

Investigação dos efeitos do exercício terapêutico sobre a regeneração nervosa periférica

Investigation of therapeutic exercise effects on peripheral nerve regeneration

Fernanda Possamai ¹, Cristiane Márcia Siepko ², Edison Sanfelice André ³

RESUMO

O sistema nervoso periférico apresenta relativa capacidade de regeneração após uma lesão. Após a axonotmese o nervo ciático produz respostas morfo-funcionais, no músculo alvo, no epicentro da lesão e alguns distritos neuronais retrógrados. Apesar dos avanços terapêuticos, a restauração funcional é incompleta na maioria dos casos. Neste contexto, nós testamos se o exercício (nado) é capaz de interferir na marcha funcional e reações de plasticidade nos motoneurônios da medula espinhal. Quarenta ratos foram divididos em quatro grupos (n=10 cada), submetidos a 30 min/dia de nado, iniciando no 1, 7, 14,

21 dias após lesão do nervo ciático. Todos os grupos apresentaram recuperação funcional, não observamos diferenças significantes nos números de motoneurônios da medula espinhal entre os diferentes grupos estudados. De acordo com a análise funcional e histológica, o exercício terapêutico, nas condições do presente estudo, foi incapaz de acelerar o processo regenerativo.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Periférico, Regeneração Nervosa, Exercício, Ratos Wistar

ABSTRACT

The peripheral nervous system exhibits a remarkable ability to regenerate after injury. The sciatic nerve reactions following axonotmesis produce morpho-functional responses at the target muscle, injury epicenter and at certain retrograde neuronal districts. Despite therapeutic advancements, the functional restoration is incomplete in most cases. In this context, we tested if exercise (swimming) is able to interfere in both functional gait recovery and plastic reactions in the motoneurons of the spinal cord. Forty Wistar rats were divided into four groups (n=10 each), submitted to a 30 min/day swimming routine, beginning 1, 7, 14 or 21 days after the sciatic

nerve injury. All groups exhibited functional recovery, significant differences were not observed in the number of spinal motoneurons among the groups studied. According to both functional and histological analysis, therapeutic exercise, in the conditions of the present study, was unable to accelerate the regeneration process.

Keywords: Peripheral Nervous System, Nerve Regeneration, Exercise, Wistar Rats

¹ Discente, Universidade Regional de Blumenau

² Fisioterapeuta, Laboratório de Fisioterapia Neurológica Experimental

³ Professor da Universidade Regional de Blumenau

Doi: 10.11606/issn.2317-0190.v17i4a103378

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Universidade Regional de Blumenau – FURB • Edison Sanfelice André • Rua Antônio da Veiga, 140 - Blumenau / SC • CEP 89010-971
E-mail: sanfelice@furb.br

INTRODUÇÃO

Milhares de pessoas são acometidas por diversos tipos de traumas que freqüentemente originam lesões nervosas de diferentes níveis de complexidade. A maioria destes indivíduos geralmente não recupera o nível funcional existente previamente à lesão^{1,2} e padecem de problemas secundários que representam importante impacto social e econômico.³

A lesão nervosa periférica afeta diretamente as funções musculares uma vez que interrompe a comunicação neuromuscular e desencadeiam fenômenos degenerativos que comprometem definitivamente a sua funcionalidade.^{4,5}

Várias alternativas cirúrgicas têm sido testadas para o tratamento deste tipo de lesão, mas frequentemente os resultados são abaixo do esperado.^{6,7} O relativamente baixo resultado funcional alcançado com métodos cirúrgicos tem motivado a busca de alternativas não-invasivas como forma de tratamento complementar para lesões do nervo periférico. Nesse sentido, vários métodos conservadores de tratamento têm sido utilizados com o intuito de aprimorar a recuperação funcional após lesões nervosas periféricas. De particular importância destaca-se o exercício físico.⁸⁻¹² Muitos estudos demonstram a eficácia do exercício físico na regeneração nervosa periférica.¹³⁻¹⁶ Alguns deles relacionam esta interação à liberação de substâncias secretadas pelos músculos envolvidos e pelos corpos dos motoneurônios correspondentes.¹⁷⁻²⁰

Evidências indicam que a prática de exercício físico promove incremento na transmissão neuromuscular, bem como uma possível potencialização do processo de neuroplasticidade.²¹ Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi investigar os possíveis efeitos provocados pelo exercício durante o processo de recuperação da função neuromuscular após a axonotomese do nervo ciático de ratos *Wistar* adultos.

