

Artigo original

Efeitos do ultra-som terapêutico pulsado associado à indometacina no edema de ratos artríticos

Effects of pulsed therapeutic ultrasound associated with indometacin on the edema in arthritic rats

João Luiz Quagliotti Durigan*, Irinéia Paulina Baretta, M.Sc.***, Carlos Nannini Costa, M.Sc.***, Heraldo Echeverria Borges, D.Sc.****

*Fisioterapeuta, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba – SP, **Farmacêutica – Diretora do Instituto de Ciências Biológicas, Médicas e da Saúde da Unipar – Universidade Paranaense, Umuarama – PR,

***Fisioterapeuta – Coordenador do curso de Fisioterapia da Universidade Paranaense Campus Umuarama, Umuarama – PR,

****Farmacêutico – Professor da Universidade Paranaense, Paranavaí – PR

Resumo

O objetivo do estudo foi observar o efeito do ultra-som terapêutico no desenvolvimento do edema de pata de ratos artríticos, associado ao tratamento farmacológico por 21 dias. Ratos Holtzman machos adultos receberam injeção intradérmica na pata esquerda, contendo *Micobacterium tuberculosis* inativado para a indução da artrite. Os animais artríticos foram submetidos a quatro diferentes tratamentos, um dia após a indução: grupo controle recebeu salina; os demais grupos receberam tratamento diário com ultra-som (frequência de 1 MHz, recorte de 20%, intensidade média de 0,4 W/cm²), indometacina (1,5 mg/kg peso corporal) e ultra-som associado à indometacina. Os animais foram avaliados através da mensuração diária do volume da pata inoculada, a partir do deslocamento de volume em um sistema de volumetria. Os dados foram analisados por meio de ANOVA e pelo teste de Tukey (p<0,05). A administração da indometacina restringiu significativamente o edema de pata (-74,29%), já o ultra-som intensificou-o significativamente (46,95%) e a associação dos tratamentos reduziu o edema significativamente (-57,16%), se comparados com o grupo controle. Os resultados sugerem que as propriedades antiinflamatórias da indometacina são capazes de reduzir o edema e que a intensidade do ultra-som utilizada foi lesiva aos tecidos, promovendo aumento do edema.

Palavras-chave: ultra-som terapêutico, artrite reumatóide, edema.

Abstract

The aim of this study was to observe the effects of the therapeutic ultrasound in the development of the edema in arthritic rat's paw associated with the pharmacological treatment for twenty-one days. Adult male Holtzman rats received intradermic shot in the left paw containing inactivated Mycobacterium tuberculosis for the arthritis induction. The arthritic animals were submitted to four different treatments one day after the induction: the control group received saline; the other groups received a daily treatment with ultrasound (frequency of 1 Mhz, pulsed 20%, intensity 0,4 W/cm²), indomethacin (1,5 mg/kg corporal weight) or ultrasound associated with indomethacin. The animals were assessed through the daily mensuration of the volume of the inoculated paw through the volume displacement system. The data were analyzed by ANOVA and the Tukey test (p<0,05). The administration of the indomethacin curbed significantly the edema of the paw (-74,29%), and the ultrasound intensified significantly (46,95%) and the association of the treatment reduced significantly (-57,16%) if they are compared to the control group. The results suggest that the antiinflammatory properties of the indomethacin are able to reduce the edema and the intensity of the performed ultrasound was harmful to the tissues, promoting the increase of the edema.

Key-words: therapeutic ultrasound, arthritis rheumatoid, edema.

Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória, caracterizada por poliartrite crônica, simétrica, erosiva e geralmente progressiva, podendo comprometer outros órgãos e tecidos. No entanto, apresenta etiologia desconhecida, com a participação de fatores genéticos e ambientais, levando à alteração da resposta imunológica, responsável pela perpetuação dos fenômenos inflamatórios e articulares [1].

Atualmente, a abordagem terapêutica da AR é realizada por meio de medicamentos e fisioterapia, com objetivo de reduzir os sintomas da doença tais como: dor, edema, rigidez e hipotrofia muscular [2].

Há muito se sabe que a administração intradérmica de adjuvante completo de Freund (ACF), na região da pata ou cauda em ratos de linhagem Holtzman, induz a uma síndrome conhecida como artrite induzida por adjuvante (AIA). Esta síndrome é caracterizada por poliartrite crônica deformante e por alterações sistêmicas, com perda de peso corporal e lesões dermatológicas, oculares e uretrais [3,4,5]. Pela semelhança com a doença humana, este modelo é utilizado para avaliação dos procedimentos terapêuticos utilizados na AR humana.

