

EFEITO ANTINOCICEPTIVO DO ULTRASSOM TERAPÊUTICO PULSADO NA HIPERALGESIA INDUZIDA POR CARRAGENINA

Raquel de Matos¹, Talita Tesseroli², Claudia Oliveira Santos³, Mário César da Silva Pereira⁴, Ivo Ilvan Kerppers⁵.

¹Universidade Estadual do Centro Oeste/Fisioterapia, Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03, Guarapuava-Pr., rachelzinhamatos@gmail.com

²Faculdade Guairacá/Fisioterapia, Rua XV de novembro, 7050, Centro, Guarapuava-Pr., talita_tesseroli@hotmail.com

³Universidade Nove de Julho, Rua Diamantina, 302, São Paulo-SP., csantos@ununove.br

⁴Universidade Estadual do Centro Oeste/ Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03, Guarapuava-Pr., mcpereira@unicentro.br

⁵Universidade Estadual do Centro Oeste/Fisioterapia, Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03, Guarapuava-Pr., ikerppers@unicentro.br

Resumo

A dor aguda inflamatória é caracterizada através da hipernocicepção devido à sensibilização de neurônios sensoriais primários, por estímulos mecânico, térmico ou químico. O objetivo do presente estudo foi determinar o efeito antinociceptivo do ultrassom terapêutico em modo pulsado na inflamação aguda induzida pela injeção intraplantar de carragenina em ratos. Foram utilizados quinze ratos de linhagem *Wistars*, divididos em grupo controle, grupo morfina e grupo ultrassom. O tratamento foi feito com aplicação do ultrassom de modo pulsado, frequência de 1MHz e intensidade de 0,5 Watts/cm², durante 3 minutos. O grupo morfina foi realizado a aplicação de 50µl intramuscular. O grupo controle recebeu a indução do processo e foram submetidos ao teste da placa quente novamente. Os resultados demonstraram que o ultrassom pulsado não promove efeito antinociceptivo, em contrapartida o grupo tratado com morfina aumentou consideravelmente o tempo de permanência sobre a placa quente, o grupo controle apresentou menor sensibilidade em relação ao grupo tratado com ultrassom. Concluímos que o ultrassom terapêutico não é eficiente no bloqueio dos receptores opióides, considerando que não houve diminuição da hiperalgesia.

Palavras-chave: ultrassom, morfina, dor aguda, hipernocicepção.

Área do Conhecimento: Ciência da saúde.

Introdução

A dor é definida como uma sensação provocada pela lesão de órgãos ou tecidos inervados (BARNES, 2008). Em 1986 a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) definiu dor como sendo “uma experiência sensorial e emocional desagradável que é associada a danos reais ou potenciais dos tecidos”.

A sensação dolorosa resulta da ativação de nociceptores por estímulo mecânico, térmico ou químico. Os nociceptores receptores de dor são terminações nervosas livres presentes nas fibras amielínicas C e mielínicas A-delta. As fibras C levam à informação de modo mais lento, às vezes secundário a ação das fibras A-delta. As fibras A-delta são responsáveis pela sensação rápida de primeira fase ou de dor aguda, que se propagam levando a informação específica, com intensidade

marcada e latência curta, ativando as ações de retirada (ALMEIDA, 2004).

Foi reconhecida por Wood e Loomis em 1927 a interação entre o ultrassom e o tecido vivo, que produzem mudanças duradouras nos sistemas biológicos. Estes incluem aumento do fluxo sanguíneo, da permeabilidade de membrana, da condução nervosa e estimulação da síntese protéica com ativação de fibroblastos. Todos esses efeitos eram inicialmente atribuídos ao efeito térmico profundo, mas a introdução do ultrassom pulsado, foi eliminado o efeito térmico dentro dos tecidos, mostrando que efeitos não-térmicos pode estar presentes (WOOD, 1927).

O objetivo do presente estudo foi determinar o efeito antinociceptivo do ultrassom terapêutico em modo pulsado comparado aos efeitos do sulfato de morfina intramuscular na inflamação aguda induzida pela injeção intraplantar de carragenina em ratos.

