

# Tratamentos não farmacológicos na estimulação da osteogênese

## Non-pharmacological treatments in the stimulation of osteogenesis

Daniela CL Carvalho<sup>a</sup>, Giovana C Rosim<sup>b</sup>, Luiz Otavio R Gama<sup>b</sup>, Marcelo R Tavares<sup>b</sup>, Ricardo A Tribioli<sup>b</sup>, Irene R Santos<sup>b</sup> e Alberto Cliquet Jr<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil. <sup>b</sup>Curso de Pós-Graduação Interunidades Bioengenharia da Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo. São Carlos, SP, Brasil

### Descritores

Osteogênese. Exercício. Cálcio na dieta. Nutrição. Estimulação elétrica. Terapia por ultra-som. Lasers.

### Keywords

*Osteogenesis. Exercise. Calcium. Dietary. Nutrition. Electric stimulation. Ultrasonic Therapy. Lasers.*

### Resumo

A carga mecânica provoca microdeformações ósseas, que estimulam células osteoblásticas e, conseqüentemente, promovem adaptações nos ossos, muitas vezes relacionadas com uma menor reabsorção óssea e um aumento na formação óssea local. No entanto, o estímulo para formação óssea depende do número e frequência das deformações aplicadas no osso. Concomitantemente aos estímulos ósseos providos pelas cargas mecânicas, é importante uma dieta rica em cálcio, a qual também beneficia o aumento da massa óssea. Entretanto, existem também outros métodos não farmacológicos, como o ultra-som pulsado de baixa intensidade, a estimulação elétrica e o laser, que já mostraram efeitos positivos na promoção da osteogênese. Assim, realizou-se um levantamento na literatura, no período de 1982 a 2001, sobre esses métodos não farmacológicos com o objetivo de avaliar tais métodos alternativos, que ajudam no aumento da massa óssea ou no estímulo à osteogênese.

### Abstract

*Mechanical loads cause bone deformation leading to bone resorption and an increase in local bone formation. However, the stimulus for bone formation depends on the amount and frequency of bone deformation. High calcium intake is required to increase bone formation. There are also non-pharmacological treatments, such as electrical stimulation, low-intensity ultrasound, and laser, which revealed to promote osteogenesis. The article intends to evaluate non-pharmacological, alternative methods which assist in the increase of bone formation or in the osteogenic stimulus. A literature review was carried out for the period between 1982 to 2001.*

## INTRODUÇÃO

Modelamento e remodelamento ósseos podem ser incitados por microlesões, estímulos mecânicos, estímulos combinados ou por mecanismos desconhecidos. No entanto, em alguns casos clínicos, regeneração óssea ou aumento de massa óssea não ocorre da forma esperada, o que torna necessário o implemento de métodos coadjuvan-

tes para a obtenção dos resultados esperados.

O presente artigo tem por objetivo avaliar métodos não farmacológicos, alternativos, que ajudam no aumento do tecido ósseo ou no estímulo à osteogênese, com base em informações publicadas no período de 1982 a 2001. Esses métodos também são úteis em patologias que, por prejudicar a manutenção da massa óssea, acarretam um aumento da fragilidade óssea

### Correspondência para/ Correspondence to:

Daniela CL Carvalho  
Curso de pós-graduação Interunidades  
Bioengenharia  
Av. Trabalhador São-carlense, 400 Centro  
13566-590 São Carlos, SP, Brasil  
E-mail: cliquet@sel.eesc.sc.usp.br

Subvencionado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp, Processo n. 96/12198-2).  
Recebido em 16/7/2001. Reapresentado em 22/3/2002. Aprovado em 9/5/2002.

e ocorrência de fraturas, como acontece na osteoporose.

## ATIVIDADE FÍSICA

O osso é um tecido adaptativo que se desenvolve em sua estrutura e função em resposta a forças mecânicas e demandas metabólicas. A deposição do osso é parcialmente regulada pela quantidade de deformação que lhe foi imposta. Assim, quanto maior a deformação aplicada, maior a ativação dos osteoblastos. Conseqüentemente, os ossos se tornam mais resistentes. A ausência de deformação óssea torna-os enfraquecidos. Portanto, o estímulo mecânico é necessário para estimular uma resposta óssea local e, assim, proporcionar seu crescimento e remodelamento.<sup>23</sup>

A deformação mecânica na matriz óssea é transmitida para as células ósseas, o que possibilita alterações na regulação da proliferação celular, diferenciação, morfogênese e expressão genética.<sup>15</sup> A deformação óssea promove diminuição da reabsorção e estimula a formação óssea na região submetida à carga.<sup>22</sup> Pead & Lanyon<sup>44</sup> (1989), ao submeterem o osso à carga externa, observaram número aumentado de osteoblastos na região do periosteio.

