

## OS EFEITOS DO ULTRA-SOM NA HIPERALGESIA E NO EDEMA DE RATOS ARTRÍTICOS<sup>1</sup>

Leani Souza Máximo Pereira\*, Janetti Nogueira de Francischi\*\*,  
Fabrícia Mendes Pereira e Silva\*\*\*, Ândrea Marília Costa Santos\*\*\*\*,  
Kamile Almeida Tiradentes\*\*\*\*, Simone Caldeira Carmo\*\*\*\*

Pereira, L.S.M., Francischi, J.N., Silva, F.M.P., Santos, A.M.C., Tiradentes, K.A., Carmo, S.C. Os efeitos do ultra-som na hiperalgisia e no edema de ratos artríticos. *Rev. Fisioter. Univ. São Paulo*, v.5, n.2, p. 83-96, jul. / dez., 1998.

**RESUMO:** Com o envelhecimento populacional a prevalência de doenças osteomusculares crônicas, que restringem a capacidade funcional dos idosos tem aumentado. A artrite reumatóide, integrante desse grupo de patologias, tem atualmente a sua abordagem terapêutica realizada através de medicamentos e de fisioterapia. Os tratamentos propostos consistem basicamente em reduzir os sintomas apresentados pela doença tais como: a dor, o edema, a rigidez e a atrofia muscular, através da inibição do processo inflamatório. Foi observado o efeito do ultra-som no edema e na hiperalgisia das patas posteriores de ratos artríticos. A artrite reumatóide foi induzida experimentalmente através de uma injeção de uma emulsão óleo-água contendo 400 µg de *Micobacterium butiricum*. A hiperalgisia foi detectada no 11º dia e o edema no 12º dia após a indução da artrite. O ultra-som com uma frequência de 1 MHz, intensidade de 0,2 watts/cm<sup>2</sup>, aplicado por 5 minutos diariamente durante 15 dias, não reduziu a hiperalgisia ou o edema das patas posteriores dos ratos artríticos. Para estudo comparativo, foi administrado um antiinflamatório não-esteróide, a indometacina, por via oral na dose de 0,5 mg/kg/dia durante 15 dias consecutivos onde não foi observado a redução da hiperalgisia, mas ocorreu a redução do edema. A associação do ultra-som com a indometacina, nas doses já citadas anteriormente, conseguiu inibir significativamente a hiperalgisia e o edema das patas dos ratos artríticos. Em nossos estudos, concluímos que o ultra-som associado à indometacina foi mais efetivo do que quando a indometacina ou ultra-som foram utilizados isoladamente na inibição da hiperalgisia e no edema de ratos artríticos.

**DESCRITORES:** Terapia por ultrassom, métodos. Envelhecimento. Fisioterapia, reabilitação. Hiperalgisia, reabilitação. Artrite, reabilitação. Edemas, reabilitação.

### INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crônica não supurativa, sistêmica e articular, e difusa do tecido conjuntivo. Apresenta etiologia

desconhecida, na qual a presença de um processo inflamatório nas articulações diartrodiais é a característica principal da doença (Salter)<sup>31</sup>.

A doença pode ocorrer em qualquer idade, mas a sua prevalência aumenta em ambos os sexos com o

<sup>1</sup> Trabalho de pesquisa do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Minas Gerais, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais, FAPEMIG e concluído em janeiro de 1998.

\* Professora Assistente do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG. Mestre em Ciências Biológicas – Farmacologia da Inflamação e Dor pelo Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, ICB-UFMG. Gerontóloga pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia.

\*\* Professora adjunta do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG – Farmacologia da Inflamação e Dor pelo Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, ICB-UFMG. Doutorado em Farmacologia Universidade de São Paulo, USP-SP.

\*\*\* Acadêmica do curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG.

\*\*\*\* Fisioterapeuta graduada pela Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG.

Endereço para correspondência: Leani Souza Máximo Pereira, Rua Groenlândia, 276, apto. 201, 30.320-060, Sion, Belo Horizonte, MG.

envelhecimento. Segundo Meenan e Yellin<sup>24</sup>, 24% das mulheres e 14% dos homens acima de 75 anos desenvolvem algum grau de artrite reumatóide; sendo considerada como uma das maiores causas de incapacitação do idoso (Kazis e Anderson<sup>18</sup>; Ramos et al.<sup>28</sup>).

Entre o final desse século e o início do próximo, a população mundial deverá crescer 80%; entretanto o contingente de idosos será acrescido de 160%. Cerca de 80% desse crescimento da população de idosos ocorrerá em países do Terceiro Mundo. No Brasil, desde 1960, o grupo de idosos é o que mais cresce proporcionalmente à população total, tornando-se preocupante para a nação esse aumento do contingente de idosos. Considere-se também que, nesta faixa etária, a artrite reumatóide apresenta o maior índice de incapacitação (Ramos)<sup>29</sup>.

Atualmente, o tratamento da artrite reumatóide consiste em aliviar as manifestações locais e sistêmicas do processo inflamatório como a dor, o edema, a rigidez, a atrofia muscular, a febre, a mialgia e outros (McCarty<sup>20,21</sup>; Moncur e Williams<sup>25</sup>).

O estabelecimento do modelo experimental de artrite por adjuvante em ratos para o estudo da artrite reumatóide derivou da similaridade fisiopatológica entre a doença reumatóide humana e a doença experimental. A poliartrose por adjuvante em ratos é amplamente usada como um modelo experimental para o estudo da fisiopatologia da doença e de drogas com potencial terapêutico. Esse modelo apresenta grande facilidade de reproduzir e quantificar as alterações apresentadas pelos ratos, além de apresentar uma natureza imunológica (Owen<sup>26</sup>; Stoerck et al.<sup>32</sup>; Van Arman<sup>34</sup>; Zvaifler<sup>37</sup>). A artrite por adjuvante apresenta-se também como um modelo eficaz para o estudo da dor crônica (Colpaert et al.)<sup>4</sup>. Após a indução da artrite reumatóide ocorrem alterações bioquímicas, histológicas e neurofisiológicas que levam às manifestações clínicas típicas da doença (Crofford e Wilder<sup>5</sup>; Esch<sup>8</sup>; Owen<sup>26</sup>; Pereira e Francischi<sup>27</sup>; Tatsuo<sup>33</sup>).

Para o tratamento da artrite reumatóide foi introduzida em 1963 a indometacina, um antiinflamatório não-esteróide, que apresenta importantes propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas semelhantes às dos salicilatos. A indometacina constitui uma droga mais potente que a aspirina, entretanto, as doses toleradas pelos pacientes artríticos sem efeitos colaterais, em geral, não produzem efeitos superiores aos dos salicilatos (Furst e Paulus<sup>11</sup>; Insel<sup>17</sup>).

O ultra-som terapêutico é freqüentemente utilizado

na prática clínica da fisioterapia com o objetivo de diminuir os sintomas e as manifestações inflamatórias em diversos processos inflamatórios tais como bursites, tendinites, artrite reumatóide, osteoartrite, úlceras varicosas e outros. Entretanto, existem poucos trabalhos científicos que suportam ou demonstram a eficácia do ultra-som utilizado em baixas intensidades ou o ultra-som pulsado (onde o efeito térmico é minimizado) e a sua atuação nas manifestações do processo inflamatório (McDiarmid et al.)<sup>22</sup>.

