





FOTOBIMODULAÇÃO COM LED INDUZ MELHORA NA FUNCIONALIDADE DA MARCHA EM RATOS APÓS LESÃO NERVOSA PERIFÉRICA

PHOTOBIMODULATION WITH LED INCREASED THE GAIT FUNCTIONALITY IN RATS SUBMITTED TO PERIPHERAL NERVE INJURY

-  Carla Bernardo Soldera¹
-  Valéria Araújo-Gregio²
-  Lucas Andreo³
-  Tainá Caroline dos Santos Malavazzi⁴
-  Fernanda Rocha Silva⁵
-  Alessandro Melo Deana⁶
-  Kristianne Porta Santos Fernandes⁷
-  Raquel Agnelli Mesquita-Ferrari⁸

Parecer de aprovação pelo comitê de ética:
 CEUA – UNINOVE: nºAN009.2016

Autor correspondente:

Raquel Agnelli Mesquita-Ferrari
 raquel.mesquita@gmail.com
 R. Vergueiro, 235/249,
 CEP 01504-001– São Paulo, Brasil.

¹Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação.
carlabs@hotmail.com

²Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação.
valeriagregio6@gmail.com

³Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Programa de Pós-graduação em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde.
lucas.andreo90@gmail.com

⁴Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Programa de Pós-graduação em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde
taina_caroline_santos@hotmail.com

⁵Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Graduação em Ciências Biológicas.
rochasilvafernanda310@gmail.com

⁶Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Programa de Pós-graduação em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde
amdeana@gmail.com

⁷Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Programa de Pós-graduação em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde
kristianneporta@gmail.com

⁸Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação. Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Programa de Pós-graduação em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde
Raquel.mesquita@gmail.com

Cite como
 Vancouver

Soldera, CB, Araújo-Gregio, V, Andreo, L, Malavazzi, TCS, Silva, FR, Deana, AM, Fernandes, KPS, Mesquita-Ferrari, RA. Fotobiomodulação com LED induz melhora na funcionalidade da marcha em ratos após lesão nervosa periférica. *Conscientiae Saúde* 2022;21(1):1-12, e23401.
<https://doi.org/10.5585/conssaude.v21n1.23401>.

Resumo

Introdução: As lesões nervosas periféricas (LNP) podem resultar em distúrbios motores e sensoriais alterando a funcionalidade do membro afetado, porém pouco se conhece a respeito dos efeitos da fotobiomodulação (FBM) com diodo emissor de luz (LED).

Objetivo: Analisar os efeitos do LED sobre a funcionalidade da marcha de ratos Wistar pós LNP.

Metodologia: Ratos Wistar foram submetidos a LNP por esmagamento de ciático e analisados nos seguintes grupos experimentais: (1) Controle; (2) LNP; (3) LNP+ LED (780 nm, potência média 40 mW, exposição radiante, energia por ponto, 3,2 J sobre o nervo ciático (LEDn); (4) LNP+ LED em nervo e região do músculo envolvido (LEDnm) e (5) LNP+ LED apenas em região do músculo (LEDm). Após 7, 14, 21 e 28 dias foram realizadas as análises de marcha utilizando o Índice Funcional Ciático (IFC).

Resultado: Após 7 dias, os grupos tratados com LED apresentaram uma melhora da marcha em relação ao grupo Lesão, sendo essa melhora mais pronunciada no grupo LEDn. Após 14 dias, os grupos LEDn e LEDnm apresentaram valores semelhantes ao grupo controle e após 21 e 28 dias o IFC não apresentou diferenças entre os grupos experimentais.

Conclusão: O LED aumentou a funcionalidade da marcha avaliada pelo IFC após 1 e 2 semanas pós LNP, especialmente quando foi usado na região nervosa associada ou não à região muscular.

Palavras-chave: Lesão nervosa periférica. Fotobiomodulação. LED. Regeneração nervosa. Nervo ciático.

Abstract

Introduction: Peripheral nerve injuries (PNI) can result in motor and sensory disturbances altering the functionality of the affected limb, however not much is known about the effects of photobiomodulation (PBM) with light emitting diode (LED).
Objective: We aimed to analyze the effects of LED on the gait function of Wistar rats after PNI.