O ultra-som terapêutico é amplamente utilizado na prática da fisioterapia, tendo como objetivo diminuir os sintomas e as manifestações inflamatórias em diversos processos patológicos, como: bursites, tendinites, artrite reumatóide, osteoartrite, úlceras varicosas, dentre outros [6,7].

Desde sua introdução como recurso terapêutico, há mais de 50 anos, as ações biológicas do ultra-som têm sido investigadas. Os efeitos clínicos do ultra-som terapêutico se devem aos mecanismos térmicos e atérmicos. Os efeitos considerados térmicos estão representados pelo aumento da elasticidade de estruturas colagenosas, diminuição da rigidez articular, diminuição da dor e do espasmo muscular e aumento do fluxo sanguíneo [8,9]. Os efeitos tidos como não-térmicos são o aumento da permeabilidade celular [10], aumento da síntese protéica [11], aumento da mobilização do cálcio [12], aumento da atividade fibroblástica, degranulação de macrófagos [13], visando a reparação tecidual.

Apesar do ultra-som terapêutico ser utilizado na prática clínica, a sua efetividade no processo inflamatório crônico e em outras patologias é, ainda, controversa. Em 1990, Falconer *et al.* [14] observaram que o ultra-som produz resultados positivos na melhora da dor e amplitude de movimento das disfunções inflamatórias agudas e da osteoartrite, mas não encontraram melhora da dor e amplitude de movimento das disfunções inflamatórias crônicas. No entanto, o ultra-som não foi capaz de aumentar a amplitude de movimento e reduzir o quadro

álgico em pacientes portadores de osteoartrite de joelho [15]. Ademais, Goddard *et al.* [16] demonstram que o ultra-som terapêutico não possui efeitos antiinflamatórios no seu modelo experimental.

Embora o ultra-som terapêutico seja amplamente estudado, há controvérsias, uma vez que as pesquisas são realizadas com metodologias ditas inadequadas e a maioria dos resultados encontrados não são atribuídos aos efeitos do ultra-som. Gam e Johannsen [17], em revisão bibliográfica sobre os efeitos do ultra-som no tratamento das desordens músculo-esqueléticas, mediante meta-análise, encontraram em apenas 9 trabalhos, evidências de que o ultra-som foi o responsável pelos achados e concluíram que o tratamento ultra-sônico está baseado em atitudes empíricas. Robertson e Baker [18] examinaram 35 trabalhos publicados entre os anos de 1975 a 1999 e concluíram que apenas 10 trabalhos possuíam metodologia aceitável.

A fim de contribuir para o entendimento dos mecanismos do ultra-som terapêutico na artrite reumatóide experimental, o presente estudo objetivou verificar o efeito do ultra-som terapêutico no desenvolvimento do edema de pata de ratos com AIA e a seu comportamento com o tratamento farmacológico (indometacina).

Material e métodos

Foram utilizados 20 ratos machos da linhagem Holtzman, com peso variando entre 180 e 220g. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas, com no máximo 5 animais cada, alimentados com ração e água *ad libitum* e sob condições controladas ($23 \pm 2^\circ\text{C}$ e ciclo fotoperíodo de 12 h claro/escuro).

Em todos os animais, dos 4 grupos, induziu-se à artrite reumatóide, por meio da administração de 100 ml de uma emulsão óleo-água contendo *Micobacterium tuberculosis* inativado na concentração de 0,5% (ACF), inoculado intradermicamente na pata posterior esquerda. Após este período, os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos, conforme mostra a Tabela I.

Tabela I – Distribuição dos grupos experimentais, $n = 5$.

Grupos experimentais	Número de animais
Grupo Controle	5
Grupo Indometacina	5
Grupo Ultra-som	5
Grupo Ultra-som + Indometacina	5

Os animais artríticos foram submetidos a quatro diferentes tratamentos, após um dia de indução da AR. O grupo controle foi submetido à aplicação de 0,2 ml solução salina (NaCl 0,9%) via oral e à radiação simulada de ultra-

som da pata esquerda. Os demais grupos receberam tratamento diário com ultra-som, indometacina e ultra-som associado à indometacina. Os animais foram avaliados através da mensuração diária da massa corporal e do volume da pata inoculada com ACF, através da volumetria, por um período de 21 dias após a inoculação.