Metodologia

A amostra foi composta por 15 ratos *Wistar*, provenientes do Biotério da Universidade Estadual do Centro Oeste – Unicentro –Paraná, aos pares em gaiolas de acrílico, com livre acesso a comida e água (*ad Libitum*). Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com animais coep uninove, número 019/2009.

Os grupos foram divididos aleatoriamente, sendo que cada grupo composto de cinco animais, sendo grupo controle induzido (GC), grupo induzido aplicado ultrassom (GU) e induzido aplicado morfina (GM).

Todos os animais que fazem parte do experimento foram submetidos ao teste da placa quente que consiste em uma placa aquecida a $55 \pm 1^\circ\text{C}$ e foi observada a elevação da pata traseira direita como reflexo de retirada, sendo como linha de tempo 0-15 segundos, e não ultrapassando o tempo de 20 segundo para não ocorrer lesões de pele, formando uma linha de base, para posterior comparação.

Todos os grupos receberam 50 microlitros (μl) de solução de carragenina diluída em salina 9% na região médio plantar para a indução do processo inflamatório agudo (sendo observado edema, rubor e calor). Após 30 minutos o grupo GU recebeu a aplicação por 3 minutos de ultrassom terapêutico, na intensidade de $0,5 \text{ Watts/cm}^2$, frequência de 16 Hz e taxa de 20%, aguardando 45 minutos para novo teste da placa quente. O grupo GM após trinta minutos a indução receberam aplicação de $50 \mu\text{l}$ de morfina (subcutâneo) intramuscular (Gastrocnêmio direito) e após 45 minutos realizado o teste da placa quente.

Foi observado durante o novo teste o tempo em que o animal leva para realizar a retirada da pata traseira direita do agente agressor (placa quente).

Resultados

Na figura 1 estão dispostos os valores das médias dos grupos analisados, podemos observar que a linha de base formada pelas três médias no teste da placa quente. No teste de *Shapiro-Wilk* as amostras estudadas não seguem uma distribuição normal seguindo em valores dos máximo e mínimo nos grupos LBGGM, LBGU e LBGC respectivamente, 0,04 e 0,02; 0,02 e 0,01 e 0,06 e 0,01.

Médias dos Valores da Linha de Base

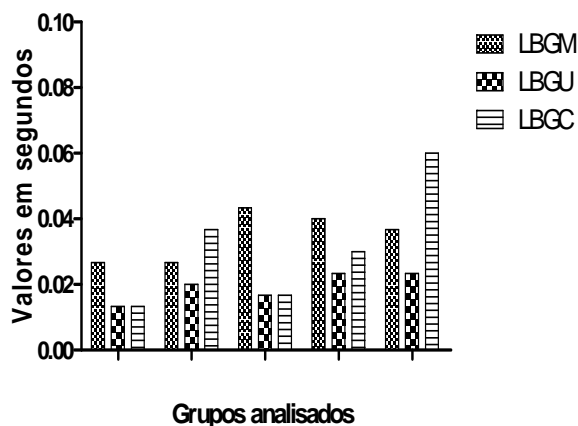


Figura1: Valores da linha de base dos grupos analisados, sendo Linha de Base do Grupo Morfina (LBGM), Linha de Base do Grupo Ultrassom (LBGU) e a linha de Base do Grupo Controle (LBGC).

Na figura 2 estão demonstrados os valores das médias e Erro Padrão, sendo os valores para a LBGGM de $0,03 \pm 0,003$, para o grupo LBGU de $0,01 \pm 0,001$ e para o grupo LBGC de $0,03 \pm 0,008$.