Menkes et al<sup>37</sup> (1993) analisaram os efeitos do treinamento de força sobre a densidade mineral óssea (DMO) e sobre o remodelamento ósseo em 18 homens sedentários de meia idade. Os voluntários foram divididos em dois grupos: o grupo de treinamento e o grupo controle (inativos). O treinamento foi realizado durante 16 semanas, três vezes por semana. O protocolo de atividade física incluiu exercícios de flexão, extensão, adução e abdução de joelho e exercícios para a musculatura do tronco – uma série de 15 repetições para cada grupo muscular. As primeiras repetições foram realizadas com aproximadamente 85% de 1-repetição máxima (RM), a qual foi obtida pelo teste de força máxima. Gradualmente, a resistência muscular foi diminuída para que as 15 repetições fossem completadas. Os resultados mostraram aumento significativo da força muscular e da DMO do colo femoral do grupo treinado quando comparado com o grupo controle. Contudo, não houve aumento significativo da DMO da coluna vertebral e da DMO total do corpo. Portanto, o estudo sugere que o treinamento de força muscular pode estimular o remodelamento ósseo local, com aumento da formação óssea.

Vouri et al<sup>53</sup> (1994) estudaram os efeitos de doze meses de treinamento de força unilateral seguidos de três meses sem treinamento na DMO e no conteúdo mineral ósseo (CMO) em mulheres. As voluntárias

treinaram uma perna utilizando aparelho *leg press* em média de quatro vezes por semana com duas a três séries de dez repetições em cada sessão. Nas duas primeiras semanas, a carga utilizada foi 50% de 1-RM. Após esse período, a carga foi aumentada para 80% de 1-RM. O método utilizado para avaliação da DMO e CMO foi a densitometria óssea (*dual energy X-Ray absorptiometry - DEXA*) da coluna lombar, colo do fêmur, fêmur distal, patela, tíbia proximal e calcâneo. A força isométrica máxima foi mensurada com um dinamômetro *leg press*. O treinamento aumentou a força muscular da perna, cuja DMO mostrou aumento não-significativo, porém sistemático, do fêmur distal, patela, tíbia proximal e do CMO dos cinco locais analisados no membro (considerado um índice da efetividade osteogênica total do treinamento). Quando o treinamento foi interrompido, após um ano, a força de extensão da perna manteve-se, enquanto a DMO e o CMO do membro treinado declinaram nos três meses subsequentes. No grupo controle, as alterações nos ossos foram bem menores e menos sistemáticas.

Vouri et al<sup>53</sup> sugeriram que a principal razão da pequena resposta ao treinamento foi a característica do estímulo de carga unidirecional, ou seja, somente movimento de extensão da perna, que provavelmente não produz estímulos multidirecionais necessários para adaptação óssea positiva. Os resultados apresentados indicam que treinamento de força unidirecional, mesmo sendo suficiente para induzir ganho de força muscular, não é um estímulo suficiente para aumentar a DMO em mulheres jovens.

Heinonen et al<sup>29</sup> (1995) investigaram a DMO em atletas femininas, fisicamente ativas, representantes de esportes com diferentes características de cargas no esqueleto, e a compararam com valores de referência de sedentários (praticantes de exercício até duas vezes por semana). Foram analisadas jogadoras de *squash*, dançarinas de aeróbica e patinadoras, justamente por envolverem valores altos de esforço e terem distribuição versátil da tensão em ossos alvos. As voluntárias foram examinadas através do DEXA nos mesmos sítios anatômicos descritos por Vuori et al<sup>53</sup> (1994), com acréscimo somente do rádio distal.

As jogadoras de *squash* apresentaram os valores absolutos mais altos de DMO ajustados ao peso, em todos os locais mensurados. Quando comparadas com o grupo controle, apresentaram média dos valores de DMO significativamente maior na coluna lombar, colo do fêmur, fêmur distal, patela, tíbia proximal e rádio distal. Já as dançarinas de aeróbica apresentaram média de valores de DMO significativamente maior no colo do fêmur, tíbia proximal e calcâneo. Por outro lado, esse

grupo apresentou DMO significativamente mais baixa no rádio distal quando comparado com o grupo controle. No grupo das patinadoras, a DMO foi significativamente maior no fêmur distal.

Esses resultados mostraram que atletas engajados em esportes que produzem altos valores de tensão em movimentos versáteis (em especial o *squash*) tinham valores mais altos de DMO nos locais que receberam potencialmente mais tensão. Além disso, os resultados confirmaram o conceito de que valores altos de tensão e picos de força são mais eficazes no aumento da formação óssea do que várias repetições de baixo nível de força.<sup>29</sup>

Essas observações podem promover uma base útil para desenvolver protocolos de exercícios para mulheres não atletas, com o objetivo de prevenção da osteoporose.