MÉTODOS

Todos os procedimentos aqui descritos foram integralmente aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Regional de Blumenau.

Amostra

A amostra foi composta por 40 ratos adultos jovens (2 a 3 meses) pesando entre 300 e 350 g, machos da linhagem *Wistar*, fornecidos pelo biotério central da Universidade Regional de Blumenau (FURB). Os animais foram acondicionados em gaiolas individuais, alojadas em ambiente com temperatura controlada (21 – 23 °C), ciclo claro-escuro artificial de 12 h (07:00 h / 19:00 h claro), e receberam água filtrada e alimentação *ad libitum*.

Após um período de sete dias de ambientação no laboratório, os animais foram submetidos a um treinamento na pista de caminhada de modo a acostumarem-se à pista e facilitar a aquisição dos dados. No mesmo período, os animais foram colocados na piscina por 10 minutos/dia movendo-se livremente.

Os animais foram divididos em quatro grupos (N= 10 por grupo) de acordo com o dia após a lesão em que o tratamento começara. G1 (Sedentário), animais submetidos à lesão por esmagamento do nervo ciático, mas que não receberam tratamento; G2 (24h), submetidos ao mesmo tipo de lesão e subsequente rotina de exercício físico durante 21 dias; G3 (7 dias), submetidos ao mesmo tipo de lesão e subsequente rotina de exercícios durante 14 dias; G4 (14 dias), submetidos ao esmagamento do ciático e subsequente rotina de exercícios durante 7 dias.

Conforme o agrupamento descrito anteriormente, os animais foram submetidos ao exercício durante 30 minutos diários, em uma piscina de “plexiglass”, medindo 100 x 75 x 70 cm. A água era mantida a ± 37° C durante todo o período de exercícios. Após essa tarefa, os animais foram enxugados suavemente com toalha de tecido felpudo e recolocados nas respectivas gaiolas.

Conforme o agrupamento descrito anteriormente, os animais foram submetidos ao exercício durante 30 minutos diários, em uma piscina de “plexiglass”, medindo 100 x 75 x 70 cm. A água era mantida a ± 37° C durante todo o período de exercícios. Após essa tarefa, os animais foram enxugados suavemente com toalha de tecido felpudo e recolocados nas respectivas gaiolas.

Procedimentos cirúrgicos

Para a realização da axonotomese do nervo ciático direito, os ratos foram anestesiados com 0,1ml

(dose fixa) de xilazina (Rompum®, Bayer) + 0,3 ml/100 g de cloridrato de cetamina (Ketalar®, Parke Davis). Após a verificação do nível de consciência dos animais (observado através da ausência de resposta ao pinçamento da cauda e das pregas interdigitais), foi feita a tricotomia local, seguida de uma incisão para exposição do nervo ciático e subsequente estrangulamento do nervo com uma pinça hemostática durante 30 segundos.²²

Em seguida, foi realizada assepsia local (Povidine®) e o fechamento do campo cirúrgico com fio mononylon 4-0. Finalmente, os animais foram alojados nas mesmas condições pré-cirúrgicas.

Coleta e Análise de dados

De Medinaceli desenvolveu um método quantitativo, confiável e reprodutivo da condição funcional do nervo ciático em ratos, o Índice Funcional do Ciático (IFC), para avaliação do grau de lesão e de recuperação. Os mesmos parâmetros avaliados na pata lesionada são comparados na pata intacta. Os valores encontrados são inseridos na fórmula apresentada (fig.1C). O resultado obtido com esta equação é a expressão percentual da função motora da pata posterior, onde valores ≥ 0 (zero) correspondem a função normal ou ausência de deficiência. Adicionalmente, quanto mais negativos os valores, maior é o índice de disfunção motora.

Nos tempos de vinte e quatro horas, 7, 14 e 21 dias após a lesão, foram coletadas as variáveis para o cálculo do IFC.²³ A coleta foi realizada através de filmagem digital dos animais em caminhada livre na pista de deambulação (fig. 1A). Posteriormente, através do programa “Pinnacle Studio” (versão 9.0), foram isolados di-

