

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

JOSINÉIA GRESELE CORADINI

INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO DE NATAÇÃO SOBRE A REGENERAÇÃO DO NERVO
MEDIANO EM RATOS WISTAR CONTROLES E OBESOS APÓS PROTOCOLO DE
LESÃO POR COMPRESSÃO NERVOSA

CASCADEL-PR

Janeiro/2014

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

JOSINÉIA GRESELE CORADINI

INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO DE NATAÇÃO SOBRE A REGENERAÇÃO DO NERVO
MEDIANO EM RATOS WISTAR CONTROLES E OBESOS APÓS PROTOCOLO DE
LESÃO POR COMPRESSÃO NERVOSA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Biotecnologia e Saúde – Nível Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biotecnologia e Saúde.

Área de Concentração: Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde.

Orientador: Prof. Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini
Co-orientadora: Prof^a. Dra. Maria Lúcia Bonfleur

Assinatura do Orientador

CASCAVEL-PR

Janeiro/2014

FOLHA DE APROVAÇÃO

JOSINÉIA GRESELE CORADINI

INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO DE NATAÇÃO SOBRE A REGENERAÇÃO DO NERVO MEDIANO EM RATOS WISTAR CONTROLES E OBESOS APÓS PROTOCOLO DE LESÃO POR COMPRESSÃO NERVOSA

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini
Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE (Orientador)

Prof^a. Dra. Sonia Maria Marques Gomes Bertolini
Universidade Estadual de Maringá – UEM

Prof^a. Dra. Sandra Lucinei Balbo
Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

Aprovada em:

Local da defesa:

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força que sempre encontrei nele, ajudando-me a acreditar e seguir em busca de meus ideais.

Aos meus pais, José Ademar Coradini e Lidia Margarida Gresele Coradini, que, apesar da distância, estiveram sempre presentes nesta caminhada, fazendo parte de tudo o que construí até hoje e me amparando nos momentos mais difíceis, sem medir esforços. Amo vocês!

Ao meu noivo Weiler Giacomazza Cerutti que esteve presente durante toda caminhada, incentivando nos momentos de desânimo e cansaço, ajudando sempre. Você foi meu porto seguro durante esses dois anos de caminhada. Esse título também é seu!

À minha irmã Larissa Coradini e meu cunhado Maurício Tavares da Silva pela compreensão e apoio sempre!

Ao meu orientador Prof. Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini, pelo conhecimento transmitido, pela contribuição, confiança, dedicação e pela oportunidade de explorar uma nova forma de pesquisa.

À minha coorientadora Prof^a. Dra. Maria Lúcia Bonfleur, pelos ensinamentos, paciência, e principalmente por ser uma grande pesquisadora, que compartilha com competência seus conhecimentos e experiências.

Às professoras Dra. Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro e Dra. Rose Meire Costa Brancalhão, pelos ensinamentos, pela ajuda e preocupação de sempre conseguirmos o melhor.

Aos colaboradores do Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo, em especial a querida Camila Lubaczeuski, e do Laboratório de Biologia Celular e

Microtécnica, em especial a minha sempre parceira Regina Inês Kunz, pelo acolhimento, ajuda e ensinamentos.

Aos colaboradores do Laboratório de Estudo das Lesões e Recursos Fisioterapêuticos, em especial a Lígia Inez Silva pelos ensinamentos, Camila Mayumi e Tatiane Kamada, pelos finais de semana, chuva e sol ao meu lado e dos nossos “ratinhos”.

A todos os amigos do mestrado, que contribuíram de alguma forma com este trabalho.

Às professoras Dra. Sandra Lucinei Balbo e Dra. Sonia Maria Marques Gomes Bertolini, membros da banca, pela disponibilidade e ensinamentos.

Ao programa de pós-graduação em Biociências e Saúde e Universidade Estadual do Oeste do Paraná, pela oportunidade do desenvolvimento desta pesquisa.

Muito obrigada a todos!

RESUMO GERAL

Atualmente a obesidade é considerada uma desordem nutricional comum, sendo um dos mais relevantes problemas de saúde pública na sociedade moderna e um possível fator de risco para síndrome do túnel do carpo, a qual é a patologia mais relacionada à compressão do nervo mediano. Esta pesquisa é de caráter experimental com abordagem quantitativa e qualitativa tendo como objetivo avaliar a influência do exercício de natação como terapia na regeneração nervosa periférica de ratos controles e obesos, submetidos à lesão compressiva do nervo mediano. Ratos Wistar neonatos durante os primeiros cinco dias de vida receberam injeções subcutâneas de MSG.(4g/kg de peso corporal ao dia). O grupo controle recebeu solução salina hiperosmótica. Foram utilizados 48 ratos machos da linhagem Wistar, divididos em 6 grupos: G1 (controle), G2 (controle com lesão), G3 (controle com lesão + natação), G4 (obesos), G5 (obesos com lesão), G6 (obesos com lesão + natação). A compressão nervosa foi realizada por meio de procedimento cirúrgico. O tratamento com natação iniciou no 3º dia de pós-operatório, sendo realizado 5 vezes por semana com duração progressiva. Anteriormente à lesão, os animais foram submetidos a uma avaliação nociceptiva e de força, que se repetiu no 3º dia de pós-operatório e também durante o tratamento no 7º, 14º e 21º dia. Ao fim do tratamento, com os animais anestesiados, o nervo mediano foi retirado e processado para emblocamento em parafina e preparado para análise proteica do BDNF e GAP-43. O limiar de dor na região medial, próximo a compressão nervosa, foi menor na segunda e na terceira avaliação quando comparadas as demais avaliações, e os grupos G5 e G6 apresentaram menor limiar nociceptivo nas avaliações. Na análise da força de preensão no momento da primeira avaliação todos os grupos foram iguais entre si, porém nas outras avaliações os grupos G1 e G4 mostraram-se significativamente diferentes dos demais. Os grupos G1 e G4 apresentaram as estruturas de forma organizada, com bainhas de mielinas marcadas pelo tetroxido de ósmio. Já os demais grupos apresentaram uma grande desorganização tecidual, com diminuição considerável da bainha de mielina, entretanto, foi possível verificar áreas de recuperação da fibra nervosa, pela formação da bainha de mielina nos grupos G3 e G6. A expressão proteica de BDNF foi maior nos grupos G3 e G6 quando comparado aos grupos G1 e G4. A proteína GAP-43 somente foi maior no grupo G3 quando comparado aos grupos G1 e G4. O exercício de natação foi capaz que potencializar o processo de regeneração axonal tanto em ratos controle quanto em ratos obesos, não ocorrendo distinção entre estes grupos, porém não foi eficaz na melhora da funcionalidade do membro acometido como também no aumento das proteínas estudadas.

Palavras-chave: Compressão Nervosa; Exercício Físico; Fisioterapia; Obesidade; Glutamato monossódico.

GENERAL ABSTRACT

Currently, obesity is considered a common nutritional disorder. It's one of the most relevant public health problems in modern society and a possible risk factor for carpal tunnel syndrome, the pathology that is most closely related to compression of the median nerve. This experimental study with a quantitative and qualitative approach aimed to evaluate the influence of the exercise of swimming on peripheral nerve regeneration in control and obese rats submitted to compressive lesion of the median nerve. Wistar neonates rats along their first 5 days of life received MSG subcutaneous injections (4g/Kg from their body weight at the day). The control group received hyperosmotic saline solution. 48 Wistar rats were used, divided into 6 groups: G1 (control), G2 (control with lesion), G3 (control with lesion + swimming), G4 (obese), G5 (obese with lesion) and G6 (obese with lesion + swimming). The nerve compression was induced through a surgical procedure. The treatment with swimming started on the 3rd day after surgery, and was applied 5 times per week with progressive durations. Before the lesion, the animals were submitted to nociceptive and strength assessments. These tests were repeated on the 3rd postoperative day and also during treatment on the 7th, 14th and 21st day. At the end of treatment, the animals were anesthetized and the median nerve was removed, processed for embedment in paraffin and prepared for protein analysis of BDNF and GAP-43. The data revealed that the pain threshold in the medial region, near the nerve compression, was lower in the second and third assessment when compared to the other assessments, and that groups G5 and G6 were the ones that showed lower nociceptive thresholds in the assessments. In the analysis of grip strength at the first evaluation, all groups are equal, but in the other reviews the G1 and G4 show themselves significantly different from the others. The G1 and G4 groups present organized structures, with myelin sheaths marked by osmium tetroxide. The other groups have a large tissue disorganization, with considerable loss of myelin sheath, however, it was possible verify recovery areas of the nerve fiber, by the the myelin sheath formation in groups G3 and G6. BDNF protein expression is higher in groups G3 and G6 when compared to G1 and G4 groups. The GAP-43 protein was only higher in G3 when compared to G1 and G4 groups. The exercise of swimming was able to enabling the axon regeneration process both in control rats and in obese ones, without difference between these groups, but It was not effective in improving the functionality of the affected limb as well as in the increase of the proteins studied.

Keywords: Nerve compression; Physical exercise; Physiotherapy; Obesity; Monosodium glutamate.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ARQ** – Núcleo arqueado do hipotálamo
- BDNF** – Fator neurotrófico derivado do cérebro
- FRC** – Músculo flexor radial do carpo
- GAP-43** – Proteína associada ao crescimento
- GAPs** – Proteínas associadas ao crescimento
- GH** – Hormônio do crescimento
- IBGE** – Instituto Brasileiro de geografia e estatística
- IL-1** – Interleucina I
- IMC** – Índice de massa corporal
- LNP** – Lesão nervosa periférica
- MSG** – Glutamato monossódico
- NGF** – Fator de crescimento neural
- OMS** – Organização mundial da Saúde
- POF** – Pesquisa de orçamentos familiares
- SDS** – Dodecil sulfato de sódio
- SDS-PAGE** – Dodecil sulfato de sódio de poliacrilamida
- SNC** – Sistema nervoso central
- SNP** – Sistema nervoso periférico
- STC** – Síndrome do túnel do carpo
- TBS** – Tris buffered saline solution
- TrKA** – Receptor tirosina-quinase A
- TrKB** – Receptor tirosina-quinase B
- UNIOESTE** – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
- WHO** - World Health Organization

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1. Estruturas dos nervos periféricos | 15 |
| Figura 2. Esquema da resposta à lesão nos axônios do SNP | 20 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO GERAL | 11 |
| 2. OBJETIVOS | 13 |
| 2.1. OBJETIVO GERAL | 13 |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 13 |
| 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 14 |
| 3.1. SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO | 14 |
| 3.1.1. Nervo mediano..... | 16 |
| 3.2. LESÃO NERVOSA PERIFÉRICA | 16 |
| 3.3. PROCESSO DE DEGENERAÇÃO E REGENERAÇÃO NERVOSA | 18 |
| 3.3.1 Fatores neurotróficos | 20 |
| 3.4. NEUROPATIAS COMPRESSIVAS NO MEMBRO SUPERIOR | 21 |
| 3.5. INTERVENÇÃO FISIOTERAPÊUTICA APÓS LESÃO NERVOSA PERIFÉRICA..... | 23 |
| 3.6. OBESIDADE | 25 |
| 3.6.1 Modelos Experimentais de Obesidade | 26 |
| 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 29 |
| 5. ARTIGO 1..... | 40 |
| 6. ARTIGO 2..... | 54 |
| 7. ANEXOS | 79 |
| 7.1. Normas para publicação Revista Brasileira de Reumatologia..... | 79 |
| 7.2. Normas para publicação Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.... | 83 |
| 7.3. Parecer de aprovação do projeto | 91 |

INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO DE NATAÇÃO SOBRE A REGENERAÇÃO DO NERVO MEDIANO EM RATOS WISTAR CONTROLES E OBESOS APÓS PROTOCOLO DE LESÃO POR COMPRESSÃO NERVOSA

1. INTRODUÇÃO GERAL

Lesões dos nervos periféricos são frequentemente tratadas na prática clínica, principalmente lesões traumáticas, que incluem esmagamento, compressão, estiramento, avulsão, secção parcial ou total, podendo resultar em comprometimento funcional secundário ao déficit da transmissão de impulsos nervosos no território inervado (SILVA; CAMARGO, 2010). A qualidade de vida das pessoas acometidas por esse tipo de lesão é diminuída, em decorrência de incapacidade física, perda total ou parcial de suas atividades produtivas, mudanças na estrutura familiar e pessoal, além de consequências econômicas para o indivíduo e para a sociedade, com despesas em saúde pública e no setor previdenciário (SEBBEN et al., 2011).

As neuropatias compressivas de nervos periféricos em membros superiores atingem em sua grande maioria uma parcela da população que está em fase produtiva, o que acarreta um importante prejuízo social e econômico (SOUZA, 1997). A Síndrome do Túnel do Carpo (STC) é a mais comum, diagnosticada quando ocorre compressão do nervo mediano ao passar pelo túnel do carpo, gerando dor, parestesia e atrofia muscular (SILVA, GAZZALLE; TEIXEIRA, 2009).

Vários são os fatores de risco para o desenvolvimento da STC, dentre os quais destaca-se a obesidade, porém, os mecanismos dessa possível relação, ainda não estão estabelecidos (BLAND, 2005; KURT et al., 2008). Os estudos tem mostrado que existe uma relação entre o Índice de massa corporal (IMC) e a STC. Pessoas com alto IMC são mais comumente diagnosticadas com STC do que pessoas com IMC na faixa da normalidade (KOUYOUMDJIAN et al., 2000; ZYLUK, DABAL; SZLOSSER, 2011).

A relação entre o IMC e a STC é preocupante diante dos dados alarmantes do crescimento do sobrepeso e da obesidade, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, como o Brasil. A Organização Mundial da Saúde (OMS)

registrou que no ano de 2008 havia cerca de 1,4 bilhões de adultos (com idade entre 20 anos ou mais) acima do peso e desses mais de 500 milhões com obesidade. Estima-se que em 2015 haverá 2,3 bilhões de pessoas com sobrepeso e 700 milhões de obesos em todo o mundo (WHO, 2012).

Hoje a obesidade é considerada uma desordem nutricional comum, sendo um dos mais relevantes problemas de saúde pública na sociedade moderna. Ela é provocada por uma interação complexa entre o ambiente, o comportamento humano e fatores genéticos, sendo os fatores ambientais os que, provavelmente, mais colaboram para a epidemia da obesidade. Acredita-se que a obesidade seja uma consequência natural de um ambiente que favorece o consumo de elevada quantidade de calorias e baixo gasto das mesmas, ou seja, o sedentarismo, verificando-se um aumento do peso corporal ao longo do tempo (HOFBAUER, NICHOLSON; BOSS, 2007; NGUYEN; EL-SERAG, 2010).

Inicialmente, as ações para combate e prevenção da obesidade encontravam-se no plano das políticas de saúde, porém já se observa a ampliação da questão para as áreas da Educação e do Direito, especialmente a partir de programas educativos sobre alimentação saudável e a importância da prática de exercícios (SANTOS; SCHERER, 2012). Recentemente, o Ministério da Saúde assinou a portaria nº 424, que redefine as diretrizes para a prevenção e o tratamento do sobrepeso e da obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de atenção à saúde das pessoas com doenças crônicas. A atenção básica vai proporcionar diferentes tipos de tratamentos e acompanhamentos ao usuário, incluindo também atendimento psicológico (BRASIL, 2013).

Por ser uma doença multifatorial, deve ser tratada com mudanças comportamentais e no estilo de vida do paciente obeso. Segundo Farias (2005) essas intervenções devem visar além da diminuição do peso corporal, a melhora da saúde e qualidade de vida dessa população, desenvolvendo estratégias para mudanças comportamentais relacionadas aos hábitos alimentares, à prática de atividade física e controle emocional, de maneira interdisciplinar.

A literatura têm destacado cada vez mais, os múltiplos benefícios associados à prática adequada de exercício físico para a promoção do bem estar, prevenção e tratamento de várias doenças. Na obesidade, o exercício físico atua como fator preventivo e também no tratamento aliado a outras condutas. Na lesão nervosa

periférica o exercício físico tem papel terapêutico, atuando na recuperação após a lesão. Estudos mostram os benefícios do exercício físico na regeneração nervosa periférica, porém há na literatura divergências em relação ao tipo de exercício mais adequado, fase mais apropriada para iniciá-lo e qual duração ideal para que se tenha uma completa regeneração nervosa (ILHA et al., 2008; SOBRAL et al., 2008; TEODORI et al., 2011).

A grande maioria dos estudos sobre regeneração nervosa faz uso de modelo experimental, estudando membros posteriores do rato. Porém, a maioria das lesões de nervo periférico em humanos afeta o membro superior. Por essa razão, um modelo experimental de lesão nervosa na extremidade anterior, mais especificamente no nervo mediano, é de grande relevância (BONTIOTI, KANJE; DAHLIN, 2003; GALTREY; FAWCETT, 2007).

Pesquisas utilizando modelos de animais obesos em lesões nervosas periféricas, como também para tratamento conservador da lesão, não foram encontrados na literatura. Em virtude disso, sabendo que a obesidade é hoje uma doença que atinge muitas pessoas e sendo ela um dos fatores de risco apontados para o desenvolvimento da STC, se faz necessário um estudo, esclarecendo se a natação é ou não uma forma adequada de tratamento conservador na compressão do nervo mediano em animais obesos, visando possíveis extrapolações para o humano.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência do exercício de natação na regeneração nervosa periférica de ratos controles e obesos, submetidos à lesão compressiva do nervo mediano.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a funcionalidade do membro anterior direito por meio da força de preensão de ratos controles e obesos antes, durante e após o tratamento com natação.
- Analisar a morfologia o nervo mediano de ratos controles e obesos.
- Analisar a expressão e modulação das proteínas GAP-43 (proteína associada ao crescimento) e BDNF (fator neutrófico derivado do cérebro) no nervo mediano de ratos controles e obesos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O sistema nervoso periférico (SNP) dos humanos é formado pelo conjunto de todo o tecido nervoso localizado fora do sistema nervoso central (SNC), incluindo os receptores sensoriais, os nervos e gânglios associados, como também os plexos nervosos (VAN DE GRAAFF, 2001).

Os nervos são responsáveis por conduzir informações da periferia para o sistema nervoso central e deste para os órgãos efetores, sendo que qualquer lesão no seu trajeto ocasiona déficits sensoriais e motores permanentes ou transitórios (JOHNSON, ZOUBOS; SOUCACOS, 2005).

Os componentes neurais do nervo do SNP são as fibras nervosas, em geral, um axônio com a bainha de mielina. O axônio é um prolongamento longo e delgado do corpo celular, o qual possui uma estrutura arborecente em sua região distal a terminação axonal. É por meio dela que os axônios realizam contatos sinápticos com os órgãos alvo. Nos nervos, existem axônios mielinizados e não mielinizados. Nos primeiros, as células de Schwann se organizam ao redor do axônio formando a bainha de mielina, que é interrompida em intervalos regulares (internodos), conhecidos como nodos de Ranvier. A função normal dessas fibras depende da integridade da bainha de mielina, a qual isola e protege o axônio, além de aumentar a velocidade de condução dos impulsos nervosos. Os axônios amielínicos, embora

não possuem bainha de mielina e nodos de Ranvier, também estão em contato íntimo com as células de Schwann (FREDERICKS, 1996; DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2004).

