

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC

CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV

Mestrado em Ciências Veterinárias

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ULTRA-SÔNICA PULSADA E
CONTÍNUA NO PROCESSO CICATRICAL DE RATOS
SUBMETIDOS À CELIOTOMIA**

Débora Cristina Olsson

Lages, SC, Brasil
2005

Débora Cristina Olsson

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ULTRA-SÔNICA PULSADA E
CONTÍNUA NO PROCESSO CICATRICIAL DE RATOS
SUBMETIDOS À CELIOTOMIA**

**Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Ciências
Veterinárias, da Universidade do
Estado de Santa Catarina, como
requisito parcial para obtenção do grau
de Mestre em Ciências Veterinárias.
Orientadora: Vera Maria Villamil
Martins**

Lages, SC, Brasil
2005

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV

Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias

A comissão examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ULTRA-SÔNICA PULSADA E CONTÍNUA NO
PROCESSO CICATRICIAL DE RATOS SUBMETIDOS À CELIOTOMIA**

elaborada por
Débora Cristina Olsson

Como requisito para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Veterinárias

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dra. Vera Maria Villamil Martins
(Presidente/Orientadora)

Prof. Dr. Edison Martins

Dr. Alexandre Mazzanti

Lages, 23 de fevereiro de 2005

DEDICATÓRIA

Ao meu irmão Emerson e à minha mãe Ana, por todo amor e dedicação, por não medirem esforços, pelo incentivo e ajuda. Minha eterna gratidão.

“Deus é assim, simples, como tudo deveria ser, mesmo na grandeza dos cargos e das posições sociais, ainda assim, a vida acaba sempre numa singela campa, mesmo que adornada por mármore ou ouro. Que seu dia seja repleto de Deus, que isso se reflita na qualidade da sua vida, na alegria desse momento único, que a minha mensagem se torne uma prece, e que o meu desejo de felicidade se transforme em realidade”.

(Anônimo)

AGRADECIMENTOS

À Dra. Vera Maria Villamil Martins pela orientação, amizade, ensinamentos, dedicação e confiança na realização deste trabalho. Obrigada pelo exemplo de educadora, por motivar-me no caminho da educação, não poupando esforços e superando as dificuldades.

Ao Dr. Edison Martins, como co-orientador, pelo desempenho, dedicação, ensinamentos transmitidos, não poupando sua sabedoria, experiência de vida e científica.

Aos professores do curso de Mestrado em Ciências Veterinárias, pelo desafio de iniciar um novo curso de Mestrado, e pela firme e destemida função de continuar um processo de escalada científica.

Ao Centro Agroveterinário da Universidade do Estado de Santa Catarina, pela acolhida durante esses dois anos.

Ao diretor do Hospital de Clínica Veterinária, Médico Veterinário Leopoldo Medeiros, pelo apoio indispensável para que pudéssemos realizar o experimento.

Ao Sr. Rubens Miranda da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo zelo e desempenho no processo das amostras histológicas.

Aos colegas médicos veterinários Eloá K. Lisboa, Márcio Brunetto, Aline Santana D'ahora, que auxiliaram nos procedimentos sempre com bom humor e espírito de companheirismo.

Aos funcionários do Hospital de Clínica Veterinária Lauro Ribas Zimmer, pela disponibilidade e profissionalismo em todos os momentos.

Ao laboratório de Parasitologia do Centro Agroveterinário, pela ajuda na avaliação microscópica inicial.

À EPAGRI (Estação Experimental de Lages), pela oportunidade concedida às leituras das amostras microscópicas.

Aos estagiários do Núcleo de Fisiatria da UDESC, pela ajuda indispensável para nossa capacitação.

Aos colegas de turma do Mestrado em Ciências Veterinárias, em especial à Márcia Moleta Colodel e professor Ademar Wolff, pelos momentos compartilhados, pelo incentivo nas horas de dificuldade, pelas palavras amigas.

Ao meu tio Dr. Antônio Pereira de Souza e minha tia Creuza F. de Souza, pelo incentivo e amizade.

Aos amigos, por momentos de alegrias compartilhados.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Gostaria de expressar meu carinho e minha gratidão.

SUMÁRIO

	Páginas
LISTA DE FIGURAS.....	I
LISTA DE TABELAS.....	IV
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	VI
LISTA DE SÍMBOLOS.....	VIII
RESUMO.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 Considerações gerais.....	3
2.2 Abdome.....	4
2.2.1 <i>Constituição e função</i>	4
2.3 Pele.....	4
2.3.1 <i>Tela subcutânea</i>	5
2.3.2 <i>Vascularização do tegumento</i>	5

2.4 Tecido Muscular.....	6
2.4.1 <i>Características morfológicas dos músculos.....</i>	6
2.4.2 <i>Regeneração muscular.....</i>	7
2.5 Peritônio.....	8
2.6 celiotomia e suas intercorrências.....	9
2.7 Classificação e avaliação das feridas.....	11
2.8 Fisiologia das Feridas.....	12
2.8.1 <i>Cicatrização por primeira intenção.....</i>	12
2.8.2 <i>Cicatrização por segunda intenção.....</i>	18
2.9 Fatores que influenciam no processo de reparação.....	19
2.10 seleção de recursos para otimizar a cicatrização.....	22
2.11 Ultra-som.....	23
2.11.1 <i>Introdução.....</i>	23
2.12 Física básica.....	24
2.12.1 <i>Ondas.....</i>	24
2.12.2 <i>velocidade de propagação.....</i>	25
2.12.3 <i>Intensidade e campo acústico.....</i>	26
2.12.4 <i>Modos de propagação.....</i>	27
2.12.5 <i>Impedância acústica.....</i>	28
2.12.6. <i>Reflexo e refração.....</i>	29
2.12.7 <i>Interferência e ondas estacionárias.....</i>	30
2.12.8 <i>Mecanismo de atenuação.....</i>	31
2.13 <i>Transdutores.....</i>	31
2.14 <i>Efeitos mecânicos.....</i>	32
2.14.1 <i>Mecanismo térmico.....</i>	32
2.14.2 <i>Mecanismo atérmicos.....</i>	33
2.14.3 <i>Cavitação.....</i>	34

2.14.4 <i>Fluxo e microfluxo sangüíneo</i>	35
2.15 Mecanismo de interação do ultra-som com células e tecidos biológicos.....	35
3. MATERIAL E MÉTODOS	52
3.1 Animais.....	52
3.2 Equipamento de ultra-som terapêutico.....	53
3.3 Produção das lesões para avaliação do processo cicatricial.....	53
3.4 Procedimento experimental e estímulo ultra-sônico.....	54
3.5 Colheita do material.....	54
3.5.1 <i>Processamento das amostras</i>	55
3.6 Determinação da proporção volumétrica.....	55
3.6.1 <i>Proporção volumétrica de polimorfonucleares, mononucleares, fibroblastos, angiogênese e colágeno</i>	56
3.7 Delineamento experimental e análise dos resultados.....	57
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
4.1 Proporção volumétrica de polimorfonucleares.....	58
4.2 Proporção volumétrica de mononucleares.....	60
4.3 Proporção volumétrica de fibroblastos.....	63
4.4 Proporção volumétrica de angiogênese.....	67
4.5 Proporção volumétrica de colágeno.....	71
5. CONCLUSÕES	76
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Determinação do número ideal de campos histológicos para avaliação da proporção volumétrica dos elementos tissulares e celulares na cicatrização.....	55
Figura 2	Fotomicrografia de processo cicatricial de celiotomia em ratos do Tratamento I às 144 horas (seta). Intensa infiltração de polimorfonucleares. Coloração Hematoxilina-Eosina. Aumento 320 X.....	58
Figura 3	Proporção volumétrica de polimorfonucleares nos Tratamentos I, II e III.....	58
Figura 4	Fotomicrografia de processo cicatricial de celiotomia em ratos do Tratamento II às 96 horas (seta). Intensa infiltração de mononucleares. Coloração Hematoxilina-Eosina. Aumento 320 X.....	60

Figura 5	Proporção volumétrica de mononucleares nos tratamentos I, II e III.....	60
Figura 6	Fotomicrografia de processo cicatricial de ratos do tratamento III às 144 horas (seta), demonstrando grande quantidade de fibroblastos. Coloração tricômico de Gomori. Aumento 320X.....	62
Figura 7	Proporção volumétrica de fibroblastos nos Tratamentos I, II e III.....	63
Figura 8	Fotomicrografia de processo cicatricial de ratos do Tratamento II às 96 horas. Abundante quantidade de neovascularização (seta). Coloração tricômico de Gomori. Aumento 320X.....	65
Figura 9	Proporção volumétrica de angiogênese nos Tratamentos I, II e III.....	66
Figura 10	Fotomicrografia de processo cicatricial de celiotomia em ratos do Tratamento III às 48 horas. Presença de grande quantidade de colágeno (seta). Coloração tricômico de Gomori. Aumento 320 X.....	68
Figura 11	Proporção volumétrica de colágeno nos tratamentos I, II e III.....	69

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Propriedades acústicas típicas de vários meios.....	28
TABELA 2	Proporção volumétrica de polimorfonucleares de tecido cicatricial em ratos submetidos à celiotomia nos tratamentos I, II e III.....	57
TABELA 3	Proporção volumétrica de mononucleares de tecido cicatricial em ratos submetidos à celiotomia nos Tratamentos I, II e III.....	59
TABELA 4	Proporção volumétrica de fibroblastos de tecido cicatricial em ratos submetidos à celiotomia nos tratamentos I, II e III.....	61
TABELA 5	Proporção volumétrica de colágeno de tecido cicatricial em ratos submetidos à celiotomia nos Tratamentos I, II e III.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CETEA – Comitê de Ética em Experimentação Animal

cm² - Centímetro quadrado

CRMV- Conselho Regional de Medicina Veterinária

CV – Coeficiente de Variação

ERA – Área de Radiação Efetiva

EGF₁ – Fator de Crescimento epidermal

FGE - Fator de Crescimento da Epiderme

FGF - Fator de Crescimento de Fibroblastos

FGFb - Fator básico de Crescimento de Fibroblastos

g/ml – Gramas por mililitros

IGF –Fator de Crescimento Hormonal

IL-1 – Interleucina 1

IM – Intra Muscular

HCV – Hospital de Clinica Veterinária

J/cm² - Joule por centímetro quadrado

Kg – Kilograma

Hz – Hertz

KHz – Kilo Hertz

MAD - Membro Anterior Direito

MAE - Membro Anterior Esquerdo

MHz - Mega Hertz

μs – Micro segundos

ms – Mili segundos

mW/cm² - Mili Watts por centímetro quadrado

N - Número total de pontos do retículo.

N/mm - Unidade Pascal = 0,000001

n - Número de pontos de retículo sobre a estrutura medida;

nm – Nanômetro

PDGF - Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

pH – Potência de Hidrogênio

PV - Proporção Volumétrica

PZT – Piezoelétrico

RNAs – Ácidos Ribonucléicos

TFDS – Tendão Flexor Digital Superficial

TGF - Fator de Crescimento Tumoral

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TFDS - Tendão Flexor Digital Superficial de Equinos

SATA – Média Temporal e Espacial

ST2 – Membro da família da interleucina-1, expressada por fibroblastos

UDESC – Universidade do Estado de Santa Catarina

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

US – Ultra-som

UST - Ultra-som Terapêutico

VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular

W/cm² - Watts por centímetro quadrado

W/m² - Watts por metro quadrado

LISTA DE SÍMBOLOS

As-Ga - Arseneto de Gálio

BaTiO₃ - Titanato de Bário

c - Velocidade da onda

% - porcentagem

G₀ - (“Gap”) Intervalo – fase interfase “0” da meiose

G₁ - (“Gap”) Intervalo – fase interfase “1” da meiose

° - graus

°C – graus Celsius

λ comprimento de onda

T - período

α - alfa

β – beta

T I – grupo experimental que não recebeu aplicação de ultra-som terapêutico

T II – grupo experimental que recebeu aplicação de ultra-som terapêutico no modo contínuo

T III - grupo experimental que recebeu aplicação de ultra-som terapêutico no modo pulsado

RESUMO

Neste trabalho foram utilizados dois protocolos de ultra-som terapia, nos modos contínuo e pulsado, para avaliar a cicatrização de feridas cirúrgicas em ratos submetidos a celiotomia. Foram utilizados 45 ratos, fêmeas, separados aleatoriamente em 3 grupos experimentais com 15 animais por grupo. A avaliação da cicatrização foi realizada por esteriometria avaliando-se a proporção volumétrica dos constituintes tissulares e celulares de amostras de tecidos obtidos da parede abdominal às zero, 48, 96 e 144 horas após celiotomia. Vinte e quatro horas após a intervenção cirúrgica iniciou-se a aplicação de ultra-som sobre a ferida cirúrgica. A aplicação de US no modo pulsado determinou maior proporção volumétrica de polimorfonucleares, fibroblastos e angiogênese às 48 horas quando comparado com o grupo controle e o grupo que recebeu aplicação de ultra-som no modo contínuo ($p < 0,05$). Esses resultados sugerem que aplicação de US, no modo pulsado pode ser recomendado como adjuvante no tratamento de feridas cirúrgicas na parede abdominal.

Palavras-chave: ultra-som, cicatrização, fisioterapia.

SUMMARY

In this work two protocols of ultrasound therapy were used, in way continuous and pulsed, to evaluate the cicatrization of surgical wounds in mice submitted the celiotomy. Forty five female mice were used, rantomized in 3 experimental groups with 15 animals each group. The evaluation healing was accomplished by morphometry being evaluated the proportion size of the representatives tissue and cellular of samples of obtained tissues of the abdominal wall in time zero, 48, 96 and 144 hours after celiotomy. Twenty-four hours after the surgical intervention, the ultrasound application began on the surgical wound. The application of US in the pulsed way resulted larger proportion polymorphonuclear size, fibroblasts and angiogenesis at the 48 hours when compared with the group control and the group that it received ultrasound application in the continuous way ($p \bullet 0,05$). Those results suggest that the application of US in the pulsed way can be recommended in the treatment of surgical wounds in the abdominal cavity.

Key-words: ultrasound, cicatrization, physiotherapy.

1. INTRODUÇÃO

Os procedimentos cirúrgicos realizados no interior da cavidade celômica e nas áreas retroperitoniais têm como via de acesso a parede abdominal, considerando-se a celiotomia uma das práticas cirúrgicas mais freqüentes (GOLIGHER et al., 1975; FRY; OSLER, 1991).

Após o procedimento operatório o objetivo do fechamento da incisão é restituir a forma e função da parede abdominal, através de suturas que assegurem a coaptação das bordas da ferida cirúrgica e resistência às forças de tensão, até que a cicatriz adquira sua própria força tênsil (DUDLEY, 1970; WADSTRÖM; GERDIM, 1990).

Em humanos a deiscência, caracterizada pela separação dos planos profundos ocorre entre zero e 6% das celiotomias, com taxas de mortalidade que variam entre 9 a 44% (POOLOCK et al., 1979; SUTTON; MORGAN, 1992).

Na medicina veterinária apesar de haver poucos estudos conclusivos em animais de companhia, demonstrando o percentual de complicações cirúrgicas decorrentes de celiotomias, sabe-se que a celiotomia ventral na linha média é a via de acesso mais utilizada para abordagem cirúrgica em equinos com cólica (PAGLIOSA; ALVES, 2004). Nesta espécie, a prevalência de complicações incisionais pode chegar a 35% ou mesmo 87,5% quando de uma reintervenção (KOBLOCK et al., 1989). As complicações incisionais na celiotomia mediana retardam a cicatrização da ferida

cirúrgica aumentando o período de convalescença, podendo ser fatais (PHILLIPS; WALMSLEY, 1993; WILSON et al., 1995; PAGLIOSA; ALVES, 2004), e aumentando os custos com o tratamento.

Visando minimizar as intercorrências que comprometem o processo cicatricial das feridas cirúrgicas provenientes de celiotomias, além da identificação dos fatores predisponentes, buscam-se recursos terapêuticos que colaborem com a cicatrização criando um micro-ambiente ideal para sua ocorrência. O ultra-som é uma modalidade de terapia física amplamente utilizada para tratar lesões em diversos tecidos e tendões (ENWEMEKA, 1989a).

Desde que Wood e Loomis investigaram a interação entre o ultra-som e os tecidos vivos, os efeitos biológicos deste tipo de radiação foram reconhecidos (WOOD; LOOMIS, 1927). O ultra-som é capaz de aumentar o fluxo sanguíneo, a permeabilidade de membranas, alterar a extensibilidade do tecido conjuntivo e condução nervosa (LEHMANN; WARREM; SCHAM, 1974). A ativação de fibroblastos e aumento na síntese de proteína em tecidos tratados com ultra-som foi verificada por Harvey et al. (1975).

Todos esses efeitos inicialmente foram atribuídos aos efeitos de diatermia profunda, porém a introdução do ultra-som pulsado, eliminando significativamente a produção de calor e aumento de temperatura nos tecidos, demonstrou que havia efeitos benéficos não térmicos, atribuídos à terapia com ultra-som.

Diante dos questionamentos ainda existentes quanto ao tempo, dosimetria e modo de aplicação do ultra-som para auxiliar no processo cicatricial, este trabalho teve por objetivo avaliar os efeitos do ultra-som terapêutico (UST) no modo pulsado e contínuo sobre a cicatrização de feridas produzidas durante a celiotomia utilizando-se de ratos da linhagem Wistar, como modelo experimental.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Considerações gerais

A utilização de terapia física requer o conhecimento das diferentes estruturas que compõem os tecidos alvos, de tratamento, uma vez que, de acordo com sua constituição e anatomia, podem responder de formas diversas ao tratamento empregado (YOUNG, 1996; LEVINE; ADAMSON, 2004).

À medida que o ultra-som atravessa os tecidos, parte da energia é refletida pelas estruturas que se encontram em sua trajetória e parte da energia é absorvida pelo próprio meio (TER HAAR, 1996), fenômeno conhecido como atenuação. Nos tecidos biológicos a atenuação deve-se principalmente aos mecanismos de absorção, mecanismos pelos quais a energia mecânica das ondas ultra-sônicas é convertida em calor (TER HAAR, 1978).

Devido à grande diferença da impedância acústica entre os tecidos, ocorre reflexão da energia incidente (YOUNG, 1988), evidenciando a importância do conhecimento da constituição celular e anatômica dos tecidos a serem irradiados com ultra-som.

2.2. Abdome

A parede do abdome é constituída por uma série de camadas que envolvem e protegem os elementos que estão inseridos no interior da cavidade abdominal. Apresenta múltipla função, entre as quais, graças à camada córnea que reveste a epiderme, proteger o organismo contra a perda de água por evaporação e contra o atrito. Além disso, através das suas terminações nervosas, está em comunicação constante com o ambiente, sendo essencial para a manutenção da vida (FERREIRA; DUARTE, 1995; JOHNSON; NELSON, 1995), regulação da temperatura corpórea, reserva energética, síntese de vitamina D e função plástica (GONÇALVES et al., 1980; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

A musculatura abdominal crânio-lateral é composta pelo músculo reto do abdome e três crânio-laterais. As forças desenvolvidas pelos músculos do abdome, dispostas em vários sentidos, têm como resultante uma força que tende a afastar a linha mediana. Essas forças em equilíbrio exercem tensão considerável durante os esforços abdominais sobre a linha mediana alba, formada pelo entrecruzamento de fibras das aponeuroses dos músculos oblíquos e transversos. A disposição desses músculos e aponeuroses, tanto no homem quanto nos animais, contribui para dar sustentação às vísceras abdominais, de modo que a reconstituição da parede do abdome ao término das cirurgias e a cicatrização da ferida cirúrgica é de grande importância, pelo elevado número de complicações que podem surgir (ELLIS et al. 1985).

2.3. Pele

A pele que recobre a parede abdominal é constituída por uma porção epitelial de origem ectodérmica, a epiderme, e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica, a derme. Abaixo e em continuidade com a derme está a hipoderme, que, embora tenha a mesma origem da derme, não faz parte da pele, apenas lhe

servindo como suporte e união com os órgãos adjacentes (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

A pele e a tela subcutânea formam o conjunto de estruturas mais superficiais do tegumento, sendo elástica, áspera e, em condições normais, auto-regeneradora (GONÇALVES et al., 1980) constituída por dois estratos principais que se superpõem: a epiderme, ou cútis e a derme, ou cório.

A epiderme é a camada mais superficial, avascular e segundo Jacob; Francone (1974), é composta pela camada germinativa com atividade mitótica; espinhosa; granulomatosa; lúcida e córnea (FOWLER, 1993).

A população celular é mantida constante pela multiplicação das células da camada basal ou germinativa. A partir desta camada, as células são direcionadas para a superfície em um processo de maturação, que culmina com a morte celular.

A derme é a segunda camada da pele, representando mais de 90% da espessura total do tegumento. É composta predominantemente por fibras colágenas e elásticas (CASTRO et al., 1994; CANDIDO, 2001) e dividida nas camadas: papilar, mais superficial e delgada, e reticular, camada profunda e mais espessa.

2.3.1 Tela subcutânea

A tela subcutânea ou hipoderme se interpõe entre a pele e os planos profundos subjacentes, apresentando três estratos superpostos: areolar que contém tecido fibroso e adiposo; fascia superficial rica em tecido conjuntivo denso e lamelar conhecida como “plano de escorregamento do tegumento” (GONÇALVES et al., 1983).

2.3.2 Vascularização do tegumento

Os vasos do tegumento se dispõem em três plexos que se localizam em diferentes planos. O mais profundo está localizado no estrato lamelar, plexo subcutâneo, de onde partem ramos que nutrem a tela subcutânea e formam um segundo plexo, no limite entre a tela e a derme. Os ramos deste plexo subdermal nutrem a derme e se dirigem às papilas dérmicas, onde formam um terceiro plexo,

chamado subpapilar, localizado entre as camadas papilar e reticular da derme. Deste último plexo partem finos ramos que penetram nas papilas e nutrem a epiderme por difusão, pois esta é avascular (CORMACK, 1991; HAN; MUSTOE, 2000).

2.4. Tecido muscular

Segundo Junqueira; Carneiro (1999), o tecido muscular, responsável pelos movimentos corporais é constituído por células alongadas e que contém grande quantidade de filamentos citoplasmáticos, responsáveis pela contração sendo denominados estriados ou lisos dependendo, respectivamente, da presença ou ausência de um arranjo de proteínas contráteis miofibrilares, os miofilamentos, que se repetem regularmente (GARTNER; HIATT, 1997; SWENSON, 1988).

2.4.1. Características morfológicas dos músculos

Pode-se distinguir nos mamíferos três tipos de tecido muscular: o músculo liso, o músculo estriado cardíaco e o músculo estriado esquelético. As células musculares estriadas, cardíacas e esqueléticas, apresentam estriações características, claras e escuras que estão ausentes no músculo liso (GARTNER; HIATT, 1997).

O músculo estriado esquelético, responsável pela maior parte da massa muscular voluntária do corpo, é o mais abundante e está sob controle neural direto. É formado por feixes de células cilíndricas muito longas e multinucleadas, que apresentam estriações transversais. Tem contração rápida, vigorosa e sujeita ao controle voluntário (SWENSON, 1988).

No músculo estriado esquelético em razão de seu comprimento ser maior que sua largura, as células musculares são, freqüentemente, chamadas de fibras musculares (GARTNER; HIATT, 1997).

Estas fibras são dispostas paralelamente em relação às vizinhas. Tem vários núcleos, que estão situados na periferia das células, sob o sarcolema. Os elementos contráteis ocupam a maior parte do volume da célula, com uma relação ordenada e

específica entre si, organização essa, responsável pelas estriações transversais vista nos cortes longitudinais das fibras musculares esqueléticas e que deram origem à denominação de músculo estriado. O músculo esquelético é fartamente irrigado com sangue e, geralmente cada fibra tem em sua proximidade vários capilares (ROSS; ROMRELL, 1993). Os vasos sanguíneos penetram no músculo através dos septos do tecido conjuntivo e formam uma rica rede de capilares que correm entre as fibras musculares (SWENSON, 1988; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

Num músculo, as fibras musculares estão organizadas em grupos de feixes ou fascículos, envolvidos por uma camada de tecido conjuntivo, o epimísio. Do epimísio partem septos muito finos de tecido conjuntivo, que se dirigem para o interior do músculo, separando-o em feixes. Esses septos são chamados de perimísio. O perimísio envolve cada feixe de fibras musculares. Cada fibra muscular, por sua vez, é envolvida por uma camada muito fina constituída pela lâmina basal da fibra muscular e por fibras reticulares do endomísio (ROSS; ROMRELL, 1993; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

A função do tecido conjuntivo é manter as fibras musculares unidas, permitindo que a força de contração gerada por cada fibra individualmente atue sobre o músculo inteiro porque na maioria das vezes as fibras não se estendem de uma extremidade até a outra do músculo.

A contração normal das fibras musculares esqueléticas é comandada por nervos motores que se ramificam no tecido conjuntivo do perimísio, onde cada nervo origina numerosas terminações. No local de inervação, o nervo perde sua bainha de mielina e forma uma dilatação no interior de uma depressão da superfície da fibra muscular, a placa motora (ROSS; ROMRELL, 1993; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

2.4.2. Regeneração muscular

No adulto, os três tipos de tecido muscular exibem diferenças na capacidade regenerativa após uma lesão que produza destruição parcial do músculo. O músculo cardíaco não se regenera. O músculo liso é capaz de uma resposta regenerativa

eficiente. Ocorrendo lesão, as células musculares lisas que permanecem viáveis entram em mitose e reparam o tecido destruído (SWENSON, 1988; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

Segundo Carlson (1986), a regeneração do músculo esquelético do homem é limitada, e se a lesão for grande, a regeneração pode não ocorrer, e o músculo perdido, é substituído por tecido conjuntivo.

Embora os núcleos das fibras musculares esqueléticas não se dividam, o músculo tem uma pequena capacidade de reconstituição. Admite-se que as células satélites sejam responsáveis pela regeneração do músculo esquelético. A célula satélite é uma célula mononucleada situada entre a membrana plasmática e a lâmina basal da fibra muscular (MALTIN et al., 1983; RANTANEN et al., 1999).

A regeneração do músculo esquelético sempre foi investigada tendo como padrão alguns dispositivos e artifícios experimentais para a sua observação, tais como: transplante de músculo; regeneração de enxertos livres; regeneração após denervação ou de músculo inervado; padronização de lesões; injeções de anestésicos ou venenos; exercícios exaustivos; calor; frio; isquemias; incisões; transplantes de fragmentos e auto-transplantes (BASSOLI, 2001).

Segundo Bodine-Fowler (1994), a lesão no músculo esquelético pode ter regeneração após lesão parcial ou total da fibra muscular. A regeneração segue uma seqüência característica e está limitada a três fatores: população de células satélites, reinervação e revascularização. Geralmente um dia após a lesão ou trauma, muitos núcleos de células satélites são encontrados na área de necrose de miofibras rompidas, enquanto que poucos deles na porção sobrevivente. A proliferação de células satélites é intensa ao 4º dia de regeneração.