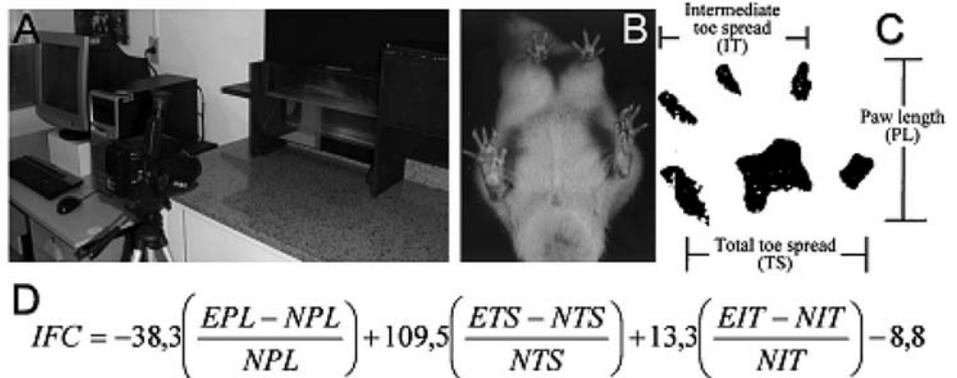


Figura 1 - Configuração do sistema (A) para a coleta das variáveis necessárias para o cálculo do IFC (C e D), onde: PL= comprimento da pegada(Print Length); TS= distância entre o 1o e o 5o artelhos (Toe Spread); IT= distância entre 2o e 4o artelhos (Intermediate Toe spread); N: pata normal e E: pata experimental. C) Pata normal. D) Pata lesionada. (A: Laboratório LFNE; B e C: AMAKO, NEMOTO, 1998; D: De MEDINACELLI, 1982).

versos quadros das filmagens armazenadas, que continham o momento ideal para a análise dos dados (fig. 1B). Estes dados continham a imagem das faces plantares posteriores, esquerda e direita, durante o momento do apoio intermediário da marcha. Os quadros de interesse foram exportados para o programa "Image-J" (versão 1.30, National Institute of Health, 2003) de onde foram feitas as mensurações das variáveis (fig. 1C) para o cálculo do IFC (fig. 1D).

Ao final dos experimentos, os animais foram submetidos à perfusão intracardíaca para a extração da medula espinhal (L₁~S₄). As medulas foram incluídas em agarose e cortadas transversalmente em vibrátomo (Vibratome Series 1500 - Tissue Sectioning System) em secções de 60 µm, coletadas em PBS (0,01M), depositadas em lâminas gelatinizadas, secas em temperatura ambiente durante 48 horas e coradas com Giemsa.

As amostras do tecido nervoso foram analisadas em microscópio óptico (Olympus modelo BH2) e as imagens de interesse foram capturadas em uma magnificação de 40x. Para a contagem de pericários, colocou-se uma grade sobre a imagem da medula contendo quadrados de 1x1 mm. Foi demarcada uma área de 5x5 mm no programa Image-J próximo ao corno anterior da medula, e os dados foram inseridos numa planilha eletrônica com o objetivo de analisar comparativamente os lados direito e esquerdo da medula espinhal.

Os dados do IFC foram submetidos à ANOVA (comparações semanais) e a contagem dos pericários ao teste *t* de Student (*Statística*, versão 5.5 (Stasoft Inc., 1999)). O índice de significância adotado foi de *p* < 0,05.

RESULTADOS

IFC

Os grupos estudados foram submetidos à axonotmese do nervo ciático direito e 24h após este procedimento, foram coletados os dados referentes ao IFC, que é um indicador confiável do nível de comprometimento produzido pelo estrangulamento do ciático. Os dados abaixo apresentam valores médios de IFC e respectivos desvios padrão.

Todos os grupos apresentaram valores médios de IFC semelhantes nas primeiras 24 horas após a axonotmese: G1 (-89,85±9,27), G2 (-84,16±32,67), G3 (-83,22±10,59) e G4 (-82,87±10,59), fato que configura o sucesso do estrangulamento padronizado em todos os grupos.

