

SÉRGIO JORGE

***EFEITO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DE MÉDIA  
FREQUÊNCIA MODULADA SOBRE A DOR, A  
HIPERALGESIA E O EDEMA INDUZIDO  
EXPERIMENTALMENTE EM RATOS***

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Odontologia de Piracicaba, da  
Universidade Estadual de Campinas,  
para obtenção de grau de Mestre em  
Odontologia, Área de Concentração  
em Fisiologia Oral.

PIRACICABA  
2000

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



SÉRGIO JORGE

***EFEITO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DE MÉDIA  
FREQUÊNCIA MODULADA SOBRE A DOR, A  
HIPERALGESIA E O EDEMA INDUZIDO  
EXPERIMENTALMENTE EM RATOS***

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção de grau de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Fisiologia Oral.

Este exemplar foi devidamente corrigido,  
de acordo com a Resolução CCPG-036/83  
CPG, 31/3/2000  
Assinatura do Orientador

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Herrera Tambeli

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Augusto Cesinando de Carvalho

Prof. Dr. Carlos Amílcar Parada

Profa. Dra. Cláudia Herrera Tambeli

PIRACICABA  
2000

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIDADE BC  
 N.º CHAMADA:  
T/UNICAMP  
0768  
 V. \_\_\_\_\_ Ex. \_\_\_\_\_  
 TOMBO BC/ 41431  
 PROC. 278/00  
 C ☐ D ☒  
 PREÇO R\$ 11,00  
 DATA 08-07-00  
 N.º CPD \_\_\_\_\_

CM-00142353-1

### Ficha Catalográfica

J768e      Jorge, Sérgio.  
             Efeito da estimulação elétrica de média frequência modulada  
             sobre a dor, a hiperalgesia e o edema induzido experimentalmente  
             em ratos. / Sérgio Jorge. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2000.  
             70p. : il.

            Orientadora : Profª Drª Cláudia Herrera Tambeli.  
             Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas,  
             Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

            1. Eletroterapia. 2. Dor. 3. Edema. 4. Correntes elétricas  
             alternadas. I. Tambeli, Cláudia Herrera. II. Universidade Estadual  
             de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB / 8 – 6159, da  
 Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba / UNICAMP.



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de MESTRADO, em sessão pública realizada em 10 de Fevereiro de 2000, considerou o candidato SERGIO JORGE aprovado.

1. Profa. Dra. CLAUDIA HERRERA TAMBELI

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Claudia", written over a horizontal line.

2. Prof. Dr. CARLOS AMILCAR PARADA

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "C. Amílcar P.", written over a horizontal line.

3. Prof. Dr. AUGUSTO CESINANDO DE CARVALHO

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "A. Cesinando", written over a horizontal line.

À minha equipe de trabalho: **minha esposa Paula, meus filhos Mateus e Carolina :**

Só nós sabemos o significado do esforço e dedicação  
que decidimos fazer juntos.

Cada um de nós, soube cumprir exatamente com sua parte,  
para que pudéssemos caminhar até aqui.

Nesse momento, eu sou apenas o nosso representante.

Tenhamos a certeza de que atingimos um objetivo,  
que há muito tempo começamos a sonhar,  
e nós o transformamos em um plano de vida.

Se existem méritos, a conquista é nossa.

Especialmente a você **Paula**, que foi o esteio para as  
minhas ausências, soube conduzir nossa casa e a educação dos nossos filhos  
com a dignidade e amor infindável demonstrado em todos os momentos.

À minha mãe **Therezinha**, pelo exemplo de persistência e dedicação,  
e ao meu pai **José** e meu irmão **Paulo**, que partiram certamente para uma  
nova dimensão, suas presenças se fazem perceptíveis na força para lutar que  
sempre me acompanha e não me deixa desistir jamais.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

---

### **Profa. Dra. Cláudia Herrera Tambeli**

Tenho grande admiração pelo seu trabalho, pela seriedade com que conduz suas ações. Seu conhecimento e experiência certamente permitiram um aprendizado, que trouxe resultados concretos, mesmo diante das dificuldades impostas pela situação. Acima de tudo, meu agradecimento pela oportunidade de desenvolver este estudo e contar com a qualidade e o profundo espírito científico de vossa orientação.

### **Prof. Dr. Carlos Amilcar Parada**

Pelo direcionamento que proporcionou ao meu trabalho, sua opinião foi fundamental para que eu pudesse reorganizar o propósito da minha investigação. Meu reconhecimento pela sua orientação, acompanhamento, revisão dos resultados, e incentivo constante durante todo o desenvolvimento dessa dissertação.

**Prof. Dr. Alcides Guimarães**

Sou eternamente grato pela oportunidade que me proporcionou, pela orientação durante todo o transcorrer do Programa de Mestrado e acima de tudo pela sua amizade e companheirismo.

**Profa. Dra. Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga**

Sua extrema competência demonstrada nas aulas de Fisiologia, é seguramente uma referência. Sua presença em todos os momentos, serviu de alerta e de conforto

**Prof. Dr. João Leonel José**

Sua palavra de incentivo me fez acreditar novamente, que seria possível recomeçar. Obrigado pela sua amizade e companheirismo.



## **À Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE**

Pelo incentivo financeiro e pela confiança durante a elaboração do trabalho, de outra forma não seria possível atingir este objetivo. Espero poder retribuir com meu aprendizado.

## **AGRADECIMENTOS**

---

À Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do magnífico reitor,  
**Prof. Dr. Hermano M. F. Tavares.**

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba , na pessoa do digníssimo  
diretor, **Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum.**

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia,  
**Prof. Dr. Luiz Rosalem.**

Ao **Prof. Dr. Augusto Cesinando Carvalho**, do Departamento de  
Fisioterapia da UNESP de Presidente Prudente, pelo aceite e contribuição na  
Banca Examinadora.

À **Profa. Dra. Fernanda Klein Marcondes**, pelas aulas brilhantes de  
Fisiologia.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Dias Andrade**, do Departamento de  
Farmacologia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pelas orientações  
pertinentes e enriquecedoras na ocasião da aula de qualificação.

**À Profa. Gláucia Maria Bovi Ambrosano**, pela revisão da metodologia estatística empregada.

**À Sra. Shirley Rosana S. Moreto**, pela sua extrema habilidade e competência na formatação desse trabalho, e acima de tudo, pelo seu companheirismo demonstrado principalmente na fase final do trabalho. Sua colaboração se concretizou pelos seus atos, e isto é de imprescindível valor.

**Ao Sr. Carlos Alberto Feliciano**, técnico de laboratório na Área de Fisiologia, pelo preparo dos animais para os experimentos.

**À Sta. Kelly Roberta de Souza Cunha**, auxiliar de secretaria do Departamento de Ciências fisiológicas, pela sua colaboração na formatação do trabalho

**Aos colegas Celso, Franco, Júlio, João Carlos e Godofredo e às colegas Suzane, Giedre e Deise**, pela nossa convivência e constante troca de idéias, ajudou na transposição de obstáculos comuns.

**Ao Prof. Dr. Sérgio Henrique Ferreira**, pela oportunidade e pela orientação nos experimentos finais.

**Ao Prof. Dr. Fernando de Queiroz Cunha**, pela oportunidade e orientações durante os experimentos.

À **Joice Maria da Cunha**, mestranda do Laboratório de Farmacologia da USP de Ribeirão Preto, pela realização dos testes de pressão da pata, com refinada habilidade e muita tranquilidade.

Ao Sr. **Sérgio Roberto Rosa**, técnico de laboratório, pela extrema habilidade no manuseio dos animais e pela realização das medidas pletismométricas.

Aos colegas de coordenação do Curso de Fisioterapia da UNOESTE, **Prof. Ft. Carlos Eduardo Assumpção de Freitas** e **Prof. Ft. Weber Gutemberg Alves de Oliveira**, pela troca de idéias durante este período de grande ansiedade, pelo companheirismo demonstrado principalmente nesta fase final.

Ao grupo de professores do **Departamento de Fisioterapia da UNOESTE**, obrigado pela compreensão e colaboração durante as minhas ausências.

Ao **Prof. Dr. Lúcio Benedicto Kroll**, pelas orientações iniciais no tratamento dos resultados.

Ao **Prof. Ft. Nelson Fuirini Júnior**, pela discussão e auxílio na definição do protocolo da eletroestimulação, deu continuidade à sua influência na minha formação. Meu respeito e admiração pelo seu trabalho.

Ao **Prof. Glauco José Longo**, diretor proprietário da KLD Biosistemas, pela contribuição na definição do protocolo experimental da estimulação elétrica, confecção dos eletrodos especiais utilizados na estimulação elétrica e confiança no meu trabalho.

Ao **Sr. Pérsio Aparecido Decicine**, diretor proprietário da KLD Biosistemas, pela doação do equipamento de estimulação, pelo seu incentivo camarada e confiança constante no meu trabalho.

Ao **Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes**, cirurgião de mãos artísticas, cientista abnegado, pelo incentivo constante, opiniões no direcionamento das idéias, seu exemplo de dedicação à ciência e à profissão, dispensa outros adjetivos.

À **Profa. Marília de Carvalho Florez Guimarães** pelas traduções dos textos e constante incentivo.

À **Sta. Giovana Ocanha Góes**, minha sobrinha querida, pela paciência nas lições de inglês e traduções dos textos.

Aos meus irmãos **José, Fernando e Márcio**, que sempre acreditaram e torceram pelo irmão mais velho, acredito ter dado mais um passo com dignidade e acreditando que com esforço podemos superar grandes obstáculos.

**Ao Sr. Alcides e Sra. Cida, cunhados, cunhadas e sobrinhos,**  
agradeço o incentivo e as orações para que eu atingisse meu objetivo.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>01</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>02</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS .....</b>	<b>04</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>06</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>08</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
2.1. <i>Transmissão e Modulação da Dor .....</i>	<b>14</b>
2.2. <i>Hiperalgesia e Edema Inflamatório .....</i>	<b>19</b>
2.3. <i>Estimulação Elétrica, Dor e Edema Inflamatório .....</i>	<b>21</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>26</b>
3.1. <i>Animais ..</i> .....	<b>26</b>
3.2. <i>Estimulação Elétrica .....</i>	<b>27</b>
3.3. <i>Teste da Dor Espontânea.....</i>	<b>28</b>
3.4. <i>Teste da Hiperalgesia Mecânica .....</i>	<b>29</b>
3.5. <i>Teste do Edema .....</i>	<b>30</b>
3.6. <i>Protocolos Experimentais .....</i>	<b>31</b>

3.6.1.	<i>Aplicação da Corrente Elétrica Interferencial no Teste da Formalina</i> .....	31
3.6.2.	<i>Aplicação da Corrente Elétrica Interferencial no Teste da Hiperalgesia Mecânica</i> .....	33
3.6.3.	<i>Aplicação da Corrente Elétrica Interferencial no Teste do Edema</i> .....	34
3.7.	<i>Análise Estatística</i> .....	36
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
4.1.	<i>Efeito da Aplicação da Corrente Elétrica Interferencial Sobre o Comportamento Nociceptivo Induzido Pela Injeção (S.C.) de Formalina na Pata de Ratos</i> .....	38
4.2.	<i>Efeito da Aplicação da Corrente Elétrica Interferencial Sobre a Hiperalgesia Induzida Pela Injeção (S.C.) de Carragenina na Pata de Ratos</i> .....	42
4.3.	<i>Efeito da Aplicação da Corrente Elétrica Interferencial Sobre o Edema Induzido pela Injeção (S.C.) de Carragenina na Pata de Ratos Não Anestesiados</i> .....	46
4.4.	<i>Efeito da Aplicação da Corrente Elétrica Interferencial Sobre o Edema Induzido pela Injeção (S.C.) de Carragenina na Pata de Ratos Anestesiados</i> .....	48
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>60</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>61</b>
	<b>APÊNDICES</b>	





## **LISTA DE FIGURAS**

**FIGURA 1 -** Equipamento de corrente interferencial ENDOPHASYS-I, ET 9702, KLD BIOSISTEMAS. (Apêndice)

**FIGURA 2 -** Teste da hiperalgesia mecânica, Randall-Selitto modificado. (Apêndice)

**FIGURA 3 -** Teste do edema, pletismometria. (Apêndice)

## LISTA DE TABELAS

Página

<b>TABELA 1 -</b>	Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o comportamento nociceptivo ( <b>flinches</b> ) das duas fases do teste da formalina. Os valores apresentados representam a média $\pm$ erro padrão da média da soma do comportamento nociceptivo dos 15 min iniciais (Fase 1) e os 45 min finais (Fase 2) do teste da formalina. Valores entre parênteses ( ) indicam o número de animais em cada grupo.	40
<b>TABELA 2 -</b>	Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o desenvolvimento da resposta hiperalgésica induzida pela injeção de carragenina (s.c.). Os valores apresentados representam a diferença entre as médias $\pm$ erro padrão da média das respostas hiperalgésicas entre a 1 <sup>a</sup> e 2 <sup>a</sup> h posterior à injeção (s.c.) de carragenina. Valores entre parênteses ( ) indicam o número de ratos em cada grupo.	45
<b>TABELA 3 -</b>	Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o edema da pata induzido pela injeção (s.c.) de carragenina na pata de ratos anestesiados ou não anestesiados. Os valores apresentados representam a diferença entre as médias $\pm$ erro padrão da média do edema da 1 <sup>a</sup> h e 2 <sup>a</sup> h posterior à injeção de carragenina (s.c.). Valores entre parênteses ( ) indicam o número de ratos em cada grupo.	51
<b>TABELA 4 -</b>	Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 15 minutos iniciais (Fase 1) do teste da formalina grupo não estimulado. (APÊNDICE)	
<b>TABELA 5 -</b>	Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 45 minutos finais (Fase 2) do teste da formalina grupo não estimulado. (APÊNDICE)	
<b>TABELA 6 -</b>	Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 15 minutos iniciais (Fase 1) do teste da formalina grupo pré-estimulado. (APÊNDICE)	
<b>TABELA 7 -</b>	Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 45 minutos iniciais (Fase 2) do teste da formalina grupo pré-estimulado. (APÊNDICE)	

- TABELA 8 -** Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 15 minutos iniciais (Fase 1) do teste da formalina grupo pós-estimulado. (APÊNDICE)
- TABELA 9 -** Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 45 minutos finais (Fase 2) do teste da formalina grupo pós-estimulado. (APÊNDICE)
- TABELA 10 -** Valores (seg) individuais das diferenças das respostas hiperalgésicas entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo não estimulado. (APÊNDICE)
- TABELA 11 -** Valores (seg) individuais das diferenças das respostas hiperalgésicas entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo estimulado. (APÊNDICE)
- TABELA 12 -** Valores (ml) individuais do edema entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo não estimulado não anestesiado. (APÊNDICE)
- TABELA 13 -** Valores (ml) individuais do edema entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo estimulado não anestesiado. (APÊNDICE)
- TABELA 14 -** Valores (ml) individuais do edema entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo não estimulado anestesiado. (APÊNDICE)
- TABELA 15 -** Valores (ml) individuais do edema entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo estimulado anestesiado. (APÊNDICE)