A indometacina foi administrada diariamente no mesmo período do dia por via oral, através de sonda orogástrica na dose de 1,5 mg/kg peso, sendo diluída em tampão Tris (pH 8,6), imediatamente antes do uso.

Para os grupos que receberam ultra-som, foi utilizado o modelo SONACEL Dual da empresa BIOSET Indústria de Tecnologia Eletrônica Ltda. Os parâmetros físicos utilizados foram: frequência de 1 MHz, área de irradiação efetiva (ERA) de 4 cm², regime pulsado com ciclo de trabalho de 20%, intensidade média de 0,4 W/cm², durante três minutos com aplicação subaquática (água destilada) na pata posterior esquerda, diariamente (mesmo período do dia), após um dia da indução da AR. A aplicação do ultra-som foi realizada após a medida do edema.

A intensidade da reação inflamatória nas patas de ratos com AIA foi determinada por meio da alteração do volume da pata. Para De-Lacerda [19], o volume de um objeto orgânico pode ser determinado segundo o deslocamento do nível de água que ele provoca ao ser colocado num recipiente contendo o líquido, seguindo o princípio de Arquimedes. Assim, o volume foi estimado pela imersão da pata até o nível do maléolo em um tubo de plástico com 3 centímetros de diâmetro e 6 centímetros de comprimento e verificado a quantidade de líquido deslocado para outro tubo de plástico graduado em milímetros que foi acoplado ao sistema de medida. Desse modo, o volume de água deslocado pela pata imersa para o outro tubo graduado em milímetros, possibilitou calcular o seu volume conforme descrito na literatura [19,20]. Os resultados foram expressos como porcentual do volume final da pata em relação ao inicial logo após a inoculação do ACF.

Os dados obtidos foram submetidos ao teste estatístico ANOVA, seguido pelo teste de Tukey, sendo considerados resultados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Os resultados foram expressos como a média seguida do erro padrão da média (e.p.m).

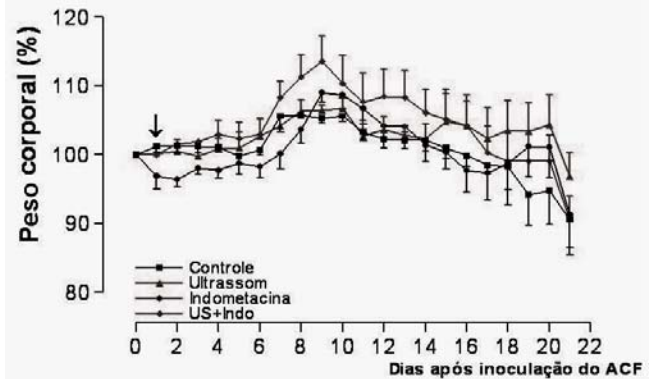
Resultados

Em relação ao ganho de peso corporal (figura 1), apesar de não apresentar diferença significativa entre os diferentes grupos, ocorreu uma tendência de redução da média de aproximadamente 7,64%, durante o desenvolvimento da artrite.

Com relação ao desenvolvimento do edema, observou-se que no grupo controle o edema se intensificou a partir

do 4º dia, progredindo até o final do tratamento, onde alcançou aumento de aproximadamente 120% ($p < 0,05$).

Figura 1 – Média \pm e.p.m. do peso corporal (%) dos grupos controle (quadrado), tratado com indometacina (círculo), tratado com ultra-som (triângulo) e tratado com ultra-som associado à indometacina (losango). $n:5, * p < 0,05$ comparado ao grupo controle.

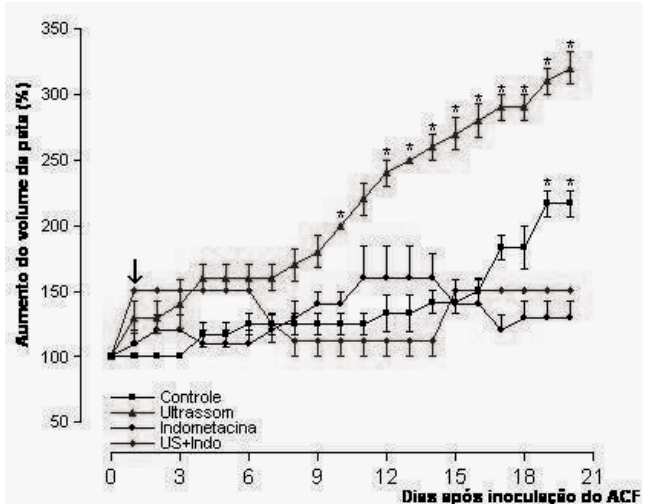


Nos animais que receberam administração diária via oral de indometacina (1,5 mg/kg peso corporal), durante 21 dias após a inoculação do ACF, foi observado redução significativa de 74,29% do edema da pata posterior esquerda durante o período de tratamento (figura 2), em relação ao grupo controle.

