

# Indução de tendinopatia aguda em ratos Wistar: modelo experimental

*Acute tendinopathy induction in Wistar rats: an experimental model*

Micheline Ozana da Silva<sup>[a]</sup>, Marcela Bueno Martins da Costa<sup>[b]</sup>, Andréa Pacheco Batista Borges<sup>[c]</sup>, Raul Felipe Dornas<sup>[d]</sup>, José do Carmo Lopes Moreira<sup>[e]</sup>, Maria Verônica de Souza<sup>[f]</sup>

<sup>[a]</sup> Fisioterapeuta, mestranda em Medicina Veterinária, bolsista – Capes, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG - Brasil, e-mail: micheline.silva@ufv.br

<sup>[b]</sup> Aluna de Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG - Brasil, e-mail: marcela.martins@ufv.br

<sup>[c]</sup> Médica veterinária, Doutora em Ciência Animal, professora associada da Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG - Brasil, e-mail: andrea@ufv.br

<sup>[d]</sup> Médico veterinário, mestrando em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG - Brasil, e-mail: raul\_mvvet@yahoo.com.br

<sup>[e]</sup> Médico, Mestre em Patologia Clínica, Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG - Brasil, e-mail: tmjc@terra.com.br

<sup>[f]</sup> Médica veterinária, Doutora em Medicina Veterinária, professora associada da Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG - Brasil, e-mail: msouza@ufv.br, msouzavet@gmail.com

## Resumo

O objetivo desse estudo foi apresentar e avaliar um novo modelo de indução experimental de tendinopatia do tendão calcâneo comum de ratos. Para isso foram utilizados oito ratos machos da linhagem Wistar, com quatro meses de idade, pesando  $345,5 \pm 45,74$  g. A lesão foi realizada de forma aleatória em um dos tendões, e o membro contralateral foi utilizado como controle. Posteriormente à tricotomia e antisepsia local, os animais foram anestesiados com isoflurano. Após exposição do tendão, foi realizada compressão transversal durante 10s com pinça *Halstead*, que foi seguida por dez escarificações das fibras do tendão, em sentido próximo-distal, utilizando lâmina de bisturi. Os ratos foram submetidos à eutanásia com tiopental sódico (100 mg/kg, via intraperitoneal). Em quatro animais, a eutanásia foi realizada 12h após o procedimento cirúrgico, e em outros quatro após 24h. Na sequência foram obtidos fragmentos de ambos os tendões que foram processados e corados com hematoxilina-eosina para histopatologia. Diferentemente dos membros utilizados como controle, a avaliação microscópica realizada nos dois momentos analisados revelou perda do paralelismo e da organização das fibras colágenas, intenso infiltrado de neutrófilos, espessamento do endotélio vascular e presença de hemácias e fibrina. As amostras obtidas 24h apresentaram maior quantidade de neutrófilos degenerados. O método de indução de tendinopatia descrito no presente estudo foi eficiente em promover a lesão aguda em ratos. Esse projeto foi aprovado por Comissão de Ética.

**Palavras-chave:** Tendão de Aquiles. Lesão. Roedores.



## Abstract

*The objective of this study was to present and evaluate a new model of experimental induction of tendinopathy in Achilles tendon of rats. Thus, it was used eight 4-month-old Wistar male rats, weighting  $345.5 \pm 45.74$  g. Lesions were randomly performed in one of the tendons, and the contralateral limb was used as control. After local trichotomy and antisepsis, the animals were anesthetized with isoflurane. Following tendon exposure, a transversal compression was done using a Halsted forceps during 10 seconds, followed by 10 proximal-distal ward scarifications of the tendon fibers, using a scalpel blade. The rats were submitted to euthanasia with sodium thiopental (100 mg/kg, intraperitoneal injection). Euthanasia was carried out in four animals 12 hours after the surgical procedure, while the others were euthanized after 24 hours. Then, fragments of both tendons were obtained, processed and stained with hematoxylin-eosin (HE) for histopathological analysis. Differently from the limbs used as a control, the microscopic evaluation of the injured tendons after the two periods analyzed revealed loss of parallelism and organization of the collagen fibers, intense infiltrate of neutrophils, thickness of the vascular endothelium, and presence of erythrocytes and fibrin. The samples obtained after 24 hours presented a greater number of degenerated neutrophils. The method of induced tendinopathy described in this study was efficient in promoting acute lesion in rats. The Ethics Committee approved this project.*