## LISTA DE GRÁFICOS

Página

- GRÁFICO 1 -** Evolução temporal da resposta comportamental nociceptiva (flinches) dos animais submetidos a aplicação da corrente elétrica interferencial por um período de 60 min antes ( o grupo pré-estimulado) ou após ( ▼ grupo pós- estimulado) a administração (s.c.) de formalina e dos animais submetidos às mesmas condições experimentais dos anteriores com exceção da estimulação elétrica ( ● grupo não estimulado). Cada ponto representa a média do número de flinches de cada bloco de 5 min. A barra vertical sobre cada símbolo representa o erro padrão da média. 39
- GRÁFICO 2 -** Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o comportamento nociceptivo nas duas fases do teste da formalina. Cada coluna representa a média da soma do comportamento nociceptivo (flinches) dos 15 min iniciais (Fase 1) e dos 45 min finais (Fase 2) do teste da formalina. A barra vertical sobre cada coluna representa o erro padrão da média. \* $p < 0,05$ , (teste de Tukey) indica uma redução significativa do número de flinches em relação ao do grupo não estimulado). 41
- GRÁFICO 3 -** Evolução temporal da resposta hiperalgésica (seg), dos animais submetidos a aplicação da corrente elétrica interferencial por um período de 60 min, 1h após a injeção (s.c.) de carragenina ( □ grupo estimulado ) e dos animais submetidos às mesmas condições experimentais dos anteriores com exceção da estimulação elétrica ( ■ grupo não estimulado). Cada ponto representa a média do  $\Delta$  hiperalgesia entre a zero hora e as demais horas subsequentes a injeção (s.c.) de carragenina. A barra vertical sobre cada símbolo representa o erro padrão da média. \* $p < 0,05$ , (teste t) indica uma diferença significativa em relação ao grupo não estimulado. 43
- GRÁFICO 4 -** Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o desenvolvimento da resposta hiperalgésica induzida pela injeção (s.c.) de carragenina. Cada coluna representa a diferença entre as médias da resposta hiperalgésica da 1ª e 2ª h posterior à injeção (s.c.) de carragenina. A barra vertical sobre cada coluna indica o erro padrão da média. \* $p < 0,05$ , (teste t) indica uma diferença significativa em relação ao grupo não estimulado. 44

**GRÁFICO 5 -** Evolução temporal do edema na pata (ml), dos animais submetidos a aplicação da corrente elétrica interferencial por um período de 60 min, 1h após a injeção (s.c.) de carragenina ( ○ grupo estimulado) e dos animais submetidos às mesmas condições experimentais dos anteriores com exceção da estimulação elétrica ( ● grupo não estimulado). Cada ponto representa a média do  $\Delta$  edema entre a zero hora e as demais horas subseqüentes a injeção (s.c.) de carragenina. A barra vertical sobre cada símbolo representa o erro padrão da média. \* $p < 0,05$ , (teste t) indica uma diferença significativa em relação ao grupo não estimulado.

47

**GRÁFICO 6 -** Evolução temporal do edema da pata (ml), dos animais anestesiados submetidos a aplicação da corrente elétrica interferencial por um período de 60 min, 1h após a injeção (s.c.) de carragenina ( ● grupo estimulado ) e dos animais submetidos às mesmas condições experimentais dos anteriores com exceção da estimulação elétrica ( ■ grupo não estimulado ). Cada ponto representa a média do  $\Delta$  edema entre a zero hora e as demais horas subseqüentes a injeção (s.c.) de carragenina. A barra vertical sobre cada símbolo representa o erro padrão da média ( $p > 0,05$ , teste t).

49

**GRÁFICO 7 -** Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o edema induzido pela injeção (s.c.) de carragenina . Cada coluna representa a diferença entre as médias do edema da 1ª h e a 2ª h posterior à injeção de carragenina (s.c.). A barra vertical sobre cada coluna indica o erro padrão da média. \* $p < 0,05$ , (teste de Tukey) indica uma diferença significativa em relação aos demais grupos.

50

**RESUMO**

## RESUMO

Embora a estimulação elétrica transcutânea (TENS) tenha sido utilizada para controle da dor, pouco se conhece a respeito dos efeitos desencadeados pela aplicação de uma corrente elétrica com alto grau de penetração tecidual. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi verificar o efeito da aplicação de uma corrente alternada de média frequência modulada, sobre a dor, a hiperalgesia e o edema inflamatório, induzido experimentalmente em ratos. Para isso os animais foram submetidos à aplicação de corrente elétrica por 60 minutos antes ou após a injeção da formalina, e o número de vezes que os mesmos expressaram o comportamento nociceptivo de elevação rápida e intermitente da pata injetada (flinching), foi comparado com o dos animais submetidos às mesmas condições experimentais, com exceção da aplicação da corrente elétrica. Num outro grupo, a corrente elétrica foi aplicada por 60 minutos, uma hora após a administração (s.c.) de carragenina e a hiperalgesia e o edema foram avaliados uma hora e duas horas após a aplicação da corrente elétrica através do teste da hiperalgesia mecânica (Randall Selitto modificado) e edema (pletismômetria) na pata. Os resultados demonstraram que a aplicação da corrente elétrica



interferencial após a injeção de formalina reduziu significativamente ( $p < 0,05$ , teste de Tukey) o comportamento nociceptivo induzido pela mesma. A aplicação da corrente elétrica interferencial também reduziu significativamente ( $p < 0,05$ , teste  $t$ ) o desenvolvimento da hiperalgesia e do edema, quando aplicada durante 60 minutos, uma hora após a injeção (s.c.) de carragenina. Por outro lado, quando os animais foram anestesiados a aplicação da corrente elétrica interferencial não reduziu significativamente o desenvolvimento do edema induzido pela carragenina. Os resultados sugerem que a aplicação da corrente elétrica interferencial corresponde a um método eficaz no controle da hiperalgesia e do edema, durante o período da aplicação da corrente elétrica, e que a redução no desenvolvimento do edema é dependente do bloqueio no processo de aumento da hiperalgesia.

**ABSTRACT**

## ABSTRACT

Although the electric transcutaneous stimulation (TENS) has been used to control the pain, the effects evoked by the application of an electric current with high degree of tissue penetration remains unclear. The aim of this study was to verify the effect of the application of an alternated medium modulated frequency current on pain, hyperalgesia and inflammatory oedema experimentally induced on rats. The rats were submitted to the electric current application for 60 minutes before or after the subcutaneous (s.c.) formalin injection. The number of nociceptive flinching behavior induced by the formalin injection counted for 60 min and compared to the end of the rats submitted to the same experimental conditions except for the application of the electric current. In another groups of animals the electric current was applied for 60 minutes, one hour after the s.c. carrageenan injection, and the hyperalgesic response and oedema formation were evaluated one hour and two hours after the application of electric current by using the Randall Selitto modified rat paw pressure test and oedema (plethysmograph) in the paw. The results showed that the application of the interferential electric current after

formalin injection significantly ( $p < 0,05$ , Tukey test) reduced the formalin induced nociceptive behavior. The application of interferential electric current also significantly ( $p < 0,05$ , t test) reduced, the hyperalgesia and the oedema development when applied during 60 min, one hour after the carrageenan injection. However, the application of the interferential electric current in rats anaesthetized, did not significantly reduced the oedema formation induced by carrageenan. The results suggest that the interferential electric current application is an efficient method for controlling pain and hyperalgesia during the period of the electric current application. The results also suggest that the delay of the oedema formation evoked by the electrical stimulation depends on the hyperalgesic process development reduction induced by it.

## ***1. INTRODUÇÃO***

## 1. INTRODUÇÃO

Tem sido demonstrado que cerca de 50% a 60% dos indivíduos que apresentam dor crônica, tornam-se parcial ou totalmente incapacitados, transitória ou permanentemente (TEIXEIRA, 1999).

Embora a dor seja essencial para a preservação da vida, em muitas circunstâncias ela perde seu caráter protetor e passa a constituir a própria doença.

Assim sendo, muitos estudos têm procurado descobrir medidas terapêuticas que possam ativar os mecanismos endógenos de modulação da dor, ou ainda verificar se determinados recursos são realmente eficazes para interferir nestes mecanismos.

Dentre os diferentes recursos terapêuticos utilizados no controle da dor, tem se destacado a eletroterapia, pois até o momento não se encontram na literatura relatos de efeitos colaterais mediante a sua aplicação, sem contar com as constantes mudanças tecnológicas e investimentos nesta área. Basta observar-se tanto ao nível nacional assim como internacional, o vasto número de modelos de geradores disponíveis para utilização clínica e domiciliar. Porém sua eficácia em função da utilização de diversos protocolos clínicos,

vem sendo discutida, assim como seus prováveis mecanismos de ação (MOHR et al., 1987; COSGROVE et al., 1992; MENDEL & FISH, 1993).

Tem sido demonstrado que a eletroterapia permite estimular, seletivamente, as fibras nervosas aferentes mielinizadas (fibras A $\beta$ ), resultando em diminuição da dor (WYSS, 1986).

Além disso, a eletroterapia produz uma normalização do estado neurovegetativo, com relaxamento e melhoria da circulação, possivelmente por seu efeito inibidor sobre a atividade das fibras C (ADEL & LUYKX, 1991). Essa normalização do estado neurovegetativo, na verdade, representa uma amortização do sistema nervoso autônomo simpático, que se reflete no tônus muscular e na melhoria do aporte sangüíneo, contribuindo para diminuir a dor (WONG & JETTE, 1983).

Muitos são os estudos encontrados na literatura sobre os possíveis efeitos analgésicos da utilização de corrente elétrica alternada bifásica assimétrica, caracterizada por uma duração e intervalo de fase ajustáveis, variando assim a frequência ( TENS de frequência alta e amplitude baixa, 80 - 100 Hz, TENS de frequência baixa e amplitude alta, menor que 10 Hz e ainda TENS por série de impulsos com frequência de 2 Hz sendo 70 milisegundos (ms) de impulsos e 430 ms de repouso, (ADEL & LUYKX, 1991).

Observando estes trabalhos percebe-se diferenças no que diz respeito à frequência, duração do tempo de estimulação e modulação ou não da corrente para a estimulação (JOHNSON et al., 1991; BENEDETTI et al., 1997; SLUKA, 1998).

No entanto, segundo HOGENKAMP et al., 1988, o uso de correntes alternadas de média frequência, ou seja, corrente bifásica balanceada simétrica, permite que estruturas mais profundas sejam atingidas, em virtude de sua frequência (4000 Hz), pois a resistência capacitiva dos tecidos é inversamente proporcional ao aumento da frequência dos estímulos. Sobrepondo-se duas correntes alternadas de média frequência em um mesmo ponto ou região, resulta uma terceira corrente modulada (interferencial) em decorrência da superposição das duas primeiras, no sentido da soma vetorial das correntes iniciais, chamadas de portadoras. Dessa forma, o objetivo do uso da corrente alternada de média frequência é produzir corrente elétrica de frequência semelhante às utilizadas na estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), no interior dos tecidos, evitando-se os efeitos irritativos sobre a pele, produzidos por correntes polarizadas (monofásicas) (ADEL & LUYKX, 1991).



Nota-se que em relação à corrente elétrica interferencial, pouco se conhece a respeito dos mecanismos envolvidos na produção dos efeitos observados clinicamente. Além disso, a utilização de animais de laboratório para o estudo desses efeitos sobre a dor e o edema inflamatório, tem sido muito pouco explorada.

Diante destes dados, propusemo-nos a verificar o efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial, sobre o desenvolvimento da hiperalgesia e do edema inflamatório. Para isso utilizamos os seguintes modelos experimentais: teste da formalina, teste da hiperalgesia mecânica e do edema induzidos pela carragenina.

Considerando que a dor reduz a realização de movimento, propusemo-nos a verificar em animais anestesiados, caso a aplicação da corrente elétrica interferencial evite ou retarde o desenvolvimento da hiperalgesia e do edema, se esse retardo seria resultado da redução da dor e do conseqüente restabelecimento da movimentação do animal.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### *2.1. TRANSMISSÃO E MODULAÇÃO DA DOR*

Muitos trabalhos laboratoriais evidenciaram um grande número de centros, vias neurais e neurotransmissores que participam dos mecanismos periféricos e centrais de processamento da nocicepção.

Para que ocorra o fenômeno sensitivo-doloroso, uma série de eventos são necessários, até que os estímulos ambientais sejam transformados em potenciais de ação a partir dos receptores periféricos e através das fibras neurais, a fim de que sejam conduzidos ao sistema nervoso central (SNC) (TEIXEIRA,1999).

De acordo com DUBNER & BENETT, 1993, as fibras nociceptivas têm sido classificadas em três tipos principais: 1) A delta mecanotérmicas, que respondem a estímulos térmicos e mecânicos intensos; 2) Polimodais C, que são sensíveis a estímulos mecânicos, térmicos e químicos intensos; 3) Mecanoreceptivas de alto limiar de excitabilidade, que repondem melhor a estímulos mecânicos intensos.

Mediante estímulos térmicos, mecânicos e químicos intensos as fibras amielínicas C e as fibras mielínicas A delta conduzem estes potenciais até o corno dorsal da medula espinhal pelas raízes dorsais dos nervos espinhais, no caso da dor proveniente da região de tronco e membros e para o subnúcleo caudal, do complexo nuclear sensorial trigeminal do tronco cerebral, no caso da dor orofacial.

A transmissão das informações nociceptivas da medula espinal para as estruturas encefálicas é realizada mediante vários sistemas neuronais compostos de fibras longas, constituindo os tractos espinotalâmicos, espinorreticulares, espinomesencefálico, espinocervical, pós sináptico do funículo posterior e tractos intracornuais (DENIS & MELZACK, 1977).

Estudos com métodos de degeneração demonstram que a maioria das fibras que originam o tracto espinotalâmico, cruzam a linha mediana na comissura branca anterior e ascendem pelo quadrante anterolateral oposto da medula espinhal (WILLIS et al., 1979). No ser humano, as fibras do tracto espinotalâmico projetam-se nos núcleos do complexo ventrobasal, núcleo centrolateral e núcleos intralaminares do tálamo, havendo evidências de que colaterais desse tracto se projetem na formação reticular do bulbo, ponte e mesencéfalo, incluindo os núcleos gigantocelular, para-gigantocelular e

substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (IGNELZI & ATIKINSON, 1980).

As fibras do tracto espinorreticular se projetam para os núcleos da formação reticular, de onde a informação é conduzida para os núcleos intralaminares do tálamo, tálamo ventral e hipotálamo. Essas fibras são excitadas por estímulos nociceptivos e não nociceptivos, tanto superficiais quanto profundos, e parecem contribuir para a ocorrência das manifestações emocionais, afetivas e neurovegetativas da dor. BASBAUM & FIELDS, 1984, demonstraram que estas células participam diretamente do mecanismo de regulação das vias nociceptivas espinhais e encefálicas rostrais, por meio de sistemas descendentes e ascendentes originados nos núcleos da formação reticular do tronco encefálico.