Methodology: Wistar rats were submitted to PNI by sciatic crush and analyzed in the following experimental groups: (1) Control; (2) PNI; (3) PNI+ LED (780 nm, mean power 40 mW, radiant exposure, energy per spot, 3.2 J on the sciatic nerve) (LEDn); (4) LNP+ LED on nerve and involved muscle region (LEDnm) and (5) LNP+ LED only on muscle region (LEDm). After 7-, 14-, 21- and 28-days gait analyses were performed using the Sciatic Functional Index (SFI).

Results: After 7 days, the groups treated with LED showed an improvement in gait compared to the PNI group, with this improvement being more pronounced in the LEDn group. After 14 days, the LEDn and LEDnm groups showed similar values to the control group and after 21 and 28 days the SFI did not show differences between the experimental groups.

Conclusion: LED increased the gait functionality evaluated by SFI after 1 and 2 weeks post-PNI, especially when it was used in the nerve region associated or not with the muscle region.

Keywords: Peripheral nerve injury. Photobiomodulation. LED. Nerve regeneration. Sciatic nerve.



Introdução

A lesão nervosa periférica (LNP) é uma importante ocorrência na área da saúde que pode ser causada por acidentes com veículos automotores, trauma penetrante após incidentes com arma de fogo ou arma branca e por esmagamento ou estiramento do tecido nervoso após quedas, resultando em perda de controle neural nos segmentos desnervados do corpo, e deficiências graves para os pacientes ^{1,2}.

Existe um consenso sobre a classificação das lesões nervosas em três classes (ou tipos, ou graus). Lesões leves afetam a bainha de mielina, lesões mais graves afetam o axônio, e as mais severas, o tecido conjuntivo ^{2,3}. O comprometimento na transmissão dos impulsos nervosos é uma das consequências desse tipo de lesão nervosa, que conduz a diversas alterações no sistema muscular, tais como atrofia muscular, proliferação do tecido conjuntivo (TC), mudanças na excitabilidade muscular e modificações nas células satélites ^{1,4,5}. As lesões de nervos periféricos resultam em déficits na transmissão dos impulsos nervosos e podem resultar em comprometimentos motores, sensoriais e autonômicos¹.

Estudos na literatura demonstram que a fotobiomodulação tem sido utilizada como ferramenta terapêutica no processo de reparo pós LNPs. Dentre os recursos mais utilizados destacam-se a terapia laser de baixa potência e mais recentemente a terapia com diodo emissor de luz (*LED*). Estudos demonstram resultados positivos do uso do *LED* em experimentação animal, tais como na cicatrização de feridas ⁶, modulação da dor ⁷ e neovascularização ⁸, redução significativa na inflamação, aumento nas fibras musculares imaturas, uma diminuição na actividade de MMP-2 e um aumento em fibras de colágeno durante o processo de reparação após uma lesão aguda do músculo ⁹.

O estabelecimento de forma segura e controlada de protocolos em modelos experimentais que permitam otimizar o reparo muscular e nervoso após LNP e o entendimento dos mecanismos envolvidos contribuirá de forma ímpar para os avanços da reabilitação nesta área e será o ponto de partida para que futuros ensaios clínicos possam ser delineados e conduzidos com maior segurança. Dessa forma, este estudo enfatizou investigar os efeitos do LED quando aplicado tanto no tecido muscular quanto nervoso, uma vez que já foram demonstrados na literatura os efeitos positivos deste recurso em cada tecido separadamente, contudo a associação da aplicação do LED em ambos tecidos de forma a otimizar o efeito ainda não foi avaliada. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar os efeitos do LED sobre a funcionalidade da marcha de ratos Wistar pós LNP induzida por esmagamento do nervo ciático

Material e métodos

Animais

O projeto foi aprovado pelo CEUA – UNINOVE sob protocolo nºAN009.2016. Assim, foram utilizados 85 ratos da linhagem Wistar, pesando entre 200 e 250g mantidos no biotério da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) em caixas plásticas apropriadas, temperatura ambiente entre 22° - 27°C e luminosidade controlada com ciclo de 12 horas (claro/escuro), com comida e água *ad libitum*.