Em 1954, Lota e Darling<sup>19</sup> e posteriormente Michlovitz e Wolf<sup>23</sup> em 1996, demonstraram, através dos seus experimentos, que ocorre um aumento da permeabilidade aos íons K<sup>+</sup> através das membranas celulares dos eritrócitos após a aplicação do ultra-som. Dinno et al.<sup>7</sup> e Al-Karmi et al.<sup>1</sup>, observaram que o ultra-som apresentou um efeito positivo na condução iônica por intermédio da pele de sapo concluindo que radicais livres participam desse evento quando o ultra-som é utilizado. Gan et al.<sup>13</sup> concluíram que os grupos de aves portadoras de lesão experimental apresentaram uma diminuição do infiltrado inflamatório e um padrão mais regular de cicatrização em relação ao grupo de controle, ao serem isonadas com ultra-som de 3MHz com uma intensidade de 0.8W/cm<sup>2</sup>, pulsado (1:4) durante 3 minutos; as aves apresentaram uma diminuição do infiltrado inflamatório e um padrão mais regular de cicatrização em relação ao grupo controle. Deyne e Kirsch-Volders<sup>6</sup> observaram um aumento do índice mitótico da cultura de fibroblastos insonados, levando conseqüentemente a um aumento da produção de proteínas e, dessa forma, contribuindo para a resolução do processo inflamatório.

Em 1990, Falconer et al.<sup>9</sup>, após uma extensa revisão bibliográfica sobre o uso do ultra-som no tratamento da dor e da imobilidade articular em diversas disfunções músculo-esqueléticas agudas e crônicas, concluíram que o ultra-som produz resultados positivos na melhora da dor e na amplitude de movimento das disfunções músculo-esqueléticas periarticulares agudas e da osteoartrite, mas não encontraram melhora da dor e amplitude de movimento nas disfunções inflamatórias crônicas. Outros autores, tais como Gam e Johansen<sup>12</sup>, em 1995, e também após uma revisão bibliográfica extensa, observaram que o ultra-som não é efetivo na diminuição do quadro algico em diversas patologias inflamatórias.

Após a revisão bibliográfica sobre o uso do ultra-som nas manifestações inflamatórias do processo

reumático, o presente estudo objetivou verificar o efeito da aplicação do ultra-som de baixa intensidade na hiperalgesia e no edema nas patas posteriores de ratos portadores de artrite reumatóide experimental. Estudamos também, a utilização da indometacina, antiinflamatório não-esteróide, isoladamente e quando associado a aplicação do ultra-som no tratamento da hiperalgesia e do edema das patas posteriores de ratos artríticos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados ratos da linhagem Holtzman, fêmeas, com peso inicial variando entre 140 a 170 g, tendo em vista que animais de baixo peso não desenvolvem a doença. Os ratos foram fornecidos pelo Centro de Bioterismo do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, C.E.B.I.O. Os animais foram mantidos em gaiolas com no máximo 5 animais cada, a temperatura ambiente, *ad libitum*, em uma temperatura média de  $26^{\circ} \pm 3^{\circ}$  centígrados, com água e alimentação apropriada, em um período de claro/escuro de 12 horas.

### INDUÇÃO DA ARTRITE POR ADJUVANTE

Administramos nos animais uma única injeção de 0.2 ml de uma emulsão de óleo/água (10:1 v/v) contendo 400  $\mu$ g de *Mycobacterium butiricum* delipidado (adjuvante), (n = 10), por via subcutânea, no terço proximal do dorso da cauda dos ratos. O dia da injeção do adjuvante foi denominado dia zero. Grupos controles foram constituídos com o mesmo volume da suspensão óleo/água (veículo) n = 4, sem o *Mycobacterium butiricum*, e animais normais (NAIVE) n = 4.

### MEDIDAS DE HIPERALGESIA

O desenvolvimento de hiperalgesia (limiar baixo para a sensação dolorosa), nas patas posteriores dos ratos controles, artríticos tratados e não tratados foram avaliados diariamente através da utilização do método das vocalizações descrito por Capetola et al.<sup>3</sup>. Nesse método, a flexão forçada das articulações tíbio-társicas das patas posteriores dos animais estimula os receptores localizados nas cápsulas articulares ocasionando dor. Os resultados são expressos pela média diária do número de vocalizações em 5 flexões das articulações tíbio-társicas posteriores e o erro padrão da média (e.p.m.). O teste de hiperalgesia sempre foi efetuado antes das medidas de edema, procurando evitar a contribuição do estresse nos resultados. A Figura 1 demonstra o teste da medida de hiperalgesia.

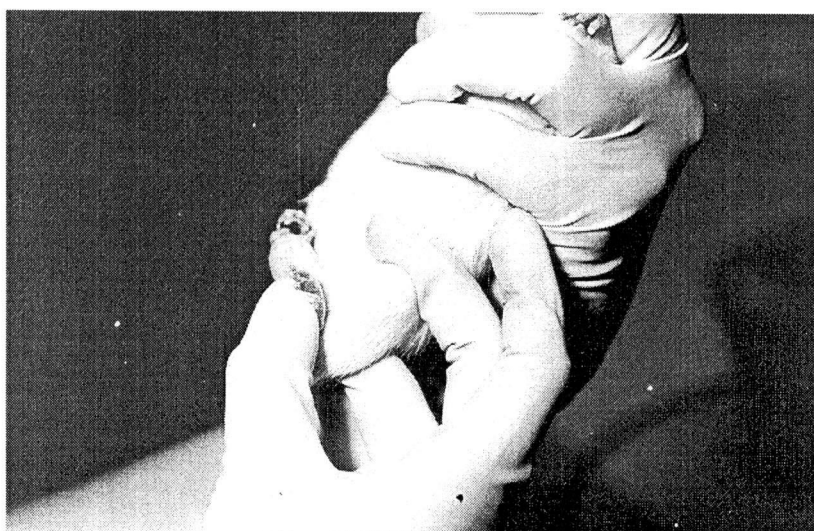
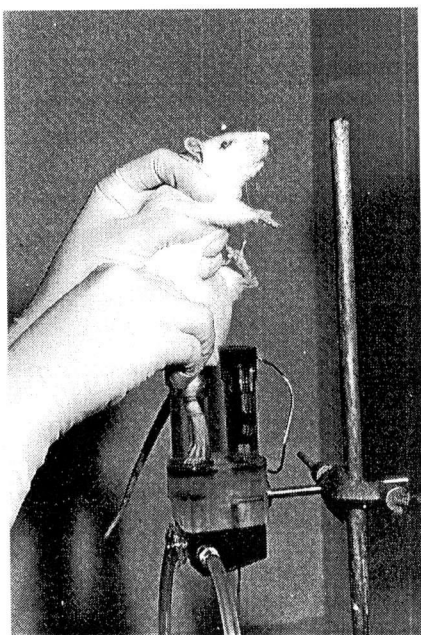


FIGURA 1 - Flexão das articulações tíbio-társicas das patas posteriores dos ratos para obtenção das medidas de hiperalgesia (método das vocalizações)

#### MEDIDAS DE EDEMA

Foram efetuadas medidas diárias do volume das patas posteriores dos animais através do pletismômetro de água de Ugo Basile (modelo 7150). Os volumes (em ml), foram aferidos diariamente, do dia zero ao décimo quarto dia da



injeção de adjuvante. Os resultados são apresentados como média e o erro padrão da média (e.p.m.). Todas as mensurações foram efetuadas no mesmo período do dia em cada grupo de animais. A Figura 2 demonstra o pletismômetro de água de Ugo Basile.