2.5. Peritônio

O peritônio é formado por uma camada celular escamosa de origem mesotelial, assentada sobre lâmina basal que, sustentada por tecido conjuntivo contendo fibras

colágenas e elásticas possibilita mobilidade em grau variado. As células possuem microvilosidades na superfície (BARKER, 1993) que é coberta por um filme seroso que minimiza a fricção e facilita o movimento de vísceras abdominais (diZEREGA; RODGERS, 1992). Considera-se a membrana serosa mais extensa do organismo, dividida em peritônio parietal e peritônio visceral.

As células mesoteliais são altamente sensíveis sendo afetadas por exposição ao ar, solução fisiológica, dilatação intestinal e isquemia por curto período (BARKER, 1993).

Entre os folhetos parietal e visceral está a cavidade peritoneal, virtual em estado normal, mas real sob certas circunstâncias, como derrames de ar ou líquido (pneumoperitônio, hemoperitônio, derrames de bile, conteúdo gástrico ou intestinal) ou introdução artificial de ar ou líquido para fins de diagnóstico ou tratamento. A abertura cirúrgica ou traumática do peritônio, após secção dos planos parietais, ao permitir a entrada de ar, transforma a cavidade peritoneal de virtual em real (diZEREGA; RODGERS, 1992).

Na cavidade abdominal dos mamíferos, o peritônio tem funções importantes e responde à agressão séptica com ações envolvendo a membrana peritoneal, as alças intestinais e os compartimentos líquidos do organismo que produzem então respostas secundárias, endócrinas, cardíacas, respiratórias, renais e metabólicas. O objetivo de tais respostas é neutralizar, destruir ou limitar a ação dos agentes agressores e fazer reparo das lesões por estes causados (AHRENHOLZ; SIMMONS, 1982).

2.6. Celiotomia e suas intercorrências

Diversos procedimentos cirúrgicos realizados no interior da cavidade celômica e nas áreas retroperitoneais têm como via de acesso a parede abdominal (FRY; OSLER, 1991), considerando-se a celiotomia uma das práticas cirúrgicas mais frequentes (GOLIGHER et al., 1975).

Os planos anatômicos incisionados durante a abertura da parede abdominal são pele, tecido subcutâneo, linha alba e peritônio, sendo que o fechamento correto dessas estruturas, após a incisão é de fundamental importância, para evitar complicações tais quais deiscências, hérnias incisionais ou fístulas, permitindo uma cicatrização cutânea estética (BUCKNALL; ELLIS, 1981; ELLIS et al., 1985; WADSTRÖN; GERDIM, 1990; SUTTON; MORGAN, 1992).

A deiscência, caracterizada pela separação dos planos profundos, efusão de líquido ascítico e posterior formação de hérnia incisional ocorre ente zero a 6% das laparotomias, em humanos, com taxas de mortalidade que variam entre 9 e 44% (BAGGISH; LEE, 1975; LEAPER et al., 1977; POOLE, 1985; WADSTRÖN; GERDIM, 1990; SUTTON; MORGAN, 1992; NIGGEBRUGGE et al., 1995).

A deiscência é considerada uma intercorrência grave, que compromete o processo cicatricial das laparotomias podendo estar relacionada com diversos fatores, tais quais a idade do paciente, estado nutricional, doenças associadas e uso de medicamentos contínuos, principalmente drogas citostáticas e imunossupressores (HIGGINS, et al., 1969; BAGGISH; LEE, 1975; HELMKAMP, 1977; POLLOCK et al., 1977; BUCKNALL; ELLIS; 1981; EMERY; SANDERSON, 1995; NIGGEBRUGGE et al., 1995).

Aspectos relacionados com a técnica cirúrgica também representam fator importante na etiologia das deiscências da incisão cirúrgica, estando relacionado à técnica empregada e ao tipo de fio utilizado para sutura (GALLUP et al., 1989; EMERY; SANDERSON, 1995; TOGNINI et al., 1998).

Após o procedimento operatório o objetivo do fechamento da incisão é restituir a forma e função da parede abdominal (WADSTRÖN; GERDIM, 1990). As suturas devem manter a coaptação das bordas da ferida cirúrgica e resistir às forças de tensão extrínsecas até que a cicatriz adquira sua própria força tênsil (LEHMAN et al., 1968; DUDDLEY, 1970). Nos primeiros quatro dias a força tênsil intrínseca é praticamente zero, crescendo rapidamente e ultrapassando os 20% nove dias após o ato cirúrgico (DOUGLAS, 1952).

Segundo Yamada (2003), a cicatrização de feridas é um processo complexo e dinâmico que depende das condições gerais de saúde do indivíduo, não podendo ocorrer satisfatoriamente se não houver a identificação tanto de fatores sistêmicos, quanto locais associados (BRYANT, 1992; SANTOS, 2000).

2.7. Classificação e avaliação das feridas

Uma ferida representa a interrupção da continuidade dos tecidos sendo causada por traumas, físico, químico, mecânico ou afecções clínicas que comprometem a resposta do indivíduo (RICHARD et al., 1995; CESARETTI, 1998).

As feridas podem ser classificadas de acordo com o tempo de reparação tissular, em agudas e crônicas. As feridas agudas são originadas de cirurgias ou traumas, quando a reparação pode ocorrer em tempo adequado e previsto, geralmente sem complicações. As feridas crônicas não apresentam reparo em um tempo previsto e costumam apresentar diversas complicações (SANTOS, 2000).

Outra forma de classificar as feridas se refere às estruturas anatômicas comprometidas e profundidade da lesão. Este sistema de classificação complementa o anterior, uma vez que trata da extensão do dano tissular, considerando ferida superficial aquela limitada à epiderme; ferida com perda de parcial quando há lesão da epiderme e derme, e ferida com perda total em que ocorre destruição da epiderme, derme, tecido subcutâneo e estruturas mais profundas como músculos, tendões e tecido ósseo (BRYANT, 1992; SANTOS, 2000).

Para definir a conduta terapêutica é necessário conhecer a ‘história da ferida’, ou seja, tempo de existência, presença ou não de infecção (ABLA, 1995; BLANES, 2004). O ferimento deve ser classificado como incisão, abrasão, laceração, avulsão, perfuração, esmagamento ou queimadura. Essa avaliação deve ser periódica para o acompanhamento do processo cicatricial e a escolha do tratamento adequado (BRYANT, 1992; DEALEY, 1996).

2.8. Fisiologia da cicatrização

A cicatrização de feridas é um fenômeno fisiológico que se inicia a partir da perda de integridade da pele, gerando uma solução de continuidade que atinge planos subjacentes em diversos graus e depende de uma série de reações químicas (KENT LLOYD, 1992; ABLA; ISHIZUKA, 1995; BLANES, 2002; BLANES, 2004).

Se as bordas de uma ferida foram aproximadas por sutura, a cicatrização é denominada primária ou por primeira intenção e no caso de feridas mais amplas, com bordas afastadas ou que tenham sido infectadas, a cicatrização ocorre por segunda intenção (BRASILEIRO FILHO et al., 1994; SINGER; CLARK, 1999; CANDIDO, 2000; MANDELBAUM, 2003).

Os eventos que ocorrem durante o processo cicatricial são divididos em três estágios, parcialmente sobrepostos, caracterizados pela fase inflamatória ou exsudativa, fase proliferativa ou regenerativa e fase reparativa ou de maturação. Todas estas etapas são importantes tentativas de minimizar as deformidades, em consequência da lesão (THOMAS et al., 1995; ABLA; ISHIZUKA; 1995; YOUNG et al., 1996; PEREIRA et al., 2002; BLANES, 2004).

2.8.1. Cicatrização por primeira intenção

As feridas cirúrgicas, como aquelas reproduzidas durante a celiotomia, representam um exemplo clássico de cicatrização por primeira intenção, visto que a fenda na ferida é mais estreita e a destruição tecidual nas bordas é menor, havendo insignificante perda de células (THOMAZ et al., 1997; MANDELBAUM, 2003; CANDIDO, 2004).

O sangue extravasado pelo corte forma um coágulo rico em fibrina que ocupa o espaço entre as margens da ferida (MODOLIN; BEVILACQUA, 1985; COTRAN et al., 1989; THOMAZ et al., 1997; ROMO; McLAUGHLIN, 2003).

A partir do coágulo e do tecido lesado, surgem fatores quimiotáticos e vasoativos que promovem a exsudação de fagócitos do sangue para as margens da lesão. Imediatamente após a lesão há vasoconstrição por 5 a 10 minutos, inicialmente reflexa, propiciando o fechamento dos vasos lesados (AZEVEDO et al., 1999). Logo após, as células endoteliais se retraem e perdem suas conexões, aumentando a permeabilidade vascular e permitindo a passagem de plasma para a ferida, assim como eritrócitos e leucócitos através do fenômeno da diapedese (ZITELLI, 1987; SANTOS, et al., 2000). Esta vasodilatação com extravasamento de elementos para o exterior do vaso forma o exsudato.

Na fase exsudativa, predominam eventos relacionados com a coagulação sangüínea e o processo inflamatório. O edema e o exsudato nas feridas estão presentes nas fases iniciais do processo de cicatrização (ZITELLI, 1987; THOMAZ, et al., 1997).

A vasoconstrição, agregação plaquetária e a ativação dos sistemas de coagulação caracterizam a etapa trombocítica. As plaquetas são importantes por serem as primeiras células a produzirem citocinas essenciais à modulação da maioria dos eventos cicatriciais subseqüentes. Além da hemostasia, constam ainda nessa etapa, os eventos inflamatórios, predominando a fagocitose através de células granulocíticas ou polimorfonucleares e macrófagos, caracterizando assim as fases granulocítica e macrófágica, respectivamente (FOWLER, 1993; PAVLETIC, 1993; YOUNG, 1996). Os macrófagos além da fagocitose iniciam a reparação através da secreção de proteases, citocinas e substâncias vasoativas que dão continuidade às fases cicatriciais subseqüentes (CLARK, 1996; BOSQUEIRO et al., 1999; RODRIGUES, 2001;).

Os estímulos mais importantes são os fibrinopeptídeos gerados da fibrinólise, tais quais as proteínas liberadas por plaquetas e monócitos do coágulo, interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) produzidos por macrófagos e monócitos (TSUKAMOTO et al., 1981; THOMAS et al., 1995; RANTANEN et al., 1999). A IL-1 e o TNF- α estimulam as células endoteliais das vênulas vizinhas a

expor as moléculas de adesão para os fagócitos, os quais saem dos vasos estimulados, guiados pelos fatores quimiotáticos (THOMAS et al., 1995).

Cerca de 6 horas após, a margem da ferida contém fagócitos e por volta das 24 horas o coágulo já está invadido por essas células, com predomínio dos polimorfonucleares. Com 48 horas o número de polimorfonucleares diminui sensivelmente, passando o exsudato a ser constituído predominantemente por macrófagos (FOWLER, 1993, COTRAN et al., 1996; RANTENEN et al., 1999).

Nesse intervalo, as células da camada basal da epiderme entram em mitose e migram sobre a superfície do coágulo, recompondo o epitélio, a princípio pouco diferenciado (LAWRENCE, 1996).

Os fibroblastos do tecido conjuntivo das margens da ferida tornam-se ativados, proliferam, migram em direção ao coágulo em reabsorção e começam a sintetizar os componentes da matriz extracelular (BRASILEIRO FILHO, et al., 1994; LAWRENCE, 1996; ROMO; McLAUGHLIN, 2003).

Quando as células são privadas de oxigênio, liberam fatores angiogênicos que induzem a formação e crescimento de novos capilares (SHWEIKI et al., 1992). Similarmente, após a formação de uma ferida, um conjunto de capilares se forma por estímulos provenientes de tecidos próximos à lesão. A maioria desses capilares regride ou desaparece com a resolução do processo inflamatório (HOBSON; DENEKAMP, 1984).

Os fatores de crescimento que evocam a angiogênese estão representados, entre outros, pelo fator de crescimento endotelial vascular ou VEGF (KLAGSBRUN; D'AMORE, 1991).

O ciclo celular em organismos multicelulares é controlado por proteínas altamente específicas, denominadas de fatores de crescimento. Os fatores de crescimento regulam a proliferação celular através de uma rede complexa de cascatas bioquímicas que por sua vez regulam a transcrição gênica e a montagem e desmontagem de um sistema controle (COELHO, T. H.; MOREIRA, A. L., 2001).

O endotélio dos capilares adjacentes à lesão emite filopódios, processo associado a motilidade celular, que digerem a membrana basal e se alongam no espaço intersticial, formando prolongamentos que, após a divisão celular, destacam-se como uma nova célula endotelial. Esta dá origem a novas mitoses, levando à formação de brotos que crescem em direção ao coágulo (LOLLAR et al., 1980; BAKER et al., 1980; RAMALHO, 2002). Inicialmente os brotos capilares são sólidos, no entanto adquirem cavidade após terem sintetizado a membrana basal, passando a receber o sangue do capilar de onde a proliferação endotelial se iniciou (PORRAS-REYES; MUSTOE, 1994; PIEMONTE; BUCHI, 2002). Desse modo, logo após a exsudação dos fagócitos, um tecido conjuntivo vascularizado cresce preenchendo o espaço antes ocupado pelo coágulo. Este tecido conjuntivo frouxo, rico em capilares sangüíneos e contendo leucócitos e matriz extracelular formada por fibras colágenas finas (colágeno tipo III), ácido hialurônico e moderada quantidade de proteoglicanas recebe o nome de tecido de granulação (HUNT, 1980; FORREST, 1983; PEREIRA, 1993; CLARK, 1996; ECKES et al., 1996).

Macroscopicamente, esse tecido tem coloração rósea e aspecto granuloso. O tecido de granulação é edemaciado porque o epitélio vascular apresenta estruturas juncionais que permitem a passagem de líquidos para o interstício (BANKS, 1992; BRASILEIRO FILHO et al., 1994).

Cerca de cinco dias após, o tecido de granulação preenche todo o espaço da ferida, e o epitélio da epiderme adquire sua espessura normal (COTRAN et al., 1996).

A quantidade de colágeno aumenta com o tempo e por volta de duas semanas suas fibras passam a predominar na matriz extracelular (MANDELBAUM, 2003).

Ao mesmo tempo, começa a haver redução da síntese de proteoglicanas, especialmente o ácido hialurônico. O colágeno tipo I passa a predominar em relação ao tipo III, e as fibras colágenas são mais grossas e compactas, comprimindo os capilares e reduzindo o seu número (ENWEMEKA; SPIELHOLZ, 1992; BRASILEIRO FILHO et al., 1994).

As células fagocitárias desaparecem e o tecido de granulação passa a ser constituído por um tecido conjuntivo progressivamente mais denso e menos vascularizado, situado logo abaixo da epiderme já regenerada (DOILLON et al., 1985).

Esse tecido cicatricial permanece dinâmico nas semanas seguintes quando o colágeno é remodelado, com aumento das ligações transversais, tornando-se mais resistente e estável (FORRESTER, 1983; PEREIRA, 1993, CLARK, 1996; ECKES et al., 1996).

Os fibroblastos sintetizam actina e tornam-se contráteis sendo denominados de miofibroblastos, produzindo contração da cicatriz e aproximando mais ainda as bordas da ferida (GABBIANI et al., 1978).

Como a ferida é estreita desde o início e se formam poucos miofibroblastos, a contração é pequena na cicatrização por primeira intenção (RODRIGUES et al., 1998).

Apesar de estar consolidada por volta de dez dias, a cicatriz leva algumas semanas para completar sua remodelação e adquirir resistência máxima (CLORE et al., 1979; MARTIN et al., 1992).

Na segunda semana, a resistência da cicatriz corresponde entre 10 e 20% da resistência da pele não lesada, aumentando progressivamente até adquirir cerca de 80% da resistência original (THOMAZ et al., 1997; SIQUEIRA; DANTAS, 2000).

O aumento da resistência da cicatriz decorre da remodelação do colágeno, especialmente pelo aumento da quantidade de colágeno tipo I e do aumento das ligações transversais entre as moléculas do colágeno (COTRAN et al., 1996; ENWEMEKA; SPIELHOLZ; 1992).

Os fenômenos descritos no processo de cicatrização são desencadeados pela ação de vários fatores de crescimento, que têm múltiplas funções destacando-se a estimulação da divisão celular, angiogênese, quimiotaxia, indução ou inibição da diferenciação celular, transformação ou indução da síntese de proteínas (ROSS, 1987; HUNT; LA VAN, 1989; McGRATH, 1990). Os fatores de crescimento são

sintetizados por macrófagos, plaquetas, células endoteliais e linfócitos T (LYNCH et al., 1987; MUSTOE, 1994).

A ativação dos fibroblastos se faz por diversos fatores incluindo o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), sintetizado por macrófagos e plaquetas, que no ciclo celular induz a célula a passar de G_0 para G_1 e expor receptores para outros fatores de crescimento. O PDGF é considerado um fator de competência (BRASILEIRO FILHO, et al, 1994), e provoca grande número de reações fisiológicas (RICHARD et al., 1995).

O fator básico de crescimento de fibroblastos (FGFb), produzido por fibroblastos e células endoteliais, tem ação mitogênica para fibroblastos e induz a síntese dos componentes da matriz extracelular (RODLAND et al.,1990). FGFb tanto pode estimular como inibir os fibroblastos, tornando-se importante mecanismo de retroalimentação na síntese e destruição de colágeno, assim como da própria cicatrização das feridas (FALANGA et al., 1988; DEUEL et al., 1991).

O fator de crescimento de fibroblastos, (FGF), produzido nas células endoteliais se liga ao sulfato de heparana da matriz extracelular e a lise desta por enzimas dos fagócitos libera FGF para agir sobre os fibroblastos (WHITBY; FERGUSON, 1991; RICHES; 1996).

A interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o fator de necrose tumoral (TNF), produzidos por macrófagos, são estimuladores potentes da síntese de colágeno pelos fibroblastos, embora não tenham efeito mitogênico sobre essas células (VARKI, 1992; MANISCALCO et al., 1995; ROMO; McLAUGHLIN, 2003).

O fator de crescimento tumoral beta (TGF- β) é um estimulador importante da cicatrização pois ativa a collagenogênese e inibe a collagenólise (EDWARDS et al., 1988; GU et al., 2000).

As células endoteliais proliferam por ação de agentes quimiotáticos e mitogênicos conhecidos genericamente como fatores angiogênicos, dos quais os mais importantes são FGF, EGF₁ e TNF α . Outros fatores (TGF- β , TNF- α e angiotropina)

produzidos por macrófagos não são mitogênicos para células endoteliais, mas agem induzindo sua diferenciação, inclusive a síntese de membrana basal, e hemostasia dos tecidos, proporcionando reparo tecidual (OPPENHEIMER et al., 1983; ASSOIAN et al., 1984; GROTENDORST 1984; TERRANOVA et al., 1985; FOLKMAN; KLÄGSBRUN, 1987).

É possível que a ação sucessiva de diferentes fatores de crescimento seja responsável pelo controle da expressão gênica nos fibroblastos, possibilitando a substituição da síntese de colágeno tipo III, para colágeno tipo I que começa a predominar, assim como para a produção de proteoglicanos da substância fundamental. A partir daí há um aumento na intensidade do remodelamento, com lise de algumas fibras colágenas, agregação e aumento de novas fibras (SCOTT, 1988; ENWEMEKA; SPIELHOLZ, 1992; GUTIERREZ-RUIZ et al, 2002).

A proliferação epitelial da derme depende da ação de fatores de crescimento, principalmente o fator de crescimento da epiderme, (FGE), liberados por células fagocitárias (ASSOIAN et al., 1984; RODLAND et al., 1990; BRASILEIRO FILHO et al, 1994; PEREIRA, 1994; JÓZSA; KANNUS, 1997).

2.8.2. Cicatrização por segunda intenção

Quando a ferida é extensa e tem margens afastadas, forma-se um grande coágulo e se houver infecção, ocorre reação inflamatória exuberante. A exsudação de fagócitos é muito intensa e forma-se grande quantidade de tecido de granulação (FOWLER, 1981; TIAGO, 1995; SWAIN; HENDERSON, 1997).

Como as bordas da ferida estão distantes, o tecido de granulação favorece a migração epitelial sobre si e ao se contrair, retrai as bordas da ferida da pele permitindo que a área a ser reepitelizada se torne menor. A regeneração da epiderme é mais lenta e demora algum tempo para se completar (McGRATH; SIMMON, 1983; ZACHARIAS et al., 1991; OLIVEIRA, 1992; HUSSNI et al., 2004).

As células da epiderme proliferam nas margens, onde ocorre hiperplasia devido à grande quantidade de fatores de crescimento liberados a partir de células exsudadas (BAXTER, 1988; COTRAN et al., 1996; ANDRADE, 1999).

Nas fases iniciais, o tecido de granulação faz saliência na superfície da ferida. Com o passar do tempo, ele sofre as mesmas transformações descritas na cicatrização por primeira intenção, sendo muito mais intenso e evidenciável o fenômeno da retração da cicatriz pelos miofibroblastos e a transformação de fibroblastos em miofibroblastos é muito mais freqüente nesse tipo de cicatrização (GORMAN et al., 1968; SWAIN; HENDERSON, 1997; THOMAZ; HERDY, 1997).

A retração é tão pronunciada que pode, em alguns meses reduzir a superfície da cicatriz a 90% da dimensão inicial (BRASILEIRO FILHO et al., 1994; KNOTTENBELT, 1997; SWAIN; HENDERSON, 1997).

A resposta celular na cicatrização é similar nos diversos tecidos, mas a duração e magnitude de cada fase da seqüência cicatricial podem variar (BALLANTYNE, 1983; HENDRIKS; MASTBOOM, 1990). Como na cicatrização por primeira intenção, a resistência da cicatriz aumenta com o passar do tempo, mas não atinge os níveis da pele íntegra. Os fatores de crescimento envolvidos nesse tipo de cicatrização são os mesmos descritos para a cicatrização por primeira intenção (HENDRIKS; MASTBOOM, 1990; BRASILEIRO FILHO et al., 1994; MAST, 1997; THORNTON; BARBUL, 1997).

Todas as lesões destrutivas de qualquer órgão ou estrutura também sofrem cicatrização pelos mesmos mecanismos descritos para a pele.

2.9. Fatores que influenciam no processo de reparação tissular

A evolução do processo cicatricial envolve uma série de eventos que, em conjunto, representam uma tentativa de manter a estrutura anatômica e a função normal da região. Neste fenômeno, vários fatores estão envolvidos, e o desequilíbrio ou ausência de elementos, principalmente a formação do colágeno, pode

comprometer o resultado final da cicatrização (CLARK, 1996; STEED, 1997; COELHO et al., 2002).

Os fatores que comprometem a cicatrização classificam-se como sistêmicos e locais. Dentre os fatores sistêmicos destacam-se idade, estado nutricional (STASHAK, 1991; WITTE; BARBUL, 1997), doenças associadas e uso contínuo de medicamentos, principalmente as drogas imunossupressoras. Os fatores locais são, a localização anatômica da ferida, presença de infecção e desvitalização dos tecidos (SANTOS, 2000; CESARETTI, 1998).

A idade é um fator sistêmico importante porque gera impacto no funcionamento de todos os sistemas fisiológicos. Os animais idosos também tendem a cicatrizar lentamente em decorrência de doenças intercorrentes ou debilitação (FOSSUM et al., 2002).

Em equinos jovens o processo cicatricial é mais rápido, sendo que as complicações decorrentes de laparotomias tiveram prevalência entre 4 e 15% em equinos de até um ano de idade quando comparadas com 43% em adultos (STASHAK, 1991; WILSON et al., 1995).

O estado nutricional torna-se importante, uma vez que as proteínas são fundamentais para todos os aspectos da cicatrização, tais quais a síntese de colágeno, proliferação epidérmica e neovascularização. A hipoproteinemia além de prolongar a cicatrização, colabora para a imunossupressão (TURNER, 1978; JOHNSTON, 1990).

A vitamina C é essencial para a hidroxilação da prolina e lisina no processo de síntese de colágeno, produção de fibroblastos e integridade dos capilares, enquanto que a vitamina A é essencial para a manutenção da integridade do tecido epitelial, atuando também na epitelização, angiogênese e síntese de colágeno, através da ativação das enzimas da membrana dos ribossomos (THOMAZ; HERDY, 1997; BORGES, 2001a; GALEANO et al., 2002).

Concentrações séricas de proteínas totais inferiores aos 5,5 mg/dl comprometem em 70% a cicatrização de feridas em equinos e quando essas concentrações atingem 2 mg/dl o processo é totalmente inibido (STASHAK, 1991).

Pequenos animais desnutridos e com concentrações séricas protéicas abaixo de 2,5 mg/dl podem apresentar retardo na cicatrização de feridas e redução da força tênsil (FOSSUM et al., 2002).

Os oligoelementos como zinco, cobre, ferro e manganês são necessários para o processo cicatricial, sendo que o cobre participa na formação e maturação do colágeno e o zinco na epitelização, fibroplasia e manutenção da fibra tênsil da ferida (BORGES, 2001b).

A oxigenação e perfusão tissular são considerações essenciais para a manutenção da integridade e sucesso na reparação dos tecidos. A isquemia causada por tensão em áreas de edema ou sutura apertada, altera o metabolismo, aumentando o tempo de cicatrização e o risco de infecção (CLARK; DENVER, 1985; SHERIDAN et al., 1987; INGLE-FEHR et al., 1997; YAMADA, 2003).

Os macrófagos resistem a hipóxia, mas a epitelização e a síntese de proteínas fibroblásticas dependem de oxigênio (SHERIDAN et al., 1987; COELHO, 2002; FOSSUM et al., 2002).

Entre as condições sistêmicas, uma das mais importantes é a diabete mellitus, que determina redução na resposta inflamatória e gera maior risco de infecção. As hepatopatias podem causar deficiência nos fatores de coagulação e o hiperadrenocorticismismo também é uma das causas sistêmicas de prolongamento do tempo de cicatrização. Os materiais estranhos presentes nos tecidos provenientes não só do exterior, como do próprio organismo, incluindo resíduos, fios de sutura, implantes cirúrgicos, podem determinar intensa reação inflamatória interferindo na cicatrização normal. A liberação de enzimas para degradar corpos estranhos destrói a matriz do ferimento e prolonga a fase fibroblástica da cicatrização (BERTONE, 1989; CORMACK, 1991; FOSSUM et al., 2002).

A exposição das fibras musculares aos anti-sépticos, antibióticos e curativos exercem efeitos adversos no local da ferida sendo em alguns casos tão intensos que prejudicam e retarda a cicatrização, além dos efeitos citotóxicos (JOHNSTON, 1990; SANTOS, 2000), que podem predispor às infecções. Os corticóides além de deprimir

todas as fases da cicatrização, aumentam a chance de infecção (SWAIN; HENDERSON, 1997; FOSSUM et al., 2002). Algumas drogas quimioterápicas como ciclofosfamida, metotrexato e doxorubicina também inibem a cicatrização de ferimentos.

A radioterapia diminui a quantidade de vasos sanguíneos e causa fibrose dérmica. Segundo Fossum et al. (2002) deve-se evitar quimioterápicos e radioterápicos por duas semanas após a cirurgia.

2.10. Seleção de recursos para otimizar a cicatrização

A forma de tratamento para as feridas depende de uma avaliação acurada da lesão, identificando-se o estágio do processo cicatricial. Essa avaliação deve ser sistemática e periodicamente realizada com critérios bem estabelecidos (MARQUEZ, 2003).