Um nervo consiste em numerosas fibras agrupadas em fascículos por bainhas de tecido conjuntivo. As estruturas de tecido conjuntivo dos nervos formam três camadas distintas: endoneuro, perineuro e epineuro, do interior para o exterior, respectivamente. Essas estruturas organizam e protegem as fibras nervosas, o endoneuro, camada mais interna, é composta de feixes de fibras colágenas dispostas longitudinalmente (KAPLAN et al., 2009). Contém ainda mastócitos, macrófagos residentes, alguns fibroblastos e vasos sanguíneos (ZOCHODNE, 2008). O perineuro, camada intermediária, é a bainha de tecido conjuntivo que envolve as fibras nervosas, sendo constituído por camadas celulares dispostas concêntrica (KAPLAN et al., 2009). O epineuro é a camada mais externa de tecido conjuntivo a qual envolve os fascículos nervosos, que unidos formam o nervo. Esta camada inclui um plexo de vasos sanguíneos e linfáticos, alguns macrófagos residentes, fibroblastos e mastócitos, e sua espessura é bastante variável podendo incluir tecido adiposo (figura1) (GEUNA et al., 2009).

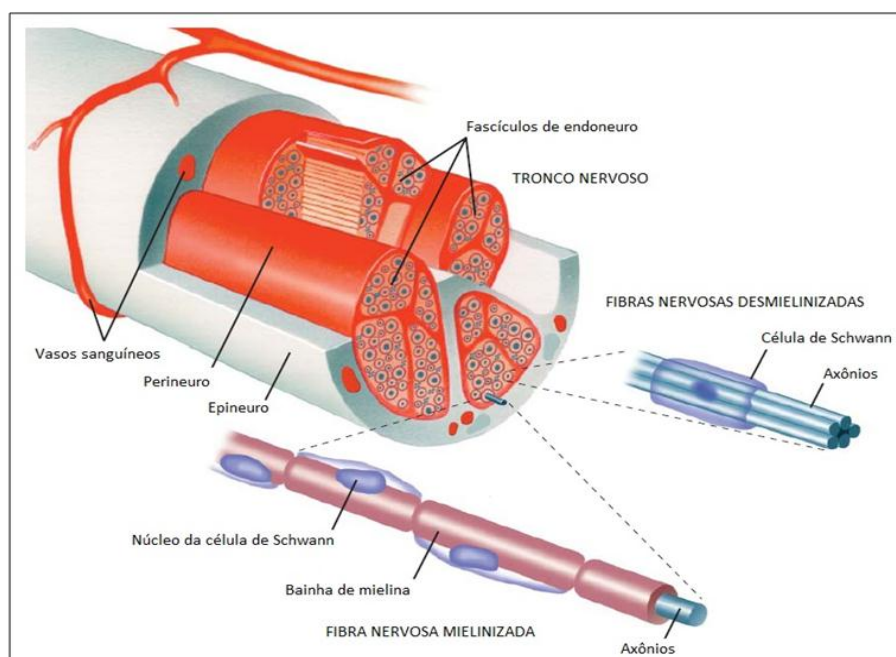


Figura 1. Estruturas dos nervos periféricos (Fonte: Chalk, 2008).

3.1.1. Nervo mediano

O nervo mediano em humanos origina-se das raízes de C5 a T1 e é formado pela fusão dos fascículos lateral e medial do plexo braquial. A raiz lateral do nervo mediano, derivado dos ramos ventrais do quinto ao sétimo nervos cervicais (C5, C6 e C7), inerva a maioria dos músculos da região anterior do antebraço e os músculos curtos do polegar, assim como a pele do lado lateral da mão. A raiz medial do nervo mediano, originada dos ramos ventrais do oitavo nervo cervical e primeiro torácico (C8 e T1), inerva os músculos da região anterior do antebraço, curtos do polegar, eminência tênar, assim como a pele do lado medial da mão (NETTER, 2008).

No rato, o nervo mediano é formado pela fusão de três ramos vindos dos fascículos lateral, posterior e medial do plexo braquial. Os ramos do fascículo posterior e medial, entretanto, são mais desenvolvidos que o ramo do fascículo lateral (C5 e C6). No membro anterior, o nervo mediano não se ramifica, mas perto da articulação do cotovelo ele desprende-se de um ramo ao redor do músculo pronador que recebe um ramo anastomótico do nervo musculocutâneo. Alguns milímetros distalmente, um largo ramo parte do nervo mediano, o equivalente ao nervo interósseo anterior em humanos. Esse nervo inerva os músculos flexor radial do carpo (FRC) e o flexor dos dedos. O nervo mediano continua distalmente entre o FRC e o flexor dos dedos. No terço distal do antebraço, ele dá origem a um ramo recorrente à metade medial do flexor profundo dos dedos. E então é dividido em ramo lateral e medial. O ramo lateral inerva os músculos tenares e lumbricais antes de terminar como nervo colateral no segundo e no terceiro dedo (BERTELLI; MIRA, 1995).

3.2. LESÃO NERVOSA PERIFÉRICA

Os nervos periféricos frequentemente sofrem lesões traumáticas, como esmagamento, compressão ou estiramento, resultando na interrupção da

transmissão correta de impulsos nervosos e diminuição ou perda da sensibilidade e motricidade no território inervado (MONTE RASO et al., 2005).

A maior incidência de lesão ocorre no nervo mediano (32,3%), seguido do ulnar (24,1%), radial (12,1%), isquiático (10,7%), fibular comum (7,7%) e raramente os nervos tibial e o femoral (DANEYEMEZ, SOLMAZ; IZCI, 2005). Em contrapartida Robinson e Lawrence (2000) apresentam como mais susceptível a lesão no membro superior o nervo radial e no membro inferior o nervo isquiático.

Existem duas classificações principais de lesões que podem acometer o sistema nervoso periférico. Seddon (1943) estabeleceu três diferentes graus para as lesões nervosas: neuropraxia, axonotmese e neurotmese, sendo:

I) Neuropraxia – a forma mais branda de uma lesão nervosa, na qual existe um bloqueio transitório na condução dos estímulos nervosos, com leve acometimento local de mielina. Nessa lesão, o axônio não perde sua continuidade, portanto ocorre uma recuperação rápida e completa em poucas semanas.

II) Axonotmese – uma lesão mais grave, na qual os danos são suficientes para promover uma ruptura da continuidade axonal, provocando uma degeneração walleriana. O prognóstico de recuperação funcional é bom, desde que seja mantida a continuidade do tecido conjuntivo de suporte e a integridade das células de Schwann e da lâmina basal.

III) Neurotmese – tipo mais grave de lesão nervosa periférica, nela há uma completa ruptura do nervo periférico, o axônio, tubos endoneurais e as células de Schwann são completamente rompidos, o perineuro e epineuro sofrem ruptura em graus variáveis. O prognóstico de recuperação não é favorável, sendo necessária reconstrução cirúrgica dos segmentos proximal e distal do nervo.

Outra classificação, estabelecida por Sunderland (1978) caracteriza a lesão nervosa periférica em cinco graus.

Grau I ocorre lesão da bainha de mielina, com bloqueio temporário da condução nervosa, mantendo a integridade da estrutura nervosa;

Grau II com lesão axonal parcial, degeneração walleriana, porém com integridade da membrana basal;

Grau III com lesão axonal parcial e fragmentação da lâmina basal;

Grau IV com lesão de endoneuro, perineuro e lâmina basal;

Grau V com lesão axonal completa do tronco nervoso.

3.3. PROCESSO DE DEGENERAÇÃO E REGENERAÇÃO NERVOSA

Após uma lesão nervosa periférica (LNP), uma sequência de eventos patológicos ocorrem simultaneamente, como alterações bioquímicas, celulares, estruturais e moleculares, objetivando recuperar a função do nervo danificado. Essas alterações ocorrem principalmente no soma celular, no local da lesão e distal a ela (BURNETT; ZAGER, 2004; KARTJE; SCHWAB, 2006).

Quando há lesão de um segmento focal do nervo sem que ocorra a formação de um coto proximal e distal, geralmente ocorre a desmielinização segmentar com lesão local da mielina e destruição de um ou mais nódulos de Ranvier, resultando em uma diminuição da velocidade da condução nervosa por prejuízo da função isolante e podendo acarretar alterações da função nervosa por condução assíncrona, como alterações sensoriais, parestias e interferência na velocidade das respostas reflexas. Uma vez perdida a mielina, ocorre divisão das células de Schwann e inicia-se a remielinização, sendo a condução restabelecida em poucas semanas (SILVA; CAMARGO, 2010).

Quando um nervo é esmagado ou seccionado, nota-se um coto proximal, em continuidade ao centro trófico, e um coto distal separado do corpo celular (JOHNSON; ZOUBOS; SOUCADOS, 2005). As alterações que ocorrem no soma neuronal são chamadas de cromatólise, caracterizada pelo aumento de proteínas citoplasmáticas, ingurgitamento celular, deslocamento do núcleo para periferia e dispersão dos corpúsculos de Nissl. Também ocorre o incremento do metabolismo celular, o qual objetiva aumentar a expressão de genes relacionados à síntese de proteínas como a actina e tubulina e também a regeneração do citoesqueleto axonal (figura 2) (SILVA; CAMARGO, 2010; SIQUEIRA, 2007).

Na região proximal a lesão os axônios degeneram de maneira retrógrada até o nódulo de Ranvier mais próximo, que, em situações extremas, acarreta a morte da célula por apoptose, com diferentes mecanismos relacionados às respostas induzidas por fatores neurotróficos (figura 2) (SILVA; CAMARGO, 2010; SIQUEIRA, 2007).

Na região distal do axônio seccionado as células de Schwann sofrem regressão na sua diferenciação e a bainha de mielina degenera, processo conhecido

como degeneração Walleriana. A parte distal do axônio e a bainha de mielina degenerada são fagocitadas pelos macrófagos, proporcionando à remoção e reciclagem axonal do material mielínico-derivado e preparando o ambiente através do qual os axônios em regeneração irão crescer (figura 2) (CARVALHO; COLLARES BUZATO, 2005; PURVES et al., 2010; SILVA; CAMARGO, 2010).

Os neurônios axotomizados passam de um estado de transmissão para um estado de regeneração ou crescimento, aumentando a expressão de vários grupos de proteínas. Dentre as proteínas destacam-se as Proteínas Associadas ao Crescimento (GAPs) como a GAP-43, e as proteínas do citoesqueleto, actina e tubulina (DONNERER, 2003). A GAP-43 é uma proteína integral de membrana, a qual é expressa no período de crescimento embrionário ou em fase de desenvolvimento e/ou regeneração neuronal, após uma lesão por transecção nervosa. É notada grande quantidade dessa proteína e em associação com as membranas plasmáticas de axônios, principalmente concentrada nos cones de crescimento, considerando-a um marcador específico de axônios em crescimento (BERGADO-ROSADO; ALMAGUER-MELIAN, 2000; DAHLIN 2004).

As células de Schwann que sofreram regressão proliferam, e no máximo em três dias alinham-se, formando uma coluna de células de Schwann, conhecida também como Bandas de *Bungner* por onde os axônios em regeneração irão crescer até ao alvo (SIQUEIRA, 2007). Esse crescimento é orientado pelo aumento da produção de fatores neurotróficos e citocinas, dos neurônios que sofreram lesão e suas células vizinhas com destaque para as células de Schwann e as células do sistema imunitário (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Os axônios do coto proximal passam a produzir uma grande quantidade de brotos colaterais e terminais, os quais possuem em sua região terminal cones de crescimento, que são ricos em mitocôndrias e componentes citoesqueléticos, propagando-se em direção aos órgãos alvos. Quando os cones de crescimento estabelecem adequadas conexões com os órgãos alvos, é formada uma nova bainha de mielina pelas células de Schwann, mais fina e apresentando mais nodos de Ranvier que a bainha original (figura 2) (SILVA; CAMARGO, 2010; SIQUEIRA, 2007).

Para que ocorra o crescimento do cone é indispensável à presença dos fatores neurotróficos (SIQUEIRA, 2007), também chamados de fatores de

crescimento, importantes no controle da sobrevivência, migração, proliferação e diferenciação de vários tipos de células engajadas no reparo de nervos (SEBBEN; LICHTENFELS; DA SILVA, 2011).

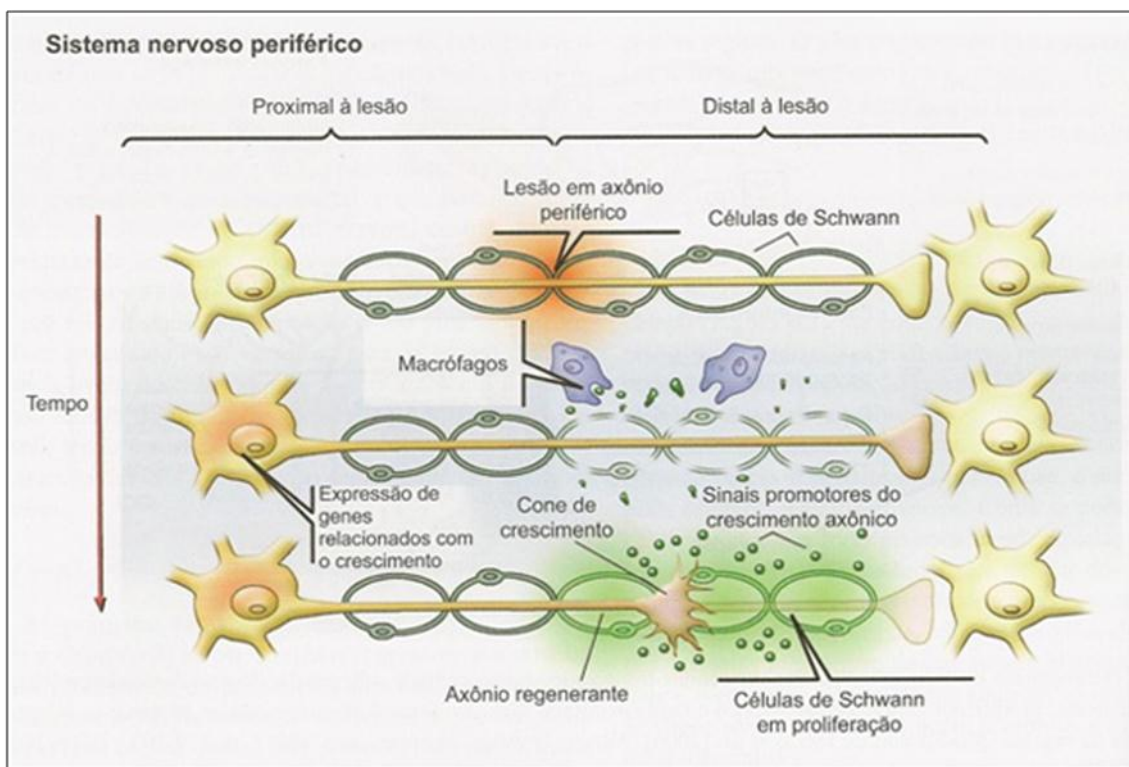


Figura 2. Esquema da resposta à lesão nos axônios do SNP (Fonte: Purves et al., 2005).

3.3.1 Fatores neurotróficos

Os nervos periféricos degenerados, assim como as células de Schwann, são uma importante fonte de fatores neurotróficos, polipeptídeos que auxiliam na regeneração. Essas proteínas são basicamente um conjunto de três famílias de moléculas e seus receptores (SEBBEN et al., 2011; SEBBEN; LICHTENFELS; DA SILVA, 2011). Os fatores neurotróficos são importantes no desenvolvimento embriogênico de neurônios sensoriais e simpáticos, mas também desempenham importantes funções no sistema nervoso adulto, sendo comprovada sua atuação na regeneração de neurônios maduros após a lesão (FOX, 2008).

As neurotrofinas são uma família de proteínas que promovem a diferenciação e sobrevivência de neurônios e também participam na modulação da transmissão e plasticidade sináptica. Pertencem a família das neurotrofinas o NGF, BDNF e a neurotrofina 3 (NT-3), NT-4/5 e NT-6 (FORTUNATO et al., 2009; LEBMANN; BRIGADSKI, 2009).

A neurotrofina mais pesquisada é o NGF, a qual tem como receptor de alta afinidade, tirosina-quinase A (TrKA) de peso molecular 13 Kda (KUMAR; MAHAL, 2012). Tem ação na proliferação e diferenciação de neurônios, sendo caracterizada como uma molécula que desempenha um papel fundamental na regeneração de nervos periféricos. Em nervos danificados ocorre aumento da expressão de NGF, sendo este aumento relacionado á presença de interleucinas, principalmente a IL-1, liberada por macrófagos atraídos para o local da lesão. Os neurônios motores não possuem receptores TrKA, porém o NFG é capaz de promover regeneração nesse tipo de neurônio, devido há uma elevação nos níveis de expressão de receptor p75 de baixa afinidade para NGF após axotomia (SEBBEN et al., 2011).

O BDNF como as demais neurotrofinas liga-se a dois receptores de membrana, sendo um de baixa afinidade p75 e outro de alta afinidade o receptor tirosina-quinase B (TrKB). Os neurônios motores expressam receptores TrKB, tornando o BDNF uma das principais proteínas capazes de fornecer suporte à sobrevivência desses neurônios (SEBBEN et al., 2011). É um polipeptídeo de 14Kda, com importante função no sistema nervoso (McCARTHY; BROWN; BHITE , 2012). Tem papel de promover e regular a neurogênese, o crescimento e a maturação neural durante o desenvolvimento do SNC. Na vida adulta, o BDNF é essencial para a plasticidade sináptica, manutenção, estabilização e sobrevivência neuronal (HASHIMOTO, 2010).

3.4. NEUROPATIAS COMPRESSIVAS NO MEMBRO SUPERIOR

Segundo Pardini Jr., Freitas e Tavares (2009) os nervos periféricos dos membros superiores podem sofrer compressões em qualquer ponto de seu trajeto, desde a coluna cervical até a extremidade dos nervos.

As principais síndromes compressivas que afetam o membro superior são: compressão do nervo torácico longo; síndrome do desfiladeiro torácico; síndrome do túnel radial; compressão extrínseca do nervo ulnar no cotovelo- síndrome do túnel cubital; síndrome do pronador; síndrome do nervo interósseo anterior e posterior; síndrome do túnel do carpo e síndrome do canal de Guyon (Síndrome do túnel ulnar) (SILVA, GAZZALLE; TEIXEIRA, 2009).

A STC é a neuropatia compressiva mais comum do membro superior do corpo, resultado de uma compressão do nervo mediano ao atravessar uma região anatômica entre o punho e a palma da mão, conhecida como túnel do carpo. Os sintomas referidos pelos pacientes como dormência, dor e formigamento variam de moderado a grave (AROORI; SPENCE, 2008; GURCAY et al., 2012). Não existe um consenso sobre os fatores de risco para STC, os mais predominantes são: atividade motora repetitiva, sexo feminino, idade acima de 30 anos (CONOLLY; McKESSAR, 2009), diabetes melittus, artrite reumatóide, acromegalia, hipotireoidismo, gravidez, tenossinovite (PALMER, 2011), trauma, alcoolismo, obesidade e amiloidose (SILVA, GAZZALLE; TEIXEIRA, 2009).