Hawkins et al<sup>26</sup> (1999), assim como Heinonen et al<sup>29</sup> (1995), também demonstraram a relação entre a magnitude da carga e a formação óssea, além da influência da ação muscular no esqueleto. Para isso, os autores analisaram os efeitos do treinamento tanto de contração muscular concêntrica quanto excêntrica na DMO em mulheres jovens. Os resultados foram avaliados utilizando DEXA, dinamômetro e eletromiografia de superfície no músculo vasto lateral. O programa de treinamento consistiu em três sessões não consecutivas por semana durante 18 semanas. As voluntárias foram instruídas a exercitarem, no dinamômetro, uma perna concêntrica e a outra, excêntrica, em movimentos de flexão e extensão. O principal achado no estudo foi que o treinamento de resistência excêntrica se mostrou mais eficaz no aumento da DMO do que o treinamento de resistência concêntrica. O treinamento excêntrico foi associado a maior pico de produção de força e baixa atividade eletromiográfica integrada do que o treinamento concêntrico, sugerindo que há melhor eficiência com o exercício excêntrico e que a principal contribuição do músculo na formação óssea é a magnitude da carga. Em outras palavras, o treinamento muscular excêntrico é mais osteogênico do que o concêntrico, e a magnitude da carga é o principal mecanismo pelo qual a ação muscular influencia na massa óssea.

Crespo et al<sup>13</sup> (1999) fizeram estudos bioquímicos em corredores de maratonas antes, imediatamente após e vinte e quatro horas depois da corrida. Os autores observaram que o exercício de alta performance estimulou um aumento do metabolismo ósseo. Os principais achados foram significativos; aumentaram o cortisol sérico e a fosfatase alcalina, que persisti-

ram por 24h após a corrida, sugerindo que o exercício produziu efeito intenso e sustentado na capacidade osteogênica. Porém, a extensão da influência desses fatores na massa óssea de atletas de alta performance merece estudos adicionais.

Sabe-se que o exercício físico tem papel importante no modelamento e remodelamento ósseo, entretanto, o tipo, intensidade, duração e frequência do exercício que melhor influencia positivamente a densidade mineral óssea são conceitos ainda inconclusivos.

## NUTRIÇÃO

O modelamento e remodelamento de ossos são regulados principalmente pela interação entre fatores genéticos, influências bioquímicas e hábitos de vida, como a nutrição, os quais interferem no comportamento de células ósseas e fatores reguladores envolvidos no crescimento e manutenção do sistema esquelético. Portanto, a alimentação equilibrada pode ajudar na prevenção de doenças ósseas, como a osteoporose. Além disso, a subnutrição aumenta o risco de quedas, as quais podem gerar fraturas, principalmente em ossos mais frágeis.<sup>27</sup>

Uma dieta apropriada de cálcio é importante para manutenção da massa óssea. Os ossos são considerados reservas de cálcio, contendo 99% de todo cálcio do organismo. Cálcio é essencial para toda célula do corpo, incluindo coração, nervos e músculos. Assim, é importante que a necessidade de cálcio pelo corpo não seja maior do que a quantidade oferecida na dieta alimentar diária. Mantido esse equilíbrio, o organismo não precisa retirar a reserva de cálcio dos ossos. Segundo o *National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference*<sup>40</sup> (1994), a ingestão de cálcio ideal para crescimento e manutenção óssea é de 800 a 1.000 mg/dia durante a infância, 1.200 a 1.500 mg/dia entre 12 e 24 anos de idade, 1.000 mg/dia dos 25 anos até a menopausa ou dos 25 anos até os 65 anos, dependendo de qual situação for antes atingida (menopausa ou os 65 anos) e 1.500 mg/dia depois deste período. Fósforo é um componente mineral ósseo tão importante quanto o cálcio. Quando os níveis de fósforo no soro estão baixos, ocorre retirada de fosfato da matriz óssea, o que prejudica a estrutura óssea e sua função.

A vitamina D também é importante para o osso por facilitar a absorção de cálcio e de fósforo, essenciais aos ossos.<sup>23</sup> A deficiência de vitamina D acarreta diminuição na absorção de cálcio e conseqüente aumento dos níveis de hormônio paratireoideano (PTH), o que promove aumento da reabsorção óssea. Raios solares são capazes de transformar o 7-

deidrocolesterol, uma substância gordurosa da pele, em um tipo de vitamina D chamada colecalciferol, o qual posteriormente é transformado na forma ativa, 1,25 diidroxicolecalciferol.

Deve-se também se atentar para alimentos que, quando consumidos em excesso, aumentam a excreção de cálcio pela urina, tais como sal, cafeína, proteínas - principalmente proteína animal. No entanto, a ingestão adequada de proteína é o maior fator para determinar o prognóstico do paciente com fratura de quadril. Suplemento de proteína, para esses pacientes, tem proporcionado menor mortalidade, menor tempo de internação e aumento da chance de retornar à vida independente.<sup>27</sup>

O álcool em excesso aumenta a excreção urinária de cálcio, magnésio e zinco. Deficiência de zinco tem sido associada com a osteoporose por causar hipogonadismo, o que diminui a secreção de hormônios sexuais. O consumo moderado e prolongado de álcool eleva os níveis séricos de PTH e pode estimular a secreção de cortisol. Alcoólicos crônicos apresentam alterações do metabolismo de vitamina D. Todas as alterações provocadas pelo consumo de álcool contribuem para uma redução de formação óssea, o que resulta em osteopenia e aumenta o risco de fraturas. Adicionalmente, alcoólatras apresentam um aumento de situações que favorecem as quedas.<sup>33</sup>