A terapia tópica de feridas é fundamentada em estudos científicos sobre a fisiologia de reparação tecidual, cujos princípios são remover tecidos necróticos e corpos estranhos do leito da ferida, identificar e eliminar processos infecciosos, obliterar espaços mortos, absorver o excesso de exsudato, manter o leito da ferida úmido, promover isolamento térmico e proteger a ferida de traumas e invasão bacteriana. A limpeza e cobertura caracterizam as etapas da terapia (DEALEY, 1996; DOUGHTY, 1992; SWAIN; HENDERSON, 1997; YAMADA, 1999).

Os produtos para tratamentos de feridas podem ser reunidos em dois grandes grupos: agentes tópicos e curativos. Agentes tópicos são aqueles aplicados diretamente sobre o leito da ferida ou destinados à limpeza ou proteção da área em seu redor. O curativo também conhecido como cobertura, é o recurso que cobre uma ferida, com o objetivo de favorecer o processo de cicatrização e protegê-la contra agressões externas, mantendo-a úmida e preservando a integridade de sua região periférica (DEALEY, 1996; DEALEY, 2001).

Segundo Cuzzel; Krasner (2003) existem hoje no mercado aproximadamente 2.500 itens que se destinam ao tratamento de feridas agudas e crônicas para humanos, desde a mais simples cobertura, soluções para higienização e anti-sepsia, até os mais complexos tipos de curativos chamados “curativos inteligentes” ou “bioativos”, que interferem de forma ativa nas diversas fases do processo cicatricial dos diferentes tipos de feridas.

Embora haja muitas opções com drogas para auxiliar no processo cicatricial, essas nem sempre são eficazes e muitas vezes o custo elevado com o tratamento o torna inviável (COCHRANE, 1997; HUSSNI et al., 2004).

Entre os recursos físicos disponíveis para o tratamento de feridas, o ultra-som terapêutico atualmente é um dos mais utilizados em fisioterapia, para o tratamento de diversas patologias do sistema músculo esquelético. Ele induz mudanças fisiológicas como o reparo dos tecidos lesados e também pode reduzir a dor desde que seja aplicado de maneira adequada (TER HARR, 1987; QUINABRA, 1998).

2.11. Ultra-som

2.11.1. Introdução

O ultra-som (US) é uma modalidade de energia sonora, de penetração profunda, capaz de produzir alterações nos tecidos, por efeitos mecânicos. Ao contrário da maioria das outras modalidades eletricamente conduzidas, a energia do US não pertence ao espectro eletromagnético, situando-se no espectro acústico. Dependendo da frequência das ondas, o ultra-som é utilizado para cura terapêutica de tecidos ou destruição de tecidos.

Tradicionalmente o ultra-som terapêutico (UST) é empregado na medicina esportiva, principalmente em virtude de aquecimento profundo, mas a propriedade que o torna uma modalidade potencialmente útil é a verdadeira variedade de efeitos biofisiológicos (STARKEY, 2001).

2.12. Física básica

2.12.1. Ondas

As ondas ultra-sônicas podem ser definidas fisicamente como uma perturbação mecânica e transmitem energia através da matéria. A onda mecânica mais importante na fisioterapia é o ultra-som. As ondas de som diferem das ondas eletromagnéticas num aspecto fundamental: as ondas são uma forma de energia mecânica, e como tal, não pode propagar-se pelo vácuo (FREDERICK, 1965; BROMILEY, 1993; KITCHEN; BAZIN, 1996; MORAES, 1999).

O ultra-som é uma onda mecânica longitudinal, onde a energia é transmitida pelas vibrações das moléculas do meio através do qual a onda está se propagando. Este meio irradiado oscila ritmicamente com a frequência do gerador ultra-sônico ao comprimir e expandir a matéria (GUIRRO, GUIRRO, 1995; ARNOULD-TAYLOR, 1999). Transformações químicas e físicas podem ocorrer devido à interação da radiação com a matéria.

A sensibilidade do ouvido humano está na faixa de 16 Hz a 16 KHz, a frequência característica do ultra-som, em geral, está no intervalo de 16 KHz a 1 MHz. Sendo que frequências de 1 a 10 MHz correspondem à região de alta frequência (BROMILEY, 1993; MORAES, 1999).

As ondas ultra-sônicas possuem uma frequência que varia em torno de 20.000 e 20.000.000 de ciclos por segundo (1 ciclo = 1 hertz), que se propaga como uma onda de pressão causando agitação nas moléculas do meio em que estão se propagando, fazendo-as oscilarem, quer o meio seja sólido, líquido ou gasoso (TER HAAR, 1987; BROMILEY, 1993; MORAES, 1999). Quando a frequência destas ondas ultrapassa 20 KHz elas são chamadas de ultra-sônicas, sendo que na prática são utilizadas frequências entre 0,7 a 3,0 MHz (HOOGLAND, 1986; LEHMANN, 1994; LOW; REED, 2001).

O movimento ondulatório transfere energia de um local para o outro. As ondas ultra-sônicas apresentam características dos demais tipos de ondas, como o

comprimento, a amplitude, o período e a frequência (TER HAAR, 1987; KITCHEN; BAZIN, 1996).

As unidades clínicas de ultra-som que são fabricadas atualmente empregam ultra-som na frequência de 1 a 3 MHz com ciclos que variam de 20 a 100 por cento, e intensidade variando entre 0,01 a 3 W cm² nos modos contínuo e pulsado. Ciclos menores que 100% normalmente são denominados ultra-som pulsado, enquanto que acima de 100% são chamados ultra-som contínuo (McCULLOCH, 1995; GUIRRO; SANTOS, 1997).

2.12.2. Velocidade de propagação (*c*)

A velocidade com que as cristas das ondas se deslocam é conhecida como velocidade da onda (*c*). A onda se desloca por um comprimento de onda (λ) em um ciclo, e visto que um ciclo gasta um tempo igual ao período (*T*), a velocidade de propagação de uma onda é definida como a distância percorrida pela onda ultra-sônica por unidade de tempo (KITCHEN; BAZIN, 1996).

Para que haja propagação das ondas ultra-sônicas é necessário que o meio de propagação tenha propriedades elásticas. O movimento de um corpo vibrando é transmitido às moléculas adjacentes, as quais, antes de retornarem à posição de equilíbrio, transmitem esse movimento para as moléculas que estão ao redor (MARTINES et al., 2000).

A velocidade de propagação das ondas sonoras decresce dos meios sólidos para os líquidos e destes para os gasosos. Nos tecidos moles do corpo humano a velocidade de propagação da onda ultra-sônica está ao redor de 1.500 m/s (YOUNG, 1988).

O ultra-som não é capaz de se propagar no vácuo. Sua velocidade através de diferentes materiais varia consideravelmente (ARNOULD-TAYLOR, 1999).

2.12.3. *Intensidade e campo acústico*

A radiação produzida por transdutores de ultra-som encontra crescente aplicação em diversas áreas do conhecimento. Em certos casos, é necessário conhecer-se com segurança as potências aplicadas, principalmente na área médica onde é largamente utilizado, em diagnóstico, terapia ou em procedimentos cirúrgicos (GUIRRO; SANTOS, 1997). Todo corpo irradiado por um feixe ultra-sônico experimenta uma força cuja grandeza e direção pode depender da intensidade, do campo de radiação, do tamanho e da composição do material que o constitui. Essa força é chamada de pressão de radiação acústica (GUIRRO; SANTOS, 1997).

A intensidade da radiação ultra-sônica é fator essencial para o sucesso de qualquer terapia, bem como o seu tempo de aplicação. A quantidade de energia total depositada sobre um determinado tecido biológico é o produto da intensidade com o tempo de aplicação (GUIRRO; SANTOS, 1997; FERNANDES et al., 2003).

Não existem dados científicos ou clínicos quantitativos que indiquem que se deva utilizar níveis elevados de ultra-som; acima de 1 W / cm^2 (SATA), para promover um efeito significativo em tecidos lesionados.

Há evidência de que níveis de ultra-som superiores a $1,5 \text{ W / cm}^2$ exercem um efeito adverso nos tecidos em processo de reparação. Efeitos térmicos significativos podem ser obtidos usando intensidades entre $0,5$ e 1 W / cm^2 (LEHMANN, 1994; LOW; REED, 1994; KITCHEN; BAZIN, 1996).

Independente do tipo de mecanismo de interação que está agindo no tecido biológico estudado, o objetivo principal tem sido estabelecer limiares para a intensidade ultra-sônica, abaixo dos quais não ocorrem efeitos lesivos (FERRARI, 1987; KORNOWSKI et al., 1994).

Os diferentes métodos de medida de energia do campo acústico ultra-sônico, de sua intensidade, e de grandezas derivadas podem ser divididos em três grupos principais: o primeiro grupo compreende os métodos térmicos nos quais a energia das ondas atenuadas é convertida em calor e então medidas; o segundo grupo compreende métodos que medem a pressão acústica, a sua velocidade ou o seu deslocamento; o

terceiro grupo baseia-se em efeitos não lineares do campo ultra-sônico (principalmente a força de radiação) o qual pressupõe algum conhecimento de parâmetros acústicos (GUIRRO; SANTOS, 1997).

A intensidade é definida como a quantidade de energia que passa através da unidade de área na unidade de tempo, sendo o Watts por Metro Quadrado (W/m^2) a sua unidade no sistema internacional, mas, devido a área de radiação efetiva do transdutor ser dada em centímetros quadrados (cm^2), é convenção, na aplicação do ultra-som terapêutico, a unidade ser W/cm^2 . Na maioria dos equipamentos, ela varia entre 0,01 a 3,0 W/cm^2 (TER HAAR, 1996; GUIRRO; SANTOS, 1997).

2.12.4. Modos de propagação

Antes que o ultra-som terapêutico possa ser aplicado, o aparelho deve ser ajustado e a saída de energia estabelecida (LEHMANN, 1994). O contato entre o transdutor e a pele deve ser adequado para que não haja perda de onda, já que o ar é um péssimo condutor (LEHMANN, 1994; PAULA, 1994). Vários métodos estão disponíveis para a aplicação do ultra-som terapêutico, entre eles o direto ou deslizamento, o subaquático, o balão, o refletor, o funil, o paravertebral reflexo e o redutor de cabeçote. Para a utilização do método direto, é necessária a utilização de um meio acoplador, podendo ser vaselina, óleo ou gel (MACHADO, 1991; PAULA, 1994).

Em média o tempo de aplicação do ultra-som terapêutico é de quatro a 10 minutos por área, sendo que, para grandes áreas, o segmento é dividido em três ou quatro partes iguais, e aplica-se o mesmo tempo por área (MACHADO, 1991; LEHMANN, 1994; PAULA, 1994).

A aplicação pode ser de forma estacionária ou não, sendo que a primeira pode levar a uma elevação muito rápida da temperatura, ocasionando queimaduras. O aumento da intensidade não pode compensar a diminuição do tempo de tratamento, porque o efeito produzido pelas suas variedades são diferentes. Aumentar a

intensidade pode elevar excessivamente a temperatura do tecido, e conseqüentemente, pode ser indesejável (PAULA, 1994).

A propagação da energia ultra-sônica nos tecidos depende dos fatores que são a absorção dos meios biológicos e reflexão da energia ultra-sonográfica nas interfaces teciduais (RODRIGUES; GUIMARÃES, 1998; BAKER et al., 2001).

As ondas ultra-sônicas podem se propagar de dois modos, o contínuo e o pulsado (SATA), a diferença entre estes dois modos está na interrupção da propagação de energia (DYSON, 1987; YOUNG, 1996, BASSOLI, 2001).

A voltagem através do transdutor do ultra-som pode ser aplicada continuamente, durante todo o período de tratamento (onda contínua), ou pode ser aplicada em rajadas caracterizando o modo pulsado (SATA) (TER HAAR, 1996).

2.12.5. Impedância acústica

A impedância acústica é a propriedade de um meio se opor à vibração de suas partículas frente á passagem de ondas ultra-sônicas. Indica a propriedade que as ondas têm de se deslocarem mais facilmente em alguns meios que em outros.

Devido à grande diferença de impedância acústica entre estruturas ósseas e tecidos moles circunjacentes, ocorrerá reflexão de cerca de 30% da energia incidente, em torno dos tecidos moles (YOUNG, 1988; BAKER, et al., 2001).

Tabela 1. Propriedades acústicas típicas de vários meios

Meio	Densidade (g/ml)	Velocidade do som (m/s)	Impedância característica ($10^6 \text{ kg}^{-2} \text{ ms}^{-1}$)
Ar	1.293	331.5	429
Água (20°)	1.0	1480	1.52
Plasma sanguíneo	1.06	1570	1.62
Gordura	0.92	1460-1470	1.35
Fígado	1.06	1540-1585	1.63-1.68
Músculo	1.07	1545-1630	1.65-1.74
Osso	1.38-1.81	2710-4080	3.75-7.38

Fonte YOUNG, 1990

2.12.6. Reflexão e refração

Quando um pulso, propagando-se numa onda, atinge sua extremidade, pode retornar para o meio em que estava se propagando. Esse fenômeno é denominado reflexão (RODRIGUES; GUIMARÃES, 1998).

Quando uma onda ultra-sônica for incidente em uma interface entre dois tipos diferentes de tecidos, ocorre a reflexão. A quantidade de reflexão depende das propriedades acústicas do tecido envolvido. Quando ondas que se deslocam através de determinado meio chegam à superfície de um segundo meio, parte da energia é refletida de volta para o primeiro meio. A percentagem da energia total que é refletida fica determinada pelas propriedades dos dois meios envolvidos (TER HAAR, 1996; DYSON, 1990).

A reflexão da energia do ultra-som é produzida nos tecidos ao nível da interface entre regiões de impedância muito diferentes (RODRIGUES; GUIMARÃES, 1998; STARKEY, 2001).

A refração é a curvatura das ondas resultante de uma alteração da velocidade de uma onda que entra em um meio com densidade diferente (STARKEY, 2001).

A absorção ocorre através de um meio que recebe a onda e a transforma em energia cinética. Os tecidos podem absorver parte ou toda a energia neles introduzida. Qualquer energia não refletida ou absorvida por uma camada de tecido continua a atravessar o tecido, até atingir uma camada com outra densidade.

Cada vez que a onda é parcialmente refletida, refratada ou absorvida, diminui a energia remanescente disponível para os tecidos mais profundos (STARKEY, 2001).

2.12.7. Interferência e ondas estacionárias

Duas ou mais ondas percorrem no mesmo meio independentemente e podem passar através da outra. Este é o chamado princípio da superposição. Se as duas ondas superpostas estiverem, no entanto, totalmente fora de fase, isto é, se os máximos se encontram com os mínimos, as duas ondas tendem a se cancelar, gerando uma interferência destrutiva.

Quando ocorre reflexão por parte da onda de ultra-som, as ondas refletidas podem interagir com as ondas incidentes à sua chegada, formando um campo de ondas estacionárias em que os picos de intensidade (antinodos) das ondas são estacionários, e separados por meio comprimento de onda (BAKER et al., 2001).

A onda estacionária consiste de duas ondas superpostas além de um componente de deslocamento, sendo as intensidades e pressões de pico mais elevadas que as da onda incidente normal. Entre os antinodos, que são pontos de máxima e mínima pressão, existem nodos, que são pontos de pressão fixa (YOUNG, 1988).

É importante o movimento contínuo do aplicador durante todo o período de tratamento, e que também utilize-se da mais baixa intensidade necessária para causar

um efeito desejado, afim de que sejam minimizados os riscos envolvidos nos campos de ondas estacionárias produzidos (DYSON et al., 1974).

2.12.8. Mecanismo de atenuação

À medida que o ultra-som atravessa o tecido, parte da energia é refletida pelas estruturas que se encontram em sua trajetória o que caracteriza espalhamento, e parte da energia é absorvida pelo próprio meio, levando a um aquecimento local ou absorção. A atenuação ou perda da energia pelo feixe se deve a estes dois mecanismos, em que a absorção representa 60-80% da perda de energia (TER HAAR, 1996).

A atenuação corresponde ao decréscimo da intensidade em função da distância da fonte sonora, e ocorre devido a fatores geométricos tais quais dimensões da fonte sonora, comprimento de onda, e presença de superfícies refletoras entre outros e por mecanismos de absorção como viscosidade. Nos tecidos biológicos a atenuação deve-se principalmente aos mecanismos de absorção – mecanismos pelos quais a energia mecânica das ondas ultra-sônicas é convertida em calor (TER HAAR, 1978).

2.13. Transdutores

O ultra-som é gerado por um transdutor, que transforma energia elétrica em energia mecânica, utilizando o efeito piezoelétrico (TER HAAR, 1996).

Este equipamento é formado por um gerador de corrente elétrica de alta frequência conectado a uma cerâmica piezoelétrica (PZT) a qual deforma-se na presença de um campo elétrico (GUIRRO; SANTOS, 1997; ARNOULD-TAYLOR, 1999).

O transdutor consiste basicamente em um cristal introduzido entre eletrólitos. A conversão da voltagem alternada de alta frequência em vibrações mecânicas é efetuada pela inversão do efeito piezoelétrico (RODRIGUES; GUIMARÃES, 1998).

À medida que a face frontal do transdutor se desloca para trás e para frente, regiões de compressão e rarefação se afastam desta parte, formando uma onda ultrassônica. Alguns cristais naturais como o quartzo e a turmalina são piezoelétricos podendo ser usados como transdutores. No entanto, alguns transdutores podem ser produzidos artificialmente como o titanato de bário (BaTiO_3) e o zirconato titanato de chumbo (PZT). O material piezoelétrico mais comumente utilizado nos transdutores empregados na fisioterapia é o zirconato de chumbo (PZT) (LEHMANN; LATEUR, 1994).

2.14. Efeitos mecânicos

Em consequência das vibrações longitudinais, características do ultra-som, um gradiente de pressão é desenvolvido nas células individuais. Como resultado desta variação de pressão negativa, elementos da célula são obrigados a se mover, através de um efeito de micromassagem. Este efeito aumenta o metabolismo celular, o fluxo sanguíneo e o suprimento de oxigênio (KITCHEN; PARTRIDGE, 1990), ou seja, age como um catalisador físico, acelerando as trocas celulares (MACHADO, 1991).

2.14.1. Mecanismo térmico

O calor pode ser considerado como uma forma de energia intercambiável com outras formas de energia, como a elétrica e a mecânica. Quando um corpo é aquecido, a elevação na temperatura se deve ao aumento na energia da movimentação das moléculas presente no corpo considerado.

Quando uma forma de energia é convertida em outra, o processo não é 100% eficiente, e parte da energia é convertida em calor (PARTRIDGE; KITCHEN, 1990; COLLINS, 1992; KITCHEN; BAZIN, 1996).

Quando o ultra-som desloca-se através dos tecidos, uma parte dele é absorvida, e isto conduz à geração de calor dentro do tecido. A quantidade de absorção depende da natureza do tecido, grau de vascularização e da frequência do ultra-som.

Tecidos com elevado conteúdo protéico absorvem mais rapidamente do que aqueles com conteúdo elevado de gordura, e quanto maior a frequência, maior a absorção.

Um efeito térmico biologicamente significativo pode ser obtido se a temperatura do tecido for elevada para 40 ou 45°C durante um mínimo de 5 minutos. (KITCHEN; PARTRIDGE, 1990; KITCHEN; BAZIN, 1996).

O ultra-som causa pouca elevação de temperatura nos tecidos superficiais e tem maior profundidade de penetração na musculatura e outros tecidos moles do que a diatermia de ondas curtas e microondas (RODRIGUES; GUIMARÃES, 1998).

Os efeitos térmicos, ou de calor, das ondas de ultra-som são realmente um subproduto. O calor é produzido pela fricção criada pelas ondas passando através do tecido. A vantagem dessa forma de atividade térmica em relação a outras de uso comum é o calor dirigido (ARNOULD-TAYLOR, 1999). Os efeitos térmicos do ultra-som incluem alívio da dor, da inflamação aguda ou crônica, espasmos de músculos e extensibilidade do colágeno (BASFORD, 1998; STEISS; ADAMS, 1999).

O aumento da temperatura em um tecido irradiado com ultra-som é determinado por diversos fatores, entre os quais o coeficiente de absorção do tecido; a taxa de energia ultra-sônica depositada nos tecidos; a frequência da onda ultra-sônica; o tempo de irradiação local; a técnica de aplicação (estacionária ou móvel); as dimensões do corpo aquecido e a presença ou ausência de superfícies refletoras na frente ou atrás do tecido de interesse (WILLIAMS, 1983).

2.14.2. Mecanismos atérmicos

Os efeitos físicos não térmicos do ultra-som terapêutico são os aumentos da permeabilidade celular, síntese protéica, fluxo de íons de cálcio e metabólitos através da membrana celular o que contribui de forma positiva na reparação tecidual (LOW; REED, 2001).

As vibrações acústicas induzem mudanças celulares, alterando o gradiente de concentração das moléculas e íons (cálcio e potássio), estimulando a atividade celular, caso esta vibração ocorra nos limites da membrana celular com o líquido circunjacente (TER HAAR, 1999). Esse fenômeno pode resultar num aumento da síntese de proteínas, num aumento da secreção de mastócitos, ocorrendo alteração na mobilidade dos fibroblastos, entre outros (TER HAAR, 1996).

Existem muitas situações em que o ultra-som produz bioefeitos, sem envolvimento de uma temperatura significativa. Supõe-se que alguns mecanismos físicos estão envolvidos na produção destes efeitos atérmicos: cavitação, correntes acústicas e ondas estacionárias (KITCHEN; BAZIN, 1996, LOW; REED, 2001).

O termo “atérmico” é freqüentemente utilizado na prática, significando um tratamento que não resulta percepção consciente, por parte do paciente, de qualquer sensação térmica. Os tratamentos envolvem a produção de baixos níveis de calor, que possivelmente sejam convertidos em alterações químicas no interior da célula (KITCHEN; PARTRIDGE, 1990; RODRIGUES; GUIMARÃES, 1998).

2.14.3. Cavitação

A produção de ultra-som é um fenômeno físico baseado no processo de criar, aumentar e implodir cavidades de vapor e gases, denominado cavitação em um líquido promovendo efeitos de ativação em reações químicas.

Durante a etapa de compressão a pressão é positiva, enquanto que a expansão resulta em “vácuo”, chamado de pressão negativa, constituindo -se em um ciclo de compressão-expansão que gera as cavidades.

A origem da cavitação se deve ao fato que, durante a expansão, os gases adsorvidos nos líquidos ao redor da cavidade ou na interface, evaporam-se resultando na expansão da cavidade (MARTINES et al., 2000).

O ultra-som pode provocar a formação de bolhas ou cavidades micrométricas nos líquidos contendo gás.

Dependendo da amplitude de pressão da energia, as bolhas resultantes podem ser úteis, ou perigosas.

Amplitudes de baixa pressão resultam na formação de bolhas que vibram num certo grau sendo então produzidas alterações reversíveis na permeabilidade nas membranas celulares nas proximidades onde está ocorrendo o evento cavitacional (MORTIMER; DYSON, 1988).

Se for evitado um campo de ondas estacionárias e se forem utilizadas baixas intensidades durante a terapia, será improvável a ocorrência desta cavitação temporária (YOUNG, 1988).

2.14.4. Fluxo e microfluxo sangüíneo

O ultra-som contínuo pode aumentar o fluxo sangüíneo por até 45 minutos depois do tratamento, embora esses dados não sejam universalmente aceitos (STARKEY, 2001).

Podem alterar organelas celulares e membranas de maneira reversível ou irreversível, dependendo de sua magnitude. O microfluxo pode ter seu valor terapêutico uma vez que sua ação facilita a difusão através de membranas. Dependendo do tipo de célula, a alteração iônica produzida pode desenvolver alterações na motilidade, síntese ou secreção celular, que podem acelerar o processo de reparo (OKUNO et al., 1986; DYSON, 1987)

Diversos experimentos têm sugerido que o microfluxo causado em tecidos submetidos a níveis terapêuticos de ultra-som é um dos mecanismos responsáveis pela regeneração de tecidos lesados (HADAAD, 1992).

2.15. Mecanismos de interação do ultra-som com células e tecidos biológicos

O ultra-som tem sido usado com muita freqüência há mais de 40 anos para o tratamento de desordens musculoesqueléticas como tendinites, sinovites, tenosinovites, epicondilites, bursites e osteoartrites (KLAIMAN; SHRADER, 1998).

Apesar da controvérsia existente na literatura, de modo geral considera-se que a ação terapêutica do ultra-som é resultante dos seus efeitos térmico (diatermia) e atérmicos (mecânicos ou biológicos), dependendo da intensidade de onda utilizada e da natureza do tecido a ser tratado (LOW; REED, 1994; YOUNG, 1996).

A terapia com ultra-som terapêutico pode agir como um estímulo para as células envolvidas no processo de reparo tecidual, particularmente na fase inflamatória e proliferativa deste, resultando na aceleração da cicatrização (DYSON, 1990). Porém, revisões sistemáticas e meta-análises têm repetidamente concluído que não há evidências suficientes para suportar os benefícios dos efeitos do ultra-som nas doses freqüentemente utilizadas nas clínicas (WARDEN, 2003).

A ação deste sobre os tecidos, depende grandemente da intensidade a ser empregada, e por isso a calibração inadequada pode levar à ineficiência do tratamento ou a produzir novas lesões (GUIRRO; SANTOS, 1997).

Absorção de ondas sonoras varia com a quantidade de colágeno e proteína contidos nos tecidos (STEISS; ADAMS, 1999).

Embora os mecanismos não sejam ainda perfeitamente conhecidos, há evidências demonstrando a influência do ultra-som terapêutico na reparação tecidual, pelas alterações provocadas na permeabilidade da membrana das células, devido a cavitação (HOOGLAND, 1986; MAXWELL, 1995; LOW; REED, 2001).

Experimentos realizados com o ultra-som demonstraram que a interação deste com os tecidos biológicos provoca alterações fisiológicas, que podem ser benéficas mesmo em processos cicatriciais tardios melhorando as propriedades mecânicas dos tecidos (BIERMAN, 1954).

Os efeitos do UST sobre a estrutura tecidual poderiam provocar, se forem mantidos por tempo prolongado, desagregação das estruturas e retardo da cicatrização, dependendo da intensidade utilizada, do tempo e da freqüência de sessões (FERNANDES et al, 2003).

Independente do tipo de mecanismo de interação que está agindo no tecido biológico estudado, o objetivo principal tem sido estabelecer limiares para a

intensidade ultra-sônica, abaixo dos quais não ocorrem efeitos lesivos (FERRARI, 1987).

Com as intensidades terapêuticas, a energia ultra-sônica não chega a lesionar a membrana celular, mas, sim aumenta, sobretudo o metabolismo celular, melhorando a difusão da mesma. Assim, o ultra-som atua como catalisador físico que acelera o intercâmbio celular (RODRIGUES; GUIMARÃES, 1998).

Segundo Barone, (1989); Draper et al.,(1993) , geralmente duas modalidades são usadas no tratamento de traumas musculoesqueléticos, os analgésicos tópicos e o ultra-som terapêutico.