Em alguns estudos a obesidade é citada como fator de risco para STC, porém, os mecanismos dessa possível relação ainda não estão estabelecidos. A maioria dos estudos compara IMC em pacientes diagnosticados com STC e pacientes controle assintomáticos. Um estudo realizado por Kouyoumdjian et al. (2000), concluiu que a STC apresenta correlação significativa com aumento do IMC quando comparado ao grupo controle. Da mesma forma, o maior IMC apresenta-se como fator de risco independente para STC em pacientes com idade inferior a 63 anos em estudo feito por Bland (2005).

Zyluk, Dabal e Szlosser (2011) estudaram a associação dos fatores antropométricos e predisposição a STC. Eles avaliaram através de medidas antropométricas de peso e altura bem como circunferência anatômica de punho, comprimento e volume da mão, em um total de 210 pacientes, dos quais 105 apresentavam STC idiopática. Eles concluíram que os indivíduos acima do peso e com a espessura média maior na circunferência das mãos e punhos, se apresentaram com maior predisposição a desenvolver STC.

Kurt et al. (2008), estudou a velocidade na condução nervosa de pacientes obesos e após perda de peso dos mesmo, não encontrando resultados significativos

entre ambas. Acreditam que a associação entre a STC e obesidade não está relacionada apenas ao excesso de peso, pois se fosse, seus pacientes teriam uma melhora na velocidade de condução nervosa após perderem peso.

3.5. INTERVENÇÃO FISIOTERAPÊUTICA APÓS LESÃO NERVOSA PERIFÉRICA

A recuperação espontânea de um nervo periférico após uma lesão costuma ter bons resultados, embora nem sempre seja realizada de forma completa. O uso de uma conduta correta para a recuperação destas lesões, na maioria das vezes restabelece a função perdida. Nesse tipo de lesão, a fisioterapia trabalha com o intuito de eliminar ou minimizar as complicações secundárias, tendo vários objetivos, dentre os quais, manter a amplitude de movimento, prevenir retrações de tecidos moles e a instalação de deformidades (SILVA; CAMARGO, 2010).

Diversas modalidades terapêuticas são utilizadas após uma lesão nervosa periférica para que se tenha uma correta regeneração e recuperação da função na região afetada, como os alongamentos; treino de habilidades funcionais; técnicas de facilitação neuromuscular proprioceptiva; técnicas de liberação miofascial; laser e ultra-som terapêutico (SILVA; CAMARGO, 2010); estimulação elétrica de baixa frequência (OLIVEIRA et al., 2008) e o exercício físico (SOBRAL et al., 2008).

A cinesioterapia tem lugar de destaque como método fisioterapêutico para reabilitação após lesão nervosa periférica. Estudos realizados em animais demonstram a eficácia do exercício físico na regeneração nervosa periférica (ILHA et al., 2008; TEODORI et al., 2011). O exercício favorece a recuperação das propriedades contráteis e metabólicas do músculo após desnervação (TANAKA, TSUBAKI; TACHINO, 2005), ajuda a remover a mielina degenerada e sua posterior síntese (SARIKCIOGLU; OGUZ, 2001), favorece a recuperação do diâmetro axonal (OLIVEIRA et al., 2008) e o brotamento axonal, promovendo a regeneração de nervos lesados e a recuperação funcional (SEO et al., 2006) e também aumenta a expressão de fatores de crescimento neurais, como o BDNF e o NGF, estimulando o crescimento e desenvolvimento de novas células (DISHMAN et al., 2006).

Porém, existem na literatura, divergências em relação ao tipo de exercício mais eficaz, qual a melhor fase para iniciar o exercício (fase imediata ou fase tardia) e qual o tempo de duração ideal do exercício (DISHMAN et al., 2006; SOBRAL et al., 2008).

Ilha et al. (2008), comprimiram o nervo isquiático de ratos machos adultos e após duas semanas da lesão os animais foram submetidos a um protocolo de treinamento aeróbico e de resistência muscular em esteira, bem como a combinação entre eles. As características morfológicas e funcionais do nervo foram analisadas após cinco semanas de treinamento. Observaram ganho funcional e aceleração na regeneração nervosa nos animais submetidos ao exercício aeróbio quando comparado aos submetidos ao treino de força ou a combinação dos dois tipos.

Sobral et al. (2008), após lesão por esmagamento do nervo isquiático, submeteram os ratos a exercício em esteira que foi iniciado 24 horas e 14 dias após a lesão. Depois de 30 dias, observaram que o protocolo de exercício aplicado, tanto na fase imediata como tardia, não influenciou no brotamento axonal, o grau de maturação das fibras regeneradas, nem a funcionalidade dos músculos reinervados, sugerindo que os benefícios do exercício físico para o músculo poderiam sustentar sua aplicabilidade, especialmente no sentido de retardar a atrofia, o que poderia refletir diretamente em recuperação funcional mais efetiva após a regeneração nervosa.

Teodori et al. (2011), avaliaram as alterações morfológicas e características funcionais de animais que tiveram o nervo isquiático comprimido e foram expostos a natação com diferentes tempos de início após a lesão. Concluíram que o exercício de natação indiferente do período iniciado, fase imediata ou tardia, acelerou a regeneração nervosa, sugerindo que o exercício pode ser iniciado imediatamente após a lesão.

Poucos estudos sobre os efeitos de exercícios físicos são realizados em humanos que possuem desordens neuromusculares (DAUTY; GENTY; RIBINIK, 2007, DEVILLARD, 2007), pois ocorrem deficiências metodológicas nos estudos como, por exemplo, o reduzido número de pacientes, grande variedade de patologias entre os pacientes em estudo ou a combinação de treinamento de força com outras intervenções terapêuticas (HAMA; BORSOOK, 2005).

3.6. OBESIDADE

A definição simplificada de obesidade pode ser descrita como o acúmulo excessivo de gordura corporal, gerada pelo balanço energético positivo, acarretando prejuízos á saúde dos indivíduos, com perda significativa de qualidade de vida (ESKINAZI et al., 2011). A obesidade é caracterizada quando o excesso de tecido adiposo é maior que 20% do peso corporal no homem e 30% na mulher (McARDLE; KATCH; KATCH, 2011).

É considerada uma doença crônica, inter-relacionada direta ou indiretamente a outras situações patológicas contribuintes da morbimortalidade, como doenças cardiovasculares, osteomusculares e neoplásicas (ESKINAZI et al., 2011). Sua patogênese não é totalmente esclarecida, porém alguns fatores são indicados como possíveis responsáveis pelo quadro clínico, como genes suscetíveis, sexo, estilo de vida, idade, metabolismo do tecido adiposo e do músculo esquelético, atividade nervosa simpática, metabolismo de repouso, oxidação lipídica, concentrações hormonais de leptina, insulina, esteróides sexuais e cortisol (DESPRES, 2012; FLEGAL et al., 2013; WHO, 2012).

A prevalência de pessoas com sobrepeso e obesidade tanto nos países desenvolvidos quanto em desenvolvimento atingiu proporções epidêmicas. Estima-se que mais de 60% dos americanos estão acima do peso e aproximadamente metade deles está com IMC correspondente à obesidade (LANDEIRO; QUARANTINI, 2011). No Brasil, a análise da tendência secular indica que a obesidade entre adultos está em expansão e atingiu em 2008 a 2009, pelo menos 10% da população em todas as regiões do país (IBGE, 2010). A obesidade é hoje a terceira doença nutricional do Brasil, apenas superada pela anemia e desnutrição. Em média 32% dos adultos brasileiros apresentam algum grau de excesso de peso (ESKINAZI et al., 2011).

A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, realizada em parceria do IBGE e do Ministério da Saúde, analisando dados de 188 mil pessoas brasileiras em todas as idades, mostrou que a obesidade e o excesso de peso têm aumentado rapidamente nos últimos anos, em todas as faixas etárias. Neste levantamento, 50% dos homens e 48% das mulheres se encontram com sobrepeso,

sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam obesidade (IBGE, 2010). Por tudo isso, a obesidade é considerada atualmente uma epidemia global e um grande problema de saúde pública.

O Brasil vem buscando alternativas de combate à obesidade, através da elaboração de iniciativas que visem à prevenção e o tratamento. As políticas públicas já propostas para combater a obesidade incluem a publicação de informações nutricionais em rótulos de alimentos e proibição de determinados alimentos nos lanches vendidos nas escolas (ESKINAZI et al., 2011). Um dos impasses pelos quais as políticas públicas demoram a se desenvolver é a resistência dos setores corporativistas e comerciais. Mesmo identificados os malefícios dos produtos ofertados, se as medidas recomendadas significarem dano ou redução de lucro à indústria e às empresas, se estabelece um conflito entre o capital e o Estado (SANTOS; SCHERER, 2012).

Inicialmente a obesidade era uma questão de competência médica, posteriormente assumida também pela psicologia e nutrição. Em virtude de ser uma doença multicausal (SANTOS; SCHERER, 2012), deve ser abordada de forma interdisciplinar, incluindo outros profissionais que possam contribuir com sua prevenção e tratamento, como o educador físico, o fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, entre outros. Por ser uma doença crônica com possibilidade de recidiva, querer acompanhamento de uma equipe de profissionais, pois são necessárias alterações no estilo de vida, que apenas poderão tornar-se duradouras se acompanhadas de mudanças no pensar, sentir e agir do paciente obeso (MATTOS, 2007).

Pesquisas demonstram que a combinação de exercícios e alimentação apropriada é ainda a melhor forma de combate a obesidade. A promoção da saúde se faz através da educação, da adoção de estilos de vida saudáveis, do desenvolvimento de aptidões e capacidades individuais e da produção de um ambiente saudável (ESKINAZI et al., 2011).

3.6.1 Modelos Experimentais de Obesidade

De acordo com Monteiro (2009) muitos modelos experimentais tem sido usados para estudos a fim de descobrir os mecanismos envolvidos em certas patologias, destes estudos, nos artigos pesquisados em sua revisão, 78,3% era com a utilização de ratos como amostra. Pesquisas com humanos têm limitações éticas e financeiras envolvidas. A experimentação animal nos permite controlar rigidamente o ambiente e a dieta consumida, sendo possível mantê-los livres de germes e patógenos (PEREIRA; FRANCISHI; LANCHI 2003).

A obesidade tem atraído à atenção de pesquisadores em diversos países, inclusive no Brasil. Para tanto, diferentes modelos experimentais de obesidade foram criados para melhor entender esta patologia (KANASAKI; KOYA, 2011), como o Zuker, obesos (ob/ob) e diabético (db/db) são exemplos de animais que são obesos por fatores genéticos (KANASAKI; KOYA, 2011). O modelo de programação metabólica ocorre através da redução de ninhada, que consiste em reduzir o número de filhotes para três durante o período de lactação. Normalmente ratos e camundongos geram aproximadamente dez filhotes por ninhada, então reduzindo esse número, a disponibilidade de alimento provido pela mãe é maior, ocorrendo uma programação hipotalâmica o que torna o animal hiperfágico e obeso na vida adulta (RODRIGUES et al., 2007). Existem também os modelos de obesidade induzida com dietas específicas, que podem ser de alta palatabilidade, como é o caso das dietas de cafeteria ou de alto teor calórico, como a dieta hiperlipídica (KANASAKI; KOYA, 2011). Outro modelo é o tratamento neonatal com L-Glutamato Monossódico (MSG), que causa uma lesão no hipotálamo, levando ao desenvolvimento da obesidade na vida adulta (SCOMPARIN et al., 2009).

O MSG é um aminoácido neuroexcitatório, lesivo ao sistema nervoso central (FERREIRA et al., 2009; VOLTERA et al., 2008). Ele eleva as concentrações de cálcio citosólico e ativa a morte neural por apoptose, afetando principalmente neurônios do Núcleo Arqueado do Hipotálamo (ARQ) (ANDRADE et al., 2006). Embora este núcleo seja central para o metabolismo energético, animais MSG sofrem uma reorganização neural que se reflete em uma nova estrutura metabólica que pré dispõe à obesidade na idade adulta (LAU; TYMIANSKI, 2010; LEITNER; BARTNESS, 2008; MACHO et al., 2000).

A ativação do sistema nervoso simpático aumenta a termogênese e a lipólise, aumentando o gasto energético e como consequência reduz a obesidade (COLLINS;

SURWIT, 2001). Park et al. (2007), apresentam redução da atividade simpática de animais obesos induzidos por MSG, dado este que sugere como estes animais desenvolvem obesidade. O efeito dessa substância é uma menor produção do hormônio de crescimento (GH), o que causa uma redução do comprimento naso-anal do animal; intolerância a glicose, resistência a insulina, acúmulo intensificado de gordura visceral (FERREIRA et al., 2009; VOLTERA et al., 2008), redução da massa magra (PARK et al., 2007) entre outras alterações.

O modelo de obesidade induzida por MSG é considerada uma boa ferramenta para o estudo da obesidade, principalmente, por apresentar resistência à insulina e excesso do depósito de gordura (FURUYA et al., 2010; GRASSIOLLI et al., 2007).

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

ANDRADE, I. S. DE; GONZALEZ, J. C. G.; HIRATA, A. E.; CARNEIRO, G.; AMADO, D.; CAVALHEIRO, E. A.; DOLNIKOFF, M. S. Central but not peripheral glucoprivation is impaired in monosodium glutamate-treated rats. **Neuroscience Letters**, v. 398, n. 1-2, p. 6-11, 2006.

AROORI, S.; SPENCE, R. A. J. Carpal tunnel syndrome. **Ulser Medical Journal**, v. 77, n. 1, p. 6-17, 2008.

BERGADO-ROSADO, J. A.; ALMAGUER-MELIAN, W. Mecanismos celulares de la neuroplasticidad. **Revista de Neurología**, v. 31, n. 11, p. 1074-1095, 2000.

BERTELLI, J. A.; MIRA, J. C. The grasping test: a simple behavioral method for objective quantitative assessment of peripheral nerve regeneration in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 58, n. 1-2, p. 151-155, 1995.

BLAND, D. The relationship of obesity, age, and carpal tunnel syndrome: more complex than was thought? **Muscle Nerve**, v. 32, n. 4, p. 527-532, 2005.

BONTIOTI, E. N.; KANJE, M.; DAHLIN, L. B. Regeneration and functional recovery in the upper extremity of rats after various types of nerve injuries. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 8, n. 3, p. 159-186, 2003.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 424**, DE 19 DE MARÇO DE 2013.

Redefine as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. Disponível em:

<<http://brasilsus.com.br/legislacoes/gm/118324-424.html>>. Acesso em: 27/06/2013.

¹ De acordo com a NBR 6023: informação e documentação: referências – elaboração. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). Rio de Janeiro, 2002.

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

CARVALHO, H.; COLLARES-BUZATO, C. **Células: Uma Abordagem Multidisciplinar**. São Paulo: Editora Manole, 2005. 465 p.

CHALK, C.H. Diseases of the peripheral nervous system. **ACP Medicine**. p.1-20, 2008.

Disponível em:

<http://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acpmedicine/5390/doencas_do_sistema_nervoso_periferico_%E2%80%93_colin_h_chalk.htm>. Acesso em: 25/06/2013.

COLLINS, S.; SURWIT, R. S. The beta-adrenergic receptors and the control of adipose tissue metabolism and thermogenesis. **Endocrine Reviews**, v.56, n. 1, p. 309-328, 2001.

CONOLLY, W. B.; McKESSAR, J. H. Carpal tunnel syndrome – can it be a work related condition? **Australian Family Physician**, v. 38, n. 9, p. 684-686, 2009.

DAHLIN, L. B. The biology of nerve injury and repair. **Journal of the American Society for Surgery of the Hand**, v. 4, n. 3, p. 143-155, 2004.

DANEYEMEZ, M.; SOLMAZ, I.; IZCI, Y. Prognostic factors for the surgical management of peripheral nerve lesions. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 205, n. 3, p. 269-275, 2005.

DAUTY, M.; GENTY, M.; RIBINIK, P. Physical training in rehabilitation programs before and after total hip and knee arthroplasty. **Annales de Réadaptation et de Médecine Physique**, v. 50, n. 6, p. 462-468, 2007.

DESPRES, J. P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. **Circulation**, v. 126, n. 10, p. 1301-13, 2012.

DEVILLARD, X. Effects of training programs for spinal cord injury. **Annales de Réadaptation et de Médecine Physique**, v. 50, n. 6, p. 490-498, 2007.

DISHMAN, R. K.; BERTHOUD, H. R.; BOOTH, F. W.; COTMAN, C. W.; EDGERTON, V. R.; FLESHNER, M. R.; GANDEVIA, S. C.; GOMEZ-PINILLA, F.; GREENWOOD, B. N.; HILLMAN, C. H.; KRAMER, A. F.; LEVIN, B. E.; MORAN, T. H.; RUSSO-NEUSTADT, A. A.; SALAMONE, J. D.; VAN HOOMISSEN, J. D.; WADE, C. E.; YORK, D. A.; ZIGMOND, M. J. Neurobiology of Exercise. **Obesity**, v. 14, n. 3, p. 259-345, 2006.

DONNERER, J. Regeneration of Primary Sensory Neurons. **Pharmacology**, v. 67, n. ESP, p. 169-181, 2003.

DRAKE R, L.; VOGL, W.; MITCHELL, A. W. M. **Gray's Anatomy for Students**. New York: Churchill Livingstone, 2004. 1150 p.

ESKINAZI, F. M. V.; MARQUES, A. P. O.; LEAL, M. C. C.; DUQUE, A. M. Envelhecimento e a epidemia da obesidade. **Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 13, n. ESP, p. 295-298, 2011.

FARIAS, J. M. **Orientação para prevenção e controle da obesidade juvenil: um estudo de caso**. 106 f. Dissertação (Mestrado em Atividade Física Relacionada à Saúde) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

FERREIRA, C. B. N. D.; CESARETTI, M. L. R.; GINOZA, M.; KOHLMANN, O. J. Efeitos da administração de metformina sobre a pressão arterial e o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos tornados obesos pela injeção neonatal de glutamato monossódico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 4, p. 409-415, 2009.

FLEGAL, K. M.; KIT, B. K.; ORPANA, H.; GRAUBARD, B. I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 309, n. 1, p. 71-82, 2013.

FORTUNATO, J. J.; RÉUS, G. Z.; KIRSCH, T. R.; STRINGARI, R. B.; STERTZ, L.; KAPCZINSKI, F.; PINTO, J. P.; HALLAK, J. E.; ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A.; QUEVEDO, J. Acute harmine administration induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 33, n. 8, p. 1425- 1430, 2009.

FOX, S. I. **Human Physiology**. 10. ed. New York: McGraw- Hill, 2008. 800 p.

FREDERICKS, C. M. Disorders of the peripheral nervous system: the peripheral neuropathies. In: FREDERICKS, C. M.; SALADIN, L. K. (Eds). **Pathophysiology of the motor systems: principles and clinical presentations**. 1. ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1996, p. 346-372.

FURUYA, D. T.; POLETTO, A. C.; FAVARO, R. R.; MARTINS, J. O.; ZORN, T. M.; MACHADO, U. F. Anti-inflammatory effect of atorvastatin ameliorates insulin resistance in monosodium glutamate-treated obese mice. **Metabolism**, v. 59, n. 3, p. 395-399. 2010.

