioxidants. ***J. Nat. Prod.***, v. 63, p. 1035-1042, 2000
- R. D. Treede, "The role of quantitative sensory testing in the prediction of chronic pain," *Pain*, vol. 160, Supplement 1, pp. S66–S69, 2019

R. Freynhagen, H. A. Parada, C. A. Calderon-Ospina et al., “Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review,” *Current Medical Research and Opinion*, vol. 35, no. 6, pp. 1011–1018, 2019

RAIMONDO, S. *et al.*. Perspectives in regeneration and tissue engineering of peripheral nerves. **Annals of Anatomy**, Germany, v. 193, p. 334– 340, 2011.
Ramon y Cajal S, DeFelipe J, Jones EG, May RM. *Cajal’s Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. Oxford, UK: Oxford Scholarship, 1991, doi:10.1093/acprof:oso/9780195065169.001.0001.

Rayegani SM, Raeissadat SA, Heidari S, Moradi-Joo M. Safety and effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Lasers Med Sci* 2017;8:12–9.

RICE, A. S. C.; SMITH, B. H.; BLYTH, F. M. Pain and the global burden of disease. **Pain**, v.157, n.4, p. 791-796. 2016

RIVOREDO, M. G. A. C.; MEIJA, D. A Cinesioterapia Motora como prevenção da Síndrome da Imobilidade Prolongada em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva. **Pós-graduação em terapia intensiva-Faculdade de Ávila**, 2016.

RUDD, R. A. *et al.* Increases in drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2010-2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v.65, n.5051, p.1445-1452. 2016.

SANCHEZ, A. D.; ANDRADE, A. L. M.; PARIZOTTO, N. A. Eficácia da laserterapia de baixa intensidade no controle da dor neuropática em camundongos. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 25, p. 20-27, 2018.

Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD, Evers S, First M, Giamberardino MA, Hansson P, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand’homme P, Nicholas M, Nurmikko T, Perrot S, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham MC, Schug S, Simpson DM, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ, Barke A, Rief W, Treede RD; Classification Committee of the

Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 160: 53–59, 2019. doi:10.1097/j. pain.0000000000001365

Shami NJIE, Moreira EAM. Licopeno como agente antioxidante. *Rev Nutr.* 2004; 17(2):227-36. doi: 10.1590/S1415-52732004000200009

Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Hedache Rep.* 2012;16(3):191-8.

SOTOCINAL, S. G. *et al.* The grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. **Mol Pain**, v. 7, p. 55, 2011.

SOUZA, F. F. *et al.* Influência da irradiação do laser na regeneração nervosa em diferentes locais de tratamento. **Acta Ortopédica Bras.**, v.17, n.6, p.331-5. 2009.

Strübing I, Gröschel M, Schwitzer S, Ernst A, Fröhlich F, Jiang D, et al. Neuroprotective Effect of Near-Infrared Light in an Animal Model of CI Surgery. *Audiol Neurotol.* 2021;26(2):95-101. doi:10.1159/000508619

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70: 1630–1635, 2008. doi:10.1212/01. wnl.0000282763.29778.59.

Truini A, Cruccu G. How diagnostic tests help to disentangle the mechanisms underlying neuropathic pain symptoms in painful neuropathies. *Pain.* 2016;157(2 Suppl1):S53-8

TRUINI, A. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 86, n. 22, p. 2094-2099, 2016

TUTTLE, A. H. *et al.* A deep neural network to assess spontaneous pain from mouse facial expressions. **Mol Pain**, v. 4, p. 1-9, 2018.

Uher, T., and Bob, P. (2013). Neuropathic Pain, Depressive Symptoms, and C-Reactive Protein in Sciatica Patien.

VAEGTER, Henrik Bjarke; HANDBERG, Gitte; GRAVEN-NIELSEN, Thomas. Semelhanças entre hipoalgesia induzida pelo exercício e modulação da dor condicionada em humanos. **DOR®**, v. 155, n. 1, p. 158-167, 2014.

VEÇOSO, Marcos Cesar. *Lesar em Fisioterapia*. Editora Lovise Cientifica. 1º edição p. 143. São Paulo 1993.

WILLIAMS AC. Facial expression of pain: an evolutionary account. **Behav Brain Sci**, v. 25, p. 439-455, 2002.

WOOLF, C. J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, v. 152, n. 3, Suppl, p. S2-15, 2011.

WOOLFE, G.; MacDONALD, A. D. The evaluation action of pethidine hydrochloride. **J. Pharmacol. Ther.**, v. 80, p. 300-307, 1944.

YAMAMOTO, T.; NOZAKI-TAGUCHI, L.; CHIBA, T. Analgesic effect of intrathecally administred Teredorexin-A in the rat formalina test and in the rat hot plate test. **Brist Journal Pharmacology**, v. 137, p. 170-176, 2002.

Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid* 2014: 1207, 2014

Apêndice A



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
 COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA
 CIAEP: 01.0341.2014



Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada: "EFEITOS DA LASERTERAPIA E DO EXERCÍCIO FÍSICO NA DOR NEUROPÁTICA PÓSTRAUMÁTICA EM RATOS", Processo nº 23115.037459/2019-95, sob a responsabilidade da **Profa. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão, na reunião realizada em 06/12/2019.

We certify that the proposal: "EFFECTS OF LASERTHERAPY AND PHYSICAL EXERCISE ON POSTTRAUMATIC NEUROPATHIC PAIN IN RATS", Processo n. 23115.037459/2019-95, under the responsibility of **Prof. Dr. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes**, which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, sub phylum Vertebrata (except humans beings) for scientific research purposes (or teaching) - is in accordance with Law No. 11,794, of October 8, 2008, Decree No. 6.899, of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethics Committee on Animals Use of the Federal University of Maranhão (CEUA - UFMA), in meeting of 12/06/2019.

Finalidade da Proposta: Pesquisa **Área:** Ciências da Saúde

Vigência da Proposta: 20/04/2020 a 31/12/2021.

Origem: Biotério Central da UFMA

Amostra

Espécie:

Ratos

(*Rattus norvegicus*)

Sexo: Machos

Idade: 45 dias

26

Peso: 230-300 g

Linhagem/Raça: Wistar

Local do experimento: Biotério setorial da Pós-Graduação do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS/UFMA.

São Luís, 16 de dezembro de 2019.

Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho
 Presidente da Comissão de Ética no uso de Animais - CEUA/UFMA