FIGURA 2 - Medida do edema das patas posteriores dos ratos através do pletismômetro de Ugo Basile (ml)

#### APLICAÇÃO DO ULTRA-SOM

Utilizamos o ultra-som modelo Sonomaster Master Line da KW Indústria Nacional de Tecnologia Eletrônica Ltda gentilmente cedido pela FisioTECK. O aparelho foi previamente calibrado em balança apropriada para utilização no estudo. O ultra-som foi aplicado nas patas posteriores dos animais  $n = 10$ , submersas em água destilada com o objetivo de evitar a atenuação do ultra-som pelos íons existentes na água (McDiamird et al.<sup>22</sup>). Foi utilizado a forma de onda contínua, com uma intensidade de  $0,2 \text{ W/cm}^2$ , procurando minimizar o efeito térmico e priorizar o efeito mecânico aumentando as trocas através das membranas, com o objetivo de favorecer a resolução do processo inflamatório (McDiamird et al.<sup>22</sup>). A frequência utilizada foi de 1 MHz, durante 5 minutos, do dia 0 ao 14º diariamente. A aplicação do ultra-som foi realizada após as medidas de hiperalgesia e edema.

#### ADMINISTRAÇÃO DA INDOMETACINA

Para a administração da droga por via oral, foi utilizado uma cânula de gavagem, sendo a droga diluída em solução salina estéril ( $0,5 \text{ mg/ml/kg}$ ). Doses diárias de indometacina por via oral, 1ml para cada 100g de peso do animal ( $n = 10$ ) foram administradas.

#### ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados foram analisados através do teste (*t de student*) para comparações simples e do teste ANOVA para comparações múltiplas. Foram considerados resultados estatisticamente significantes quando  $p \leq 0,05$ .

#### RESULTADOS

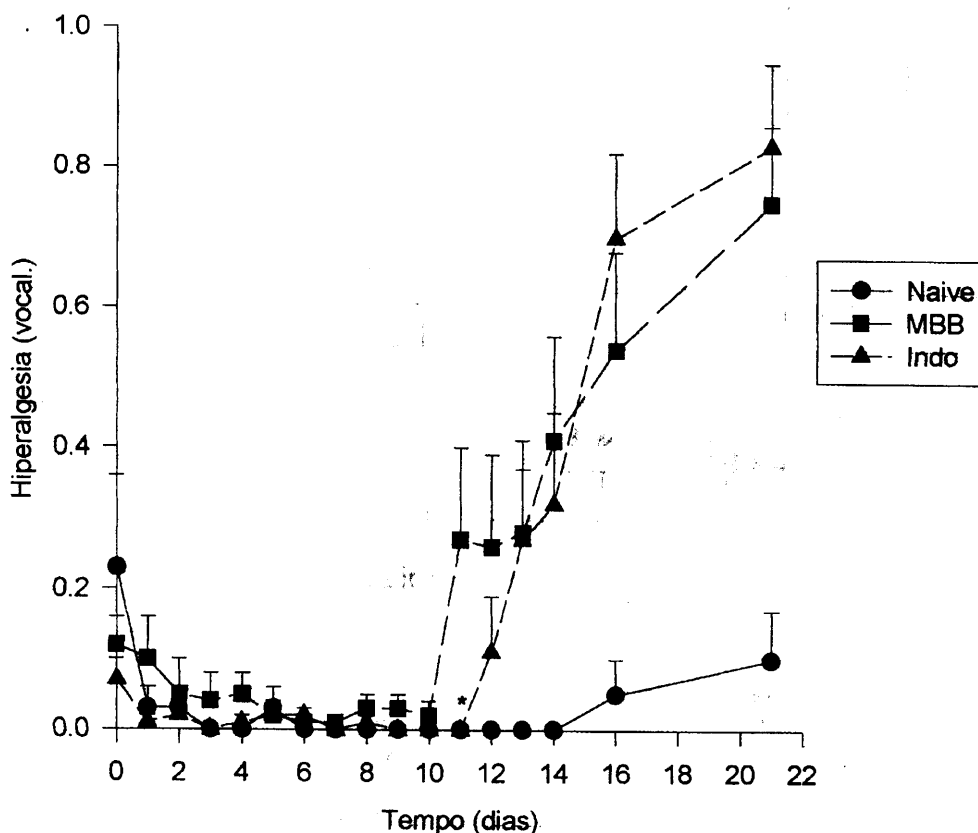
##### DESENVOLVIMENTO DA HIPERALGESIA E DO EDEMA NAS PATAS POSTERIORES DE RATOS ARTRÍTICOS

A administração de  $400 \mu\text{g}$  de *Mycobacterium butyricum* (adjuvante) no terço proximal da cauda de ratos induziu hiperalgesia nas articulações tibio-társicas de suas patas traseiras. A hiperalgesia foi detectada a partir do 11º

dia, aumentando progressivamente até o 21º dia, quando alcançou o valor máximo de 0,75. Animais normais (naive) e animais injetados com o veículo não

apresentaram hiperalgesia nas articulações tibio-társicas das patas posteriores durante o período de observação (Gráfico 1).

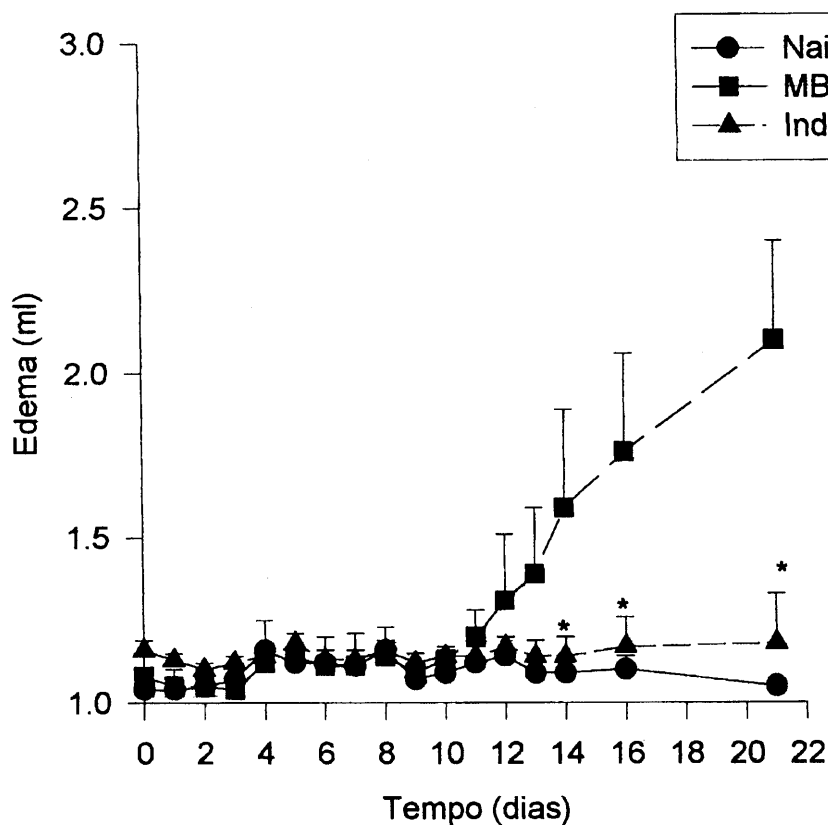
GRÁFICO 1 - Efeito da administração oral de indometacina na hiperalgesia nas patas posteriores de ratos artríticos. A artrite foi induzida pela administração de *Mycobacterium butyricum* (adjuvante-**MBB**) (n = 10) (■) e ratos normais (**NAIVE**) (n = 4) (●) são apresentados. A indometacina (0.5 mg/kg de animal) foi administrada em dose única (n = 10) (▲) por 15 dias (do dia 0 ao 14º dia). A hiperalgesia é apresentada como a média diária do número de vocalizações emitidas pelos ratos em 5 flexões das articulações tibio-társicas das patas posteriores dos animais ± e.p.m. ( $p \leq 0.05$ )



O desenvolvimento do edema nas patas posteriores de ratos artríticos ocorreu no 12º dia após a indução da artrite, aumentando a partir de então até atingir um valor máximo (média = 2,10 ml) no 21º dia de indução

(Gráfico 2). Como não houve diferença estatística dos valores de edema obtidos entre as duas patas posteriores dos animais, decidimos apresentar os valores apenas relativos a uma das patas.