Os animais foram analisados nos seguintes grupos experimentais:

- **Grupo Controle:** os animais não foram submetidos lesão e a nenhum procedimento (n=5);
- **Grupo Lesão:** somente submetidos a LNP por esmagamento do nervo ciático esquerdo (NIE) (n=20), sem irradiação;
- **Grupo Lesão+LEDn:** submetidos a LNP do NIE e a irradiação com LED na área correspondente à lesão nervosa (n=20);
- **Grupo Lesão+LEDnm:** submetidos a LNP do NIE e a irradiação com LED na área do NIE e músculo (n=20);
- **Grupo Lesão+LEDm:** submetidos a LNP do NIE e a irradiação com LED na área do músculo afetado pela lesão (tibial anterior) (n=20);

Os animais foram eutanasiados em 7, 14, 21 e 28 dias de pós-operatório, sendo n=5 por grupo em cada período experimental.

Procedimento cirúrgico

O procedimento de esmagamento do nervo ciático foi realizado conforme descrito anteriormente^{5,11} após os animais terem sido anestesiados com injeção intraperitoneal contendo uma mistura de ketamina 10% (100 mg/Kg de peso do animal) e de xylazina 2% (10 mg/Kg de peso do animal). Para aplicação da anestesia, foram utilizadas seringas da marca BD 100 Unidades com Agulhas BD Ultra-Fine®, modelo insulina com a agulha Ultra-Fine® (regular), comprimento: 12,7 mm, calibre: 0,33 mm e bisel trifacetado.

Os animais foram tricotomizados, posicionados em decúbito lateral direito e a face posterior da coxa higienizada com solução de clorexidina 2%. Em seguida, foi realizada uma incisão cutânea retilínea paralela ao osso isquio e o nervo ciático foi isolado das demais

estruturas, sendo realizado o esmagamento utilizando uma pinça hemostática com trava (Rhosse Instrumentos e Equipamentos Cirúrgicos, Ribeirão Preto, SP, Brasil) 5mm acima da ramificação por meio de uma compressão com duração de 30s cada, exercendo uma pressão de 6.3Mpa. Este procedimento foi realizado pelo mesmo operador em todos os animais. Por fim, foi realizada a sutura das áreas incisadas utilizando-se fio de poliamida (Mononylon 6/0) e os animais foram mantidos em sala de observação em mantas aquecidas.

Nos quatro primeiros dias de pós-operatório, cloridrato de tramadol (5mg/kg de peso animal) e dipirona (50mg/kg peso animal) foram administrados por via subcutânea de 8/8h para analgesia e uma dose única de oxitetracina dihidratada subcutânea (0,1mL/kg, Terramicina LA, Pfizer Inc, Guarulhos, SP) foi administrada para profilaxia de complicações secundárias à possíveis infecções.

Irradiação com LED

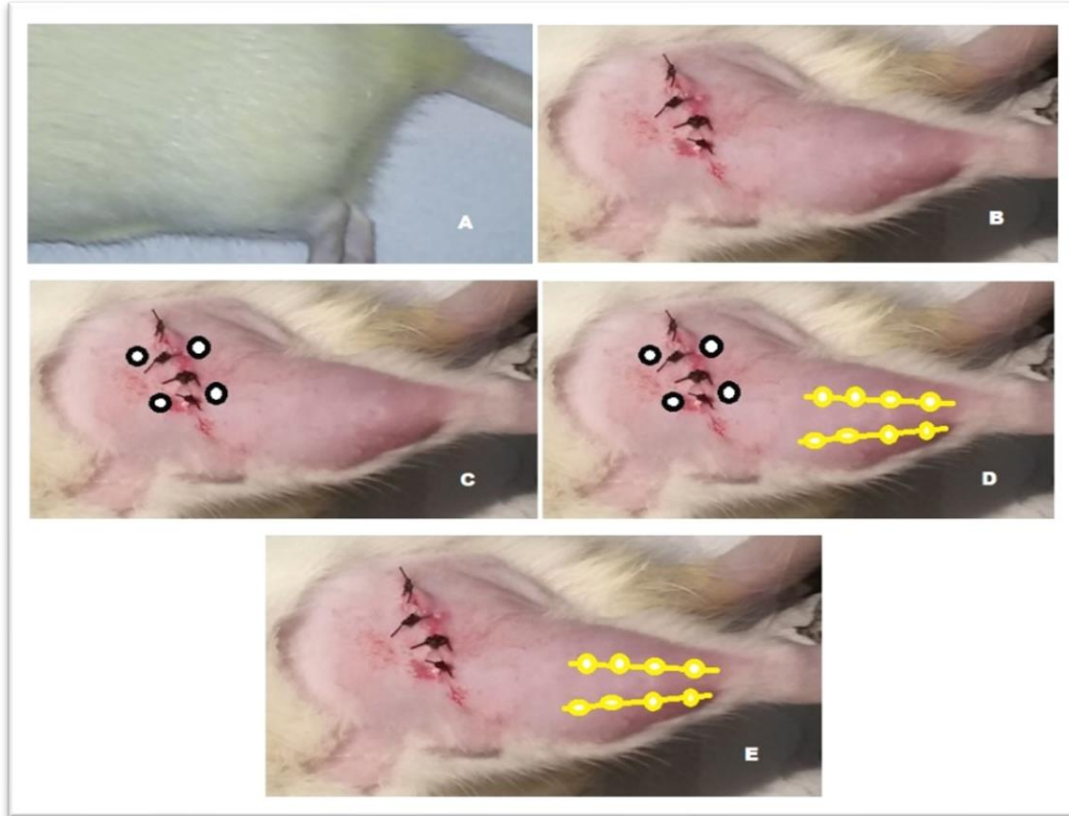
A irradiação com LED foi realizada com base nos parâmetros descritos anteriormente por Melo *et al.* (2016) ⁹ sendo utilizado um protótipo de diodo emissor de luz (LED) desenvolvido pelo professor Alessandro Melo Deana da UNINOVE. Os parâmetros utilizados estão descritos no quadro 1.