GALTREY, C. M.; FAWCETT, J. W. Characterization of testes of functional recovery after median and ulnar nerv injury and repair in the rat forelimb. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 12, n. 1, p. 11-27, 2007.

GEUNA, S.; RAIMONDO, S.; RONCHI, G.; DI SCIPIO, F.; TOS, P.; CZAJA, K.; FORNARO, M. Chapter 3: histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. **International Review of Neurobiology**, v. 87, n. ESP, p. 27-46, 2009.

GRASSIOLLI, S.; GRAVENA, C.; DE FREITAS MATHIAS, P. C. Muscarinic M2 receptor is active on pancreatic islets from hypothalamic obese rat. **European Journal of Pharmacology**, v. 556, n. 1-3, p. 223-228, 2007.

GURCAY, E.; UNLU, E.; GURHAN, G.; TUNCAY, R.; CAKCI, A. Assessment of phonophoresis and iontophoresis in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. **Rheumatology International**, v. 32, n. 3, p. 717-722, 2012.

HAMA, A.; BORSOOK, D. Behavioral and pharmacological characterization of a distal peripheral nerve injury in the rat. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 81, n. 1, p. 170-181, 2005.

HASHIMOTO, K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: An historical overview and future directions. Review. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 64, n. 4, p. 341–357, 2010.

HOFBAUER, K.; NICHOLSON, J; BOSS, O. The obesity epidemic: current and future pharmacological treatments. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 47, n. 1, p. 565-592, 2007.

ILHA, J.; ARAUJO, R. T.; MALYSZ, T.; HERMEL, E. E. S.; RIGON, P.; XAVIER, L. L.; ACHAVAL, M. Endurance and resistance exercise training programs elicit specific effects on sciatic nerve regeneration after experimental traumatic lesion in rats. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 22, n. 4, p. 355-376, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009**. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009/POFpublicacao.pdf>. Acesso em 25 junho 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009 (POF)**: Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro. Disponível em: <www.ibge.gov.br. 2010>. Acesso em: 05 jul. 2012.

JOHNSON, E. O.; ZOUBOS, A. B.; SOUCACOS, P. N. Regeneration and repair of peripheral nerves. **Injury**, v. 36, n. 4 Suppl, p. S24-29, 2005.

JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 542 p.

KANASAKI, K.; KOYA, D. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity. **Journal of Biomedicine & Biotechnology**, Cairo, v. 2011, n. ESP, p. 197636-197647, 2011.

KAPLAN, S.; ODACI, E.; UNAL, B.; SAHIN, B.; FOMARO, M. Chapter 2: Development of the peripheral nerve. **International Review of Neurobiology**, v. 87, n. ESP, p. 9-26, 2009.

KARTJE, G. L.; SCHWAB, M. E. Axonal growth in the adult mammalian nervous system: regeneration and compensatory plasticity. In: SIEGEL, G. J.; ALBERTS, R. W.; BRADY, S. T.; PRICE, D. L. (eds). **Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects**. San Diego: Elsevier Academic Press, 2006. p. 517-527.

KOUYOUMDJIAN, J. A.; MORITA, M. P. A.; ROCHA, P. R. F.; MIRANDA, R. C.; GOUVEIA, G. M. Body mass index and carpal tunnel syndrome. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 58, n. 2-A, p. 252-256, 2000.

KUMAR, V.; MAHAL, B. A. NGF- the TrkA to successful pain treatment. **Journal of Pain Research**, v. 5, n. ESP, p. 279-287, 2012.

KURT, S.; KISACIK, B.; KAPLAN, Y.; YILDIRIM, B.; ETIKAN, I.; KARAER, H. Obesity and carpal tunnel syndrome: is there a causal relationship? **European Neurology**, v. 59, n. 5, p. 253-257, 2008.

LANDEIRO, F. M.; QUARANTINI, L. C. Obesidade: controle neural e hormonal do comportamento alimentar. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 10, n. 3, p. 236-245, 2011.

LAU, A.; TYMIANSKI, M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. **European Journal of Physiology**, v. 460, n. 2, p. 525-42, 2010.

LEBMANN, V.; BRIGADSKI, T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. **Neuroscience Research**, v. 65, n. ESP, p. 11-22, 2009.

LEITNER, C.; BARTNESS, T. J. Food deprivation-induced changes in body fat mobilization after neonatal monosodium glutamate treatment. **American Journal of Physiology**, v. 294, n. 3, p. 775-783, 2008.

MACHO, L.; FICKOVÁ, M.; JEZOVA, D.; ZORAD, S. Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. **Physiological Research**, v. 49, n. 1, p. S79-85, 2000.

MATTOS, M. I. P. Os transtornos alimentares e a obesidade numa perspectiva contemporânea: psicanálise e interdisciplinaridade. **Contemporânea- Psicanálise e Transdisciplinaridade**, s/v, n. 2, p. 78-98, abr/mai/jun 2007. Disponível em: <http://www.revistacontemporanea.org.br/site/wpcontent/artigos/artigo77.pdf>. Acesso em: 05 jul. 2012.

McARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício - nutrição, energia e desempenho humano**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 1172 p.

McCARTHY, D. M.; BROWN, A. N.; BHIDE, P. G. Regulation of BDNF expression by cocaine. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 85, n. 4, p. 437-446, 2012.

MONTE RASO, V. L.; BARBIERI, C. H.; MAZER, N.; FASAN, V. S. Can therapeutic ultrasound influence the regeneration of peripheral nerves? **Journal of Neuroscience Methods**, v. 142, n. 2, p. 185–192, 2005.

MONTEIRO, R. Tendências em experimentação animal. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 4, p. 506-13, 2009.

NETTER, F. H. **Atlas de anatomia humana**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 590 p.

NGUYEN, D.; EL-SERAG, H. The epidemiology of obesity. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 39, n. 1, p. 1-7, 2010.

OLIVEIRA, L. S.; SOBRAL, L. L.; TAKEDA, S.Y.; BETINI, J.; GUIRRO, R. R.; SOMAZZ, M. C.; TEODORI, R. M. Electrical stimulation and swimming in the acute phase of axonotmesis: their influence on nerve regeneration and functional recovery. **Revista de Neurologia**, v. 47, n. 1, p. 11-15, 2008.

PALMER, K. T. Carpal tunnel syndrome: the role of occupational factors. **Best Practice Research Clinical Rheumatology**, v. 25, n. 1, p. 15-29, 2011.

PARDINI JR., A. G.; FREITAS, A. D.; TAVARES, K. E. Antebraço, Punho e Mão. In: HEBERT, S.; BARROS FILHO, T. E. P.; XAVIER, R.; PARDINI JR, A. G. **Ortopedia e Traumatologia: princípios e prática**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 231-253.

PARK, S.; KIM, Y; DAN, J.; KIM, J. Y. Attenuated sympathetic activity and its relation to obesity in MSG injected and sympathectomized rats. **Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 11, n. 4, p. 155 - 161. 2007.

PEREIRA, L. O.; FRANCISHI, R.P.; LANCHI, A. H. J. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência a insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 47, n. 2, p. 111-127, 2003.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; KATZ, L. C.; LAMANTIA, A-S.; McNAMARA, J. O.; WILLIAMS, S. M. **Neurociências**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2005. 728 p.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W.C.; LAMANTIA, A-S.; McNAMARA, J. O.; WHITE, L. E. **Neurociências**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2010. 857 p.

ROBINSON, M. D.; LAWRENCE, R. Traumatic injury to peripheral nerves. **Muscle e Nerve**, v. 23, n. 6, p. 863-73, 2000.

RODRIGUES, A. L.; DE SOUZA, E. P.; DA SILVA, S. V.; RODRIGUES, D. S.; NASCIMENTO, A. B.; BARJA-FIDALGO, C.; DE FREITAS, M. S. Low expression of insulin signaling molecules impairs glucose uptake in adipocytes after early overnutrition. **Journal of Endocrinology**, v. 195, n. 3, p. 485-494, 2007.

SANTOS, A. M.; SCHERER, P. T. Política alimentar brasileira: fome e obesidade, uma história de carências. **Textos & Contextos** (Porto Alegre), v. 11, n. 1, p. 92 – 105, 2012.

SARIKCIOGLU, L.; OGUZ, N. Exercise training and axonal regeneration after sciatic nerve injury. **Journal of Neuroscience**, v. 109, n. 3-4, p. 173-177, 2001.

SCOMPARIN, D. X.; GOMES, R. M.; GRASSIOLLI, S.; RINALDI, W.; MARTINS, A. G.; DE OLIVEIRA, J. C.; GRAVENA, C.; DE FREITAS MATHIAS, P. C. Autonomic activity and glycemic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training exercises in MSG-programmed obese mice. **Endocrine**, v. 36, n. 3, p. 510-517, 2009.

SEBBEN, A. D.; COCOLICHIO, F.; SCHMITT, A. P. V.; CURRA, M. D.; SILVA, P. V.; TRES, G. L.; SILVA, J. B. Effect of neurotrophic factors on peripheral nerve repair. **Scientia Medica**, v. 21, n. 2, p. 81-89, 2011.

SEBBEN, A. D.; LICHTENFELS, M.; DA SILVA, J. L.B. Peripheral nerve regeneration: cell therapy and neurotrophic factors. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 46, n. 6, p. 643-649, 2011.

SEDDON HJ. 1943. Three types of nerve injury. *Brain* 66:237–288.

SEO, T. B.; HAN, I. S.; YOON, J. H.; HONG, K. E.; YOON, S. J.; NAMGUNG, U. Involvement of Cdc2 in axonal regeneration enhanced by exercise training in rats. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 38, n. 7, p. 1267-1276, 2006.

SILVA, C. K.; CAMARGO, E. A. Mecanismos envolvidos na regeneração de lesões nervosas periféricas. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 1, p. 93-98, 2010.

SILVA, J. L. B.; GAZZALLE, A.; TEIXEIRA, C. Conduta atual nas síndromes compressivas do membro superior. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 53, n. 2, p. 169-174, abr.-jun. 2009.

SIQUEIRA, R. Lesões nervosas periféricas: uma revisão. **Revista Neurociências**, v. 15, n. 3, p. 226-233, 2007.

SOBRAL, L. L.; OLIVEIRA, L. S.; TAKEDA, S. Y. M.; SOMAZZ, M. C.; MONTEBELO, M. I. L.; TEODORI, R. M. Exercício imediato versus tardio na regeneração do nervo isquiático de ratos após axoniotmese: análise morfométrica e funcional. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 12, n. 4, p. 311-316, 2008.

SOUZA, F.; MARCHESINI, J. B.; CAMPOS, A. C. L.; MALAFAIA, O.; MONTEIRO, O. G.; RIBEIRO, F. B.; ALVES, H. F. P.; SIROTI, F. J.; MEISTER, H.; MATHIAS, P. C. F. Efeito da vagotomia troncular em ratos injetados na fase neonatal com glutamato monossódico: estudo biométrico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 16, n. 1, p. 32-45, 2001.

SOUZA, P. R. G. Tratamento cirúrgico da síndrome do túnel do carpo e síndrome do túnel radial: relação com os esforços repetitivos. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 32, n. 5, p. 377-382, 1997.

SUNDERLAND, S. **Nerves and nerve injuries**. 2 ed. London: Churchill Livingstone, 1978. 1062 p.

TANAKA, S.; TSUBAKI, A.; TACHINO, K. Effect of exercise training after partial denervation in rat soleus muscles. **Journal of Physical Therapy Science**, n. 17, v. 2, p. 97-101, 2005.

TEODORI, R. M.; BETINI, J.; OLIVEIRA, L. S.; SOBRAL, L. L.; TAKEDA, S. Y. M.; MONTEBELO, M. I. L. Swimming exercise in the acute or late phase after sciatic nerve crush accelerates nerve regeneration. **Neural Plasticity**. Published online 2011, doi:10.1155/2011/783901.. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/np/2011/783901/>>. Acesso em 24 junho 2012.

VAN DE GRAAFF, K. **Human Anatomy**. 6. ed. Toronto: McGraw-Hill Science, 2001. 855 p.

VOLTERA, A. F.; CESARETTI, M. L. R.; GINOZA, M.; KOHLMANN, O. J. Efeito da indução de obesidade neuroendócrina sobre a hemodinâmica sistêmica e a função ventricular esquerda de ratos normotensos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 1, p. 47-54, 2008.

WHO. World Health Organization. **Obesidad y sobrepeso**, 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html> />. Acesso em: 25/06/2013.

ZOCHODNE, D. W. **Neurobiology of peripheral nerve regeneration**. Cambridge: Cambridge University Press, 2008. 267 p.

ZYLUK, A.; DABAL, L.; SZLOSSER, Z. Association of antropometric factors and predisposition to carpal tunnel syndrome. **Chirurgia Narządów Ruchu i Ortopedia Polska**, v. 76, n. 4, p. 193-196, 2011.

5. ARTIGO 1

AVALIAÇÃO DA FORÇA DE PREENSÃO EM RATOS WISTAR, NORMAIS E OBESOS, SUBMETIDOS À NATAÇÃO COM SOBRECARGA APÓS COMPRESSÃO DO NERVO MEDIANO

Submetido à Revista Brasileira de Reumatologia²

http://www.reumatologia.com.br/index.asp?Perfil=&Menu=Revista&Pagina=revista/in_pt_revista.asp

² Normas da revista no anexo 1.

AVALIAÇÃO DA FORÇA DE PREENSÃO EM RATOS WISTAR, NORMAIS E OBESOS, SUBMETIDOS À NATAÇÃO COM SOBRECARGA APÓS COMPRESSÃO DO NERVO MEDIANO

Josinéia Gresele Coradini ¹, Camila Mayumi Martin Kakihata², Regina Inês Kunz ¹, Tatiane Kamada Errero ², Maria Lúcia Bonfleur ³, Gladson Ricardo Flor Bertolini ⁴.

¹ Mestranda do Programa Biociências e Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil

² Acadêmica do curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil

³ Doutora em Biologia Funcional e Molecular, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP; Professora Adjunta, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil

⁴ Doutor em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP-USP; Professor Adjunto, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil

Autor correspondente:

Gladson Ricardo Flor Bertolini.

Colegiado de Fisioterapia. Rua Universitária, 2069 – Jardim Universitário. CEP: 85819-110. Caixa Postal: 711. Cascavel, PR, Brasil.

E-mail: gladson_ricardo@yahoo.com.br

Este artigo não apresenta conflitos de interesse e não foi financiado por nenhuma agência financiadora.

Força de preensão em ratos normais e obesos após compressão nervosa.

RESUMO:

Objetivo: Verificar a funcionalidade através força muscular de preensão em animais com obesidade induzida por MSG (glutamato monossódico) e animais controle, que sofreram compressão do nervo mediano direito, tendo como tratamento a natação com carga. **Métodos:** Ratos Wistar neonatos durante os primeiros cinco dias de vida receberam injeções subcutâneas de MSG. O grupo controle recebeu solução salina hiperosmótica. Quarenta e oito ratos foram divididos em 6 grupos: G1(controle); G2 (controle com lesão); G3 (controle com lesão + natação); G4 (obesos); G5 (obesos com lesão); G6 (obesos com lesão + natação). Os animais dos grupos G2, G3, G5 e G6 foram submetidos a compressão do nervo mediano e os grupos G3 e G6 foram tratados, após a lesão, com exercício de natação com carga durante 3 semanas. A natação teve duração progressiva conforme as semanas, de 20, 30 e 40 minutos. A força muscular foi avaliada através de um medidor de força de preensão no pré operatório, no 3º, 7º, 14º e 21º dia pós operatório. Os resultados foram expressos e analisados por estatística descritiva e inferencial. **Resultados:** Na primeira avaliação todos os grupos foram iguais entre si, porém nas demais avaliações, que ocorreram após a compressão nervosa, os grupos G1 e G6 apresentaram força de preensão maior quando comparados aos outros grupos. **Conclusão:** O exercício de natação com sobrecarga não foi eficaz em promover melhora na força muscular de preensão após lesão de compressão do nervo mediano direito em ratos controle e obesos-MSG.

Palavra chave: Força muscular, Compressão nervosa, Obesidade, Natação.

INTRODUÇÃO

Lesões dos nervos periféricos são comumente encontradas na prática clínica de fisioterapia, principalmente lesões traumáticas, como esmagamento, compressão ou estiramento, resultando em um comprometimento funcional, ocasionado pela interrupção na transmissão correta do impulso nervoso.^{1,2} A interrupção do suprimento nervoso acarreta em diminuição da atividade do músculo gerando atrofia muscular, e o principal efeito dessa atrofia é a redução da área e do diâmetro da fibra muscular e conseqüente redução em sua força.¹ Axônios de nervos periféricos lesionados tem a capacidade de se regenerar, porém, esse processo é lento e a recuperação funcional geralmente não é completa.³ Estudos envolvendo disfunções nos nervos periféricos e obesidade são apresentados na literatura,^{4,5} entretanto, a abordagem do tratamento conservador para lesão nervosa periférica em obesos ainda é escassa.

A fisioterapia busca reparar as conseqüências da lesão nervosa periférica, devolvendo a funcionalidade ao indivíduo. O tratamento pode ser realizado por diversas condutas terapêuticas como a cinesioterapia passiva e ativa, eletroterapia, treino de habilidades funcionais, técnicas específicas de facilitação neuromuscular proprioceptiva e o exercício físico terapêutico.

Estudos realizados em animais, demonstram a eficácia do exercício físico na regeneração nervosa periférica.^{6,7} O exercício favorece a recuperação das propriedades contráteis e metabólicas do músculo após desnervação,⁸ ajuda a remover a mielina degenerada e sua posterior síntese,⁹ favorece a recuperação do diâmetro axonal¹⁰ e o brotamento axonal, promovendo a regeneração de nervos lesados e a recuperação funcional¹¹ e também aumenta a expressão de fatores de crescimento neurais, como o BDNF e o NGF, estimulando o crescimento e desenvolvimento de novas células.¹² Os efeitos fisiológicos do exercício físico

realizado em ambiente aquático proporcionam benefícios aos sistemas cardiovascular, esquelético, muscular e nervoso, incrementando o processo de reparo tecidual.¹³

Uma das formas de avaliar a funcionalidade do indivíduo é pela mensuração da força muscular, o que possibilita um diagnóstico funcional para avaliação de melhora ou piora no decorrer no tratamento, e como medida preditiva ou prognóstica.¹⁴

Nesse contexto, o objetivo deste estudo, foi verificar a força muscular de preensão em animais obesos-MSG e animais controle, que sofreram compressão do nervo mediano direito e foram submetidos à natação com carga.

MATERIAL E MÉTODOS

Caracterização do estudo e amostra

Esta pesquisa é de caráter experimental, aprovada pelo Comitê de Ética na Experimentação Animal e Aulas Práticas – CEEAAP, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, sob protocolo número 01712.

Ratos Wistar neonatos durante os primeiros cinco dias de vida receberam injeções subcutâneas de glutamato monossódico (MSG) na concentração de 4g/kg de peso corporal/dia, compondo o grupo obeso. O grupo controle recebeu solução salina hiperosmótica na concentração de 1,25 g/kg de peso corporal /dia.¹⁵ Os animais foram mantidos em fotoperíodo claro/escuro de 12 horas e temperatura de 23 ±2 °C, com água e ração *ad libitum*.