O tracto espinomesencefálico projeta-se na formação reticular mesencefálica, incluindo o subnúcleo lateral da substância cinzenta periaquedutal e o teto mesencefálico ( NATHAN, 1977), sendo a maior parte contralateral à sua origem na medula espinhal (WALL, 1989).

Este mesmo autor relata sobre as fibras dos tratos espino-cervical e pós-sináptico dos funículos posteriores que se projetam através do quadrante lateral homolateral da medula espinhal, no núcleo cervical lateral onde fazem

sinapses com células das quais emergem fibras que cruzam a linha média e se projetam no complexo ventrobasal do tálamo, formação reticular do tronco encefálico. Os campos receptivos das unidades celulares talâmicas envolvidas na nocicepção, em geral são bastante amplos, freqüentemente bilaterais e, comumente, multimodais, havendo no complexo ventrobasal do tálamo uma organização somatotópica bem definida, sendo que suas unidades celulares projetam-se também somatotopicamente no córtex sensitivo SI e SII (TASKER & DOSTROVSKY, 1989). Do núcleo ventral posterolateral as fibras se projetam para o córtex orbitário, e dos núcleos centromediano, parafascicular e núcleos da linha mediana há projeção para o estriado e córtex pré-motor o que sugere que esses núcleos estejam relacionados com a reação motora envolvida no mecanismo de defesa aos estímulos nociceptivos (GUILBAUD et al., 1989). O grupo nuclear talâmico posterior projeta-se na área SII (BLOEDEL, 1976).

A partir dessas informações, vale a pena lembrar o importante trabalho de MELZACK & WALL, (1965), segundo o qual, existiria um sistema de controle das aferências dolorosas no nível medular, que modularia os impulsos dolorosos. Segundo esta proposta uma “porta de controle da entrada da dor” funcionaria como um mecanismo de modulação no corno dorsal da medula.

Assim sendo, foi proposto que fibras A beta quando estimuladas enviam impulsos colaterais, que inibem pré-sinápticamente a atividade dos neurônios nociceptivos de projeção do corno dorsal da medula, que são estimulados por fibras A delta e polimodais C (de condução lenta). Desde então um grande passo foi dado no sentido de compreender-se melhor os mecanismos orgânicos de controle da dor.

Em 1973, PERT & SNYDER, demonstraram existir receptores de morfina na amígdala, hipotálamo, núcleo caudado, substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, tálamo e substância gelatinosa da medula espinhal. Posteriormente foi demonstrado que a injeção de morfina na substância cinzenta periaquedutal mesencefálica resultava em aumento da atividade celular do núcleo magno da rafe (OLESON & LIEBESKIND, 1975), e que o efeito analgésico da estimulação elétrica e da administração de morfina na substância cinzenta periaquedutal mesencefálica devia-se à ativação de tratos descendentes inibitórios. Dando seqüência a esses estudos também foi demonstrado que os mesmos procedimentos produziram analgesia, via sistemas neuronais e neuroquímicos comuns, já que o emprego de antagonistas da morfina bloqueava a analgesia observada nas duas situações (MAYER & HAUES, 1975; MOHRLAND & GEBHART, 1980).

MAGNUSON & DICKENSON, 1991, demonstraram através de estudos eletrofisiológicos que neurônios da substância gelatinosa (gabaérgicos) poderiam ser facilitados por substâncias opióides permitindo dessa forma que o terminal pós-sináptico se tornasse ativo, confirmando a atividade dessas substâncias nesse local da medula.

Dentre os núcleos do bulbo ventromedial implicados no mecanismo de supressão da dor, destacam-se o magno da rafe e as estruturas celulares da formação reticular ventral ao núcleo gigantocelular que recebem projeções oriundas da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (YAKSH, 1981). As vias que se originam na substâncias cinzenta periaquedutal e se projetam para os núcleos bulbares projetam-se posteriormente para o funículo dorsolateral e daí para as lâminas superficiais do corno dorsal da medula , se utilizando da serotonina e noradrenalina como neurotransmissores.

## *2.2. HIPERALGESIA E EDEMA INFLAMATÓRIO*

A hiperalgesia é um fenômeno distinto da dor, embora ambos resultem da estimulação de um nociceptor. No caso da hiperalgesia o estímulo



nociceptivo sensibiliza o nociceptor intensificando a resposta dolorosa diante da aplicação de um outro estímulo nociceptivo (DOAK & SAWYNOK, 1997). Acredita-se que a hiperalgesia cutânea seja consequência da sensibilização periférica e central. Assim sendo, tal fenômeno pode ser reproduzido em modelos experimentais animais, após injeção de substância irritante, como por exemplo a carragenina (FERREIRA & LORENZETTI, 1994), de maneira que após a injeção da substância (s.c.), um estímulo de pressão que anteriormente apresentava uma determinada latência, para provocar um comportamento característico, no decorrer do tempo, passa a provocar este mesmo comportamento com um período de latência menor. Através da comparação entre as latências define-se a intensidade da hiperalgesia. Sendo assim, há possibilidade de se investigar a eficácia de uma série de medicamentos , sobre a resposta hiperalgésica.

Tendo sido descrito (COTRAN, 1993), que a inflamação é um processo importante na proteção do hospedeiro diante da presença de um agente agressor. A inflamação corresponde a uma resposta do tecido vivo vascularizado na tentativa de destruir, diluir ou imobilizar o agente agressor, deflagrando no tempo uma série de acontecimentos que à medida do possível curam e reconstituem o tecido lesado.

Em todos os tipos de inflamação, o exsudado é removido da área comprometida por meio dos vasos linfáticos, decorrente da aceleração da função normal dos mesmos. Segundo CASLEY-SMITH, 1985, toda vez que a formação de exsudado em pequenos vasos excede a capacidade dos linfáticos de removê-lo, instala-se o edema local, mediado por uma série de substâncias químicas que são liberadas no local da injúria se estabelece.

Os modelos experimentais animais utilizados no estudo do edema pós injúria tecidual traumática ou inflamatória provocada pela injeção de substâncias irritantes, visam permitir a mensuração do desenvolvimento do edema ou ainda da sua possível regressão, uma vez instalado. Investiga-se ainda o extravazamento plasmático e a possível influência de agentes terapêuticos nesse processo. YU et al., 1994a, utilizaram modelo experimental em ratos, nos quais injetaram óleo de mostarda na articulação temporomandibular e posteriormente avaliaram o extravazamento plasmático induzido pelo agente irritante.

Os mecanismos pelos quais os diferentes agentes terapêuticos e especificamente a estimulação elétrica pode interferir neste processo são bastante discutíveis ( MENDEL & FISH, 1993) e merecem estudos que sejam mais conclusivos, principalmente no se refere à dose-resposta.

### *2.3. ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA, DOR E EDEMA INFLAMATÓRIO*

A estimulação elétrica como modalidade terapêutica vem sendo utilizada clinicamente há várias décadas, e diversas adequações em relação à dose-resposta estão sendo introduzidas em protocolos, a partir de resultados constatados em estudos experimentais (MENDEL & FISH, 1993).

Ao observar-se a literatura sobre estudos com estimulação elétrica, nota-se que para definição da dose, vários parâmetros devem ser observados, pois cada um deles pode mudar as características e conseqüentemente os efeitos da estimulação. Nota-se que as variações destes parâmetros, podem determinar resultados experimentais e clínicos muitas vezes controversos ou que não se confirmam em experimentos subseqüentes (MENDEL & FISH, 1993).

Sendo assim, a definição da forma de onda, simetria ou não, frequência e duração, são determinantes para os resultados experimentais ou clínicos a serem obtidos. Da mesma forma, deve-se determinar se a estimulação irá atingir o limiar sensitivo ou motor, uma vez que esta escolha definirá as características da estimulação elétrica (ERNEST & LEE, 1985).

Tendo sido proposto que a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), reduz ou mesmo a elimina a dor, atuando para isso sobre as fibras A beta. A ativação dessas fibras modularia a transmissão nociceptiva evitando-se assim que a informação nociceptiva fosse conduzida até o córtex somestésico, havendo também a possibilidade da estimulação elétrica estimular os núcleos da substância periaquedutal e da rafe, através das vias espinotalâmicas, obtendo-se assim uma ação supressora no nível do corno dorsal da medula, exercida por vias descendentes (SJÖLUND, 1985).

Uma possível elevação do nível de  $\beta$ -endorfina plasmática após o uso de TENS foi demonstrado por HUGHES et al., em 1984.

Conforme referido na introdução desse trabalho, observa-se, segundo citações de SJÖLUND, 1985, que duas modalidades de TENS tem sido usadas, o TENS de baixa frequência, com variações entre 2 - 10 Hz e o TENS de alta frequência entre 80 e 160 Hz (O'BRIEN et al., 1984; JOHNSON et al., 1989). O TENS pode ser modulado ou ser aplicado em forma de "burst", mantendo-se a largura de pulsos entre 125 e 200  $\mu$ s, em períodos de aplicação que variam entre 20 e 60 minutos. Na literatura há referências bastante conhecidas sobre os resultados do emprego de TENS no controle da dor crônica. No entanto, o TENS também tem sido utilizado no tratamento da dor

aguda. Autores como BAYINDIR et al., 1991, obtiveram resultados satisfatórios com a aplicação de TENS no controle da dor pós operatória em pacientes que foram submetidos à cirurgia cardíaca. Mais recentemente DANZIGER et al., 1998, utilizaram a aplicação de TENS com diferentes durações de pulso e intensidade para verificar se havia redução da resposta reflexa nociceptiva em seres humanos, demonstrando um efeito imediato e de curta duração do TENS de alta frequência, após 60 a 90 minutos de estimulação. Utilizando o mesmo recurso, SLUKA et al., 1998, demonstraram a eficácia da aplicação de TENS na redução da hiperalgesia secundária observada após a injeção de kaolina e carragenina na articulação do joelho de ratos.

O emprego de corrente elétrica interferencial para o controle da dor justifica-se sobre os mesmos parâmetros que a estimulação por TENS. No entanto, uma vez aplicada, a corrente elétrica interferencial atinge estruturas mais profundas em virtude da frequência portadora (2000 - 4000 Hz) , utilizada para se obter a interferência, a partir da qual , origina-se a corrente modulada de baixa frequência, com duração de pulso semelhante às utilizadas na estimulação por TENS ( HOGENKAMP, 1988 ).

Estudos realizados por MAY et al., 1985, em carneiros, nos quais foram provocadas fraturas, eles demonstraram que o uso de corrente elétrica interferencial com frequência portadora de 4000 Hz, aplicada com eletrodos de superfície, colocados distantes da fratura, reduziram o edema pós traumático.

Em estudos realizados por FISH et al., 1992, demonstrou-se que após a utilização de corrente elétrica pulsada de alta voltagem, os volumes dos membros tratados e não tratados convergiram em 24 horas, após o encerramento do tratamento. Estes estudos não demonstraram a redução do edema que já estivesse formado, mas sim o retardo da formação do edema. Porém estes autores, trabalharam com um tipo de corrente que produz efeito polar ao longo do tempo de aplicação.

Como se pode notar na revisão acima, poucos são os trabalhos nos quais foi utilizada a corrente elétrica interferencial para redução de edema, sendo que praticamente não foram encontrados estudos que se utilizaram do modelo experimental animal do teste da formalina e da carragenina. Diante deste fato, sugere-se que novas pesquisas sejam realizadas, atendendo às necessidades clínicas do uso de eletroterapia, e que possam ser mais conclusivas diante de seus resultados.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. ANIMAIS

Para a realização deste trabalho foram utilizados 56 ratos machos, da raça Wistar, pesando entre 180 a 220g, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Campinas.

Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas (cinco por gaiola) contendo palha, em ambiente com controle de luminosidade (ciclos claro/escuro de 12 horas), sendo oferecidas alimentação e água, *ad libitum*. No dia da realização dos experimentos os animais foram transferidos do biotério para o laboratório de análises comportamentais uma hora antes do início. As sessões de teste foram realizadas durante a fase clara, entre 09:00 e 17:00 horas, em sala silenciosa e com a temperatura controlada de 25° C.

Os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com as diretrizes propostas pelo Comitê de Pesquisa e Ética da Associação Internacional para Estudo da Dor , ) em animais conscientes. Em particular, a duração dos experimentos foi a menor possível e o número de ratos usados foi



mantido ao mínimo necessário. No final dos experimentos os animais foram sacrificados por inalação de éter.

### 3.2. ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA

Para a aplicação da corrente elétrica interferencial, foi utilizado o ENDOPHASYS - I<sup>®</sup>, modelo ET 9702, fabricado pela KLD Biosistemas (FIGURA 1) e dois eletrodos de superfície foram conectados ao equipamento.

A programação da corrente elétrica interferencial seguiu os seguintes parâmetros para todos os grupos estimulados: frequência portadora de 4000 Hz (HOGENKAMP et al., 1988), amplitude modulada de frequência de 140 Hz, delta de frequência (espectro) de 70 Hz, introdução do espectro na relação de seis para seis segundos, intensidade de cinco miliamperes e o método bipolar para disposição dos eletrodos. Para aplicação da corrente elétrica, a região da coxa da pata traseira esquerda foi submetida a tricotomia, e dois eletrodos de superfície com gel condutor entre a superfície dos mesmos e a da pele do animal, foram fixados com esparadrapo poroso, na raiz da coxa e no dorso da pata, de modo que o local das injeções de formalina ou carragenina (Cg) se situasse entre eles (HOGENKAMP et al., 1988).

### 3.3. TESTE DA DOR ESPONTÂNEA

Um dos estímulos nociceptivos utilizados neste trabalho foi a injeção subcutânea de 50 µl de formalina 1%, que foi preparada a partir de uma solução de estoque de formaldeído 37%.

Para a realização das análises comportamentais, foi utilizada uma câmara de observação com três lados espelhados medindo 30x30x30 cm. Cada animal foi inicialmente colocado e mantido na câmara para a administração subcutânea (s.c.) na pata traseira esquerda da solução de formalina 1% (50 µl). A seguir o animal foi recolocado na câmara para um período de observação de 60 minutos e o número de vezes que o animal expressou a resposta comportamental nociceptiva caracterizada pela elevação rápida e intermitente da pata injetada ("flinching") (TAYLOR et al., 1995), foi quantificado através da utilização de um contador de células, em 12 blocos de cinco minutos. Os resultados obtidos durante os 60 minutos de observação foram divididos em fase I (0-15 minutos) e fase II (15-60 minutos), como descrito por WHEELER-ACETO et al., 1990 e DOAK & SAWYNOK, 1997.

