

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - CAMPUS CASCAVEL  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

**LIZYANA VIEIRA**

**COMPRESSÃO NERVOSA E EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO: EFEITOS SOBRE  
A MORFOLOGIA DA ARTICULAÇÃO TALOCRURAL DE RATOS**

CASCAVEL-PR  
DEZEMBRO/2015

**LIZYANA VIEIRA**

**COMPRESSÃO NERVOSA E EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO: EFEITOS SOBRE  
A MORFOLOGIA DA ARTICULAÇÃO TALOCRURAL DE RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Biociências 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 Biociências e Saúde.

Área de concentração: Fatores que Influenciam a Morfofisiologia Orgânica

ORIENTADORA: Profa. Dra. Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro

COORIENTADOR: Prof. Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini

CASCADEL-PR  
DEZEMBRO/2015

## FOLHA DE APROVAÇÃO

LIZYANA VIEIRA

### **Compressão nervosa e exercício físico resistido: efeitos sobre a morfologia da articulação talocrural de ratos**

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. Dra. Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE (Orientadora)

---

Prof. Dra. Rose Meire Costa Brancalhão  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

---

Prof. Dra. Anna Raquel Silveira Gomes  
Universidade Federal do Paraná – UFPR

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais.  
Sem eles nada disso seria possível.  
Gratidão e honra pela vida.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar forças para enfrentar as adversidades em meu caminho e perseverança para superar as tribulações.

Aos meus pais, Jane e Daltro, pelo amor incondicional que me proporcionam todos os dias, por toda minha vida.

Ao meu namorado Rodolfo, por sempre estar ao meu lado e compreender minha ocasional ausência, pela paciência e pela motivação que me concedeu durante esta importante etapa. Obrigada por acreditar em mim, até quando eu mesma não acreditava.

Aos meus irmãos, Larissa e Henrique, que estiveram presentes, mesmo quando distantes, para me incentivar e compartilhar as aflições e alegrias do cotidiano. Amo vocês!

À Professora Lucinéia, pela orientação, não apenas no desenvolvimento da pesquisa, contribuindo muito para a ampliação dos meus conhecimentos, mas também profissionalmente, pelos conselhos concedidos. Obrigada pela paciência, sensibilidade, carinho e por acreditar em mim, mesmo sabendo que era um caminho novo que eu estava começando a trilhar.

Ao Professor Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini, pela coorientação nessa pesquisa.

Às Professoras Dra. Rose Meire Costa Brancalhão e Dra. Anna Raquel Silveira Gomes, por terem aceitado o convite para participar da banca de avaliação desta dissertação e pelas colaborações com esta pesquisa.

À doutoranda Regina, pelas horas que despendeu para contribuir com esta pesquisa. Muito obrigada Re, seu auxílio, paciência e amizade foram indispensáveis.

Às colegas de mestrado, Keli e Jhenifer, que se tornaram boas amigas, por estarem sempre presentes e disponíveis para ajudar, me incentivando e também ouvindo meus desabafos. Desejo a vocês muito sucesso!

Aos colegas do LABEF, pela assistência prestada sempre que necessária, generosamente. Também por dividirem as experiências com bom humor e cordialidade, animando meu percurso acadêmico.

Aos colegas da turma do mestrado, pelo companheirismo e solidariedade.

Aos meus amigos Pedro, Paula, Franciele e Patrícia, pela presença em minha vida, pelos risos e momentos de diversão com que me presenteiam desde a graduação.

À Professora Keila, pela orientação proporcionada na disciplina de Estágio em Docência, e também por sempre me aconselhar e me apoiar em diversos aspectos, desde meu ingresso na instituição.

A todas as pessoas que colaboraram, de forma direta ou indireta, para a conclusão desta etapa de tamanha importância em minha vida.

“Permaneçei firmes e adiante.  
Nunca, jamais desanimeis,  
embora venham ventos contrários”  
(Santa Paulina)

## RESUMO GERAL

Atividade adequada do nervo isquiático é essencial para a integridade morfofuncional das estruturas do membro inferior, entre elas a articulação do tornozelo/talocrural, responsável por proporcionar base estável de suporte para o corpo, além de impulsioná-lo efetivamente durante a locomoção. Essas funções motoras podem ser afetadas por alterações no sistema nervoso periférico pelas mais diversas condições patológicas, como por exemplo a ciatalgia, que pode ser gerada por meio da compressão do nervo isquiático, levando a incapacidades funcionais. Dentre as modalidades de tratamento, destaca-se o exercício resistido, que apesar do seu uso difundido, ainda apresenta divergências na literatura quanto ao melhor tipo, sua intensidade e o período mais indicado para seu início. Assim, o objetivo dessa pesquisa foi verificar os efeitos do modelo experimental de compressão nervosa e o tratamento com exercício resistido sobre a morfologia da articulação talocrural de ratos *Wistar*. Para tanto, foram utilizados 32 ratos divididos em 4 grupos (n = 8/grupo): G1 (controle), G2 (lesão), G3 (exercício) e G4 (lesão e exercício). Três dias após a cirurgia de compressão do nervo isquiático, os grupos G3 e G4 foram submetidos ao exercício resistido de subida de escada durante 21 dias. Após a eutanásia, as articulações talocrurais seguiram o protocolo para emblocamento em parafina. As lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina para análise morfológica geral do tecido e Safranina O-fast Green para cartilagem articular. Posteriormente fotomicrografadas e analisadas através do programa Image Pro Plus 6.0®. Os dados foram apresentados em média e desvio-padrão e para comparação dos diferentes grupos foi utilizado ANOVA one-way com pós teste t. Não foram encontradas diferenças significativas quanto a espessura da cartilagem articular na tíbia e o tálus. Já quanto ao número de condrócitos na tíbia, G2 e G3 apresentaram mais células na região anterior da cartilagem articular em relação a G1, condição revertida nos animais de G4. No tálus, houve um aumento do número de condrócitos tanto na região articular anterior quanto na posterior de G2 e G3, sendo que em G4, esta hiper celularidade se manteve apenas na região posterior. Quanto a região central da articulação, todos os grupos apresentaram uma maior densidade celular em relação ao G1. Na análise morfológica, no grupo lesão (G2), foram verificadas alterações na tíbia e tálus, com presença de floculações, invaginação do osso subcondral, descontinuidade da *tidemark* e presença de *panus* no tálus. No grupo exercício (G3), foram encontradas alterações discretas apenas no tálus e em G4, a cartilagem se apresentou com características próximas ao G1. Quanto a morfologia da membrana sinovial, essa se mostrou fibrosa no grupo lesão, sendo que nos demais grupos não foram notadas alterações teciduais. Assim, a ciatalgia levou ao aumento do número de condrócitos principalmente no tálus e também produziu alterações morfológicas na cartilagem e na membrana sinovial da articulação talocrural, e o exercício físico resistido se mostrou eficaz na recuperação das características morfológicas dos componentes articulares.

**Palavras-chave:** Neuropatias, reabilitação, ciatalgia, articulação do tornozelo, cartilagem articular.



## GENERAL ABSTRACT

An adequate activity of the sciatic nerve is essential for the morphofunctional integrity of the lower limb structures, including the ankle joint or talocrural, responsible for providing a stable base of support for the body, in addition to propel it effectively during locomotion. These motor functions may be affected by changes in the peripheral nervous system by various pathological conditions, such as sciatica, which can be generated through the sciatic nerve compression, leading to functional incapacities. Among the treatment modalities, the resistive exercise stands out, and despite of its widespread use, still shows divergences in literature as to the best type, its intensity and the most indicated period for its outset. Therefore, the objective of this research was to verify the effects of experimental model of nerve compression and treatment with resistive exercise on the morphology of the talocrural joint of *Wistar* rats. For this purpose, 32 rats were divided into 4 groups (n = 8 / group): G1 (control), G2 (injury), G3 (exercise) and G4 (injury and exercise). Three days after the sciatic nerve compression surgery, groups G3 and G4 were submitted to resistive exercise stair climbing during 21 days. After euthanasia, the talocrural joints followed the protocol for paraffin embedding. The slides were colored with hematoxylin-eosin and Safranin O-Fast Green, photomicrographed and analyzed using Image Pro Plus 6.0®. Data were presented in mean and standard deviation, and ANOVA *one way* with posttest *t* was used for comparison. No significant differences in the thickness of the articular cartilage in the tibia and the talus were found. As for the number of chondrocytes in the tibia, G2 and G3 presented more cells in the anterior region of articular cartilage compared to G1, condition reversed in G4 animals. In the talus, there was an increase in the number of chondrocytes in anterior and posterior articular region of G2 and G3, and in G4, this hypercellularity was maintained only in the posterior region. As the central region of the joint, all groups presented a higher cell density compared to G1. In the morphological analysis, in the injury group (G2), changes were observed in the tibia and talus with the presence of flocculation, invagination of the subchondral bone, tidemark discontinuity and presence of pannus in the talus. In the exercise group (G3), discrete alterations were found only in talus and, in G4, the cartilage presented similar characteristics to G1. As for the morphology of the synovial membrane, this showed to be fibrous in the injury group, while in the other groups tissue changes were not noticed. Thus, sciatica led to an increase of the number of chondrocytes mainly in the talus and also produced morphological changes in the cartilage and in the synovial membrane of the talocrural joint, and the resistive physical exercise proved to be effective in the recovery of morphological characteristics of the joint components.

**Keywords:** neuropathies, rehabilitation, sciatica, ankle joint, articular cartilage.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Geral .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Específicos .....</b>	<b>13</b>
<b>3. REVISÃO GERAL DE LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
3.1 Estrutura do Nervo Periférico e Lesão Nervosa Periférica .....	14
3.2 Compressão Nervosa Isquiática.....	17
3.3 Articulação Talocrural.....	19
3.4 Consequências da Lesão Nervosa na Articulação e o Exercício Físico .....	23
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>29</b>
<b>5. ARTIGO CIENTÍFICO: .....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO B .....</b>	<b>60</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do nervo periférico.....	15
Figura 2 - Graus de lesão do nervo de acordo com a classificação de Seddon.....	16
Figura 3 - Trajeto do nervo isquiático de humanos e em ratos.....	18
Figura 4 - Imagem esquemática dos componentes da articulação sinovial.....	19
Figura 5 - Zonas da cartilagem articular.....	21
Figura 6 - Articulação talocrural humana.....	22
Figura 7 - Articulação talocrural em ratos.....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS

°C – Graus Celsius

ANOVA – Analysis of Variance

CEUA – Comitê de Ética no Uso de Animais

cm – Centímetro

G1 – Grupo Controle

G2 – Grupo Lesão

G3 – Grupo Exercício

G4 – Grupo Lesão+Exercício

GAGs – Glicosaminoglicanas

H/E – Hematoxilina e eosina

Kg – quilogramas

mg – Miligramas

mm – Milímetro

µm – Micrômetro

PO – Pós-operatório

P1 – Extremidade articular anterior

P2 – Região média da articulação

P3 – Extremidade articular posterior

PGs – Proteoglicanas

TCA – Ácido Tricloroacético

UNIOESTE – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

O sistema nervoso periférico pode ser afetado por diversas condições patológicas, resultando em alterações sensoriais, vegetativas e motoras, que podem ter representação clínica de importância significativa. Toda perda ou diminuição de sensibilidade e motricidade no território inervado, resultante de uma lesão do nervo periférico irá conduzir a um comprometimento das atividades funcionais do indivíduo lesado. A dor, os transtornos e as incapacidades podem levar ao afastamento de suas funções diárias e laborais gerando um alto custo econômico para o sistema de saúde e para o setor previdenciário, devido às internações, aposentadorias precoces e auxílios doença (ARAUJO, 2008; WHITING; ZERNICKE, 2001).

A incidência das lesões traumáticas nos nervos periféricos em alguns países é estimada em mais de 500.000 novos casos anuais, dos quais 2,8% dos pacientes adquirem incapacidades vitalícias em virtude do elevado tempo necessário à regeneração nervosa (BARBOSA et al., 2010).

Entre os nervos periféricos, o isquiático é considerado o mais extenso do corpo humano (SAVASTANO et al., 2014). A lesão desse nervo pode levar a dormência e a parestesia, bem como a fraqueza dos músculos inervados comprometendo as funções e movimentos normais do membro inferior do indivíduo, uma vez que esta musculatura atua na motricidade das articulações (HSUEH et al., 2014; MOHAMMADI; TIRGAN; AMINI, 2013). Entre estas, na articulação do tornozelo, ou talocrural, essa fraqueza diminui os movimentos de plantiflexão, dorsiflexão, eversão e inversão, resultando em redução da amplitude de movimento e da descarga de peso, provocando a diminuição do estímulo mecânico necessário à manutenção das propriedades morfológicas da articulação (CARVALHO; CARVALHO; CLIQUET

JÚNIOR, 2001; GALVÃO et al., 2008; TANAKA; TSUBAKI; TACHINO, 2005; YUEN; SO, 1999).

Devido aos prejuízos clínicos e funcionais decorrentes da lesão nervosa periférica, diversas formas de tratamento são empregadas. Apesar da terapia medicamentosa ser a mais utilizada, o aparecimento de efeitos colaterais deixa em dúvida seus reais benefícios e riscos (OLIVEIRA, 2006). O tratamento cirúrgico também apresenta divergências sobre sua eficácia, sendo que menos da metade dos pacientes apresenta bons resultados. As terapias intervencionistas não cirúrgicas também vêm sendo aplicadas, porém poucas delas se mostram efetivas (CHOU, 2007; OLIVEIRA JÚNIOR; LAGES, 2012).

Outra forma de tratamento, é a reabilitação motora e funcional, que pode ser constituída por exercícios físicos resistidos que, com efeitos secundários reduzidos, são estabelecidos como estratégias eficazes para promover aumento de massa muscular, força e amplitude de movimento, tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes debilitados, resultando em uma melhora do bem-estar do indivíduo (MURTON; GREENHAFF, 2013). Dessa forma, atuam reduzindo a sintomatologia da cialgia sem apresentar toxicidade advinda dos medicamentos, além de abranger um número maior de pacientes (SIMON; JACKSON, 2006).

Apesar de sua crescente utilização no processo de reabilitação, ainda existem divergências na literatura quanto ao melhor tipo de exercício, sua intensidade e o período mais indicado para seu início (DESCHENES; MARESH; KRAEMER, 1997; SAKAKIMA et al., 2004; BYUN et al., 2005; SEO et al., 2006).

Considerando a dor resultante da compressão nervosa, o efeito dessa sobre a motricidade, com conseqüente prejuízo na biomecânica do tornozelo, e possíveis alterações morfológicas advindas do desuso do membro, bem como a escassez de pesquisas que estudem os efeitos da compressão nervosa sobre a articulação do tornozelo somado, também, aos potenciais efeitos do exercício resistido como modalidade terapêutica nessa condição clínica é que se justifica o presente estudo.

Dessa forma, a partir de um estudo abrangente sobre o tema apresentado, elaborou-se a seguinte pergunta: O exercício resistido de subida de escada como tratamento para lesão isquiática por compressão produz efeitos morfológicos na articulação talocrural?

Com base nos conhecimentos científicos já difundidos, é possível construir as seguintes hipóteses:

H0: O exercício resistido de subida de escada como forma de tratamento na lesão isquiática por compressão não produz diferença nos aspectos histomorfológicos da articulação talocrural quando comparado ao grupo não submetido ao tratamento.

H1: O exercício resistido de subida de escada como forma de tratamento na lesão isquiática por compressão acelera o processo de reparo dos aspectos histomorfológicos da articulação talocrural quando comparado ao grupo não submetido ao tratamento.

A presente dissertação originou o artigo científico intitulado: “Exercício físico resistido melhora a morfologia da articulação talocrural de ratos após compressão nervosa” (Artigo 1), que será submetido à *Osteoarthritis And Cartilage*, cujas normas são apresentadas no anexo B.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Verificar os efeitos da compressão isquiática e do tratamento com exercício resistido de subida em escada sobre a morfologia da articulação talocrural de ratos *Wistar*.

### **2.2 Específicos**

Analisar os efeitos da compressão do nervo isquiático, do exercício resistido e da combinação destes sobre:

- Espessura da cartilagem articular e o número de condrócitos da tíbia e do tálus nas três regiões de contato articular (P1, P2 e P3);
- Aspectos morfológicos da cartilagem, da cavidade articular e do osso subcondral, assim como da membrana sinovial da articulação talocrural.

### **3. REVISÃO GERAL DE LITERATURA**

#### **3.1 Estrutura do Nervo Periférico e Lesão Nervosa Periférica**

O sistema nervoso periférico engloba os axônios dos neurônios motores e sensoriais e os neurônios dos gânglios espinais e seus correspondentes pares cranianos, constituindo os nervos espinais e cranianos, além dos plexos e troncos nervosos periféricos até suas ramificações terminais intramusculares, bem como o sistema nervoso autônomo (ARAÚJO, 2008; VALLAT; MAGY, 2005;).