Quadro 1 - Parâmetros utilizados para o tratamento com LED

Local de irradiação	Muscular	Nervoso
Comprimento de onda [nm]	808	808
Potência [mW]	40	40
Irradiância na abertura [W/cm ²]	0,04	0,04
Área do feixe [cm ²]	1	1
Tempo de exposição por ponto [s]	10	20
Tempo de exposição total [s]	80	80
Exposição radiante [J/cm ²]	0,4	0,8
Número de pontos irradiados	8	4
Energia por ponto [J]	0,4	0,8
Energia total irradiada [J]	3,2	3,2

Fonte: Dos autores.

Figura 1 - Demonstração dos diferentes grupos de estudo e locais de aplicação do LED, sendo os pontos amarelos indicativos da irradiação no músculo e pontos brancos na região da lesão nervosa. A- Grupo Controle; B- Grupo Lesão; C- Lesão+LEDn; D- Lesão+LEDnm; E- Lesão+LEDm



Fonte: Dos autores.

A aplicação foi feita em contato do LED com a pele do animal e para evitar refração foi utilizado para aplicação o ângulo de 90 graus entre o emissor e a pele do animal. Nos grupos com irradiação LED pós lesão o tratamento foi iniciado 2h após a realização do procedimento, sendo realizada uma única aplicação diária por 5 dias consecutivos semanalmente em cada grupo experimental até a finalização do período experimental de cada grupo. Foi utilizada a técnica pontual diretamente sobre a região da incisão (nos grupos com irradiação na área correspondente à lesão nervosa, foram irradiados 4 pontos). Nos grupos que receberam o tratamento também no músculo, a irradiação foi realizada diretamente na área do músculo tibial anterior em 8 pontos (figura 1)³.



Análise funcional da marcha

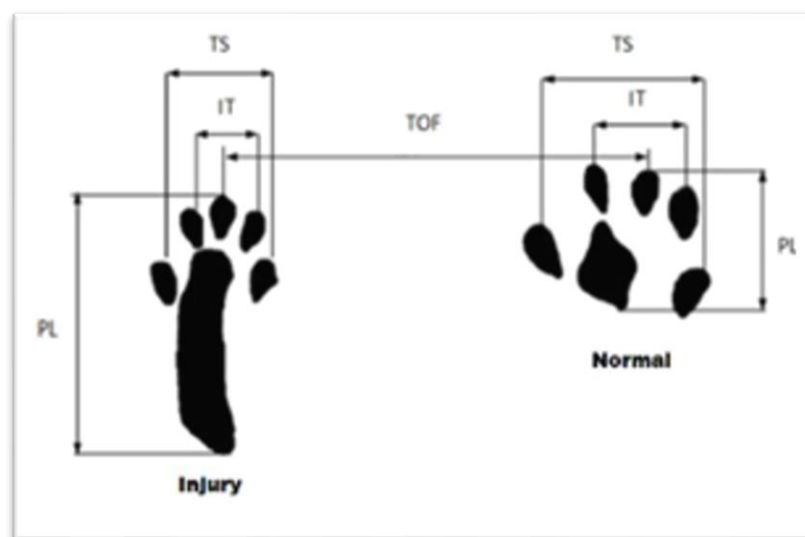
A análise funcional de marcha foi realizada utilizando o Índice Funcional Ciático (IFC) descrito anteriormente por Bain (1989)¹², sendo obtidas impressões digitais dos animais pelo método de Lowdon 1988.