### 3.4. TESTE DA HIPERALGESIA MECÂNICA

Para indução da hiperalgesia inflamatória, 100 µg de carragenina diluída em salina em um volume de 100 µl, foram injetados (s.c.) na região plantar da pata esquerda. O teste da hiperalgesia mecânica utilizado foi o Randall-Selitto modificado (FIGURA 2) segundo FERREIRA et al., 1978. Este teste consiste na aplicação de uma pressão constante de 20 mmHg na pata injetada, até o animal apresentar uma reação caracterizada por uma alteração de comportamento em relação à tentativa de escape, manifestando então uma retração da cabeça e das patas dianteiras, seguida de alteração da frequência respiratória e início de uma típica resposta de tremor muscular. A hiperalgesia foi avaliada pela latência (em segundos), decorrida entre a aplicação do estímulo (pressão) e a manifestação de tal comportamento. Os testes da hiperalgesia foram realizados antes da injeção de carragenina e na primeira, segunda e terceira hora após a injeção da mesma. Os tempos escolhidos para a avaliação da hiperalgesia basearam-se no fato da máxima resposta inflamatória induzida pela carragenina, ocorrer três horas após sua injeção (s.c.) (ESCHALIER ET AL., 1989).

O cálculo da hiperalgesia foi feito extraíndo-se o valor da latência do comportamento (em segundos) observado em cada tempo, medido após o estímulo nociceptivo (injeção de carragenina), do valor da latência do comportamento observado sem o estímulo nociceptivo (zero hora), ou seja, a hiperalgesia foi expressa pelo delta hiperalgesia entre a zero hora e as demais horas subseqüentes a injeção (s.c.) da carragenina.

### 3.5. TESTE DO EDEMA

O edema foi avaliado após a injeção (s.c.) de carragenina (100 $\mu$ g), na pata de ratos , através da realização de medidas do volume da pata em um pletismômetro (FIGURA 3). Para isso a pata do animal foi imersa num recipiente com água, e o volume de água deslocado foi medido eletronicamente. O volume da pata de cada animal foi calculado pela média de três leituras consecutivas, realizadas antes da injeção (s.c.) de carragenina e na primeira, segunda e terceira hora após a injeção da mesma. Os tempos escolhidos para a avaliação do edema basearam-se no fato da máxima resposta

inflamatória induzida pela carragenina ocorrer três horas após sua injeção (s.c.) (FERREIRA & LORENZETTI, 1994).

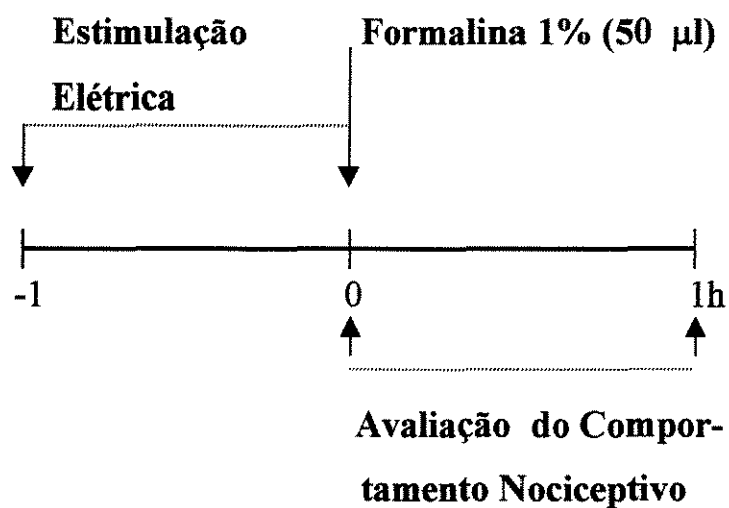
O cálculo do edema foi feito extraindo-se o valor do volume da pata (ml) medido em diferentes tempos após o tratamento (injeção de Cg), do volume da pata (ml) medido antes da injeção de Cg (zero hora), ou seja, o edema foi expresso pelo delta volume entre a zero hora e as demais horas subsequentes a injeção (s.c.) da Cg.

### 3.6. PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS

#### *3.6.1. APLICAÇÃO DA CORRENTE ELÉTRICA INTERFERENCIAL NO TESTE DA DOR ESPONTÂNEA*

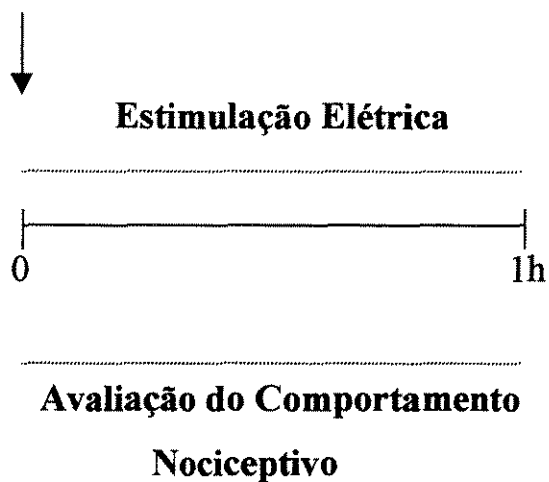
O efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre a resposta comportamental nociceptiva induzida pela injeção (s.c.) de formalina 1% (50µl), foi avaliado em diferentes grupos experimentais. Para isso a corrente elétrica interferencial foi aplicada durante um período de 60 minutos antes (Grupo pré-estimulado - ESQUEMA 1) e após (Grupo pós-estimulado - ESQUEMA 2) a injeção (s.c.) de formalina. Um outro grupo de animais foi

submetido às mesmas condições experimentais exceto pelo fato de que a corrente elétrica interferencial não foi aplicada (Grupo não estimulado - ESQUEMA 3).



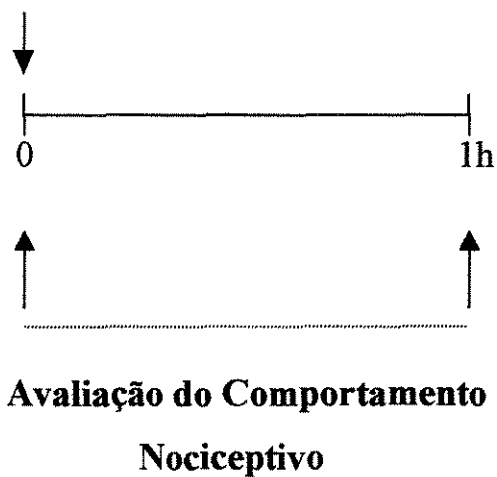
**ESQUEMA 1** - Protocolo experimental utilizado no Grupo pré-estimulado do teste da formalina.

**Formalina 1% (50  $\mu$ l)**



**ESQUEMA 2** - Protocolo experimental do teste da formalina utilizado no Grupo pós-estimulado.

**Formalina 1% (50  $\mu$ l)**



**ESQUEMA 3** - Protocolo experimental utilizado no teste da formalina do Grupo não estimulado.

### 3.6.2. APLICAÇÃO DA CORRENTE ELÉTRICA INTERFERENCIAL NO TESTE DA HIPERALGESIA MECÂNICA

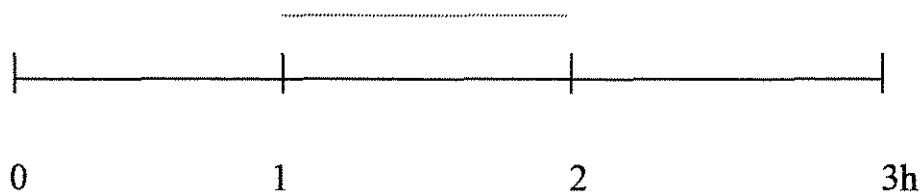
Para verificar o efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre a hiperalgesia, foram realizados dois grupos experimentais. Em um deles a corrente elétrica interferencial foi aplicada durante um período de 60 minutos, uma hora após a injeção (s.c.) de Cg (ESQUEMA 4). O outro grupo de animais foi submetido às mesmas condições experimentais exceto pelo fato de que a corrente elétrica interferencial não foi aplicada.

**Cg (100  $\mu$ g / 100  $\mu$ l)**



**Estimulação**

**Elétrica**



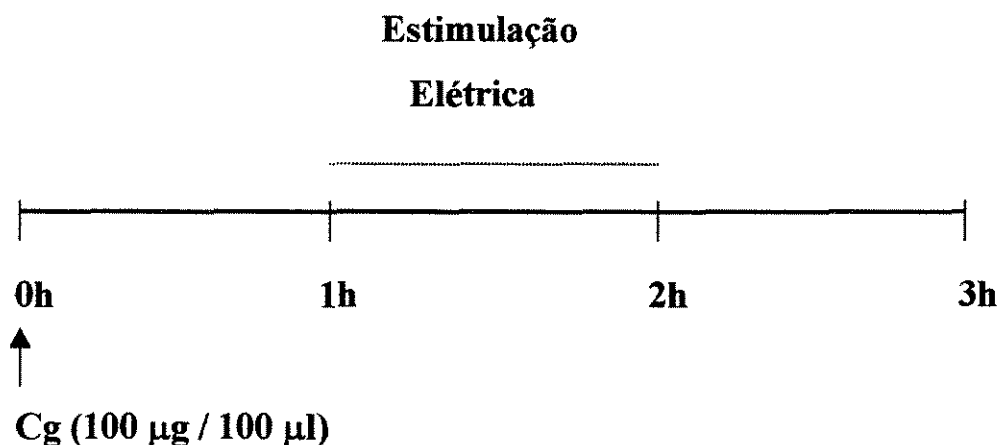
**ESQUEMA 4** - Protocolo experimental utilizado para avaliação do efeito da estimulação elétrica na hiperalgesia mecânica antes da injeção (s.c.) de carragenina (0 hora) e 1, 2, e 3 horas após a injeção da mesma.



### 3.6.3. APLICAÇÃO DA CORRENTE ELÉTRICA INTERFERENCIAL NO TESTE DO EDEMA

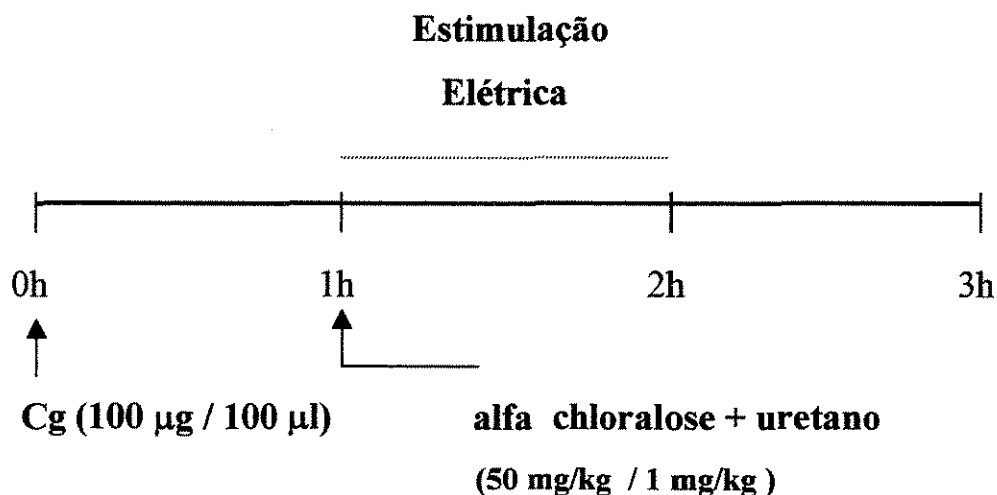
Para verificar o efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o edema foram realizados inicialmente dois grupos experimentais. Em um deles a corrente elétrica interferencial foi aplicada

durante um período de 60 minutos, uma hora após a injeção (s.c.) de carragenina (ESQUEMA 5). O outro grupo experimental foi submetido às mesmas condições experimentais exceto pelo fato de que a corrente elétrica interferencial não foi aplicada.



**ESQUEMA 5** - Protocolo experimental utilizado para avaliação do edema. As medidas do edema foram realizadas antes da injeção (s.c.) de Cg (0 hora) e 1, 2 e 3 horas após a injeção da mesma.

Em um grupo experimental adicional, verificou-se o efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o edema em animais anestesiados. Para isso foram adotados os mesmos procedimentos experimentais anteriormente descritos, exceto pelo fato de que os animais foram anestesiados, via intraperitonal (i.p.), com uma mistura de alfa-chloralose (50 mg/kg de peso) e uretano (1mg/kg de peso), imediatamente antes de serem submetidos à estimulação elétrica, ou seja, uma hora após a injeção (s.c.) de Cg (ESQUEMA 6).



**ESQUEMA 6** - Protocolo experimental utilizado para avaliação do edema em animais anestesiados. As medidas do edema foram realizadas antes da injeção (s.c.) de Cg (0 hora) e 1, 2 e 3 horas após a injeção da mesma.

### 3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram submetidos à análise de variância pelo teste ANOVA e para as comparações múltiplas o teste a posterior de TUKEY foi aplicado. Quando apropriado o teste-t foi utilizado. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média e o nível de significância de 0,05 foi estabelecido. Para realização dos cálculos estatísticos foi utilizado o programa Jandel Scientific composto pelo Sigma Stat e Sigma Plot.

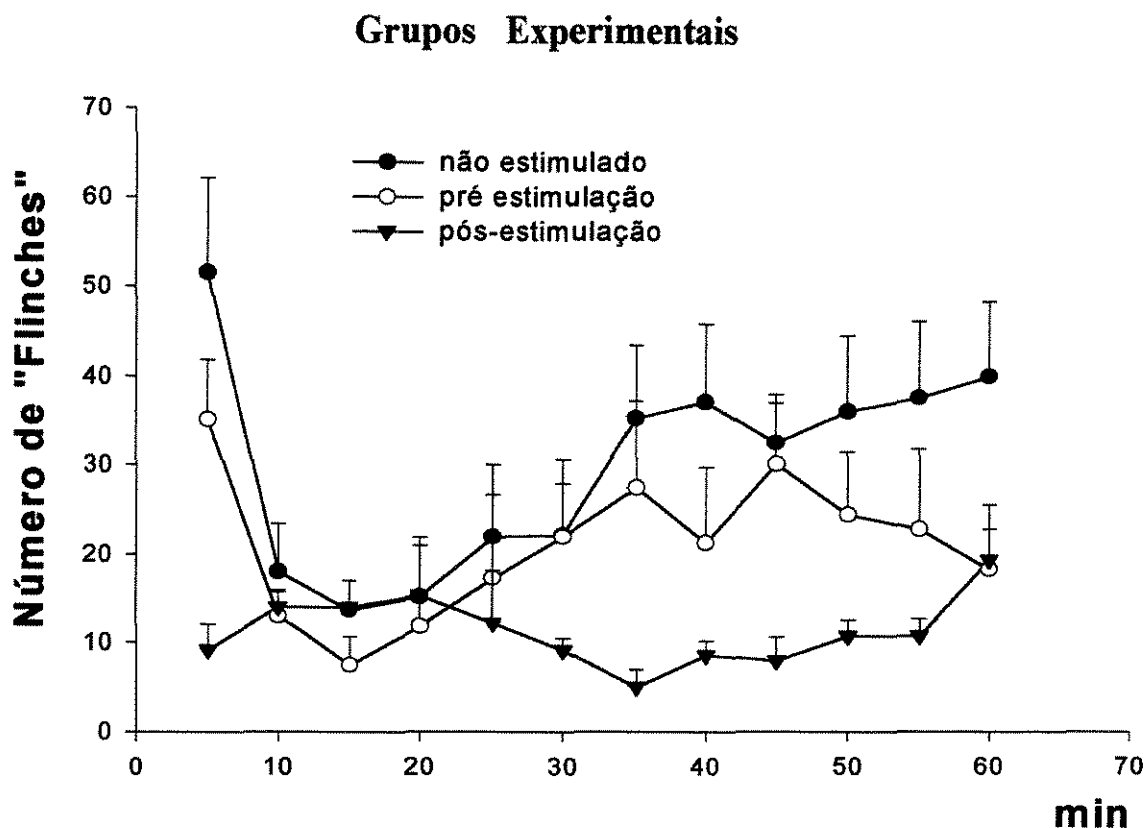
#### **4. RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

### 4.1. EFEITO DA APLICAÇÃO DA CORRENTE ELÉTRICA INTERFERENCIAL SOBRE O COMPORTAMENTO NOCICEPTIVO INDUZIDO PELA INJEÇÃO (S.C.) DE FORMALINA NA PATA DE RATOS.