O uso do ultra-som no passado era indicado com mais frequência para tratar lesões dos tecidos moles, pois através dos seus efeitos térmicos e mecânicos causa alterações fisiológicas nos tecidos que favorece a cicatrização de lesões (DYSON, 1987).

Os músculos lesados nas suas fibras por incisões com o bisturi, regeneram mais precocemente quando se lhes aplica ultra-som pulsado (BASSOLI, 2001).

Kristiansen et al. (1997), Carvalho (2002) observaram que ao serem transmitidas para o interior do corpo, as ondas promovem microdeformações na região óssea estimulada e são capazes de gerar estímulos para acelerar ou iniciar o processo osteogênico.

Entretanto existe o risco real de ocorrerem sérios danos biológicos dependendo da intensidade, da frequência e do sistema orgânico em questão. O sistema circulatório tem a peculiaridade única de interagir com o ultra-som, pois apresenta partículas em movimento e vasomotricidade baseada num complexo controle neuro-humoral, o que modifica a dissipação e absorção do feixe sonoro (KORNOWSKI et al., 1994). Respostas como alteração da coagulação (KORNOWSKI et al., 1994; VAEZY et al., 1998; VAEZY et al., 1999) e fibrinólise (HOGAN et al., 1982), estímulo angiogênico e outros já têm sido descritos em situações específicas e controladas do emprego do ultra-som.

É fato que esta forma de energia é capaz de alcançar grandes profundidades, entretanto sabe-se que estruturas nobres e delicadas encontram-se no trajeto do feixe ultra-sônico estando sujeitas, portanto à sua ação (FALLON et al., 1972; HYNYNEM et al., 1996).

Lehmann et al. (1967) demonstraram os efeitos do ultra-som na modalidade de aquecimento profundo dos tecidos. Vinte homens voluntários foram divididos em dois grupos, de acordo com a profundidade da superfície muscular anterior da coxa. Metade do grupo recebeu irradiação com intensidade de 1 W/cm², outra metade recebeu irradiação com intensidade de 1,5 W/cm². O estudo indicou que 5 a 10 minutos são suficientes para produzir aquecimento muscular adequado, sem danificar os tecidos adjacentes.

Roberts et al. (1982) trabalhando com coelhos submetidos a tenorrafias do tendão flexor, observaram o decréscimo na resistência à tração, após 30 sessões com ultra-som pulsado na frequência de 1,1 MHz e intensidade de 0,8 W/cm². Os autores salientaram o cuidado que deve ser tomado quando da aplicação do ultra-som nas fases iniciais do processo cicatricial.

Duarte (1983) demonstrou a aceleração do processo de reparo ósseo normal em fraturas de fíbulas e córtex de fêmures de coelhos. O tempo de tratamento variou de 4 a 18 dias. Foram realizadas avaliações qualitativas (radiológicas e histológicas) e quantitativas (medida da área do calo). Foi demonstrado que o ultra-som induz alterações no osso osteotomizado rapidamente, nos primeiros 10 a 12 dias de estimulação, estabilizando após este período. Na análise histológica foi observado que, enquanto nos cortes não tratados havia áreas de necrose, nos ossos tratados havia osteoblastos, indicando reparo tecidual. Nos radiogramas foi possível observar a formação de calo ósseo, maior nas fraturas estimuladas com ultra-som. Esses achados permitem concluir que com parâmetros adequados, a energia ultra-sônica pode acelerar a cura de fraturas.

Em um estudo realizado por Alves (1988) sobre os efeitos benéficos do ultra-som no tratamento de queimaduras em ratos, não foram observados efeitos

estimulantes do ultra-som, no modo contínuo na intensidade de 0,3 W/cm², e no modo pulsátil na intensidade de 0,25 W/cm². Pelos resultados obtidos o autor desconsiderou a aplicação clínica do ultra-som para tratar cicatrização de queimaduras.

Young; Dyson (1990a) analisaram os efeitos do ultra-som em lesões de pele produzidas em ratos. Para esse estudo utilizaram o ultra-som terapêutico pulsátil, 0,75 ou 3 MHz, 0,1 W/cm², por 5 dias. No grupo estimulado foi encontrando maior quantidade de tecido de granulação, leucócitos, macrófagos e fibroblastos em relação ao grupo controle. Após 7 dias de estimulação foi observada diferença significativa de celularidade entre os grupos, sugerindo que o ultra-som terapêutico pode ser usado para acelerar o processo inflamatório e a proliferação celular durante a cicatrização.

Jackson et al. (1991) verificaram que o tratamento com ultra-som contínuo na intensidade de 1,5 W/cm² aumenta a taxa de cicatrização de tendões de Aquiles lesionados em ratos, devido o aumento na produção de colágeno e maior resistência a rompimento.

Byl et al. (1992), com o intuito de estudar os efeitos do ultra-som terapêutico em baixas doses na cicatrização de feridas, provocaram 88 ferimentos em 18 porcos adultos da raça Yucatan, sendo 28 feridas completas de 1 cm² de pele e epiderme, 28 feridas incompletas e 32 lesões por incisão de 6 cm de pele. O tratamento com ultra-som terapêutico foi realizado por 5 dias consecutivos desde o 1º pós operatório, com os seguintes parâmetros: frequência de 1 MHz, intensidade de 0.5 W/cm² por 3 dias e 1,5 w/cm² nos 2 últimos dias, pulsado a 25%, ERA de 5,0 cm², por 5 minutos nas lesões parciais e 10 minutos nas totais, com gel de acoplamento estéril. Como resultados, houve aumento significativo na força de contração da ferida e na taxa de cicatrização, principalmente nas lesões completas. Houve significativa desgranulação de mastócitos nos três tipos de lesão.

Em outro estudo, Byl et al. (1993) realizaram lesões na pele de porcos e aplicaram ultra-som terapêutico contínuo (1 MHz, 1,5 W/cm², por 5 minutos) e o ultra-som terapêutico pulsátil (1 MHz, 0,5 W/cm², por 5 minutos). Os resultados

evidenciaram níveis de hidroxiprolina significativamente mais elevados com o uso de intensidade menor após 5 dias de tratamento.

McKenzie et al. (1993), estudaram os efeitos do tratamento terapêutico com ultra-som de baixa intensidade em feridas cutâneas incisionadas em porcos. Utilizaram ultra-som contínuo 1 MHz, em intensidade de $1,5 \text{ W/cm}^2$ e ultra-som pulsátil, 1 MHz, $0,5 \text{ W/cm}^2$ com aplicações de 5 minutos durante 5 e 10 dias, e um grupo placebo. Avaliando os níveis de hidroxiprolina e resistência da ferida, os autores encontraram resistência maior nas feridas dos grupos tratados comparando com o grupo placebo, os níveis de hidroxiprolina estavam maiores em todos os grupos na segunda semana. Nos animais que receberam as baixas doses, após cinco dias, os níveis de hidroxiprolina estavam significativamente maiores do que o grupo tratado por 10 dias. Os autores concluíram que o ultra-som pode ser usado altas ou baixas doses por um período de duas semanas aproximadamente, para aumentar a resistência tênsil da ferida, mas se a meta é facilitar a produção e deposição de colágenos durante as mesmas duas semanas deve-se usar baixas doses de ultra-som terapêutico.

Guirro et al. (1995) investigaram os efeitos da energia ultra-sônica pulsátil sobre a cicatrização da parede abdominal de ratos. Os animais dos grupos estimulados receberam a radiação ultra-sônica na intensidade de 16 mW/cm^2 , por um período de 20 minutos, por 15 dias consecutivos. Os resultados indicaram diminuição no tempo do processo inflamatório, presença precoce de neoformação de vasos e fibroblastos jovens e maduros. Segundo os autores, o ultra-som de baixa intensidade parece abreviar a cicatrização da parede abdominal de animais submetidos a laparotomia, levando em consequência, a um aumento na resistência tênsil.

Segundo Draper et al. (1995) o ultra-som é uma modalidade terapêutica geralmente usada que pode aumentar a temperatura em tecidos, profundamente. Os efeitos térmicos do ultra-som podem apressar a cicatrização em lesões, aumentando o metabolismo e fluxo sanguíneo, diminuindo a inflamação crônica. O calor proporcionado pelo tratamento com ultra-som contínuo também reduz espasmo

muscular e dor. O aquecimento vigoroso pode melhorar a gama de movimentos celulares, aumentando as propriedades elásticas do colágeno.

Sicard-Rosembaum et al. (1995) investigaram os efeitos do ultra-som pulsado e contínuo sobre o crescimento de tumor em ratos, com o objetivo de diagnosticar a contra-indicação do ultra-som nesta doença. A aplicação de ultra-som no modo contínuo resultou em tumores maiores e mais pesados, comparados ao grupo controle.

Yang et al. (1996) observaram um aumento significativo da expressão gênica de um agregado de proteoglicanas, composto de sulfato de condroitina e de sulfato de queratina, sete dias após o tratamento com ultra-som pulsado de baixa intensidade sobre fraturas de fêmur em ratos. 21 dias após o tratamento com ultra-som, ocorreu uma diminuição significativa desse agregado. O aumento dos níveis do agregado descrito indica aumento precoce da condrogênese e, conseqüentemente, da síntese de cartilagem. A diminuição desses genes está relacionado com hipertrofia cartilaginosa e ossificação endocondral. Desta forma, foi concluído que o tratamento com ultra-som estimulou formação cartilaginosa precoce.

Ramirez et al. (1997), observaram o efeito do ultra-som terapêutico na síntese de colágeno e proliferação de fibroblastos *in vivo*. Um total de 8 filhotes de ratos, com recém-nascidos foram sacrificados e seus tendões de Aquiles de ambas as patas foram removidos e cortados na espessura entre 2 nm e 3 nm, afim de iniciar culturas de células primárias e neonatais. O ultra-som terapêutico foi aplicado em diferentes culturas, com os seguintes parâmetros: frequência de 1 MHz, intensidade de 0.4 W/cm² por 3 minutos em dias intervalados (1, 3, 5, 7 e 9), ERA de 5,0 cm², com técnica estacionária e modo contínuo.

Os resultados demonstraram efeito satisfatório com o tratamento, na síntese de colágeno quando a matriz está rompida, o que sugere efeitos benéficos em estágios iniciais do processo de reparo tecidual. Outro aspecto importante foi que o ultra-som terapêutico estimulou as células proliferativas, podendo ter influência durante a fase proliferativa do processo de reparo. Este estudo sugere o uso clínico do ultra-som

terapêutico para estimular o crescimento de tecido conjuntivo quando este estiver em processo de reparo por lesão tecidual.

Em um estudo realizado por Gum et al. (1997), para avaliar os efeitos da combinação da fotoestimulação biomecânica e bioquímica nos tratamentos com a estimulação elétrica, estimulação ultra-sônica e estimulação com laser de arseneto de Gálio (Ga:As) de baixa intensidade na regeneração de tendão de Aquiles em coelhos tenotomizados, foi observado que a combinação entre os três tipos de tratamentos aumenta a síntese de colágeno e a sua maturação macromolecular, sem no entanto melhorar as características biomecânicas e bioquímicas do tecido tendinoso.

Rantanen et al. (1999) avaliaram os efeitos do ultra-som no tecido muscular em lesões transversais no músculo gastrocnêmio de ratos, utilizando o modo pulsado, com frequência de 3 MHz e intensidade de 1,5 W/cm² com ciclo de trabalho de 20%, pelo método estacionário, por contato direto iniciado três dias após a lesão. Verificaram aumento de células satélites no início do tratamento, porém esta diferença desapareceu com o tempo. Houve ainda proliferação de fibroblastos, porém não houve aumento na produção de miotúbulos. Os resultados analisados sugerem que o ultra-som pulsado na dosagem utilizada não promove efeitos na morfologia da regeneração muscular.

Menezes et al. (1999) analisaram os efeitos da aplicação do ultra-som terapêutico em lesão muscular aguda, por meio dos resultados obtidos em ensaios mecânicos de tração. Os ensaios foram realizados em músculos tratados e não-tratados pelo ultra-som terapêutico. Observou-se que os músculos tratados apresentaram diferença significativa na deformação máxima, deformação no limite de proporcionalidade, e na energia absorvido na fase elástica. Em suas observações, sugeriram que a aplicação do ultra-som terapêutico possa melhorar a qualidade de reparação da lesão muscular aguda.

Greca et al. (1999) objetivaram conhecer a influência do ultra-som de alta frequência (0,8 a 1MHz) em modo contínuo, na dose de 0,5W/cm², durante 3 minutos, sobre cicatrização colônica em ratos e avaliaram os fios de aço e náilon na

vigência desta terapia. Utilizaram 32 ratos machos Wistar, que foram observados durante 10 dias. Neste estudo, os animais foram divididos em três grupos, sendo no primeiro avaliada a influência do ultra-som sobre anastomoses realizadas com fio monofilamentar de náilon 5-0. No segundo grupo, a mesma interferência sobre anastomoses realizadas com fio de aço 5-0 e no terceiro comparou-se o efeito do ultra-som sobre anastomoses realizadas com os dois tipos de fios. Os autores concluíram que o ultra-som não influenciou na cicatrização de anastomoses intestinais realizadas com fio de náilon; não comprometeu a viabilidade de anastomoses feitas com fio de aço, apesar da diminuição da força de ruptura ao 7º dia e que não há diferenças na cicatrização de anastomoses realizadas com fio de aço ou de náilon submetidos ao ultra-som.

Naruse et al. (2000) investigaram os efeitos do ultra-som pulsado em células (ST2) com origem no estroma da medula óssea, 20 minutos após fratura. As células responderam ao ultra-som com níveis elevados de RNAs mensageiros de IGF, osteoclastos, e RNAs mensageiros de proteínas ósseas. Os resultados sugerem que o ultra-som pulsado de baixa intensidade acelera o processo cicatricial de ossos fraturados, induzindo a reação anabólica direta de células osteogênicas.

Barros Jr. (2000) analisou os efeitos do ultra-som na cicatrização de feridas de coelhos após tenorrafia. Foram utilizados 30 coelhos da raça Nova Zelândia, divididos em dois grupos de 15 animais submetidos a tenotomia e tenorrafia com sutura tipo Kessler do tendão flexor profundo do terceiro dedo do membro torácico. Após 24 horas, foi iniciado em um dos grupos tratamento com ultra-som, sendo o outro grupo utilizado para controle. A frequência utilizada foi a de 3 MHz e a intensidade de 0,8 W/cm² (SATA), por contato direto durante 7 dias consecutivos. Cada grupo foi dividido em subgrupos com 5 animais, e estes sacrificados em períodos distintos (8º, 15º e 30º), e o tendão operado, dissecado e submetido à análise histológica pela microscopia de luz, analisando a reação inflamatória, grau de necrose, proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno e formação de

granuloma. Os resultados mostraram que o ultra-som interferiu positivamente no o processo de reparo tecidual após a tenorrafia dos tendões flexores de coelhos.

Bassoli (2001) utilizou o ultra-som terapêutico pulsado de baixa intensidade 1,5 MHz 16 mW/cm² (SATA), na regeneração de músculo esquelético em ratos. Após incisões perpendiculares do músculo glúteo maior, iniciou-se tratamento com ultra-som terapêutico. A avaliação dos efeitos do ultra-som pulsado foi realizado após 3, 6 e 10 dias de estímulo. Mediante análise histológica, comparados aos músculos de animais não estimulados, foi observado que os efeitos do ultra-som pulsado aceleram a regeneração de fibras musculares mediante intensa neoformação vascular.

Crisci (2001) avaliou o efeito do ultra-som terapêutico pulsado (1,5 MHz, 16 mW/cm²) sobre a axonotomia experimental do nervo ciático de ratos, estimulados por 12 dias consecutivos, durante 20 minutos. A avaliação morfométrica e morfológica das estruturas foi baseada na contagem diferencial das fibras, espessura da bainha mielínica e da área dos axônios das fibras tipo A, através de cortes ultrafinos à microscopia eletrônica. Os achados morfológicos foram altamente sugestivos de que o ultra-som pulsado, estimula a regeneração de nervos periféricos.

Em um estudo *in vitro*, Nolte et al. (2001) avaliaram a influência do ultra-som de baixa intensidade na ossificação endocondral e aceleração da cicatrização óssea, de rudimentos de metatarso fetos de ratos com 17 dias de idade. Quarenta e seis rudimentos de metatarso foram divididos em três grupos e sofreram aplicação de ultra-som de baixa intensidade (30 mW/cm²) durante 7 dias. Aos dias 1, 3, 5, e 7, o comprimento total dos rudimentos de metatarso, como também o comprimento da diáfise calcificada foram medidos. A histologia do tecido foi realizada para examinar sua vitalidade. O aumento em comprimento da diáfise calcificada durante 7 dias, em cultura foi significativamente mais alta que nos rudimentos tratados com ultra-som, comparados aos grupos controle, sem tratar. O estudo levou à conclusão de que o tratamento com ultra-som de baixa-intensidade estimulou a ossificação endocondral de rudimentos de metatarso em fetos de ratos, devido à excitação da atividade de osteoblastos e condrócitos. Os resultados apóiam a hipótese que ultra-som de baixa

intensidade ativa ossificação por um efeito direto nos osteoblastos, calcificando a matriz óssea.

Diversos trabalhos mostraram que o ultra-som pulsado de baixa intensidade 30 mW/cm² (SATA), frequência de repetição de 1 KHz, ciclo de tratamento de 20% e 20 minutos diários, pode acelerar e garantir a regeneração óssea, segundo Colombo (1992); Duarte (1977); Dyson (1983) citado por Carvalho (2002), em quadros clínicos de não-uniões, pseudoartroses, fraturas em pacientes com patologias que interferem na recuperação óssea, como diabetes, osteoporose, fumo, álcool e em fraturas recentes com diminuição no tempo de cura.

Azuma et al. (2001) investigou quatro diferentes períodos de tratamento de fraturas com ultra-som de baixa intensidade e demonstrou que a consolidação foi acelerada em todos os grupos de estudo independentemente do período ou duração do tratamento. Mayr et al. (1999) demonstraram que o ultra-som de baixa intensidade acelerou significativamente a maturação da regeneração do calo ósseo em um modelo experimental com carneiros.

Em um estudo clínico Warden et al. (2001 a) analisaram os efeitos do ultra-som de baixa intensidade na prevenção de osteoporose após lesão do nervo espinhal em 15 pacientes. Foi utilizado 30 mW/cm² (SATA), ondas pulsadas de 10 μ s com frequência de pulsos 3,3 KHz. A região estimulada foi o calcâneo, sendo aplicado ultra-som ativo em um membro e o inativo no membro contralateral. A duração do tratamento foi de 6 semanas, com aplicações realizadas 5 dias por semana, por 20 minutos diários. O resultado quantitativo e a densitometria mostraram que não houve diferenças entre o calcâneo estimulado ativamente e o placebo.

Ao contrário desses resultados obtidos nos estudos dos efeitos do ultra-som nas perdas ósseas, Arai et al. (1993) demonstraram que o ultra-som preveniu a perda e melhorou a densidade óssea. O tratamento foi realizado durante 4 semanas, com duração de 20 minutos diários e o equipamento forneceu largura de pulso de 200 μ s, frequência de 1,0 MHz, com pulsos repetindo a 1,0 kHz e intensidade de 30 mW/cm² (SATA). A estimulação foi realizada em 5 pacientes humanos com 71,6 anos de idade

em média, osteoporóticos, com fraturas por compressão das vértebras lombares imobilizadas por colete. A região tratada com ultra-som foi o colo femoral de um membro e o contralateral foi utilizado como controle. Houve aumento médio de 8,9% na densidade mineral óssea do colo femoral estimulado, enquanto o lado não estimulado teve diminuição de 4% na densidade óssea. Foi observado que a densidade mineral óssea da região estimulada aumentou em todos os casos, com exceção de um paciente que apresentou diminuição mínima da densidade óssea do colo femoral estimulado enquanto o lado contra-lateral não estimulado teve diminuição acentuada.

Bayat, et al. (2001) estudaram os efeitos da terapia com ultra-som pulsado, 1 MHz, 0,5 W/cm², durante 4 minutos aplicadas diariamente em um período total de 30 dias, em feridas cutâneas retiradas das regiões escapular e crista ilíaca, provocadas por procedimento cirúrgico. O ultra-som foi imediatamente aplicado sob as feridas logo após o procedimento cirúrgico. Os autores concluíram em suas observações que a terapia com ultra-som pulsado não tem nenhum efeito no processo cicatricial de pele.

Romano (2001) testou as propriedades mecânicas do ultra-som em tendão flexor do terceiro dedo em coelhos. Após sofrerem tenotomia, receberam tratamento pulsátil, 20%, 0,8 W/cm² (SATA), frequência de 3 MHz durante 6 minutos por sete dias consecutivos. O resultado demonstrou que o ultra-som não interferiu nas propriedades mecânicas, comparados ao grupo controle.

Saini et al. (2002), verificaram os efeitos do ultra-som no tendão de cães em processo de reparo, utilizando uma intensidade de 0.5 W/cm² durante 10 dias. Os resultados desta pesquisa experimental foram obtidos através de observações clínicas, ultra-sonografia, observações macroscópicas e histomorfologia. Clinicamente, os cães deixaram de claudicar antes do grupo controle. Na ultra-sonografia, a eco-textura mais próxima de um tendão normal iniciou-se nos tendões tratados com ultra-som terapêutico. As observações macroscópicas sugerem que os tendões tratados com ultra-som terapêutico possuem uma menor adesão. Histologicamente, os tendões de

Aquiles tratados com ultra-som terapêutico apresentaram maior formação de fibras mais do que o grupo controle. Como resultado dessas avaliações, os autores concluíram que o ultra-som terapêutico em 0.5 W/cm^2 estimulou o processo de reparo dos tendões de Aquiles de cães.

Em um estudo realizado por Barros (2002), para avaliar os efeitos do ultra-som terapêutico sobre as lesões da epiderme em coelhos, ficou demonstrado que o ultra-som pode induzir alterações na cicatrização de feridas cutâneas com efeitos benéficos na reepitelização. Neste estudo o tratamento utilizou o modo pulsátil, frequência de 3 MHz, nas intensidades de 0,4 e 0,8 W/cm^2 , durante 6 minutos, por sete dias consecutivos, com intervalos de 24 horas entre as aplicações.

Merrick et al. (2002) compararam as mudanças de temperaturas intramusculares durante tratamentos com ultra-som no modo contínuo (1,0 MHz, $1,5 \text{ W/cm}^2$, por 7 minutos) utilizando blocos de gel e gel standard. O tratamento usando gel standard (padrão) e gel em bloco produziram temperaturas intramusculares semelhantes.

Swist-Cmielewska et al. (2002), estudaram os efeitos do ultra-som terapêutico em cicatrização de úlceras venosas, em duas intensidades usualmente utilizadas em fisioterapia, 0.5 W/cm^2 e 1 W/cm^2 , respectivamente. Os resultados demonstraram que o grupo tratado com 0.5 W/cm^2 obteve o melhor resultado, com redução da área e volume das úlceras.

Amâncio (2003) refere-se ao ultra-som terapêutico como um recurso físico muito empregado para o reparo tecidual, na integração dos enxertos de pele total num modelo experimental com coelhos. O enxerto foi submetido ao tratamento com ultra-som 3 MHz, intensidade $0,5 \text{ W/cm}^2$ (SATA), por 5 minutos, iniciando no 3º dia do pós-operatório e aplicado diariamente por sete dias. Os resultados mostraram um aumento significativo no número de células em proliferação na epiderme e vasos neoformados na camada reticular da derme. A autora concluiu que o ultra-som terapêutico induz alterações morfológicas como proliferação celular da camada

germinativa da epiderme e neoangiogênese, envolvidos na integração de enxertos de pele total.

Araújo et al. (2003) estudaram a ação do ultra-som na veia auricular de vinte coelhos. Os animais foram divididos em dois grupos de dez animais diferindo em relação ao local da aplicação do ultra-som, o modo e o intervalo de tempo. Os animais receberam a aplicação de ultra-som contínuo e pulsado em dois grupos venosos da orelha. A frequência utilizada foi de 3 MHz, intensidade de 3 W/cm² (SATA) nos ciclos pulsado e contínuo por 10 minutos, de forma estacionária. Os resultados da análise histológica permitiram concluir que o ultra-som pulsado não provocou qualquer alteração na parede vascular e que o ultra-som contínuo induziu à trombose venosa e aumento dos linfócitos de forma significativa.

Fernandes et al. (2003) avaliaram dois protocolos de ultra-som no tratamento de lesões do tendão flexor digital superficial de eqüinos (TFDS). Injetaram solução de colagenase a 0,25% no TFDS esquerdo próximo á região metacarpiana. Os animais foram divididos em três grupos; o primeiro foi tratado com ultra-som na frequência de 3 MHz e intensidade de 1 W/cm², no modo contínuo, por seis minutos; o segundo grupo tratado na mesma frequência, intensidade e tempo, no modo pulsado; e terceiro foi o grupo controle. Os tratamentos foram iniciados 48 horas após a indução da lesão, totalizando oito sessões, sendo estudados por 40 dias. A avaliação histológica mostrou neovascularização pronunciada e maior atividade fibroblástica nos grupos tratados com ultra-som comparados ao grupo controle, sugerindo que o ultra-som terapêutico é efetivo na redução dos sintomas clínicos da tendinite, sem prejuízo na atividade fibroblástica ou qualquer implicação sistêmica.

Kodama (2003) observou os efeitos do ultra-som terapêutico em um modelo ósseo de ratas ovariectomizadas por meio do ensaio de flexo-compressão, utilizando modo pulsátil de baixa intensidade. As aplicações de ultra-som iniciaram no 1º dia após a cirurgia de ovariectomia, estendendo-se por 9 semanas; 6 dias por semana, durante 20 minutos diários. O autor concluiu que o ultra-som terapêutico de baixa

intensidade, aplicado em fêmures de ratas ovariectomizadas contribuiu para a preservação dos parâmetros mecânicos da extremidade proximal do fêmur.

Koeke (2003) refere efeitos benéficos do ultra-som terapêutico na fonoforese comparados aos efeitos da aplicação tópica de hidrocortisona no processo de reparo do tendão de Aquiles de ratos, após tenotomia. A irradiação do UST no modo pulsado, foi realizada na frequência de 1 MHz e uma intensidade de 0,5 W/cm² em sessões de cinco minutos. O tratamento com fonoforese demonstrou ser o método mais eficiente, concluindo que o UST estimula a aceleração do processo de reparo tecidual e induz a penetração transcutânea da hidrocortisona.

Silveira (2003) realizou um estudo sobre os efeitos do ultra-som terapêutico no modo contínuo (1 MHz, 0,5 W/cm² e 1 W/cm², por 6 minutos) para tratar de seqüelas de lesões tendíneas em cães. Realizou tenorrafia e tenotomia do tendão flexor digital superficial (TFDS) em ambos membros anteriores. O membro anterior esquerdo (MAE) foi irradiado com intensidade de 1 W/cm², enquanto no membro anterior direito (MAD) utilizou-se 0,5 W/cm² (SATA). O ultra-som terapêutico mostrou-se mais benéfico quando utilizado em intensidade de 1 W/cm², apresentando notável melhora clínica nos parâmetros de deambulação dos animais e ausência de aderências quando comparados clinicamente aos membros irradiados com 0,5 W/cm², porém histologicamente não houve diferença nos tendões submetidos aos dois tipos de tratamentos.