Os nervos periféricos são cordões esbranquiçados que contém três componentes importantes: axônios, células de Schwann e tecido conjuntivo. Seus axônios são agrupados em feixes paralelos, conhecidos como fascículos, revestidos por bainhas de tecido conjuntivo frouxo, que reveste todo o tronco nervoso e que tem como função proteger os fascículos, sendo denominado epineuro, estendendo-se ao longo de todo o nervo, sendo suas camadas externas compostas por colágeno e algumas fibras de elastina. O tecido que envolve cada axônio individualmente é chamado de endoneuro e possui matriz de colágeno frouxo. Os feixes de axônios são envoltos pelo perineuro, separando as fibras nervosas em fascículos contendo fibroblastos, macrófagos, mastócitos, linfócitos e adipócitos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; OLIVEIRA, 2006).

Os axônios são isolados eletricamente pelo próprio endoneuro e por um complexo lipoprotéico denominado bainha de mielina. Esta é formada por células provindas da crista neural, que são conhecidas como células de Schwann. Estas células possuem a função de isolantes elétricos para uma melhor condução dos impulsos nervosos, além de suporte axonal regenerativo, servindo de via de



crescimento para as fibras nervosas (Figura 1) (DAHLIN; BRANDT, 2004; MACHADO, 2000; SIQUEIRA, 2007).

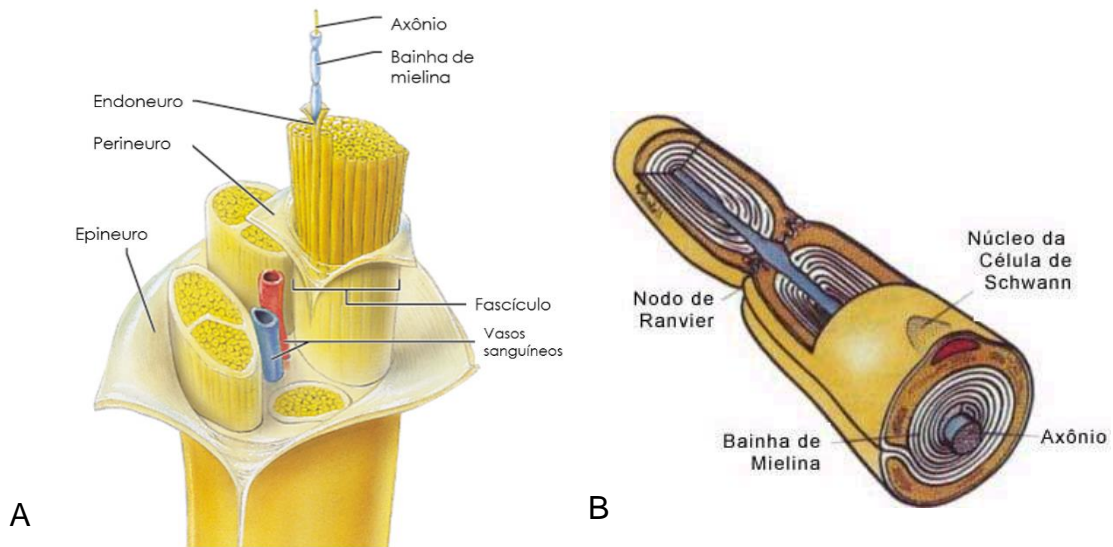


Figura 1. Em A, esquema da estrutura do nervo periférico (Disponível em: <<http://www.ecc.pima.edu>> Acesso em: nov. 2014. Adaptado). Em B, evidenciando a bainha de mielina e as células de Schwann (Disponível em: <<http://www.lookfordiagnosis.com>> Acesso em: jul. 2015.)

Os nervos periféricos são estruturas frequentemente afetadas por lesões traumáticas, como esmagamento, estiramento, compressão, avulsão e secção total ou parcial, que causam a interrupção da transmissão dos impulsos nervosos, a redução ou perda da sensibilidade e da função motora na área inervada. Quando não tratada adequadamente, esse tipo de lesão pode provocar um déficit significativo, com danos não só na qualidade de vida dos pacientes, mas também para o sistema previdenciário em casos de aposentadorias precoces devido a incapacidade funcional (ALVES et al., 2013; CAMARA et al., 2011; TANAKA, TSUBAKI, TACHINO, 2005; UDINA et al., 2011).

A magnitude das alterações na função do nervo depende da natureza da lesão, do tempo, tipo e diâmetro das fibras nervosas afetadas (ALVES et al., 2013). As classificações de lesão nervosa mais utilizadas foram desenvolvidas por Seddon e Sunderland e divididas em neuropraxia, axoniotmese e neurotmese (CUNHA et al., 2011).

As classificações das lesões dos nervos periféricos são baseadas no grau de ruptura das estruturas internas do nervo periférico, na funcionalidade nervosa e na capacidade de recuperação espontânea, que, por sua vez, estarão correlacionados

com o prognóstico da lesão. Seddon (1943) publicou uma classificação baseada em três níveis, conforme o grau de lesão sofrido pelo nervo (Figura 2):

1 – Neuropraxia: É a forma mais branda, na qual existe um bloqueio localizado da condução nervosa, porém os segmentos proximais e distais à lesão preservam a sua condutibilidade. Portanto, neste tipo não há perda da continuidade do axônio, sendo a recuperação rápida e completa em poucas semanas.

2 - Axoniotmese: É uma lesão importante, na qual os danos são suficientes para promover uma ruptura da continuidade axonal, desencadeando uma degeneração Walleriana<sup>1</sup>. O prognóstico de recuperação funcional é bom, desde que seja mantida a continuidade dos tecidos conectivos de suporte e a integridade das células satélites e da membrana basal.

3 - Neurotmese: É o tipo mais grave, neste caso, há uma ruptura completa do nervo periférico e o prognóstico de recuperação não é favorável, a menos que a continuidade do nervo seja restabelecida.

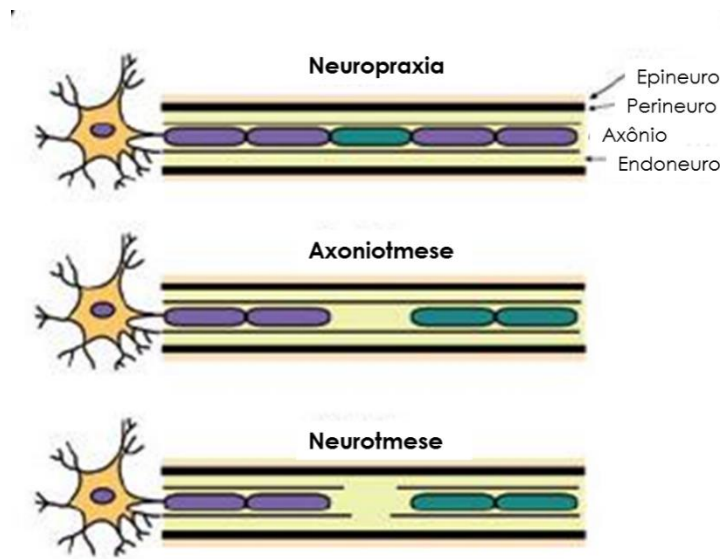


Figura 2. Desenho esquemático dos três graus de lesão do nervo, de acordo com a classificação de Seddon (Disponível em: <<http://myrome.org/portal/axonotmesis-y-neurotmesis>> Acesso em: nov. 2014. Adaptado).

Posteriormente, Sunderland (1978), propôs um sistema de classificação da lesão mais detalhado, baseado na anatomia e funcionalidade pós-traumática do

<sup>1</sup> Forma de degeneração de um axônio quando este é desconectado do corpo celular, descoberta por Augustus Waller (1816-1870). O fenômeno progride da região da lesão até as regiões terminais, e é por isso também chamado de degeneração anterógrada.

nervo, dividindo-a em 5 graus. Os graus I e II correspondem, respectivamente, à neuropraxia e axoniotmese definidas por Seddon (1943). Os demais graus são denominados de acordo com o acometimento dos envoltórios conjuntivos, sendo que o grau III representa perda da continuidade axonal somada à lesão do endoneuro; o grau IV é considerado uma lesão do axônio, do endoneuro e, também do perineuro e o grau V caracteriza-se pela ruptura de todas as bainhas conjuntivas, ou seja, todas as estruturas do nervo.

O estudo das lesões nervosas periféricas em modelos experimentais pode ser realizado por meio de várias técnicas como esmagamento, transecção e estiramento. A técnica de esmagamento constitui o modelo mais frequente, e vários autores estabeleceram que a lesão nervosa produzida neste caso é um modelo útil para se estudar a regeneração nervosa periférica, uma vez que ela produz uma lesão do tipo axoniotmese, em que a preservação das estruturas de sustentação determina um bom prognóstico para a regeneração e recuperação funcional do nervo. A lesão do nervo por esmagamento ocorre por meio da alteração do fluxo sanguíneo intraneural e da permeabilidade vascular após a aplicação de uma força compressiva, dando início a um processo degenerativo. As fibras nervosas de maior calibre são as mais atingidas e a gravidade da lesão depende da intensidade da força aplicada (CAIERÃO et al., 2008; CAVALCANTE, 2011; SOBRAL et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2008).

### **3.2 Compressão Nervosa Isquiática**

O nervo isquiático, maior nervo do corpo humano, deriva suas fibras das raízes nervosas L4, L5, S1, S2 e S3. Ele surge a partir do plexo lombossacral e deixa a pelve através do forame isquiático maior. O nervo passa acima do músculo obturador interno e sob o músculo piriforme. À medida que sai do compartimento glúteo, o nervo isquiático passa posterior e medialmente à articulação do quadril, continua profundo na coxa e posterior ao fêmur, sendo constituído por dois troncos distintos, o lateral (divisão fibular) e o medial (divisão tibial). A divisão do nervo ocorre geralmente no meio da coxa ou na fossa poplíteia (Figura 3) (DÂNGELO; FATTINI, 1998; DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2010; YUEN; SO, 1999).

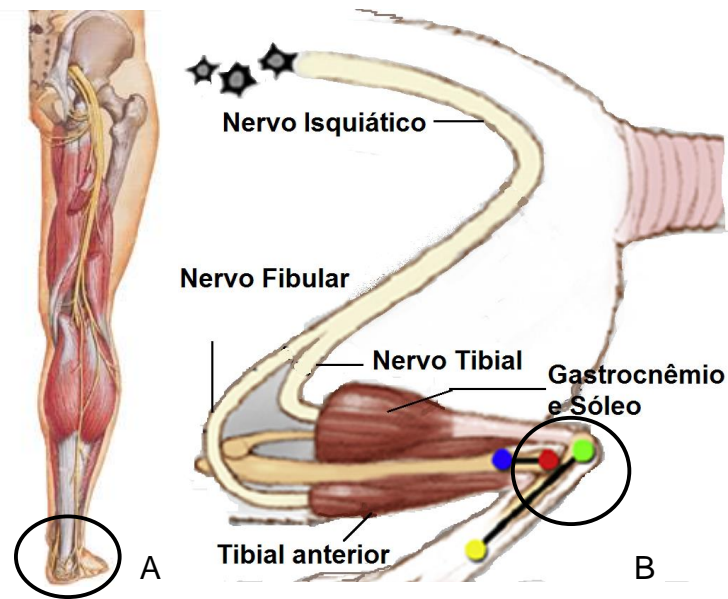


Figura 3. Em A, imagem do trajeto do nervo isquiático em humanos (Disponível em: <<http://www.bouldertherapeutics.com/injuries/sciatica-sciatic-nerve-pain>>Acesso em: agosto 2014), e em B, do modelo de rato para comparação (Fonte: DE RUITER et al., 2008). Círculo evidenciando a articulação talocrural.

Após a divisão do nervo isquiático, os diferentes feixes musculares, articulares e superficiais separam-se e irradiam-se por toda a perna em uma complexa rede de interconexões. O nervo tibial dá origem ao ramo sural em grande parte sensorial. Depois, ainda se divide em gastrocnêmio, poplíteo, sóleo e ramo plantar, que inervam os grupos musculares de mesmo nome. Há também um ramo articular do joelho, o fibular comum, que se bifurca nos nervos fibular superficial e profundo, que inervam os músculos da perna e do pé, com um ramo adicional que contribui na formação do nervo sural (SAVASTANO et al., 2014).

A compressão do nervo isquiático, pode originar uma síndrome dolorosa referida, na qual a dor é percebida na extremidade do membro inferior, na ausência de qualquer distúrbio local. A hérnia de disco é a causa mais comum dessa compressão e, além desta, pode-se citar processos degenerativos, infecções, luxações traumáticas do quadril, anomalias congênitas, síndrome do músculo piriforme e estenose do canal lombar. Os sintomas podem incluir dor lombar, dor ao longo do trajeto do nervo, distúrbios sensoriais e fraqueza dos músculos do membro inferior inervados pelo isquiático. Ressalta-se que lesões do isquiático podem gerar danos ao seu ramo, o nervo tibial, levando a alterações na movimentação da

articulação talocrural com perda da dorsiflexão e extensão dos dedos do pé, comprometendo assim a deambulação do indivíduo lesionado (CUNHA et al., 2011).

### 3.3 Articulação Talocrural

Nos seres humanos, a articulação talocrural, conhecida como tornozelo, é considerada uma articulação do tipo sinovial, pelas suas características anatômicas (HUI et al., 2012; KAPANDJI, 2000; TEIXEIRA; OLNEY, 1997). As articulações sinoviais são as mais comuns do corpo humano e podem ser facilmente visualizadas nos membros superiores e inferiores. Todas apresentam como componentes a cápsula articular, cartilagem articular, membrana sinovial, líquido sinovial e podem ter outros tecidos associados, como ligamentos capsulares (Figura 4) (HUI et al., 2012).

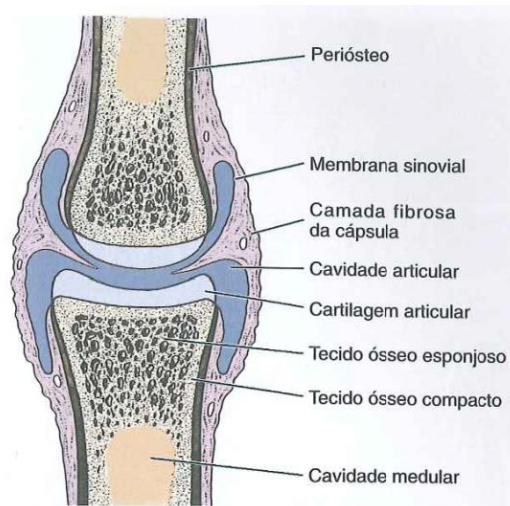


Figura 4: Imagem esquemática dos componentes da articulação sinovial (Adaptado de JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Em sua maioria são diartroses, ou seja, articulações nas quais os ossos têm liberdade de movimento em um grau bastante amplo. Normalmente, os ligamentos mantêm o contato entre os ossos da articulação, que é envolta pela cápsula articular. Esta cápsula é composta por uma camada fibrosa, externa, de tecido conjuntivo denso, que é contínua com o perióstio, e por uma camada celular interna, a camada sinovial, que recobre todas as superfícies articulares, também conhecida como membrana sinovial (GARTNER; HIATT, 2003).

A membrana sinovial tem como principal função a produção de líquido sinovial e remoção de restos celulares e de tecido conjuntivo da cavidade articular. É constituída por uma camada íntima, na qual se encontram células modificadas de

tecido conjuntivo, os sinoviócitos. Estes podem ser do tipo A, semelhantes a macrófagos, correspondendo a 20-30% das células de revestimento, cuja função é a remoção de resíduos no espaço articular; ou ainda os sinoviócitos tipo B, semelhantes a fibroblastos, presentes em maior número (75-80%) na íntima sinovial, responsáveis pela secreção de glicosaminoglicanos (GAGs) e glicoproteínas (BARLAND; NOVIKOFF; HAMERMAN, 1962; IWANAGA et al., 2000; OVALLE; NAHIRNEY, 2008; SHIKICHI et al., 1999).

A subíntima é composta de tecido conjuntivo frouxo irregular, que contém lamelas organizadas de fibras de colágeno e elastina paralelas à superfície da membrana, entremeadas com ocasionais fibroblastos, macrófagos, mastócitos e células adiposas. O componente elástico pode evitar a formação de dobras durante o movimento articular. As células adiposas subintimais formam lóbulos compactos rodeados por septos interlobulares fibroelásticos altamente vasculares que proporcionam firmeza, deformabilidade e recuo elástico. A subíntima se funde com a membrana sinovial onde ela cobre a capsula articular adjacente, ligamento ou tendão intracapsulares (STANDRING, 2010).