Estudos recentes mostraram que os fitoestrógenos, substâncias encontradas em várias plantas, com destaque para a soja, possuem atividades biológicas similares aos estrógenos.<sup>11</sup> Fanti et al<sup>18</sup> (1998) administraram genistein (fitoestrógeno pertencente à classe das isoflavonas) via subcutânea, em ratas castradas e observaram aumento da formação óssea nesse grupo quando comparado com o grupo que recebeu apenas veículo alcoólico. Arjmandi et al<sup>1</sup> (1996) sugeriram o tratamento com fitoestrógenos para a prevenção de perda de massa óssea e de doenças cardiovasculares durante o climatério.

A vitamina E também tem mostrado ser eficaz para manter o desenvolvimento normal ósseo e beneficiar a massa óssea de idosos, além de aumentar a formação de osso trabecular.<sup>35</sup>

## ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA

Desde o início do século XX, vários experimentos utilizaram a eletricidade como estímulo para a consolidação de fraturas ósseas, baseando-se nas propriedades elétricas dos ossos. No entanto, foram os relatos de Fukada & Yasuda<sup>21</sup> (1957) que propiciaram aumento na busca de explicações para o efeito de

corrente elétrica no reparo ósseo. Eles relataram que deformação óssea produz corrente elétrica direta, a qual estimula formação óssea. Como consequência desses relatos, surgiram idéias que estimulação elétrica fraca, aplicada de forma exógena, poderia agir como estímulo para o osso. Assim, a estimulação elétrica surgiu como uma forma de reparar fraturas ósseas sem a necessidade de cirurgia.

Paterson<sup>43</sup> (1984) obteve amplo sucesso de cura em aproximadamente quatro meses de tratamento com corrente direta invasiva em casos de não-uniões ósseas. No entanto, estudos sugerem que a osteogênese pode ser estimulada pelo simples contato do eletrodo com o osso (estímulo mecânico), sem influências importantes do estímulo elétrico.<sup>7,17</sup>

Efeitos positivos também foram obtidos com técnica não invasiva, por meio de estímulos indutivos, os quais criam campos magnéticos ao redor da região de não-união óssea.<sup>2,48</sup> Muitos estudos, usando este método, alcançaram 90% de cura óssea.<sup>3</sup>

O estímulo elétrico também é utilizado para osteonecroses e osteoporose.<sup>21,41,52</sup> Investigadores testaram campos elétricos senoidais de 150, 75 e 15 Hz sobre a prevenção de osteoporose. Foi observado que frequência de 150 Hz não provoca aumento da massa óssea. Contudo, ela inibe a perda óssea normal associada com o desuso. Com 75 Hz, ocorreu aumento da massa óssea em 5%, e com 15 Hz aumentou em 20%.<sup>36</sup> No entanto, outros estudos sugerem que formas de ondas não-senoidais são mais efetivas para estimular formação óssea.<sup>5,6,10</sup>

Estudos mostraram que estimulação elétrica promove aumento da permeabilidade vascular local da medula óssea<sup>30,38</sup> e que mudanças no fluxo sanguíneo estão associadas à ossificação. Ishidou et al<sup>31</sup> (1994) mostraram que a utilização de corrente elétrica estimulou tanto a síntese do fator  $\beta$ , transformador do crescimento (TGF- $\beta$ ) - importante fator envolvido na formação de osso e cartilagem - quanto a proliferação de osteoblastos, sua diferenciação e síntese da matriz óssea.<sup>47</sup> Yonemori et al<sup>37</sup> (1996) observaram aumento da atividade de fosfatase alcalina após estimulação elétrica, o que reflete em um maior número de osteoblastos e maior grau de osteogênese. Nesse estudo, foi concluído que a estimulação elétrica é eficaz para promoção da osteogênese quando na região estimulada existem células sensíveis a este tipo de estímulo. Isto poderia explicar porque o estímulo elétrico é eficaz em alguns casos e em outros não.

Resultados positivos também foram encontrados

em processos de alongamento ósseo em tíbia de coelhos.<sup>25</sup> Utilizando corrente elétrica pulsada, as regiões estimuladas tiveram maior densidade mineral óssea quando comparadas com a do grupo controle, o que mostra um efeito estimulador na pobre mineralização ocorrida no osso alongado e possibilita a diminuição do tempo necessário para a retirada do prolongador.