O grupo de animais sedentários (G1) cujos valores de IFC serviram como referên-

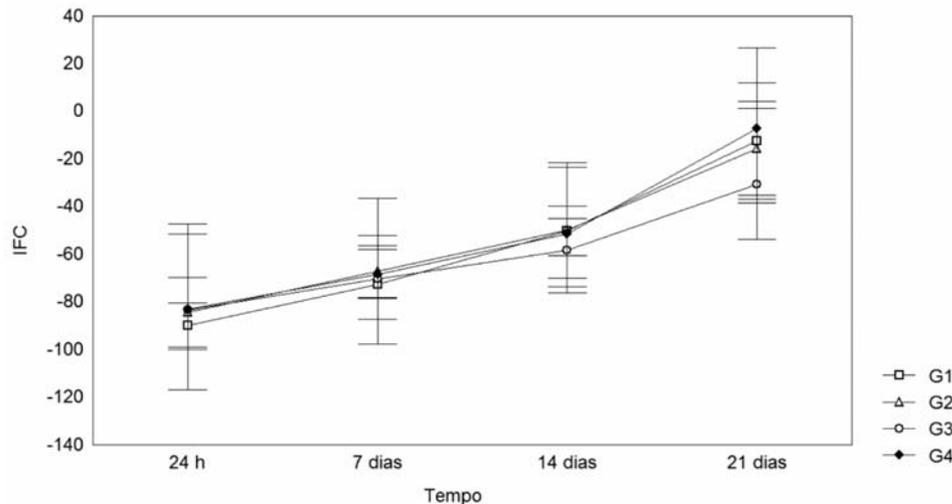


Figura 2 - Evolução da recuperação funcional dos quatro grupos estudados. G1 (grupo sedentário), G2 (início da atividade física 24h após a axonotmese), G3 (início da atividade física 7 dias após a axonotmese) e G4 (início da atividade física 14 dias após a axonotmese).

cia para as comparações evolutivas entre os grupos, apresentou valores médios de IFC compatíveis com a respectiva recuperação funcional observada. A evolução dos dados é demonstrada a partir do sétimo dia com valor médio de IFC de -72,60 ± 14,58, no 14º dia de -55 ± 10,37 e no 21º dia de -12,45 ± 24,37.

No sétimo dia, O G2 (animais exercitados durante 21 dias a partir de 24 horas após a axonotmese) apresentou valor médio de IFC de -67,03 ± 30,67. A exemplo do G1, os valores médios de IFC tendem a aumentar progressivamente, demonstrando no 14º dia IFC médio de -49,75 ± 26,37 e no 21º dia de -15,51 ± 19,80.

O G3 (animais exercitados durante 21 dias, com início de exercício sete dias após a axonotmese) obteve valor médio de IFC no 7º dia de -70,44 ± 7,73, seguindo de -58,19 ± 8,41 no 14º dia, e -30,52 ± 14,46 no 21º dia após a lesão.

O G4 (animais exercitados durante 21 dias com início no 14º dia após a axonotmese) apresentou valores semelhantes aos demais grupos no 7º dia demonstrando valor médio de IFC foi de -68,32 ± 8,48, e de -51,33 ± 13,77 no 14º dia. No 21º dia, o valor médio de IFC foi de -7,19 ± 19,90.

Como é possível observar comparativamente na figura 2, os valores de IFC de todos os grupos tendem a crescer progressivamente, principalmente a partir do 14º dia quando se observam inclinações mais acentuadas das retas. Aquela figura ainda sugere aparente vantagem para os grupos de animais exercitados em relação aos sedentários. Entretanto, esta apa-

rente vantagem não foi confirmada durante os testes estatísticos aplicados.

Análise Histológica

Foi realizada a contagem dos pericários dos motoneurônios do corno anterior da medula lombo-sacral comparando o corno anterior direito, que corresponde ao membro submetido à axonotmese, e o corno anterior esquerdo, que corresponde ao membro sadio (Tabela 1). A observação inicial do material medular ao microscópio óptico sugeriu que havia diferença entre os lados esquerdo e direito, porém aquela aparente diferença não pôde ser confirmada durante a análise estatística acompanhando, assim, os resultados funcionais previamente apresentados.

Tabela 1 - Contagem de motoneurônios medulares à direita e à esquerda dos diferentes grupos experimentais após 21 dias de experimentação (valores brutos ± erro padrão da média).

Grupo	Direito	Esquerdo
G1	26,77±6,66	25,39±6,25
G2	25,70±7,02	26,22±8,11
G3	26,41±6,98	26,02±6,94
G4	24,10±7,20	25,15±8,14

G1: animais sedentários; G2: animais exercitados durante 21 dias e início 24 horas após a axonotmese; G3: animais exercitados durante 21 dias com início sete dias após axonotmese, G4: animais exercitados durante 21 dias com início 14 dias após axonotmese.