GRÁFICO 2 - Efeito da administração oral de indometacina no edema das patas posteriores de ratos artríticos. A artrite foi induzida pela administração de *Mycobacterium butyricum* (adjuvante- MBB) (n = 10) (■) e ratos normais (NAIVE) (n = 4) (●) são apresentados. A indometacina (0.5 mg/kg de animal) foi administrada em dose única (n = 10) (▲) por 15 dias (do dia 0 ao 14º. dia). Os valores de edema (média ± e.p.m.) em ml foram obtidos diariamente através do pletismômetro de água de Ugo Basile (modelo 7150).



#### **EFEITO DA INDOMETACINA NA HIPERALGESIA E NO EDEMA DE RATOS ARTRÍTICOS**

A administração diária da indometacina na dose de 0,5 mg/kg/animal por via oral, durante 15 dias (do dia 0 ao 14º dia), foi capaz de retardar o aparecimento da hiperalgesia, entretanto, não foi capaz de inibir o desenvolvimento da hiperalgesia das patas posteriores de ratos artríticos tratados, quando comparados ao grupo de animais controles (Gráfico 1).

A administração de indometacina na dose de 0,5 mg/kg/animal durante 15 dias inibiu significativamente o edema das patas posteriores dos animais durante o

período de tratamento e após a interrupção da administração da droga, ocorrendo uma inibição do edema até no 21º dia após a indução da artrite (Gráfico 2).

#### **EFEITO DO ULTRA-SOM NA HIPERALGESIA E NO EDEMA DAS PATAS POSTERIORES DE RATOS ARTRÍTICOS**

A aplicação do ultra-som isoladamente com uma frequência de 1 MHz, intensidade de 0,2 W/cm<sup>2</sup>, tipo de onda contínua, por 5 minutos, diariamente durante 15 dias (do dia 0 ao 14º dia) exacerbou significativamente a hiperalgesia das patas traseiras dos ratos tratados, quando comparado com o grupo controle

(Gráfico 3). Com relação ao edema, a aplicação do ultra-som isoladamente com a dosimetria descrita acima não interferiu no desenvolvimento do edema das patas posteriores dos ratos artríticos tratados quando comparado com o grupo controle (Gráfico 4).

GRÁFICO 3 - Efeito da aplicação do ultra-som na hiperalgesia das patas posteriores de ratos artríticos. A artrite induzida pela administração de *Mycobacterium butyricum* (adjuvante-MBB) (n = 10) (■) e ratos normais (NAIVE) (n = 4) (●) são apresentados. O ultra-som contínuo com frequência de 1 MHz, intensidade de 0,2 W/cm<sup>2</sup> foi aplicado por 5 minutos durante 15 dias (do dia 0 ao 14º dia) (n = 10) (▲). A hiperalgesia é apresentada como a média diária do número de vocalizações emitidas pelos ratos em 5 flexões das articulações tíbio-társicas das patas posteriores dos animais ± e.p.m. (p ≤ 0.05)

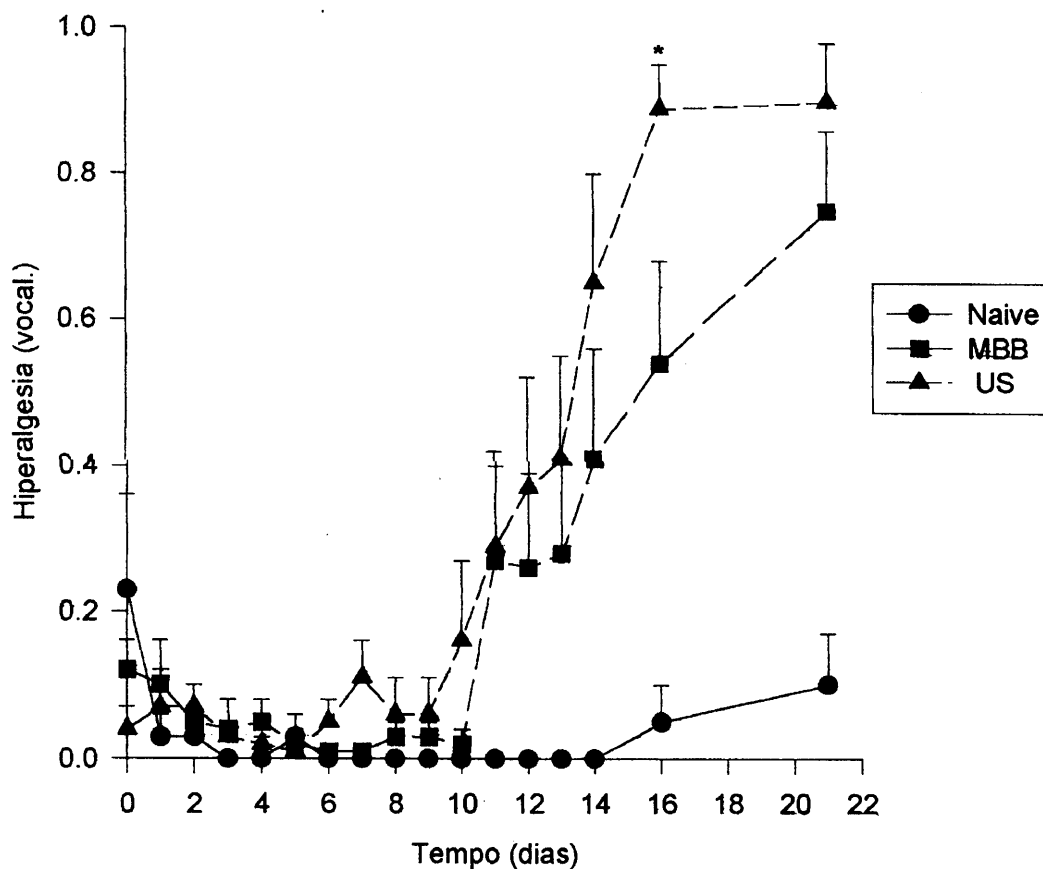
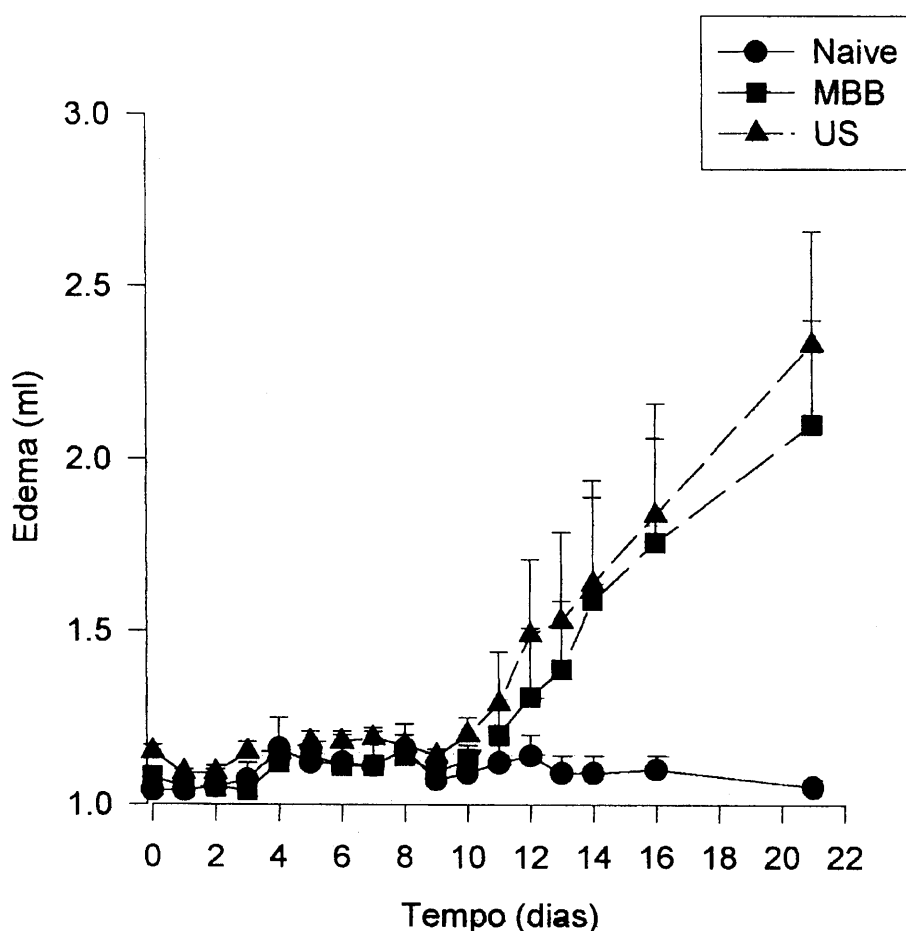