O líquido sinovial contém uma alta concentração de ácido hialurônico e glicoproteínas combinadas com infiltrados de plasma sanguíneo. Além de fornecer nutrientes e oxigênio para os condrócitos da cartilagem articular, este fluido atua como lubrificante da articulação. A lubrificação conferida pelo ácido hialurônico auxilia no deslizamento das superfícies articulares que são revestidas por cartilagem hialina, sem pericôndrio. Ainda, devido à cartilagem articular ser avascular, o líquido sinovial possui um importante papel no transporte de substâncias entre a cartilagem articular e o sangue dos capilares da membrana sinovial, sendo também responsável pela sua nutrição (GARTNER; HIATT, 2003; KUETTNER; COLE, 2005).

A cartilagem articular ocupa um papel de destaque na morfofuncionalidade da articulação, onde é responsável por proteger a parte mais rígida do osso, proporcionando elasticidade e resistência a forças compressivas. É um tecido conjuntivo especializado que fornece cobertura para os componentes ósseos das articulações servindo como um suporte de carga, absorvendo o impacto e sendo capaz de manter as forças de cisalhamento (MARTEL-PELLETIER et al., 2008).

Na cartilagem articular, os condrócitos, que são as células adultas que constituem o tecido, estão dispersos em um grande volume de matriz extracelular.

Todos os componentes da matriz são sintetizados e mantidos por eles, que estão, frequentemente, organizados em pares ou grupos de quatro a seis células, denominados grupos isógenos (OVALLE; NAHIRNEY, 2008).

As propriedades únicas da cartilagem articular estão relacionadas com a composição e estrutura da sua matriz extracelular, que é composta principalmente por uma elevada concentração de proteoglicanos, ligada em uma densa rede de fibras de colágeno e uma grande quantidade de água. Estes componentes podem ser visualizados desde as camadas superiores às mais profundas (GARTNER; HIATT, 2003).

Histologicamente, a cartilagem é dividida em quatro zonas com diferentes funções: superficial, transição, profunda e zona calcificada (Figura 5). A camada superficial é a mais fina, fica em contato com o fluido sinovial, é composta por colágeno, baixa quantidade de proteoglicanos e condrócitos, e é responsável por suportar as forças de tensão e compressão impostas pelos movimentos da articulação, desempenhando um papel vital na manutenção da saúde da cartilagem (SCHUMACHER et al., 2002; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; OVALLE; NAHIRNEY, 2008).

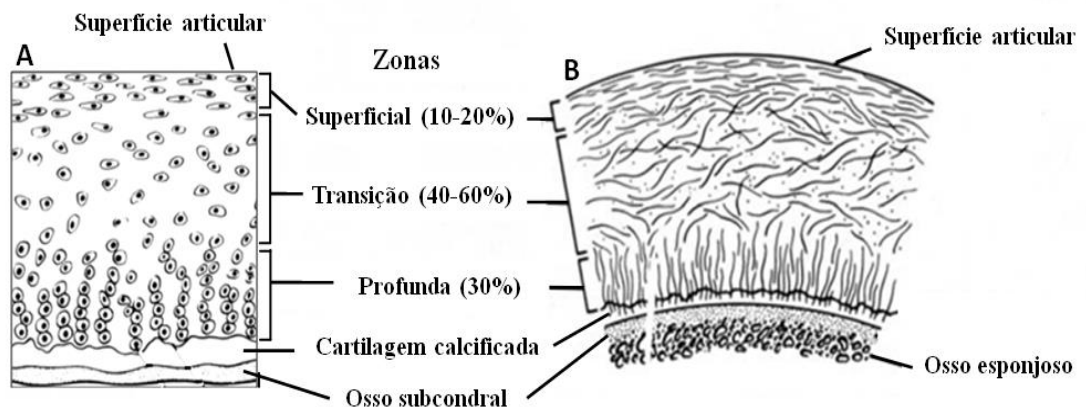


Figura 5: Esquema das zonas da cartilagem articular (Adaptado de FLICK et al., 2007).

Anatomicamente, a articulação talocrural é composta pelo maléolo medial, superfície articular distal da tíbia, maléolo lateral e tróclea do tálus (Figura 6 e 7) (HERTEL, 2002). A estabilização da articulação se deve aos ligamentos talofibular anterior, talofibular posterior, calcaneofibular, ligamento deltoide e a porção distal da membrana interóssea. Os principais movimentos executados pela articulação são a

dorsiflexão e a flexão plantar, além da inversão e eversão (BARBANERA, 2008; KAPANDJI, 2000).



Figura 6: Imagem da articulação talocrural humana (TIETZ, 2013. Adaptado).

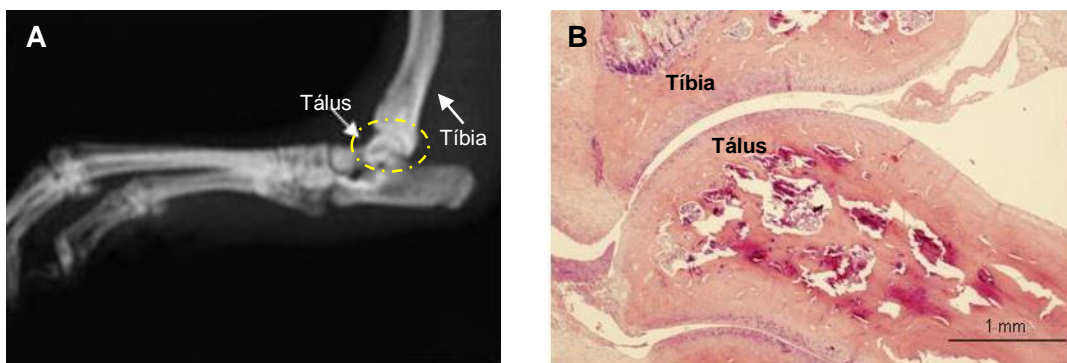


Figura 7: Imagem da articulação talocrural de rato. Em A, radiografia em perfil lateral da articulação talocrural e, em B, fotomicrografia em corte sagital da articulação talocrural, coloração em hematoxilina-eosina (Adaptado de TSAI et al., 2007).

Ao contrário de outras articulações que atendem demandas exclusivas de mobilidade ou estabilidade, o tornozelo e o pé formam um complexo articular que atende a ambas as demandas. O complexo articular do tornozelo proporciona uma base estável de suporte para o corpo, numa variedade de posições de suporte de peso, além de impulsionar efetivamente o corpo durante a marcha (TEIXEIRA; OLNEY, 1997).

Das articulações de membros inferiores, o tornozelo é a que possui menor área de superfície. Atividades impostas a ela como por exemplo a deambulação, podem gerar tensões de 1,25 a 5,5 vezes o peso normal do corpo por meio da



articulação talocrural, isso corresponde ao dobro de força visualizada no joelho ou quadril (MANDI, 2012).

Todos os músculos que atuam na movimentação da articulação talocrural e atuam na sua biomecânica são inervados pelos ramos do nervo isquiático, sendo suas funções comprometidas quando ocorrem patologias associadas a ele, como as cialgias (BERTOLINI; OLIVEIRA; CARARO, 2010; DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2010; MOORE; DALLEY, 2001).

### **3.4 Consequências da Lesão Nervosa na Articulação e o Exercício Físico**

As limitações provocadas por lesões nervosas periféricas são frequentes na prática clínica. Embora o processo regenerativo esteja previsto, o período de doença implicará em perdas funcionais e estruturais, justificadas pela desnervação parcial. Tais prejuízos funcionais são caracterizados, principalmente, pela redução dos tónus muscular e, conseqüentemente, da sua capacidade de gerar força (MINAMOTO, 2007).

As lesões nervosas podem ter conseqüências funcionais importantes na vida do indivíduo, devido à perda sensorial e motora, dor e desconforto, bem como uma possível remodelação no mapa cortical somatossensorial. A interrupção da comunicação entre os músculos esqueléticos e neurônios, leva a atrofia muscular progressiva, além de mudanças na composição das fibras musculares (SIQUEIRA, 2007).

Um indivíduo que apresenta o conjunto de condições clínicas advindas de uma lesão nervosa acaba diminuindo a descarga de peso no membro afetado. Como a carga mecânica influencia no desenvolvimento e manutenção dos tecidos articulares, essa alteração na transferência de carga, pode levar a modificações nas articulações, principalmente na talocrural, especializada no suporte de forças durante os movimentos que realiza (AIGNER; SOEDER; HAAG, 2006; VANWANSEELE; LUCCHINETTI; STUSSI, 2002).

Ao estudar as mudanças causadas na cápsula articular e na movimentação da articulação do joelho de ratos após a imobilização completa do membro, Ando et al. (2012) concluíram que o desuso, a partir de uma semana, induziu mudanças histológicas irreversíveis na cápsula articular que restringiram a movimentação da articulação do joelho.

A composição e função do líquido sinovial são alterados em casos de lesão ou doença articular, devido tanto a alterações diretas do líquido quanto a mudanças nos tecidos da articulação sinovial. Como o líquido sinovial está em contato direto com a cartilagem, a membrana sinovial e, em algumas articulações, com meniscos e ligamentos, qualquer alteração metabólica ou estrutural pode refletir em mudanças na composição e função do líquido sinovial. Estas mudanças no líquido sinovial podem resultar em capacidade reduzida de lubrificar a cartilagem articular, contribuindo para a sua deterioração. Dessa forma, alterações nos tecidos articulares levam o líquido sinovial a um estado anormal o que, por sua vez, agrava o estado patológico de toda a articulação (HUI et al., 2012).

A manutenção da cartilagem articular é dependente da transferência de forças mecânicas, que influenciam sua estrutura, organização, síntese e taxa de rotatividade. Uma vez que é sensível à carga normal, quando privada de estímulos mecânicos, há uma rápida deterioração das propriedades bioquímicas e biomecânicas, resultando em alterações degenerativas. Estudos demonstraram as alterações atróficas na cartilagem articular, principalmente com diminuição da espessura e redução da rigidez da cartilagem (RENNER et al., 2006). Um estudo realizado por Kunz et al. (2014), evidenciou lesões degenerativas importantes na cartilagem articular e na membrana sinovial devido à falta de carga exercida pelo modelo de imobilização da articulação talocrural, assim como a diminuição da espessura da cartilagem articular, observada em alguns locais, que pode refletir na limitação da capacidade de absorção de cargas.

Ainda, buscando compreender os aspectos morfológicos da membrana sinovial após períodos de imobilização, Ando et al. (2010) constataram que a imobilização por 2 semanas causou adesão e encurtamento da membrana sinovial e que após 8 e 16 semanas, essa área de adesão tornou-se fibrosa e hipocelular. Dessa forma, as mudanças na membrana sinovial podem contribuir para o desenvolvimento de contraturas após períodos de imobilização articular.

Grande parte das lesões nervosas são decorrentes de traumas diretos que restringem a funcionalidade do nervo, ou seja, a condução do estímulo nervoso, que acaba se tornando lento ou muitas vezes interrompido. Estudos sobre lesões por esmagamento que acometam o sistema neuromuscular propiciam o desenvolvimento de pesquisas que buscam recursos para auxiliar no tratamento dessas lesões (TELES et al., 2008).

Lesões nos nervos periféricos e os problemas funcionais a eles relacionados, estão entre os problemas neurológicos mais comuns que os profissionais ligados a reabilitação enfrentam. Ainda há poucas terapias e intervenções disponíveis para deter ou reverter os danos associados a eles. Entre elas, a correção cirúrgica, a intervenção farmacêutica, e/ou a reabilitação física são estratégias terapêuticas atuais para o tratamento destas patologias e a promoção da regeneração nervosa (BOBINSKI et al., 2011).

Logo após a ocorrência de uma lesão nervosa, torna-se necessário iniciar uma cuidadosa reabilitação para uma melhor recuperação funcional, e o quanto antes se iniciar a reeducação sensorial, melhores serão os resultados e menor será a desorganização do mapa cortical (SIQUEIRA, 2007). Sta et al. (2013) observaram após lesão nervosa isquiática que a primeira recuperação sensorial ocorreu 17 dias após a lesão. Após 24 dias, uma rápida recuperação da função sensorial foi observada nos animais. Aos 35 dias após a lesão foi observada uma recuperação sensorial de 96%, não havendo distinção entre esses animais e os animais do grupo controle.

No entanto, a reabilitação destes indivíduos continua sendo um desafio para os profissionais da saúde. Este tipo de lesão provoca paralisia e profundas alterações degenerativas no músculo esquelético, e modificações nas articulações, prejudicando assim a funcionalidade do indivíduo, levando a perdas econômicas e sociais. Portanto, as intervenções terapêuticas devem apontar para a restauração máxima da funcionalidade do paciente, estimulando o crescimento neuronal e mantendo o trofismo muscular, assim como a amplitude de movimentos das articulações, até que ocorra a reinervação (MARTINS et al., 2011; SILVA COUTO et al., 2012).

A recuperação funcional depende da regeneração neural, um processo lento, que determina a inatividade do músculo por um tempo considerável e, conseqüentemente, leva à alteração na descarga de peso das articulações. Os objetivos da reabilitação nesses casos são a prevenção da atrofia muscular, a manutenção da amplitude de movimento articular e a recuperação da motricidade e da sensibilidade das áreas afetadas pela lesão (FERNANDES et al., 2005).

No que diz respeito à estrutura articular, diversas técnicas e terapias não cirúrgicas são usadas para controlar os sintomas e a incapacidade provenientes de lesões da cartilagem articular, retardando as alterações degenerativas destas e, em alguns casos, revertendo as lesões. Além dos tratamentos farmacológicos, as

técnicas não farmacológicas como modalidades de frio e calor, uso de órtese para descarga de peso, alterações de hábitos de vida, educação do paciente e a realização de exercícios físicos constituem estratégias eficazes no enfrentamento dessas lesões (SIMON; JACKSON, 2006).

A maioria das formas de exercício terapêutico destinam-se ao aumento da força muscular, à amplitude de movimento das articulações ou aos benefícios cardiorrespiratórios causados por eles. Os exercícios terapêuticos são um meio bastante utilizado para a estimulação de crescimento e regeneração dos axônios dos nervos periféricos por ativarem naturalmente os aferentes motores e os neurônios primários por meio dos seus próprios circuitos neuronais, sem que ocorra o mau direcionamento desses axônios para locais inapropriados (ENGLISH; WILHELM; SABATIER, 2011).

Sobral et al. (2008), com o objetivo de verificar a influência do exercício de natação livre iniciado nas fases imediata e tardia da regeneração sobre as características funcionais do nervo isquiático de ratos após axoniotmese, observaram que, independentemente da realização de exercício, ocorreu um retorno gradual da função do nervo após a lesão. Entretanto, no grupo que iniciou o exercício na fase imediata, percebeu-se que a natação acelerou o processo de recuperação funcional a partir do 14º dia pós-operatório, o que sugere a indicação do exercício na fase aguda da lesão. Além disso, sabe-se que o exercício precoce minimiza os efeitos deletérios da desnervação sobre os músculos.

Em contrapartida, um estudo realizado por Possamai, Siepko e André (2010), no qual os animais foram submetidos a lesão por esmagamento do nervo isquiático e realizaram 30 minutos por dia de natação durante 21 dias, iniciando no 1º, 7º e 14º dia após lesão, foi concluído que o exercício terapêutico foi incapaz de acelerar o processo regenerativo.

Com o objetivo de analisar a influência da estimulação elétrica, da natação e da associação das duas modalidades na morfologia do nervo isquiático regenerado após axoniotmese, Oliveira et al. (2008) notaram que a natação e a estimulação elétrica individualmente não interferiram na maturação das fibras e na recuperação funcional. Contudo, a associação dos dois tratamentos retardou a recuperação funcional sem afetar a regeneração do nervo.

O treinamento resistido, ou exercício de fortalecimento, é uma forma de atividade física que é realizada para melhorar a aptidão muscular, por meio do movimento de um músculo ou um grupo muscular contra uma resistência externa (ACSM, 2014).

Os resultados do estudo de Hornberger e Farrar (2004), em que os animais realizaram exercícios resistidos de subida de escada com carga crescente, descreveram um modelo animal que simula os parâmetros de formação e adaptação fisiológica observados nos exercícios de resistência progressiva nos humanos.

Os poucos estudos experimentais que têm empregado o exercício físico resistido na reabilitação de lesão traumática do nervo isquiático em modelos animais para estimular a regeneração nervosa e melhorar a recuperação funcional apresentam resultados divergentes.

Van Meeteren et al. (1997), concluíram que o treinamento resistido melhora o retorno da função sensório-motora na fase inicial da recuperação, ou seja, nos primeiros 24 dias, após lesão do nervo periférico. Além disso, os efeitos benéficos do exercício permaneceram na fase final da recuperação do nervo periférico, 150 dias após a lesão.

Ilha et al. (2008) compararam exercícios de resistência, exercícios de fortalecimento e a combinação dos dois tipos na recuperação da função motora do membro posterior e regeneração nervosa após lesão isquiática em ratos. Foi observado que o treinamento de resistência melhorou a regeneração do nervo e, o treinamento de força e a combinação dos dois tipos, pode retardar a recuperação funcional e não alteraram a regeneração das fibras nervosas.