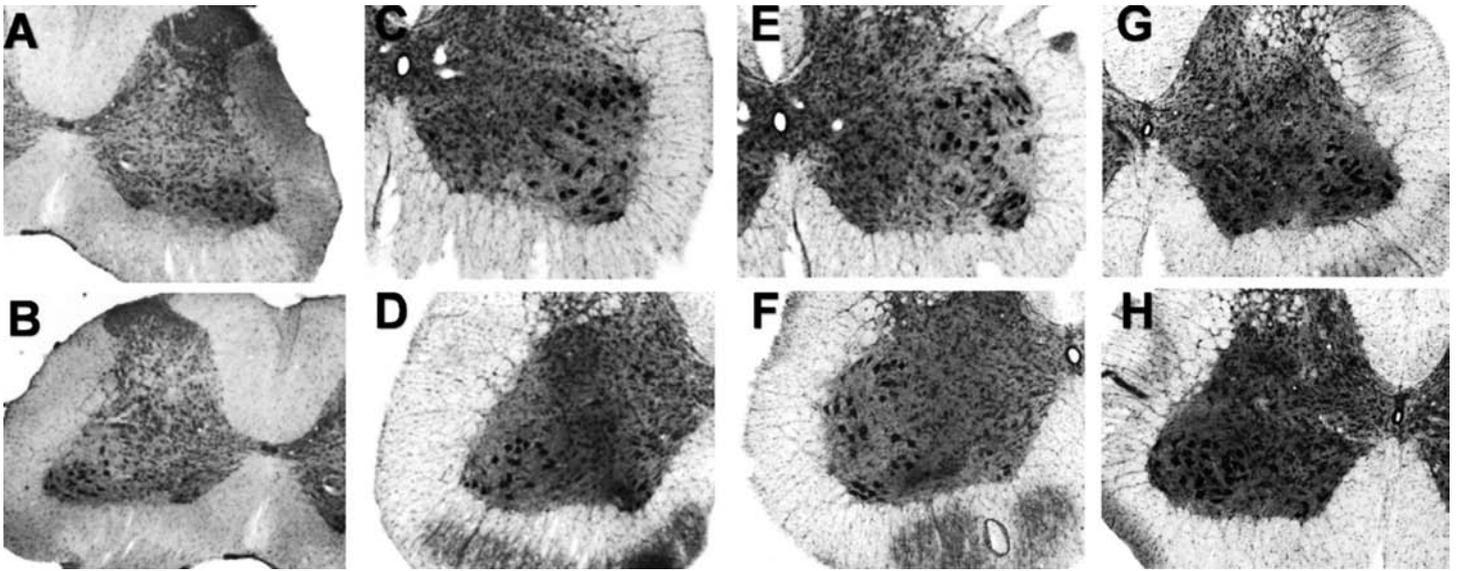


Figura 3 - Cornos anteriores (esquerdos na linha superior, direitos na linha inferior) de segmentos medulares lombares representativos dos quatro grupos estudados. A e B: G1 (grupo sedentário); C e D: G2(início da atividade física 24h após a axonotmese); E e F: G3(início da atividade física 7 dias após a axonotmese); G e H: G4 (início da atividade física 14 dias após a axonotmese). Magnificação = 40x.

DISCUSSÃO

Após lesões nervosas periféricas, a capacidade dos axônios se regenerarem e alcançarem recuperação funcional depende do local, do tipo da lesão e da distância que os axônios devem percorrer até atingirem os respectivos alvos de inervação.^{24,25} O modelo de axonotmese empregado é muito utilizado nas investigações sobre a regeneração nervosa periférica, já que a micro circulação local e o perineuro permanecem relativamente íntegros, o que favorece o processo de reparação.²⁶ Neste tipo de lesão, a regeneração se dá, na maioria das vezes, de maneira espontânea, porém complexa, cuja eficiência depende da ocorrência e da integração de várias etapas dependentes de numerosos sinais celulares e moleculares.⁶

A regeneração nervosa periférica tem sido intensamente estudada com o intuito de descobrir técnicas mais apuradas e eficazes na promoção do processo de recuperação funcional. Nesse sentido, merecem destaque os seguintes procedimentos: estimulação elétrica,^{27,28} irradiação laser de baixa potência,^{29,32} ultra-som terapêutico,³³ e destacadamente o exercício físico.⁸⁻¹² Entretanto, a literatura tem mostrado evidências conflitantes sobre os efeitos dos vários recursos fisioterapêuticos sobre a regeneração nervosa periférica.

Estudos acerca da eficácia do exercício físico mostram efeitos positivos na prevenção da degeneração nervosa que ocorre naturalmente

em decorrência do envelhecimento, e também demonstram benefícios na regeneração nervosa.¹⁶ Por outro lado, este é um tema que ainda permanece controverso.^{34,35}

Um grupo de pesquisadores comandados por Shokouhi¹⁴ estudou os efeitos do exercício aeróbico em esteira com duração de 60 minutos diários, seis dias na semana. Após a biópsia do tecido nervoso periférico, verificaram que os grupos tratados não apresentaram peroxidação lipídica tampouco apoptose das células de Schwann. Esses achados demonstram que o exercício físico está diretamente relacionado com a manutenção da integridade do sistema nervoso periférico, impedindo a produção de substrato que interfere negativamente sobre a regeneração.