Embora vários estudos tenham mostrado a eficácia do tratamento de correntes elétricas para a cura de fraturas ósseas, muitos outros estudos não apontam diferenças na osteogênese entre regiões estimuladas e não estimuladas. Spadaro<sup>49</sup> (1997) estudou o efeito da corrente direta e de campos eletromagnéticos pulsados em implantes de aço inoxidável no canal medular durante três semanas. Esta região do implante foi escolhida devido à formação óssea ser de fácil observação. Os resultados mostraram que quando os implantes possuíam movimentação, a formação de massa óssea ocorria de forma acentuada e em igual proporção, com ou sem estímulo elétrico. Com o estímulo de campo eletromagnético, a formação se mostrou acentuada, enquanto implantes desprovidos de movimentação, recebendo estímulo elétrico ou eletromagnético, apresentaram pouca ou nenhuma resposta osteogênica. Portanto, a corrente elétrica ou o campo eletromagnético se mostrou ineficaz para o estímulo da osteogênese quando não associado a alguma forma de estímulo mecânico. Entretanto, esta resposta pode ter ocorrido pelo período de estimulação insuficiente para o aumento da massa óssea.

Os resultados de Spadaro<sup>49</sup> (1997) corroboram os achados de Zerath et al<sup>58</sup> (1995) que, ao estudar o efeito da estimulação elétrica em músculos da perna de ratos não submetidos à sustentação de peso, observaram que o estímulo elétrico exógeno sozinho, embora promova contração muscular, não é suficiente para prevenir a perda de massa óssea provocada pelo desuso. No entanto, embora as características ósseas não melhorassem com o estímulo, a análise histológica observou aumento do número de osteoblastos e da formação óssea trabecular na região estimulada. Talvez, a contração muscular induzida, de forma exógena, não produza deformação óssea necessária para estimular formação óssea. Assim, o sistema esquelético se adapta aos estímulos mecânicos providos pela contração muscular em conjunto com a sustentação do peso do corpo. Essas interações juntas são capazes de estimular formação óssea.

Estudos adicionais devem ser realizados para esclarecer os mecanismos envolvidos quando a aplicação de estímulo elétrico é realizada na busca da promoção da osteogênese.

## ULTRA-SOM

O ultra-som é uma forma de energia mecânica que se propaga por ondas de pressão acústica de alta frequência. 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.

A base fisiológica para a utilização do ultra-som como método terapêutico para o estímulo da osteogênese é baseado nas propriedades biomecânicas do osso, pois tanto o impacto físico quanto o ultra-som provocam deformações nos ossos.<sup>39</sup>

Deformações mecânicas sobre os ossos são importantes para o aumento da massa óssea, pois estimulam as células, o que torna o esqueleto mais forte e resistente às contínuas sobrecargas impostas por atividades diárias e esportivas.

Muitos estudos mostraram que o ultra-som pulsado de baixa intensidade (30 mW/cm<sup>2</sup>, frequência de repetição de 1 KHz, ciclo de trabalho de 20% e 20 min diários) pode acelerar e garantir a regeneração óssea<sup>12,14,16,45,54</sup> em quadros clínicos de não-uniões, pseudoartroses, fraturas em pacientes com patologias que interferem na recuperação óssea, como diabetes, osteoporose, fumo e álcool<sup>19</sup> e em fraturas recentes com diminuição no tempo de cura.<sup>28,32</sup> Carvalho<sup>9</sup> (2001) observou preservação da microarquitetura óssea em ossos de ratas osteopênicas sem fratura, tratadas com ultra-som pulsado de baixa intensidade (30 mW/cm<sup>2</sup>) durante 20 dias consecutivos por 20 min diários. O grupo de ratas tratadas apresentou menor deterioração de suas trabéculas ósseas quando comparado ao grupo placebo. Também registrou-se indícios de neoformação óssea, os quais não foram observados no grupo placebo.

Yang et al<sup>56</sup> (1996) observaram que o reparo ósseo estimulado pelo ultra-som de baixa intensidade (50 mW/cm<sup>2</sup>), em modelo de fratura de fêmures de ratos, é acompanhado por uma melhora na estrutura do tecido devido ao aumento da massa mineral óssea, aumento da força mecânica e rigidez do calo ósseo e diminuição do tempo de consolidação óssea. Hadjiargyrou et al<sup>24</sup> (1998) também mostraram resultados benéficos da estimulação na ossificação endocondral na região da fratura.

O ultra-som também parece agir sobre a expressão de genes específicos envolvidos no processo de cura,<sup>24</sup> além de modular a síntese do TGF- $\beta$ . Yang et al<sup>56</sup> (1996) observaram um aumento significativo da expressão genética de um agregado de proteo-

glicanas, composto tanto de sulfato de condroitina quanto de sulfato de queratina, sete dias após a exposição a ultra-som pulsado de baixa intensidade sobre fraturas femorais de ratos. Após 21 dias de exposição ultra-sônica ocorreu uma diminuição significativa desse agregado. O aumento dos níveis do agregado em questão indica aumento precoce da condrogênese e, conseqüentemente, da síntese de cartilagem. A diminuição desses genes está relacionada com hipertrofia cartilaginosa e ossificação endocondral. Desta forma, foi demonstrado que o tratamento com ultra-som estimulou uma formação cartilaginosa precoce, o que possibilitou início, também precoce, da formação óssea endocondral.