GRÁFICO 4 - Efeito da aplicação do ultra-som no edema das patas posteriores de ratos artríticos. A artrite induzida pela administração de *Mycobacterium butiricum* (adjuvante MBB) (n = 10) (■) e ratos normais (NAIVE) (n = 4) (●) são apresentados. O ultra-som contínuo, de 1 MHz, a 0,3 W/cm<sup>2</sup> foi aplicado por 5 minutos, durante 15 dias (do dia 0 ao 14<sup>o</sup>. dia) (n = 10) (▲). Os valores de edema (média ± e.p.m.) em ml foram obtidos diariamente através do pletismômetro de água de Ugo Basile modelo 7150) ( p ≤ 0,05)



**EFEITO DO ULTRA-SOM ASSOCIADO À INDOMETACINA NA HIPERALGESIA E NO EDEMA DAS PATAS POSTERIORES DE RATOS ARTRÍTICOS**

A aplicação do ultra-som, com uma frequência de 1 MHz, intensidade de 0,2 W/cm<sup>2</sup>, com o tipo de onda contínua, por 5 minutos, durante 15 dias quando associado à administração da indometacina na dose de 0,5 mg/kg/animal retardou e inibiu significativamente a

hiperalgesia dos ratos artríticos tratados, quando comparado com o grupo controle do 13<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia (Gráfico 5) mesmo após a interrupção do tratamento no 14<sup>o</sup> dia. Quando associamos o ultra-som com a administração de indometacina na dose de 0,5 mg/kg/animal ocorreu a inibição significativa e também o edema dos ratos artríticos tratados se comparado com os ratos do grupo controle naive (Gráfico 6).



GRÁFICO 5 - Efeito do ultra-som associado a indometacina na hiperalgesia das patas posteriores de ratos artríticos. A artrite induzida pela administração de *Mycobacterium butyricum* (n = 10) (adjuvante MBB) (■) e ratos normais (NAIVE) (n = 4) (●) são apresentados. O ultra-som contínuo com frequência de 1 MHz, intensidade de 0,2 W/cm<sup>2</sup> foi aplicado por 5 minutos associado a indometacina (0.5 mg/kg de animal) administrada por via oral em dose única por 15 dias (do dia 0 ao 14º. dia) (n = 9) (▲). A hiperalgesia é apresentada como a média diária do número de vocalizações emitidas pelos ratos em 5 flexões das articulações tíbio-társicas das patas posteriores dos animais ± e.p.m. (p ≤ 0.05)

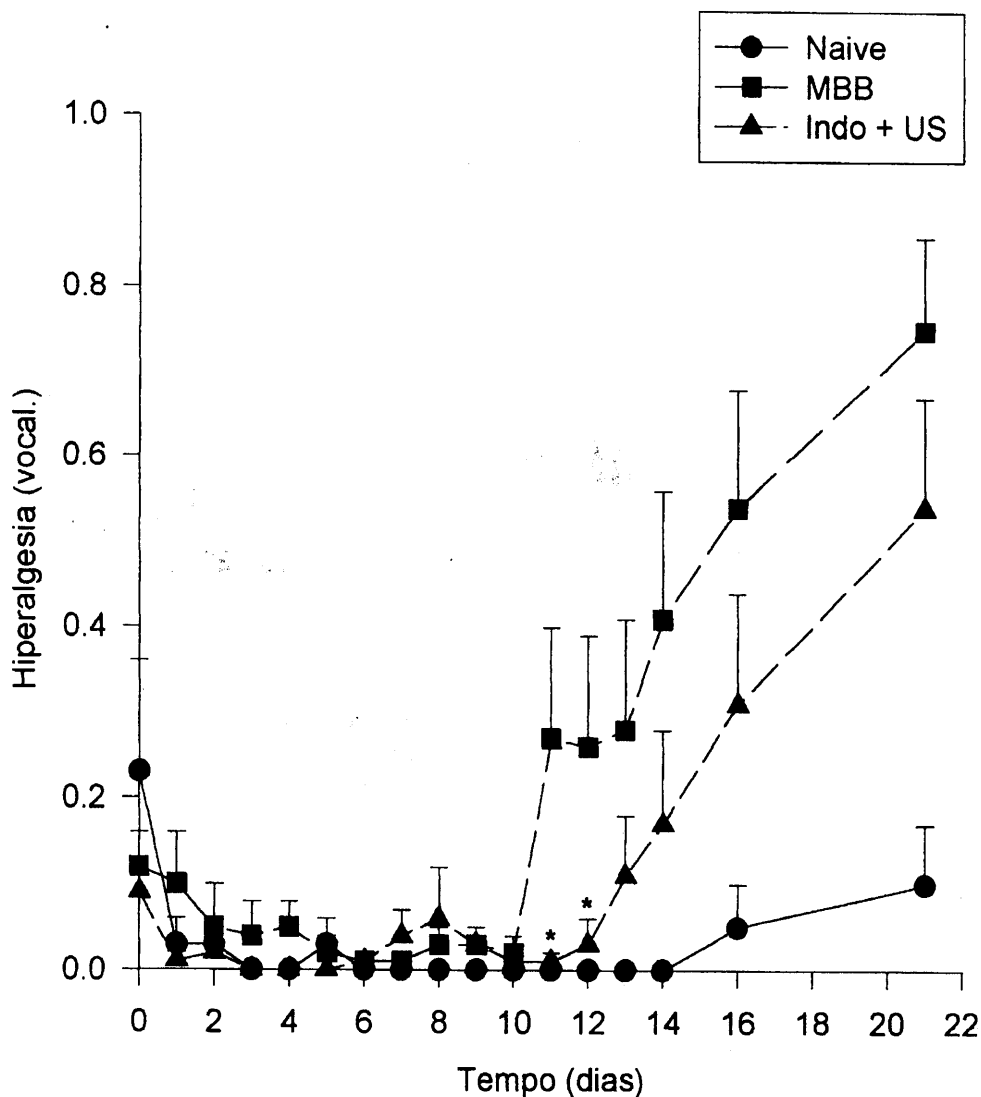
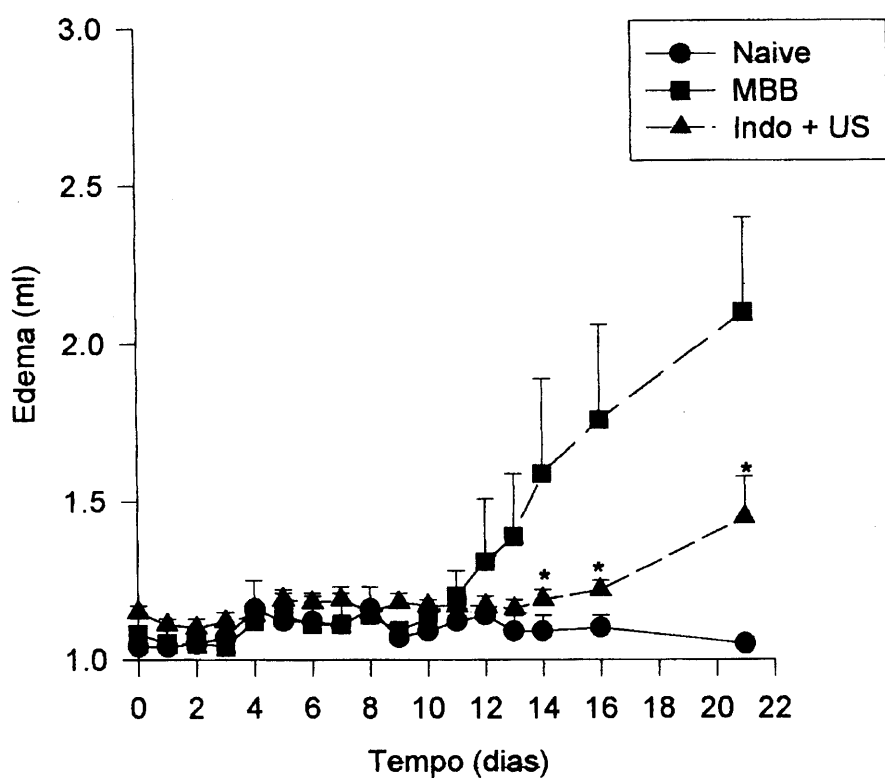