Os exercícios físicos também promovem cargas de compressão na cartilagem articular. A aplicação de forças mecânicas tem grande influência na estrutura, organização, síntese e degradação da cartilagem articular (CARTER; BEAUPRÉ; WONG, 2004). Kim, Bonassar e Grodzinsky (1995) e Waldman et al. (2003), observaram que a atividade de biossíntese dos condrócitos é regulada por estímulos mecânicos e que o aumento na espessura da cartilagem articular está relacionado às diferenças da magnitude de cargas mecânicas.

Quando o movimento articular é reestabelecido após desuso prolongado resultante em perda das macromoléculas estruturais da matriz, que podem culminar em lesões permanentes, os condrócitos voltam a sintetizar as macromoléculas com

suficiente rapidez e a cartilagem poderá ser sintetizada com êxito tornando as alterações reversíveis (HAAPALA; AROKOSKI; HYTTINEN, 1999; NARMONEVA et al., 2002).

Alguns estudos avaliaram os efeitos do exercício e da livre deambulação na cartilagem articular, e encontraram melhores resultados na prática de exercícios (NEWTON; MOW; GARDNER, 1997). Dias et al. (2012) relataram que a cartilagem pode recuperar-se da perda de proteoglicanos, causado pela privação de movimento, devido ao aumento da densidade de condrócitos. Ainda, exercícios físicos podem prevenir ou reduzir a rigidez articular, melhorar o fluxo e a nutrição sinovial e estimular a reparação da cartilagem articular.

Sakakima et al. (2004) observaram que o exercício de corrida em esteira melhorou as alterações na área de secção transversa do músculo sóleo e gastrocnêmio, no número total de fibras, nas características morfológicas e na amplitude de movimento do tornozelo em ratos após um período de imobilização.

Kunz et al. (2014) notaram que a combinação dos exercícios terapêuticos aquáticos, natação e salto, auxiliaram na restauração do movimento, melhorando o fluxo do líquido sinovial no interior da cavidade articular, favorecendo a nutrição da cartilagem e, proporcionando sua regeneração.

A partir das informações já existentes na literatura, são evidentes os efeitos deletérios causados nos constituintes da articulação sinovial após períodos de desuso, condição que pode estar presente após a compressão nervosa, bem como a capacidade dos exercícios físicos em reverter essas alterações. Nesse sentido, a indicação de exercícios físicos se mostraria como uma alternativa viável na manutenção das propriedades da articulação talocrural após a lesão do nervo periférico isquiático.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIGNER, T.; SOEDER, S.; HAAG, J. IL-1B and BMPs-interactive players of cartilage matrix degradation and regeneration. **European Cells and Materials**, v.12, n.1, p.49-56, 2006.

ALVES, J. S. M.; LEAL-CARDOSO, J. H.; SANTOS-JUNIOR, F. F. U.; CARLOS, P. S.; SILVA, R. C.; LUCCI, B. A. O., S. N.; CECCATTO V. M.; BARBOSA, R.; Limb immobilization alters functional electrophysiological parameters of sciatic nerve. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.46, n.1, p.715-721, 2013.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Ninth Edition, 2014.

ANDO, A.; HAGIWARA, Y.; ONODA, Y.; HATORI, K.; SUDA, H.; CHIMOTO, E.; ITOI, E. Distribution of type A and type B synoviocytes in the adhesive and shortened synovial membrane during immobilization of the knee joint in rats. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 221, n. 2, p. 161-168, 2010.

ANDO, A.; SUDA, H.; HAGIWARA, Y.; ONODA, Y.; CHIMOTO, E.; ITOI, E. Remobilization does not restore immobilization-induced adhesion of capsule and restricted joint motion in rat knee joints. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 227, n. 1, p. 13-22, 2012.

ARAUJO, R. T. **Efeitos do treinamento físico na água aquecida sobre a recuperação funcional e a regeneração nervosa periférica após a lesão do nervo ciático em ratos machos adultos**. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Neurociências), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

BARBANERA, M. **Avaliação de fatores mecânicos e eletromiográficos associados ao entorse de tornozelo em atletas do gênero feminino**. Tese de Doutorado (Ciências da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), São Paulo, 2008.

BARBOSA, R. I.; MARCOLINO, A. M.; GUIRRO, R. R. J.; MAZZER, N.; BARBIERI, C. H.; FONSECA, M. C. R. Efeito de *laser* de baixa intensidade (660nm) na regeneração do nervo isquiático lesado em ratos. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, v.17, n.4, p.294-9, 2010.

BARLAND, P.; NOVIKOFF, A. B.; HAMERMAN, D. Electron microscopy of the human synovial membrane. **The Journal of Cell Biology**, v. 14, p. 207-216, 1962.

BERTOLINI, S. M. M. G.; OLIVEIRA, P. D.; CARARO, D. C. Estudo morfométrico do músculo sóleo de ratos da linhagem Wistar pós-imobilização articular. **Acta Scientiarum Health Sciences**, v. 32, n. 1, p. 23-27, 2010.

BOBINSKI, F.; MARTINS, D. F.; BRATTI, T.; MAZZARDO-MARTINS, L.; WINKELMANN-DUARTE, E. C.; GUGLIELMO, L. G. A.; SANTOS, A. R. S. Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice. **Neuroscience**, v.194, n.1, p.337-348, 2011.

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

CAIERÃO, Q. M.; BETINI, J.; TEODORI, R. M.; MINAMOTO, V. B. O efeito do intervalo da estimulação elétrica no músculo desnervado de rato. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 12, n. 2, p. 143-148, 2008.

CÂMARA, C. N. S.; BRITO, M. V. H.; SILVEIRA, E. L.; SILVA, D. S. G.; SIMÕES, V. R. F.; PONTES, R. W. F. Avaliação histológica dos efeitos da laserterapia de baixa potência sobre os processos de regeneração nervosa periférica em ratos Wistar, **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.26, n.1, p.12-18, 2011.

CARVALHO, D.C.L.; CARVALHO, M.M.; CLIQUET JUNIOR, A. Osteoporose por Desuso: Aplicação na Reabilitação do Lesado Medular. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 9, n.3, p. 34-43, 2001.

CARTER, D. R.; BEAUPRÉ, G. S.; WONG, M. et al. The mechanobiology of articular cartilage development and degeneration. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, ss., 427s, s69-77, 2004.

CAVALCANTE, E. V. V. **Os efeitos da eletroestimulação na regeneração do nervo Isquiático de ratos submetidos à lesão por esmagamento**. Dissertação (Programa de Pós- Graduação em Fisioterapia), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011.



CHOU, R. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. **Annals of Internal Medicine**, v. 147, n. 7, p. 492-504, 2007.

CUNHA, N. B.; ILHA, J.; CENTENARO, L. A., LOVATEL, G. A.; BALBINOT, L. F.; ACHAVAL, M. The effects of treadmill training on young and mature rats after traumatic peripheral nerve lesion. **Neuroscience Letters**, v.501, n.1, p.15-19, 2011.

DAHLIN, L. B.; BRANDT, J. Basic science of peripheral nerve repair: wallerian degeneration/growth cones. **Operative Techniques Orthopaedics.**, v.14, n. 3, p. 138-145, 2004.

DÂNGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar: para o estudante de medicina.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

DE RUITER, G. C.W.; MALESSY, M. J.; ALAID, A. O.; SPINNER, R. J.; ENGELSTAD, J. K.; SORENSON, E. J.; KAUFMAN, K. R.; DYCK, P. J.; WINDEBANK, A. J. Misdirection of regenerating motor axons after nerve injury and repair in the rat sciatic nerve model. **Experimental Neurology**, v. 211, n. 2, p. 339-350, 2008.

DESCHENES, M. R.; MARESH, C. M.; KRAEMER, W. J. Exercise training of moderate intensity does not abate the effects of denervation on muscle morphology. **International Journal of Sports Medicine**, v. 18, n. 6, p. 426-430, 1997.

DIAS, C. N.; RENNER, A. F.; DOS SANTOS, A. A.; VASILCEAC, F. A.; MATTIELLO, S. M. Progression of articular cartilage degeneration after application of muscle stretch. **Connective Tissue Research**, v. 53, n. 1, p. 39-47, 2012.

DRAKE, R. L.; VOGL, A. W.; MITCHELL, A. W. M. **Gray's, Anatomia para Estudantes.** 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

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

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

FLIK, K. R.; VERMA, N.; COLE, B. J.; BACH Jr., B. R. Articular Cartilage. Structure, Biology, and Function. In: WILLIAMS III, R. J. (Ed.) *Cartilage Repair Strategies*. New Jersey: Humana Press. c. 1, p. 1-12, 2007.

GALVÃO, M.R.; DEL CARLO, R.J.; NATALI, A.J.; VILORIA, M.I.V.; MONTEIRO, B.S.; DEL CARLO, K.N. Imobilização articular prolongada e remobilização. **Fisioterapia Brasil**, v. 9, n. 3, p. 157-163, 2008.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia em Cores**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

HAAPALA, J.; AROKOSKI, J. P.; HYTTINEN, M. M. Remobilization does not full restore immobilization induced articular cartilage atrophy. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v.362, p. 218-29, 1999.

HERTEL, J. Functional Anatomy, Pathomechanics, and Pathophysiology of Lateral Ankle Instability. **Journal of Athletic Training**, v. 37, n.4, p.364–375, 2002.

HORNBERGER, T. A. J.; FARRAR, R. P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 29, n. 1, p. 16-31, 2004.

HSUEH, Y. Y.; CHANG, Y.J.; HUANG T. C.; FAN, S. C.; WANG, D. H.; CHEN, J. J. J.; WU, C. C.; LIN, S. C. Functional recoveries of sciatic nerve regeneration by combining chitosan-coated conduit and neurosphere cells induce from adipose-derived stem cells. **Biomaterials**, v. 35, n. 7, p. 2234-44, 2014.

HUI, A. Y.; MCCARTY, W. J.; MASUDA, K.; FIRESTEIN, G. S.; SAH, R. L. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 4, n. 1, p. 15-37, 2012.

ILHA, J.; ARAUJO, R. T.; MALYSZ, T.; HERMEL, E. E.; 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. 355–366, 2008.

IWANAGA, T.; SHIKICHI, M.; KITAMURA, H.; YANASE, H.; NAZAWA-INOUE, K. Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. **Archives of Histology and Cytology**, v. 63, n. 1, p. 17-31, 2000.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

KAPANDJI, A. I. **Fisiologia Articular Esquemas Comentados de Mecânica Humana**, São Paulo: ed. Guanabara Koogan, 2000.

KIM, Y.J.; BONASSAR, L.J.; GRODZINSKY, A.J. The role of cartilage streaming potential, fluid flow and pressure in the stimulation of chondrocyte biosynthesis during dynamic compression. **J. Biomech** n. 28, p. 1055-1066, 1995.

KUETTNER, K. E.; COLE, A. A. Cartilage degeneration in different human joints, **Osteoarthritis and Cartilage Research Society International**, v.13, n.1, p.93-103, 2005.

KUNZ, R. I.; CORADINI, J. G.; SILVA, L.I.; BERTOLINI, G. R. F; BRANCALHÃO, R.M.C.; RIBEIRO, L.F.C. Effects of immobilization and remobilization on the ankle joint in Wistar rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 47, n. 10, p. 842-849, 2014.

MACHADO, A.B. M. **Neuroanatomia Funcional**, 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

MANDI, D. M. Ankle fractures. **Clinics in Podiatric Medicine and Surgery**, v. 29, n. 2, p. 155-186, 2012.

MARTEL-PELLETIER, J.; BOILEAU, C.; PELLETIER, J-P.; ROUGHLEY, P. J. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions, **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 22, n. 2, p. 351-384, 2008.

MARTINS, D. F.; MAZZARDO-MARTINS, L.; GADOTTI, V. M.; NASCIMENTO, F. P.; LIMA, D. A.; SPECKANN, B.; FAVRETTO, G. A.; BOBINSKI, F.; CARGNIN-FERREIRA, E.; BRESSAN, E.; DUTRA, R. C.; CALIXTO, J. B.; SANTOS, A. R. Ankle joint mobilization reduces axonotmesis-induced neuropathic pain and glial activation in the spinal cord and enhances nerve regeneration in rats. **Pain**, v. 152, n. 11, p. 2653-61, 2011.

MINAMOTO, V.B. Classificação e adaptações das fibras musculares: uma revisão. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 12, n. 3, p. 50-55, 2007.

MOHAMMADI, R.; TIRGAN, M. A.; AMINI, K. Dexamethasone topically accelerates peripheral nerve repair and target organ reinnervation: A transected sciatic nerve model in rat. **Injury**, v.44, n. 4, p. 565-569, 2013.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F. **Anatomia orientada para a clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

MURTON, A. J.; GREENHAFF, P. L. Resistance exercise and the mechanisms of muscle mass regulation in humans: Acute effects on muscle protein turnover and the gaps in our understanding of chronic resistance exercise training adaptation. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, n.45, p.2209-2214, 2013.

NARMONEVA, D. A.; CHEUNG, H. S.; WANG, J. Y.; HOWELL, D. S.; SETTON, L. A. Altered swelling behavior of femoral cartilage following joint immobilization in a canine model. **Journal of Orthopaedic Research**, v.20, n. 1, p.83-91. 2002.

NEWTON, P. M.; MOW, V.C.; GARDNER, T.R. et al. The effect of lifelong exercise on canine articular cartilage. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 25, p. 282–287, 1997.

OLIVEIRA JUNIOR, J. O.; LAGES, V. L. Ozonioterapia em lombociatalgia. **Revista Dor**, v. 13, n. 3, p. 261-270, 2012.

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.

OLIVEIRA, T. H. S. **Efeito da terapia com laser de 830nm, operando em baixa potência sobre o processo de reparação neuronal em ratos**, Dissertação (Bioengenharia da Universidade do Vale do Paraíba), São José dos Campos, 2006.

OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. **Netter – Bases da Histologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

POSSAMAI, F.; SIEPKO, C. M.; ANDRÉ, E. S. Investigação dos efeitos do exercício terapêutico sobre a regeneração nervosa periférica. **Acta Fisiátrica**, v. 17, n. 4, p. 142-147, 2010.

RENNER, A. F.; CARVALHO, E.; SOARES, E.; MATTIELLO-ROSA, S. The effect of a passive muscle stretching protocol on the articular cartilage, **Osteoarthritis Research Society International**, v.14, n.1, p.196-202, 2006.

SAKAKIMA, H.; YOSHIDA, Y.; SAKAE, K.; MORIMOTO, N. Different frequency treadmill running in immobilization-induced muscle atrophy and ankle joint contracture of rats. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 14, p. 186-192, 2004.

SAVASTANO, L. E.; LAURITO, S. R.; FITT, M. R.; RASMUSSEN, J. A.; POLO, V. G.; PATTERSON, S. I. Sciatic nerve injury: a simple and subtle model for investigating many aspects of nervous system damage and recovery. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 227, n. 1, p. 166-180, 2014.

SEDDON, H. J. Three types of nerve injury. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 66, n. 4, p. 237-288, 1943.

SEO, T. B.; HAN, I. S.; YOON, J.; HONG, K.; YOON, S.; NAMGUNG, U. Involvement of Cdc2 in Axonal Regeneration Enhanced by Exercise Training in Rats. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 38, n. 7, p. 1267–1276, 2006.

SHIKICHI, M.; KITAMURA, H. P.; YANASE, H.; KONNO, A.; TAKAHASHI-IWANAGA, H.; IWANAGA, T. Three-dimensional ultrastructure of synoviocytes in the horse joint as revealed by the scanning electron microscope. **Archives of Histology and Cytology**, v. 62, n. 3, p. 219-229, 1999.

SCHUMACHER, B. L.; SU, J-L.; LINDLEY, K. M.; KUETTNER, K. E.; COLE, A. A. Horizontally Oriented Clusters of Multiple Chondrons in the Superficial Zone of Ankle, but Not Knee Articular Cartilage. **The Anatomical Record**, v. 266, p. 241–248, 2002.

SILVA-COUTO, M. A.; GIGO-BENATO, D.; TIM, C. R.; PARIZOTTO, N. A.; SALVINI, T. F.; RUSSO, T. L. Effects of low-level laser therapy after nerve reconstruction in rat denervated soleus muscle adaptation, **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 16, n. 4, p. 320-327, 2012.

SIMON, T. M.; JACKSON, D. W. Articular cartilage: injury pathways and treatment options. **Sports Medicine and Arthroscopy Review**, v. 14, n. 3, p. 146-154, sep. 2006.

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

SOBRAL, L. L.; OLIVEIRAS, 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 histomorfométrica e funcional, **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 12, n. 4, p. 311-6, 2008.