A aplicação do ultra-som isoladamente durante 21 dias, após a indução da AR, intensificou significativamente o desenvolvimento do edema da pata posterior esquerda, quando comparado com o grupo controle, assim como a terapia com indometacina ou o tratamento combinado do ultra-som e indometacina (figura 2), obtendo um aumento de 46,95, 86,36 e 77,27% no volume da pata, respectivamente.

Já a aplicação do ultra-som associado à administração da indometacina (1,5 mg/kg peso corporal) reduziu (-57,16%), significativamente, o desenvolvimento do edema dos ratos artríticos tratados, se comparados ao grupo controle (figura 2).

Figura 2 – Média \pm e.p.m. do volume da pata (%) dos grupos controle (quadrado), tratado com indometacina (círculo), tratado com ultra-som (triângulo) e tratado com ultra-som associado à indometacina (losango). $n:5, * p < 0,05$ comparado aos outros grupos.



Discussão

Os recursos terapêuticos da fisioterapia e os anti-inflamatórios não-esteróides são freqüentemente utilizados no tratamento dos sintomas e seqüelas da AR. Neste sentido, a utilização dos recursos fisioterapêuticos, associados ao tratamento medicamentoso, podem permitir a redução, tanto das doses, quanto do período de utilização das drogas e, conseqüentemente, minimizar os efeitos adversos observados em doenças crônicas [2,7].

Na década de 60, diversos autores sugeriram que a AR induzida por adjuvante pode promover redução de peso corporal durante o desenvolvimento da patologia [3,4,5]. Neste ínterim, os dados apresentados tiveram uma tendência de redução do peso corporal de 7,64% após 21 dias de desenvolvimento da AR.

Com relação ao desenvolvimento do edema no grupo de ratos tratados com indometacina e no grupo tratado com a associação da indometacina e ultra-som, ocorreu uma diminuição significativa do edema em relação ao grupo controle. O ultra-som não potencializou a ação da indometacina, já que não houve diferença significativa entre o desenvolvimento do edema de pata dos grupos ultra-som e o grupo ultra-som associado com a indometacina. Esses resultados sugerem que as propriedades antiinflamatórias da indometacina são capazes de inibir significativamente o edema de pata dos ratos artríticos, corroborando com o descrito na literatura [21,22,7].

Por outro lado, o grupo tratado somente com o ultra-som apresentou aumento significativo do edema em relação aos outros grupos. Talvez, o aumento do edema da pata ocorreu devido a não movimentação do transdutor durante a aplicação, pois, neste estudo, utilizou-se a aplicação do ultra-som na forma estacionária, pois a ERA do transdutor era maior do que a área da pata irradiada.

Quando se utiliza o ultra-som terapêutico e não se movimenta o aplicador continuamente durante o tratamento, aumentam-se as chances da produção de campos de ondas estacionárias e da cavitação transiente [23]. A cavitação transiente ocorre quando há uma violenta implosão de bolhas, podendo promover danos teciduais decorrentes de altas temperaturas e pressões geradas, induzindo a lesão dos tecidos adjacentes e a produção de radicais livres [24].

Segundo Garavello [25], a irradiação com ultra-som estacionário pode promover um aumento de temperatura nos tecidos irradiados revelando, em resultado por microscopia, necrose na epiderme, derme, tecido subcutâneo e no músculo esquelético com conseqüente formação de ondas estacionárias. Haar *et al.* [26] demonstraram que o fluxo sanguíneo pode apresentar estase celular, se o vaso estiver exposto a ondas estacionárias. Além disso, células fixas como as endoteliais, que revestem o lado luminal dos vasos sanguíneos e também os eritrócitos, podem ser lesadas

e, até mesmo, destruídas devido à formação de ondas estacionárias.

Apesar da intensidade de 0,4 W/cm² selecionada, por ser a mais indicada nessa fase do processo inflamatório [9,13], e por não provocar a estase celular sanguínea [23], os resultados apresentados sugerem que a aplicação do ultra-som estacionário pode ter levado à formação de dois fenômenos: a cavitação transiente e a formação de ondas estacionárias com contribuição para o aumento do edema da pata dos grupos tratados com o ultra-som.