Aos 68 dias de vida 48 ratos foram separados em 6 grupos experimentais: G1(controle); G2 (controle com lesão); G3 (controle com lesão + natação); G4 (obesos); G5 (obesos com lesão); G6 (obesos com lesão + natação). Quando completado 73±4 dias de vida,

os animais dos grupos G2, G3, G5 e G6 foram submetidos à cirurgia de compressão do nervo mediano.

Compressão nervosa

A compressão do nervo mediano direito foi baseada no modelo apresentado por Chen et al¹⁶ realizando amarra com fio *Catgut* 4.0 cromado em 4 pontos, com distância aproximada de 1 milímetro no nervo mediano, na região proximal ao cotovelo. Para realizar o procedimento cirúrgico de compressão do nervo mediano, os animais foram previamente anestesiados com solução de cloridrato de quetamina (50 mg/Kg) e cloridrato de xilazina (10 mg/Kg).

Natação

Cinco dias antes do procedimento cirúrgico os animais foram adaptados e treinados a nadar de forma gradual, onde nos três primeiros dias nadaram 15 minutos com sobrecarga de 5% do peso corporal e nos dois dias seguintes nadaram 20 minutos com uma sobrecarga de 10% do seu peso corporal. A natação foi realizada em um tanque oval de plástico resistente, com capacidade para 200 litros, com profundidade de 60 cm e água mantida em temperatura controlada a $32\pm 1^{\circ}\text{C}$. O tratamento teve início no terceiro dia de pós-operatório, com exercícios uma vez ao dia, cinco vezes por semana, totalizando 15 dias de natação. Os animais foram pesados todos os dias para controle de peso e ajuste das cargas para natação. Na primeira semana, os grupos G3 e G6 iniciaram com 20 minutos de exercício, na segunda semana 30 minutos e na terceira semana 40 minutos, em todos os momentos com carga de 10% do peso corporal. Os animais dos outros grupos foram colocados na água por 1 minuto.

Força muscular

Para a avaliação da força muscular, foi utilizado um medidor de força de preensão, descrito por Bertelli e Mira¹⁷. Tal avaliação é um método útil para analisar a recuperação de lesão no nervo mediano, via função do músculo flexor dos dedos. Para realizar a avaliação, o animal foi tracionado pela cauda com firmeza crescente, e foi permitido que agarrasse em uma grade conectada a um transdutor de força, até perder a preensão. O membro anterior esquerdo foi imobilizado temporariamente, por envolvimento com fita adesiva. Cinco dias prévios à cirurgia os animais foram adaptados e treinados no equipamento. A primeira avaliação foi realizada antes da compressão no nervo mediano, para obtenção de valores basais, ou seja, no pré-operatório, seguida por uma segunda avaliação no 3º pós-operatório, e as demais avaliações foram realizadas no final de cada semana de tratamento, sendo no 7º, 14º e 21º dia, visando observar evolução da lesão e da forma de tratamento empregado. Em cada avaliação o teste foi repetido três vezes e utilizado o valor médio das repetições.

Análise estatística

Os resultados foram expressos e analisados por meio da estatística descritiva e inferencial. Para comparação dos grupos e momentos foi utilizado ANOVA unidirecional com pós teste de Tukey, com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A força de preensão na primeira avaliação mostrou-se igual em todos os grupos avaliados. Nas demais avaliações foi significativamente maior nos grupos G1 e G4, quando comparados aos demais grupos, não havendo diferenças estatísticas entre estes (figura 1).

DISCUSSÃO

As lesões nervosas periféricas são responsáveis por grande morbidade e perdas funcionais, sendo necessárias intervenções terapêuticas¹⁸ para auxiliar no reparo morfológico e funcional do tecido. Assim, observa-se a importância de experimentos controlados para avaliação da eficácia de terapias. O modelo de compressão nervosa utilizado neste estudo foi apresentado por Bennett e Xie¹⁹ para compressão do nervo isquiático e posteriormente modificado para o nervo mediano por Chen et al¹⁶, o qual causa além de hipernocicepção, uma disfunção da atividade muscular. Essas alterações se iniciam a partir do 2º dia de pós-operatório (PO), atingindo seu máximo por volta do 10º ao 14º dia de PO, desaparecendo após o 2º mês. Sendo assim, no presente estudo iniciou-se o tratamento com natação no 3º PO, período em que as alterações decorrentes da compressão nervosa já haviam estabelecido.

Quando os nervos periféricos sofrem compressões, que induzem a isquemia local, ocorrem alterações eletrofisiológicas na condução nervosa,²⁰ o que gera a fraqueza muscular.^{21,22} Os resultados encontrados mostram que na primeira avaliação, momento este que ainda não havia sido realizada a compressão nervosa, os animais apresentaram significativamente mais força quando comparadas às demais, portanto condizente com padrões de normalidade

A redução na força muscular pode estar relacionada à hipernocicepção gerada pela compressão nervosa, produzindo uma inibição muscular.²³ Silva et al²⁴ apontam que após a compressão cirúrgica do nervo mediano instala-se um quadro algico que dura pelo menos até o 8º PO, sem diminuição do mesmo.

Os resultados revelaram ainda, que não houve aumento da força de preensão nos animais lesionados e tratados com natação em comparação aos animais lesionados e sedentários, sugerindo que a natação não foi eficiente para produzir aumento da força muscular após lesão por compressão do nervo mediano. Um estudo, realizado por Possamai, Siepko e André²⁵, avaliou funcionalmente e histologicamente 40 ratos Wistar, divididos em

quatro grupos de acordo com o dia em que o tratamento começaria após a lesão do tipo axonotmese, do nervo isquiático direito. Os animais foram submetidos ao exercício de nado livre durante 30 minutos diários. Os resultados mostram que não houve interferência do exercício físico de 30 minutos diários sobre a regeneração nervosa periférica, sendo ineficiente na aceleração da recuperação funcional. Ainda, os grupos tratados não apresentaram alterações histológicas quando comparadas ao grupo sedentário. Os autores concluíram que os 30 minutos diários utilizados no protocolo de exercícios não foram suficientes para interferir no processo de regeneração, sendo que a evolução funcional dos animais tratados acompanhou o rendimento apresentado pelos animais considerados sedentários.

Ainda corroborando os presentes achados, Sobral et al²⁶, realizaram análise histomorfométrica e funcional para avaliar a influência do exercício físico em esteira, aplicado nas fases imediata e tardia da regeneração do nervo isquiático de ratos, após axonotmese. Os autores concluem que o protocolo de exercício em esteira aplicado nas fases imediata e tardia, não influenciou o brotamento axonal, o grau de maturação das fibras regeneradas e nem a funcionalidade dos músculos reinervados.

O modelo de obesidade utilizado neste estudo foi a administração neonatal de MSG. Animais expostos a esta substância sofrem uma reorganização neural que reflete em uma nova estrutura metabólica, a qual predispõe à obesidade na idade adulta,²⁷ gerando também alterações no animal pela aplicação do MSG, como a redução da massa magra.²⁸ Nos resultados encontrados, não ocorreram diferenças em relação à força de preensão nos animais controle e obesos-MSG, lesionados e tratados, ou não, com natação, fato este que pode estar relacionado à nocicepção em decorrência da lesão.

Em virtude da divergência na literatura quanto ao tempo ideal de exercício e qual melhor fase para iniciá-lo, acredita-se que a natação tenha sido ineficaz no aumento da força

de preensão em decorrência de algum desses parâmetros, visto que iniciou-se os exercícios na fase imediata após a lesão com duração progressiva durante as semanas. Ainda, pode ter sido gerada sobrecarga excessiva nos animais que nadaram, em virtude da carga de 10% do peso corporal durante o tratamento, fator apontado como causa importante do retardo da regeneração nervosa.²⁹ Salienta-se, como limitação do presente estudo, a ausência de associação com achados morfológicos do nervo mediano e músculo flexor radial do carpo, o que se sugere para estudos futuros.

O exercício de natação com sobrecarga não é eficaz em promover melhora na força muscular de preensão após lesão de compressão do nervo mediano direito em ratos controle e obesos-MSG.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAVALCANTE EVV, SILVA LGM, MONTENEGRO EJM, PONTES FILHO NT. Efeito da eletroestimulação no músculo desnervado de animais: revisão sistemática. *Fisioterapia em Movimento* 2012; 25(3):669-678.
2. STAFFORD MA, PENG PH. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis and the role of epidural steroid injection in management. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 99(4): 461-473.
3. GORDON T. The role of neurotrophic factors in nerve regeneration. *Neurosurg Focus* 2009; 26(2): E3.
4. MISCIO G, GUASTAMACCHIA G, BRUNANI A, PRIANO L, BAUDO S, MAURO A. Obesity and peripheral neuropathy risk: a dangerous liasion. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2005; 10(4):354-358.
5. YLITALO KR, HERMAN WH, HARLOW SD. Serial anthropometry predicts peripheral nerve dysfunction in a community cohort. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2013; 29(2):145-151, 2013.
6. ILHA J, ARAUJO RT, MALYSZ T, HERMEL EES, RIGON P, XAVIER LL, *et al.* Endurance and resistance exercise training programs elicit specific effects on sciatic nerve regeneration after experimental traumatic lesion in rats. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2008; 22(4):355-376.
7. TEODORI RM, BETINI J, OLIVEIRA LS, SOBRAL LL, TAKEDA SYM., MONTEBELO MIL. Swimming exercise in the acute or late phase after sciatic nerve crush accelerates nerve regeneration. *Neural Plasticity* 2011. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/np/2011/783901/>. [Acesso em 24 junho 2012]
8. TANAKA S, TSUBAKI A, TACHINO K. Effect of exercise training after partial denervation in rat soleus muscles. *Journal of Physical Therapy Science* 2005; 17(2): 97-101.
9. SARIKCIOGLU L, OGUZ N. Exercise training and axonal regeneration after sciatic nerve injury. *Journal of Neuroscience* 2001; 109(3-4):173-177.
10. OLIVEIRA LS, SOBRAL LL, TAKEDA SY, BETINI J, GUIRRO RR., SOMAZZ MC, *et al.* Electrical stimulation and swimming in the acute phase of axonotmesis: their influence on nerve regeneration and functional recovery. *Revista de Neurologia* 2008; 47(1):11-15.
11. SEO TB, HAN IS, YOON JH, HONG KE, YOON SJ, NAMGUNG U. Involvement of Cdc2 in axonal regeneration enhanced by exercise training in rats. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2006; 38(7):1267-1276.
12. DISHMAN RK, BERTHOUD HR, BOOTH FW, COTMAN CW, EDGERTON V R, FLESHNER MR, *et al.* Neurobiology of Exercise. *Obesity* 2006; 14(3):259-345.

13. MEDEIROS A, OLIVEIRA EM, GIANOLLA R, NEGRÃO DE, BRUM PC. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2004; 37(12):1909-1917.
14. FERREIRA ACC, SHIMANO AC, MAZZER N, BARBIERI CH, ELUI VMC, FONSECA MCR. Grip and pinch strength in healthy children and adolescents. *Acta Ortopédica Brasileira* 2011;19(2):92-97.
15. BALBO SL, GRAVENA C, BONFLEUR ML, DE FREITAS PCM. Insulin secretion and acetylcholinesterase activity in monosodium L-glutamate-induced obese mice. *Horm Res* 2000; 54(4):186–191.
16. CHEN JJ, LUE JH, LIN LH, HUANG CT, CHIANG RPY, CHEN CL, *et al.* Effects of pre-emptive drug treatment on astrocyte activation in the cuneate nucleus following rat median nerve injury. *Pain* 2010;148 (1):158-166.
17. BERTELLI JA, MIRA JC. The grasping test: a simple behavioral method for objective quantitative assessment of peripheral nerve regeneration in the rat. *Journal of Neuroscience Methods* 1995; 58(1-2):151-155.
18. TAYLOR CA, BRAZA D, RICE JB, DILLINGHAM T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *The American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2008; 87(5):381- 385.
19. BENNETT GJ, XIE YKA. A peripheral mononeuropathy in rat that procedures disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33(1):87-107.
20. IKEMOTO T, TANI T, TANIGUCHI S, IKEUCHI M, KIMURA J. Effects of experimental focal compression on excitability of human median motor axons. *Clinical Neurophysiology* 2009; 120(2):342-347.
21. SINGH R, SINGH Z, BALA R, RANA P, SANGWAN SS. An unusual case of sciatic neuropraxia due to melorheostosis. *Joint Bone Spine* 2010; 77(6):614-615.
22. HAFLAH NHM, RASHID AHA, SAPUAN J. Partial anterior interosseous nerve palsy: isolated neuropraxia of the branch to flexor pollicis longus. *Hand Surgery* 2010; 15(3):221-223.
23. YAHIA A, GHROUBI S, KHARRAT O, JRIBI S, ELLEUCH M, ELLEUCH, MH. A study of isokinetic trunk and knee muscle strength in patients with chronic sciatica. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2010; 53(4): 239-249.
24. SILVA LI, MEIRELES A, ROSA CT, BERTOLINI GRF. Avaliação da dor em modelo experimental de compressão de nervo mediano em ratos. *Fiep Bulletin* 2011; 81(n. ESP):565-568.
25. POSSAMAI F, SIEPKO CM, ANDRÉ ES. Investigação dos efeitos do exercício terapêutico sobre a regeneração nervosa periférica. *Acta Fisiátrica* 2010; 17(4):142-147.

26. SOBRAL LL, OLIVEIRA LS, TAKEDA SYM, SOMAZZ MC, MONTEBELO MIL, TEODORI RM. Exercício imediato versus tardio na regeneração do nervo isquiático de ratos após axoniotmese: análise morfométrica e funcional. *Revista Brasileira de Fisioterapia* 2008; 12(4): 311-316.
27. LAU A, TYMIANSKI M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *European Journal of Physiology* 2010; 460(2):525-42.
28. PARK S, KIM Y, DAN J, KIM JY. Attenuated sympathetic activity and its relation to obesity in MSG injected and sympathectomized rats. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology* 2007; 11(4):155 - 161.
29. BAR-SHAI M, CARMELI E, LJUBUNCIC P, REZNICK AZ. Exercise and immobilization in aging animals: the involvement of oxidative stress and NF-kappaB activation. *Free Radic Biol Med* 2008; 44(2):202-214.

Lista de figuras

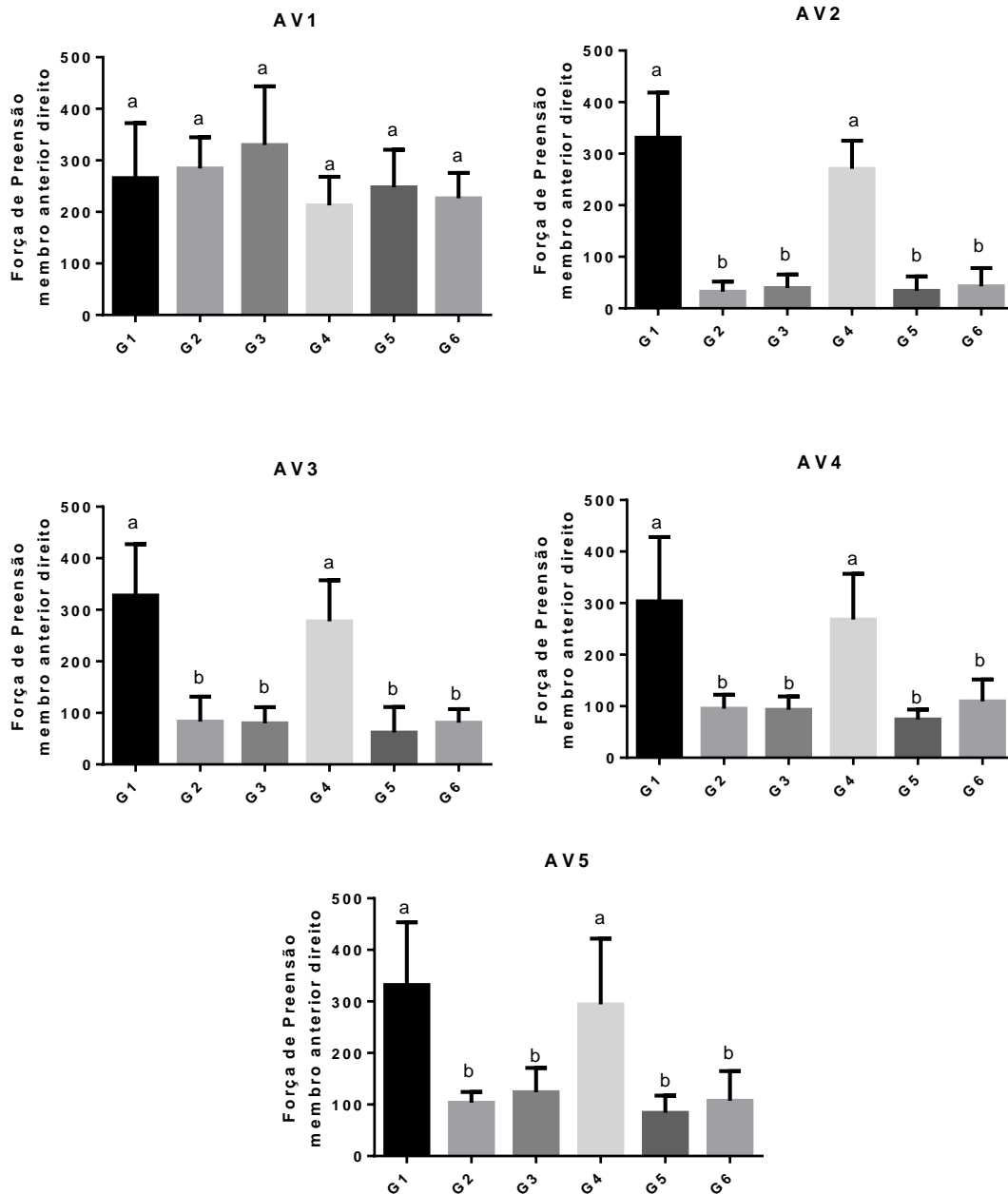


Figura 3. Força muscular dos grupos G1, G2, G3, G4, G5 e G6 na avaliação 1 (AV1), avaliação 2 (AV2), avaliação 3 (AV3), avaliação 4 (AV4) e avaliação 5 (AV5). Letras diferentes representam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos.

6. ARTIGO 2

SWIMMING AS CONSERVATIVE TREATMENT AFTER COMPRESSION OF THE MEDIAN NERVE IN CONTROL AND MSG OBESE RATS

Submetido à Archives of Physical Medicine and Rehabilitation ³

<http://www.archives-pmr.org>

³ Normas da revista no anexo 2.

**Swimming as conservative treatment after compression of the median nerve in control
and MSG obese rats**

Josinéia Gresele Coradini ¹, Regina Inês Kunz ¹, Camila Mayumi Martin Kakihata², Tatiane Kamada Errero ², Maria Lúcia Bonfleur ³, Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro ⁴, Rose Meire Costa Brancalhão ⁵, Gladson Ricardo Flor Bertolini⁶

¹ Mestranda do Programa Biociências e Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brazil

² Acadêmica do curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brazil

³ Doutora em Biologia Funcional e Molecular. Professora Adjunta, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brazil

⁴ Doutora em Ciências Biológicas. Professora Adjunta, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brazil

⁵ Doutora em Zoologia. Professora Adjunta, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brazil

⁶ Doutor em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor. Professor Adjunto, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brazil

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Laboratório de Lesões e Recursos Fisioterapêuticos, Laboratório de Fisiologia Endócrina e metabolismo e Laboratório de Biologia Celular e Microtécnica.