STA, M; CAPPAERT, N. L. M.; RAMEKERS, D.; BAAS, F.; WADMAN, W. J. THE FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SCIATIC NERVE DEGENERATION AND REGENERATION AFTER CRUSH INJURY IN RATS. **Journal of Neuroscience Methods**. v. 222, n. , p. 189– 198, 2014.

STANDRING, S. **Gray's Anatomia: The Anatomical Basis of Clinical Practice**, 40. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

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

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

TEIXEIRA, L.F.; OLNEY, S.J. Anatomia funcional e biomecânica das articulações do tornozelo, subtalar e médio-társica. **Revista de Fisioterapia da Universidade de São Paulo**. v. 4, n. 2, p. 50-65, 1997.

TELES, T. G.; ARAGÃO, A. C.; PINHEIRO, A. G. G.; VASCONCELLOS A. P. A. Efeito da corrente russa no tratamento da musculatura desnervada por neuropraxia do nervo ciático em modelo animal. **Fisioterapia Brasil**, v.9, n. 2, 2008.

TIETZ, S. **Knee, foot and ankle**. 2013. Disponível em: <<http://www.studyblue.com/notes/note/n/units-18-and-19-the-knee-foot-and-ankle/deck/6357773>>. Acesso em: 12 ago 2014.

TSAI, C. Y.; SHIAU, A. L.; CHEN, S. Y.; CHEN, Y. H.; CHENG, P. C.; CHANG, M. Y.; CHEN, D. H.; CHOU, C. H.; WANG, C. R.; WU, C. L. Amelioration of collagen-induced arthritis in rats by nanogold. **Arthritis and Rheumatism**, v. 56, n. 2, p. 544, 554, 2007.

UDINA, E.; COBIANCHI, S.; ALLODI, I.; NAVARRO, X. Effects of activity-dependent strategies on regeneration and plasticity after peripheral nerve injuries. **Annals of Anatomy**, v.193, n.1, p.347-353, 2011.

VALLAT, J. M.; MAGY, L. Neurophathies périphériques: généralités. **EMC-Neurologie**, v. 2, n. 2, p. 175-181, 2005.

VAN MEETEREN, N. L. U.; BRAKKEE, J. H.; HAMERS, F. P. T.; HELDERS, P. J. M.; GISPEN, W. H. Exercise training improves functional recovery and motor nerve conduction velocity after sciatic nerve crush lesion in the rat. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 78, n. 1, p. 70–77, 1997.

VANWANSEELE, B.; LUCCHINETTI, E.; STUSSI, E. The effects of immobilization on the characteristics of articular cartilage: current concepts and future directions. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 10, n. 5, p. 408-419, 2002.

WALDMAN, S.; SPIETERI, C.G.; GRYNPAS, M.D.; PILLIAR, R.M.; KANDEL, R.A. Long-term intermittent shear deformation improves the quality of cartilaginous tissue formed in vitro. **Journal of Orthopaedic Research**, v.21, n.4, p.590-596, 2003.

WHITING, W.C., ZERNICKE, R. F. **Biomecânica da lesão músculo esquelética**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001.

YUEN, E.C.; SO, Y.T. Sciatic Neuropathy. **Neurologic Clinics**, v. 17, n.3, p. 617-631, 1999.

## **5. ARTIGO CIENTÍFICO:**

### **EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO MELHORA A MORFOLOGIA DA ARTICULAÇÃO TALOCRURAL DE RATOS APÓS COMPRESSÃO NERVOSA**

Que será submetido para a revista Osteoarthritis and Cartilage.

<http://www.oarsijournal.com/>

---

<sup>2</sup> Normas da Revista no anexo B.



## **EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO MELHORA A MORFOLOGIA DA ARTICULAÇÃO TALOCRURAL DE RATOS APÓS COMPRESSÃO NERVOSA**

### **COMPRESSÃO NERVOSA E EXERCÍCIO NO TORNOZELO**

Lizyana Vieira<sup>1</sup>, Keli Lovison<sup>1</sup>, Regina Inês Kunz<sup>1</sup>, Juliana Sobral Antunes, Gladson Ricardo Flor Bertolini<sup>2</sup>, Rose Meire Costa Brancalhão<sup>1</sup>, Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Laboratório de Biologia Estrutural e Funcional, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil

<sup>2</sup>. Laboratório do Estudo das Lesões e Recursos Fisioterapêuticos, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil

Autor correspondente:

Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro

Laboratório de Biologia Estrutural e Funcional, Mestrado em Biociências e Saúde,  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Rua Universitária, nº 2069 – CEP 85819-110 – Telefone: (45) 3220-7405 Cascavel –  
Paraná - E-mail: [lucineia.cr@gmail.com](mailto:lucineia.cr@gmail.com)

## Resumo

**Objetivo:** verificar os efeitos do modelo experimental de compressão isquiática e o tratamento com exercício resistido sobre a morfologia da articulação talocrural de ratos *Wistar*. **Métodos:** 32 ratos divididos em 4 grupos: G1 (controle), G2 (lesão), G3 (exercício) e G4 (lesão e exercício). Três dias após a cirurgia de compressão do nervo isquiático, os grupos G3 e G4 foram submetidos ao exercício resistido de subida em escada durante 21 dias. Ao término do período experimental, as articulações do tornozelo seguiram o processamento padrão para análises qualitativas e quantitativas em microscopia de luz. **Resultados:** não foram encontradas diferenças significativas quanto a espessura da cartilagem articular na tíbia e o tálus. Já quanto ao número de condrócitos na tíbia, G2 e G3 apresentaram mais células na região anterior da cartilagem articular em relação a G1, condição revertida nos animais de G4. No tálus, houve aumento do número de condrócitos tanto na região articular anterior quanto na posterior de G2 e G3, sendo que em G4, esta hiper celularidade se manteve apenas na região posterior. Quanto a região central da articulação, todos os grupos experimentais apresentaram maior densidade celular em relação ao G1. Na análise morfológica, no grupo lesão (G2), foram verificadas alterações na tíbia e no tálus, com presença de floclulações, invaginação do osso subcondral, descontinuidade da *tidemark* e *panus* recobrando o osso subcondral no tálus, bem como alterações na membrana sinovial. **Conclusão:** a compressão isquiática levou ao aumento do número de condrócitos principalmente no tálus e também produziu alterações morfológicas degenerativas na cartilagem e na membrana sinovial. O exercício físico resistido recuperou as características morfológicas dos componentes da articulação talocrural, mostrando sua eficiência terapêutica na recuperação articular frente a lesões nervosas.

**Palavras-chave:** Neuropatias, reabilitação, cialgia, articulação do tornozelo, cartilagem articular.

## Introdução

As lesões no nervo isquiático, se caracterizam pela perda ou diminuição da sensibilidade e da motricidade no território inervado, conduzindo a um comprometimento das atividades funcionais do indivíduo. Os transtornos e as incapacidades ocasionadas também acarretam no afastamento dessas pessoas das suas funções laborais, gerando um alto custo social com impactos econômicos para o sistema de saúde e para o setor previdenciário, devido as internações, aposentadorias precoces e auxílios doença<sup>1,2</sup>.

Ainda, a ciatalgia pode causar dormência, parestesia, fraqueza e atrofia dos músculos efetores, bem como comprometimento das funções e movimentos normais do membro inferior do indivíduo, uma vez que esta musculatura atua na motricidade das articulações<sup>3,4</sup>. Entre estas, a do tornozelo/ou talocrural, que é responsável por proporcionar uma base estável de suporte para o corpo, além de impulsioná-lo efetivamente durante a locomoção<sup>5</sup>.

Nas articulações, as lesões nervosas resultam em menor amplitude de movimento, com diminuição da descarga de peso no membro afetado. Como consequência há redução do estímulo mecânico necessário à manutenção das propriedades morfológicas da articulação<sup>6-9</sup>, como mudanças na cartilagem articular e na membrana sinovial, porém os dados são controversos<sup>10-14</sup>.

Dentro dos programas de reabilitação, os exercícios físicos destinam-se ao aumento da força muscular e da amplitude de movimento, e também estimulam o crescimento e a regeneração nervosa<sup>15</sup>. Apesar de sua crescente utilização, ainda existem divergências na literatura quanto ao melhor tipo de exercício, sua intensidade e o período mais indicado para seu início<sup>16-19</sup>.

Considerando os efeitos da compressão nervosa sobre a motricidade, possíveis alterações morfológicas advindas do desuso do membro, escassez de estudos na articulação do tornozelo, e os potenciais efeitos do exercício resistido como modalidade terapêutica, o presente estudo objetiva analisar os efeitos da compressão nervosa isquiática e do tratamento com exercício resistido de subida em escada sobre a morfologia da articulação talocrural de ratos *Wistar*.

## **Materiais e Métodos**

### **Caracterização da amostra**

Foram utilizados 32 ratos da linhagem *Wistar*, com idade de  $10\pm 1$  semanas, peso médio de 350-400 gramas, obtidos do Biotério Central da UNIOESTE - Campus de Cascavel. Os animais foram mantidos em caixas de polipropileno, em condições ambientais controladas, com ciclo claro/escuro de 12 horas, temperatura de  $24^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ , com acesso livre à água e ração. Todos os procedimentos metodológicos foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNIOESTE, campus de Cascavel/PR.

Os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos ( $n = 8/\text{grupo}$ ):

- Grupo 1 (G1) – grupo controle, composto por animais que não foram submetidos a nenhum tipo de intervenção.
- Grupo 2 (G2) – grupo lesão, composto por animais que foram submetidos ao modelo experimental de compressão do nervo isquiático.
- Grupo 3 (G3) – grupo exercício, composto por animais que foram submetidos ao exercício resistido de subida em escada.
- Grupo 4 (G4) – grupo lesão e exercício, composto por animais que foram submetidos ao modelo de compressão nervosa e tratados com exercício resistido de subida em escada.

### **Modelo Experimental de Compressão Isquiática**

O modelo de compressão adotado no presente estudo é classificado como uma lesão nervosa periférica do tipo axoniotmese<sup>20</sup> e foi realizado nos animais dos grupos G2 e G4.

Após a pesagem dos animais e a aplicação de anestesia intraperitoneal com quetamina (95 mg/Kg) e xilazina (12 mg/Kg), e verificação do estado de consciência, os animais foram posicionados em decúbito ventral com os membros em abdução. Foi realizada a tricotomia no terço médio da coxa direita, e em seguida, feita uma incisão paralela às fibras do músculo bíceps femoral, expondo o nervo isquiático (Figura 1). Com o auxílio de uma pinça hemostática, o nervo foi comprimido durante 30 segundos. A pressão de pinçamento foi padronizada para todos os animais, se utilizando como referência o segundo dente da cremalheira, sendo todos os pinçamentos realizados pelo mesmo pesquisador<sup>20</sup>.

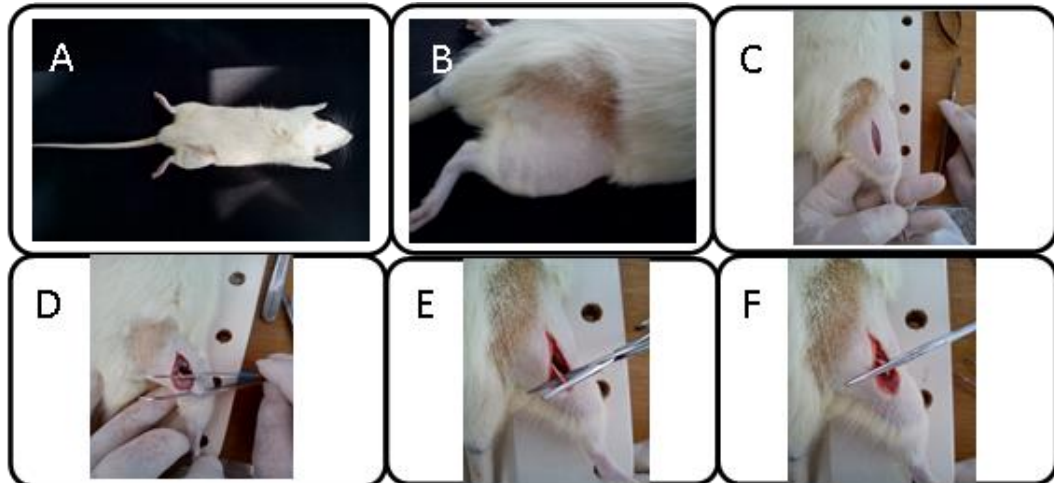


Figura 1: Imagens representando a sequência do protocolo de lesão. Em A: Posicionamento em decúbito ventral com os membros em abdução; B: Tricotomia do terço média da coxa; C: Incisão paralela às fibras do músculo bíceps femoral; D: Exposição do nervo isquiático; E e F: Compressão do nervo com uso de pinça hemostática

Ao final do procedimento de compressão nervosa, o nervo foi reposicionado anatomicamente e o plano cutâneo suturado com pontos simples, utilizando fio de nylon monofilamento, seguido de aplicação de polivinilpirrolidona-iodo (Povidine®) sobre a incisão e então, os animais foram alojados nas mesmas condições pré-cirúrgicas.

### **Protocolo do Exercício**

O protocolo de exercício resistido foi adaptado de Hornberger e Farrar<sup>21</sup>. Para tanto, foi utilizada uma escada vertical, feita de madeira com 67 degraus de ferro, com espaçamento de 1 cm entre cada degrau, com altura de 118 cm e 20,5 cm de largura, mantida em inclinação de aproximadamente 60° graus. Na parte superior da escada foi adaptada uma gaiola, com uma altura de 18,5 cm e 15 cm de largura, que serviu como abrigo durante o período de descanso entre as séries de exercícios (Figura 2).

Antes da cirurgia de compressão do nervo isquiático, todos os animais foram submetidos a um protocolo de familiarização com a escada, para que todos apresentassem as mesmas condições no momento da cirurgia. O treino consistiu em 3 ensaios por dia, cinco dias por semana durante duas semanas, totalizando 10 dias de adaptação. Na segunda semana, foi adicionada uma carga de 100 gramas, que foi fixada na porção proximal da cauda do animal. Como na literatura existem divergências em relação à sobrecarga imposta nos animais<sup>22-23</sup>, este estudo utilizou uma sobrecarga de 35-40% da massa corporal total do animal.

O tratamento com exercício de subida em escada iniciou no 3º dia após o procedimento cirúrgico (3º PO). Os animais dos grupos G3 (exercício) e G4 (lesão e exercício) foram submetidos ao exercício resistido durante cinco dias por semana por três semanas. O exercício foi executado em duas séries de 10 subidas consecutivas na escada, com um intervalo de 60 segundos entre as séries para descanso.

A padronização do início do tratamento no 3º PO, considerou os resultados de Gaffuri et al.<sup>24</sup> e a duração do tratamento de 21 dias considerou os dados de Gorio et al.<sup>25</sup>

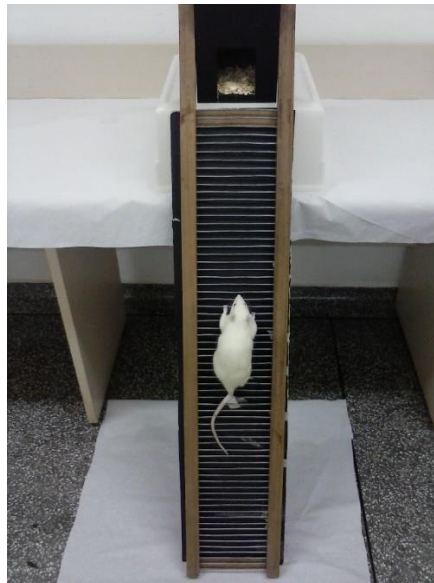


Figura 2: Imagem demonstrando a realização do exercício de subida em escada

### **Eutanásia dos Animais e Análise Histológica**

Após 24 horas do término do tratamento, os animais foram pesados e anestesiados com quetamina (95 mg/Kg) e xilazina (12 mg/Kg), e eutanasiados. O membro pélvico direito foi dissecado, as articulações talocrurais coletadas e, após a fixação em Metacarn, foram lavadas em água destilada e descalcificadas em ácido tricloroacético (TCA) a 5% por aproximadamente 15 dias. Seguiram o protocolo para inclusão em parafina e microtomia, com cortes de 7 µm em micrótomo Olympus® CUT 4055. As lâminas com corte sagital da articulação foram coradas em hematoxilina e eosina<sup>26</sup>, para morfologia geral e O-fast Green<sup>27</sup> para cartilagem articular.

As análises morfológicas e morfométricas dos tecidos articulares foram efetuadas em microscópio de luz (Olympus®) e fotomicrografados os campos visuais de interesse, nas objetivas de 20 e 40 vezes. O protocolo de mensuração da espessura da cartilagem articular e do número de condrócitos foi o mesmo utilizado

por Kunz et al.<sup>12</sup> (Figura 3), definindo como áreas de interesse a região articular anterior (P1), média (P2) e posterior (P3). Além da morfometria foram também observadas as características morfológicas da cartilagem articular, como o aspecto da superfície articular e a presença de fissuras, *panus*, floculações e clones celulares, assim como do osso subcondral e da membrana sinovial.