Nossos resultados revelaram que não houve interferência do exercício físico de 30 minutos diários sobre a regeneração nervosa periférica. Desta forma, acreditamos que a natação tenha sido ineficaz na aceleração da recuperação funcional, talvez em decorrência da duração dos exercícios. Buscamos relacionar nossas variáveis de tratamento de acordo com o tempo despendido na prática clínica, evitando atingir o “*over-use*” (uso exagerado), fator apontado como causa importante do retardo da regeneração nervosa.³⁵

Outro ponto que provoca discussões é o tempo adequado do início da atividade física. Um estudo eletrofisiológico realizado por Herbison³⁶ sugere que a reinervação funcional dos músculos dos membros posteriores de ra-

tos começa duas a três semanas após a lesão e que a atividade forçada durante esse período é prejudicial à recuperação funcional. Contrariamente, um estudo conduzido por Van Meteren et al¹⁵ apontou que o exercício físico aumenta o retorno sensorio-motor na fase inicial da recuperação após uma lesão nervosa e que os efeitos benéficos da atividade durante os 24 dias após a lesão permanecem na fase tardia da recuperação nervosa periférica.

Apesar dessas evidências conflitantes, em nosso trabalho não foi encontrada nenhuma alteração funcional significativa nem nos animais que foram exercitados desde 24h após a lesão nem naqueles com o início da atividade duas semanas após. Sarikcioglu & Oguz³⁷ aplicaram o nado forçado por 10 minutos diários durante 10 dias em coelhos submetidos à axonotmese. Através de procedimentos histológicos, observaram que os efeitos sobre a regeneração nervosa eram dependentes do momento em que o exercício era aplicado. Os animais tratados na segunda e terceira semanas apresentaram envoltório mielínico danificado, contrapondo-se com os dados apresentados pelos animais tratados na quarta semana, cuja bainha de mielina encontrava-se íntegra.

Ilha et al³⁸ utilizaram o exercício em ratos, dividindo-os em cinco grupos distintos: grupo controle, grupo sedentário, grupo com treinamento de “*endurance*”, grupo com treinamento de força e um último grupo combinando treino de “*endurance*” com força. Todos os animais submetidos ao exercício começaram as ativi-

des duas semanas após a axonotmese do nervo ciático. O grupo de treino de “endurance” apresentou rendimento funcional normal após a primeira semana de treino conforme o IFC. Por outro lado, os grupos de treino para ganho de força e o de treinamento combinado apresentaram atraso na recuperação funcional. Embora os resultados obtidos dos grupos exercitados não apresentem diferenças estatisticamente significativas quando comparados ao grupo sedentário, isoladamente eles acompanham os achados de Ilha et al,³⁸ especificamente no que tange ao grupo de animais treinados para aperfeiçoamento da “endurance”.

É certo que quando o sistema nervoso periférico é lesado, o sistema nervoso central também é afetado, apresentando alterações no corpo celular dos motoneurônios que, tanto podem servir ao incremento no metabolismo celular, produzindo proteínas relacionadas à regeneração do citoesqueleto do axônio, quanto às reações degenerativas definitivas levando à sua morte.^{6,39} A magnitude da degeneração depende da redução do número de neurônios encontrados, proporcionando ou não melhor eficácia nos processos regenerativos.⁴⁰

Sabatier et al,⁴¹ utilizando camundongos submetidos à enxertia nervosa após a axonotmese, testaram os diferentes efeitos sobre o brotamento axonal nestes animais diante de dois regimes distintos: exercícios físicos contínuos durante cinco dias consecutivos, uma hora por dia, ou intercalado, caracterizado por sessões de dois minutos (totalizando 26 minutos) com repouso de 5 minutos entre elas. Foram observados resultados positivos quanto ao crescimento axonal em ambas as formas adotadas, contrastando com aos animais sedentários que apresentaram taxa regenerativa reduzida.

Nossos resultados divergem desta afirmação. Os grupos tratados não apresentaram alterações histológicas quando comparadas ao grupo sedentário. O lado da medula correspondente à pata desnervada, não demonstrou redução do número de pericários comparado ao lado cuja musculatura estava normalmente innervada, revelando que embora tenha sido possível observar prejuízos funcionais, estes decorreram diretamente da interrupção temporária do fluxo de informações entre o motoneurônio e os seus alvos periféricos e não do regime imposto de exercícios.