**Keywords:** Achilles tendon. Lesion. Rodents.

## Introdução

O termo *tendinite* era frequentemente utilizado para as alterações tendíneas, indicando a presença de processo inflamatório (ALFREDSON, 2003; MAFFULLI et al., 2003). Entretanto, enquanto uma pesquisa revelou a coexistência de quadro inflamatório e alterações degenerativas (ALFREDSON et al., 2000), outras demonstraram pouco ou nenhum processo inflamatório (LJUNG; FORSGREN; FRIDEN, 1999; SOSLOWSKY et al., 2000). Adicionalmente, estudos histopatológicos também revelaram degeneração, de forma que a terminologia *tendinopatia* passou a ser utilizada por pesquisadores para definir diversas condições dolorosas que afetam os tendões (tendinites, tendinoses), e que são acompanhadas por dor, edema e redução da função (ALFREDSON, 2003; MAFFULLI; WONG; ALMEKINDERS, 2003; WANG, 2006). O termo *tendinopatia* deve ser utilizado para descrever lesões que afetam os tendões (LAKE; ANSORGE; SOSLOWSKY, 2008) e que se caracteriza pela presença de inflamação e degeneração tecidual, estando normalmente associada à sobrecarga mecânica e a movimentos repetitivos (CHO et al., 2011; DIRKS; WARDEN, 2011).

A tendinopatia acomete tanto indivíduos fisicamente ativos quanto sedentários (WEARING

et al., 2011), e pode estar relacionada à diversos fatores intrínsecos e extrínsecos ao tendão (RILEY, 2004; REES; WILSON; WOLMAN, 2006) como idade, genética, suprimento vascular, adaptação do tendão a cargas mecânicas e, inclusive, a utilização de fármacos (FU et al., 2010; ABATE et al., 2013) como os corticosteroides (VAN DER LINDEN et al., 2003) e antibióticos (CHHAJED et al., 2002).

Os modelos animais utilizados experimentalmente para subsidiar a compreensão da tendinopatia nos humanos, devem permitir a reprodução de lesões que podem ser observadas, diagnosticadas e tratadas por um período determinado de tempo (LAKE; ANSORGE; SOSLOWSKY, 2008). Esses modelos possuem como finalidade estudar a resposta do tendão a vários fatores etiológicos (NEVIASER; ANDARAWIS-PURI; FLATOW, 2012), determinar a eficácia de procedimentos clínicos ou cirúrgicos (JAMES et al., 2008), assim como o desenvolvimento de novas terapias (CHO et al., 2011).

Para ser considerado como um modelo experimental para tendinopatia, o animal necessita reproduzir características clínicas, funcionais e histopatológicas da afecção em seres humanos (LUI et al., 2011). Os ratos são considerados excelentes modelos graças à semelhança anatômica e fisiológica com a espécie humana (WARDEN, 2007; LUI

et al., 2011). Existem vários métodos de indução de tendinopatia em ratos, sendo o procedimento cirúrgico por tenotomia (LARAIA et al., 2012; BARBOSA et al., 2013) ou tenectomia (ELIASSON; ANDERSSON; ASPENBERG, 2012) e a administração de colágeno (MARSOLAIS; CÔTÉ; FRENETTE, 2001; PIRES et al., 2011) os mais utilizados. Compreensão em guilhotina (SALATE et al., 2005; JOENSEN et al., 2012), esmagamento com pinça (CARVALHO et al., 2006), trauma com carga (FILLIPIN et al., 2005), estimulação elétrica (CHO et al., 2011), sobrecarga mecânica com exercício (GLAZEBROOK et al., 2008) e o uso de substâncias como citocinas, antibióticos e prostaglandinas, também são mencionados (LUI et al., 2011).

O método ideal para indução de lesão tendínea deve ser eficiente e ter a sua eficácia comprovada. O objetivo desse estudo foi avaliar um novo modelo de indução de tendinopatia no tendão calcâneo comum de ratos, utilizando a análise histopatológica como a forma de comprovação da lesão.