A injeção (s.c.) de formalina (1%, 50  $\mu$ l) na pata traseira esquerda de ratos, produziu uma resposta comportamental nociceptiva bifásica, caracterizada pelo ato de levantar de forma rápida e intermitente a pata injetada ("flinches").

A aplicação da corrente elétrica interferencial durante o período de 60 minutos tanto antes como após a injeção (s.c.) de formalina reduziu o comportamento nociceptivo induzido pela mesma em ambas as fases do teste (GRÁFICO 1). No entanto, tal redução foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ , teste de Tukey) apenas quando a corrente elétrica interferencial foi aplicada durante os 60 minutos posteriores à injeção (s.c.) de formalina (GRÁFICO 2, TABELA 1).

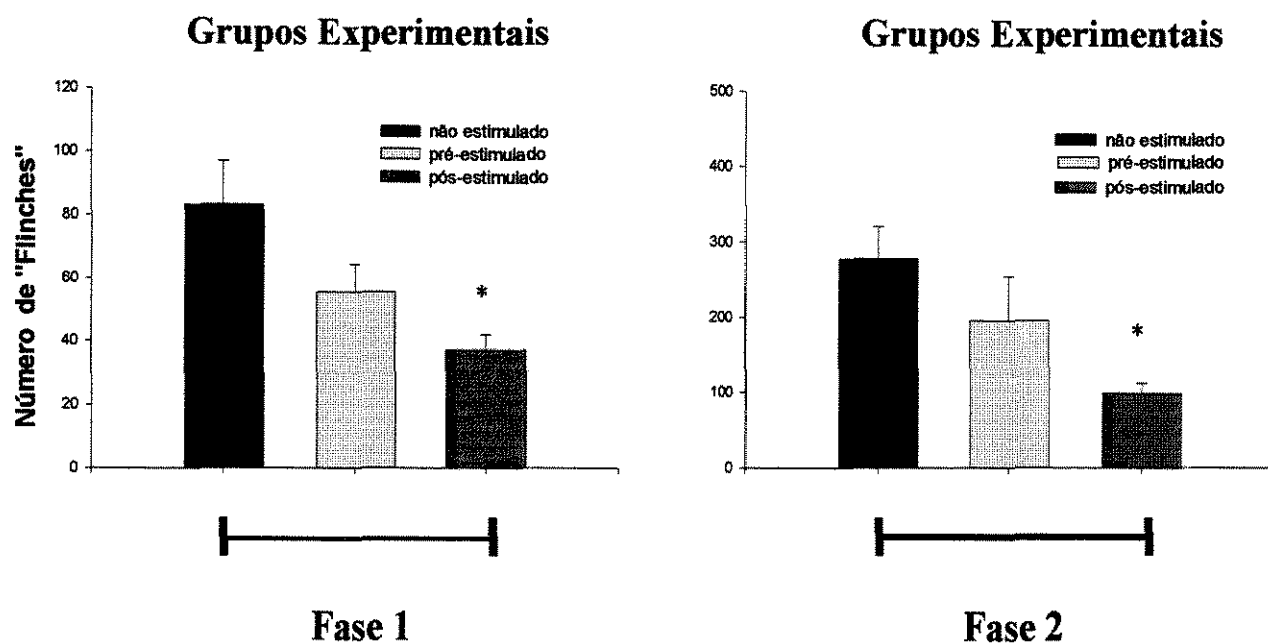


**GRÁFICO 1** - Evolução temporal da resposta comportamental nociceptiva (flinches) dos animais submetidos a aplicação da corrente elétrica interferencial por um período de 60 min antes ( o grupo pré-estimulado) ou após ( ▼ grupo pós- estimulado) a administração (s.c.) de formalina e dos animais submetidos às mesmas condições experimentais dos anteriores com exceção da estimulação elétrica ( ● grupo não estimulado). Cada ponto representa a média do número de "flinches" de cada bloco de 5 min. A barra vertical sobre cada símbolo representa o erro padrão da média.

**TABELA 1** - Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o comportamento nociceptivo ("**flinches**") das duas fases do teste da formalina. Os valores apresentados representam a média  $\pm$  erro padrão da média da soma do comportamento nociceptivo dos 15 min iniciais (Fase 1) e os 45 min finais (Fase 2) do teste da formalina. Valores entre parênteses ( ) indicam o número de animais em cada grupo.

<b>FASES DO TESTE DA FORMALINA</b>		
<b>GRUPOS EXPERIMENTAIS</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Não estimulado</b> (n=9)	83,22 $\pm$ 13,71	278,44 $\pm$ 42,24
<b>Pré-estimulado</b> (n=6)	55,67 $\pm$ 8,80	195,83 $\pm$ 59,12
<b>Pós-estimulado</b> (n=5)	37,20 $\pm$ 4,91*	99,40 $\pm$ 13,52*

\*  $p < 0,05$  (teste de Tukey), indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo não estimulado.

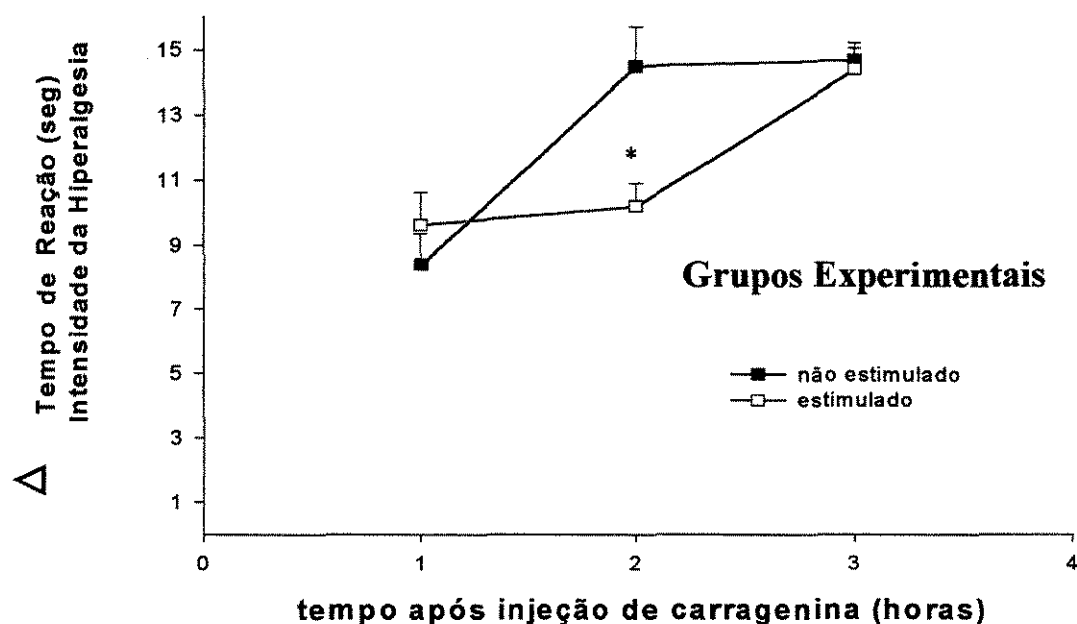


**GRÁFICO 2** - Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o comportamento nociceptivo nas duas fases do teste da formalina. Cada coluna representa a média da soma do comportamento nociceptivo ("flinches") dos 15 min iniciais (Fase 1) e dos 45 min finais (Fase 2) do teste da formalina. A barra vertical sobre cada coluna representa o erro padrão da média. \* $p < 0,05$ , (teste de Tukey) indica uma redução significativa do número de flinches em relação ao do grupo não estimulado).

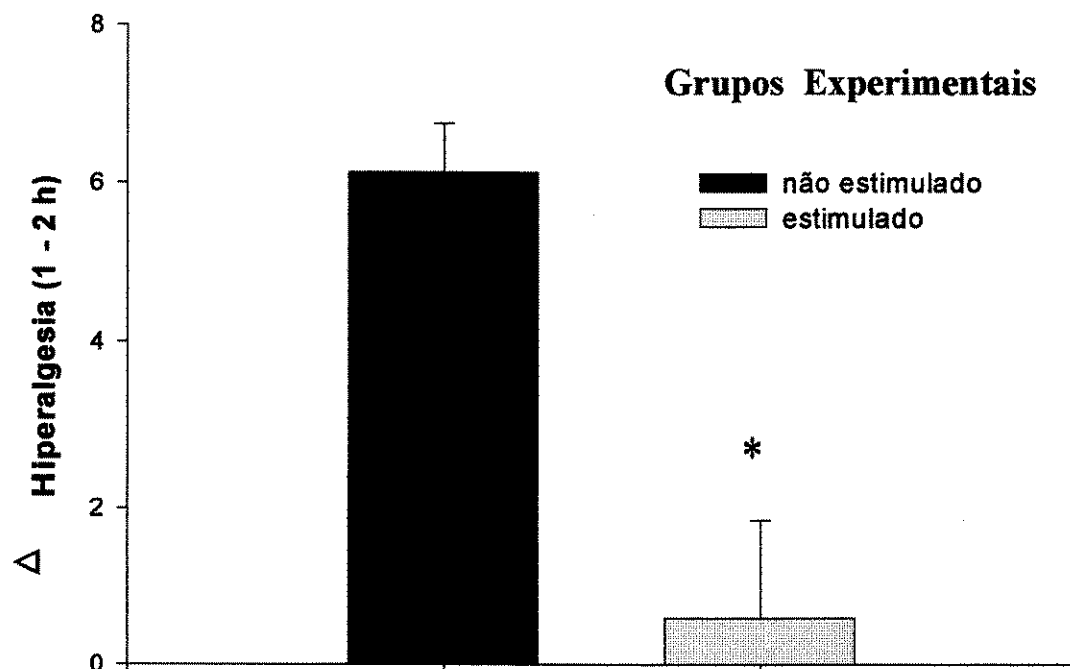


#### 4.2. EFEITO DA APLICAÇÃO DA CORRENTE ELÉTRICA INTERFERENCIAL SOBRE A HIPERALGESIA INDUZIDA PELA INJEÇÃO (S.C.) DE CARRAGENINA NA PATA DE RATOS.

A aplicação da corrente elétrica interferencial durante o período de 60 minutos, uma hora após a injeção (s.c.) de carragenina na pata de ratos impediu, significativamente, o aumento ( $p < 0,05$ , teste t) da hiperalgesia observada duas horas mas não três horas após a injeção (s.c.) de carragenina (GRÁFICOS 3 e 4, TABELA 2).



**GRÁFICO 3** - Evolução temporal da resposta hiperalгésica (seg), dos animais submetidos a aplicação da corrente elétrica interferencial por um período de 60 min, 1h após a injeção (s.c.) de carragenina ( □ grupo estimulado ) e dos animais submetidos às mesmas condições experimentais dos anteriores com exceção da estimulação elétrica ( ■ grupo não estimulado). Cada ponto representa a média do  $\Delta$  hiperалgesia entre a zero hora e as demais horas subseqüentes a injeção (s.c.) de carragenina. A barra vertical sobre cada símbolo representa o erro padrão da média. \* $p < 0,05$ , (teste t) indica uma diferença significativa em relação ao grupo não estimulado.



**GRÁFICO 4** - Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o desenvolvimento da resposta hiperalgésica induzida pela injeção (s.c.) de carragenina. Cada coluna representa a diferença entre as médias da resposta hiperalgésica da 1ª e 2ª h posterior à injeção (s.c.) de carragenina. A barra vertical sobre cada coluna indica o erro padrão da média. \* $p < 0,05$ , (teste t) indica uma diferença significativa em relação ao grupo não estimulado.

**TABELA 2** - Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o desenvolvimento da resposta hiperalgésica induzida pela injeção de carragenina (s.c.). Os valores apresentados representam a diferença entre as médias  $\pm$  erro padrão da média das respostas hiperalgésicas entre a 1ª e 2ª h posterior à injeção (s.c.) de carragenina. Valores entre parênteses ( ) indicam o número de ratos em cada grupo.

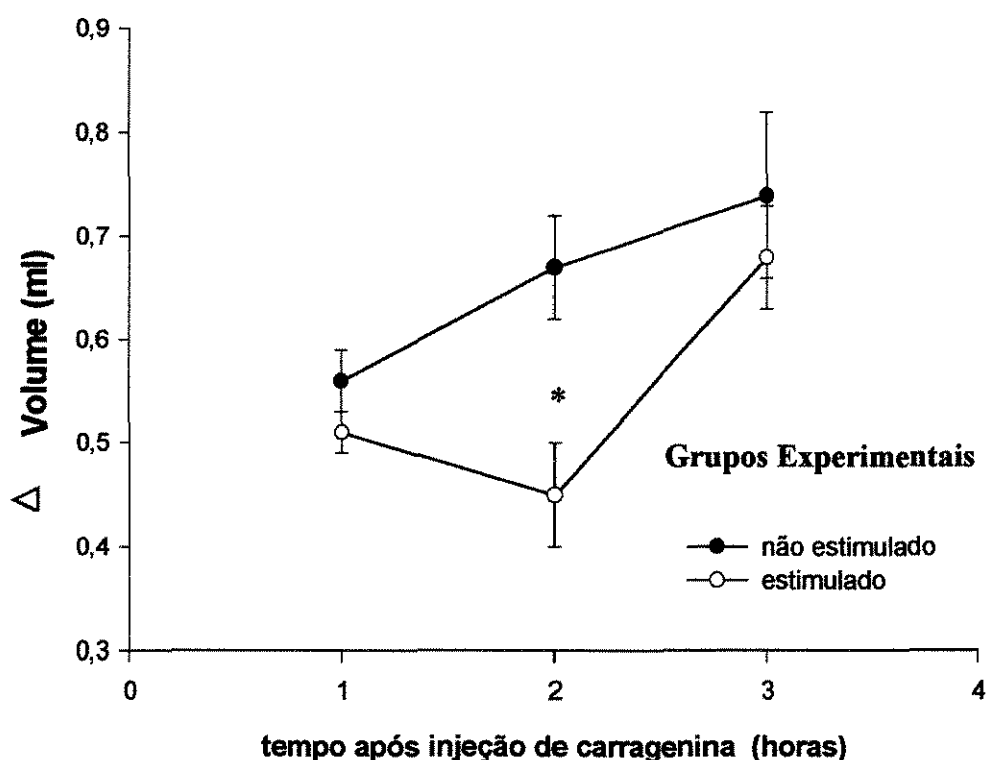
<b>GRUPOS EXPERIMENTAIS</b>	<b>Desenvolvimento da resposta (seg) hiperalgésica entre 1ª h - 2ª h</b>
<b>Não estimulado</b> (n=6)	6,13 $\pm$ 0,62
<b>Estimulado</b> (n=6)	0,58 $\pm$ 1,24*

\* $p < 0,05$ , (teste t), indica uma diferença significativa em relação ao grupo não estimulado.