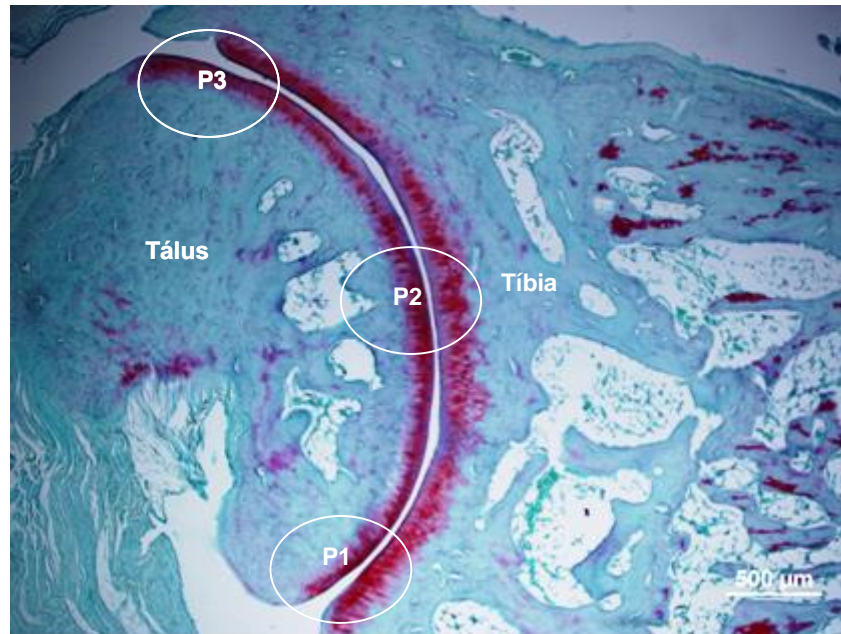


Figura 3: Fotomicrografia da articulação talocrural de ratos Wistar mostrando as áreas de mensuração: P1: região articular anterior; P2: região média; P3: região articular posterior. Corte sagital, coloração em Safranina O-fast Green. (Fonte: Kunz et al.<sup>12</sup>)

### **Análise estatística**

Os dados referentes aos efeitos do exercício resistido de subida em escada sobre a articulação talocrural, foram analisados com auxílio do programa BioEstat 5.0 e apresentados em média e desvio-padrão. Após constatação da normalidade dos dados, para realizar a comparação dos diferentes grupos, foi utilizado ANOVA (Analysis of Variance) one-way com pós teste t, de acordo com as diferentes variáveis avaliadas. O nível de significância aceito foi de 5%.

## Resultados

### Análise histomorfométrica da espessura da cartilagem articular

Na análise da espessura da cartilagem articular não foram encontradas diferenças significativas entre os locais de mensuração nas regiões articulares (P1, P2 e P3), tanto no tálus quanto na tíbia, em nenhum dos grupos (Tabela 1).

**Tabela 1. Espessura da Cartilagem articular ( $\mu\text{m}$ ) da tíbia e do tálus.**

ESPESSURA DA CARTILAGEM		GRUPOS			
		Controle (G1)	Lesão (G2)	Exercício (G3)	Lesão + Exercício (G4)
Tíbia	P1	142,3 $\pm$ 36,4	175,34 $\pm$ 24,7	185,6 $\pm$ 29,5	189,1 $\pm$ 29,8
	P2	177,7 $\pm$ 29,4	149,5 $\pm$ 9,0	175,8 $\pm$ 26,1	186,3 $\pm$ 42,8
	P3	151,6 $\pm$ 42,2	134,4 $\pm$ 38,3	117,9 $\pm$ 36,9	153,9 $\pm$ 48,3
Tálus	P1	135,6 $\pm$ 19,2	143,6 $\pm$ 28,3	152,3 $\pm$ 23,6	165,4 $\pm$ 15,9
	P2	142,9 $\pm$ 18,7	154,8 $\pm$ 13,8	140,7 $\pm$ 23,7	142,0 $\pm$ 33,7
	P3	144,3 $\pm$ 25,2	161,9 $\pm$ 62,4	149,8 $\pm$ 42,8	170,8 $\pm$ 44,0

Legenda: P1 – região articular anterior; P2 – região articular média; P3 – região articular posterior. Não houve diferenças significativas.

### Análise histomorfométrica do número de condrócitos na cartilagem articular da tíbia e do tálus.

Em relação ao número de condrócitos da tíbia, houve diferenças significativas entre os grupos somente em P1. Nesta região articular, G2 e G3 apresentaram 62% e 43% mais células na cartilagem respectivamente, em relação a G1. Ainda, G4 teve 25% menos condrócitos na região articular anterior quando comparado com G2. Nas demais regiões articulares da tíbia (P2 e P3) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto ao número de condrócitos (Tabela 2).

Já no tálus, houve aumento de 57% e 45% no número de condrócitos da cartilagem articular anterior (P1) em G2 e G3, respectivamente, quando comparado com G1. Em G4, foi verificada redução de 26% no número de condrócitos em relação a G2. Quanto ao centro da articulação (P2), todos os grupos apresentaram maior densidade celular em relação ao controle (G1), de 59% em G2, 69% em G3 e 48% maior em G4. Já em P3, região articular posterior, G2 e G3 tiveram aumento de 27% e 39%, respectivamente, no número de condrócitos em relação a G1.

**Tabela 2. Número de condrócitos na cartilagem articular da tíbia e do tálus.**



NÚMERO DE CONDRÓCITOS		GRUPOS			
		Controle (G1)	Lesão (G2)	Exercício (G3)	Lesão + Exercício (G4)
Tíbia	P1	27,5±5,5	44,8±9,2*	39,3±11,3*	33,6±7,7#
	P2	28,6±3,1	39,2±8,1	42,5±9,2	37,1±10,6
	P3	27,0±4,3	37,4±7,1	38,5±9,9	35,5±6,9
Tálus	P1	25,1±4,8	39,4±7,6*	36,5±4,7*	29,3±7,3#
	P2	21,3±2,9	33,8±4,7*	36,1±5,3*	31,5±5,5*
	P3	30,6±4,8	38,8±6,1*	42,5±4,2*	35,6±7,1

Legenda: P1 – região articular anterior; P2 – região articular média; P3 – região articular posterior.

\* = diferença estatisticamente significativa quando comparado ao G1 (controle).

# = diferença estatisticamente significativa quando comparado ao G2 (grupo lesão).

### Análise morfológica da articulação talocrural

As articulações talocrurais do grupo controle (G1) demonstraram morfologia característica na tíbia e no tálus, com superfície articular lisa e organização normal de suas características celulares (Figuras 4A e 4B). Na zona superficial se visualizou densidade celular maior, com os condrócitos dispostos em aglomerados horizontais, de aspecto achatado. Na zona de transição as células assumiram aspecto arredondado, com disposição isolada e em grupos isógenos. Em seguida, os condrócitos estavam organizados em lacunas, correspondendo à zona profunda, separada da zona calcificada por uma linha, a *tidemark*.

No entanto, em G2 (lesão) na cartilagem da tíbia, foram verificadas alterações morfológicas, como floculações, invaginação do osso subcondral e descontinuidade da *tidemark* (Figura 4C). Quanto ao tálus, se notou a presença de clones celulares, floculações, *panus* recobrimo o osso subcondral (Figura 4D), invaginação do osso subcondral, aumento do número de condrócitos e a *tidemark* se mostrou descontínua.

No grupo exercício (G3), não houve alterações na morfologia da cartilagem articular da tíbia (Figura 4E). Já na cartilagem articular do tálus dos animais submetidos ao exercício, foi verificada tênue descontinuidade da *tidemark*, principalmente na região articular anterior (P1), onde também se constatou aumento do número de condrócitos, bem como invaginação do osso subcondral (Figura 4F).

Em G4 (lesão e exercício) ainda estava presente uma discreta invaginação do osso subcondral na cartilagem articular da tíbia e do tálus, na região correspondente

a P1, leve aumento do número de condrócitos e desorganização discreta da *tidemark* (Figuras 4G e 4H).

A membrana sinovial do grupo controle (G1) se apresentou com características normais, ou seja, de duas a três camadas com sinoviócitos tipo A e tipo B na íntima sinovial, e na subíntima tecido conjuntivo com predominância de células adiposas (Figura 5A). No grupo lesão (G2), ela se apresentou levemente espessa, com a íntima desorganizada quanto a distribuição dos sinoviócitos e, na subíntima, discreta substituição do tipo de tecido conjuntivo, de adiposo para fibroso (Figura 5B). A membrana sinovial dos animais no grupo exercício (G3), não apresentou alterações, permanecendo o aspecto morfológico normal (Figura 5C). No grupo lesão e exercício (G4) se observou a recuperação da organização tecidual (Figura 5D).

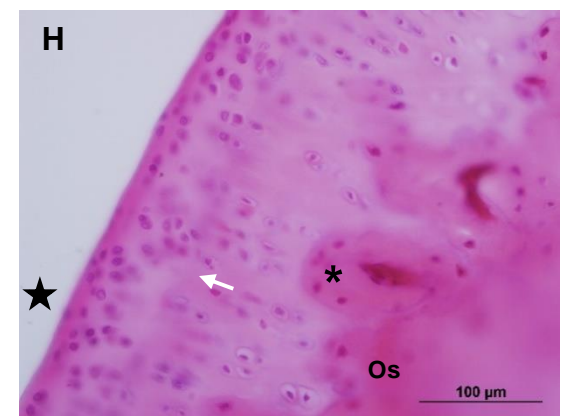
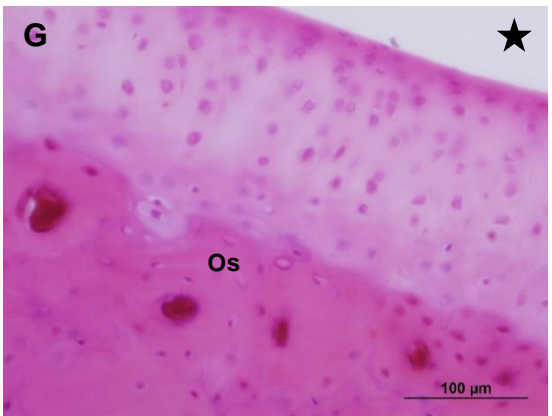
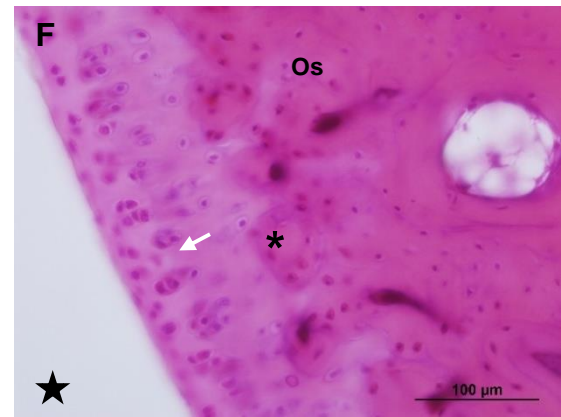
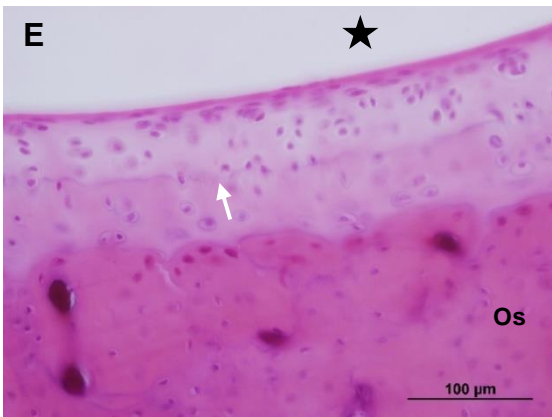
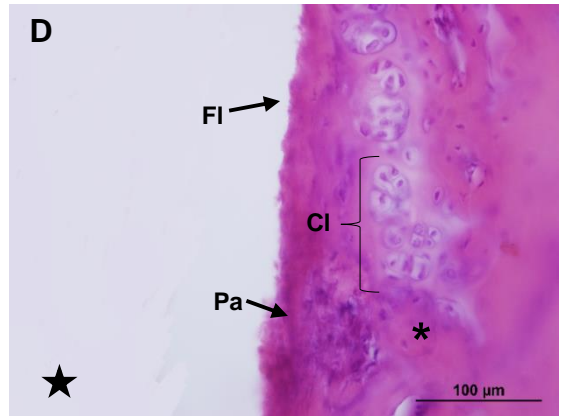
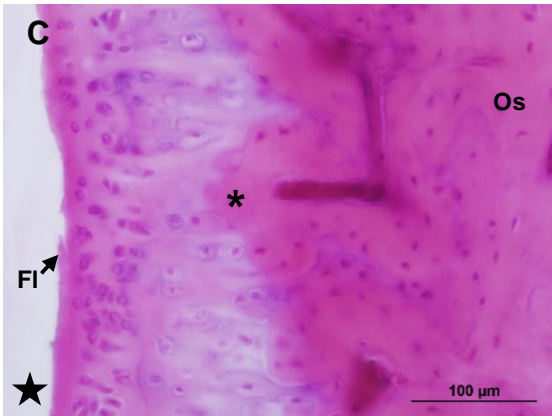
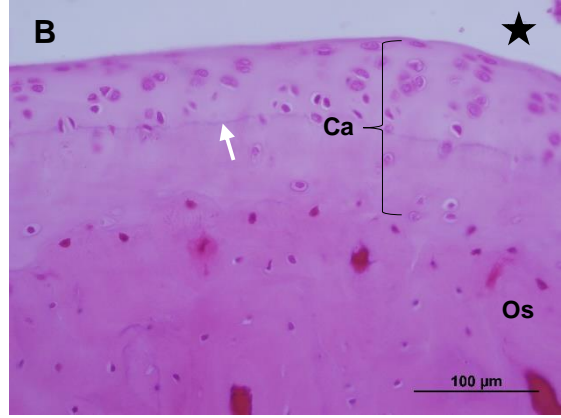
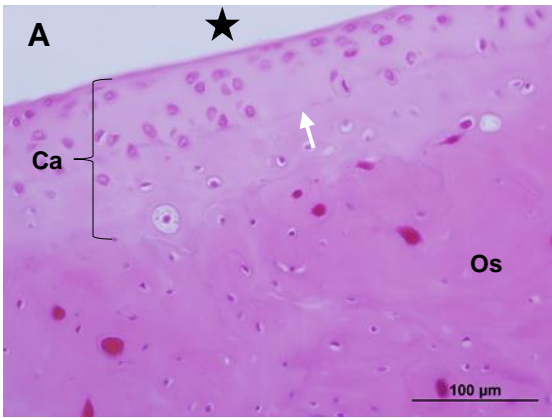


Figura 4: Fotomicrografias da articulação talocrural de ratos *Wistar*, evidenciando a cartilagem articular. Corte sagital, coloração hematoxilina e eosina. Em **A**, **C**, **E** e **G** cartilagem da tíbia; Em **B**, **D**, **F** e **H** cartilagem do tálus. Grupo controle (**A** e **B**), Grupo lesão (**C** e **D**), Grupo exercício (**E** e **F**) e Grupo lesão e exercício (**G** e **H**). Em **A** e **B**, evidenciando a cartilagem articular (Ca) e a presença da *tidemark* (seta branca), com aspecto normal. Em **C**, presença de floculações (Fl) na superfície da cartilagem e invaginação do osso subcondral (asterisco) e em **D**, formação de panus (Pa) e presença de clones celulares (Cl) e floculações (Fl) mais evidentes. Em **E** e **F**, tênue descontinuidade da *tidemark* (seta branca) e em **F**, invaginação moderada do osso subcondral (asterisco). Em **G**, ausência da *tidemark* e em **H**, invaginação do osso subcondral (asterisco) e reorganização da cartilagem articular incluindo a *tidemark* (seta branca). Cavidade articular (estrela) e osso subcondral (Os).