Corresponding Author:

Gladson Ricardo Flor Bertolini.

Colegiado de Fisioterapia. Rua Universitária, 2069 – Jardim Universitário. CEP: 85819-110.

Caixa Postal: 711. Cascavel, PR, Brazil.

E-mail: gladson_ricardo@yahoo.com.br

Abstract

This study aims to analyze and compare the effect of swimming on peripheral nerve regeneration in control and obese rats. Forty-eight rats were submitted to subcutaneous injections of monosodium glutamate (MSG) or a hyperosmotic saline solution. Six groups were formed: G1 (control), G2 (control lesion), G3 (control lesion swimming), G4 (MSG), G5 (MSG lesion) and G6 (MSG lesion swimming). Groups G2, G3, G5 and G6 were submitted to median nerve compression surgery. Groups G3 and G6 were submitted to swimming exercises with a charge of 10% of their body weight and of progressive duration along 3 weeks. For functional analysis nociceptive evaluations were performed by withdrawal threshold in all groups. On the 23rd postoperative day, before the euthanasia, 2 cm of the median nerve were dissected, using the first centimeter for expression and modulation of the GAP-43 and BDNF protein and the second centimeter for histological analysis. In the second and third functional assessment the animals showed lower nociceptive thresholds. The obese animals in groups G4 and G5 proved to have lower nociceptive thresholds when compared with the control groups. The animals submitted to swimming showed histological differences when compared to sedentary animals. The protein expression was greater in animals that were submitted to nervous compression in comparison with those who did not go through interventions. The swimming exercise was able to enable the axon regeneration process in both control rats as in obese ones, without difference between these groups.

Key words: nerve regeneration; swimming; obesity.

List of abbreviations

MSG - Monosodium glutamate

BDNF- Brain-derived neurotrophic factor

GAP-43 – Growth associated protein 43

Introduction

There are many causes and mechanisms that may cause peripheral nerve injury¹. The highest incidence of these lesions occurs at the median nerve (32.3 %), followed by the ulnar (24.1 %), radial (12.1 %), sciatic (10.7 %), common fibular (7.7 %) and, rarely, the tibial and femoral nerves². Batista and Almeida³ have indicated isolated lesion of the median nerve in 22% of the sample, median and ulnar nerves in 16.7%, and of the median, ulnar and radial nerves in 7 %.

The most common entrapment neuropathy of the upper limbs is Carpal Tunnel Syndrome⁴, which has obesity as a risk factor. However, the mechanisms of this relationship are not understood yet^{5,6,7,8}. This relationship is worrying in light of the alarming data concerning the growth of overweight and obesity, which is considered as a common nutritional disorder and one of the most important public health problems in modern society⁹.

Many studies have demonstrated the benefits of physical exercise in peripheral nerve regeneration^{10,11,12}. It helps to remove the degenerated myelin and its subsequent synthesis¹³, it

favors the recovery of the axon diameter¹⁴ and axon sprouting, promoting regeneration of injured nerves and functional recovery¹⁵ and it also increases the expression of neural growth factors, such as the Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the nerve growth factor (NGF), stimulating the growth and development of new cells¹⁶.

The vast majority of studies on nerve regeneration use experimental models studying the hind limbs of rats. However, the majority of peripheral nerve lesions in humans affect the upper extremities^{17,18}. Studies on peripheral nervous injuries using obese animals, and also on the conservative treatment of lesions, were not found in the literature.

Because of this, the objective of this work was to analyze and compare the effect of swimming on peripheral nerve regeneration in control and obese rats through histological analysis of the median nerve, expression and modulation at the median nerve of the protein associated with growth (GAP-43) and BDNF, in addition to evaluating the nociception in the right anterior paw before and after the injury.

Materials and Methods

Characterization of the study and sample

This study is a transversal experimental trial using test animals. Newborn male Wistar Rats received subcutaneous injections of MSG (monosodium glutamate) (4g/kg of body weight/day, obese group) or a hyperosmotic saline solution (1.25 g/kg body weight /day,

control group), during the first 5 days of life¹⁹. Forty-eight rats were divided into 6 groups of 8 animals: G1 (control), G2 (control with lesion), G3 (control with lesion + swimming), G4 (obese), G5 (obese with lesion) and G6 (obese with lesion + swimming). They were kept in a light/dark photoperiod of 12 hours at an ambient temperature of 23±2 °C, with water and food *ad libitum*. When they completed 73±4 days of age, the animals of groups G2, G3, G5 and G6 were submitted to median nerve compression surgery.

Nerve Compression

The compression of the right median nerve was based on the model presented by Chen et al.²⁰ applying a Catgut 4.0 suture, chromed on 4 points, with an approximate distance of 1 millimeter on the median nerve in the region proximal to the elbow. To perform the surgical procedure, the animals were previously anesthetized with a solution of ketamine hydrochloride (50 mg/Kg) and xylazine hydrochloride (10 mg/Kg).

Swimming

Five days prior to surgery, the animals were trained to swim. In the first three days, 15 minutes with a charge of 5% of their body weight, and in the two following days 20 minutes with a charge of 10% of their body weight. The swimming was performed in an oval tank of resistant plastic with capacity for 200 liters, a depth of 60 cm and with the water maintained at

a controlled temperature to $32 \pm 1^\circ\text{C}$. The treatment was started on the third postoperative day, with exercises once a day, five times per week. The animals were weighed every day for weight control and adjustment of the swimming charges. In the first week the G3 and G6 groups started with 20 minutes of exercise, in the second week 30 minutes and in the third week 40 minutes, with a load of 10% of body weight during all exercises.

Assessment of nociceptive withdrawal threshold

The equipment used to perform the pain sensitivity test was the Von Frey type Digital Analgesimeter of the brand Insight®²¹. The animals were restrained manually and the Von Frey filament was applied to the region of nerve compression. Five days prior to surgery, the animals were trained with the equipment. The first assessment was performed during the pre-operative period, the second on the 3rd postoperative day, and the other assessments were carried out at the end of each week of treatment. At each evaluation, the test was repeated three times and the average value of the repetitions were used.

Histological Analysis

Immediately below the compression site, 2 cm of the right median nerve was removed, with the centimeter located more distally to the compression being used for the histology. After removing the nerve, the animals were euthanized by decapitation with a guillotine. The

histological processing was based and adapted from the protocol in Scipio et al²². The nerves were cut transversely with a thickness of 7 μm in a *Olympus* CUT 4055 microtome. The slides were deparaffinized in xylene, 2 times for 5 minutes each, and mounted with Entellan[®] (Merck), with no staining. The analyses were carried out in an Olympus BX60 light microscope and photomicrographed on the Olympus DP71 microscope.

Evaluation of protein expression

To analyze the BDNF and GAP-43 protein expression, a fragment of the median nerve was homogenized in an anti-protease cocktail containing: SDS 2 %, 5mM of EDTA, 1mM of sodium Fluoride, 1mM of Orthovanadate, 1mM of Pyrophosphate, 1mM of PMSF and 2mM of Aprotinin. Then, the homogenate was centrifuged at 11000 rpm for 30 minutes. After protein quantification by Bradford, the samples were incubated at 100°C for 5 min in 30% of the volume of 5X Laemmli Buffer (bromophenol blue 0.1 %, 1M of sodium phosphate, glycerol 50 %, SDS 10 %). The proteins were then separated by electrophoresis in 12% polyacrylamide biphasic gel (SDS-PAGE), and the samples were transferred to a nitrocellulose membrane. The transfer was carried out for 60 min at 120V on ice, washed with Transfer Buffer (25mM of Trisma base, 192 mM of glycine). After transfer, the membrane was blocked with 5% of skimmed milk in a solution of TBS for 2h at room temperature. The proteins related to the study were detected on the Nitrocellulose membrane by overnight incubation at 4°C, with specific primary antibody dilution 1:500 (BDNF:sc-546; GAP-43:sc-10786). Subsequently, the membrane was incubated with the polyclonal antibody anti-IgG (dilution 1:10000, Zymed Laboratories, Inc., CA, USA). The development was performed by

exposure with a luminol solution in a GE photodocumentation system model ImageQuant LAS 4000®. The quantification was performed with the aid of the ImageJ® image analysis software (National Institute of Mental Health, USA).

Statistical Analysis

The results were expressed and analyzed through descriptive and inferential statistics. Mixed model ANOVA and One-Way ANOVA with a significance level of 5% were used to compare groups and moments.

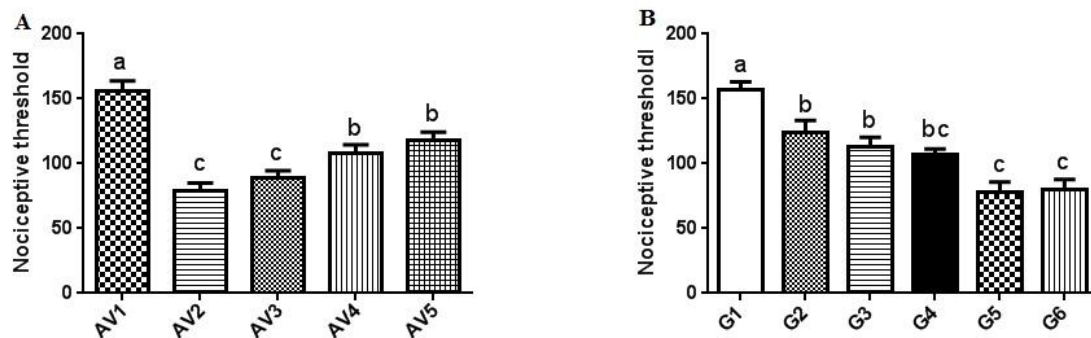
Results

Nociceptive threshold – Analgesimeter

There was significant variation in nociception of the medial region with F-statistics $(3.9, 133,7) = 37.8; p < 0.0001$. In the comparison of the assessments, AV1 was significantly different than AV2, AV3, AV4 ($p < 0.0001$) and AV5 ($p = 0.001$). AV2 had significant variation when compared to AV4 and AV5 ($p < 0.001$), with no difference with AV3 ($p = 1.0$). The values of AV3 showed significant variation with AV4 ($p = 0.40$) and AV5 ($p < 0.0001$).

AV4 and AV5 were similar and showed no significant variation when compared to each other ($p= 0.691$) (figure 1-A).

The G1 group showed significant variation when compared to all groups, G2 ($p=0.038$), G3 ($p=0.001$), G4, G5 and G6 ($p<0.0001$). The G2 group showed no significant difference from groups G3 and G4 ($p= 1.0$), but showed a significant difference from groups G5 and G6 ($p< 0.0001$). Group G3 had significant variation when compared with groups G5 ($p= 0.017$) and G6 ($p=0.028$), and no significant difference from group G4 ($p= 1.0$). The G4 group showed no significant variation when compared to groups G5 ($p= 0.108$) and G6 ($p= 0.166$). Group G5 showed no significant variation when compared to group G6 ($p= 1.0$) (figure 1-B).

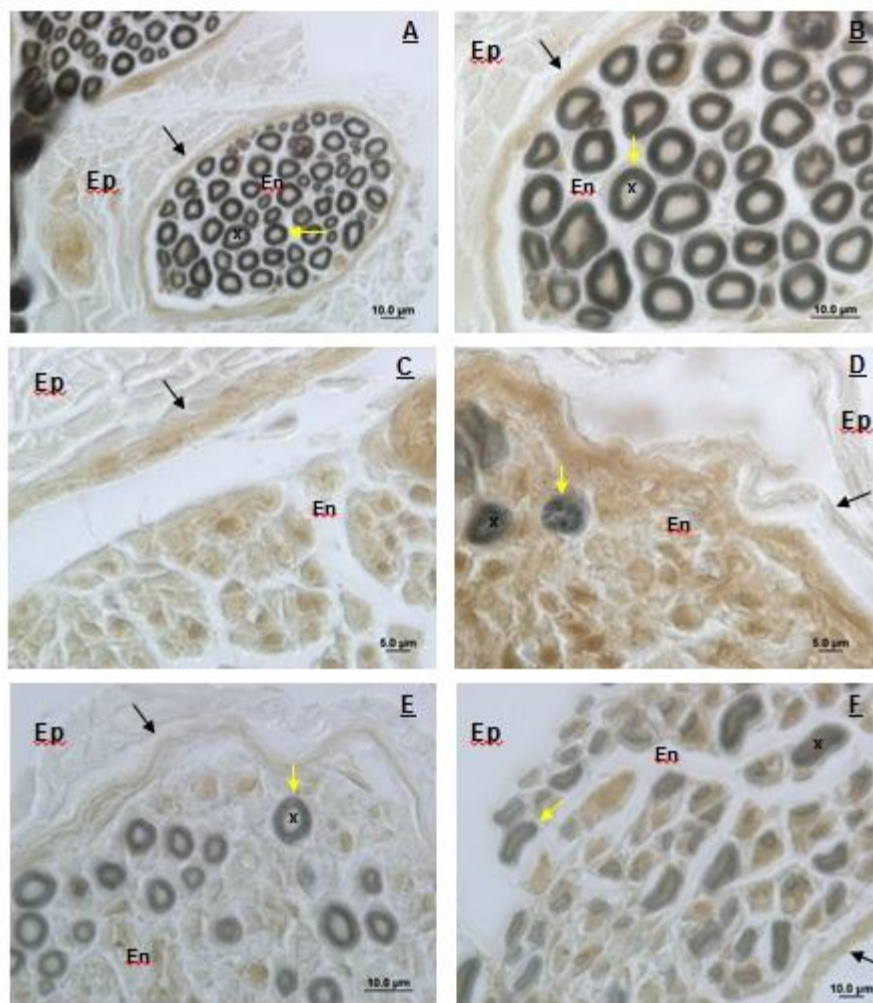


Histological Analysis

The histological analyses of the median nerve in the animals of groups G1 and G4 showed nerve fibers with different diameters distributed regularly on the nerve and surrounded by Schwann cells, detected by the presence of the myelin sheath, which was complete and of regular format. By individualizing each nerve fiber, the loose connective

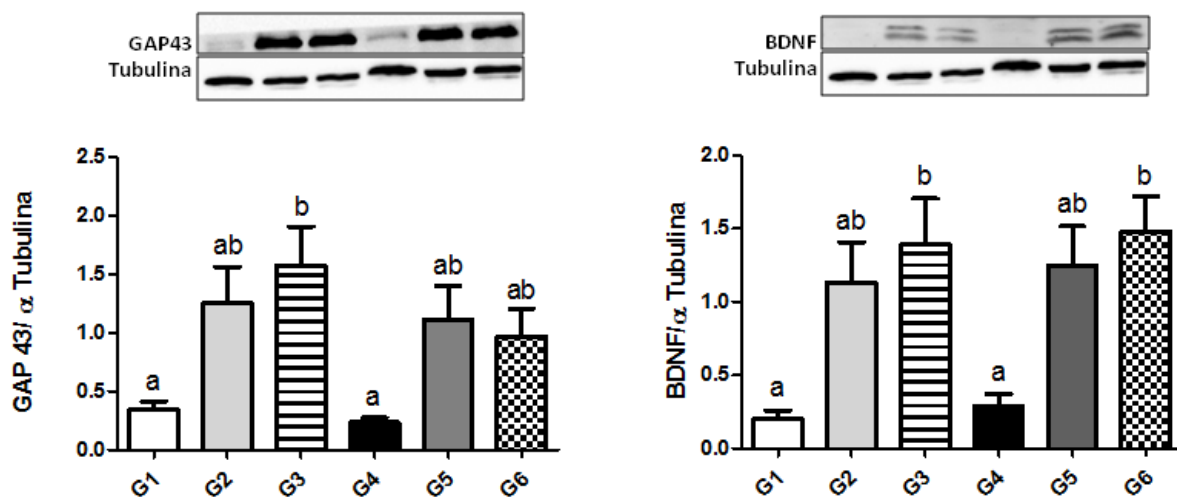
tissue of the endoneurium was found containing blood vessels. The perineurium was organized in circular layers of dense connective tissue around the nerve, and the epineurium presented the characteristic organization of dense connective non-modeled tissue with blood vessels (figure 2 - A and B).

In groups G2 and G5 tissue disorganization of the median nerve could be observed, with considerable decrease of the myelin sheath, which, in the majority of the nerves, could not be visualized. The endoneurium occupied much of the area of the nerve, and in some the formation of a mass of connective tissue could be observed. The perineurium maintained its organization, in the same way as the epineurium (figure 2, C and D). Such morphological characteristics were maintained in groups G3 and G6. However, discrete areas of recovery of the nerve fiber by the formation of the myelin sheath could be observed (figure 2 - E and F).



Protein Expression

The expression of the GAP 43 protein in G3 was significantly different when compared to G1 and G4 (figure 3-A), but equal to G2, G5 and G6, showing that physical exercise did not influence the increase in this protein. The protein expression of BDNF reveals that groups G3 and G6 are different from groups G1 and G4 (figure 3-B), but equal to the sedentary groups G2 and G5, which shows that the exercise was not effective to increase its expression.



Discussion

Peripheral nervous Injuries cause functional losses and major morbidity in the affected individual, with therapeutic interventions²³ being necessary for a better morphological and functional recovery. Despite the high incidence of injury to the median nerve, few studies have been developed in order to examine whether obese patients respond to treatment in the same way as eutrophic individuals. The demand for new strategies to accelerate the nerve regeneration and functional recovery process after peripheral nerve injury, reveals the importance of controlled experiments for evaluating the efficacy of therapies, such as swimming.

Studies on the influence of swimming on peripheral nerve regeneration have been carried out in order to clarify whether this therapy is effective as a treatment. A study conducted by Sarikcioglu and Oguz²⁴ confirmed the beneficial effect of swimming on peripheral nerve lesions, revealing that there was no large amount of myelin debris already after the fourth week of reinnervation, and that the remyelination of axons could be observed after lesion of the sciatic nerve in rats submitted to physical exercise in water when compared to rats that did not exercise. In contrast, Possamai, Siepko and André²⁵, showed that there was no interference of the physical exercise of free swimming on peripheral nerve regeneration, and that it was inefficient in the acceleration of functional recovery. Furthermore, the treated groups showed no histological changes when compared to the sedentary group.

The functional analysis of this study was based on the evaluation of the nociception of the anterior right limb, just below the surgical scar. Silva et al.²⁶ point out that after the surgical compression of the median nerve a state of pain emerges that lasts at least until the 8th postoperative day, without abating. This fact could justify the low nociceptive thresholds presented in the initial evaluations after compression.

In relation to the groups, the obese animals were observed to have lower nociceptive thresholds when compared to eutrophic animals. G4 had a lower nociceptive threshold than the animals of G1, both without intervention. In addition, G5 and G6 presented lower thresholds than the groups G2 and G3, without changes regarding the practice of exercise. The relationship between obesity and pain has already been studied by various researchers^{27,28}, but this relationship has not yet been definitively understood. Some hypotheses have already been presented in the literature, one of which is the proinflammatory

state caused by obesity. This theory suggests that the excess fat leads to physiologic events that result in pain^{29,30}. This can be why obese animals in this study present a lower nociceptive threshold than the eutrophic animals.