#### 4.3. EFEITO DA APLICAÇÃO DA CORRENTE ELÉTRICA INTERFERENCIAL SOBRE O EDEMA INDUZIDO PELA INJEÇÃO (S.C.) DE CARRAGENINA NA PATA DE RATOS NÃO ANESTESIADOS.

A aplicação da corrente elétrica interferencial durante o período de 60 minutos, uma hora após a injeção (s.c.) de carragenina na pata de ratos, impediu, significativamente, ( $p < 0,05$ , teste t) o aumento do edema observado 2 horas mas não 3 horas após a injeção (s.c.) de carragenina (GRÁFICO 5 ).

### Animais Não Anestesiados



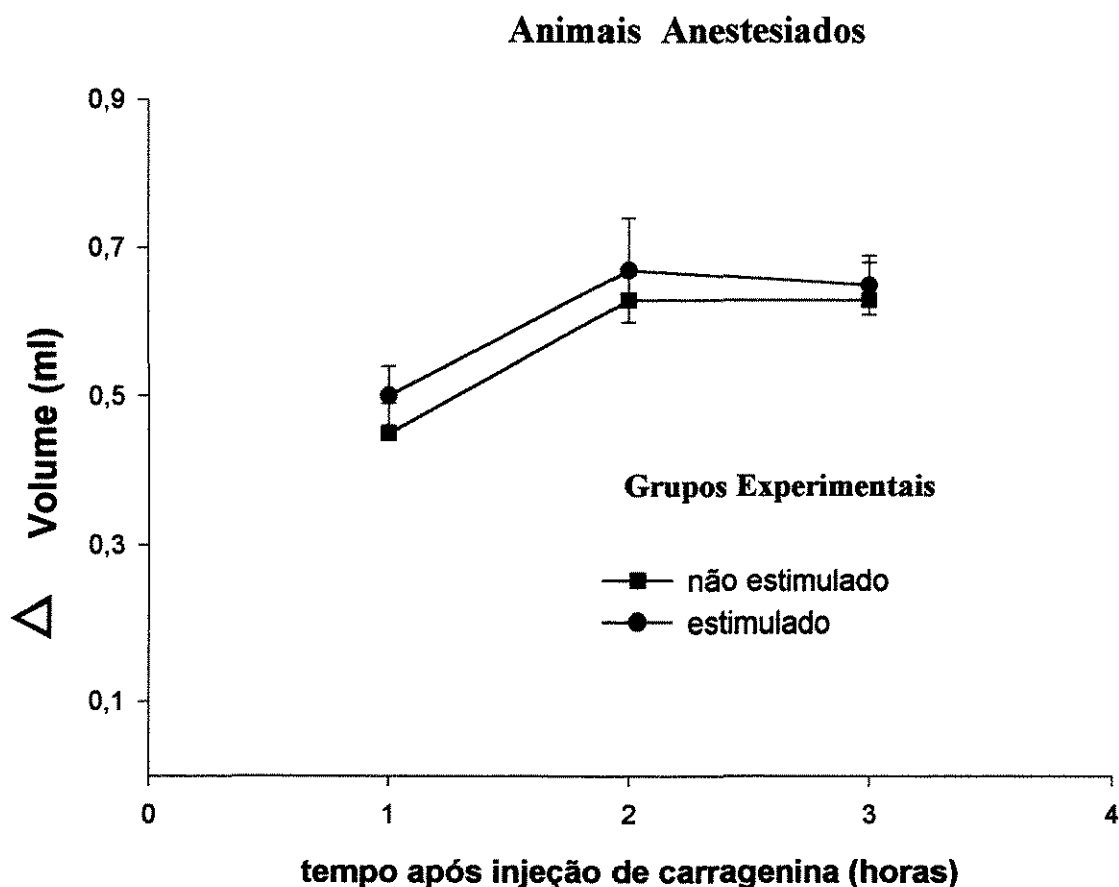
**GRÁFICO 5** - Evolução temporal do edema na pata (ml), dos animais submetidos a aplicação da corrente elétrica interferencial por um período de 60 min, 1h após a injeção (s.c.) de carragenina ( ○ grupo estimulado ) e dos animais submetidos às mesmas condições experimentais dos anteriores com exceção da estimulação elétrica ( ● grupo não estimulado). Cada ponto representa a média do  $\Delta$  edema entre a zero hora e as demais horas subsequentes a injeção (s.c.) de carragenina. A barra vertical sobre cada símbolo representa o erro padrão da média. \* $p < 0,05$ , (teste t) indica uma diferença significativa em relação ao grupo não estimulado.

#### 4.4. EFEITO DA APLICAÇÃO DA CORRENTE ELÉTRICA INTERFERENCIAL SOBRE O EDEMA INDUZIDO PELA INJEÇÃO (S.C.) DE CARRAGENINA NA PATA DE RATOS ANESTESIADOS.

Considerando que a aplicação da corrente elétrica interferencial reduziu a hiperalgesia e o aumento do edema, nessa etapa do trabalho, testamos em animais anestesiados, a hipótese de que com a redução da hiperalgesia os animais se movimentaram mais que os animais hiperalgésicos (não estimulados) favorecendo dessa forma a redução no processo de formação do edema.

Como observado (GRÁFICOS 6 e 7 ) a aplicação da corrente elétrica interferencial durante o período de 60 minutos, uma hora após a injeção (s.c.) de carragenina na pata de ratos anestesiados com uma mistura de alfa chloralose e uretano, não impediu, significativamente, ( $p < 0,05$ , teste t) o aumento do edema induzido pela carragenina. Esse resultado demonstra que a aplicação da corrente elétrica interferencial não atua diretamente no processo de formação do edema e sugere que a redução do mesmo, parece ter sido na

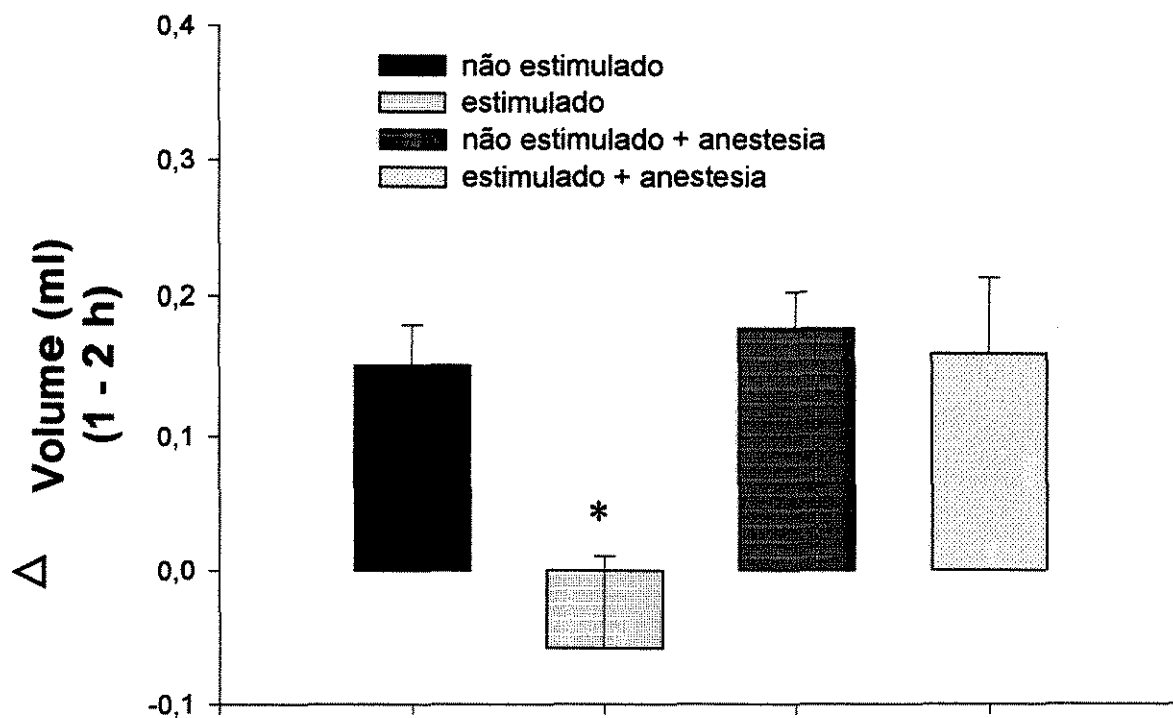
verdade, secundária à liberação da movimentação do animal causada pela redução da hiperalgesia.



**GRÁFICO 6** - Evolução temporal do edema da pata (ml), dos animais anestesiados submetidos a aplicação da corrente elétrica interferencial por um período de 60 min, 1h após a injeção (s.c.) de carragenina ( ● grupo estimulado ) e dos animais submetidos às mesmas condições experimentais dos anteriores com exceção da estimulação elétrica ( ■ grupo não estimulado ). Cada ponto representa a média do  $\Delta$  edema entre a zero hora e as demais horas subseqüentes a injeção (s.c.) de carragenina. A barra vertical sobre cada símbolo representa o erro padrão da média ( $p > 0,05$ , teste t).



### Grupos Experimentais



**GRÁFICO 7** - Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o edema induzido pela injeção (s.c.) de carragenina . Cada coluna representa a diferença entre as médias do edema da 1ª h e a 2ª h posterior à injeção de carragenina (s.c.). A barra vertical sobre cada coluna indica o erro padrão da média. \* $p < 0,05$ , (teste de Tukey) indica uma diferença significativa em relação aos demais grupos.

**TABELA 3** – Efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial sobre o edema da pata induzido pela injeção (s.c.) de carragenina na pata de ratos anestesiados ou não anestesiados. Os valores apresentados representam a diferença entre as médias  $\pm$  erro padrão da média do edema da 1ª h e 2ª h posterior à injeção de carragenina (s.c.). Valores entre parênteses ( ) indicam o número de ratos em cada grupo.

<b>GRUPOS EXPERIMENTAIS</b>	<b>Desenvolvimento do Edema (ml) entre 1ª h - 2ª h</b>
<b>Não estimulado sem anestesia</b> (n=6)	0,15 $\pm$ 0,02
<b>Estimulado sem anestesia</b> (n=6)	-0,05 $\pm$ 0,06 *
<b>Não estimulado com anestesia</b> (n=6)	0,18 $\pm$ 0,01
<b>Estimulado com anestesia</b> (n=7)	0,16 $\pm$ 0,05

\*  $p < 0,05$ , (teste de Tukey), indica diferença estatisticamente significativa quando comparado com os demais grupos.



## 5. DISCUSSÃO

Os dados obtidos neste trabalho demonstraram que a aplicação da corrente elétrica interferencial foi eficaz na redução da hiperalgesia inflamatória induzida experimentalmente pela injeção (s.c.) de formalina ou carragenina.

De acordo com os trabalhos que utilizam o teste da formalina como modelo experimental de dor (DUBUISSON & DENNIS, 1977) a injeção (s.c.) de formalina produziu uma resposta comportamental nociceptiva bifásica caracterizada pelo ato de levantar de forma rápida e intermitente a pata injetada. Tal resposta foi significativamente reduzida pela aplicação da corrente elétrica durante 60 min após a injeção (s.c.) de formalina (GRÁFICO 1 e 2). Tais resultados sugerem que a aplicação da corrente elétrica interferencial foi eficaz na redução da resposta dolorosa apenas o período de sua aplicação.

Resultados semelhantes foram observados após a administração (s.c.) da carragenina no teste da hiperalgesia mecânica. Apesar da aplicação da corrente elétrica interferencial ter impedido o aumento da hiperalgesia

(GRÁFICO 3) ela apresentou-se semelhante à do grupo de animais que não recebeu o tratamento elétrico uma hora após a interrupção do mesmo.

Tais resultados estão de acordo com a idéia de que a estimulação de fibras aferentes mielinizadas do tipo A beta que conduzem a informação tátil ao sistema nervoso central apresentam um efeito inibitório significativo sobre os sinais nociceptivos provenientes da mesma região (MELZACK & WALL, 1965; LEE et al., 1985), e poderia explicar o fato da aplicação da corrente elétrica interferencial não ter apresentado efeito prolongado significativo após sua interrupção. Resultados semelhantes foram obtidos por DANZIGER et al., 1998, que demonstraram que a aplicação do TENS (100Hz, 2mA) reduz a resposta reflexa nociceptiva do bíceps femural em indivíduos normais, induzida pela estimulação elétrica do nervo sural apenas durante o período de aplicação da corrente elétrica.

No entanto, não podemos descartar o fato da aplicação da corrente elétrica interferencial ter reduzido, mesmo que modestamente, o comportamento nociceptivo induzido pela formalina quando aplicada durante os 60 min anteriores a administração (s.c.) da formalina. Isso sugere que a aplicação da corrente elétrica interferencial apresentou um pequeno efeito prolongado. Autores como SLUKA et al., 1998, demonstraram que a

aplicação do TENS (100Hz) durante um período de 20 min, 4h após a indução da hiperalgesia por carragenina ou kaolina, reduz a hiperalgesia em resposta a aplicação de um estímulo térmico imediatamente após e 4, 8 e 20 horas após a aplicação da corrente elétrica.

Por outro lado, é provável que o efeito prolongado da estimulação elétrica observado neste trabalho seja de curta duração, uma vez que uma hora após a interrupção da mesma, a hiperalgesia mecânica apresentou-se semelhante à do grupo não estimulado (GRÁFICO 3). Além disso, a redução da segunda fase do teste da formalina poderia ser decorrente da redução da primeira fase. Isso faz sentido, considerando que inúmeros trabalhos na literatura (CODERRE et al., 1990) sugerem que a segunda fase do teste da formalina é mediada, pelo menos parcialmente, pelo mecanismo de sensibilização central.