Adicionalmente, estudos mostraram que o ultra-som de baixa intensidade promove aumento do fluxo sanguíneo na região da fratura, alterando o fluxo de cálcio dentro de alguns segundos após a aplicação.<sup>32,47</sup> Rawool et al<sup>46</sup> (1997) mostraram que no décimo dia de aplicação de ultra-som, em modelo animal, ocorreu aumento da vascularização – efeito direto e persistente. A alteração do fluxo de cálcio facilita a aceleração da cura de fratura pelo ultra-som.<sup>24</sup>

Outro aspecto positivo do ultra-som é o fato de não possuir contra-indicações.<sup>24,32</sup>

## LASER

Atualmente, o laser tem sido utilizado nos mais diversos campos. Na área médica, em particular, usa-se o recurso em cirurgias e na fisioterapia (laserterapia).<sup>4</sup>

Segundo Baxter<sup>4</sup> (1994) e Veçoso<sup>51</sup> (1993), a laserterapia é classificada como de baixa potência, sem potencial destrutivo, de acordo com seu efeito no tecido. É indicada para as mais diversas patologias como traumatismos musculares, articulares, nervosos, ósseos e cutâneos.

A ação e o efeito do laser de baixa potência no tecido são bem explicados por Veçoso<sup>51</sup> (1993), segundo o qual a radiação absorvida pelo tecido provoca efeitos primários ou diretos, os quais incluem efeitos bioquímicos, bioelétricos e bioenergéticos. Posteriormente, ocorre o desencadeamento de efeitos indiretos, como o estímulo a microcirculação e ao trofismo celular e de efeitos terapêuticos, os quais incluem efeito analgésico, anti-inflamatório, anti-edematoso e estimulante do trofismo dos tecidos.

Veçoso<sup>51</sup> (1993) explica que, na consolidação das fraturas, a mitose de células do periósteo exerce um papel fundamental. O quadro de fratura como um todo, a partir da sintomatologia dolorosa, edematosa e, so-

bretudo, no processo de reparo, constitui-se uma indicação para a laserterapia. Assim, a aceleração na velocidade mitótica proporciona aumento na velocidade de consolidação óssea, bem como redução na incidência de aderência pós-imobilização.

Outros autores, na tentativa de observar regeneração cartilaginosa, constataram regeneração óssea nos côndilos femorais de coelhos. A velocidade de regeneração foi superior a de coelhos não tratados.<sup>8</sup>

Yaakobi et al<sup>55</sup> (1996) estudaram o efeito do laser hélio-neônio de baixa intensidade no reparo da região cortical da tíbia, em ratos. Os resultados mostraram que a radiação do laser aumentou em duas vezes o reparo ósseo. Portanto, a regeneração aconteceu mais rapidamente nos ratos irradiados do que em ratos não irradiados.

Ozawa et al<sup>42</sup> (1998) analisaram o efeito da irradiação de laser de baixa intensidade (830 nm) em cultura de células ósseas de ratos. Eles observaram que o laser, provavelmente, estimulou a formação de osso através de duas funções: 1) estimulação da proliferação celular, principalmente na formação de células da linhagem osteoblástica; 2) estimulação da diferenciação celular, resultando no aumento de células osteoblásticas diferenciadas, com conseqüente aumento na formação óssea. No entanto, esses efeitos são observados apenas em células imaturas.

Estudos que utilizaram radiação de laser hélio-neônio mostraram efeitos benéficos na osteogênese<sup>34,50</sup> com aumento na vascularização e aceleração na razão de formação óssea.

A laserterapia no tratamento de fraturas ósseas mostrou-se dose-dependente. Freitas et al<sup>20</sup> (2000) utilizando laser hélio-neônio em fraturas na tíbia dos ratos, nas doses de 3,15 J/cm<sup>2</sup>, 31,5 J/cm<sup>2</sup> e 94,7 J/cm<sup>2</sup>, durante 8 a 15 dias de tratamento, observaram que a razão de formação óssea foi acentuada nos animais tratados com 31,5 J/cm<sup>2</sup> e 94,7 J/cm<sup>2</sup>, sendo maior na dose de 94,7 J/cm<sup>2</sup>. Os tratados com dose de 3,15 J/cm<sup>2</sup> não apresentaram diferenças quando comparados ao grupo não tratado. Nesse estudo, a laserterapia não só diminuiu o tempo de reparo ósseo como também aumentou sua área. O efeito não-térmico provavelmente constitui o mecanismo básico envolvido no reparo de tecidos.

## CONCLUSÕES

Vários experimentos mostraram que existem formas alternativas, sem utilizar métodos farmacológicos, na busca de estimulação osteogênica. No entanto, estudos adicionais devem ser realizados para

maior entendimento dos fatores envolvidos nas opções de tratamento apresentadas, bem como da forma

de interação das células ósseas com determinadas maneiras de estimulação.