The results of this study suggest that there are histological changes in nerve regeneration of animals submitted to swimming when compared to sedentary animals, both eutrophic and obese, without visually significant improvements in any specific group.

Physical exercise optimizes the natural physiology of nerve regeneration through several mechanisms, such as a reduction in oxidative stress³¹, modulation of neuronal plasticity³², and also by stimulating the expression of neurotrophic growth factors³³. BDNF is a protein known as a neurotrophin, and in adult life it is essential for synaptic plasticity and for neuronal maintenance, stabilization and survival³⁴.

In the present study, the expression of BDNF was more evident in animals of groups G2, G3, G5 and G6, which had suffered injury of the median nerve. The animals of group G3 and G6, the swimmers, showed superior levels of the BDNF protein in relation to animals in groups G2 and G5, but with no statistical differences between the groups.

There are reports of an increase in gene expression of neurotrophins, particularly of BDNF, induced by physical exercise^{35,36}. Gomez-Pinilla et al.³⁷ observed an increase in the expression of BDNF in spinal and muscle levels when rats were submitted to voluntary running for a period of 3 to 7 days. According to the authors, this is very important to establish the concept that physical exercise promotes, through molecular changes, changes in the neural plasticity and function of the neuromuscular system. In our study, exercise did not

increase the expression of growth factors, which may indeed be related to the time or intensity of exercise.

The GAP-43 protein is an integral part of the membrane. It's expressed in the period of embryonic growth or in the neuronal development and/or regeneration phase after an injury by nerve transection. Large amounts of this protein are observed and in association with the plasma membranes of axons, concentrated mainly in growth cones. It's considered as a specific marker of axons in growth^{38,39}.

The presented results indicate a greater expression of GAP-43 in group G3, animals subjected to physical exercise, but not obese. Group G6, which was also subjected to physical exercise, but made up of obese animals, showed no significant difference with the other groups, indicating that this group remained in an intermediate position between the physical exercise and sedentary groups. A study conducted by Hou et al.⁴⁰, sought to investigate the neuroprotective mechanism of a therapy with movements on nerve regeneration and repair in rats with cerebral ischemia-reperfusion. They concluded that the therapy with movements increased the expression of neurotrophins-3 (NT-3) and also of GAP-43, which is probably related to nerve regeneration and repair. The expression of GAP-43 in the present study seems not to have been influenced by exercise.

One of the limitations of the present study that should be mentioned is the way that obesity is induced by MSG, a neuroexcitatory amino acid that adversely affects the central nervous system^{41,42}, and that despite its use in experiments^{43,44} may be somewhat different from obesity in humans. In addition, the present study examined only one form of physical exercise, and its results may therefore not be extrapolated to other types and patterns of

exercises. Therefore, it is suggested that further studies should be conducted using other forms of induced obesity, and also other exercise protocols.

Conclusion

The exercise of swimming as a conservative treatment of peripheral nerve lesions, more specifically of the median nerve, was able to enable an axon regeneration process both in control rats and in obese rats, without difference between these groups. In contrast exercise was not effective to increase the expression of GAP-43 and BDNF proteins. Still, we note that obese mice have lower nociceptive threshold control rats.

References

1. Mello JSJ, Souza TCR., Andrade F G, Castaneda L, Baptista AF, Nunes K, Vargas CD, Gomes MM, Guedes JF, Martins JV. Perfil epidemiológicos de pacientes com lesão traumática do plexo braquial avaliados em um hospital universitário no Rio de Janeiro, Brasil, 2011. *Rev Bras Neurol* 2012;48(3):5-8.
2. Daneyemez M, Solmaz I, Izci Y. Prognostic factors for the surgical management of peripheral nerve lesions. *Tohoku J Exp Med* 2005;205(3):269-275.
3. Batista KT, Almeida EF. Epidemiology of the traumatic injuries of the upper limbs peripheric nerves. *Rev Bras de Cir Plást* 2008;23(1):26-30.
4. Silva J Lb, Gazzalle A, Teixeira, C. Conduta atual nas síndromes compressivas do membro superior. *Revista da AMRIGS* 2009;53(2):169-174.
5. Bland, D. The relationship of obesity, age, and carpal tunnel syndrome: more complex than was thought? *Muscle Nerve* 2005;32(4):527-532.
6. Kurt S, Kisacik B, Kaplan Y, Yildirim B, Etikan I, Karaer, H. Obesity and carpal tunnel syndrome: is there a causal relationship? *Eur Neurol* 2008;59(5):253-257.
7. Kouyoumdjian JA, Morita MPA, Rocha PRF, Miranda RC, Gouveia GM. Body mass index and carpal tunnel syndrome. *Arq Neuropsiquiat* 2000;58(2-A):252-256.

8. Zyluk A, Dabal L, Szlosser Z. Association of antropometric factors and predisposition to carpal tunnel syndrome. *Chir Narządów Ruchu i Ortop Pol* 2011;76(4):193-196.
9. Santos AA, Carvalho CC, Chaves ECL, Goyatá SLT. Qualidade de vida de pessoas com obesidade grau III: um desafio comportamental. *Rev Soc Bras Clín Méd* 2012;10(5):384-389.
10. Ilha J, Araujo RT, Malysz T, Hermel EES, Rigon P, Xavier LL, Achaval M. Endurance and resistance exercise training programs elicit specific effects on sciatic nerve regeneration after experimental traumatic lesion in rats. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22(4):355-376.
11. Sobral LL, Oliveira LS, Takeda SYM, Somazz MC, Montebelo MIL, Teodori RM. Exercício imediato versus tardio na regeneração do nervo isquiático de ratos após axonotmese: análise morfométrica e funcional. *Rev Bras Fisioter* 2008;12(4):311-316.
12. Teodori RM, Betini J, Oliveira LS, Sobral LL, Takeda SYM, Montebelo MIL. Swimming exercise in the acute or late phase after sciatic nerve crush accelerates nerve regeneration. *Neural Plasticit.* [serial online] 2011[cited 2012 Jun 24] Available from: <http://www.hindawi.com/journals/np/2011/783901/>
13. Sarikcioglu L, Oguz N. Exercise training and axonal regeneration after sciatic nerve injury. *J Neurosci* 2001;109(3-4):73-177.
14. Oliveira LS, Sobral LL, Takeda SY, Betini J, Guirro RR, Somazz MC, Teodori RM. Electrical stimulation and swimming in the acute phase of axonotmesis: their influence on nerve regeneration and functional recovery. *Rev Neurol* 2008;47(1):11-15.

15. Seo TB, Han IS, Yoon JH, Hong KE, Yoon SJ, Namgung U. Involvement of Cdc2 in axonal regeneration enhanced by exercise training in rats. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(7):1267-1276.
16. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, Fleshner MR, Gandevia SC, Gomez-Pinilla F, Greenwood BN, Hillman CH, Kramer AF, Levin BE, Moran TH, Russo-Neustadt AA, Salamone JD, Van Hoomissen JD, Wade CE, York DA, Zigmond M J. *Neurobiology of Exercise. Obesity* 2006;14(3):259-345.
17. Bontioti EN, Kanje M, Dahlin LB. Regeneration and functional recovery in the upper extremity of rats after various types of nerve injuries. *J Peripher Nerv Syst* 2003;8(3):159-186.
18. Galtrey CM, Fawcett JW. Characterization of testes of functional recovery after median and ulnar nerve injury and repair in the rat forelimb. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12(1):11-27.
19. Balbo SL, Gravena C, Bonfleur ML, De Freitas PCM. Insulin secretion and acetylcholinesterase activity in monosodium L-glutamate-induced obese mice. *Horm Res* 2000; 54(4):186–191.
20. Chen JJ, Lue JH, Lin LH, Huang CT, Chiang RPY, Chen CL, Tsai YJ. Effects of pre-emptive drug treatment on astrocyte activation in the cuneate nucleus following rat median nerve injury. *Journal of the International association for the Study of Pain* 2010;148(1):158-166.

21. Vivancos GG, Verri JR WA, Cunha TM, Schivo IRS, Parada CA, Cunha FQ, Ferreira SH. An electronic pressure-meter nociception paw test for rats. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:391-399.
22. Scipio FD, Raimondo S, Tos P, Geuna SA. simple protocol for paraffin-embedded myelin sheath staining with osmium tetroxide for light microscope observation. *Micros Res Techniq* 2008;71(7):497-502.
23. Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87(5):381- 385.
24. Sarikcioglu L, Oguz N. Exercise training and axonal regeneration after sciatic nerve injury. *J Neurosci* 2001;109(3-4):173-177.
25. Possamai F, Siepko CM, André ES. Investigation of therapeutic exercise effects on peripheral nerve regeneration. *Acta Fisiatrica* 2010;17(4):142-147.
26. Silva LI, Meireles A, Rosa CT, Bertolini GRF. Avaliação da dor em modelo experimental de compressão de nervo mediano em ratos. *Fiep Bulletin* 2011;81:565-568.
27. Stone AA, Broderick JE. Obesity and pain are associated in the United States. *Obesity* 2012;20(7):1491-1495.
28. Ray L, Lipton RB, Zimmerman ME, Katz MJ, Derby CA. Mechanisms of association between obesity and chronic pain in the elderly. *Pain* 2011;152:53–59.

29. McVinnie DS. Obesity and pain. *British Journal of Pain* 2013;1-8.
30. Sandell LJ. Obesity and osteoarthritis: is leptin the link? *Arthritis Rheum* 2009;60:2858–2860.
31. Shokouhi G, Tubbs RS, Shoja MM, Roshangar L, Mesgari M, Ghorbanihaghjo A, Ahmadi N, Sheikhzadeh F, Rad JS. The effects of aerobic exercise training on the age-related lipid peroxidation, Schwann cell apoptosis and ultrastructural changes in the sciatic nerve of rats. *Life Sci.* 2008;82(15- 16):840-846.
32. Udina E, Cobianchi S, Allodi I, Navarro X. Effects of activitydependent strategies on regeneration and plasticity after peripheral nerve injuries. *Ann Anat.* 2011; 193(4):347-353.
33. Wilhelm JC, Xu M, Cucoranu D, Chmielewski S, Holmes T, Lau KS, Bassell GJ, English AW. Cooperative roles of BDNF expression in neurons and Schwann cells are modulated by exercise to facilitate nerve regeneration. *J Neurosci* 2012;32(14):5002-5009.
34. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: An historical overview and future directions. Review. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64(4):341–357.
35. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996, 726: 49–56.

36. Johnson RA, Mitchell GS. Exercise-induced changes in hippocampal brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: effects of rat strain. *Brain Research* 2003;5:108–114
37. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R & Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol* 2002;88: 2187–2195.
38. Bergado-Rosado JA, Almaguer-Melian W. Mecanismos celulares de la neuroplasticidad. *Revista de Neurología* 2000;31(11):1074-1095.
39. Dahlin LB. The biology of nerve injury and repair. *Journal of the American Society for Surgery of the Hand* 2004;4(3):143-155.
40. Hou DR, Shadike S, Deng JF, Liu JF, Hu ZY, Zhou J, Zhou L, Liu YX. Effect of willed movement therapy on the expression of neurotrophin 3 and growth-associated protein 43 in rats with cerebral ischemia reperfusion. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011, 31(8):1401-1404.
41. Ferreira CBND, Cesaretti MLR, Ginoza M, Kohlmann OJ. Efeitos da administração de metformina sobre a pressão arterial e o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos tornados obesos pela injeção neonatal de glutamato monossódico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(4):409-415.

42. Voltera AF, Cesaretti MLR, Ginoza M, Kohlmann OJ. Efeito da indução de obesidade neuroendócrina sobre a hemodinâmica sistêmica e a função ventricular esquerda de ratos normotensos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(1):47-54.
43. Furuya DT, Poletto AC, Favaro RR, Martins JO, Zorn TM, Machado UF. Anti-inflammatory effect of atorvastatin ameliorates insulin resistance in monosodium glutamate-treated obese mice. *Metabolism* 2010;59(3):395-399.
44. Grassioli S, Gravena C, De Freitas Mathias PC. Muscarinic M2 receptor is active on pancreatic islets from hypothalamic obese rat. *Eur J Pharmacol* 2007;556(1-3):223-228.

List subtitles

Figure 1. (A) Nociceptive threshold in the assessments. (B) Nociceptive threshold between groups. Different Letters represent significant differences ($p < 0.05$) between the groups.

Figure 2. Photomicrographs of the median nerve of Wistar rats, transversal cut, staining with osmium tetroxide, G1 and G4 (A and B), G2 (C), G5 (D), G3 (E) and G6 (F). Epineurium (Ep), Perineurium (black arrow), endoneurium (En), myelin sheath (yellow arrow) and axon (X).

Figure 3. Expression and modulation of the protein GAP-43 (A) and BDNF (B) in the groups studied. Different Letters represent significant differences ($p < 0.05$).

7. ANEXOS

7.1. Normas para publicação Revista Brasileira de Reumatologia

A Revista Brasileira de Reumatologia (RBR), órgão oficial da Sociedade Brasileira de Reumatologia, foi fundada em 1957 e é publicada bimestralmente. A revista publica artigos originais, artigos de revisão, comunicações breves, relatos de casos e cartas aos editores. O manuscrito deve ser submetido *online* através do *site* <http://ees.elsevier.com/bjr>.

Apresentação do manuscrito

O manuscrito pode ser submetido em português ou inglês, em espaço duplo, com margens de 2,5 cm. No texto não devem ser empregadas abreviaturas não convencionais, gírias (jargões) médicas ou redação tipo telegráfica. A citação de medicamentos e produtos farmacêuticos deve ser feita utilizando-se apenas a nomenclatura farmacológica, sem menção do nome comercial.

Estrutura do manuscrito

*Manuscript**, *Title Page**, *Cover Letter* e *Author Agreement** devem ser enviados em arquivos individuais. Tabelas e figuras devem ser numeradas conforme citadas no texto e enviadas em arquivos separados, com títulos e legendas correspondentes. (*arquivos obrigatórios)

Página do título

Deve conter: a) título do artigo; b) nome completo dos autores e sua titulação mais importante; c) departamento(s) e instituição(ões) onde se originou o trabalho; d) nome, endereço completo e e-mail válido do autor responsável para correspondência; e) conflito de interesse e agências financiadoras relevantes; f) título resumido com no máximo 60 caracteres.

Author Agreement

É o documento no qual os autores declaram a originalidade do manuscrito, além de aprovarem o artigo objeto da submissão, a autoria e a ordem da lista de autores. Deve ser assinado por todos os autores. A seguir é apresentado um modelo.

“Caro Editor, Os autores, abaixo assinados, declaram que este manuscrito é original, não foi publicado antes e não se encontra submetido para qualquer outra publicação. Gostaríamos de pedir a atenção do Editor para a presente publicação de nós autores, referente a aspectos do presente manuscrito submetido. Confirmamos que o manuscrito foi lido e aprovado por todos os autoassinatários e que não há nenhum outro autor a fazer parte senão os listados. Confirmamos também que a ordem dos autores listada no manuscrito foi aprovada por todos. Entendemos que o Autor para Correspondência será o único contato para o processo editorial. Ele será o único responsável pela comunicação com os demais autores acerca do progresso da submissão, da revisão do manuscrito e de sua aprovação final. (Assinatura de todos os autores)”.

Artigo Original

Deve conter: página do título, página de resumo com palavras-chave, introdução, material e métodos ou pacientes e métodos, resultados e discussão, agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas das figuras. Não deve exceder 5.000 palavras, incluindo-se as referências e excluindo-se a página do título, resumo, tabelas e legendas. Pode exibir até seis figuras ou tabelas e até 50 referências.

Página de resumo

Deve conter: a) objetivo, métodos, resultados e conclusões, não excedendo 250 palavras; b) três a cinco palavras-chave.

Introdução

A finalidade dessa seção é definir o propósito e as razões para a realização do trabalho. Não se recomenda extensa revisão da literatura.

Pacientes e métodos ou Material e métodos

Deve incluir informações suficientes que permitam a reprodução do trabalho e, quando pertinente, a aprovação pelo Comitê de Ética institucional. Os métodos empregados na análise estatística devem sempre ser citados.

Resultados

Devem ser claros e concisos. Tabelas e gráficos não devem duplicar informações.

Discussão

Deve ser concisa, interpretando os resultados no contexto da literatura atual. É conveniente não ultrapassar a metade do número de páginas do trabalho completo.

Agradecimentos

Apenas às pessoas que contribuíram, por exemplo, com técnicas, discussão e envio de pacientes. Auxílio financeiro deve ser referido na página do título.

Referências

Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos, sobrescritos e depois da pontuação, sem parênteses ou colchetes. A numeração deve ser sequencial, de acordo com a ordem de citação no texto. Nas referências com mais de seis autores, devem ser citados os seis primeiros, seguidos pela expressão *et al.* Sugere-se a utilização dos programas Reference Manager ou Endnote, seguindo-se o estilo Vancouver. Exemplos de referência para diferentes formatos são apresentados a seguir. Os autores devem consultar o NLM's Citing Medicine para mais informações sobre os formatos das referências.

Artigo de revista

1. Rivero MG, Salvatore AJ, Gomez-Puerta JA, Mascaro JM, Jr., Canete JD, Munoz-Gomez J *et al.* Accelerated nodulosis during methotrexate therapy in a patient with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(12):1587-8.

Artigo extraído de endereço eletrônico

2. Cardozo JB, Andrade DMS, Santiago MB. The use of bisphosphonate in the treatment of avascular necrosis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2008. Available from: <http://www.springerlink.com.w10069.dotlib.com.br/content/105j4j3332041225/fulltext.pdf>. [Accessed in February 24, 2008].

Livro

3. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Tabelas e Figuras

Cada tabela ou figura deverá ser numerada em algarismo arábico e enviada em arquivo separado (.jpg, .tif, .png, .xls, .doc) com 300 dpi no mínimo. Título e legenda devem estar no mesmo arquivo da figura ou tabela a que se referem. Tabelas e ilustrações devem ser autoexplicativas, com informações suficientes para sua compreensão sem que se tenha de recorrer ao trabalho. Fotomicrografias devem incluir a escala apropriada.

Artigo de Revisão

Revisões, preferencialmente sistemáticas, podem ser submetidas à RBR, devendo abordar com profundidade um tema de interesse para o reumatologista. Não apresentam estruturação padronizada, prescindindo de introdução ou discussão. Devem apresentar resumo sem subdivisões, com três a cinco palavras-chave, e não devem exceder 6.000 palavras, incluindo-se as referências e excluindo-se a página do título, resumo, tabelas e legendas. Podem exibir até cinco figuras ou tabelas e até 70 referências.

Relato de Caso

Deve incluir resumo e palavras-chave, sem necessidade de subdivisões. O texto, porém, apresenta as seguintes seções: introdução, que deve ser concisa; relato de caso, contendo a descrição e a evolução do quadro clínico, exames laboratoriais, ilustrações e tabelas (que substituem as seções material e métodos e resultados); e discussão. Deve conter no máximo seis autores, e não deve exceder 1.500 palavras, incluindo-se as referências e excluindo-se a página do título, resumo, tabelas e legendas. Pode exibir até duas figuras ou tabelas e até 15 referências.