No estudo feito por Christine et al., (2003), a proposta foi avaliar os efeitos do ultra-som terapêutico sobre as propriedades estruturais e funcionalidade do tendão de Aquiles em processo de reparo. Os tendões foram hemi-seccionados cirurgicamente e tratados com ultra-som terapêutico de 1 MHz no modo contínuo. Neste experimento houve dois grupos tratados, onde um deles recebeu 1 W/cm² por 4 minutos de irradiação ultra-sônica e outro 2 W/cm² por 4 minutos. Os resultados foram coletados após teste biomecânico. A resistência tênsil máxima dos tendões foi de 61.7 N/mm (grupo 1 W/cm²) e 85.1 N/mm (grupo 2 W/cm²). A resistência dos tendões foi de 71.5 N/mm (grupo controle), 75.0 N/mm (grupo 1 W/cm²) e 74.2N/mm (grupo 2 W/cm²) .

A carga-relaxamento foi de 38.4 N/mm (grupo controle), 32.6 N/mm (grupo 1 W/cm²) e 36.4 (grupo 2 W/cm²). Portanto, o estudo demonstrou que 1 W/cm² e 2 W/cm² em um ultra-som contínuo estimula o processo de reparação de tendão. Porém, não houve diferença estatística quando comparados os dois tipos de tratamento, apesar da dose mais alta aparentar ser mais eficiente. Porém, Barnett et al. (1994) alertou que quanto mais alta é a intensidade de irradiação ultra-sônica mais provável a ocorrência de danos biológicos.

Em um estudo avaliado por Lirani (2004), sobre fraturas em tibia de ratos, tratados com ultra-som pulsado, frequência de 1,5 MHz, intensidade 30 mW/cm² em sessões de 20 minutos, 5 vezes por semana foi possível comparados ao segundo grupo da radiação com laser As-Ga-Al (112,5 J/cm², 780 nm, 30 mW) de baixa intensidade, em sessões de 2,5 minutos, 5 vezes por semana, foi possível concluir que o ultra-som acelerou o reparo ósseo em relação ao grupo controle, por viabilizar mais rapidamente a fase de reabsorção.

Investigações estabeleceram um efeito estimulador de tratamento com o uso ultra-som de baixa intensidade na osteogênese e cura de fraturas. Korstjens, et al (2004) examinaram a estimulação com ultra-som de baixa intensidade resulta em atividade na célula óssea. Foram dissecados vinte e quatro fragmentos de osso metatarso de doze fetos de ratos com 17 dias de idade que foram divididos em dois grupos. Um grupo de fragmentos de osso foi tratado com ultra-som pulsado de baixa intensidade (30 mW/cm²; 1.5 MHz) por 20 minutos diários, por um período de 3 a 6 dias. O outro grupo serviu como controle. Os parâmetros de histomorfometria foram determinados por comprimento, largura e volume da cartilagem calcificada e número de células. Análise demonstrou que a porcentagem de cartilagem calcificada era significativamente mais alta nos fragmentos estimulados com ultra-som, quando comparado ao grupo controle. O volume de cartilagem calcificada que limita a zona de hipertrofia foi significativamente mais alto que no centro do fragmento ósseo. O tratamento com ultra-som não mudou o número de células. Estes resultados sugerem que a estimulação efetuada com ultra-som de baixa intensidade na ossificação

endocondral é provável devido à excitação de diferenciação das células do osso e produção de matriz calcificada, mas não para proliferação e substituição de células.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi realizado no Núcleo de Fisiatria (NUFI), do Hospital Veterinário Lauro Ribas Zimmer do Centro de Ciências Agroveterinárias da Universidade do Estado de Santa Catarina.

3.1. Animais

Foram utilizados 45 ratos fêmeas da linhagem Wistar, com três meses de idade e peso entre 250 e 300g, obtidos no biotério da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os ratos foram mantidos em gaiolas individuais apropriadas, recebendo água e ração *ad libitum*, por um período de adaptação de 30 dias e durante o experimento que durou 144 horas.

Durante o experimento foram cumpridas as exigências de conforto e bem-estar dos animais de acordo com as normas do comitê de ética em experimentação animal (CETEA) da UDESC.

Os 45 animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos experimentais com 15 ratos por grupo e cada grupo correspondeu a um tratamento de avaliação do modo de aplicação ultra-sônica. No tratamento I os animais não receberam ondas ultra-sônicas (testemunha); no tratamento II os animais foram submetidos à aplicações de ultra-som no modo contínuo na intensidade de $1\text{W}/\text{cm}^2$, frequência de 1MHz, durante 5 minutos, sobre a incisão cirúrgica e no tratamento III os animais foram submetidos à aplicações de ultra-som no modo pulsado, intensidade de

1W/cm², (100 Hz com duração do pulso de 5 μ s on e 5 μ s off – relação – 50%), frequência de 1 MHz, por 5 minutos sobre a incisão cirúrgica.

Cada tratamento foi subdividido em três subgrupos de cinco animais, para a avaliar o efeito das aplicações ultra-sônicas nos tempos de zero, 48, 96 e 144 horas após a intervenção cirúrgica.

O número mínimo de 15 ratos por tratamento foi determinado a partir de um CV = 20%, admitindo-se um intervalo de confiança de \pm 15% (SAMPAIO, 2002).

3.2. Equipamento de ultra-som terapêutico (UST)

Utilizou-se o aparelho de UST modelo SONACEL PLUS¹, com transdutor de 1MHz (ERA 3,5 cm²), que foi calibrado antes de iniciar o experimento.

3.3. Produção das lesões para avaliação do processo cicatricial

No início do experimento, todos os animais foram submetidos a celiotomia mediana pré-retroumbilical.

Para a intervenção cirúrgica, cada animal foi colocado em caixa anestésica, produzida artesanalmente, com fluxo de halotano e oxigênio de aproximadamente 2,0 l/m, contidos em aparelho de contenção próprio do centro cirúrgico do HCV, tricotomizados na área cirúrgica e submetido a celiotomia pré-retroumbilical segundo FOSSUM et al. (2002).

A realização dos procedimentos cirúrgicos, em todos os animais ocorreu entre o 2º e 3º plano do 3º estágio anestésico, baseados no princípio de Guedel (MASSONE, 2003). Após anti-sepsia com álcool-iodado a 2%, fez-se com bisturi (lâmina 4), uma incisão cutânea de aproximadamente 4 cm, na linha média ventral, estendendo-se ao tecido muscular e peritoneal. De todos os ratos retirou-se um fragmento de 1cm² de cada lado da incisão, contendo todos os tecidos da parede abdominal. Para mensurar

¹ Normas de segurança NBR IEC 601-1

os cortes foi usado um molde plástico de 2 cm². Após suturou-se a parede abdominal com fios mononilon 2-0, com pontos eqüidistantes.

Após o procedimento cirúrgico, todos os animais receberam analgésico (flunixin-meglumine, dose única de 2,5 mg/kg/IM) (FLECKNELL, 1996).

3.4. Procedimento experimental e estímulo ultra-sônico

Vinte e quatro horas após a intervenção cirúrgica, iniciou-se a aplicação de ultra-som, sobre a ferida cirúrgica, nos animais pertencentes aos tratamentos II e III. A aplicação do ultra-som foi realizada em toda a extensão da incisão cirúrgica abdominal com movimentos circulares, lentos e contínuos, duas vezes ao dia com intervalos de seis horas entre elas. Para facilitar a transmissão da energia ultra-sônica, utilizou-se gel estéril, hidrossolúvel como meio de acoplamento. Nos animais pertencentes ao tratamento I, realizou-se o mesmo procedimento, porém com o aparelho de ultra-som desligado.

3.5. Colheita de material

No dia e hora zero do experimento, retirou-se, aleatoriamente, de 15 dos 45 animais, fragmentos de dois cm² da parede abdominal, sendo um de cada lado da incisão cirúrgica, para avaliações histomorfométricas dos constituintes celulares e tissulares, tomando como base comparativa inicial. O mesmo procedimento foi realizado às 48, 96 e 144 horas após a intervenção, em cinco animais de cada tratamento. Os fragmentos de tecidos foram obtidos seguindo o mesmo protocolo do primeiro procedimento cirúrgico realizado no dia zero. Após as cirurgias e colheitas de fragmentos às 48, 96 e 144 horas, a anestesia foi aprofundada até a morte dos animais, sendo que os procedimentos de eutanásia estiveram de acordo com a resolução 714 do Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado de Santa Catarina (CRMV-SC).

3.5.1. Processamento das amostras

Os fragmentos de tecidos retirados da parede abdominal de cada animal foram fixados em formalina tamponada a 10%, pH 7,2 por 24 horas, processadas segundas as técnicas rotineiras. Os cortes histológicos foram feitos com espessura de 5 μ , com cortes distanciados entre si no mínimo a cada 50 μ . De cada espécime colhido, confeccionou-se seis lâminas histológicas sendo três coradas em Hematoxilina-Eosina e três em tricômico de Gomori. As lâminas foram examinadas ao microscópio óptico nos aumentos de 100X, 200X e 400X (LUNA, 1968; PROPHET, E. B., et al. 1994).

3.6. Determinação da proporção volumétrica

Para determinar a média da proporção volumétrica de cada constituinte tissular e celular, foram analisados 15 campos em cada uma das três lâminas, que constituíram os dados numéricos para a formação da média por espécime, totalizando 75 campos microscópicos.

Os cortes histológicos foram avaliados por esteriometria para determinar em cada tratamento e tempo, a proporção volumétrica de fibroblastos, colágeno, angiogênese, polimorfonucleares e mononucleares. A esteriometria foi feita com objetiva de 40 vezes e ocular de 10 vezes dotada de retículo ocular com 400 pontos, eqüidistantes. Para determinação da proporção volumétrica aplica-se a seguinte fórmula:

$$PV (\%) = \frac{n}{N} \times 100$$

Onde:

PV (%) = proporção volumétrica;

n = número de pontos de retículo sobre a estrutura medida;

N= número total de pontos do retículo.

3.6.1. Proporção volumétrica de polimorfonucleares, mononucleares fibroblastos, , angiogênese, e colágeno

O número ideal de campos microscópicos por lâmina para determinação da proporção volumétrica de polimorfonucleares, mononucleares, fibroblastos, angiogênese e colágeno, foi determinado através da estabilização dos desvios padrões a partir de 75 campos obtidos de 15 lâminas tomadas aleatoriamente dos três tratamentos e distribuídos em grupos de 5, 10 e 15 campos. Para todos os constituintes tissulares e celulares avaliados, foram analisados 15 campos, quando observou-se uma tendência à estabilização do desvio padrão (Fig. 1).

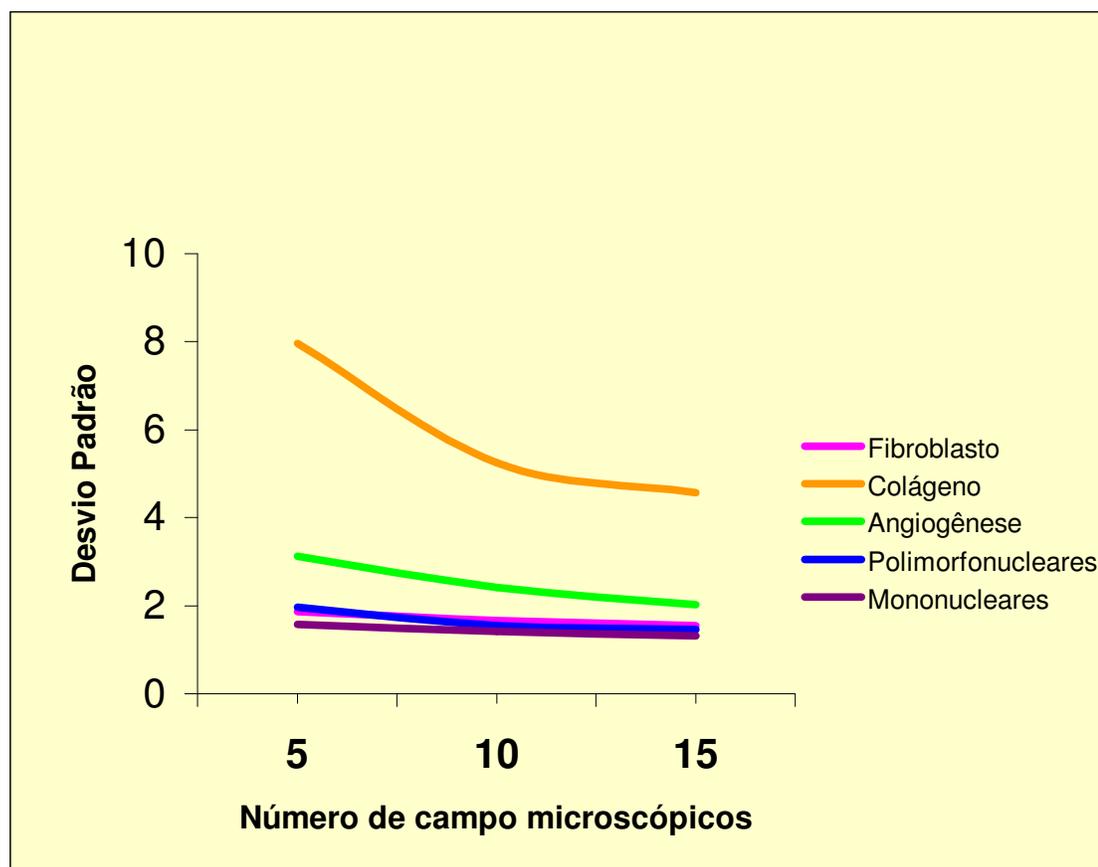


Figura 1 Determinação do número de campos histológicos para a avaliação da proporção volumétrica dos elementos tissulares e celulares na cicatrização

3.7. Delineamento experimental e análise dos resultados

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado em fatorial (3 X 4), que corresponde aos três tratamentos e aos quatro tempos (COCHRAN; COX, 1957). Os dados numéricos de proporção volumétrica dos constituintes tissulares e celulares, colágeno, angiogênese, fibroblastos, mononucleares e polimorfonucleares, obtidos em 180 campos microscópicos, foram submetidos à análise de variância conforme o esquema:

Análise de variância

Fontes de Variação	Graus de liberdade
Total	179
Tratamento (3 trat. X 4 tempos)	11
<i>Erro</i>	<i>168</i>

As médias dos tratamentos foram comparadas através do teste "t de Student" ao nível de significância $p \bullet 0,05$ (SNEDECOR; COCHRAN, 1994).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. *Proporção volumétrica de polimorfonucleares*

No Tratamento I a quantidade de polimorfonucleares aumentou até às 96 horas, sendo a proporção volumétrica maior às 96 horas do que às 48 horas.(Tab. 2; Fig. 2 e Fig. 3).

No Tratamento II o comportamento foi similar ao Tratamento I, porém a maior intensidade de polimorfonucleares às 96 horas não diferiu ($p > 0,05$) daquela observada às 48 horas (Tab. 2).

Na aplicação de ultra-som pulsado, Tratamento III, a maior quantidade de polimorfonucleares foi observada às 48 horas, diferindo dos Tratamentos I e II, onde a maior intensidade dessas células ocorreu às 96 horas (Tab. 2). Esses resultados sugerem que a aplicação do ultra-som no modo pulsado estimula mais precocemente a quimiotaxia para polimorfonucleares.

Tabela 2 Proporção volumétrica de polimorfonucleares de tecido cicatricial em ratos submetidos à celiotomia nos Tratamentos: I = animais que não receberam irradiação ultra-sônica; II= animais que receberam irradiação ultra-sônica no modo contínuo; III = animais que receberam irradiação ultra-sônica no modo pulsado.

	Polimorfonucleares			
	Tempo			
	0h	48h	96h	144h
Tratamento I	0.35aA	2bB	3.67cB	1.85bA
Tratamento II	0.35aA	2.95bcA	3.21cB	2.33bA
Tratamento III	0.35aA	3.65bA	1.34cA	1.99cA

As médias seguidas por mesmas letras, minúsculas nas linhas e maiúsculas nas colunas, não diferiram entre si pelo teste "t de Student" (p • 0,05).

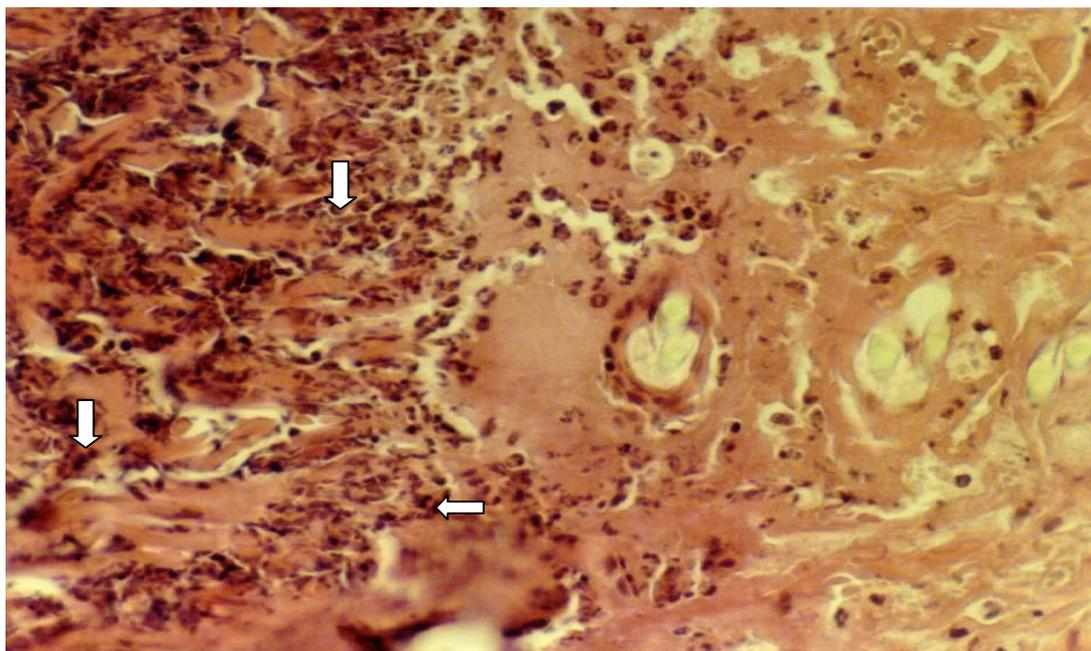


Figura 2 Fotomicrografia de processo cicatricial de celiotomia em ratos do Tratamento I às 144 horas. Intensa infiltração de polimorfonucleares (setas). Coloração Hematoxilina-Eosina. Aumento: 320X

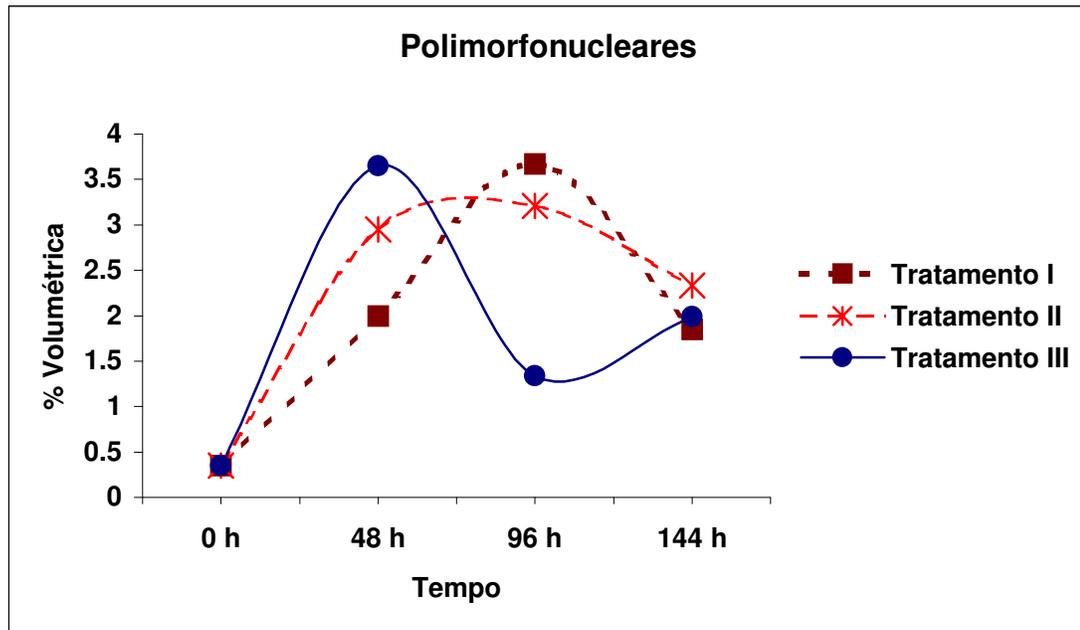


Figura 3 Proporção volumétrica de polimorfonucleares nos Tratamentos: I, II e III, nos tempos zero, 48, 96 e 144 horas.

4.2. *Proporção volumétrica de mononucleares*

No Tratamento I (grupo controle), houve aumento na proporção volumétrica de células mononucleares às 48 horas, diminuindo às 96 horas e mantendo a mesma intensidade às 144 horas (Tab. 3).

Na aplicação do ultra-som no modo contínuo, Tratamento II, não houve diferença na intensidade de mononucleares nos tempos de 48, 96 e 144 horas, porém houve aumento (Fig. 4 e fig. 5) quando comparada com os valores obtidos às zero horas.

No Tratamento III, com aplicação do ultra-som pulsado, a maior intensidade ocorreu às 48 horas, diminuindo progressivamente ($p < 0,05$), às 96 e 144 horas, respectivamente (Tab. 3). Esses achados estão de acordo com aqueles obtidos por

Fowler (1993) e Rantenen et al., (1999) que também observaram um aumento de células mononucleares às 48 horas após a lesão. Segundo Cotran et al. (1996) com 48 horas de evolução o número de polimorfonucleares diminui sensivelmente, passando o exsudato a ser constituído predominantemente por macrófagos.

No Tratamento III, a intensidade de mononucleares foi menor às 96 e 144 horas, daquelas observadas nos Tratamentos I e II ($p < 0,05$) (Tabela 3)

Tabela 3 Proporção volumétrica de mononucleares de tecido cicatricial em ratos submetidos a celiotomia nos Tratamentos: I = animais que não receberam irradiação ultra-sônica; II= animais que receberam irradiação ultra-sônica no modo contínuo; III = animais que receberam irradiação ultra-sônica no modo pulsado.

	Mononucleares			
	Tempo			
	0h	48h	96h	144h
Tratamento I	0.7aA	3.75bA	3.28cB	3.43bcB
Tratamento II	0.7aA	3.48bA	3.5bB	3.08bB
Tratamento III	0.7aA	3.24bA	2.41cA	1.87dA

As médias seguidas por mesmas letras, minúsculas nas linhas e maiúsculas nas colunas, não diferiram entre si pelo teste "t de Student" ($p < 0,05$).

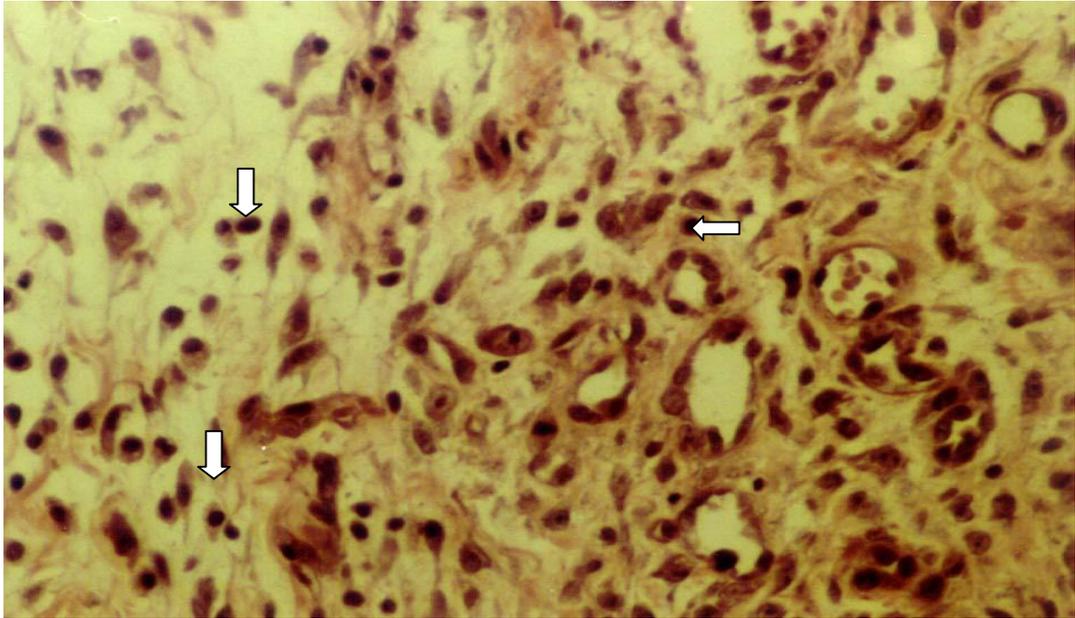


Figura 4 Fotomicrografia de processo cicatricial de celiotomia em ratos do Tratamento II às 96 horas. Intensa infiltração de mononucleares (setas). Coloração Hematoxilina-Eosina. Aumento: 320 X.

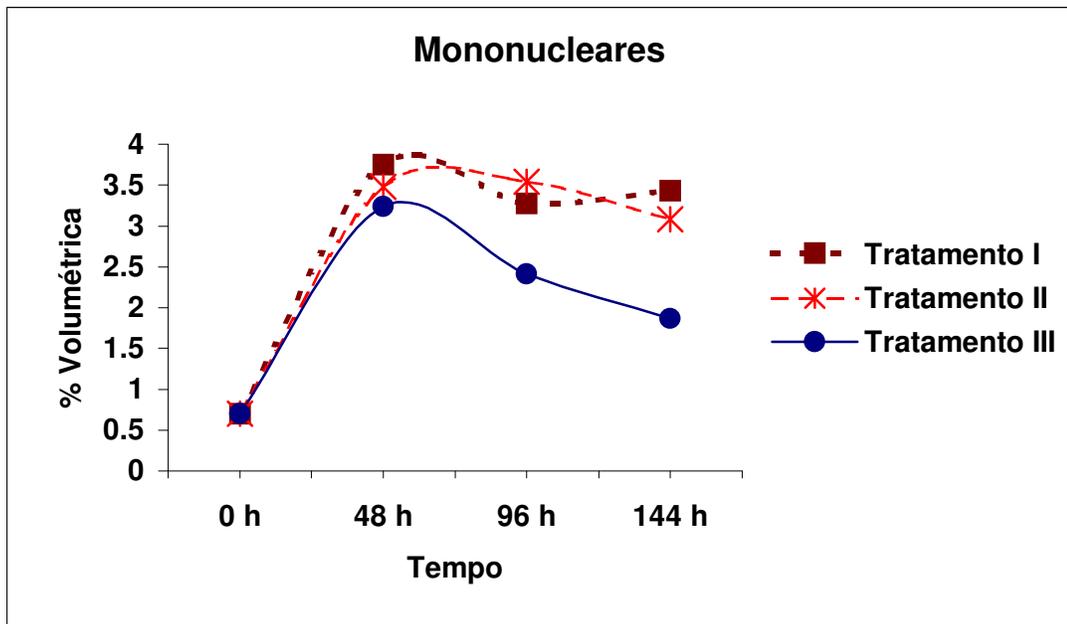


Figura 5 Proporção volumétrica de mononucleares nos Tratamentos: I, II e III, nos tempos zero, 48, 96 e 144 horas.