Para este procedimento folhas de papel sulfite foram mergulhadas em solução de azul de bromofenol (1%), para depois de secas ficarem na cor laranja. Foram utilizadas tiras de papel sulfite com 43cmx8,7cm (as dimensões da passarela). Para obtenção das pegadas, as patas dos animais foram mergulhadas em detergente de uso comum, de forma a deixarem a registro na cor azul impresso nas tiras de sulfite.

Os animais foram adaptados a caminhar na passarela antes do procedimento cirúrgico e o dispositivo foi confeccionado com laterais fechadas, contendo uma casinhola no final.

As impressões das patas foram digitalizadas e analisadas.

Figura 2 - Representação dos parâmetros obtidos para cálculo do IFC, da esquerda para a direita estão representadas as patas do nervo lesionado e normal. Exemplo da imagem obtida após o teste



Fonte: Dos autores.

O IFC foi calculado a partir da fórmula:

$$IFC = -38,3 \times \left(\frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 109,5 \times \left(\frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + 13,3 \times \left(\frac{EIT - NIT}{NIT} \right) - 8,8$$

Sendo:

E: experimental

N: normal

TOF: distância entre as patas

PL: comprimento da pata

TS: distância entre o 1º e o 5º dedo

IT: distância entre o 2º e 4º dedo

IFC: Índice Funcional do Ciático

Os resultados próximos de zero correspondem à função normal, quanto maior a negatividade do resultado, maior a disfunção, sendo o valor máximo -100 que representaria à maior disfunção ¹².