Média e Erro Padrão da Linha de Base

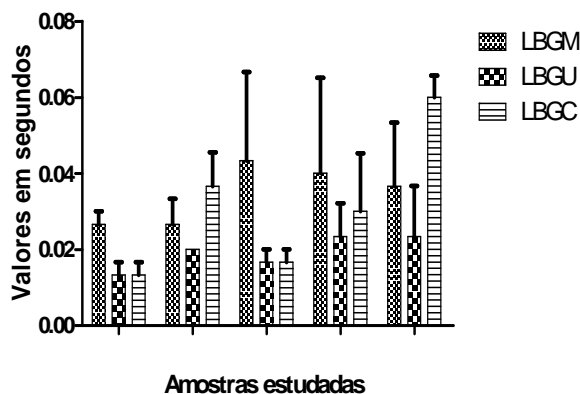


Figura 2: Valores da média e erro padrão da amostra estudada nos grupos para a linha de base do grupo morfina (LBGM), grupo ultrassom (LBGU) e grupo controle (LBGC).

Na figura 3 os valores da média e erro padrão entre a linha de base e o valor do teste de placa quente na amostra estudada, sendo os valores dispostos para o grupo MLBGM $0,03 \pm 0,002$, e para MGMA de $0,12 \pm 0,002$; MLBGU de $0,01 \pm 0,002$; MGUA de $0,01 \pm 0,002$; MLBGC de $0,03 \pm 0,008$ e MGC de $0,02 \pm 0,004$. Na análise estatística para amostras relacionadas o grau de liberdade de 5, os valores de $p < 0,011$ sendo estatisticamente significante e o coeficiente de concordância de Kendall de 0,73.

Média e Erro Padrão entre a linha de base e Aplicação

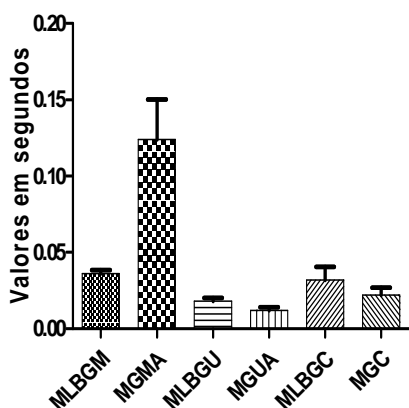


Figura 3: Valores da média e erro padrão da amostra estudada entre a os grupos da linha de base e os grupos onde foram aplicados o Ultrassom e morfina.

Discussão

Os estudos experimentais realizados para estimular a compreensão sobre a eficácia do ultrassom no processo inflamatório agudo utilizam uma grande variedade de indicações e parâmetros do equipamento (PANEL PHILADHELPHIA, 2001). Porém encontramos na literatura uma discrepância entre os resultados dos estudos.

A interpretação dos resultados desse estudo não permitiu confirmar a eficácia do ultrassom terapêutico na diminuição do quadro algico no processo inflamatório agudo induzido pela injeção intraplantar de carragenina. A diminuição do tempo de permanência no teste realizado na placa quente do grupo tratado com ultrassom demonstra que houve um aumento na atividade hiperálgica, portanto, não apresentando efeito antinociceptivo.

Em contrapartida a aplicação de morfina intramuscular (gastrocnêmio direito) obteve resultados benéficos, ocorrendo à diminuição da hiperálgica, avaliado através do método da placa quente, em relação ao tempo da linha de base anteriormente realizado.

O modo de aplicação pulsado e intensidade de 0,5 Watts/cm² foram utilizados para enfatizar os efeitos não-térmicos do ultrassom terapêutico. O uso da morfina foi devido a sua ação analgésica e para a verificação dos mecanismos do ultrassom terapêutico sobre os receptores opióides.

Um estudo realizado por Lopes (2006) e Lemos (2008) demonstrou que o ultrassom de modo pulsado apresenta efeito antinociceptivo a partir da segunda aplicação. Seus resultados demonstraram que a precocidade do início do tratamento quanto a realização de pelo menos três aplicações são essenciais para o aparecimento de

efeitos desejados no tratamento de lesões inflamatórias agudas com o ultrassom pulsado.

Plentz et al. (2008) avaliaram os efeitos do ultrassom contínuo à 1MHz, com intensidade de 0,4W/cm² durante três minutos, por três vezes com intervalos consideráveis de horas na inflamação aguda. Constataram, através de hemograma que o ultrassom contínuo é contra indicado nessa situação, pois reduz eritrófilos e aumenta neutrófilos e eosinófilos, favorecendo a hemorragia e aumentando o processo inflamatório.