4.3. Proporção volumétrica de fibroblastos

No Tratamento I, onde os animais não receberam irradiação ultra-sônica, a proporção volumétrica de fibroblastos nos tecidos adjacentes à incisão da celiotomia, às 48 horas, foi superior àquela observada no momento da intervenção cirúrgica ($p < 0,05$), mantendo-se similar às 96 horas. Porém às 144 horas a proporção volumétrica foi maior em relação aos tempos anteriores ($p < 0,05$) (Tabela 4).

A aplicação do ultra-som no modo contínuo, Tratamento II, determinou um aumento progressivo da proporção volumétrica de fibroblastos das zero às 144 horas, onde os quatro tempos analisados diferiram entre si ($p < 0,05$) (Tabela 4).

No Tratamento III, a aplicação de ultra-som no modo pulsado (Fig. 6 e Fig. 7) determinou um aumento na proporção volumétrica entre às zero, 48 e 96 horas, porém às 144 horas a proporção não diferiu daquela às 96 horas (Tab. 4).

Observou-se que os Tratamentos I e II foram similares quanto à proporção volumétrica de fibroblastos as 48 e 96 horas com uma diminuição desse índice no Tratamento II às 144 horas. Porém no Tratamento III, às 48 horas, a proporção volumétrica foi maior quando comparada aos Tratamentos I e II ($p < 0,05$).

No Tratamento III, a proporção volumétrica de fibroblastos apresentou um comportamento diferente dos demais tratamentos, já a partir das 48 horas, com maior proporção volumétrica de fibroblastos (Tab. 4).

Tabela 4 Proporção volumétrica de fibroblastos de tecido cicatricial em ratos submetidos á celiotomia nos Tratamentos: I = animais que não receberam irradiação ultra-sônica; II = animais que receberam irradiação ultra-sônica no modo contínuo; III = animais que receberam irradiação ultra-sônica irradiação ultra-sônica

	Fibroblasto			
	Tempo			
	0h	48h	96h	144h
Tratamento I	1.82aA	2.49bB	2.78bB	5.8cB
Tratamento II	1.82aA	2.53bB	3.17cB	4.07dC
Tratamento III	1.82aA	4.25bA	5.43cA	5.01cA

As médias seguidas por mesmas letras, minúsculas nas linhas e maiúsculas nas colunas, não diferiram entre si pelo teste “t de Student” (p • 0,05).

A maior fibroplasia ocorreu quando da aplicação de ultra-som pulsado, o que poderia sugerir que este modo de aplicação ultra-sônica acelera o processo cicatricial, uma vez que a fibroplasia é apontada como um fator importante para o incremento da cicatrização (DYSON, 1990; MAXWELL, 1995; LOW; REED, 2001).

Segundo Romo; Mclaughlin (2003), os fibroblastos começam a migrar para as margens da ferida, em torno das 48 horas, quando a partir daí aumentam em número, tornam-se ativados e iniciam a síntese dos componentes da matriz extracelular. Os resultados deste trabalho estão de acordo com aqueles obtidos por Guirro et al. (1995) quando observaram presença precoce de fibroblastos jovens e maduros na cicatrização da parede abdominal de ratos laparotomizados, submetidos à energia ultra-sônica pulsada.

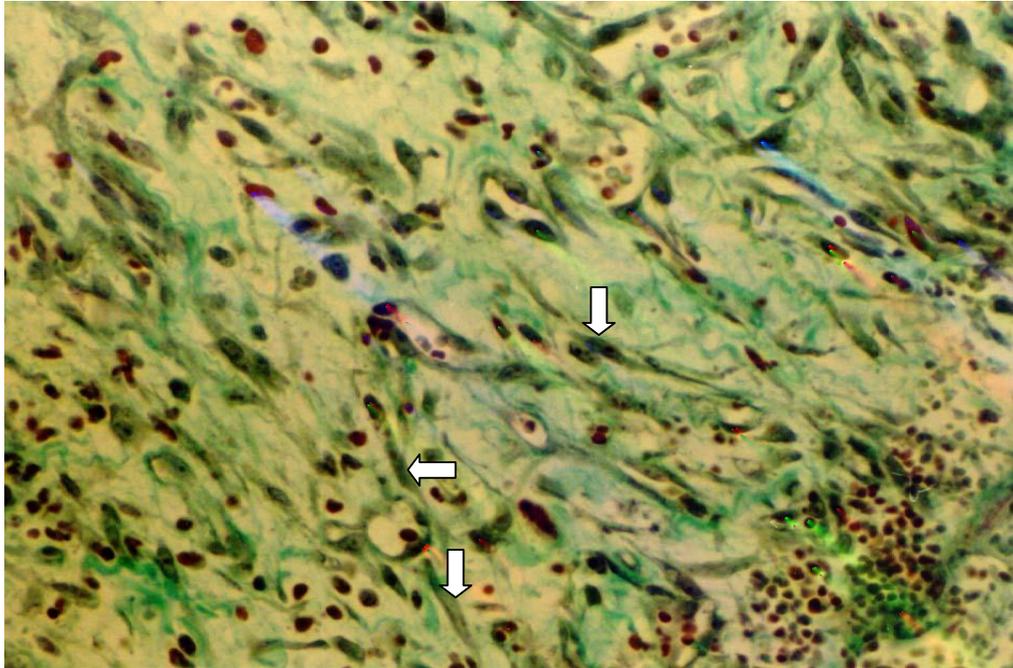


Figura 6 Fotomicrografia de processo cicatricial de celiotomia em ratos do Tratamento III às 144 horas, demonstrando grande quantidade de fibroblastos (setas). Coloração tricômico de Gomori. Aumento: 320 X.

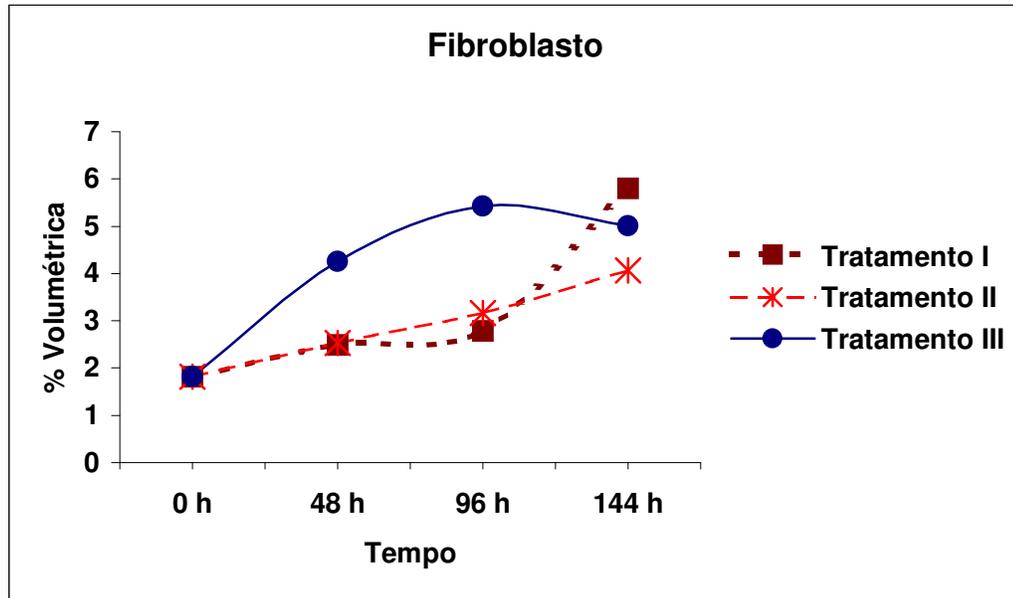


Figura 7 Proportão volumétrica de fibroblastos nos Tratamentos I, II, III, nos tempos zero, 48, 96 e 144 horas.

De modo geral a ação do ultra-som resulta de seus efeitos térmicos quando aplicado no modo contínuo e atérmicos, quando utiliza-se o modo pulsátil, porém estes efeitos dependem da intensidade de onda utilizada e do tempo de aplicação.

Os efeitos do ultra-som dependendo da intensidade, tempo e frequência das sessões podem acarretar danos nas estruturas teciduais induzindo retardo no processo cicatricial dependendo da intensidade, tempo e frequência das sessões (FERNANDES et al., 2003).

A intensidade de 1 W/cm^2 , frequência de 1 MHz e tempo de 5 minutos utilizados neste experimento, aparentemente produziram efeitos atérmicos positivos quanto à proliferação de fibroblastos, permitindo que este recurso atuasse como um catalisador físico com aumento celular (RODRIGUES; GUIMARÃES, 1998). Entretanto Alves (1988) avaliando os efeitos do ultra-som no tratamento de queimaduras em ratos, não observou qualquer efeito estimulatório, no modo contínuo e intensidade de 3 W/cm^2 ou no modo pulsado na intensidade de $0,25 \text{ W/cm}^2$, fazendo

com que este recurso físico de tratamento fosse desaconselhado para tratar queimaduras. Por outro lado, Young; Dyson (1990a) ao analisarem os resultados da aplicação de ultra-som no modo pulsado, com frequência de 0,75 ou 3 MHz e intensidade de $0,1 \text{ W/cm}^2$ observaram efeitos positivos quanto à quantidade de leucócitos, macrófagos e fibroblastos no grupo tratado em relação ao controle. Resultados positivos sobre a cicatrização de feridas produzidas em porcos, também foram obtidos por Byl et al. (1992), utilizando frequência de 1 MHz, intensidade de $0,5 \text{ W/cm}^2$ por 3 dias. Os autores observaram aumento significativo na força de contração e taxa de cicatrização do grupo tratado.

Os últimos autores, em 1993, também observaram aumento no número de fibroblastos com a aplicação de ultra-som pulsado na frequência de 1 MHz, intensidade de $1,5 \text{ W/cm}^2$, pelo mesmo tempo. Os resultados evidenciaram níveis de hidroxiprolina significativamente mais elevados com o uso de intensidade menor.

Em estudos realizados por Barnett et al (1995) e McKenzie et al (1993) ficou evidenciado que quanto mais alta é a intensidade de irradiação ultra-sônica mais provável é a ocorrência de danos biológicos.

4.4. Proporção volumétrica de angiogênese

A intensidade de angiogênese foi similar entre os três tratamentos, onde ocorreu um aumento significativo ($p < 0,05$) às 48 horas, mantendo-se às 96 e 144 horas (Tab. 5; Fig. 8 e Fig. 9).

No tratamento III, ultra-som no modo pulsado, às 144 horas a angiogênese foi menor do que nos tratamentos I e II, o que poderia estar relacionado com a precocidade de resolução do processo cicatricial, uma vez que a resposta inflamatória foi de menor duração neste tratamento (Tab. 2 e Tab. 3). Esses achados estão de acordo com o demonstrado por Shweiki et al (1992) e Hobson; Denekamp, (1984), ao descreverem que quando as células são privadas da existência de oxigênio, liberam

fatores angiogênicos e formação de novos capilares, porém quando ocorre a resolução do processo inflamatório, esses capilares regridem ou desaparecem.

Tabela 5 Proporção volumétrica de angiogênese de tecido cicatricial em ratos submetidos à celiotomia nos Tratamentos: I = animais que não receberam irradiação ultra-sônica; II = animais que receberam irradiação ultra-sônica no modo contínuo; III = animais que receberam irradiação ultra-sônica no modo pulsado.

	Angiogênese			
	Tempo			
	0h	48h	96h	144h
Tratamento I	2.21aA	5.63bA	4.96bA	5.2Bb
Tratamento II	2.21aA	5.53bcA	4.34cA	5.93bB
Tratamento III	2.21aA	4.15bA	5.01bA	3.87bA

As médias seguidas por mesmas letras, minúsculas nas linhas e maiúsculas nas colunas, não diferiram entre si pelo teste "t de Student" (p < 0,05).

A neoangiogênese é um dos aspectos importantes na cicatrização, sendo promovida essencialmente por fatores de crescimento (GÖSPODAROWICZ; FERRERA, 1987). O fator de crescimento básico de fibroblastos (FGFb) é um potente mitogênico para as células endoteliais e estimula a angiogênese tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Logo após a lesão há liberação desse fator pelas células endoteliais lesionadas, estimulando a regeneração vascular e promovendo a neovascularização (WHITBY; FERGUSON, 1991).

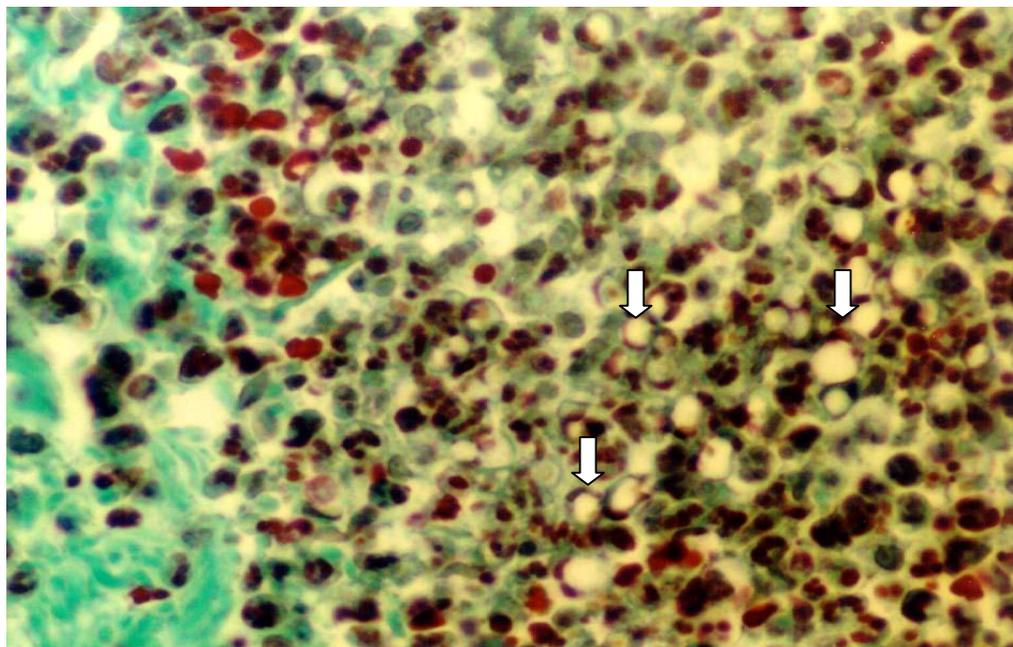


Figura 8 Fotomicrografia de processo cicatricial de celiotomia em ratos do Tratamento II às 96 horas, com abundante neovascularização (setas). Coloração tricômico de Gomori. Aumento: 320X

Segundo Enwemeka (1989a), a neoangiogênese é essencial para que o processo de reparação ocorra porque garante um abundante suporte de O_2 para a área lesada e remoção do CO_2 e outros metabólitos. A presença de oxigênio também é fundamental para a hidroxilação dos aminoácidos lisina e prolina e para a formação do colágeno e sua maturação.

Neste estudo observou-se que nos três tratamentos a intensidade da angiogênese foi similar nos tempos 48, 96 e 144 horas, que apresentaram um aumento significativo em relação ao tempo zero.

Estes resultados diferem daqueles observados por Koeke (2003) trabalhando com reparo de tendões e Bassoli (2001) ao estudar os efeitos de ultra-som na

regeneração muscular. Provavelmente essa observação se deva a dosimetria, estruturas anatômicas e tempo de irradiação.

Pequenas variações na frequência, potência, tempo, forma de aplicação ou temperatura, potencialmente podem gerar efeitos diferentes mesmo com baixa potência (ARAÚJO et al., 2003).

Ao aplicar terapia com US, deve-se considerar que diferentes resultados provêm desta complexa interação entre o US e os tecidos vivos, que são circunstancialmente dependentes das condições do experimento (BARNETT et al., 1994).

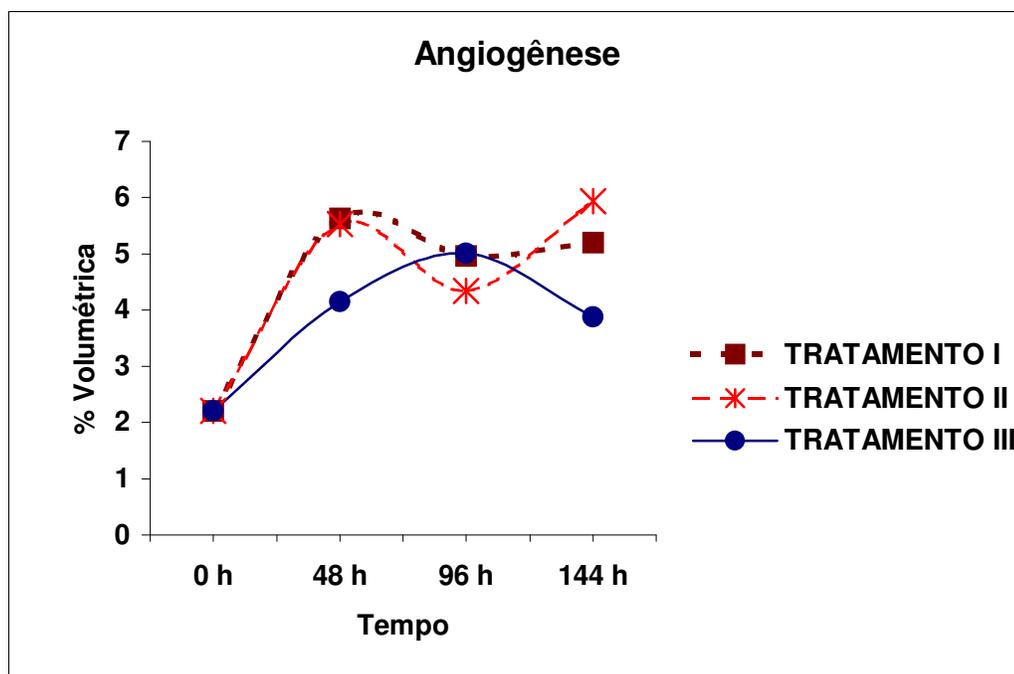


Figura 9 Proporção volumétrica de angiogênese nos Tratamentos: I, II e III, nos tempos zero, 48, 96 e 144 horas.

4.5. Proporção volumétrica de colágeno

A proporção volumétrica de colágeno nos três tratamentos foi similar as zero, 96 e 144 horas, sendo que no Tratamento I, onde não houve irradiação ultra-sônica e Tratamento II, US contínuo, as proporções volumétricas de colágeno às 48 horas, foram inferiores às encontradas no tratamento III. No Tratamento I, só foi observado aumento de colágeno às 96 horas após a incisão cirúrgica.

No tratamento II, aplicação de ultra-som contínuo, a proporção volumétrica de colágeno foi similar às 48 horas e 96 horas, apresentando maiores índices que aqueles observadas as zero e 144 horas (Tab. 6).

No tratamento III a maior intensidade de colágeno (Fig. 10 e Fig. 11) foi observada às 48 horas sendo significativamente superior àquela encontrada às zero, 96 e 144 horas (Tab. 6).

Dentre os tratamentos e os tempos, a maior proporção volumétrica de colágeno ocorreu no Tratamento III, às 48 horas, diferindo dos demais tratamentos, neste mesmo tempo. Às zero e 144 horas, não houve diferença entre os tratamentos.

Confrontando os resultados obtidos para fibroblasto e para colágeno, observou-se que a maior fibroplasia ocorreu até às 96 horas com a aplicação de ultra-som no modo pulsado (Tratamento III) e que a maior produção de colágeno foi observada no mesmo tratamento às 48 horas.

Tabela 6 Proporção volumétrica de colágeno de tecido cicatricial em ratos submetidos à celiotomia nos Tratamentos: I = animais que não receberam irradiação ultra-sônica; II = animais que receberam irradiação ultra-sônica no modo pulsado.

	Colágeno			
	Tempo			
	0h	48h	96h	144h
Tratamento I	18.52aA	19.82aB	23.35bA	20.51aA
Tratamento II	18.52aA	23.09bB	24.8bA	17.91aA
Tratamento III	18.52aA	28.14bA	24.59cA	18.93aA

As médias seguidas por mesmas letras, minúsculas nas linhas e maiúsculas nas colunas, não diferiram entre si pelo teste 't de Student' (p < 0,05).

Embora fosse esperado que a maior proporção volumétrica de colágeno (Tratamento III às 48 horas), estivesse associada à maior fibroplasia (Tratamento III às 96 horas), deve-se levar em consideração que a ativação dos fibroblastos se faz por diversos fatores (RODLAND et al., 1990) incluindo o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDFG) que é sintetizado por macrófagos e plaquetas, expondo receptores para fatores de crescimento (RICHARD et al., 1995). Entre esses fatores inclui-se o fator básico de crescimento para fibroblastos (FGFb), produzido pelos próprios fibroblastos e células endoteliais com ação mitogênica e indução de síntese dos componentes da matriz extracelular (RODLAND et al., 1990). No entanto, FGFb tanto pode estimular quanto inibir os fibroblastos, tornando-se importante no mecanismo de retroalimentação na síntese e destruição do colágeno, bem como na própria cicatrização da ferida (FALANGA et al., 1988; DEUEL et al., 1991). Interleucina 1 (IL-1) fator de crescimento de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fator de

necrose tumoral (TNF) produzidos por macrófagos, também são estimuladores potentes da síntese de colágeno pelos fibroblastos, embora não tenham efeito mitogênico sobre essas células (MANISCALLO et al., 1995; ROMO; McLAUGHLIN, 2003).

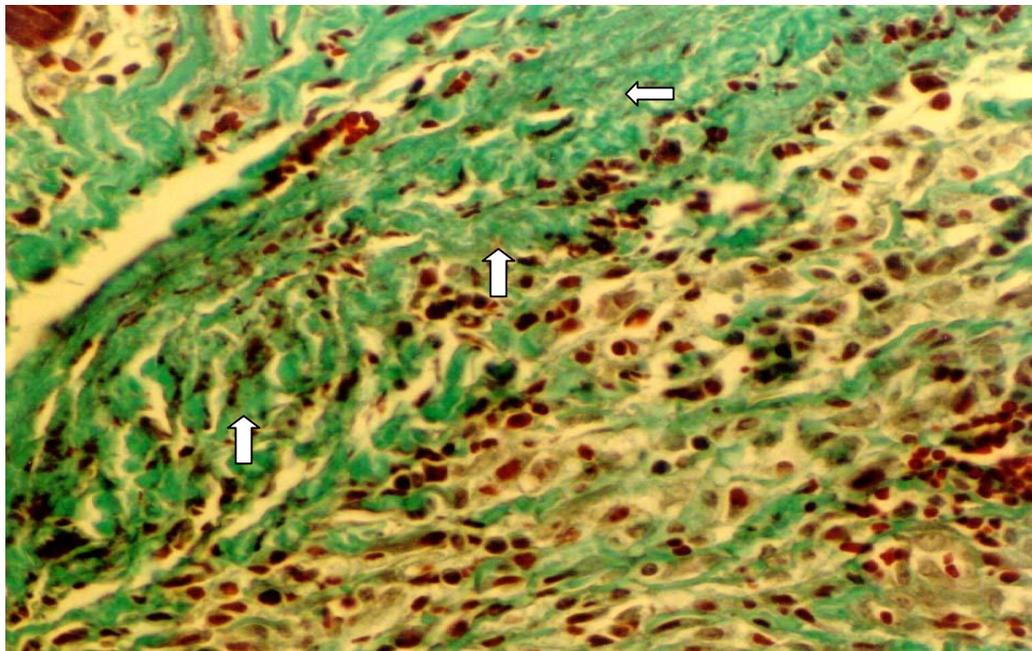


Figura 10 Fotomicrografia de processo cicatricial de celiotomia em ratos do Tratamento III às 48 horas. Presença de grande quantidade de colágeno (setas). Coloração tricômica de Gomori. Aumento: 320 X.

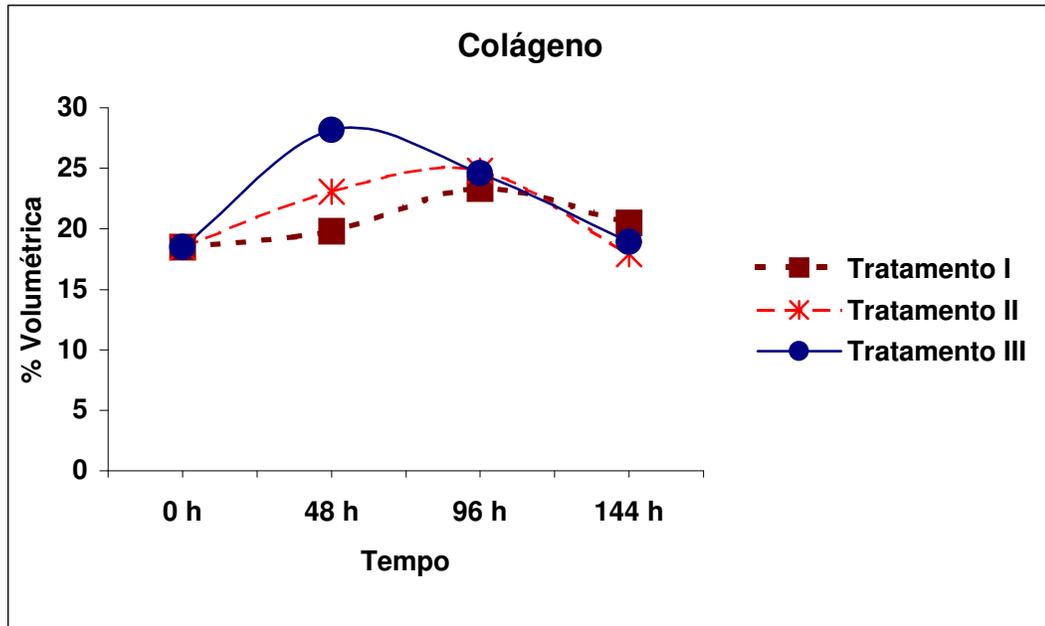


Figura 11 Proporção volumétrica de colágeno nos Tratamentos I, II, III, nos tempos zero, 48, 96 e 144 horas.

É possível que a ação sucessiva de diferentes fatores de crescimento seja responsável pelo controle da expressão gênica nos fibroblastos, possibilitando a substituição da síntese de colágeno tipo III, para colágeno tipo I, quando ocorre intensidade no remodelamento, com lise de fibras colágenas, para posteriormente haver a agregação e aumento de novas fibras.

O colágeno é um componente de grande importância nas fases aguda e crônica da resposta inflamatória às lesões. Ele modula a natureza do infiltrado celular e provê a força tênsil da ferida madura. Nas feridas agudas a síntese de colágeno tipo III eleva-se até 10 horas após o trauma e permanece aumentada por aproximadamente 72 horas. Depois disto a síntese de colágeno tipo I aumenta gradativamente, enquanto a síntese do colágeno tipo III retorna aos níveis normais (CLORE; COHEN, DIELGEMANN 1979).