## REFERÊNCIAS

1. Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW. Dietary soybean proteins prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Nutr* 1996;121:161-7.
2. Basset CAL, Mitchell SN, Schink MM. Treatment of therapeutically resistant nonunions with bone grafts and pulsing electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg* 1982;64A:1214-20.
3. Basset CAL. The development and application of pulsed electromagnetic fields (PEMFs) for ununited fracture and arthrodesis. *Orthop Clin North Am* 1984;15:61-87.
4. Baxter GD. *Therapeutic lasers: theory and practice*. New York: Churchill Livingstone; 1994.
5. Becker RO. *The Body Electric*. New York: William Morrow and Co, Inc; 1985.
6. Becker RO. *Cross Currents*. Los Angeles: Jeremy B Tarcher Inc; 1990.
7. Brighton CT, Hunt RM. Ultrastructure of electrically induced osteogenesis in the rabbit medullary canal. *J Orthop Res* 1986;4:27-36.
8. Cafalli FAZ, Borelli V, Holzchuc MP, Farias EC, Cipoca WWV, Coutinho N et al. Estudo experimental dos efeitos da radiação laser de baixa energia na regeneração osteocartilágena em joelhos de coelhos. *Rev Bras Ortop* 1993;28(9).
9. Carvalho DCL. Ação do ultra-som de baixa intensidade em ossos de ratas osteopênicas [Dissertação de Mestrado]. São Carlos: São Carlos: Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo; 2001.
10. Cheng N, Van Hoff H, Bockx E. The effect of electric currents on ATP generation protein synthesis, and membrane transport in rat skin. *Clin Orthop* 1982;171:264-72.
11. Chiechi LM, Lobascio A, Grillo A, Valerio T. Fitoestrogeni alimentari e prevenzione dell'osteoporosi e della malattia cardiovascolare postmenopausale. *Minerva Ginecol* 1999;51:343-58.
12. Colombo SJM. Efeitos da variação da intensidade acústica da consolidação ultra-sônica de fraturas experimentais [Dissertação de Mestrado]. São Carlos: Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo; 1992.
13. Crespo R, Revilla M, Villa LF, Usabiaga J, Leibar X, Rico H. Transient dissociation of bone metabolism induced by high performance exercise: a study in elite marathon runners. *Calcif Tissue Int* 1999;64:287-90.
14. Duarte LR. Estimulação ultra-sônica do calo ósseo [Tese de Livre-docência]. São Carlos: Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo; 1977.
15. Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int* 1995;57:344-58.
16. Dyson M, Brookes M. Stimulation of bone repair by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1983;(Supl 2):61-6.
17. Esterhai JL, Friedenberg ZB, Brighton CT, Black J. Temporal course of bone formation in response to constant direct current stimulus. *J Orthop Res* 1985;3:137-9.
18. Fanti P, Monier-Faugere MC, Geng Z, Schmidt J, Morris PE, Cohen D et al. The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats. *Osteoporosis Int* 1998;8:274-81.
19. Frankel VH. Results of prescription use of pulse ultrasound therapy in fracture management. *Surg Technol Internat VII (Orthopaedic Surgery)* 1998:389-93.
20. Freitas IGF, Baranauskas V, Cruz-Höfling MA. Laser effects on osteogenesis. *Applied Surface Sci* 2000;154-155:548-54.
21. Fukada E, Yasuda I. On the piezoelectric effect of bone. *J Physiop Soc Japan* 1957;12:1158-62.
22. Gross TS, Edwards JL, Mcleod KJ, Rubin CT. Strain gradients correlate with sites of periosteal bone formation. *J Bone Min Res* 1997;12:982-8.
23. Guyton AC. *Tratado de fisiologia médica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 1988.
24. Hadjiargyrou M, Mcleod K, Ryaby JP, Rubin C. Enhancement of fracture healing by low intensity ultrasound. *Clin Orthop Rel Res* 1998;355(Supl):S216-29.
25. Hamanishi C, Kawabata T, Yoshii T, Tanaka S. Bone mineral density changes in distracted callus stimulated by pulsed direct electrical current. *Clin Orthop Rel Res* 1995;312:247-52.
26. Hawkins SA, Schroeder ET, Wiswell RA, Jaque SV, Marcell TJ, Costa K. Eccentric muscle action increases site-specific osteogenic response. *Med Sci Sports Exercise* 1999;31:1287-92.
27. Heaney RP. Nutrition and osteoporosis. In: American Society for Bone and Mineral Research. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4th ed. Washington (DC): LWEW; 1999. p. 270-3.
28. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing, by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg* 1994;76A:26.