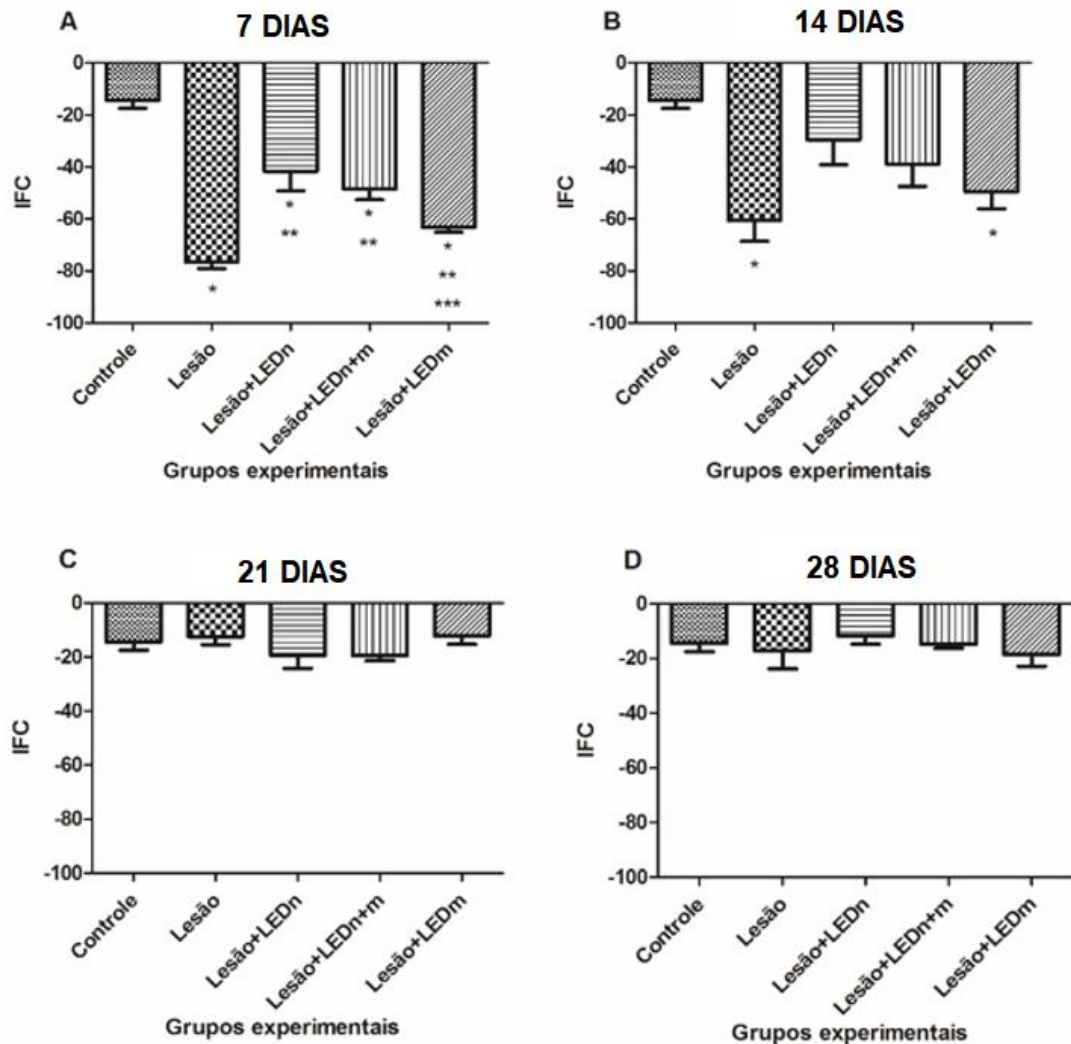
Resultados

Os resultados dos testes da avaliação funcional da marcha pelo índice funcional do ciático (IFC) estão demonstrados na figura 3. Após 7 dias todos os grupos lesionados apresentaram uma piora da marcha em relação ao grupo controle, como esperado para uma LNP e, em adição, todos os grupos tratados com LED apresentaram uma melhora significativa da marcha em relação ao grupo Lesão sem tratamento neste mesmo período (figura 3A). O grupo tratado apenas na região da lesão nervosa (LEDn) foi o que apresentou o melhor resultado comparado ao grupo controle.

Após 14 dias, os grupos Lesão+LEDn e Lesão+LEDnm apresentaram aumento no IFC com valores semelhantes ao grupo controle enquanto que os grupos Lesão e Lesão+LEDm continuaram a apresentar uma diminuição na funcionalidade da marcha quando comparados ao grupo controle (figura 3B). Em 21 e 28 dias não houve diferença estatisticamente significante entre todos grupos experimentais (figura 3C e D).



Figura 3 - Análise funcional da marcha pelo IFC após a LNP nos diferentes grupos experimentais submetidos ou não a irradiação com LED na região nervosa (n), no músculo acometido (m) ou ambas as regiões (n+m) após 7, 14, 21 e 28 dias. O IFC normal é igual a zero (0), enquanto a disfunção total é igual a menos cem (-100), de modo que quanto mais próximo de zero melhor a função. (ANOVA/Tukey) ? * $p \leq 0,05$ versus controle; ** $p < 0,05$ versus Lesão; *** $p < 0,05$ versus Lesão+LEDn



Fonte: Dos autores.

Discussão

As lesões por esmagamento são de alta ocorrência podendo estar relacionadas a diferentes graus de comprometimento e limitações motoras e sensitivas. Assim, existe grande interesse de um conhecimento mais aprofundado sobre as possibilidades terapêuticas a serem utilizadas para um melhor reparo após LNP e um menor comprometimento da funcionalidade, especialmente da marcha, quando envolvidos os nervos periféricos de membros inferiores. Neste sentido, este estudo objetivou avaliar os efeitos da irradiação LED após LNP em ratos

quando este é aplicado em diferentes regiões de forma isolada (nervo ou músculo) ou quando aplicado em ambas as regiões envolvidas (nervo+músculo). O modelo do esmagamento do nervo ciático utilizado neste estudo simula uma LNP decorrente de lesão física (por esmagamento) dirigida ao nervo¹³. Neste modelo a estrutura do nervo é preservada ao menos em parte, facilitando a regeneração e seu estudo, bem como a avaliação da hipersensibilidade aos estímulos mecânicos que são sinais considerados como representativos da dor neuropática observada em humanos¹⁴.