GRÁFICO 6 - Efeito do ultra-som associado a indometacina no edema das patas posteriores de ratos artríticos. A artrite induzida pela administração de *Mycobacterium butiricum* (adjuvante MBB) (■) e ratos normais (NAIVE) (●) são apresentados. O ultra-som contínuo, com uma frequência de 1 MHz, a 0,2 W/cm<sup>2</sup>, por 5 minutos, associado a indometacina (0.5 mg/kg de animal) que foi administrada em dose única por via oral durante 15 dias (do dia 0 ao 14º dia) (n = 9) (▲). Os valores de edema (média ± e.p.m.) em ml, foram obtidos diariamente através do pletismômetro de água de Ugo Basile (modelo 7150) (p ≤ 0,05)



## DISCUSSÃO

Antiinflamatórios não-esteróides como a indometacina e recursos terapêuticos da fisioterapia tais como o ultra-som, têm sido utilizados na tentativa de melhorar os sintomas e seqüelas da artrite reumatóide através dos seus efeitos analgésicos e/ou antiinflamatórios (Hoogland<sup>15</sup>; Insel<sup>17</sup>). Recursos fisioterápicos podem ter relevância no tratamento das artrites, se, quando associados com tratamentos medicamentosos, permitissem a redução das doses e do período de utilização das drogas, minimizando, portanto, os seus efeitos adversos em doenças crônicas. Nossos resultados mostraram que a artrite experi-

mental em ratos pode ser desenvolvida pela administração do adjuvante preparado com 400 µg de *Mycobacterium butiricum*, desencadeando manifestações inflamatórias similares aos humanos conforme descrito na literatura (Colpaert et al.<sup>4</sup>; Owen<sup>26</sup>; Pereira e Francischi<sup>27</sup>; Stoerck<sup>32</sup>; Van Arman<sup>34</sup>). Em relação ao desenvolvimento da hiperalgesia, observamos que a associação da indometacina com o ultra-som foi capaz de retardar o aparecimento e inibir o desenvolvimento da hiperalgesia quando comparado com os grupos controle e com os tratamentos isolados. O grupo de ratos artríticos tratado com indometacina na dose de

0,5 mg/kg/animal não apresentou inibição da hiperalgesia; e o grupo tratado com ultra-som a 0,2 W/cm<sup>2</sup> apresentou um aumento da hiperalgesia em relação ao grupo de ratos não tratado. Esses resultados demonstram que no esquema terapêutico utilizado, os tratamentos efetuados isoladamente não são capazes de inibir a hiperalgesia. Com relação ao desenvolvimento do edema no grupo de ratos artríticos tratados com indometacina e o grupo tratado com a associação da indometacina e ultra-som ocorreu uma diminuição significativa do edema em relação ao grupo controle. Já o grupo tratado somente com ultra-som, não apresentou diminuição do edema em relação ao grupo controle. Esses resultados sugerem que a indometacina é capaz de inibir significativamente o edema nas patas posteriores dos ratos artríticos - reforçando o que relata a literatura sobre drogas do tipo aspirina, como potentes agentes antiinflamatórios - que o ultra-som não apresenta efeitos antiinflamatórios sobre o mesmo. Ao utilizarmos a droga isoladamente, os nossos estudos coincidem, em parte, com a literatura pesquisada: o ultra-som potencializou o efeito analgésico da indometacina pois, quando a droga foi utilizada isoladamente na mesma dose, não conseguiu inibir a hiperalgesia; e, quando utilizado isoladamente, o ultra-som exacerbou a hiperalgesia dos animais. Entretanto, não ficou esclarecido como o ultra-som atuou na potencialização da droga em nossos trabalhos. Esses resultados podem ser relevantes para aqueles pacientes artríticos que necessitam usar a droga por grandes períodos com efeitos colaterais adversos. Nesses casos, poderia se utilizar doses menores com a associação do ultra-som, potencializando a ação de antiinflamatórios e minimizando seus efeitos tóxicos. Esses resultados com relação à indometacina, coincidem em parte com a literatura pesquisada, pois a droga nessa dose inibiu o edema, mas, entretanto, não foi capaz de inibir a hiperalgesia, não se comportando como droga analgésica (Furst e Paulus<sup>11</sup>; Insel<sup>17</sup>). Os resultados encontrados coincidem, também, com os resultados apresentados por Goddard e Revell<sup>14</sup>, em um estudo experimental, onde recipientes contendo *Mycobacterium tuberculosis* foram submetidos ao ultra-som de 1,5 MHz e com o antiinflamatório fluerbiprofem, do 0 ao 4º dia. Os autores mostraram que não houve diferença significativa na quantidade e na qualidade do infiltrado inflamatório entre o grupo tratado com o ultra-som e o grupo controle, porém houve diferença significativa entre o grupo tratado com fluerbiprofem e o grupo controle.