## Materiais e métodos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Veterinária (DVT) da Universidade Federal de Viçosa (UFV) (Processo 108/2011). Os procedimentos foram realizados de acordo com as Normas de Conduta para o uso de animais no ensino, pesquisa e extensão do DVT/UFV.

Foram incluídos no estudo oito ratos machos da linhagem Wistar, com quatro meses de idade, pesando  $345,5 \pm 45,74$  g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Viçosa. Uma semana antes de iniciar o experimento propriamente dito, os animais foram alojados em gaioleiros individuais, para se adaptarem às condições de temperatura (aproximadamente  $26^{\circ}\text{C}$ ), e aos fotoperíodos de 12h diárias. Os ratos foram alimentados com ração industrial própria para ratos<sup>1</sup> e receberam água *ad libitum*.

Todos os animais foram submetidos à tendinopatia induzida cirurgicamente em um dos membros pélvicos. A escolha foi aleatória e o membro

contralateral foi utilizado como controle. Após tricotomia da região a ser lesionada, os animais foram colocados em câmara de indução anestésica, com isoflurano a  $5\%^{2}$  com 2 L de oxigênio por um período de aproximadamente dois minutos. Em seguida, foram retirados da câmara e posicionados na mesa cirúrgica, onde receberam durante todo o procedimento cirúrgico isoflurano a uma menor concentração (3%), associado a 1,5 L de oxigênio. Os ratos foram posicionados em decúbito ventral, sendo então realizada incisão cutânea de aproximadamente 1,5 cm na região plantar da tibia (BRING et al., 2007). Na sequência foi realizada divulsão romba do tecido subcutâneo e exposição do tendão (Figura 1a).

A tendinopatia foi realizada no ponto médio situado entre a junção miotendínea e a inserção do tendão calcâneo comum no osso calcâneo, mediante o uso de compressão transversal (Figura 1b), durante 10s com pinça Halstead na segunda cremalheira, assim como dez escarificações (Figura 1c) no sentido próximo-distal, utilizando lâmina de bisturi n. 11 (BARBOSA et al., 2013). A pele foi aproximada em padrão de sutura de Wolf, com fio de náilon 3-0<sup>3</sup>. Ainda sob efeito anestésico, foi administrada dose única de enrofloxacin<sup>4</sup>, na dose de 40 mg/kg, por via intramuscular, assim como de morfina<sup>5</sup>, na dose de 3 mg/kg, por via subcutânea, a cada 6h, por um período máximo de 12h. Após cirurgia, os ratos foram acomodados em local aquecido, onde permaneceram até completa recuperação do procedimento anestésico, o que ocorreu no máximo em sete minutos.

A comprovação da lesão foi realizada mediante avaliação histopatológica dos tendões. Para tanto, quatro ratos foram eutanasiados com tiopental sódico<sup>6</sup>, por via intraperitoneal, na dose de 100 mg/kg, 12h após indução da lesão, e os outros quatro ratos, após 24h. As amostras do tendão obtidas desde a junção miotendínea até a inserção no osso calcâneo foram fixadas em formol neutro e tampoadas com fosfato a 10%, e processadas pela técnica rotineira de inclusão em parafina. As seções histológicas de 4  $\mu\text{m}$  foram coradas pelas técnicas de hematoxilina-eosina (HE) (LUNA, 1968).

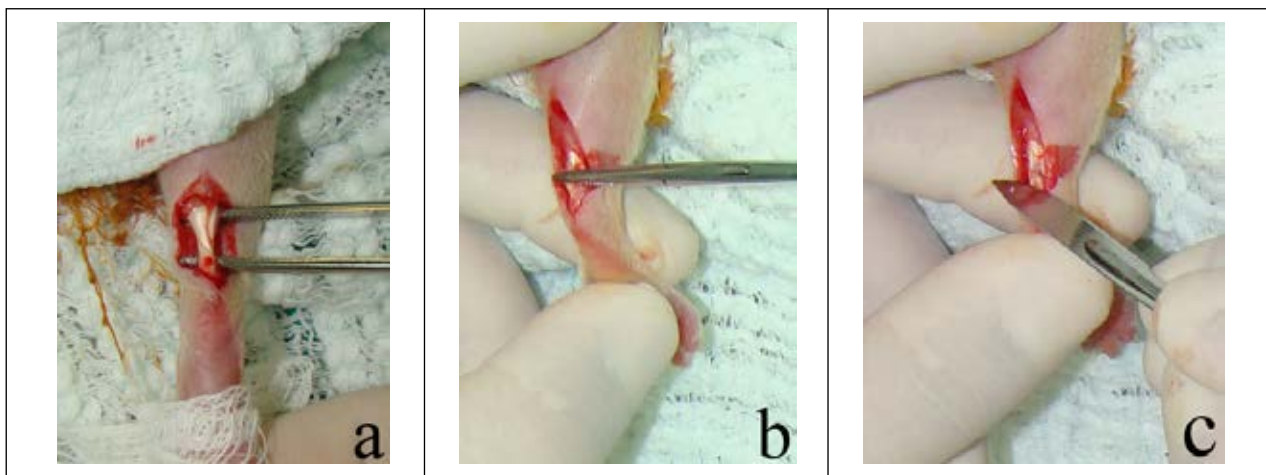
<sup>1</sup> VETCOM, Comercial Agroveterinária Ltda, Belo Horizonte, MG.