Andreo et al. (2017)⁴, realizaram uma revisão da literatura sobre os efeitos da FBM utilizando o laser de baixa potência (LBP) em modelos experimentais de LNP e observaram a variabilidade de diversos parâmetros dosimétricos incluindo o comprimento de onda (632,8 a 980 nm), potência média (10 a 190 mW) e energia total (0,15 a 90 J) sendo o modo pulsado ou contínuo e a luz aplicada em um ou vários pontos sendo que a maioria dos estudos utilizou aplicação em múltiplos pontos. Outro dado observado foi que FBM é uma modalidade terapêutica viável para o tratamento de LNP, demonstrando efeitos positivos no processo de reparo neuromuscular tanto quando utilizado no espectro vermelho ou infravermelho.

Conforme destacado nessa revisão, os resultados encontrados no presente estudo também se mostraram bastante favoráveis a modulação do processo de reparo após LNP, especialmente no que se refere a funcionalidade da marcha avaliada pelo IFC.

Anders et al. (2004)¹⁵, propuseram que o efeito da irradiação do LBP na recuperação de LNP pode ser potencializado se além do trajeto do nervo, o segmento correspondente da medula espinhal também for irradiado. Outros trabalhos investigaram a influência do LBP na regeneração nervosa quando irradiado em ambos os locais, na medula e no nervo. Os resultados do presente estudo demonstraram que a FBM utilizando LED foi capaz de melhorar a funcionalidade da marcha avaliada pelo IFC após 1 e 2 semanas pós LNP, especialmente quando a irradiação é realizada na região nervosa, associada ou não à região muscular. Estes resultados estão de acordo com os achados de Serafim et al. (2012)¹⁶ que demonstraram uma melhora significativa no índice de recuperação funcional após 7 dias quando submeteu os animais a tratamento com LED 940nm, sugerindo que a FBM utilizando LED no espectro infravermelho, como no presente estudo, acelera o processo de regeneração nervosa após esmagamento. A redução em número de células inflamatórias e áreas de edema também observada por Serafim et al. (2012)¹⁶ sugere que fototerapia de 940 nm apresenta um efeito anti-inflamatório que pode melhorar a regeneração nervosa.



Oliveira et al. (2012)¹⁷ estudaram a ação do laser terapêutico e do ultrassom na regeneração após LNP utilizando 24 ratos, sendo que 18 foram submetidos ao procedimento cirúrgico de indução de LNP do nervo ciático por compressão, utilizando uma pinça hemostática acima da fossa poplítea. Os animais foram divididos e receberam tratamento com LBP e ultrassom (US) 24h após a lesão, com aplicações diárias por um período de quatorze dias consecutivos. Os resultados deste estudo demonstraram que após a LNP por compressão, ocorreu perda funcional também avaliada pelo IFC em todos os grupos experimentais. A primeira análise do IFC realizada após 24 horas da lesão mostrou perda da função motora de 100% em todos os animais o que fez com que houvesse grande alteração no padrão de marcha dos ratos. As pegadas foram longas e estreitas no lado lesionado em comparação com o lado saudável, isso porque os animais usaram ambos os calcanhares e encolheram os artelhos para a fase de apoio intermediário. Em adição, os ratos foram capazes de andar sobre os artelhos, mas incapazes de transferir o peso sobre ele, as pegadas também evidenciaram adução dos artelhos e a queda da pata direita pôde ser vista durante a fase oscilatória da deambulação. A recuperação das variáveis individuais do IFC ocorreu no decorrer das duas avaliações iniciais após a LNP, mostrando melhora no padrão da marcha após 7 e 14 dias dos animais submetidos tanto a FBM quanto US, sendo os resultados mais pronunciados para os que receberam FBM. Estes resultados estão em concordância aos apresentados no presente estudo uma vez que foi evidenciado que a FBM utilizando LED melhorou a funcionalidade da marcha 7 e 14 dias após a LNP de ciático.