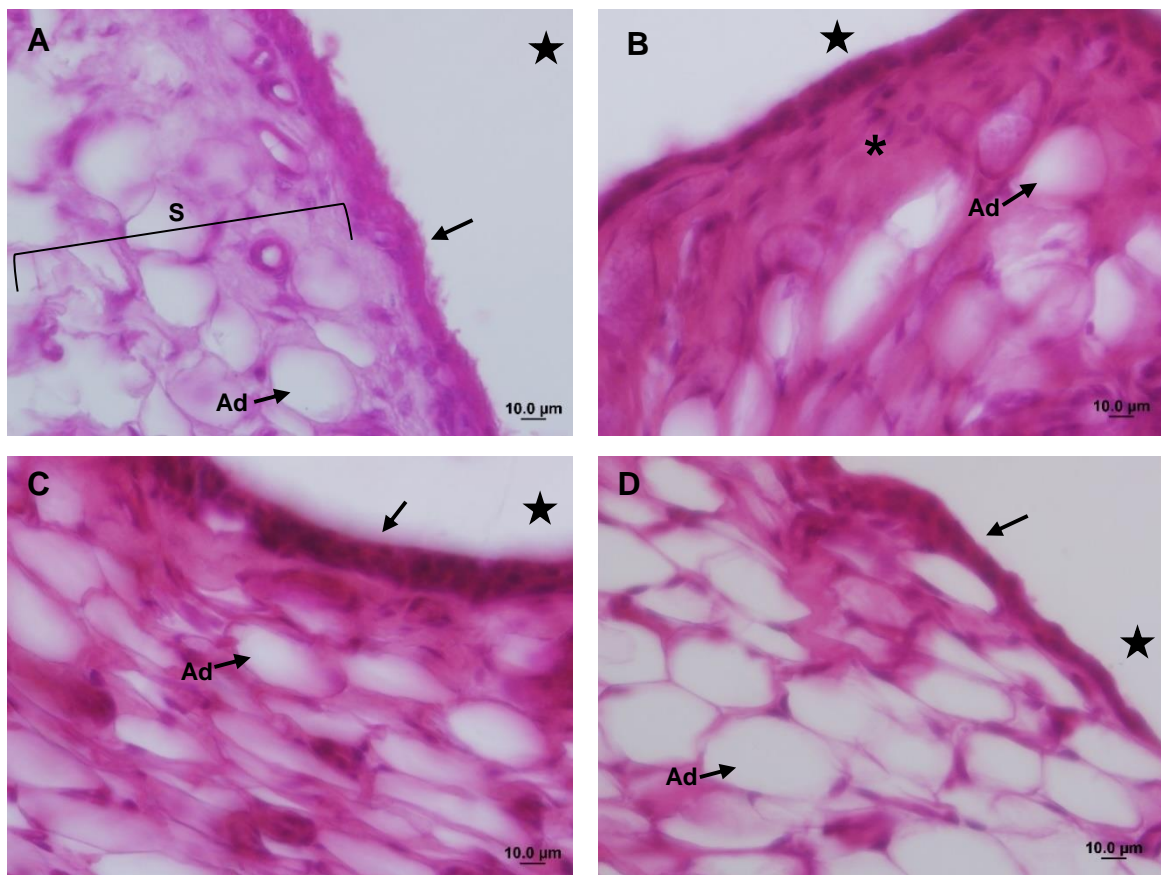


Figura 5: Fotomicrografias da membrana sinovial da articulação talocrural de ratos *Wistar* corte sagital, coloração hematoxilina e eosina, Grupo controle (**A**), Grupo lesão (**B**), Grupo exercício (**C**) e grupo lesão e exercício (**D**); Em **A**, membrana com íntima sinovial delgada (seta preta) contendo os sinoviócitos e subíntima (S), com predominância de células adiposas (Ad). Em **B**, espessamento da membrana sinovial que se apresenta discretamente fibrosa (asterisco) com menor quantidade de adipócitos (Ad). Em **C** e **D**, membrana sinovial com a íntima de aspecto normal (seta preta), com predominância de células adiposas (Ad) na subíntima. Cavidade articular (estrela).

## Discussão

No presente estudo verificou-se que a compressão experimental do nervo isquiático, levou a alterações morfológicas na articulação talocrural. Uma vez que as lesões nervosas interrompem a comunicação neuromuscular, podendo levar a atrofia dos músculos efetores<sup>28,8,29</sup>. Com isso, a biomecânica do tornozelo fica comprometida, causando redução na amplitude de movimento da articulação<sup>30</sup> e diminuição da descarga de peso no membro afetado. Como consequência, ocorrem modificações nas estruturas da articulação, em razão da influência que a transferência de carga desempenha na homeostase dos tecidos articulares<sup>31,32</sup>.

A espessura da cartilagem articular, tanto na tíbia quanto no tálus, não sofreu alterações advindas da lesão nervosa isquiática (G2), exercício de subida de escada (G3) e exercício após a lesão (G4). Trudel et al.<sup>33</sup>, também não verificaram alteração da espessura, apesar desta ter se tornado irregular nos locais analisados. Já Hagiwara et al.<sup>11</sup>, notaram que a espessura da cartilagem articular do joelho se apresentou aumentada na região de transição, o que pode estar relacionado ao desuso do membro e diminuição na lubrificação da articulação. Roos e Dahlberg<sup>34</sup>, registraram um aumento da espessura da cartilagem do joelho após a realização de exercícios aeróbicos e de fortalecimento. Corroborando com os resultados do presente estudo, Kunz et al.<sup>12</sup>, também não encontraram alterações na espessura da cartilagem articular, sugerindo que a articulação do tornozelo seria mais resistente às modificações na espessura da cartilagem.

O aumento do número de condrócitos observados nos animais de G2 e G3, também foi verificado nos estudos de Renner et al.<sup>14</sup> e Del Carlo et al.<sup>35</sup>. Outros autores verificaram redução na densidade celular<sup>11,33,36</sup>. Segundo Whiting e Zernicke<sup>2</sup>, o exercício físico prolongado em animais, pode produzir hipertrofia dos condrócitos e aumento do seu número. A alteração na descarga de peso sobre a articulação leva a mudanças na matriz da cartilagem<sup>37</sup>. O aparecimento de lesões degenerativas pode não ser resultado direto de pressões de contato elevadas e sim de alterações na cinemática articular<sup>38</sup>. Assim, tanto a diminuição na descarga de peso causada pela lesão, quanto o aumento gerado pelo exercício, podem alterar mecanicamente a cartilagem, resultando em alterações na densidade dos condrócitos.

A lesão nervosa (G2), além de alterar o número de condrócitos, causou o aparecimento de floculações e invaginação do osso subcondral na tíbia. No tálus,

essas alterações foram mais marcantes, com presença de clones celulares e *panus* recobrando o osso subcondral. Segundo Melo et al.<sup>39</sup>, os clones celulares representam a hiperatividade dos condrócitos nas zonas média e profunda, em resposta ao estresse anormal causado pelo desequilíbrio na distribuição das forças sobre a superfície articular. Nagai et al.<sup>13</sup>, analisaram a superfície da cartilagem do joelho após um modelo de imobilização, e verificaram uma degeneração progressiva da cartilagem com hipertrofia, degeneração celular, floculações e mudanças da densidade da coloração. Os autores concluíram que estas alterações dependem da região específica e do tempo de imobilização.

As alterações verificadas na membrana sinovial dos animais submetidos a lesão nervosa, como espessamento, desorganização da camada íntima quanto a distribuição dos sinoviócitos, e na subíntima discreta substituição do tecido conjuntivo de adiposo para fibroso também foram descritas por Melo et al.<sup>39</sup>, Ando et al.<sup>10</sup> e Trudel et al.<sup>33</sup>. A rigidez articular e a diminuição da amplitude de movimento, resultado da menor descarga de peso causada pela lesão nervosa, seriam responsáveis pelo espessamento da membrana sinovial<sup>35</sup>, levando a um nível inferior do teor de proteoglicanos<sup>40</sup>, interferindo na produção de fluido sinovial e, conseqüentemente, reduzindo o suprimento nutricional à cartilagem<sup>32,35</sup>. Segundo Kojima et al.<sup>41</sup>, estas alterações podem estar relacionadas a presença de floculações, corrosão e fissuras na cartilagem articular.

Ainda segundo Hadler-Olsen et al.<sup>42</sup> e Takaishi et al.<sup>43</sup> as alterações observadas nos grupos G2 e G3 podem ser resultado do aumento na taxa de síntese e secreção de enzimas degradadoras de matriz pelos condrócitos, bem como a produção de metaloproteases, capazes de desdobrar o colágeno e os proteoglicanos, que liberam seus fragmentos no fluido articular, enfraquecendo a matriz da cartilagem. O líquido sinovial e a cápsula articular fibrosa respondem a estes fragmentos e a outros mediadores bioquímicos, como citocinas e leucotrienos, levando a alterações nos demais componentes da articulação.

Nos animais de G4 pode-se perceber de forma geral uma reorganização tecidual da cartilagem articular e da membrana sinovial, indicando que o exercício físico resistido acelerou a recuperação dos constituintes articulares. De acordo com Ando et al.<sup>27</sup>, a restauração do movimento reduz a rigidez da articulação, melhora o fluxo do líquido sinovial na cavidade articular, promovendo a nutrição da cartilagem e

sua consequente regeneração. O exercício físico tem sido visto como uma ferramenta importante na manutenção da integridade da cartilagem, impedindo a degeneração e mantendo suas propriedades biomecânicas<sup>44</sup>. A força de compressão ou força de cisalhamento na articulação pode ser produzida por meio do exercício físico, levando a regeneração da cartilagem articular<sup>11</sup> e exercendo um efeito condroprotetor<sup>45</sup>.

Hornberger e Farrar<sup>21</sup>, submetem os animais ao exercício resistido de subida em escada uma vez a cada três dias, durante oito semanas, com carga crescente, e assim, descreveram um modelo animal que simula os parâmetros de formação e adaptações fisiológicas observados em humanos. Ainda, Cassilhas et al.<sup>22</sup>, utilizaram o mesmo modelo de exercício com cargas crescentes de 50% a 100% da massa corporal total do animal e verificaram a hipertrofia nos músculos analisados.

Apesar do exercício de subida em escada estar estabelecido na literatura como resistido, este não é muito aplicado como modalidade terapêutica após lesões. Seguindo protocolo similar ao do presente estudo, Vasilceac, Souza e Mattiello<sup>46</sup>, iniciaram o tratamento de subida em escada duas semanas após a indução da osteoartrite de joelho, se mostrando eficaz no remodelamento do colágeno articular, trazendo benefícios para o tecido cartilaginoso, e também modificações no conteúdo dos condrócitos e proteoglicanos. Dessa forma, o exercício se mostrou benéfico para morfologia articular, tanto quando iniciado na fase aguda, como verificado no presente estudo, quanto na fase crônica após lesão.

Segundo Martins et al.<sup>47</sup> e Marimoto et al.<sup>48</sup>, o exercício físico promove redução da dor e recuperação funcional da articulação após lesão nervosa isquiática, bem como diminui a limitação articular presente após períodos de imobilização. Jang e Lee<sup>49</sup> verificaram que o exercício em esteira após lesão nervosa isquiática experimental, melhora a biomecânica das articulações do tornozelo, joelho e quadril durante a marcha, constatando-se que o exercício produz efeitos analgésicos e restaura a função motora quando iniciado precocemente<sup>50</sup>.

Assim, o modelo de compressão nervosa utilizado neste estudo, provocou aumento no número de condrócitos em todas as regiões do tálus e na região articular anterior da tíbia, bem como alterações morfológicas na cartilagem, no osso subcondral e na membrana sinovial da articulação talocrural, porém não levou a modificações na espessura da cartilagem articular. O exercício físico resistido de subida em escada,

iniciado na fase aguda pós-lesão, foi eficaz no restabelecimento da morfologia da articulação talocrural.

## **AGRADECIMENTOS**

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo fornecimento da bolsa de Mestrado, a UNIOESTE e ao programa de Mestrado em Biociências e Saúde pela oportunidade do desenvolvimento desta pesquisa, e a Centro de Reabilitação Física – UNIOESTE, pelo apoio financeiro.

## **Referências**

1. Araujo RT. Efeitos do treinamento físico na água aquecida sobre a recuperação funcional e a regeneração nervosa periférica após a lesão do nervo ciático em ratos machos adultos. Porto Alegre. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Neurociências) Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
2. Whiting, WC, Zernicke, RF. Biomecânica da lesão músculo esquelética. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001.
3. Hsueh YY, Chang YJ, Huang TC, Fan SC, Wang DH, Chen JJJ, Wu CC, Lin SC. Functional recoveries of sciatic nerve regeneration by combining chitosan-coated conduit and neurosphere cells induce from adipose-derived stem cells. *Biomaterials* 2014;35:2234-44.
4. Mohammadi R, Tirgan MA, Amini K. Dexamethasone topically accelerates peripheral nerve repair and target organ reinnervation: A transected sciatic nerve model in rat. *Injury* 2013;44:565-69.
5. Teixeira LF, Olney SJ. Anatomia funcional e biomecânica das articulações do tornozelo, subtalar e médio-társica. *Rev Fisioter Univ São Paulo* 1997;4:50-65.
6. Carvalho DCL, Caravalho MM, Cliquet Junior A. Osteoporose por Desuso: Aplicação na Reabilitação do Lesado Medular. *Acta Ortop Bras* 2001;9:34-43.
7. Galvão MR, Del Carlo RJ, Natali AJ, Vilorio MIV, Monteiro BS, Del Carlo KN. Imobilização articular prolongada e remobilização. *Fisioter Bras* 2008;9:157-63.
8. Tanaka S, Tsubaki A, Tachino K. Effect of exercise training after partial denervation in rat soleus muscles. *J Phys Ther Sci* 2005;17:97-101.
9. Yuen EC, So YT. Sciatic Neuropathy. *Neurol Clin* 1999;17:617-31.



10. Ando A, Hagiwara Y, Onoda Y, Hatori K, Suda H, Chimoto E, et al. Distribution of type A and type B synoviocytes in the adhesive and shortened synovial membrane during immobilization of the knee joint in rats. *Tohoku J Exp Med* 2010;221:161-8.
11. Hagiwara Y, Ando A, Chimoto E, Saijo Y, Ohmori-Matsuda K, Itoi E. Changes of articular cartilage after immobilization in a rat knee contracture model. *J Orthop Res* 2009;27:236-42.
12. Kunz RI, Coradini JG, Silva LI, Bertolini GRF, Brancalhão RMC, Ribeiro LFC. Effects of immobilization and remobilization on the ankle joint in Wistar rats. *Braz J Med Biol Res* 2014;47:842-9.
13. Nagai M, Aoyama T, Ito A, Tajino J, Iijima H, Yamaguchi S, et al. Alteration of cartilage surface collagen fibers differs locally after immobilization of knee joints in rats. *J Anat* 2015;226:447-7.
14. Renner AF, Carvalho E, Soares E, Mattiello-Rosa S. The effect of a passive muscle stretching protocol on the articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:196-202.
15. English AW, Wilhelm JC, Sabatier MJ. Enhancing recovery from peripheral nerve injury using treadmill training. *Ann Anat* 2011;193:354-61.
16. Deschenes MR, Maresh CM, Kraemer WJ. Exercise training of moderate intensity does not abate the effects of denervation on muscle morphology. *Int J Sports Med* 1997;18:426-30.
17. Sakakima H, Yoshida Y, Sakae K, Morimoto N. Different frequency treadmill running in immobilization-induced muscle atrophy and ankle joint contracture of rats. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14:186-92.
18. Byun YH, Lee MH, Kim SS, Kim H, Chang HK, Lee TH, Jang MH, Shin MC, Shin MS, Kim CJ. Treadmill running promotes functional recovery and decreases brain-derived neurotrophic factor mRNA expression following sciatic crushed nerve injury in rats. *J Sports Med Phys Fitness* 2005;45:222-8.
19. Seo TB, Han IS, Yoon J, Hong K, Yoon S, Namgung U. Involvement of Cdc2 in Axonal Regeneration Enhanced by Exercise Training in Rats. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1267-76.
20. Possamai F, Pacheco DR, Santos TS, André ES. Repercussões morfológicas e funcionais do exercício sobre a regeneração nervosa periférica. *Fisioter Mov* 2012; 25:617-27.

21. Hornberger TAJ, Farrar RP. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can J Appl Physiol* 2004; 29:16-31.
22. Cassilhas RC, Reis IT, Venâncio D, Fernandes J, Tufik S, Mello MT. Animal model for progressive resistance exercise: a detailed description of model and its implications for basic research in exercise. *Motriz* 2013;19:178-84.
23. Ilha J, Araujo RT, Malysz T, Hermel EE, 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;22:355–66.
24. Gaffuri J, Meireles A, Rocha BP, Rosa CT, Artifon EL, Silva LI, et al. Physical exercise assessment as an analgesic factor in a sciatic experimental model. *Rev Bras Med Esporte* 2011;17:115-8.
25. Gorio A, Carmignotto G, Finesso M, Polato P, Nunzi MG. Muscle reinnervation – II. Sprouting, synapse formation and repression. *Neuroscience* 1983;8:403-16.
26. Junqueira LC, Junqueira LMMS. *Técnicas básicas de citologia e histologia*. São Paulo: Santos; 1983.
27. Ando A, Hagiwara Y, Chimoto E, Hatori K, Onoda Y, Itoi E. Intra-articular injection of hyaluronan diminishes loss of chondrocytes in a rat immobilized-knee model. *Tohoku J Exp Med* 2008; 215:321-31.
28. Lieber RL. *Skeletal muscle structure, function & plasticity: the physiological basis of rehabilitation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
29. Cavalcante EVV, Silva LGM, Montenegro EJM, Filho NTP. Efeito da eletroestimulação no músculo desnervado de animais: revisão sistemática. *Fisioter. Mov* 2012;25:669-78.
30. Moore KL, Dalley AF. *Anatomia orientada para a clínica*. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
31. Aigner T, Soeder S, Haag J. IL-1B and BMPs-interactive players of cartilage matrix degradation and regeneration. *Eur Cells Mater* 2006;12:49-56.
32. Vanwanseele B, Lucchinetti E, Stussi E. The effects of immobilization on the characteristics of articular cartilage: current concepts and future directions. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:408-19.