O ultra-som é muito utilizado na área médica com finalidade terapêutica onde tem se mostrado eficiente na recuperação de lesões cutâneas, tendíneas e ósseas (ALVES, 1988; RAMIREZ et al., 1997; DOAN et al., 1999; AMÂNCIO et al., 2003), acelerando o processo cicatricial.

Para a reparação de feridas na pele, o tempo de estímulo ultra-sônico foi preconizado em 10 dias, uma vez que o melhor aproveitamento desse recurso ocorre nas fases iniciais do processo cicatricial (DYSON, 1968; ALVES, 1988; YOUNG; DYSON, 1988; NOLASCO, 1993).

Para este estudo convencionou-se o tempo de experimento em 6 dias, tempo similar ao utilizado por Guirro et al (1995) e Guirro; Santos (1997) para avaliar os efeitos da estimulação ultra-sônica em estruturas mais profundas que compõem a parede abdominal.

A escolha da intensidade de $1\text{W}/\text{cm}^2$, frequência de 1 MHz e tempo de 5 minutos de estimulação dos tecidos, baseou-se em estudos demonstrando que a energia ultra-sônica de baixa intensidade tem efeitos positivos na regeneração de diferentes tecidos animais (CORRADI; COZZOLONI, 1952; XAVIER, 1983; YOUNG; DYSON, 1990c; AMÂNCIO, 2003)

5. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nas condições em que foi realizado o experimento, permitem as seguintes conclusões:

- a) A aplicação do Ultra-som terapêutico (UST) no modo pulsado reduz o tempo da reação inflamatória e acelera a cicatrização de feridas cirúrgicas na parede abdominal de ratos;
- b) O Ultra-som (US) pulsado na frequência de 1 MHz e intensidade de 1 W/cm^2 , demonstra ser superior ao modo contínuo no processo cicatricial da parede abdominal de ratos submetidos à celiotomia;
- c) O Ultra-som (US) pulsado com o protocolo utilizado pode ser recomendado como adjuvante em processos cicatriciais nas intervenções cirúrgicas da parede abdominal.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABLA, L. E. F.; ISHIZUKA, M. M. A. Fisiopatologia das feridas. In: Ferreira, L. M. **Manual de cirurgia plástica**. São Paulo: Atheneu, p. 5- 11, 1995.

AHRENHOLZ, D. H.; SIMMONS, R. L. Peritonitis and other intra-abdominal infections. In: SIMMONS. R. L.; HOWARD, r. j. **Surgical Infections Disease**. 2 ed. New York: Appleton Century Crofts, 1982, p. 795-843.

ALVES, J. M. **Efeitos da energia ultra-sônica na regeneração de pele de animal com queimadura por calor**. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 1988.

AMÂNCIO, A .C. G. **Efeitos do ultra-som terapêutico na integração de enxertos de pele total em coelhos. Ribeirão Preto**. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2003.

ANDRADE, Z. A. Tecido conjuntivo, reparo, regeneração e cicatrização. In: MONTENEGRO, M.R.; FRANCO, M. **Patologia Processos Gerais**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1999, p. 135-151.

ARAI, T.; OHASHI, T.; DAITOH, Y.; INOUE, S. The effect of ultrasound stimulation on disuse osteoporosis. **Thirteenth Annual Meeting of Bioelectrical repair and Growth Society**, Dana Point, C. A., 1993.

ARAÚJO, M.; BAPTISTA-SILVA, J. C. C.; et al. Efeitos do ultra-som de baixa intensidade na veia auricular de coelhos. **Acta Cir. Bras.** V. 18, n. 1, 2003.

ARNOULD-TAYLOR, W. **Princípios e prática de fisioterapia**. Porto Alegre, 4 ed. Artmed, 1999.236p.

ASSOIAN, R. K.; FROLIK, C. A.; ROBERTS, A. B., et al. Transforming growth factor – α controls receptor levels for epidermal growth factor in NRK fibroblasts. **Cell**. n. 36, p. 35-41, 1984.

AZEVEDO, A. et al. **Normas para realização de curativos**. Seminário. Universidade Federal de Minas Gerais, 1999.

AZUMA, Y.; ITO, M.; HARADA, Y.; TAKAGI, H.; OHTA, T.; KOMORIYA, K.; JINGUSHI, S. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on various cellular reactions involved in fracture repair. **J. Bone and Min Res.**, v. 16, n. 4, p. 671-680, 2001.

BAGGISH, M. S.; LEE, W. K. Abdominal wound disruption. **Obstet. Gynecol.**, n. 46, p. 30-34, 1975.

BARKER, I. K. The peritoneum and retroperitoneum. In: JUBB, K. V. K.; KENEDY, P. C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**, v. 2, 4^a ed. San Diego:Academic Press, 1993, p. 425-445, 1993.

BAKER, J. B.; LOW, D. A.; SIMMER, R. L.; CUNNINGHAM, D. D. Protease-nexin: A cellular component that links thrombin and plasminogen activator and mediates their binding to cells. **Cell**. N. 21, p. 37- 45, 1980.

BAKER, K. G.; ROBERTSON, V. J.; DUCK, F. A. A review of therapeutic ultrasound: biophysical effects. **Physical Therapy**, v. 81, p. 1351-1358, 2001.

BALLANTYNE, G. H. Intestinal suturing. Review of the experimental foundations for traditional doctrines. **Dis. Colon Rectum**, v. 26, p. 836-843, 1983.

BANKS, W. J. **Historia veterinária aplicada**. 2 ed. Rio de Janeiro: Manole, p. 87-94, 1992.

BARNETT, S. B.; TER HAAR, G. R.; ZISKIN, M. C.; et al. Current status of research on biophysical effects of ultrasound. **Ultrasound in Med. & Biol**, v. 20, n. 3. p. 205-218, 1994.

BARONE, J. Topical analgesics: how effective are they? **Physician Sportsmed**, v. 17, n. 2, p. 162-166, 1989.

BARROS, A . R. S. B. **Os efeitos do ultra-som terapêutico nas lesões da epiderme em coelhos**. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2002.

BARROS Jr., E . A. B. **Os efeitos do ultra-som na cicatrização de tendões flexores de coelhos após tenorrafia**. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2000.

BASFORD, J. R. Physical agents. In: DeLISA, J. A.; GANS, B. M. eds. **Rehabilitation Medicine: Principles and Practice**. Philadelphia: Lippincott-Raven, p. 483-503, 1998.

BASSOLI, D. J. **Avaliação dos efeitos do ultra-som pulsado de baixa intensidade na regeneração de músculos esqueléticos com vistas á aplicação em clínica fisioterapêutica**. São Carlos. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos/faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Instituto de Química de São Paulo, 2001.

BAXTER, G. M. Wound healing and delayed wound closure in the lower limb of the horse. **Equine Practice**. Mission Viejo, v. 10, n. 1, p.23-31, 1988.

BAYAT, M.; RAZAVI, N.; HOSSEINI, A.; HEKMAT, H. The effects of ultrasound therapy on skin scars of rabbits. **Arch Irn Med**, v. 4, n. 2, p. 72-75, 2001.

BERTONE, A. L. Principles of wound healing. **The veterinary clinics North America: Equine Practice**, Philadelphia, v. 5, p. 449-463, 1989b.

BIERMAN, W. Ultrasound in the treatment of scars. **Archives of Physical Medicine**, n. 35, p. 209, 1954.

BLANES, L. **Perfil do portador de úlcera por pressão internado no Hospital São Paulo**. Dissertação (Mestrado). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP; 2002.

BLANES, L. Tratamento de feridas. Baptista-Silva editor. **Cirurgia vascular: guia ilustrado**. São Paulo: 2004.

BODINE-FOWLER, S. Skeletal muscle regeneration after injury – An Overview. **Journal of Voice**, v. 8, n. 1, p. 53-62, 1994.

BORGES, E. L.; SAAR, S. R. C.; LIMA, V. L. A. N.; GOMES, F. S. L.; MAGALHÃES, M. B. B. **Feridas: como tratar**. Belo Horizonte: Coopmed; 2001b. p. 97-120.

BORGES, E. L. Fatores intervenientes no processo de cicatrização. In: BORGES E. L.; SAAR, S. R. C.; LIMA, V. L. A. N.; GOMES, F. S. L.; MAGALHÃES, M. B. B. **Feridas: como tratar**. Belo Horizonte: Coopmed; 2001a. p. 51-59.

BOSQUEIRO, C. M.; GUIMARÃES, C.; FERRAZ, C. R. C.; BAJAY, H. M.; VENEGA, M. C.; ROGANTE, M. M.; DE MARTINO, M. M. F.; FAGNANI, R.; MARANGONI, S. C.; JORGE, S. A.; DANTAS, S. R. P. E.; ANSELMO, T. **Manual de tratamento de feridas**. Campinas: Hospital das Clínicas – NUICAMP, 1999.

BRASILEIRO FILHO, G.; PITELLA, J. E. H.; PEREIRA, F. E. L.; BAMBIRRA, E. A.; BARBOSA, A. J. A. **Bogliolo patologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994, 1243p.

BROMILEY, M. W. **Equine injure, therapy and rehabilitation**. 2 ed. Oxford: Blackwel, p. 87-95, 1993.

BRYANT, R. A. **Acute and chronic wounds: nursing management**. 2 ed. St Louis: Mosby; p. 105-163, 1992.

BUCKNALL, T. E.; ELLIS, H. Abdominal wound closure: a comparison of monofilament nylon and polyglycolic acid. **Surgery**, n. 89. p. 672-677, 1981b.

BYL, N. N.; MACKENZIE, A. L.; WEST, J. M.; WHITNEY, J. D.; HUNT, T. K.; SCHEUENSTUHL, H. A. Low-dose ultrasound effects on wound healing: A controlled study with Yucan pigs. *Arch. Phys Med Rehabil*, v. 73, p. 656-664, 1992.

BYL, N. N.; MACKENZIE, A., et al. Incisional wound healing: a controlled study of low and high dose ultrasound. *Journal of Orthopaedic Sports and Physical Therapy*. Washington, v. 18, n. 5, p. 619-628, Nov. 1993.

CANDIDO, L. C. **Nova abordagem no tratamento de feridas**. São Paulo: Senac-S, 2001.

CARLSON, B. M. Regeneration of entire skeletal muscle. *Federation proceedings*. v. 45, n. 5, p. 1456-1460, 1986.

CARVALHO, C. M. M. **Efeitos da imobilização e do exercício físico em algumas propriedades mecânicas do músculo esquelético**. Ribeirão Preto. Dissertação (Mestrado) - Escola de Engenharia de São Carlos/ Instituto de Química/Universidade de São Paulo, 2001.

CARVALHO, P. T. C. **Análise da cicatrização de lesões cutâneas através da espectrofotometria: estudo experimental em ratos diabéticos**. Ribeirão Preto. Dissertação (Mestrado) - Escola de Engenharia de São Carlos/faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Instituto de Química/Universidade de São Paulo, 2002.

CARVALHO, D. C. L.; ROSIM, G. C.; GAMA, L. O. R.; *et al.* Non-pharmacological treatments in the stimulation of osteogenesis. *Rev. Saúde Pública*, 2002, v.36, n.5, p.647-654.

CASAROTTO, R. A. Agentes acoplantes em fisioterapia: perdas acústicas e térmicas. *Rev. Fisioter. Univ. São Paulo*, v. 7, n. 1/2., p. 34-35, 2000.

CASTRO, C. C.; MOTA, D. S. C.; SILVA, M. L. A. Enxertos cutâneos em cirurgia plástica. In: AVELAR, J. M. **Ensino da cirurgia plástica nas Faculdades de Medicina**. São Paulo: ed. Hipócrates, 1994. Cap. 5, p. 41-43.

CESARETTI, I. U. R. Processo fisiológico de cicatrização da ferida. **Pelle Sana**, n. 2, p. 10-12, 1998.

CHRISTINE, O. Y. NG ; GABRIEL, Y. F. NG; EDWINA, K. N. SEE; MASON, C. P. LEUNG. Therapeutic ultrasound improves strength of Achilles tendon repair in rats, **Ultrasound in Med & Biol**, c. 29, n. 10, p. 1501-1506, 2003.

CLARK, R. A. F.; DENVER, M. D. Cutaneous tissue repair: Basic biologic considerations I. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 13, n. 5, p. 701-725, 1985.

CLARK, R. A. F. Wound repair. Overview and general considerations. In: CLARK, R. A. F. **The molecular and cellular biology of wound repair**. 2 ed. New York, Plenum Press, cap. 1, p. 3-50, 1996.

CLORE, J. N.; COHEN, I. K.; DIELGEMANN, R. F. Quantitation of collagen types I and III during wound healing in rat skin. **Proc Soc Exp Biol Med**, n. 337, p. 161, 1979.

COCHRAN, W. G.; COX, G. M. **Experimental Designs**. 2nd Ed. Wiley, New York, 611 p., 1957.

COCHRANE, C. A. Models in vivo wound healing in the horse and the role of growth factors. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 8, p. 259-272, 1997.

COELHO, M. C. O. C.; CARRAZONI, P. G.; MONTEIRO, V. L. C., et al. Biopolímero produzido a partir da cana-de-açúcar para cicatrização cutânea. **Acta Cir. Bras.** v. 17, p. 11-13, 2002.

COELHO, T. H.; MOREIRA, A. L. **Função hemostática e sua avaliação.** Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Serviço de Fisiologia, p. 1-32, 2001.

COHEN, I. R. ; DIEGELMANN, R. F.; CROSSLAND, M. C. Os cuidados com a cicatrização das feridas. In: SCHWARTZ, S. I.; SHIRES, G. T.; SPENCER, F. C. **Princípios de cirurgia.** México: Mc Graw-Hill /Interamericana, 1996. p. 251-273.

COLLINS, D. A.; CHAMBERS, T. J. Prostaglandin E sub 2 promoters osteoclast formation in murine hematopoietic cultures through an action on hematopoietic cells. **J Bone Miner Res,** v. 7, p. 555-561, 1992.

COLOMBO, S. J. M. **Efeitos da variação da intensidade acústica da consolidação ultra-sônica de fraturas experimentais.** São Carlos. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, 1992.

CORMACK, D. C. O sistema tegumentar. In:_____. **Ham histologia.** 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. cap. 17, p. 352-371.

CORRADI, C.; COZZOLONI, A. The action of ultrasound on the evolution of experimental fracture in rabbits. **Minerva Orthop.,** v. 55, p. 44-45, 1952.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. et al. **Patologia estrutural e funcional.** 4 ed. Rio de Janeiro:Guanabara e Koogan, 1989, 1231p.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. et al. **Patologia estrutural e funcional.** Rio de Janeiro: Guanabara e Koogan, Cap. 3, p. 45-83, 1996.

CRISCI, A. R. **Estudo dos efeitos do ultra-som pulsado de baixa intensidade sobre a regeneração do nervo ciático de ratos após neurotomia, mediante avaliações morfológicas e morfométricas.** São Carlos. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos/faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Universidade de São Paulo, 2001.

CUZZEL, J.; KRASNER, D. Curativos. In: Gogia P. **Feridas – tratamento e cicatrização**, Rio de Janeiro: Revinter. Cap. 9, p. 1-3-114, 2003.

DEALEY, C. **Cuidando de feridas: um guia para enfermeiras.** São Paulo: Atheneu, 2 ed, 2001, capítulo 3: p. 49-65, capítulo 4: p. 68-89; capítulo 9: p. 200-2007.

DEALEY, C. **Cuidando de feridas: um guia para enfermeiras.** São Paulo: Atheneu, 1996, p. 1-21.

DEUEL, T. F.; KAWSAHARA, R. S.; MUSCOE, T. A. Growth factors and wound healing: platelet-derived growth factor as a model of cytokine. **Ann Rev Med**, n. 42, p. 567-574, 1991.

diZEREGA, G. S.; ROGERS, K. E. **The peritoneum**, New York: Springer verlas, 1992, 378 p.

DOAN, N.; REHER, P.; MEGHJI, S.; HARRIS, M. In vitro effects of therapeutics ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts, and monocytes. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 57, n. 4, p. 409-419, 1999.

DOILLON, C. J.; DUNN, M. G.; BENDER, E. et al. Collagen fiber formation in repair tissue. Development of strength and toughness. **Collagen Rel Res**, n. 5, p. 481, 1985.

DOUGHTY, D. B. Principles of wound healing and wound management. Cap. 2. In: BRYANT, R. A. **Acute and chronic wounds: nursing management**. St Louis: Mosby; 1992. p. 31-68.

DOUGLAS, D. M. The healing of aponeurotic incisions. **Br. J. surg.**, n. 40, p. 79-84, 1952.

DRAPER, D. O.; SUNDERLAND, S.; KIRKENDALL, D. T.; RICHARD, M. A comparison of temperature rise in human calf muscles following applications of underwater and topical gel ultrasound. **J Orthp Sports Phys Ther**. V. 17, p. 247-251, 1993.

DUARTE, L. R. Ultrasonic induced polarization in bone. Proceedings of IV. **Brazilian Congress on Biomedical Engineering**. São Paulo, Brazil, p. 157-175, 1977.

DUARTE, L. R.; XAVIER, C. A. M. Estimulação ultrasônica do calo ósseo. Aplicação clínica. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 18, n. 3, p. 73-80, 1983.

DUDLEY, H. A. F. Layered and mass closure of the abdominal wall: a theoretical and experimental analysis. **Br. J. Surg.**, n. 57, p. 664-667, 1970.

DYSON, M.; POND, J. P.; JOSEPH, J.; WARWICK, R. The stimulation of tissue regeneration by means of ultrasound. **Clinical Science**, London, v. 35, n. 2, p. 273-285, 1968.

DYSON, M.; SMALEY, D. Effects of ultrasound on wound contraction. In: MILLER, R.; CORBET, U. **Ultrasound Interactions in Biologic and Medicine**. New York:Plenum Pressp. p. 151-158, 1983.

DYSON, M. Role of ultrasound in wound healing. In: KLOTH, L. C.; MILLER, K. H. **Wound healing**. 1990. Chap. 13, p. 259-285.

DYSON, M. Mechanisms involved in therapeutic ultrasound. **Physiotherapy**, v. 73, n. 3, p. 116-120, 1987.

DYSON, M.; POND, J. B.; BROADBENT, J. The production of blood cell stasis and endothelial cell damage in the blood vessels of chick embryos treated with ultrasound in a stationary wave field. **Ultrasound and Medical Biology**. v. 1, p. 133-148., 1974.

ECKES, B.; AUMAILLEY, M.; KRIEG, T. Collagens and the reestablishment of dermal integrity. In: CLARK, R. A. F. **The molecular and cellular biology of wound repair**. 2 ed. New York, Plenum Press, 1996. cap. 16, p. 493-512.

EDWARDS, D. R.; MURPHY, G.; REYNOLDS, J. J., et al. Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. **EMBO J.** n. 6, 1988, 1987.

ELLIS, H.; BUCKNALL, T. E.; COX, P. J. Abdominal incisions and their closure. **Curr Probl Surg**, v. 22, n. 1-51, 1985.

EMERY, P. W.; SANDERSON, P. Effect of dietary restriction on protein synthesis and wound after surgery in the rat. **Clin. Sci.**, n. 89, p. 383-388, 1995.

ENWEMEKA, C. S. Inflammation, cellularity, and fibrillogenesis in regenerating tendon: Implications for tendon rehabilitation. **Physical Therapy**, v. 69, p. 816-825, 1989a.

ENWEMEKA, C. S.; SPIELHOLZ, N. I. Modulation of tendon growth and regeneration by electrical fields and currents. In: CURRIER, D. P.; NELSON, R. M. **Dynamics of Human Biologic Tissue**. Philadelphia: F. A. Davis Company, cap. 3, p. 231-254, 1992.

FALANGA, V.; ZITELLI, J.A.; EAGLSTEIN, W. H. Wound healing. **J Am Acad Dermatol**, n. 19, p. 559-563, 1988.

FALLON, J. T.; GREGORY, D. W., et al. Effect of ultrasound on arteries. **Arch. Pathol.** V. 94, p. 380-388, 1972.

FERNANDES, M.A.L.; ALVES, G.E.S.; SOUZA, J.C.A. Efeito do ultra-som terapêutico em tendinite experimental de eqüinos: estudo clínico, ultra-sonográfico e histopatológico de dois protocolos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, fev. 2003, v.55, p.27-34.

FERRARI, A. L. **Estudos dos mecanismos de cavitação em meio biológico**. São Carlos, 133 p. Dissertação (Mestrado) – escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, 1987.

FERREIRA, L. M.; DUARTE, I. S. Enxerto de pele. In: FERREIRA, L. M. **Manual de cirurgia plástica**. São Paulo: Atheneu, 1995. cap. 3, p. 28-33.

FLECKENELL, P. **Laboratory animal anaesthesia**, 2 nd., edn. London: Academic Press, 1996.

FOLKMAN, J.; KLÄGSBRUN, M. Angiogenic factors. **Science**, v. 235, p. 442-447, 1987.

FORRESTER, L. Current concepts in soft connective tissue wound healing. **Br. J. Surg.**, v. 70, p. 33-40, 1983.

FOSSUM, T. W., et al. **Cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2002,1335p.

FOWLER, D. Principles of wound healing. In: HARARI, J.; JOHNSTON, D. E. Skin and subcutaneous tissue. In: BOJRAB, M. J. **Pathophysiology in small animal surgery**. Philadelphia: Lea :& Febiger, 1981. Cap. 43, p. 405-415.

FOWLER, D. Principles of wound healing. In: HARRARI, J. **Surgical complications and wound healing in the small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993. p. 1-31.

FREDERICK, J. R. **Ultrasound engineering**. New York, Jhon Willey & sons, 1965. 379p.

FRY, D. E.; OSLER, T. Considerações sobre a parede abdominal e complicações na cirurgia reoperatória. **Clin. Cir. Am. Norte**, n. 71, p. 1-11, 1991.

GABBIANI, G.; CHAPPONNIER, C.; HUNTER, I. Cytoplasmic filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. **J Cell Biol** n. 76, p. 561-568, 1978.

GALEANO, M; TORRE, V.; DEODATO, B.; CAMPO, G. M.; COLONIA, M.; STURIALE, A. et al. Raxofelast, a hidrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. **Surgery**, v. 129, n. 4, p. 467-477, 2002.

GALLUP, G. D.; TALLEDO, O. E.; KING, L. A. Primary mass closure of midline incisions with a continuous running monofilament suture in gynecologic patients. **Obstet. Gynecol.**, n. 73, p. 675-677, 1989.

GARTNER, P. L.; HIATT, J. L. **Histologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

GOLIGHER, J. C.; JOHNSTON, I. D.; DOMBAL, F. T.; HILL, G. L.; HORROCKS, J. C. A controlled clinical trial of three methods of closure of laparotomy wounds. **Br. J. Surg.**, n. 62, p. 823-829, 1975.

GONÇALVES, R. P.; FERREIRA, A. L.; MELO, V. R.; POMPOLO, S.; LCHAT, J. J.; THOMAZINI, J. A. Tegumento. In:_____.**Anatomia geral**. São Paulo, 1980. Cap. 9, p. 105-113.

GONÇALVES, R. P.; FERREIRA, A. L.; MELO, V. R.; Sistema tegumentar. In:_____.**Anatomia para enfermagem**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,, 1983. Cap. 2, p. 9-14.

GORMAN, H. A.; WOLFF, W. A. ; et al. Effect of oxyphenbutazone on surgical wounds of horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. Washington, v. 152, n. 5, p. 478-491, 1968.

GOSPODAROWICZ, D.; FERRAEA, N. Structural characterization and biological function of fibroblast growth factor. **Endocr. Rev.** n. 8, p.95-114, 1987.

GRECA, F. H.; BIONDO-SIMÕES, M. L. P., et al. Efeito do ultra-som terapêutico nas anastomoses colônicas. Estudo experimental em ratos. **Acta Cir. Bras.** v. 14, n. 3, 1999.

GROTENDORST, G. R. Alteration of the chemotactic response of NIH/3T3 cells to PDGF by growth factors, transformation and tumor promoters. **Cell**, n. 36, p. 279-285, 1984.

GU, T. M.; NUI, X. T.; GUO, H. Clinical observation on changes of fibroblast growth factor in burn wounds. **Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.** v. 14, n. 5, p. 261-263, 2000.

GUIRRO, E. C.; GUIRRO, R.; FERREIRA, A . L. Efeitos da estimulação ultrassônica pulsada de baixa intensidade no processo cicatricial: estudo experimental em ratos. **Revista Ciência & Tecnologia**, p 37-47, 1995.

GUIRRO, R.; SANTOS, S. C. B. A realidade da potência acústica emitida pelos equipamentos de ultra-som terapêutico: uma revisão. **Rev. Fisioter. Univ.** São Paulo, v. 4, n. 2, p. 76-82, jul ./dez., 1997.

GUM, S. L.; REDDY, G. K.; STHNO-BITTEL.; ENWEMWKA, C. S. Combined ultrasound, electrical stimulation and laser promote collagen synthesis with moderate changes in tendon biomechanics. **Am J Phys Med Rehabil**, v. 76, p. 288-296, 1997.

GUTIERREZ-RUIZ, C.; RUBLES-DIAS, G.; KERSHENOBICH, D. Emerging concepts in inflammation and fibrosis. **Archives of medical research**. N. 33, p. 595-599, 2002.

HADAAD, S. **Estímulo do testículo de ratos pré-púberes, púberes e adultos com ultra-som pulsado de baixa intensidade**. Ribeirão Preto. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1992.

HAN, H.; MUSTOE, T. A. Structure and function of skin. IN: ACHAUER, B. M.; ERIKSSON, E. **Plastic surgery**: indications, operations and outcomes. St. Louis: Mosby, 2000. Chap. 4, p. 23-35.

HARVEY, W.; DYSON, M.; POND, J. B.; et al. The stimulation of protein synthesis in human fibroblast by therapeutic ultrasound. **Rheumatology and Rehabilitation**. v. 14, p. 237, 1975.

HELMKAMP, B. F. Abdominal wound dehiscence. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, n. 128, p.803-807, 1977.

HENDRIKS, T.; MASTBOOM, W. J. B. Healing of experimental intestinal anastomosis. Parameters for repair. **Dis. Colon Rectum**, v. 33, p. 891-901, 1990.

HIGGINS Jr., G. A.; ANTKOWIAK, J. G.; ESTERKYN, S. H. A clinical and laboratory study of abdominal wound closure and dehiscence. **Arch. Surg.**, n. 98, p. 421-427, 1969.

HOBSON, B.; DENEKAMP, J. Endothelial proliferation in tumors and normal: continuous labeling studies. **Br J Cancer**, v. 49, p. 405-413, 1984.

HOGAN, R. D.; FRANKLIN, T. D. et al. The effect of ultrasound on microvascular hemodynamics in skeletal muscle: effects on arterioles. **Ultrasound Med Biol**, v. 8, n. 1, p. 45-55, 1982.

HOOGLAND, R. **Manual de terapia ultrasônica**. ENRAF NONIUS, 1986.