Clinicamente, as intensidades baixas do ultra-som são as mais indicadas para evidenciar os efeitos terapêuticos desejados, já que intensidades mais altas podem ser lesivas [30]. Um fato a ser considerado é que, em experimentos realizados com baixa intensidade, o ultra-som mostrou não possuir efeitos antiinflamatórios. Pereira *et al.* [7] avaliaram a evolução do edema de pata, em ratos tratados através do ultra-som terapêutico contínuo com intensidade de 0,2 W/cm² apreciado ao tratamento farmacológico (indometacina). Os autores observaram que o ultra-som não foi capaz de reduzir o edema das patas posteriores dos ratos artríticos, mas a associação do ultra-som com a indometacina foi capaz de inibir o edema.

Esses resultados coincidem com os resultados apresentados por Goddard *et al.* [16], que submeteram recipientes contendo *Mycobacterium tuberculosis* ao ultra-som de baixa intensidade, com freqüência de 1,5 MHz e com antiinflamatório não esteroide fluerbiprofem, do 0 ao 4º dia. Os autores demonstraram que não houve diferença significativa na qualidade e na quantidade do infiltrado inflamatório entre o grupo tratado com o ultra-som e o grupo controle, porém, houve diferença significativa entre o grupo tratado com fluerbiprofem e o controle.

Esses estudos corroboram com os resultados apresentados, reforçando o que a literatura relata, de que os efeitos do ultra-som terapêutico em processos crônicos ainda permanecem obscuros. Neste sentido, fica evidente a necessidade de mais investigações para determinar a intensidade terapêutica e os parâmetros físicos mais adequados para utilização do ultra-som terapêutico em AR experimental.

A literatura também é conflitante, quando são estudados os efeitos do ultra-som terapêutico em processos inflamatórios crônicos em humanos. Falconer *et al.* [15] pesquisaram o efeito do ultra-som na osteoartrite de joelho em 34 pacientes, sendo que os indivíduos foram tratados com ultra-som contínuo, com intensidade máxima tolerada de até 2,5 W/cm² e concluíram que não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo tratado com ultra-som e o grupo controle. Também foi analisado que o ultra-som foi efetivo na melhora da dor e amplitude de movimento das disfunções inflamatórias agudas, fato não observado nas disfunções inflamatórias crônicas [14].

Um fato a se destacar é que diversos estudos mostram que o ultra-som terapêutico não possui benefícios em humanos, com osteoartrite de joelho, mas a maioria dos estudos encontrados não possui metodologia confiável [27,28,29]. Existem poucas evidências que o ultra-som terapêutico seria mais eficaz do que placebo para aliviar dor ou tratar lesões dos tecidos músculo-esqueléticos ou outros [27,18].

Considerações devem ser feitas quanto à escolha da técnica de acoplamento. Neste estudo, a técnica sub-aquática foi utilizada, entretanto, poderia ser utilizada a técnica de contato direto do ultra-som com a área insonada, utilizando gel tópico como acoplador, tendo em vista a diminuição da reflexão das ondas sonoras, direcionando as ondas mecânicas somente no local desejado, possibilitando, assim, maior efetividade do ultra-som [7].

A efetividade do ultra-som no processo inflamatório crônico é ainda controversa e existem poucos trabalhos experimentais que observaram o seu efeito em relação a esses processos. Apesar disso, o ultra-som é muito utilizado na prática clínica com resultados positivos. Portanto, pesquisas alterando a dosimetria e os parâmetros físicos do ultra-som terapêutico devem ser incentivados para estudos comparativos, já que, segundo Ferrari [30], o objetivo principal da utilização das ondas ultra-sônicas tem sido estabelecer limiares abaixo dos quais não ocorram efeitos lesivos.

Conclusão

Os resultados sugerem que as propriedades antiinflamatórias da indometacina foram capazes de inibir o edema de pata dos ratos artríticos, e que a intensidade do ultra-som utilizada foi lesiva aos tecidos, promovendo aumento do edema.