Falconer et al.<sup>10</sup> pesquisaram o efeito do ultra-som

na osteoartrite de joelho em 34 pacientes. Os indivíduos foram tratados com ultra-som contínuo com uma intensidade má-xima tolerável pelo paciente (até 2,5 W/cm<sup>2</sup>). Os autores concluíram que não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo tratado com ultra-som e grupo controle. Gam et al.<sup>12</sup>, em 1995 efetuaram uma revisão bibliográfica de 22 artigos científicos com o objetivo de verificar se o ultra-som era eficaz na diminuição da dor de diversas anormalidades músculo-esqueléticas inflamatórias. Esses autores concluíram que o ultra-som não foi eficaz na diminuição da dor. Outros autores tais como Falconer et al.<sup>9</sup> após revisão da literatura sobre o uso do ultra-som no tratamento da dor e imobilidade articular em diversas disfunções músculo-esqueléticas agudas e crônicas concluíram que o ultra-som foi efetivo na melhora da dor de pacientes com osteoartrite e disfunções inflamatórias agudas dos tecidos moles periarticulares. Já Gan et al.<sup>13</sup> estudaram o efeito do ultra-som na cicatrização do tendão flexor da pata de galinhas utilizando uma frequência de 3 MHz, numa intensidade de 0.8 W/cm<sup>2</sup>, pulsado (1:4) durante 3 minutos. Após análise histológica, os autores concluíram que os grupos tratados com ultra-som mostraram uma diminuição do infiltrado inflamatório e um padrão mais regular de cicatrização. Em estudos realizados por Santos e Tiradentes<sup>30</sup> e não publicados, as autoras pesquisaram o efeito do ultra-som na artrite reumatóide onde o ultra-som foi administrado com uma dose de 1 w/cm<sup>2</sup> e uma frequência de 3 MHz por 5 minutos durante 16 dias seguidos em ratas artríticas. Neste estudo foi encontrado diminuição do edema no grupo tratado com indometacina em relação aos grupos tratados com ultra-som e associação do ultra-som com indometacina. Pesquisas alterando dosimetria e parâmetros físicos do ultra-som devem ser incentivadas para estudos comparativos. O fato dos ratos artríticos que receberam ultra-som terem apresentado maiores médias de hiperalgesia talvez possa ser explicado pela dosimetria e metodologia da aplicação do ultra-som, visto que para efetuarmos a insonação dos ratos artríticos, esses são manipulados pelas patas posteriores, suas articulações tíbio-társicas são mantidas em hiperextensão o que ocasiona um estresse articular; podendo ocasionar um aumento da hiperalgesia apesar dos testes para detecção da mesma serem efetuados antes das aplicações de ultra-som. Considerações também poderiam ser feitas quanto a escolha da técnica de acoplamento a ser utilizada. Em nossos trabalhos utilizamos a técnica sub-aquática, entretanto sugere em suas pesquisas que seria mais eficaz

utilizar a técnica de contato direto do ultra-som com a área insonada utilizando o gel tópico como acoplador, tendo em vista a diminuição da reflexão das ondas sonoras e conseqüentemente maior efetividade do ultra-som. Alguns autores sugerem também que a utilização de recursos terapêuticos tais como o laser em processos inflamatórios imediatamente após o início da sua manifestação, apresentam resultados pequenos ou inexistentes. Em nossos trabalhos a insonação foi iniciada no dia zero, antes portanto, do aparecimento do processo inflamatório merecendo também mais estudos em nosso modelo experimental quanto ao início da aplicação do ultra-som. Outro fator importante que pode ter interferenciado os nossos trabalhos foi o aparelho de ultra-som utilizado; realizamos os nossos estudos com um aparelho utilizado na prática clínica e não um especialmente construído para animais. Apesar dos resultados apresentarem controvérsias em relação a efetividade do ultra-som no processo inflamatório crônico e ainda existirem poucos trabalhos experimentais observando o seu efeito na artrite reumatóide e outras patologias reumáticas, o ultra-som é muito utilizado na prática clínica com resultados positivos segundo alguns autores descritos anteriormente. Desta forma, é de grande importância um número maior de pesquisas neste sentido, para que se estabeleça os parâmetros físicos e dosimetria adequada para a

utilização do ultra-som na artrite reumatóide.

#### CONCLUSÃO

- A poliartrite foi induzida com uma injeção contendo uma emulsão óleo-água e 400 µg de *Mycobacterium butyricum* (adjuvante) no terço proximal do dorso da cauda de ratos fêmeas Holtzman no dia zero.
- A hiperalgesia foi detectada nas patas posteriores dos animais no 11º dia precedendo o aparecimento do edema, que ocorreu no 12º dia após a administração do adjuvante. A hiperalgesia e o edema apresentaram valores crescentes até o 21º dia.
- A administração via oral da indometacina (0,5 mg/kg/dia) durante 15 dias seguidos não reduziu a hiperalgesia mas reduziu o edema das patas posteriores dos ratos artríticos.
- A aplicação do ultra-som na frequência de 1 MHz, intensidade 0,2 W/cm<sup>2</sup>, por 5 minutos, diariamente durante 15 dias não reduziu a hiperalgesia ou o edema das patas posteriores dos ratos artríticos.
- A associação do ultra-som com a indometacina nas doses já citadas anteriormente conseguiu inibir significativamente a hiperalgesia e o edema das patas posteriores dos ratos artríticos.

#### AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos ao ICB UFMG - Departamento de Farmacologia pela colaboração, permitindo-nos que utilizássemos o Biotério e Laboratórios onde realizamos os trabalhos.

Pereira, L.S.M., Francischi, J.N., Silva, F.M.P., Santos, A.M.C., Tiradentes, K.A., Carmo, S.C. Effects of therapeutic ultrasound on the hyperalgesia and edema in arthritic rats. *Rev. Fisioter. Univ. São Paulo*, v.5, n.2, p. 83-96, jul. / dez., 1998.

**ABSTRACT:** With the population aging, the prevalence of chronic diseases of muscles and joints restricting in the elderly functional capacity has been increasing. The rheumatoid arthritis is part of this group of pathologies and the treatment of the disease has been basically to reduce the symptoms as pain, edema, rigidity, muscular atrophies through the inhibition of the inflammatory process. For this, treatments with drugs and treatment with physical therapeutics resources are used. The ultrasound is a physical therapeutic resource that has been used thoroughly in the clinical practice with the objective of solving the inflammatory process of the rheumatoid arthritis. The effect of the ultra-sound was observed on the edema and on the hyperalgesia of the posterior paws of arthritic rats. The rheumatoid arthritis was induced through an injection of an emulsion oil-water contendo 400 µg of *Mycobacterium butyricum*. The hyperalgesia was detected in the 11st day and the edema in the 12nd day after the induction of the rheumatoid arthritis. For comparative study, it was administered the indometacina orally in the dose of 0,5 mg/kg/dia during 15 days where we didn't observe reduction of the hyperalgesia but there was reduction of the edema of the posterior paws of the arthritic rats. The ultrasound in the frequency of 1 MHz, intensity 0,2 watts/cm<sup>2</sup>, for 5 minutes, for 15 days didn't reduce the hyperalgesia or edema of the posterior paws of the arthritic rats. The association of the ultrasound with the indomethacin in the doses already mentioned previously got to inhibit the hyperalgesia and edema of the posterior paws of the arthritic rats significantly.