Neste contexto pode-se verificar no estudo proposto que a hiperálgica que ocorreu pode ser devido ao aumento de neutrófilos e eosinófilos no processo inflamatório agudo, sendo que os eosinófilos realizam a liberam de histamina no local lesionado.

Pereira et al. (1998), concluíram que a inibição significativa da hiperálgica e do edema na pata de ratos artríticos foi alcançada devido à associação do ultrassom (frequência de 1MHZ, intensidade de 0,2 W/cm², aplicado por 5 minutos diariamente durante um período de 15 dias) com a droga indometacina (dose de 0,5 mg/kg/dia), já no caso da morfina, analisamos nesse estudo seus efeitos após 30 minutos da indução inflamatória, e comprovamos sua eficácia no bloqueio dos receptores opióides.

O efeito antinociceptivo pode derivar tanto da redução da ativação dos mecanismos e vias proinflamatórias quanto do estímulo das vias descendentes inibitórias ou dos mecanismos de analgesia periférica.

Segundo Lopes (2006), após três horas da indução, seus resultados são semelhantes aos do grupo controle quando observados no teste da placa quente. Nesse mesmo estudo Lopes analisou os efeitos do ultrassom pulsado na inflamação aguda, com frequência de 1MHz e intensidade de 0,1 à 0,4W/cm² com tempo de aplicação de 2 minutos, aplicado por três vezes, nos tempos de zero, 2 e 4 horas. Concluiu que houve redução da intensidade da hiperálgica térmica induzida pela injeção de carragenina e houve efeito tardio de hiponocicepção após 24 horas. Esses dados, aparentemente contraditórios aos achados no estudo proposto, pode derivar da diferença nos parâmetros utilizados no tratamento, principalmente pelo fato do nosso estudo a avaliação do fenômeno ser interrompida antes da 24^a hora.

Lopes ainda mostra que administração de Naloxona no tempo adequado reverte a hiponocicepção induzida pelo ultrassom terapêutico pulsado, indicando que algum mecanismo desencadeado pela aplicação do ultrassom estimula a liberação tardia de opióides endógenos.

Nossos resultados demonstraram que o uso do ultrassom terapêutico na fase precoce da

inflamação, aumenta o processamento nociceptivo. Segundo Hsieh (2007) os efeitos do ultrassom sobre a atividade neuronal da medula espinhal na fase precoce e tardia da inflamação, provoca uma diminuição no processo nociceptivo inflamatório precoce, já no processo inflamatório na fase final há um aumento na nocicepção.

Barnes (2009) testou o ultrassom nas duas formas de aplicação (pulsado e contínuo) nas fases, aguda e crônica da inflamação, e não confirmou nenhum efeito antinociceptivo ou antiinflamatório do ultrassom nas diferentes fases da inflamação, levantando a hipótese de que o ultrassom pode aumentar o limiar de dor e inflamação e a exposição dos animais às ondas sônicas podem causar alteração das estruturas químicas de fármacos.

Sain, et al.(2009), analisaram os efeitos do ultrassom pulsado em quatro voluntárias com síndrome de fibromialgia, onde o principal sintoma é dor muscular difusa, seus resultados mostraram que em 10 seções de tratamento com ultrassom, houve melhora significativa da dor. Esse pode ter sido eficiente na dor porque o ultrassom foi aplicada várias vezes em dias diferentes, nosso estudo, talvez não tenha apresentado resultados significativos na redução do efeito nociceptivo por ter sido realizado em curto prazo, apenas uma aplicação.

Alfredo et. al. (2008), avaliaram os efeitos do ultrassom como tratamento exclusivo, e do ultrassom aliado ao uso do gel de arnica sobre a fase inflamatória aguda de uma lesão muscular, o tratamento foi iniciado após 24hs da inflamação tendo duração de três dias, e concluíram que tanto no grupo ultrassom quanto no ultrassom e arnica ocorreu um avanço no processo inflamatório, e o tecido conjuntivo foi observado mais consistente e organizado.