Referências

1. Kazis LE, Anderson JJ. Health status as a predictor mortality in rheumatoid arthritis: a five years of disease. *J Reumatol* 1990;17(5):609-13.
2. Laurindo IM, Pinheiro GR, Ximenes A, Bertolo M. Consenso brasileiro para diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2002;42(6):355-61.
3. Gardner DL. Adjuvant arthritis. In: *Pathology of the connective tissue diseases*. London: Edward Arnold; 1965. p. 354-8.
4. Newbould BB. Chemotherapy of arthritis induced in rats by mycobacterial adjuvant. *Br J Pharmacol* 1963;21:127-36.
5. Pearson CM, Wood FD. Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. VII – Pathologic details of the arthritis and spondylitis. *Am J Pathol* 1963;42:73-95.
6. Basford JR. Physical Agents. In: DeLisa JA, Gans BM, editors. *Rehabilitation medicine: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.483–503.
7. Pereira LSM, Francisch JN, Silva FMP, Santos AMC, Tiradentes K, Carmo SC. Os efeitos do ultra-som na hiperalgesia e no edema de ratos artríticos. *Rev Fisioter Univ São Paulo* 1998;2:83-96.
8. Dyson M. Mechanisms involved in therapeutic ultrasound. *Physiotherapy* 1982;79(3):116-20.
9. Dyson M. Non-thermal cellular effects of ultrasound. *Br J Cancer* 1987;45:9165-75.
10. Dyson M, Suckling J. Stimulation of tissue repair by ultrasound: a survey of the mechanism involved. *Physiotherapy* 1978;64(4):105-8.
11. Pospisilová J. Effect of ultrasound on collagen synthesis and deposition in experimental granuloma tissue. Possibilities of clinical use of ultrasound in healing disorders. *Acta Chir Plast* 1976;18:176-83.
12. Roche C, West J. A controlled trial investigating the effect of ultrasound on venous ulcers referred from general practitioners. *Physiotherapy* 1984;70:475-7.
13. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on the healing of full-thickness excised skin lesion. *Ultrasonics* 1990;28:175-80.
14. Falconer J, Hayes KW, Chang RW. Therapeutic ultrasound in the treatment of musculoskeletal conditions. *Arthritis Care Res* 1990;3(2):85-91.
15. Falconer, J. Effect of ultrasound on mobility in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Care Res* 1992;5(1):29-35.
16. Goddard H, Revell PA, Cason J, Gallagher S, Currey HLF. Ultrasound has no anti-inflammatory effect. *Ann Rheum Dis* 1983;38:582-4.
17. Gam AN, Johannsen NF. Ultrasound therapy in musculoskeletal disorders: a meta-analysis. *Pain* 1995;63(1):85-91.
18. Robertson VJ, Baker KG. A review of therapeutic ultrasound: effectiveness studies. *Physiotherapy* 2001;81:1339–50.
19. De-Lacerda, CAM. Manual de quantificação morfológica: morfometria, alometria, estereologia. 2a ed. Rio de Janeiro: Cebio; 1994.p.5-8.
20. Weibel ER. *Stereological Methods. Practical methods for biological morphometry*. London: Academic Press; 1979.
21. Furst DE, Paulus HE. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Maccarty DJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. London: Lea & Febiger; 1993. v. 1. p.597-602.
22. Insel PA. Fármacos analgésicos-antipiréticos e antiinflamatórios e drogas empregadas no tratamento da gota. In: Maccarty DJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. Rio de Janeiro: Lea & Febiger; 1999. p.450-80.
23. Dyson M, Pond JB, Woodward J, 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* 1974;1:133-48.
24. Maxwell L. Therapeutic ultrasound: its effects on the cellular and molecular mechanism of inflammation and repair. *Physiotherapy* 1992;78:421-6.

25. Garavello I. Medida da variação de temperatura por termografia em tecidos ósseos e muscular e em placa metálica implantada, após irradiação ultra-sônica terapêutica. Estudo experimental em coelhos. [Dissertação de Mestrado]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 1992.
26. Haar GR, Daniels S. Evidence for ultrasonically induced cavitation in vivo. *Phys Med Biol* 1981;26:1145.
27. Casimiro L, Brosseau L, Robinson V, Milne S, Judd M, Wells G, et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:37-47.
28. Geoffrey R, Harris M, Jeffrey LS. Managing musculoskeletal complaints with rehabilitation therapy: summary of the Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on musculoskeletal rehabilitation interventions. *J Fam Pract* 2002;51(12):1042-6.
29. Welch V, Brosseau L, Peterson J, Shea B, Tugwell P, Wells G. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:31-4.
30. Ferrari AL. Estudos dos mecanismos de cavitação em meio biológico. [Dissertação]. São Carlos (SP): Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 1987. ■