CONCLUSÃO

Em síntese, a literatura oferece evidências conflitantes sobre os efeitos causados pelos vários tipos de tratamento em uma fase inicial após a

lesão nervosa periférica. Parece que os 30 minutos diários utilizados no nosso protocolo de exercícios não foram suficientes para interferir no processo de regeneração, sendo que a evolução funcional dos animais tratados acompanhou o rendimento apresentado pelos animais considerados sedentários. Adicionalmente, nosso protocolo de experimentação não foi capaz de promover prejuízos diretos sobre a recuperação funcional ou sobre as reações celulares envolvidas no processo regenerativo.

É possível, ainda, que a ampliação do N amostral e/ou o refinamento do desenho experimental venham a revelar o que foi observado durante a análise dos dados funcionais e do material medular. Frente a isso, é premente a necessidade de ampliação dos estudos levando em conta não somente a rotina de exercícios, a recuperação da deambulação e as reações teciduais, mas também outras variáveis que comprovem diretamente os efeitos do exercício sobre os mecanismos regenerativos nervosos periféricos no nível molecular.

REFERÊNCIAS

- Duncan PW, Goldstein LB, Horner RD, Landsman PB, Samsa GP, Matchar DB. Similar motor recovery of the upper and lower extremities after stroke. *Stroke*. 1994;25(6):1181-8.
- Mayo NE, Wood-Dauphinee S, Cote R, Durcan L, Carlton J. Activity, participation, and quality of life 6 months post-stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(8):1035-42.
- Jaquet JB. Median and ulnar nerve injuries: Prognosis and predictors for clinical outcome. Rotterdam: Erasmus; 2004.
- Soucy M, Seburn K, Gardiner P. Is increased voluntary motor activity beneficial or detrimental during the period of motor nerve regeneration/reinnervation? *Can J Appl Physiol* 1996; 21(3):218-24.
- Oliveira LS, Sobral LL, Takeda JB, Guirro RRJ, Somazz MC, Teodori RM. Estimulación eléctrica y natación en la fase aguda de la axonotmese: influencia sobre la regeneración nerviosa y la recuperación funcional. *Rev Neurol*. 2008;47(1):11-5.
- Martins RS, Siqueira M G, Silva CF. Mecanismos básicos da regeneração de nervos. *Arq Bras Neurocir*. 2005;24(1):20-5.
- Ferreira AS. Lesões nervosas periféricas: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Santos; 2006.
- Rummer LS, Gupta R. Peripheral nerve repair: a review. *Curr Opin Orthop* 2004;15:215-9.
- Ying Z, Roy RR, Edgerton VR, Gomez-pinilla F. Voluntary exercise increases neurotrophin-3 and its receptor TrkC in the spinal cord. *Brain Res* 2003; 987(1):93-9.
- Gomez-pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol* 2002; 88(5):2189-95.
- Sarikcioglu L, Ozkan O, Gurer EI. Detrimental effects of immobilization on functional recovery after sciatic nerve crush. *J Reconstr Microsurg*. 2005;21(5):307-12.
- Fahim MA. Rapid neuromuscular remodeling following limb immobilization. *Anat Rec*. 1989; 224(1):102-9.
- Oliveira LS, Sobral LL, Takeda SY, Betini J, Guirro RR, Somazz MC, et al. Electrical stimulation and swimming in the acute phase of axonotmese: their influence on nerve regeneration and functional recovery. *Rev Neurol*. 2008;47(1):11-5.
- Shokouhi G, Tubbs RS, Shoja MM, Roshangar L, Mesgari M, Ghorbanhaghjo A, et al. The effects of aerobic exercise training on the age-related lipid peroxidation, Schwann cell apoptosis and ultrastructural changes in the sciatic nerve of rats. *Life Sci*. 2008;82(15-16):840-6.
- Van Meeteren NL, Brakkee JH, Hamers FP, Helders PJ, Gispen WH. Exercise training improves functional recovery and motor nerve conduction velocity after sciatic nerve crush lesion in the rat. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(1):70-7.
- Kuphal KE, Fibuch EE, Taylor BK. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents. *J Pain*. 2007;8(12):989-97.
- Funakoshi H, Frisén J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VM, et al. Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol*. 1993;123(2):455-65.
- Gómez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Edgerton VR. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. *Eur J Neurosci*. 2001; 13(6):1078-84.
- Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem*. 2003;10(2):86-98.
- Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat*. 1999;194(Pt 1):1-14.
- Pachter BR, Eberstein A. Passive exercise and reinnervation of the rat denervated extensor digitorum longus muscle after nerve crush. *Am J Phys Med Rehabil*. 1989;68(4):179-82.
- Bridge PM, Ball DJ, Mackinnon SE, Nakao Y, Brandt K, Hunter DA, et al. Nerve crush injuries - a model for axonotmese. *Exp Neurol*. 1994;127(2):284-90.
- De Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol*. 1982;77(3):634-43.
- Gordon T, Sulaiman O, Boyd JG. Experimental strategies to promote functional recovery after peripheral nerve injuries. *J Peripher Nerv Syst*. 2003;8(4):236-50.
- Takeda SY, Oliveira LS, Sobral LL, Somazz MC, Montebelo MLL, Teodori RM. Regeneración nerviosa periférica en ratones expuestos a un ambiente enriquecido. *Rev Neurol*. 2008;47(4):185-90.
- Lunn ER, Brown MC, Perry VH. The pattern of axonal degeneration in the peripheral nervous system varies with different types of lesion. *Neuroscience*. 1990;35(1):157-65.
- Santos TS, André ES. Avaliação funcional da marcha do rato após estimulação elétrica do músculo gastrocnêmio desnervado. *Rev Neurociencia*. 2007;5(2):60-4.
- Al-Majed AA, Brushart TM, Gordon T. Electrical stimulation accelerates and increases expression of BDNF and trkB mRNA in regenerating rat femoral motoneurons. *Eur J Neurosci*. 2000;12(12):4381-90.
- Hoeller AA, Andre ES. Avaliação eletromiográfica do músculo gastrocnêmio de ratos submetidos a laserterapia de baixa intensidade após a lesão do nervo ciático. *Fisioter Bras*. 2007;8(2):33-41.
- Buerger C, Silva ES, Imme JL, André ES. Efeitos da laserterapia de baixa potência sobre os processos de regeneração do tecido nervoso periférico. *Fisioter Mov*. 2004;17(2):67-74.
- Gigo-Benato D, Geuna S, de Castro Rodrigues A, Tos P, Fornaro M, Boux E, et al. Low-power laser biostimulation enhances nerve repair after end-to-side neurorrhaphy: a double-blind randomized study in the rat median nerve model. *Lasers Med Sci*. 2004;19(1):57-65.
- Ozen T, Orhan K, Gorur I, Ozturk A. Efficacy of low level laser therapy on neurosensory recovery after injury to the inferior alveolar nerve. *Head Face Med*. 2006;2:3.
- Pachter BR, Eberstein A. Passive exercise and reinnervation of the rat denervated extensor digitorum longus muscle after nerve crush. *Am J Phys Med Rehabil*. 1989;68(4):179-82.
- Costa J, Camargo VM, André ES. Desenvolvimento de um método de baixo custo para avaliação da marcha em ratos. *Fisioter Mov*. 2008; 21(2):115-23.