HUNT, T. K. Wound healing and wound infection. **Theory and surgical practice**. New York, 1980, appleton-Century-Crofts.

HUNT, T. K.; LA VAN, F. B. Enhancement of wound healing by growth factors. **Ne Engl J Med**, n. 321, p. 111-112, 1989.

HUSSNI, C. A. ; GIANINI, C. G. et al. Second intention skin wound healing in equines under vedaprofen treatment. **Archives of Veterinary Science**, v. 9, n. 1, p. 87-92, 2004.

HYNYNEN, K.; CHUNG, A. H., et al. Potential adverse effects of high-intensity focused ultrasound exposure on blood vessels *in vivo*. **Ultrasound Med Biol**, v. 22, n. 2, p. 193-201, 1996.

INGLE-FEHR, J. E. et al. Bacterial culturing of ventral median celiotomies for prediction of incisional complications in horses. **Vet Surg**, v. 26, n. 1, p. 7-13, 1997.

JACKSON, B. A.; SCHWANE, J. A.; STARCHER, B. C. Effect of ultrasound therapy on the repair of Achilles tendon injury in rats. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 23, n. 2, p. 171-176, 1991.

JACOB, S. W.; FRANCONI, C. A. Pele. In:_____. **Anatomia e fisiologia humana**. Rio de Janeiro: Interamericana, 1974. Cap. 4, p. 64-72.

JOHNSON, T. M.; NELSON, B. R. Anatomy of the skin. In: BAKER, S. R.; SWANSON, N. A. **Local flaps in facial reconstruction**. St. Louis: Mosby, 1995. Chap. 1, p. 3-14.

JOHNSTON, D. E. Wound healing in skin. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 1, p. 1-25, 1990.

JÓZSA, L.; KANNUS, P. **Human tendons**. United States of America: Human Kinetics, 1997.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 427p.

KENT LLOYD, K. D. Wound healing, In: AUER, J. A. **Equine Surgery**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992, cap. 3, p. 38-45.

KITCHEN, S. S.; PARTRIDGE, C. J. A review of therapeutic ultrasound: I. Background, physiological effects and hazards. **Physiotherapy**, v. 76, p. 593, 1990.

KITCHEN, S.; BAZIN, S. **Eletroterapia de Clayton**. 10 ed. Manole, São Paulo. 350p. 1996.

KLAGSBRUN, M.; D'AMORE, P. A. Regulators of angiogenesis. **Annu. Rev. Physiol.** v. 53, p. 217-239, 1991.

KLAIMAN, M. D.; SHRADER, J. A., et al. Phonophoresis versus ultrasound in the treatment of common musculoskeletal conditions. **Med Sci Exerc**, v. 30, p. 1349-1355, 1998.

KNOTTENBELT, D. C. Equine wound management: are the significant differences in healing at different sites on the body? **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 8, p. 273-290, 1997.

KOBLUK, C. N. et al. Factors affecting incisional complication rates associated with colic surgery in horses: 78 cases (1983-1985). **J. Am. Vet. Med. Ass.**, v. 195, n. 5, p. 639-642, 1989.

KODAMA, A. C. **Efeitos do ultra-som pulsado de baixa intensidade em um modelo ósseo de ratas ovariectomizadas analisadas por meio do ensaio de flexo-compressão.** São Carlos. Dissertação (Mestrado) - Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2003.

KOEKE, P. U. **Estudo comparativo da eficácia da fonoforese, do ultra-som terapêutico e da aplicação tópica de hidrocortisona no tratamento do tendão de rato em processo de reparo tecidual.** Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2003.

KORNOWSKI, R.; MELTZER, R. S.; CHERNINE, A. et al. Does external ultrasound accelerate thrombolysis? Results from a rabbit model. **Circulation**, v. 89, p. 339-344, 1994.

KORSTJENS, C. M., et al. Stimulation of bone cell differentiation by low-intensity ultrasound: a histomorphometric in vitro study. **J Orthop Res.** v. 22, n.3, p.495-500 2004.

KRISTIANSEN, T. K.; RYABY, J. P.; McCABE, J.; FREY, J. J.; ROE, L. R. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. **J Bone Joint Surg**, v. 79A, p. 961-973, 1997.

LEAPER, D. J.; POLLOCK, A. V.; EVANS, M. Abdominal wound closure: a trial of nylon, polyglycolic acid and steel sutures. **Br. J. Surg.**, n. 64, p. 603-606, 1977.

LAWRENCE, W. T. Wound healing biology and it's applications to wound management. In: O'LEARY, J. P., **The Physiologic Basis of Surgery**. Baltimore, Md. WILLIAMS & WILKINS. P. 118-140, 1996.

LEHMAN Jr., J. A.; CROSS, F. S.; PARTINGTON, P. F. Prevention of abdominal wound disruption. **Surg. Gynecol. Obstet.**, n. 126, p. 1235-1241, 1968.

LEHMANN, J. F.; DeLATEUR, B. J.; STONEBRIDGE, J. B.; WARREN, C. G. Therapeutic temperature distribution produced by ultrasound as modified by dosage and volume of tissue exposed. **Arch of Phys Medi Rehabil.** v. 48 Dec ., p. 662-666, 1967.

LEHMANN, J. F.; DeLATEUR, B. J. Diatermia e terapia pelo calor e frio superficiais. In: KOTTKE, F. J.; STILLWELL, G. K.; LEHMANN, J. F. Krusen: **Tratado de medicina física e reabilitação**. 3. ed. São Paulo: Manole. Cap. 13, p. 281-359, 1994.

LEVINE, D.; ADAMSON, C. P. Conceptual overview of physical therapy veterinary medicine, and canine physical rehabilitation. In. MILLIS, D. L.; LEVINE, D.; TAYLOR, R. A. **Canine rehabilitation & physical therapy**. St. Louis: Saunders. Chap 3, .p.14-19, 2004

LIRANI, A. P. R. **Estudo comparativo dos efeitos do ultra-som e do laser de baixa intensidade no reparo ósseo de tibia de rato**. São Carlos. Dissertação (Mestrado) - Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2004.

LOLLAR, P.; HOAK, J. C.; OWEN, W. G. Binding of thrombin to cultured human endothelial cells: Non-equilibrium aspects. **J. Biol Chem.** n. 255, p. 10279-10283, 1980.

LOW, J.; REED, A. **Electrotherapy explained. Principles and practice**. 2. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, p. 148-178, 1994.

LOW, J.; REED, A. Ultra-som terapêutico. In: _____ **Eletroterapia Aplicada: princípios e prática**. São Paulo: Manole, 2001. Cap. 6, p. 187-228.

LUNA, L. G. **Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology**. 3 ed. New York: McGraw-Hill, 1968. 258p.

LYNCH, S. E.; NIXON, J. C.; COLVIN, R. B. Role of platelet-derived growth factor in the wound healing: Synergistic effects with growth factors. **Proc Natl Acad Sci. USA**, n. 84, p. 7695-7697, 1987.

MACHADO, C. M. **Ultra-som**. In: Eletroterapia prática. 2 ed. São Paulo: Pancast. 1991. 143p.

MALTIN, C.; HARRIS, J. B.; CULLEN, M. J. Regeneration of mammalian skeletal muscle following the injection of the snake-venom toxin, paipoxin. **Cell. Tissue Res.**, v. 232, p. 565-577, 1983.

MANISCALCO, W. M.; WATKINS, R. H.; FINKELSTEIN, J. N.; CAMPBELL, M. H. Vascular endothelial growth factor mRNA increase in alveolar epithelial cells during recovery from oxygen injury. *Am J Respir. Cell Mol Biol*, n. 13, p. 377-386, 1995.

MANDELBAUM, S. H. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte II. **An. Bras. Dermatol.**v.78, n.5, Rio de Janeiro, 2003.

MARQUEZ, R. R. Avaliação da ferida. In: **Gogia P. feridas – tratamento e cicatrização**, Rio de Janeiro: Revinter, Cap. 2, p. 11-23, 2003.

MARTIN, P.; HOPKINSON-WOLLEY, J. McCLUSKEY, J. Growth factors and cutaneous wound repair. **Prog Growth Factor Res.** v. 4, p. 25, 1992.

MARTINES, M. U.; DAVOLOS M. R.; JUNIOR, M. J. O efeito do ultra-som em reações químicas. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p 251-256, 2000.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas.** 4 ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1988.

MAST, B. A. Healing in other tissues. **Surg. Clin. North Am.**, v. 77, p. 529-547, 1997.

MAXWELL. L. Therapeutics ultrasoun: its effects on the celular and molecular mechanisms of inflammation and repair. **Phisiotherapy**, London: Churchill Livingstone, 1995. chap. 3, p. 35-59.

MAYR, E.; RUDZKI, M. M.; RUDKI, M.; BORCHARDT, B.; RÜTER, A. **Acceleration by pulsed, low-intensity ultrasound in callus distraction.** SIROT 99, pul. By Fruend Publishing House, Ltda, p. 257-262, 1999.

McCULLOCH, J. Ultrasound in Wound Healing. **Wound Care Information**, 1995.

McGRATH, M. H.; SIMON, R. H. Wound geometry and the kinetics of wound contraction. **Plast. Reconstr.Surg.**, v. 72, n. 1, p. 66-73, 1983.

McGRATH, M. H. Peptide growth factors and wound healing. **Cl Plast Surg.** N. 17, p. 421-432, 1990.

McKENZIE, A.; WOUNG, T.; WEST, J.; et al. Incision wound healing: A controlled study of low and high dose ultrasound. **Journal Orthopedic-Sports-Physical Therapy**, v. 18, n. 5, p. 619-628, 1993.

MENEZES, D. F.; VOLPON, J. B.; SHIMANO, A . C. Aplicação de ultra-som terapêutico em lesão muscular experimental aguda. **Rev. Bras. Fisiot**, v. 4, n.1, p.27-31, 1999.

MERRICK, M. A . A comparision of intramuscular temperatures during ultrasound treatments with coupling gel or gel pads. **J. Orthop. Sports Phys. Ther.** N, 32, p. 216-220, 2002.

MODOLIN, M.; BEVILACQUA, R. G. Cicatrização das feridas. Síntese das aquisições recentes. **Rev. Bras. Clin. Ter.** V. 14, n. 6, p. 208-213, 1985.

MORAES, J. P. **Os efeitos do ultra-som terapêutico sobre a cicatrização de tendões flexores digitais profundos em cães.** Monografia (Especialização em Fisioterapia Músculo Esquelética) - Universidade de Cruz Alta, Cruz Alta, 1999.

MORTIMER, A . J.; DYSON, M. The effect of therapeutic ultrasound on calcium uptake in fibroblasts. **Ultrasound Med. Biol.** n.14, p.499-506, 1988.

MUSTOE, T.; CUTLER, N.; ALLMAN, R. Aphase II study to evaluate recombinant platelet-derived growth factor- BB in the treatment of stage 3 to 4 pressure ulcers. **Arch Surg**, n. 129, p. 212-219, 1994.

NARUSE, H., et al. Anabolic response of mouse bone-marrow derived stromal cell clone to low-intensity pulsed ultrasound. **Bioch and Biophys Res comm.** v. 268, p. 216-220, 2000.

NIGGEBRUGGE, A. H.; HANSEN, B. E.; TRIMBOS, J. B.; Van VELDE, C. J. H.; ZWAVELING, A. Mechanical factors influencing the incidence of burst abdomen. **Eur. J. Surg.** n. 161, p. 665-671, 1995.

NOLASCO, M. A. **Efeitos da estimulação ultra-sônica sobre a cicatrização da pele de ratos diabéticos.** São Carlos. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, 1993.

NOLTE, P. A. et al. Low intensity ultrasound stimulates endochondral ossification in vitro. **J. Orthop. Res.** V. 19, n. 2. p. 301-307, 2001.

OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. **Física para ciências biológicas e biomédicas.** São Paulo, Harba, 1986. 490 p.

OLIVEIRA, H. P. Traumatismos nos animais domésticos. **Cad. Téc. Esc. Vet.**, v. 1, n. 7, p. 1-57, 1992.

OPPENHIMER, C. L.; POSSIN, J. E.; MASSAGUÉ, J., et al. Insulin action rapidly modulates the apparent affinity of the insulin-like growth factor II receptor. **J Biol Chem.** N. 258, p. 4824-4830, 1983.

PAGLIOSA; G. M.; ALVES, G. E. S. Fatores predisponentes das complicações incisionais de laparotomias medianas em eqüinos. **Cienc. Rural**. v. 34, n. 5. 2004.

PAVLETIC, M. M. The integument. In: SALATTER, D. **Textbook of small animal surgery**, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1993. p. 260-280.

PAULA, J. L. Ultra-som terapêutico: considerações gerais. **Fisioterapia em Movimento**, v. VII, n. 1, abr/set., p. 9-16, 1994.

PEREIRA, A. M.; ARIAS, M. V. B. Manejo de feridas em cães e gatos – revisão. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 38, p. 33-42, 2002.

PEREIRA, F. E. L. Degenerações. Morte celular. Alterações do interstício. In: BOGLIOLO, L. **Patologia geral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. Cap. 4, p. 45-88.

PEREIRA, F. E. L. Degenerações. Morte celular. Alterações do interstício. In: BOGLIOLO, L. **Patologia geral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994, p. 47-81.

PHILLIPS, T. J.; WALMSLEY, J. P. Retrospective analysis of the results of 151 exploratory laparotomies in horses with gastrointestinal disease. **Equine Vet J**, v. 25, n. 5, p. 427-431, 1993.

PIEMONTE, M. R.; BUCHI, D. F. Análisis of IL-2, INF-g and TNF-alpha production, a5 b1 integrins and actin filaments distribution peritoneal mouse macrophages treated with homeopathic medicament, **Journal of Submicroscopic, Cytology and Pathology**, v. 34, n. 3, p. 255-263, 2002.

POLLOCK, A. V.; GREENALL, M. J.; EVANS, M. Single-layer mass closure of major laparotomies by continuous suturing. **J. Soc. Med.**, n. 72, p. 889-893, 1979.

POOLE Jr., G. V. Mechanical factors in abdominal wound closure: the prevention of fascial dehiscence. **Surgery**, n. 97, p. 631-639, 1985.

PORRAS-REYES, B. H.; MUSTOE, T. A. Wound healing. In: COHEN, M. **Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery**. Boston, Mass: Little Brown, p. 3-13, 1994.

PROPHET, E. B. MILLS, B., et al. **Laboratory methods in histotechnology**. Washington: American Registry of Pathology, 1994, 278p.

QUINABRA – Química Natural Brasileira Ltda. **Creamex**. São José dos Campos, 1998. 25 p. (Informativo Técnico).

RAMALHO, K. M. **Papel do EGF durante a diferenciação acinar das células HSG**. Ciências Biológicas e da Saúde. Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, USP, 2002.

RAMIREZ, A.; SCHANE, J. A.; McFARLAND, C.; et al. The effect of ultrasound on collagen synthesis and fibroblasts proliferation in vitro. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. V. 29, n. 3, p. 326-332, 1997.

RANTANEN, J.; THORSSON, O.; WOLLMER, P.; HURME, T.; KALIMO, H. Effects of therapeutic ultrasound on the regeneration of skeletal myofibres after experimental muscle injury. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 27, n.1, p. 54-59, 1999.

RICHARD, J. L.; PARER-RICHARD, C.; DAURES, J. P. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neurotrophic ulcers of the foot. **Diabetes Care**, n. 18, p. 64-69, 1995.

RICHES, D. W. H. Macrophage involvement in wound repair, remodeling and fibrosis. In: CLARK, R. A. F. **The molecular and cellular biology of wound repair**. 2 ed. New York, NY: Plenum. p. 95-141, 1996.

ROBERTS, M.; RUTHERFORD, J. H.; HARRIS, D. The effect of ultrasound on flexor tendon repairs in the rabbit. **The Hand**, v. 14, n. 1, p. 17-20, 1982.

RODLAND, K. D.; MULDOON, L. L.; MAGUN, B. E. Cellular mechanisms of TGF- α tion. **J Invest Dermatol**, v. 94, 1990, 33 p.

RODRIGUES, E. M.; GUIMARÃES, C. S. **Manual de recursos fisioterapêuticos**. Rio de Janeiro. Revinter, 1998, 145p.

RODRIGUES, F. R.; CANDIDO, L. C.; ASSAS, L. G.; COSTA. M. C. A.; COUTINHO, V. L. Curativos em cirurgia. In: MARQUES, R. G. **Cirurgia instrumental e fundamentos técnicos**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2001. p. 359-374.

ROMANO, C. V. G. **Efeitos do ultra-som terapêutico aplicado na fase da cicatrização do tendão flexor. Estudo biomecânico em tendões de coelhos**. 2001. 68 f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) –Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2001.

ROMO III, T.; McLAUGHLIN, A. A. Wound healing, skin. **Medicine Continuing Education**. November, 2003.

ROSS, M. H.; ROMRELL, L. J. **Histologia: texto e atlas**. 2 ed. São Paulo: Paramericana, 1993.

ROSS, R. Plated-derived growth factor. **Annu Rev Med**, n. 38, p. 71-79, 1987.

SAINI, N. S.; ROY, K. S.; BANSAL, B.; SINGH, B.; SIMRAN, P. S. A preliminary study on the effect of ultrasound therapy on the healing of surgically severed Achilles tendons in five dogs. **J Vet. Med.**, v. 49, p. 321-328, 2002.

SAMPAIO, I. B. M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. 2 ed., Belo Horizonte : FEPMVZ, 2002, 265p.

SANTOS, V. L. C. G. Avanços tecnológicos no tratamento de feridas e algumas aplicações em domicílio. In: DUARTE, Y. A. O; DIOGO, M. J. D. **Atendimento domiciliar: um enfoque gerontológico**. São Paulo: Atheneu, p. 265-306, 2000.

SANTOS, V. M.; CUNHA, S. F. C.; CUNHA, D. F. Velocidade de sedimentação das hemáceas: utilidade e limitações. **Rev. Assoc. Med. Bras**. V. 46, n. 3, São Paulo, 2000.

SCOTT, J. E. Proteoglycan-fibrillar collagen interactions. **Biochem J**. n, 252, p. 313, 1988.

SHERIDAN, W. G.; LOWNDES, R. H.; YOUNG, H. L. Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. **Dis. Colon rectum**, v. 30, p. 867-871, 1987.

SHWEIKI, D.; ITIN, A.; SOFFER, D.; KESHET, E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia – initiated angiogenesis. **Nature**, n. 359, p. 843-845, 1992.

SICARD-ROSEMBAUN, L.; DANOFF, J.V. et al. Effects of energy-matched pulsed and continuous ultrasound on tumor growth in mice. **Phys Ther.** V. 78, p. 271-277, 1998.

SILVEIRA, S. D. **O ultra-som terapêutico no processo cicatricial de tendões flexores digitais superficiais em cães.** Santa Maria. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Maria, 2003.

SINGER, A. J.; CLARK, R. A. Cutaneous wound healing. **N Engl J Med**, n. 341, n. 10, p. 738-746, 1999.

SIQUEIRA JR, J. FREITAS; DANTAS, C. J. **Mecanismos celulares e moleculares da inflamação.** Medsi, Rio de Janeiro, 2000, 238p.

SNEDECOR, G.W.; COCHRAN, W.G. **Statistical methods.** 8.ed. Ames: Iowa State University, 1994. 503p.

STARKEY, C. **Recursos terapêuticos em fisioterapia.** 2 ed. Manole, São Paulo, 404p., 2001.

STASHAK, T. S. Selected factors that affect wound healing. In:_____. **Equine wound management.** Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. Cap. 2, p. 19-34.

STEED, D. L. The role of growth factors in wound healing. **Surg. Clin. North Am.** V. 77, p. 575-586, 1997.

STEISS, J. E.; ADAMS, C. C. Effects of coat on rate of temperature increase in muscle during ultrasound treatment of dogs. **AJVR**, v.60, n. 1, January, 1999.

STOLZ, A . S. B.; TONELLO, D. L. Management pain and inflammation in third molars surgery. What is proposals at the last decade? **Revista Dentística on Line**, n. 10, julho/dezembro, 2004.

SUCHKOVA, V.; SIDDIQI, F. N. et al. Enhancement of fibrinolysis with 40-KHz ultrasound. **Circulation**, v. 98,n.10, p. 1030 – 1035, Sep. 1998.

SUTTON, G.; MORGAN, S. Abdominal wound closure using a running looped monofilament polybutester suture: comparasion to smead-jones closure in historic controls. **Obstet. Gynecol.**, n. 80, p. 650-654, 1992.

SWAIN, S. F.; HENDERSON, Jr., R. A. **Small animal wound management**. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. Cap. 3 : Wound dressing materials and topical medications, p. 53-85.

SWENSON, M. J. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988, 799p.

SWIST-CHMIELEWSKA et al. Experimental selection of best physical and application parameters of ultrasound in the venous crural ulceration. **Pol Merkuriusz Lek**, v. 12, n. 72, p. 500-505, 2002.

TER HAAR, G. Basic physics of therapeutic ultrasound. **Physiotherapy**, v. 64, n. 4, p. 100-103, 1978.

TER HAAR G. R.; DANIELS, S. Evidence for ultrasonically induced cavitation *in vivo*. **Phys Med Biol**, v. 26, n. 6, p. 1145-1149, 1981.

TER HAAR, G. Physic of Therapeutic Ultrasound. London, **Physiotherapy**, v. 73, n. 3, 1987.

TER HAAR, G. Princípios eletrofísicos. In: KITCHEN, S.; BAZIN, S. **Eletroterapia de Clayton**. São Paulo: Manole, 1996. p. 3-30.

TER HAAR, G. Therapeutic ultrasound. **European Journal of Ultrasound**, Shannon, v. 9, n. 1, p. 3-9. 1999.

TERRANOVA, V. P.; DIFLORIO, R.; LYALL, R. M.; HIC, S.; FRESSAL, R.; MACAIG, T. Human endotelial cells are chemotactic to endothelial cell growth factor and heparin. **J Cell Biol**, v. 101, p. 2330-2334, 1985.

THOMAS, D. W.; O'NEILL, I. D.; HARDING, K. G.; SHEPHERD, J. P. Cutaneous wound healing: a current perspective. **J. Oral. Maxillofac. Surg.** n. 53, p. 422-447, 1995.

THOMAZ, J. B.; HERDY, C. D. C. Cicatrização das feridas. In: THOMAZ, J. B.; HERDY, C. D. C. **Fundamentos de cirurgia vascular e angiologia**. 1 ed. São Paulo: F Ed Byk, 1997, p. 148-165.

THORNTON, F. J.; BARBUL, A. Healing in the gastrointestinal tract. **Surg. Clin. North Am.**, v. 77, p. 549-573, 1997.

TIAGO, F. **Feridas. Etiologia e tratamento**. 2 ed. Ribeirão Preto: FAEPA, 1995, 161 p.

TOGNINI, J. R. F.; GOLDENBERG, S. ; NARESSE, L. E.; SIMÕES, M. J.; ALVES, F. L. G.; MAGALÃES, A. M. Estudo comparativo entre a sutura contínua e a com pontos separados por fios na aponeurose abdominal de ratos. **Acta Cir Bras**, v. 12, p. 249-254, 1997.

TURNER, A. S. Local and systemic factors affecting wound healing. **Proc Am Equine Pract**, v. 24, p. 355-362, 1978.

TSUKAMOTO, Y.; HELSEL, J.E.; WAHL, S. M. Macrophage production of fibronectin, a chemoattractant for fibroblast. **Journal of Immunology**. v. 127, p. 673-678. 1981.

VAEZY, S.; MARTIN, R.; et al. Hemostasis of punctured blood vessels using high-intensity focused ultrasound. **Ultrasound Med Biol**, v. 24, n. 6, p. 903-910, 1998

VAEZY, S.; MARTIN, R.; et al. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding. **J. Vasc Surg**, v. 29, n. 3, p. 533-542, 1999.

VARKI, A. Selectins and other mammalian sialic acid binding lectins. **Curr Opin Cell Biol** v.4, p. 257, 1992.

XAVIER, C. A. M.; DUARTE, L. R. Estimulação ultra-sônica de calo ósseo: aplicação clínica. **Rev. Bras. Otop.**, n. 18, p. 73-80, 1983.

WADSTRÖM, J.; GERDIM, B. Closure of abdominal wall; how and why? **Acta. Chir. Scand.**, n. 156, p. 75-82, 1990.

WARDEN, S. J.; BENNELL, K. L.; MATTHEWS, B.; BROWN, D. J.; McMEEKEN, J. M.; WARK, J. D. Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound in the prevention of osteoporosis following spinal cord injury. **Bone**, v. 29, n. 5, p. 431-436, 2001 a.

WHITBY, D. J.; FERGUSON, M. W. J. Immunohistochemical localization of growth factors in foetal wound healing. **Dev Biol** n. 147, p. 207, 1991.

WILLIAMS, R. A. **Ultrasound**: biological effect and potential hazards. London. Academic Press., 1983.

WILSON, D. A.; BAKER, G. J.; BOERO, M. J. Complications of celiotomy incisions in horses. **Vet Surg**, v. 24, n. 6, p. 506-514, 1995.

WITTE, M. B.; BARBUL, A. General principles of wound healing. **Surg. Clin. North Am.**, v. 77, p. 509-528, 1997.

WOOD, W. R.; LOOMIS, A. L. The physical and biological effects of high frequency sound waves of great intensity. **London, Edinburg, Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science**, v. 4, p. 417-436, 1927.

YAMADA, B. F. A. Úlceras venosas. In: JORGE, S. A.; DANTAS, S. R. P. E. **Abordagem multiprofissional no tratamento de feridas**. São Paulo: Atheneu, 2003, p. 247-259.

YANG, K. H.; et al. Exposure to low-intensity ultrasound increases aggrecan gene expression in a rat femur fracture model. **J. Orthop Res**. v. 14, p. 802-809, 1996.

YOUNG, S. R.; DYSON, M. Effect of therapeutic ultrasound on the healing of fullthickness excise skin lesions. **Ultrasonic**, London, v. 28, n. 3, p. 175-180, 1990a.

YOUNG, S. Terapia por ultra-som. In: KITCHEN, S.; BAZIN, S. **Eletroterapia de Clayton**. São Paulo: Manole, 1996. Cap. 15, p. 235-258.

YOUNG, S. R. **The effect of therapeutic ultrasound on the biological mechanisms involved in dermal repair**. London. Thesis (PhD) – University of London, 1988. 174P.

YOUNG, S. T.; DYSON, M. Macrophage responsiveness to therapeutic ultrasound. **Ultrasound Med Biol**. v. 16, p. 809-816, 1990b.

YOUNG, S. T.; DYSON, M. effect of therapeutic ultrasound on the breaking of full-thickness excise skin lesions. **Ultrasonic**. v. 28, p. 170-180, 1990c.

ZACHARIAS, D. P. M.; WAITZBERG, D. L.; SCHMIDT, B.; OLIVEIRA, A. S. B.; GONÇALVES, E. L. Efeito da nutrição protéica sobre a resposta cicatricial ao trauma; Aspectos histológicos, histoquímicos e contração cicatricial. **Acta. Cir. Bras.**, v. 6, n. 3, p. 97-102, 1991.

ZITELLI, J. Wound healing for the clinician. **Advances in Dermatology**, Chicago, v. 2, p. 243-266, 1987.