29. Heinonen A, Oja P, Kannus P, Sievanen H, Haapasalo H, Manttari A et al. Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone* 1995;17:197-203.
30. Ijiri K, Matsunaga S, Fukada T, Shimizu T. Indomethacin inhibition of ossification induced by direct current stimulation. *J Orthop Res* 1995;13:123-31.
31. Ishidou Y, Ijiri K, Matsunaga S, Sakou T, Murata F. Transforming growth factor- $\beta$  in osteogenesis by direct current stimulation. In: *Proceedings of the 4th Conference of the International Society for Fracture Repair*; 1994; Kobe, Japan; 1994.
32. Kristiansen TK, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Roe LR. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. *J Bone Joint Surg [Am]* 1997;79:961-73.
33. Laitinen K, Välimäki M. Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int* 1991;Suppl 49:S70-3.
34. Luger EJ, Rochkind S, Wollman Y, Kogan G, Dekel S. Effect of low-power laser irradiation on the mechanical properties of bone fracture healing in rats. *Laser Surg Med* 1998;22(2):97-102.
35. Maenpaa PH, Pirhonen A, Pirskanen A, Pekkanen J, Alfthan G, Kivela SL et al. Biochemical indicators related to antioxidant status and bone metabolic activity in Finnish elderly men. *Int J Vitam Nutr Res* 1989;59:14-9.
36. McLeod KJ, Rubin CT. The effect of low-frequency electrical fields on osteogenesis. *J Bone Joint Surg* 1992;74A:920-9.
37. Menkes A, Mazel S, Redmind RA, Koffler K, Libanati CR, Gundberg CM et al. Strength training increases regional bone mineral density and bone remodeling in middle-aged and older men. *J Appl Physiol* 1993;74:2478-84.
38. Nannmark U, Buch F, Albrektsson T. Vascular reactions during electrical stimulation: vital microscopy of the master cheek pouch and the rabbit tibia. *Acta Orthop Scand* 1985;56:52-6.
39. Naruse K, Mikuni-Takagaki Y, Azuma Y, Ito M. Anabolic response of mouse bone-marrow-derived stromal cell clone ST2 cells to low-intensity pulsed ultrasound. *Bioch and Biophys Res Comm* 2000;268:216-20.
40. Nih Consensus Conference. Optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942-8.
41. Nordenstrom BEW. Electrochemical treatment of cancer. Variable response to anodic and cathodic fields. *Am J Clin Oncol* 1989;12:530-6.
42. Ozawa Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y. Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone* 1998;22:347-54.
43. Paterson D. Treatment of nonunion with a constant direct current: a totally implantable system. *Orthop Clin North Am* 1984;15:47-59.
44. Pead MJ, Lanyon LE. Indomethacin modulation of load-related stimulation of new bone formation in vivo. *Calcif Tissue Int* 1989;45:34-40.
45. Pilla AA, Mont MA, Nasser PR, Khan SA, Figueiredo N, Kaufman JJ et al. Non-invasive low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone healing in the rabbit. *J Orthop Trauma* 1990;4:246-53.
46. Rawool D, Goldberg B, Forsberg. Power doppler assessment of vascular changes during fracture treatment with low intensity ultrasound. *Trans Radiol Soc North Am* 1997; 83: 421.
47. Ryaby JT, Mathew J, Duarte-Alves P. Low intensity pulsed ultrasound affects adenylate cyclase and TGF- $\beta$  synthesis in osteoblastic cells. *Trans Orthop Res Soc* 1992;17:590.
48. Scott G, King JB. A prospective, double-blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of non-union of long bones. *J Bone Joint Surg* 1994;76A:820-6.
49. Spadaro JA. Mechanical and electrical interactions in bone remodeling. *Bioelectromagnetics* 1997;18:193-202.
50. Trelles MA, Mayayo E. Bone fracture consolidates faster with low-power laser. *Laser Surg Med* 1987;7:36-45.
51. Veçoso MC. *Laser em fisioterapia*. São Paulo: Lovise; 1993.
52. Vodovnik L, Miklavcic D, Sersa G. Modified cell proliferation due to electrical currents. *Med Biol Eng Comput* 1992;30:CE21-8.
53. Vouri I, Heinonen A, Sievanen H, Kannus P, Pasanen M, Oja P. Effects of unilateral strength training and detraining on bone mineral density and content in young women: a study of mechanical loading and deloading on human bones. *Calcif Tissue Int* 1994;55:59-67.
54. Xavier CAM, Duarte LR. Aplicação clínica. *Rev Bras Ortop* 1983;18:73-80.
55. Yaakobi T, Maltz L, Oron U. Promotion of bone repair in the cortical bone of the tibia in rats by low energy laser (He-Ne) irradiation. *Calcif Tissue Int* 1996;59:297-300.
56. Yang K-H, Parvizi J, Wang S-J, Lewallen DG, Kinnick RR, Greenleaf JF et al. Exposure to low-intensity ultrasound increases aggrecan gene expression in a rat femur fracture model. *J Orthop Res* 1996;14:802-9.
57. Yonemori K, Matsunaga S, Ishidou Y, Maeda S, Yoshida H. Early effects of electrical stimulation on osteogenesis. *Bone* 1996;19:173-80.
58. Zerath E, Canon F, Guezennec C-Y, Holy X, Renault S, André C. Electrical stimulation of leg muscles increases tibial trabecular bone formation in unloaded rats. *J Appl Physiol* 1995;79:1889-94.