Conclusão

Podemos concluir que o LED aumentou a funcionalidade da marcha avaliada pelo IFC após 1 e 2 semanas pós lesão do nervo ciático induzida por esmagamento em ratos, e esse efeito positivo foi potencializado quando houve a irradiação da região nervosa associada ou não à região muscular.

Referências

1. Modrak M, Talukder MAH, Gurgenashvili K, Noble M, Elfar JC. Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies. *J Neurosci Res*. 2020 May 13;98(5):780–95.
2. Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *American J Phys Med Rehab*. 2008 May;87(5):381–5.
3. Rochkind S, Geuna S, Shainberg A. Phototherapy and nerve injury: Focus on muscle response [Internet]. 1st ed. Vol. 109, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2013. 99–109 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-420045-6.00004-3>
4. Andreo L, Soldera CB, Ribeiro BG, de Matos PRV, Bussadori SK, Fernandes KPS, et al. Effects of photobiomodulation on experimental models of peripheral nerve injury. Vol. 32, *Lasers in Medical Science*. Springer London; 2017. p. 2155–65
5. Andreo L, Ribeiro BG, Alves AN, Martinelli ASA, Soldera CB, Horliana ACRT, et al. Effects of Photobiomodulation with Low-level Laser Therapy on Muscle Repair Following a Peripheral Nerve Injury in Wistar Rats. *Photochem Photobiol*. 2020 Sep 23;96(5):1124–32.
6. Martignago CCS, Tim CR, Assis L, da Silva VR, Santos ECB dos, Vieira FN, et al. Effects of red and near-infrared LED light therapy on full-thickness skin graft in rats. *Lasers Med Sci*. 2020 Feb 5;35(1):157–64.
7. Hu D, Zhu S, Potas JR. Red LED photobiomodulation reduces pain hypersensitivity and improves sensorimotor function following mild T10 hemicontusion spinal cord injury. *J Neuroinflammation*. 2016 Dec 26;13(1):200.
8. Takhtfooladi MA, Shahzamani M, Takhtfooladi HA, Moayer F, Allahverdi A. Effects of light-emitting diode (LED) therapy on skeletal muscle ischemia reperfusion in rats. *Lasers Med Sci*. 2015 Jan 2;30(1):311–6.
9. de Melo CAV, Alves AN, Terena SML, Fernandes KPS, Nunes FD, da Silva D de FT, et al. Light-emitting diode therapy increases collagen deposition during the repair process of skeletal muscle. *Lasers Med Sci*. 2016;31(3):531–8.
10. Soldera CB. Efeitos da fotobiomodulação utilizando LED sobre os aspectos morfológicos musculares e reparo do tecido nervoso pós lesão de nervo ciático de ratos Wistar [Tese]. [São Paulo]: Universidade Nove de Julho; 2017.
11. Araujo T, Andreo L, Tobelem D da C, Silva T, Malavazzi TC dos S, Martinelli A, et al. Effects of systemic vascular photobiomodulation using LED or laser on sensory–motor recovery following a peripheral nerve injury in Wistar rats. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2022 Nov 9;
12. Bain. J. R., Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic peroneal and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plastic Reconstr Surg*. 1989;83(1):129–36.



13. Klusáková I, Dubový P. Experimental models of peripheral neuropathic pain based on traumatic nerve injuries – An anatomical perspective. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. 2009 Jan;191(3):248–59.
14. Kontinen VK, Meert TF. Vocalization Responses After Spinal Administration of Bicuculline or Strychnine in Rats. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2002 Oct;5(4):221–30.
15. Anders JJ, Geuna S, Rochkind S. Phototherapy promotes regeneration and functional recovery of injured peripheral nerve. *Neurol Res*. 2004 Mar 19;26(2):233–9.
16. Serafim KGG, De Paula Ramos S, De Lima FM, Carandina M, Ferrari O, Dias IFL, et al. Effects of 940 nm light-emitting diode (led) on sciatic nerve regeneration in rats. *Lasers Med Sci*. 2012 Jan;27(1):113–9.
17. Oliveira FB, Pereira VMD, Trindade APNT da, Shimano AC, Gabriel RECD, Borges APO. Ação do laser terapêutico e do ultrassom na regeneração nervosa periférica. *Acta Ortop Bras*. 2012;20(2):98–103.