No entanto, independente do período de duração desse efeito prolongado anteriormente discutido, é possível que o tratamento elétrico utilizado no presente trabalho, promova a liberação de substâncias endógenas analgésicas, como os peptídeos opióides endógenos por exemplo. Embora outros estudos sejam necessários para comprovar essa possibilidade, tem sido demonstrado na literatura que a aplicação de TENS de alta frequência aumenta

os níveis de beta endorfina na circulação sanguínea (HUGHES et al., 1984) e de dinorfina A no fluído cérebro espinhal (HAN et al., 1991).

Embora o tipo de corrente elétrica utilizada no presente trabalho difira da utilizada nos anteriores a duração do pulso e a frequência de estimulação da corrente elétrica interferencial foi semelhante às utilizadas nos mesmos. Assim sendo, uma possível ativação do sistema opióide endógeno pela aplicação da corrente elétrica interferencial poderia estar contribuindo com a redução da resposta nociceptiva induzida pela formalina. Caso isso se comprove experimentalmente é possível que quando aplicada repetitivamente, a corrente elétrica interferencial promova uma redução prolongada mais significativa da resposta nociceptiva.

Um outro aspecto que deve ser enfatizado, é que ao contrário do TENS, a corrente elétrica interferencial atua sobre estruturas mais profundas (HOGENKAMP, 1986). Assim sendo, no caso de dor ou hiperalgesia superficial como as estudadas neste trabalho, é possível que a aplicação do TENS apresentasse melhores resultados.

Os resultados deste trabalho também demonstram que a aplicação da corrente elétrica interferencial impediu o aumento da hiperalgesia já instalada (GRÁFICO 3) sem interferir aparentemente no mecanismo de indução da

hiperalgesia pela carragenina, pois uma hora após a interrupção da estimulação elétrica não foi observada nenhuma diferença na resposta hiperalgésica dos animais submetidos ao tratamento eletroterápico quando comparada com a dos animais não tratados.

De qualquer forma, a grande vantagem do tratamento eletroterápico utilizado sobre a utilização dos analgésicos no controle da dor é que ele apresenta efeito imediato (GRÁFICO 1) e é desprovido de qualquer efeito colateral.

Os resultados do presente trabalho demonstraram também que a aplicação da corrente elétrica interferencial durante 60 min, uma hora após a injeção (s.c.) de carragenina reduziu significativamente o desenvolvimento do edema avaliado imediatamente após a aplicação da corrente elétrica (GRÁFICOS 5 e 7).

Vale a pena ressaltar que pelo que pudemos constatar na literatura o presente trabalho parece demonstrar pela primeira vez o efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial na redução da formação do edema inflamatório.

É conhecido que quando o tratamento eletroterápico atinge o limiar motor promovendo contração muscular, o efeito do bombeamento muscular, pode ativar a drenagem linfática e conseqüentemente reduzir o edema,



inclusive a estimulação elétrica no nível motor tem sido utilizada no controle de edema crônico ou pós traumático (DORAN et al., 1970).

Considerando que a estimulação elétrica aplicada neste estudo foi abaixo do limiar motor, o provável efeito de bombeamento muscular provocado pela estimulação deve ser desconsiderado.

Ao contrário do observado no caso da hiperalgesia (GRÁFICO 3), uma hora após a interrupção da aplicação da corrente elétrica interferencial, o edema apresentou-se semelhante ao dos animais que não receberam a aplicação da corrente elétrica (GRÁFICO 5). Isso demonstra que a recuperação do edema foi mais lenta do que a da hiperalgesia sugerindo que a aplicação da corrente elétrica interferencial parece ter interferido no processo responsável pela formação do edema.

Com relação aos fenômenos vasculares que ocorrem durante a inflamação, é sabido que a primeira resposta dos tecidos à agressão é uma vasoconstrição transitória da arteríoloas seguida de vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo local. Assim sendo, o aumento do fluxo sanguíneo nos vasos dilatados pode promover um aumento na pressão hidrostática suficiente para determinar a exsudação de líquido no meio extra celular. Na seqüência, o aumento da permeabilidade vascular permite o extravasamento de fluídos e

proteínas plasmáticas pelo endotélio vascular caracterizando a formação do exsudado inflamatório (POBER & COTRAN, 1990). Sabe-se que em todos os tipos de inflamação, o exsudado é removido da área comprometida pelos vasos linfáticos. No entanto, toda vez que a formação do exsudado ultrapassa a capacidade dos linfáticos de removê-lo, ocorre a formação do edema (CASLEY-SMITH, 1985).

Também é sabido que qualquer fator externo que comprima os vasos linfáticos, causa bombeamento dos mesmos, inclusive o papel da contração muscular no auxílio da drenagem vascular e linfática é muito bem documentado na literatura (DORAN et al., 1970).

Existem vários relatos na literatura de que a dor limita o movimento (BONICA, 1985). Considerando que a administração (s.c.) de carragenina produz hiperalgesia, é possível que ela limite a movimentação do animal com o objetivo de evitar a manifestação da resposta dolorosa. Assim sendo, considerando que a aplicação da corrente elétrica interferencial bloqueou o desenvolvimento da hiperalgesia, é possível que em decorrência disso, os animais tenham se movimentado livremente estimulando dessa forma o retorno linfático e reduzindo conseqüentemente o edema.

Para testar essa hipótese, o efeito da aplicação da corrente elétrica interferencial foi avaliado seguindo o mesmo protocolo experimental anteriormente descrito, só que desta vez em animais que não puderam se movimentar em decorrência de terem sido submetidos a anestesia geral através da administração intraperitoneal de uma mistura anestésica constituída por uretano e alfa cloralose, antes do tratamento eletroterápico.

Curiosamente, os resultados demonstraram que a aplicação da corrente elétrica interferencial nos animais anestesiados não interferiu significativamente no processo de formação do edema (GRÁFICOS 6 e 7). Tais resultados comprovam a hipótese anteriormente levantada de que o retardo no processo de desenvolvimento do edema observado após a aplicação da corrente elétrica interferencial foi secundário à redução da hiperalgesia e decorrente, na verdade, da livre movimentação do animal sem dor e da conseqüente estimulação do retorno linfático.



## 6. CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho demonstram que a aplicação de corrente elétrica interferencial corresponde a um método eficaz no controle da dor e da hiperalgesia inflamatória.

Os resultados indicam que a corrente elétrica interferencial, uma vez aplicada, apresenta efeito imediato na redução da resposta dolorosa, e que uma única aplicação da mesma, reduz a dor e impede o desenvolvimento da hiperalgesia principalmente durante o período de aplicação.

Em adição, os dados demonstram que a corrente elétrica interferencial reduz significativamente o delta edema, imediatamente após a interrupção da aplicação da corrente. E finalmente, que tal redução é secundária ao bloqueio no processo de aumento da hiperalgesia e não corresponde a um efeito direto do tratamento eletroterápico sobre o mecanismo de formação do edema.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

1. ADEL, R.V.den & LUYKX, R.H.J. In \_\_\_\_\_. **Electroterapia de frecuencia baja y media**. 1<sup>st</sup> print, Delft, p. 765, 1991.
2. BASBAUM, A.I. & FIELDS, H.L. Endogenous pain control systems: brain stem spinal pathways and endorphin circuitry. **Ann.Rev.Neurosci.**, 7:309-38, 1984.
3. BAYINDIR, O. et al. Use of transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in the Control of Postoperative Chest Pain After Cardiac Surgery. **Journal of Cardiothoracic and Cascular Anesthesia**. 5(6): 589-591, 1991.
4. BENEDETTI, F. et al. Control of Postoperative Pain by Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation After Thoracic Operations. **Ann. Thorac. Surg.**, 63:773-6, 1997.

---

\* De acordo com a NBR 6023: Referências Bibliográficas, de 1989, da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT.

5. BLOEDEL, J.R. The substrate for integration in the central pain pathways. **Clin. Neurosurg.**, 16:194-228, 1976.
6. BONICA, J.J. **Biology, pathophysiology and treatment of acute pain.**  
In \_\_\_\_\_. Grune & Stratton, Orlando, v.5, p.1-32, 1985.
7. CASLEY-SMITH, J.R. The structure of normal small lymphatics. **Quart. J. exp. Physiol.** 46: 101-106, 1985.
8. CODERRE, T.J. et al. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. **Brain Res.**, 535: 155-158, 1990.
9. COSGROVE, K.A. et al. The electrical effect of two commonly used clinical stimulators on traumatic edema in rats. **Phys. Ther.**, 72:227-233, 1992.
10. COTRAN, R.S. Endothelial cells. In \_\_\_\_\_. **Textbook of Rheumatology.** 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co, pp. 327-336, 1993.



11. DANZIGER, N. et al. Depressive effects of segmental and heterotopic application of transcutaneous electrical nerve stimulation and piezo-electric current on lower limb nociceptive flexion reflex in human subjects. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, 79(2). 191-200, 1998.
12. DENIS, S.G. & MELZACK, R. Pain-signalling systems in the dorsal and ventral spinal cord. **Pain**.4:97-132, 1977.
13. DOAK, G.J. & SAWYNOK, J. Formalin-induced nociceptive behavior and edema: involvement of multiple peripheral 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. **Neuroscience**. 80(3): 939-949, 1997.
14. DORAN, F.S.A. et al. A clinical trial designed to test the relative value of two simple methods of reducing the risk of venous stasis in the lower limbs during surgical operations, the danger of thrombosis and a subsequent pulmonary embolism, with a survey of the problem. **Br. J. Surg.**, 57: 20-30, 1970.

15. DUBNER, R.& BENETT, G.J. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. **Ann. Rev. Neurosci.**, 6:381-418, 1983.
16. DUBUISSON, D. & DENNIS, S.G. The formalin test: a quantitative study pf the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats end cats. **Pain.** 4(2): 161-174, 1977.
17. ERNEST, M. & LEE, M.H.W. Sympathetic vasomotor changes induced by manual and electrical acupunture of the hoku point visualized thermography. **Pain.** 21:25-33, 1985.
18. ESCHALIER, A. et al. Influence of a specific 5-HT 3 antagonist on carrageenan-induced hyperalgesia in rats. **Pain.** 36: 249-255, 1989.
19. FERREIRA, S.H. & LORENZETTI, B.B. Glutamate spinal retrograde sensitization of primary sensory neurons associated with nociception. **Neuropharmacol.**, 33(11): 1479-1485, 1994.

20. GUILBAUD, G. et al. Experimental data related to nociception and pain at the supraspinal level. In \_\_\_\_\_ **Textbook of pain**. Edinburg, Churchill Livinstone, 1989. P.141-53.
21. HAN, J.S. et al. Effect of low and high frequency TENS on met-enkephalin-arg-phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar. **Pain**. 47: 295-298, 1991.
22. HOGENKAMP, M. et al. **Terapia Interferencial**. B.V. Enraf-Nonius. Países Bajos, marzo, 1988.
23. HUGHES, et al. Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. **Phys. Ther.**, 64: 1062-1066, 1984.
24. IGNELZI, R.J. & ATIKINSON, J.H. Pain and its modulation. **Neurosurg.** 6:577-83, 1980.

25. JOHNSON, M.I. et al. Analgesic effects of different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on cold-induced pain in normal subjects. **Pain.** 39: 231-236, 1989.
  
26. JOHNSON, M.I. et al. Analgesic Effects of Different Pulse Patterns of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Cold-Induced Pain in Normal Subjects. **J. Psych.Research.**, 35.2/3:313-321, 1991.
  
27. LEE, K.H et al. Inhibition of primate spinothalamic tract cells by TENS. **J. Neurosurg.**, 62:276-287, 1985.
  
28. MAGNUSON, D.S.K. & DICKENSON, A.H. Lamina-specific effects of morphine and naloxone in dorsal horn of rat spinal cord in vitro. **J. Neurophysiol.**, 66:1941-50, 1991.
  
29. MAYER, D.J. & HAYES, R.L. Stimulation-produced analgesia: development of tolerance and cross-tolerance to morphine. **Science**, 188:941-3, 1975.

30. MELZACK, R. & WALL, P.D. Pain mechanisms: a new theory. **Science**, 150:971-9, 1965.
31. MENDEL, F.C. & FISH, D.R. New perspectives in edema control via electrical stimulation. **Journal of Athletic Training**. 28: 63-74, 1993.
32. MOHR, T.; AKERS, T.K.; LANDRY, R.G. Effect of high voltage stimulation on edema reduction in the rat hindlimb. **Phys Ther**, 67:1703-1707, 1987.
33. MOHRLAND, S. & GEGHART, G. Effects of local electrical stimulation and morphine microinjection in the periaqueductal gray of the rat mesencephalon on neuronal activity in the medullary reticular formation. **Brain Res.**, 201:23-37, 1980.
34. NATHAN, P.W. **Pain**. Br.Med. Bull., 33:149-56, 1977.
35. O'BRIEN, et al. Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Human Blood  $\beta$ -Endorphin Levels. **Phys. Ther.**, 64(9): 1367-1374, 1984.

36. OLESON, T.D. & LIEBESKIND, J.C. Relationship of neural activity in the raphe nuclei of the rat to brain stimulation-produced analgesia. **Physiologist**, 18:338, 1975.
37. PERT, C.B. & SNYDER, S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. **Science**, 179:1011-4, 1973.
38. POBER, J.S. & COTRAN, R.S. The Role of Endothelial Cells in Inflammation. **Transplantation**. 50: 537-544, 1990.
39. SJÖLUND, B.H. Peripheral nerve stimulation suppression of C-fiber-evoked flexion reflex in rats. **J. Neurosurg.**, 63: 612-616, 1985.
40. SLUKA, K.A. et al. Treatment with high or low frequency TENS reduces the secondary hyperalgesia observed after injection of kaolin and carrageenan into the knee joint. **Pain**. 77:97-102, 1998.
41. SLUKA, K.A., et al. Treatment with either high or low frequency TENS reduces the secondary hyperalgesia observed after injection of kaolin and carrageenan into the knee joint. **Pain**. 77: 97-102, 1998.

42. TASKER, R.R. & DOSTROVSKY, F.O. Deafferentation and central pain. In \_\_\_\_\_. **Textbook of pain**. Edinburg, Churchill Livinstone, 1989. p. 154-80.
43. TAYLOR, B.K. et al. Persistent cardiovascular and behavioral nociceptive responses to subcutaneous formalin required peripheral nerve input. **J. Neurosc.**, 15(11): 7575-7584, 1995.
44. TEIXEIRA, M.J.et al. Epidemiologia clínica da dor. **Rev. Med.**, São Paulo, 78 (2pt. 1):36-52, 1999.
45. WALL, P.D. The dorsal horn. In: \_\_\_\_\_ **Textbook of pain**. Edinburgh, Churchill Livinstone, 1989. p. 102-11.
46. WHEELER-ACETO, H. et al. The paw formalin test: comparison of noxious agents. **Pain**. 40: 229-238, 1990.
47. WILLIS, W.D. et al. The cells of origin of the primate spinothalamic tract. **J. Comp. Neurol.**, 188:543-74, 1979.