<sup>2</sup> Isoflurano, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

<sup>3</sup> Shalon Fios Cirúrgicos Ltda, São Luiz de Montes Belos, GO.

<sup>4</sup> Enrofloxacin®, Laboratórios Vencofarma do Brasil Ltda. Londrina, PR.

<sup>5</sup> Dimorl®, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.



**Figura 1** - Ratos Wistar, machos, quatro meses de idade; procedimento cirúrgico em tendão

Nota: (a) exposição do tendão calcaneal comum; (b) compressão transversal com pinça Halstead e (c) escarificações com lâmina de bisturi.

Fonte: Dados da pesquisa.

Os achados microscópicos foram analisados por três avaliadores sem o prévio conhecimento aos quais grupos pertenciam as amostras. Foram verificados o grau de sangramento do tendão, mediante a presença de hemácias, a existência de vasodilatação, edema, fibrina e leucócitos, aumento do número de capilares, assim como a desorganização das fibras colágenas (ORHAN et al., 2004; CARVALHO et al., 2006; ELIASSON; ANDERSSON; ASPENBERG, 2012). Cada variável histológica foi classificada como ausente (0), discreta (1), moderada (2), moderada a intensa (3) e intensa (4) (modificado a partir de Orhan et al. (2004)).

## Resultados

O período de tempo compreendido desde o início da indução anestésica até a aplicação do antibiótico e opióide variou de 15 a 20 minutos. Não ocorreu nenhuma complicação cirúrgica durante os procedimentos. Durante a obtenção das amostras para histopatologia foi observado que os tendões submetidos à indução da lesão apresentaram discreto edema quando comparado com o contralateral.

O exame histológico dos tendões utilizados como controle revelou organização e paralelismo das fibras colágenas, com fibrócitos dispersos e ausência de células inflamatórias. Os tendões submetidos à

tendinopatia apresentaram alterações morfológicas características da fase inflamatória da tendinopatia aguda, com perda do paralelismo e moderada a intensa desorganização das fibras colágenas, intenso infiltrado de neutrófilos (Figura 2a), espessamento do endotélio vascular, com discreto aumento no número de capilares, discreta a moderada presença de hemácias e fibrina, assim como edema e vasodilatação em grau moderado ou de moderado a intenso. As amostras obtidas 24h após cirurgia apresentaram maior quantidade de neutrófilos degenerados (Figura 2b), além de discreto infiltrado de células mononucleares, particularmente macrófagos. Por outro lado, mostraram menor quantidade de edema e vasodilatação quando comparadas com as obtidas com 12h. A Tabela 1 apresenta os escores verificados para cada característica histopatológica avaliada em cada um desses tempos.

## Discussão

Apesar de já existir pesquisas utilizando ratos como modelo experimental de tendinopatia para humanos, são raras as que confirmaram a fase aguda da lesão. Normalmente, os experimentos enfatizam a resposta ao tratamento realizado, não discutindo a eficácia do procedimento de indução utilizado.