Raso (2002), observou que o ultrassom pulsado melhora o processo de regeneração nervosa por esmagamento de nervo ciático.

Gareth et. al. (2005), em estudo duplo cego, concluiu que o ultrassom ativo produz aumento significativo no fluxo sanguíneo cutâneo. O aumento do fluxo sanguíneo faz com que acelere o processo inflamatório pela retirada de resíduos e aumento de oxigenação no local da inflamação. Os resultados do presente estudo não confirmam a hipótese de que o ultrassom pulsado reduz o processo de dor no modelo experimental, pois não apresentaram atividade antinociceptiva.

Conclusão

A literatura apresenta controvérsias quanto ao efeito analgésico e proinflamatório do ultrassom na fase aguda da inflamação. Nosso estudo não comprovou sua eficácia, conforme descrevem

alguns autores. Mais estudos serão necessários para que se estabeleça um parâmetro padrão de como e quando utilizar esse método para obter efeito antinociceptivo.

Referências

- ALFREDO, et al. Análise quantitativa dos efeitos da fonoforese com arnica montana sobre o processo inflamatório agudo do músculo esquelético de ratos. **Fisioterapia e pesquisa**. V. 15, n.3 p.273-9. 2008.
- ALMEIDA, T.F. *et al.* Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. **Rev. Brain Research**. V 1000, pag 40–56. 2004.
- BARNES, D. Efeito do ultrassom sobre a nocicepção e o processo inflamatório em modelos animais e sobre a estrutura química de fármacos. 2008. 66f. Dissertação (Mestrado em Ambiente e Desenvolvimento) - Centro Universitário Univates. Lajeado. 2008.
- GARETH, et al. Therapeutic ultrasound: The effects upon cutaneous blood flow in humans. **Ultrassound Med. Biology**. V.33. p.279-285. 2007.
- HSIEH Y.L. Peripheral Therapeutic Ultrasound Stimulation Alters the Distribution of Spinal C-Fos Immunoreactivity Induced by Early Or Late Phase of Inflammation. **Ultrasound med. Biol.** V.34, p. 475-486, 2008.
- LEMOS, M.T.A. Interferência do momento de início e do número de aplicações do ultrassom terapêutico pulsado sobre a magnitude da resposta inflamatória induzida experimentalmente. 2008. 86f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional) - Universidade Federal de Minas Gerais. 2008.
- LOPES, N.S. Eficácia antinociceptiva e anti edematogênica do ultrassom terapêutico (modo pulsado) na resposta inflamatória aguda, em ratos. 2006. 97f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional) - Universidade Federal de Minas Gerais. 2006.
- PANEL PHILADHELPHIA. Philadelphia Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on Selected Rehabilitation Interventions for Low Back pain. **Phys. Ther.** V.81, p.1641- 1674, 2001.
- PEREIRA, L. S. M. et al. Os efeitos do ultrassom na hiperalgesia e no edema de ratos artríticos.

Rev. Fisioter. Univ. São Paulo. V.5, n.2, p.83-96. 1998.

- PLENTZ, et al. Alterações hematológicas provocadas pelo ultrassom de 1MHz na forma contínua aplicadas no tratamento da fase aguda de lesão muscular iatrogênica em ratos. **Rev. bras. fisioter.** V.12. n.6. 2008.

- RASO, V.V.M. Os efeitos do ultrassom terapêutico no tratamento de lesões por esmagamento do nervo ciático de ratos,. 2002. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) – Universidade de São Paulo. 2002.

- SAIN, et al. Efeito do ultrassom terapêutico na sintomatologia e qualidade de vida de pacientes com síndrome de fibromialgia – estudo piloto. **Conscientiae saúde;** V.8, n.4, p.665-660. 2009.

- WOOD, R.W. LOOMIS, A.L., 1927. The physical and biological effects of high-frequency sound waves of great intensity. **Philosophical Magazine and Journal of Science.** V4. p. 417–36.1927.