48. WONG, R.A. & JETTE D.U. Changes in Sympathetic tone Associated with Different forms of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Healthy Subjects. **Phys. Ther.**, 64:478-482, 1984.
49. YAKSH, T.L. et al. Functional aspects of bulbospinal moniaminergic projections in modulating processing of somatosensory information. **Fed. Proc.**, 40: 2786-94, 1981.
50. YU, X.M. et al. Administration of opiate antagonist naloxone induces recurrence of increased jaw muscle activities related to inflammatory irritant application to rat temporomandibular joint region. **J. Neurophysiol.**, 72(3): 1-4, 1994.



## APÉNDICES

## APÊNDICE 1

**TABELA 4** - Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 15 minutos iniciais (Fase 1) do teste da formalina, grupo não estimulado.

RATOS	minutos		
	5	10	15
1	56	03	27
2	14	01	10
3	95	43	22
4	106	22	00
5	59	00	09
6	34	10	04
7	33	41	05
8	19	19	21
9	48	23	25
<b>Média ± EPM</b>	<b>51,56 ± 10,58</b>	<b>18,00 ± 5,39</b>	<b>13,67 ± 3,37</b>

## APÊNDICE 2

**TABELA 5** - Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 45 minutos finais (Fase 2) do teste da formalina grupo não estimulado.

RATOS	minutos								
	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1	33	45	29	74	78	44	23	25	05
2	51	66	47	37	32	33	24	14	11
3	12	17	42	56	64	33	25	40	68
4	00	00	05	22	11	19	06	14	22
5	03	00	15	11	09	23	83	84	60
6	02	01	03	16	21	23	19	23	35
7	02	01	00	02	11	20	24	24	32
8	20	28	32	60	55	38	60	75	56
9	14	40	27	40	54	60	61	40	72
<b>Média±EPM</b>	<b>15,22±5,72</b>	<b>22,00±8,07</b>	<b>22,22±5,75</b>	<b>35,33±8,17</b>	<b>37,22±8,69</b>	<b>32,55±4,46</b>	<b>36,11±8,47</b>	<b>37,66±8,52</b>	<b>40,11±</b>

### APÊNDICE 3

**TABELA 6** - Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 15 minutos iniciais (Fase 1) do teste da formalina, grupo pré-estimulado.

<b>RATOS</b>	<b>minutos</b>		
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
1	59	11	00
2	28	12	00
3	51	18	16
4	19	02	03
5	21	21	17
6	33	14	09
<b>Média ± EPM</b>	<b>35,17 ± 6,67</b>	<b>13,00 ± 2,68</b>	<b>7,50 ± 3,14</b>

## APÊNDICE 4

**TABELA 7** - Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 45 minutos finais (Fase 2) do teste da formalina grupo pré-estimulado.

RATOS	minutos								
	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1	0,7	29	44	71	60	62	56	62	53
2	10	05	24	22	19	26	29	20	19
3	21	59	50	33	25	27	20	09	12
4	01	00	00	00	00	03	06	12	09
5	25	11	12	24	15	27	22	33	14
6	07	00	02	15	09	36	14	01	03
<b>Média±EPM</b>	<b>11,83±3,76</b>	<b>17,33±9,42</b>	<b>22,00±8,67</b>	<b>27,50±9,79</b>	<b>21,33±8,48</b>	<b>30,16±7,79</b>	<b>24,50±7,05</b>	<b>22,83±9,00</b>	<b>18,33±</b>

## APÊNDICE 5

**TABELA 8** - Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 15 minutos iniciais (Fase 1) do teste da formalina, grupo pós-estimulado.

RATOS	minutos		
	5	10	15
1	06	13	03
2	17	17	17
3	03	15	14
4	15	07	21
5	05	18	15
<b>Média ± EPM</b>	<b>9,20 ± 2,83</b>	<b>14,00 ± 1,94</b>	<b>14,00 ± 3,00</b>

## APÊNDICE 6

**TABELA 9** - Valores individuais da soma do comportamento nociceptivo dos 45 minutos finais (Fase 2) do teste da formalina grupo pós-estimulado.

RATOS	minutos								
	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1	08	12	12	06	14	17	05	06	11
2	41	35	10	02	10	01	11	11	27
3	06	06	11	04	05	05	11	07	12
4	12	07	05	12	08	09	16	15	20
5	10	01	08	01	06	08	11	15	27
<b>Média±EPM</b>	<b>15,40±6,47</b>	<b>12,20±5,96</b>	<b>9,20±1,24</b>	<b>5,00±1,94</b>	<b>8,60±1,60</b>	<b>8,00±2,64</b>	<b>10,80±1,74</b>	<b>10,80±1,90</b>	<b>19,40±</b>

## APÊNDICE 7

**TABELA 10** - Valores (seg) individuais das diferenças das respostas hiperalgésicas entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo não estimulado.

RATOS	horas		
	1	2	3
1	3,6	9,7	12,8
2	9,4	16,5	14,8
3	8,7	13,9	14,8
4	9,2	13,9	14,2
5	9,8	14,8	15,2
6	9,8	18,5	16,7
<b>Média ± EPM</b>	<b>8,41 ± 0,97</b>	<b>14,55 ± 1,20</b>	<b>14,75 ± 0,52</b>



## APÊNDICE 8

**TABELA 11** - Valores (seg) individuais das diferenças das respostas hiperalgésicas entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo estimulado.

<b>RATOS</b>	<b>horas</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1	12,3	8,8	13,8
2	6,1	9,3	12,1
3	11,9	10,5	16,9
4	9,3	13,6	14,8
5	10,6	9,4	14,8
6	7,7	9,8	14,5
<b>Média ± EPM</b>	<b>9,65 ± 0,99</b>	<b>10,23 ± 0,71</b>	<b>14,48 ± 0,63</b>

## APÊNDICE 9

**TABELA 12** - Valores (ml) individuais do edema entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo não estimulado não anestesiado.

<b>RATOS</b>	<b>horas</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1	0,50	0,64	1,05
2	0,60	0,75	0,89
3	0,59	0,83	0,81
4	0,51	0,74	0,60
5	0,48	0,56	0,59
6	0,73	0,82	0,73
<b>Média ± EPM</b>	<b>0,56 ± 0,03</b>	<b>0,67 ± 0,05</b>	<b>0,74 ± 0,08</b>

## APÊNDICE 10

**TABELA 13** - Valores (ml) individuais do edema entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo estimulado não anestesiado.

<b>RATOS</b>	<b>horas</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1	0,56	0,26	0,68
2	0,47	0,42	0,89
3	0,46	0,57	0,52
4	0,48	0,50	0,68
5	0,58	0,51	0,64
<b>Média ± EPM</b>	<b>0,51 ± 0,02</b>	<b>0,45 ± 0,05</b>	<b>0,68 ± 0,05</b>

## APÊNDICE 11

**TABELA 14** - Valores (ml) individuais do edema entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo não estimulado anestesiado.

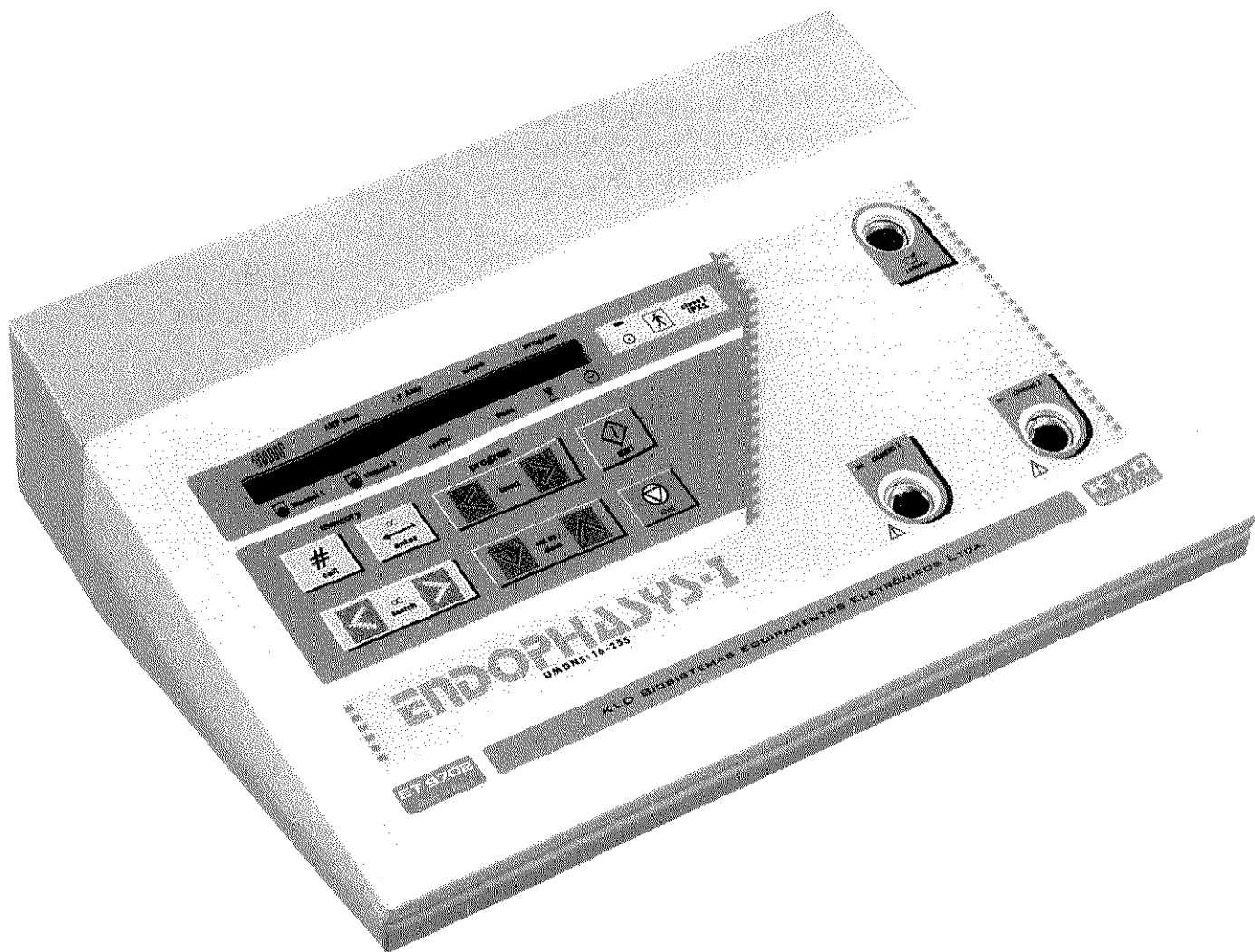
<b>RATOS</b>	<b>horas</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1	0,50	0,70	0,71
2	0,47	0,73	0,73
3	0,31	0,46	0,51
4	0,32	0,47	0,43
5	0,48	0,63	0,67
6	0,65	0,83	0,78
<b>Média ± EPM</b>	<b>0,45 ± 0,04</b>	<b>0,63 ± 0,04</b>	<b>0,63 ± 0,05</b>

## APÊNDICE 12

**TABELA 15** - Valores (ml) individuais do edema entre a zero hora e as demais horas subsequentes à injeção (s.c.) de carragenina, grupo estimulado anestesiado.

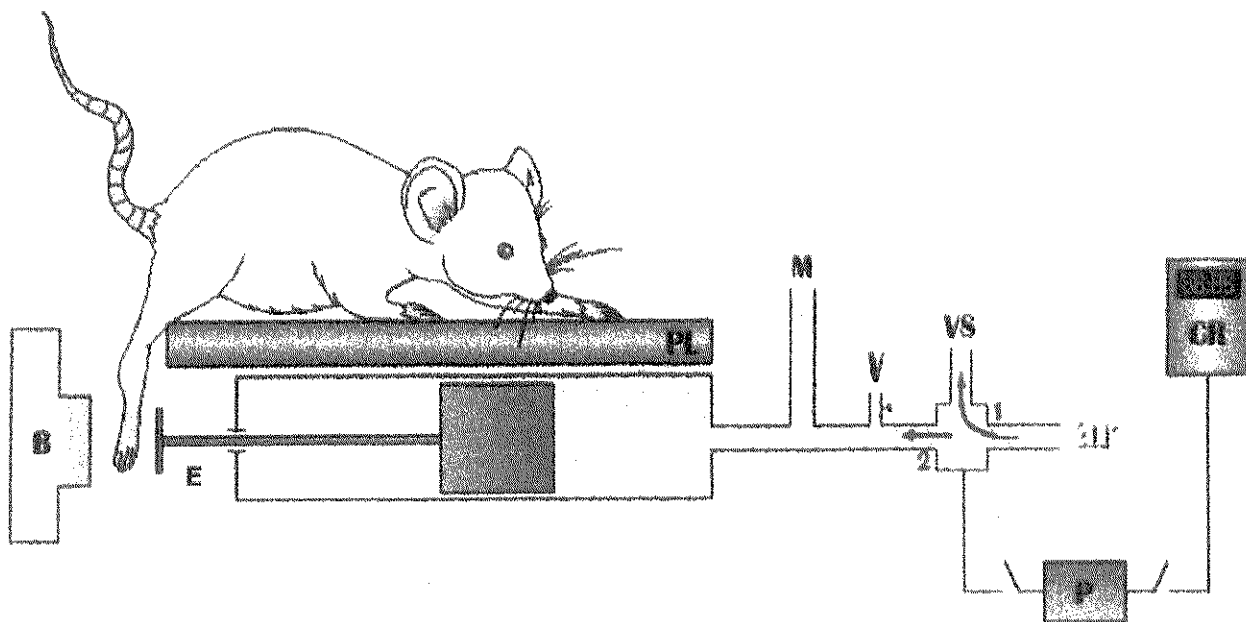
<b>RATOS</b>	<b>horas</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1	0,54	0,82	0,76
2	0,58	0,90	0,81
3	0,36	0,48	0,51
4	0,50	0,42	0,53
5	0,73	0,81	0,73
6	0,52	0,74	0,60
7	0,38	0,57	0,65
<b>Média ± EPM</b>	<b>0,51 ± 0,04</b>	<b>0,67 ± 0,07</b>	<b>0,65 ± 0,04</b>

## APÊNDICE 13



**FIGURA 1** - Equipamento de corrente interferencial ENDOPHASYS-I, ET 9702, KLD BIOSISTEMAS.

## APÊNDICE 14



**FIGURA 2** - Teste da hiperalgesia mecânica, Randall-Selitto modificado.

## APÊNDICE 15



FIGURA 3 - Teste do edema, pletismometria.