35. Bar-Shai M, Carmeli E, Ljubuncic P, Reznick AZ. Exercise and immobilization in aging animals: the involvement of oxidative stress and NF-kappaB activation. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(2):202-14.
36. Herbison GJ, Jaweed MM, Ditunno JF, Scott CM. Effect of overwork during reinnervation of rat muscle. *Exp Neurol.* 1973;41(1):1-14.
37. Sarikcioglu L, Oguz N. Exercise training and axonal regeneration after sciatic nerve injury. *Int J Neurosci.* 2001;109(3-4):173-7.
38. Ilha J, Araujo RT, Malysz T, Hermel EE, Rigon P, Xavier LL, et al. Endurance and resistance exercise training programs elicit specific effects on sciatic nerve regeneration after experimental traumatic lesion in rats. *Neuro-rehabil Neural Repair.* 2008;22(4):355-66.
39. Grill R, Murai K, Blesch A, Gage FH, Tuszynski MH. Cellular delivery of neurotrophin-3 promotes corticospinal axonal growth and partial functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci.* 1997;17(14):5560-72.
40. Pettmann B, Henderson CE. Neuronal cell death. *Neuron.* 1998;20(4):633-47.
41. Sabatier MJ, Redmon N, Schwartz G, English AW. Treadmill training promotes axon regeneration in injured peripheral nerves. *Exp Neurol.* 2008;211(2):489-93.