33. Trudel G, Jabi M, Uthoff HK. Localized and adaptive synoviocyte proliferation characteristics in rat knee joint contractures secondary to immobility. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1350-6.
34. Roos EM, Dahlberg L. Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage: a four-month, randomized, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3507-14.
35. Del Carlo RJ, Galvão MR, Vilorio MIV, Natali AJ, Barbosa ALT, Monteiro BS, et al. Experimental immobilization and remobilization rat knee joints: clinical and microscopic study. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2007;59:363-70.
36. Ando A, Suda H, Hagiwara Y, Onoda Y, Chimoto E, Saijo Y, et al. Reversibility of immobilization-induced articular cartilage degeneration after remobilization in rat knee joints. *Tohoku J Exp Med* 2011;224:77-85.
37. Jortikka MO, Inkinen RI, Tammi MI, Parkkinen J, Haapala J, Kiviranta I, et al. Immobilization causes long-lasting matrix changes both in the immobilized and contralateral joint cartilage. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:255-61.
38. Andriacchi TP, Mundermann A, Smith RL. A framework for understanding the in vivo pathomechanics of osteoarthritis at the knee. *Ann Biomed Eng* 2004;32:457-77.
39. Melo EG, Nunes VA, Rezende CMF, Gomes MG, Malm C, Gheller VA. Chondroitin sulfate and sodium hyaluronate in the treatment of the degenerative joint disease in dogs. Histological features of articular cartilage and synovium. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2008;60:83-92.
40. Otterness IG, Eskra JD, Bliven ML, Shay AK, Pelletier J-P, Milici AJ. Exercise protects against articular cartilage degeneration in the hamster. *Arthritis Rheum* 1998;41:2068-76.
41. Kojima S, Hosono M, Watanabe M, Matsuzaki T, Hibino I, Sasaki K. Experimental Joint Immobilization and Remobilization in the Rats. *J Phys Ther Sci* 2014;26:865-71.
42. Hadler-Olsen E, Fadnes B, Sylte I, Uhlin-Hansen L, Winberg JO. Regulation of matrix metalloproteinase activity in health and disease. *FEBS J* 2011;278: 28-45.
43. Takaishi H, Kimura T, Dalah S, Okada Y, D'Armiento J. Joint disease and matrix metalloproteinases: a role for MMP-13. *Curr Pharmacol Biotechnol* 2008;9:47-54.

44. Maldonado DC, Silva MCP, El-Rasi Neto S, Souza MR, Souza, RR. The effects of joint immobilization on articular cartilage of the knee in previously exercised rats. *J Anat* 2013;222:518-25.
45. Brismar, BH, Lei W, Hjerpe A, Svensson O. The effect of body mass and physical activity on the development of guinea pig osteoarthritis. *Acta Orthop Scand* 2003; 74:442–8.
46. Vasilceac FA, Souza MC, Mattiello SM. Efeito do exercício resistido na cartilagem articular de modelo animal de osteoartrite. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da UFSCar), São Carlos, 2012.
47. Martins DF, Mazzaro-Martins L, Gadotti VM, Nascimento FP, Lima DAN, Speckhann B, et al. Ankle joint mobilization reduces axonotmesis-induced neuropathic pain and glial activation in the spinal cord and enhances nerve regeneration in rats. *Pain* 2011;152:2653-61.
48. Morimoto A, Winaga H, Sakurai H, Ohmichi M, Yoshimoto T, Ohmichi Y, et al. Treadmill running and static stretching improve long-lasting hyperalgesia, joint limitation, and muscle atrophy induced by cast immobilization in rats. *Neuroscience Letters* 2013;534:295-300.
49. Jang S-H, Lee J-H. Effects of physical exercise on the functional recovery of rat hindlimbs with impairments of the sciatic nerve as assessed by 2D video analysis. *J Phys Ther Sci* 2015;27:935–8.
50. Kim K-H, Hwangbo G, Kim S-G. The effect of weight-bearing exercise and non-weight-bearing exercise on gait in rats with sciatic nerve crush injury. *J Phys Ther Sci* 2015;27:1177-9.

## ANEXO A

Parecer de aprovação do projeto



### PARECER DE PROTOCOLO

O protocolo intitulado "Avaliação do exercício resistido, associado ou não a Vanilina, em modelo experimental de compressão do nervo isquiático", sob vossa coordenação, foi avaliado pelo CEUA como **APROVADO** para execução.

#### ATENÇÃO!

O Certificado Experimental deste Protocolo, somente será emitido após o encerramento das atividades previstas e após o encaminhamento do Relatório Final ao CEUA. Este Parecer **NÃO** tem valor como Certificado Experimental.

Cascavel, 11/04/2014

Dirceu Baumgartner  
Coordenador do CEUA  
Portaria no 1130/2014-GRE

## **ANEXO B**

### Normas para publicação da Osteoarthritis And Cartilage

OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE is the official journal of the Osteoarthritis Research Society International. The Journal serves as a focal point and forum for the exchange of ideas for the many kinds of scientists, specialists and practitioners concerned with osteoarthritis and cartilage. One of its aims is to foster the cross-fertilization between clinical and basic sciences of the various disciplines involved. Osteoarthritis and Cartilage publishes manuscripts representing originality and scientific excellence on all aspects of osteoarthritis, cartilage and cartilage repair. The Journal welcomes clinical, epidemiological, experimental, translational and other types of research relevant to osteoarthritis and cartilage. Osteoarthritis and Cartilage aims for an independent, fair and rapid peer review of submitted manuscripts.

### MANUSCRIPT FORMAT

#### Full length original research article

Full length original articles should amount to no more than 4000 words, 8 figures and tables, and 50 references. Each of the following sections should be included in the manuscript in this order: Title page, Abstract, Introduction, Method, Results, Discussion, Acknowledgments, Author contributions, Role of the funding source, Conflict of interest, References, Figure legends, each individual Table, each individual Figure. Specific recommendations relating to these manuscript sections follow below.

#### Reporting animal and laboratory experiments

To fully understand the context, methods, data and conclusions that relate to an experiment, the reader must have access to appropriate background information. The experiment should be described in a way that makes it possible for the reader to repeat it. A clear description of the chosen study design is necessary for the reader's understanding of both the experiment and the statistical analysis of the data generated by the experiment.

Additional information relevant to the high quality reporting of animal model studies in osteoarthritis research may be found in the following OAC publications: Reference 1), Reference 2 and Reference 3

Osteoarthritis and Cartilage supports the ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) guidelines to improve standards of reporting of animal experiments and ensure that the data can be fully evaluated and utilized [External link <http://www.nc3rs.org.uk/page.asp?id=1357>] (Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG (2010) Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. PLoS Biol 8(6): e1000412. doi:10.1371/journal.pbio.1000412). Adherence to these recommendations will greatly facilitate the review of manuscripts, decrease the likelihood of multiple revisions, and improve the chances of acceptance for publication.

The design and analysis of experiments using microarray technology poses some specific challenges, and authors intending to submit such studies to Osteoarthritis and Cartilage are recommended to read the article "Churchill GA. Fundamentals of experimental design for cDNA microarrays. Nature Genetics suppl. 2002;32:490-5. Doi10.1038/ng1031". Many journals, including Osteoarthritis and Cartilage, now also require, as an example, that authors reporting microarray-based experiments comply with the Minimum Information about a Microarray Experiment (MIAME) checklist (link to External link <http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html>) as a prerequisite for publication. Similar minimum information guidelines are available for reporting proteomics (MIAPE External link <http://www.psidev.info/miape/>) and other types of 'omics' studies. For further reading on evolving reporting guidelines, see Minimum reporting guidelines for biological and biomedical investigations (MIBBI) (External link <http://www.mibbi.org>).

Analysis units. Describe the experimental unit clearly. This is usually the smallest unit that can be independently randomized to a group, i.e. it should be possible to randomize any two experimental units to different groups. The experimental unit should also be the statistical analysis unit.

Experimental design. Describe the randomization procedure, and present the number of randomized units, replicates and number of times the experiment is repeated. If blinding is used this should also be described. Formal experimental designs, like randomized block, latin square, split-plot, etc., have been developed and are described in a number of statistical textbooks. State clearly if one of these formal designs are used. If this is not the case, describe and explain the used design in detail.

## Manuscript sections

### Title page

Title page should include affiliations and email addresses for each co-author, and full contact details for the corresponding author.

When appropriate include a separate running title.

### Abstracts

Abstracts should be no more than 250 words. The abstract should be structured into sections, at least including the following: (1) Objective; (2) Design - if clinical to include setting, selection of patients, details on the intervention, outcome measures, etc.; if laboratory research to include details on materials and methods; (3) Results; (4) Conclusions. For further detail on how to construct an abstract please refer to the guidelines published in the Journal of the American Medical Association (JAMA 2004;291:125-9).

### Keywords

Immediately after the abstract, provide a list of 3-6 keywords, using English spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, `and?', `of?'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

### Running headline



A running title of not more than 40 characters (including spaces), suitable for page headings, should be provided at the bottom of the title page if the full title is longer than 40 characters.

## Introduction

Introduction should be brief, to the point, and contain the background that motivated the study. You may assume that the reader is familiar with e.g. the fact that osteoarthritis is a common joint disease, there's no need to repeat that in this journal.

## Method

Methods shall contain details relevant to the conduct and interpretation of the study. This includes a description of statistical methods sufficiently detailed so that an investigator with access to the data can verify the results (see section below on statistics). Classification criteria should be reported on patients (where relevant) by a brief description of the clinical features of patients, and by reference to the criteria used. Use of subheadings that aid clarity is encouraged.

## Results

Avoid undue repetition of data in text and tables. Brief comments on the significance of the results is appropriate, but broader aspects of interpretation is reserved for discussion. Use of subheadings to aid clarity is encouraged.

It should be recognized in the results presentation that a statistically significant effect or difference not necessarily is of interest, it may be too small to be relevant. It is therefore better to specify the effect size/standardized response mean, and presenting the uncertainty with a 95% confidence interval, than describing an effect as statistically significant, or not statistically significant. P-values should be presented numerically, without categorization, e.g. write  $p = 0.15$ , not ns, and  $p = 0.03$ , not  $p < 0.05$ . When computer printout says  $p = 0.0000$ , write  $p < 0.0001$ . Confidence intervals should be presented as (lower limit, upper limit).

## Discussion

Discussion section should contain a concise discussion of the findings in context of relevant published data. Which of your results are confirmatory, which are novel?

Specifically, how do your results advance this field of research? A section on limitations of interpretation of results due to the selection of methods, materials or patients is often recommended. Avoid lengthy extrapolation and speculation.

### Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined below should be listed here. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. All persons acknowledged must give their written permission. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the responsible entity and who paid for this assistance.

### Contributions

All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed as authors. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate parts of the content.

All authors should have made substantial contributions to all three of sections (1), (2) and (3) below:

- (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data
- (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content
- (3) final approval of the version to be submitted

Each manuscript should be accompanied by a declaration of each author's contributions relating to sections (1), (2) and (3) above. This declaration should also name one or more authors (including email addresses) who take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to finished article. These declarations will be included in the published manuscript.

A declaration of contributions can include the following points, to be modified as appropriate:

- Conception and design
- Analysis and interpretation of the data
- Drafting of the article

- Critical revision of the article for important intellectual content
- Final approval of the article
- Provision of study materials or patients
- Statistical expertise
- Obtaining of funding
- Administrative, technical, or logistic support
- Collection and assembly of data

Any change in authors, author order or contributions after initial submission must be approved in writing by all authors, and changes must be explained to the editor.

#### Role of the funding source

All sources of funding should be declared in this section. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should state this.

#### Competing interests

At the end of the manuscript text, under a subheading "Competing interest statement" every author must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could potentially and inappropriately influence (bias) their work and conclusions. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and research grants or other funding.

The existence of competing interests is common and often inevitable. Competing interests are not inherently unethical, but not declaring them is. If there are no conflicts of interest, please state this beneath the subheading.

#### References

References should be listed in numerical sequence as they are cited in the text. Names of the first six authors are to be provided. The reference style is based on the 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals' (External

link <http://www.icmje.org>). Both journal and book references should contain inclusive page numbers.

Use of DOI is highly encouraged. A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in-press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article.

Personal communications and unpublished data should be cited in parentheses in the text, and not included in the numbered reference listed at the end of the article. Such citations from someone other than the authors (e. g., personal communication) can only be published if a signed letter of permission is provided.

References to abstracts should be included only when essential, and then only if the abstract is from a readily accessible periodical (e.g., Federation Proceedings: FEBS Abstracts). Such references must contain the word (Abstract) after the title.

References in the text should be identified by superscript numbers, inside punctuation at the end of the sentence, and numbered in order of appearance. Along with the entire manuscript, references should be double spaced.

#### Examples of References

##### Journal Articles

1. Standard Journal Articles (List all authors when six or less; when seven or more, list the first six and add et al. Do not repeat page numbers).

Wailing HW, Raggatt LJ, Irvine DW, Barmina OY, Toledano JE, Goldring MB, et al. Impairment of the collagenase-3 endocytotic receptor system in cells from patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2003;11:854-63.

##### 2. Corporate Author

FDA Document: Guidelines for industry. The extent of population exposure to assess clinical safety: for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions, ICH-EIA, March 1995; Federal Register March 1, 1995 (60FR11270).

##### Books

##### 1. Personal Author(s)

Moskowitz RW, Howell DS, Altman RD, Buckwalter JA, and Goldberg VM. *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management, Third Edition*. Philadelphia, W. B. Saunders 2001.

## 2. Corporate Author

Drug Information for the Health Care Professional. Volume 1 USP DI. Micromedex, Thomson Health Care. Quebecor World. Taunton, MA, XXII 2002.

## 3. Editor, Compiler, Chairman as Author

Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, IV. An official publication of the American Society for Bone and Mineral Research. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999:1-502.

4. Chapter in Book Lozada CJ, Altman RD. Management of osteoarthritis. In: Arthritis and Allied Conditions, Koopman WJ, Ed. Baltimore: Williams and Wilkins 2001:2246-63.

## Figure legends

Legends for illustrations should be included on a separate page at the end of the manuscript. A legend must accompany each illustration.

## Illustrations and Tables

Suggested position of figures and tables in the text should be marked in the manuscript and cited in the text in order of appearance. Arabic numbering should be used for both figures and tables. Each figure and each table should be submitted on a separate page.

Each table should be appropriately numbered and typed on a separate page. Table legends should be typed above each table.

Figures, especially charts, graphs and line drawings, are generally reduced in size for publication. Consider print page and column format when designing your figures and tables. All numbers, letters and symbols should be large enough that when reduced they will remain legible. Arrows should be added to radiographs, histology and other illustrations for clarity. Measures should be included in histology images to indicate magnification. Figures not properly prepared will be returned to the contributor for revision.

Please refer to ethics and scientific misconduct section: External link [http://www.elsevier.com/wps/find/intro.cws\\_home/ethical\\_guidelines](http://www.elsevier.com/wps/find/intro.cws_home/ethical_guidelines) regarding modifications of original images.

When preparing their manuscript, authors should consider the most appropriate format to present their data. Certain graphics formats, such as bar graphs, often have low information content, and data and statistics may often be best presented in a table. The editors may request authors to revise graphics or change data presentation format prior to publication of accepted manuscripts.

Figures should be appended in a readily available format (e. g., BMP, TIF, or PDF). There is no charge for a limited number of color figures. Submitting your artwork in detailed electronic format helps us to produce your work to the best possible standards, ensuring accuracy, clarity and a high level of detail. In general, figures in JPG or PPT do not provide sufficient detail in reproduction. A detailed guide on electronic artwork is available on the Elsevier website: External link <http://www.elsevier.com/wps/find/authors.authors/authorartworkinstructions>.

Although not essential at the time of submission, written permission from publishers and authors to reproduce or adapt previously published illustrations and tables will be needed at time of acceptance and prior to the manuscript being forwarded to the publisher (External link <http://www.elsevier.com/wps/find/authorsview.authors/copyright>).