Comunicação breve

Aborda um ponto ou detalhe específico de um tema. Deve incluir resumo com no máximo 250 palavras, e três a cinco palavras-chave. O texto não necessita subdivisões, deve ter até 2.500 palavras incluindo-se as referências e excluindo-se a página do título, resumo, tabelas e legendas. Pode exibir até três figuras ou tabelas e até 25 referências.

Considerações éticas e legais

A RBR segue as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals* desenvolvidas pelo *The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* – fevereiro de 2006.

Conflito de interesse

A confiança pública no processo de revisão por pares e a credibilidade dos artigos publicados dependem, em parte, de como o conflito de interesse é administrado durante a redação, a revisão por pares e a decisão editorial. O conflito de interesse existe quando um autor (ou instituição do autor), revisor ou editor tem relações financeiras ou pessoais que influenciem de forma inadequada (viés) suas ações (tais relações são também conhecidas como duplo compromisso, interesses conflitantes ou fidelidades conflitantes). Essas relações variam entre aquelas com potencial insignificante até as com grande potencial para influenciar o julgamento, e nem todas as relações representam verdadeiro conflito de interesse. O potencial conflito de interesse pode existir dependendo se o indivíduo acredita ou não que a relação afete seu julgamento científico. Relações financeiras (tais como emprego,

consultorias, posse de ações, testemunho de especialista pago) são os conflitos de interesse mais facilmente identificáveis e os mais suscetíveis de minar a credibilidade da revista, dos autores e da própria ciência. No entanto, podem ocorrer conflitos por outras razões, tais como relações pessoais, competição acadêmica e paixão intelectual.

Consentimento informado

Os pacientes têm o direito à privacidade, que não deve ser infringida sem o consentimento informado. A identificação de informações, incluindo os nomes dos pacientes, iniciais ou números no hospital, não devem ser publicadas em descrições, fotografias e genealogias, a menos que a informação seja essencial para os propósitos científicos e o paciente (ou responsável) dê o consentimento livre e esclarecido para a publicação.

O consentimento informado para este propósito requer que o manuscrito a ser publicado seja mostrado ao paciente. Os autores devem identificar os indivíduos que prestam assistência a escrever e divulgar a fonte de financiamento para essa assistência. Detalhes identificadores devem ser omitidos se não são essenciais.

O anonimato completo é difícil de se conseguir; no entanto, no caso de qualquer dúvida, o consentimento deve ser obtido. Por exemplo, mascarar a região ocular em fotografias de pacientes é uma proteção de anonimato inadequada. Se as características de identificação são alteradas para proteger o anonimato, como na linhagem genética, os autores devem garantir que as alterações não distorçam o significado científico. Quando o consentimento informado foi obtido, ele deve ser indicado no artigo publicado.

Princípios éticos

Ao relatar experimentos em seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1975, revisado em 2000. Se houver dúvida se a pesquisa foi realizada em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar a razão para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional aprovou explicitamente os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os autores devem indicar se as orientações institucionais e nacionais para o cuidado e a utilização de animais de laboratório foram seguidas.

Registro de ensaios clínicos

Os ensaios clínicos devem ser registrados segundo recomendação da OMS em www.who.int/ictrp/en/. A definição de ensaios clínicos incluem ensaios preliminares (fase I): um estudo prospectivo com o recrutamento de indivíduos submetidos a qualquer intervenção relacionada à saúde (medicamentos, procedimentos cirúrgicos, aparelhos, terapias comportamentais, regime alimentar, mudanças nos cuidados de saúde) para avaliar os efeitos em desfechos clínicos (qualquer parâmetro biomédico e de saúde, inclusive medidas farmacocinéticas e reações adversas). A RBR tem o direito de não publicar trabalhos que não cumpram estas e outras normas legais e éticas explicitadas nas diretrizes internacionais.

Financiamento e apoio

Os autores devem, também, informar se receberam financiamento ou apoio de instituições como CNPq, CAPES, Fundos Remanescentes da SBR, instituições universitárias, laboratórios etc.

7.2. Normas para publicação Archives of Physical Medicine and Rehabilitation

Manuscript preparation

Authors should prepare manuscripts according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" [1](#) as developed by the International Committee of Medical Journal Editors. The Requirements are available at <http://www.icmje.org>.

Document Formatting

Manuscripts must be double-spaced throughout, including the title page, abstract, text, acknowledgments, references, individual tables, and legends. Use only standard 12-point type and spacing. Use unjustified, flush-left margins. Number the pages of the text consecutively. Put the page number in the upper or lower right-hand corner of each page. Number each line on each page of the text to facilitate peer review.

Authors should format manuscripts for specific attributes such as italics, superscripts/subscripts, and Greek letters. **The coding scheme for each such element must be consistent throughout the file.**

Text Style:

- Enter only 1 space between words and sentences
- Leave 1 blank line between paragraphs
- Leave 2 blank lines between headings and text

Cover Letter Document

- The cover letter should include essential information, including who the corresponding author will be and a statement signed by the corresponding author that written permission has been obtained from all persons named in the Acknowledgments and patient consent forms have been collected, if needed.

Title Page Document

These elements are in the following sequence and are double-spaced.

- Running head of no more than 40 character spaces.
- Title.
- Author(s) full name(s) and highest academic degree(s).
- The name(s) of the institution(s), section(s), division(s), and department(s) where the study was performed are provided and the institutional affiliation(s) of the author(s) at the time of the study are indicated. An asterisk after an author's name and a footnote may indicate a change in affiliation.
- Acknowledgment of any presentation of this material, to whom, when, and where.
- Acknowledgment of financial support, including grant numbers.
- Any other needed acknowledgments.

- Explanation of any conflicts of interest.
- Name, address, business and home telephone numbers, and e-mail address of corresponding author and the author from whom reprints can be obtained.
- If reprints are not available, this is stated on the title page.
- Clinical trial registration number, if applicable.

Acknowledgments

One or more statements should specify: (1) contributions that do not justify authorship (ie, third-party statistical analysis, writing/editing); and (2) acknowledgments of technical help.

Persons who have contributed intellectually to the manuscript but whose contributions do not justify authorship must be named and their function or contribution described, eg, "scientific adviser," "critical review of study proposal," "data collection," or "participation in clinical trial." [*Please note: we do not include participants/subjects of the study.*] Such persons must give permission to be named. Authors are responsible for obtaining written permission from persons acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions.

Clerical, administrative, and laboratory staff should not be acknowledged, unless they have contributed significantly to the research, writing, or intellectual quality of the article. **Main Text Document (manuscript without author identifiers)**

Editorial Guidelines for Preparation

- *Archives* uses a double-blind peer-review process. The blinded submission should be submitted in a word document and should begin with a **title** followed by the **abstract**, **keywords**, list of **abbreviations**, **body of the text**, **references**, **figure legends**, and **suppliers' list**.
- This document is consecutively line numbered.
- If this is a randomized controlled trial, provide the [CONSORT flow diagram](#).
- Statement is included in the body of the manuscript that human experimentation has been approved by the local institutional review board or conforms to Helsinki Declaration, as stated in the section Manuscript Preparation, Methods.
- **Guidelines for the care/use of nonhuman** animals or other species, approved by the institution, have been followed as indicated in the Methods. The species is named in the title, abstract, and Methods section.
- It is recommended that a professional editor or a colleague fluent in English edit the manuscript before submission for authors whose first language is not English.
- **Sections & headings:** The body of the manuscript includes the Introduction (no heading needed), Methods, Results, Discussion, Study Limitations (subheading), and Conclusions headings. Longer articles may need other subsection headings to clarify their content, especially the Results and Discussion sections. Clinical Notes articles include the headings: Case Description, Discussion, and Conclusions. Clinical Management Reviews articles include the headings: Summary of Pertinent Research, Therapeutic Approach, and Conclusions. Other types of articles such as Commentaries and Special Communications do not require this format.
- **Footnotes** other than for references are not allowed in the manuscript body.

- **Trade Names.** No trade names (i.e., trademarked or non-generic names of commercially available products/services) are permitted prior to the Methods section, including in the article title or abstract.

Elements of Main Text Document

Abstract

For Articles reporting original data (Article; Brief Reports) and Review Articles (including Meta-Analyses), see the [Instructions for Structured Abstracts](#). For other manuscripts (eg, Clinical Management Reviews, Clinical Implications of Basic Research, Clinical Notes, Commentaries, Special Communications), include a conventional, unstructured abstract of no more than 250 words.

Key Words

Accompanying all abstracts, authors must provide 3 to 5 Key Words. Key words must be selected from the US National Library of Medicine's (NLM) *Medical Subject Headings*, which is available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Abbreviations

Archives' editorial policy is to minimize the use of abbreviations. Fewer abbreviations make it easier for the multidisciplinary readership to follow the text. Authors should include a list of abbreviations in their manuscript file following the abstract (just above introduction). *Archives* uses only standard abbreviations with Davis's and Dorland's as our guides. Abbreviations that are used only in tables, appendices, or figures are not included in the list and should be defined in the table, appendix, or figure note; however, abbreviations that are in the list need not be re-defined in a table footnote or legend. All abbreviations must be defined on first mention in the body of the manuscript. The abbreviations SD (standard deviation) and SE (standard error) require no definition in *Archives*. **Headings**

Methods, Results, Discussion, and Conclusions. Articles should include the subsection heading Study Limitations at the end of the Discussion section. Longer articles may need other subsection headings to clarify their content, especially the Results and Discussion sections.

Clinical Notes headings: Case Description, Discussion, and Conclusions.

Clinical Management Reviews headings: Summary of Pertinent Research, Therapeutic Approach, and Conclusions.

Other types of articles such as Commentaries and Special Communications do not require this format.

Introduction

State the purpose of the article. Summarize the rationale for the study or observation. Give only pertinent references, and do not review the subject extensively. Do not

include data or conclusions from the work being reported. Do not include a heading for this section.

Methods

Describe the selection of the observational or experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Discuss eligibility of experimental subjects. Give details about randomization. Describe the methods for any blinding of observations. Identify the methods, equipment and materials, and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results.

Reference established methods, including statistical methods (see below); provide very brief descriptions for methods that have been published but are not well known; describe new or substantially modified methods, give reasons for using them, and evaluate their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic name(s), dose(s), and route(s) of administration.

While there may be occasional exceptions, the *Archives* is committed to the need for clinical trial reports to be accompanied by adequate periods of follow-up. A lack of sufficient follow-up may be detrimental to a paper's acceptance.

When reporting work with human subjects, indicate whether the procedures followed protocol and accord with the ethical standards of the responsible institutional review board, ethics committee or with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983, as appropriate for the country where the research took place.²

Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in any illustrative material. When reporting experiments on animals, indicate whether the procedures followed accord with the institution's committee on animal experimentation or with the National Research Council's guide on the care and use of laboratory animals. Archives may require authors to verify the above procedures.

Describe statistical methods in enough detail to enable knowledgeable readers with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (eg, confidence intervals [CIs]). Avoid sole reliance on statistical hypothesis testing, such as *P* values, which fails to convey important quantitative information.

Researchers should report and identify the specific statistical test used and the obtained statistical value. Researchers should supplement the results of any statistical value. Researchers should supplement the results of any statistical significance test with the use of effect size values or CIs. Measures of effect size or CIs should be routinely included in quantitative clinical trials reported in rehabilitation research. The statistical power values and the corresponding type II error probability should always be reported for statistically nonsignificant results.

The investigator should ensure that there is sufficient power to detect, as statistically significant, a clinically meaningful treatment effect of an a priori specified size.³ References for study design and statistical methods should be to standard works (with pages stated) rather than to papers in which designs or methods were originally

reported.

Specify any general use computer programs used. Avoid nontechnical uses of technical terms in statistics, such as "random" (which implies a randomizing device), "normal," "significant," "correlation," or "sample." Define statistical terms, abbreviations, and symbols.

When submitting manuscripts on randomized controlled trials (RCTs), authors must include the CONSORT (Consolidated Standards for Reporting Trials) flow diagram. See the [Reporting Guidelines](#).

Results

When data are summarized in the Results section, specify the statistical methods used to analyze them. Describe the success of any blinding of observations. Report treatment complications. Give numbers of observations. Report losses to observation (ie, dropouts from a clinical trial). Present results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Restrict tables and figures to those needed to explain arguments and to assess their support. Use graphs as an alternative to tables with many entries; do not duplicate data in graphs and tables. Do not repeat in the text all the data in the tables, illustrations, or both; emphasize or summarize only important observations.

While there may be occasional exceptions, the Archives is committed to the need for clinical trial reports to be accompanied by adequate periods of follow-up. A lack of sufficient follow-up may be detrimental to a paper's acceptance.

Units of Measurement

Metric units are required. Blood pressures in millimeters of mercury (mmHg) and all hematologic and clinical chemistry measurements using the International System of Units (SI).

Discussion

Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Do not repeat in detail data or other material given in the Introduction or the Results section. Include in the Discussion section the implications of the findings and their limitations, including implications for future research. Authors should address the issue of effect magnitude, in terms of both the statistics reported and the implications of the research. Relate the observations to other relevant studies.

Study Limitations: Include the subsection, Study Limitations, to discuss the limitations of the study.

Conclusions: Link the conclusions with the study's goals but avoid unqualified statements not supported by the data. Avoid claiming priority and alluding to work that is incomplete. State new hypotheses when warranted, but clearly label them as such. Recommendations, when appropriate, may be included.

References

References in manuscripts accepted by *Archives* shall include only material that is retrievable through standard literature searches. Number references consecutively in the order in which they first appear in the text. Identify references in text, tables, and legends by superscript Arabic numerals. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with a sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure.

Use the style of the examples below, which are based on the formats used by the NLM in *MEDLINE*. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in *MEDLINE*. Consult *List of Serials Indexed for Online Users*, which is available from the NLM at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>.

Try to avoid using abstracts as references; "unpublished observations" and "personal communications" may not be used as references, although references to written, not oral, communications may be inserted (in parentheses) in the text. Avoid "personal communication" unless it provides essential information not available from a public source. In this case, cite the name of the person and date of communication in parentheses in the text. For scientific articles, authors should obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of personal communication.

Include among the references those papers **accepted** but not yet published; designate the journal and add "In press." Authors must obtain written permission to cite such papers as well as verification that they have been accepted for publication. Editors will request from the author(s) a copy of the letter from the journal accepting the "in press" article if the manuscript in which it is cited is accepted by *Archives*. Information from manuscripts **submitted** but not yet accepted should be cited in the text as "(unpublished observations)" with written permission from the source.

The references must be verified by the author(s) against the original documents. List all authors and/or editors for each reference. Do not insert "et al."

Click [here](#) for examples of correct reference formats.

Suppliers

After the References section, provide a Suppliers list with contact information (names and complete mailing addresses) for manufacturers of devices and other non-drug products used directly in a study (ie, do not provide such information for products not directly used in your research but mentioned in studies you cite). Identify equipment and/or materials in text, tables, and legends by superscript lower case letters. List suppliers consecutively in the order they are mentioned in the text.

Manufacturer names and locations should **not** be listed in the text where the product is introduced. Do not list **Suppliers** in the **References** list. Do not list drug manufacturers in the **Suppliers** list.

Figure Legends

- A list of figure legends should be provided after the reference list and suppliers' list, listing each figure in order by number.
- Legends/captions should not be embedded in the figure files themselves.

Figures, Images, and Photographs Documents

Preferred file formats are TIFF, EPS, JPEG, and PDF

300 dpi is minimum resolution to achieve high quality images. Typical desired resolutions are 300 dpi for black and white and color figures; 500 dpi for combination art (combined photo with line art); and 1,000 dpi for line art.

Figures should be numbered consecutively in the order they are first cited in the text. If a figure has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. Permission is required, irrespective of authorship or publisher, except for documents in the public domain.

Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout, and of sufficient size that when reduced for publication each item will still be legible. Titles and detailed explanations belong in the legends for figures, not on the figures themselves.

Consistency in size within the article is strongly preferred. Any special instructions regarding sizing should be clearly noted.

Photomicrographs must have internal scale markers. Symbols, arrows, or letters used in the photomicrographs should contrast with the background.

If photographs of persons are used, either the subjects must not be identifiable or the author must obtain and archive permission to publish the pictures and attest that permission has been granted in the cover letter that accompanies the manuscript submission.

Figures should be numbered consecutively in the order they are first cited in the text. If a figure has been published, acknowledge the original source in the reference list and in the legend and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. Permission is required, irrespective of authorship or publisher, except for documents in the public domain.

The Editorial Board reserves the right to determine which figures are appropriate for publication. Color figures (minimum 300dpi) will be published without charge when color reproduction is essential to understanding of the material presented. There is no charge for publication of black and white illustrations.

Tables Documents

Submit each table as a separate file. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all nonstandard abbreviations that are used in each table. For footnotes, use the following symbols, in this sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, ††, ‡‡,...

Identify statistical measures of variations such as standard deviation and standard error of the mean. Do not use internal horizontal and vertical rules. Be sure that each table is cited in the text in order. Using too many tables in relation to the length of the text may produce typesetting difficulties.

Data from another published or unpublished source may only be used with permission and must be acknowledged fully. It is the author's responsibility to obtain such permission.

Appendices Documents

An appendix provides data in a format that does not contain an x-y axis that defines the rows and columns, for instance, a listing of the components of a test or evaluative instrument is an appendix, not a table. Appendices are to be called out sequentially in the text and placement will be immediately before the References section. Submit each in a separate file with a clear Appendix label.

7.3. Parecer de aprovação do projeto



PRO-REITORIA DE PESQUISA E POS-GRADUACAO
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL E AULAS PRÁTICAS
RUA UNIVERSITÁRIA, 2069 – PREDIO DA BIBLIOTECA – CAMPUS DE CASCAVEL - JD. UNIVERISTÁRIO
FONE: (45) 3220-3272 E 3277 - CEP 85819-110 - CASCAVEL – PR

Comitê de Ética na Experimentação Animal e Aulas Práticas – CEEAAP/UNIOESTE

PARECER DE APROVAÇÃO DE PROJETO

Protocolo de Experimentação Animal: **01712**

Título do Projeto: **Análise e comparação dos efeitos da natação com carga, após lesão no nervo mediano em ratos Wistar obesos.**

Solicitante: **Gladson Ricardo Flor Bertolini**

O projeto acima foi **aprovado**, conforme Ata 03-2012 em reunião ocorrida em 15-05-2012 realizada pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal e Aulas Práticas da Unioeste, desde que seguido o protocolo proposto e avaliado por este Comitê.

Lembramos que, de acordo com as atribuições, o CEEAAP se resguarda do direito de realizar visitas aos locais onde os projetos serão executados com finalidade de acompanhamento.

Ao término da vigência do projeto, após o envio do relatório final, o coordenador receberá um Certificado de que o protocolo realizado seguiu os princípios da experimentação animal, de acordo com sua respectiva ata de aprovação em data especificada.

Cascavel, 15 de Maio de 2012.



Prof.ª Dr.ª Luciana Oliveira de Farfã
Coordenadora do CEEAAP/Unioeste
Portaria 3244/2011 - GRE