**KEYWORDS:** Ultrasonic therapy, methods. Aging. Physical therapy, reabilitação. Hyperalgesia, reabilitação. Arthritis rheumatoid, rehabilitation. Edema, rehabilitation.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Karmi, A.M., Dinno, M.A., Stoltz, D.A., Crum, L.A., Matthews, J.C. Calcium and effects of ultrasound on frog skin. *Ultrasound Med. Biol.*, v.20, n.1, p.73-81, 1994.
2. Binder, A., Hodge, G., Greenwood, A.M., Hazleman, B.L., Page Thomas, D.P. Is therapeutic ultrasound effective in treating soft tissue. *Br. Med. J.*, v.90, n.16, p.512-4, 1985.
3. Capetola, J.R., Shiver, A.D., Rosenthale, E.M. Suprofen, a new peripheral analgesic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.214, n.1, p.16-23, 1980.
4. Colpaert, F.C., Meert, T., De Witthande, P., Schmitt, P. Further evidence validating adjuvant as experimental model of chronic pain in the rat. *Life Sci.*, v.31, n.1, p.67-75, 1982.
5. Crofford, L.J., Wilder, R.L. Arthritis and autoimmunity in animals. In: McCarty, D.J., Koopman, W.J. *Arthritis and allied conditions - textbook of rheumatology*. London: Lea & Febiger, 1993. v.1, cap.29, p.525-39.
6. Deyne, P.G., Kirsch-Volders, M. In vitro effects on therapeutic ultrasound on the nucleus of human fibroblasts. *Phys. Ther.*, v.75, n.7, p.629-34, 1995.
7. Dinno, M.A., Al-Karmi, A.M., Stoltz, D.A., Matthews, J.C., Crum, L.A. Effect of free radical scavengers on changes in ion conductance during exposure to therapeutic ultrasound. *Membr-Biochem.*, v.10, n.3, p.237-47, 1993.
8. Esch, M.V. *Eletrotherapy textbook - The Jan van Breemen Institute- University of Amsterdam*. Holanda: Enraf Nonius, 1997. v.1.
9. Falconer, J., Hayes, K.W., Chang, R.W. Therapeutic ultrasound in the treatment of musculoskeletal conditions. *Arthritis Care Res.*, v.3, n.2, p.85-91, 1990.
10. Falconer, J., Hayes, K.W., Chang, R.W. Effect of ultrasound on mobility in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Care Res.*, v.5, n.1, p.29-35, 1992.
11. Furst, D.E., Paulus, H.E. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: McCarty, D.J., Koopman, W.J. *Arthritis and allied conditions - textbook of rheumatology*. London: Lea & Febiger, 1993. v.1, cap.31, p.567-602.
12. Gam, A.N., Johansen, N.F. Ultrasound therapy in musculoskeletal disorders: a meta-analysis. *Pain*, v.63, n.1, p.85-91, 1995.
13. Gan, B.S., Huys, S., Sherebrin, M.H., Scilley, C.G. The effects of ultrasound treatment on flexor tendon healing the chicken limb. *J. Hand. Surg. Br.*, v.20, n.6, p.809-14, 1995.
14. Goddard, D.H., Revell, P.A. Ultrasound has no anti-inflammatory effect. *Ann. Rheum. Dis.*, v.42, p.582-4, 1983.
15. Hoogland, R. *Ultrasound therapy*. Holland: Enraf Nonius, 1986. 35p.
16. Hough Jr., A.J. Pathology of rheumatoid arthritis and allied disorders. In: McCarty, D.J., Koopman, W.J. *Arthritis and allied conditions - textbook of rheumatology*. 12.ed. London: Lea & Febiger, 1993. v.1, cap.41, p.737-61.
17. Insel, P.A. Fármacos analgésicos-antipiréticos e antiinflamatórios e drogas empregadas no tratamento da gota. In: Goodman, G.A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9.ed. Rio de Janeiro : McGraw Hill Interamericana, 1996. Cap. 27. p.450-80.
18. Kazis, L.E., Anderson, J.J. Health status as a predictor mortality in rheumatoid arthritis: a five years of disease. *J. Rheumatol.*, v.17, n.5, p.609-13, 1990.
19. Lota, M.J., Darling, R.C. Changes in permeability of the red blood cell membrane in a homogeneous ultrasonic field. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, v.36, 1954.
20. McCarty, D.J. Clinical picture of rheumatoid arthritis. In: McCarty, D.J., Koopman, W.J. *Arthritis and allied conditions - textbook of rheumatology*. 12.ed. London : Lea & Febiger, 1993a. v.1, cap.43, p.781-805.
21. McCarty, D.J. Treatment of rheumatoid arthritis. In: McCarty, D.J., Koopman, W.J. *Arthritis and allied conditions - textbook of rheumatology*. 12.ed. London : Lea & Febiger, 1993b. v.1, cap.47, p.877-86.
22. McDiarmid, T., Ziskin, M.C., Michlovitz, S.L. Therapeutic ultrasound. In: Michlovitz, S.L., Wolf, S.L. *Thermal agents in rehabilitation*. 3.ed. Philadelphia : F.A. Davis, 1996. Cap.7, p.168-212.
23. Michlovitz, S.L., Wolf, S.L. *Textbook thermal agents in rehabilitation*. 3.ed. Philadelphia : F.A. Davis, 1996.
24. Meenan, R.F., Yellin, F.H. The impact of chronic disease: a sociomedical profile of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, v.25, p.544-54, 1981.
25. Moncur, C., Williams, H.J. Rheumatology arthritis: status of drug therapies. *Phys. Ther.*, v.75, n.6, p.511-25, 1995.
26. Owen, R.T. Adjuvant induced polyarthritis - an overview. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, v.2, p.199-204, 1980.
27. Pereira, L.S.M., Francischi, J.N. Ciclosporine inhibits hyperalgisia and edema in arthritis rats: role of central nervous system. *Br. J. Pharmacol.*, v.30, p.100-11, 1997.

28. Ramos, L.R., Veras, R., Kalache, A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. *Rev. Saúde Pública*, v.21, p.200-10, 1987.
29. Ramos, L.R. A explosão demográfica da terceira idade no Brasil: uma questão de saúde pública. *Gerontologia*, v.5, p.3-8, 1993.
30. Santos, A.M.C., Tiradentes, K.A. Os efeitos do ultra-som de alta frequência na hiperalgisia e no edema de ratos artríticos. Belo Horizonte, UFMG, 1997. [Trabalho de pesquisa não publicado UFMG, 1997].
31. Salter, R.B. Transtornos e lesões do sistema músculo-esquelético. 2.ed. Rio de Janeiro : MEDSI, 1985.
32. Stoerck, H.D., Brelinski, T.C., Budzilvidh, T. Chronic polyarthritis in rats injected with spleen in adjuvant. *Am. J. Pathol.*, v.30, p.616, 1954.
33. Tatsuo, M.A.K.F. Analgesic and antiinflammatory effects of dipyrone in rat adjuvant arthritis model. *Inflammation.*, v.4, p.399-405, 1994.
34. Van Arman, G.C. Pathway to adjuvant arthritis. *Fed. Proc.*, v.35, p.2442-6, 1976.
35. Vaughan, J.H., Kouri, T., Petersen, J., Roudier, J., Rhodes, G.H. On the etiology of reumathoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, v.74, p.19-28, 1988.
36. Zarro, V. Mechanisms of inflammation and repair. In: Michlovitz, S.L., Wolf, S.L. *Thermal agents in rehabilitation*. 3. ed. Philadelphia : F.A. Davis, 1996. cap.1.
37. Zvaifler, N.J. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Mccarty, D.J., Koopman, W.J. *Arthritis and allied conditions – textbook of rheumatology*. 12.ed. London: Lea & Febiger, 1993. v.1, cap.40, p.723-36.

Recebido para publicação: 10/08/98

Aceito para publicação: 30/08/98