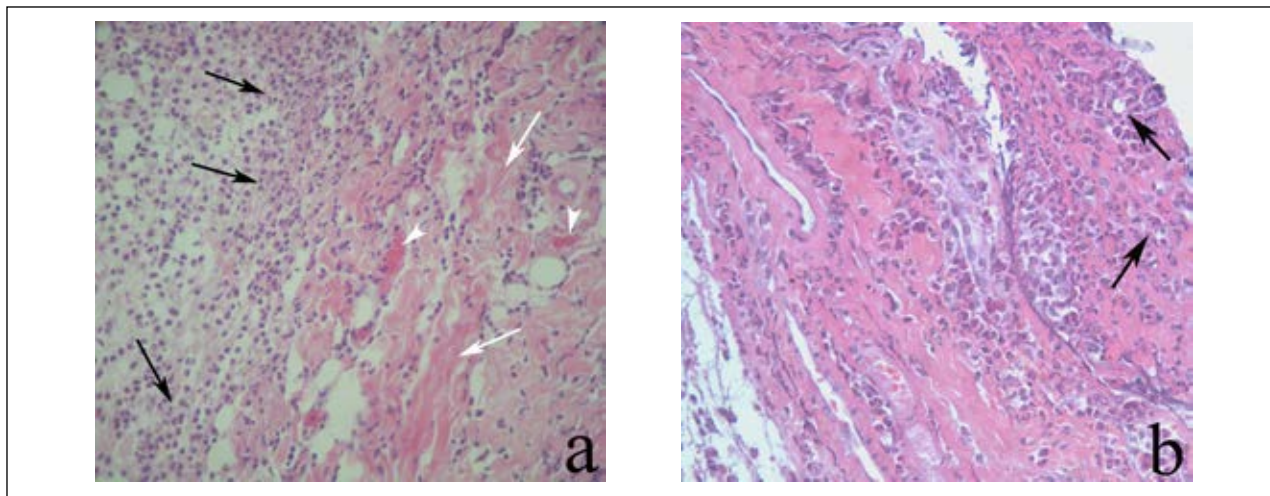
<sup>6</sup> Tiopental Sódico®, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

**Tabela 1** - Escores obtidos durante avaliação das características histopatológicas nas amostras de tendão analisadas 12h e 24h após indução cirúrgica de tendinopatia

Características histopatológicas	12h	24h
Hemácias	1	2
Vasodilatação	3	2
Edema	3	2
Aumento dos capilares	1	1
Leucócitos	4	4*
Fibrina	1	2
Desorganização das fibras colágenas	3	3

Legenda: \* maior quantidade de neutrófilos degenerados.

Fonte: Dados da pesquisa.



**Figura 2** – Ratos Wistar, machos, quatro meses de idade, fotomicrografia do tendão submetido à tendinopatia, histopatologia  
Legenda: (a) intenso infiltrado inflamatório do tipo neutrofílico (setas pretas), vasos dilatados, repletos de hemácias (cabeças de setas), e colágeno desorganizado (setas brancas) em amostra avaliada 12 h; (b) área com neutrófilos degenerados (setas pretas) 24h após indução da lesão.

Nota: Aumento de 400 x (a) e 419 x (b). HE.

Fonte: Dados da pesquisa.

Adicionalmente, os escassos estudos que discutem a eficácia do procedimento de indução foram realizados para identificação de tendinopatia crônica, utilizando sobrecarga mecânica (HUANG; PERRY; SOSLOWSKY, 2004; GLAZEBROOK et al., 2008). Huang, Perry e Soslowsky (2004) avaliaram o efeito da corrida em esteira durante 2, 8 e 16 semanas na lesão do tendão calcâneo comum, secundária a sobrecarga do tendão do músculo supraespinhoso. Entretanto, os autores não comprovaram a eficácia do protocolo utilizado pela avaliação macroscópica, mensuração geométrica e análise biomecânica

realizadas. Por outro lado, Glazebrook et al. (2008) confirmaram a eficácia dessa atividade física sobre o tendão calcâneo comum mediante análises histopatológica e imunoistoquímica. De acordo com os autores, a metodologia foi efetiva, já que foram encontradas alterações consistentes com aquelas descritas para a tendinopatia em seres humanos, como a diminuição da organização das fibras colágenas e o aumento de celularidade.

A confirmação de tendinopatia em um modelo animal deve ser acompanhada de aumento no número de células inflamatórias e de vasos sanguíneos,

assim como desorganização da matriz tendínea (LUI et al., 2011). Como já amplamente mencionado na literatura científica, imediatamente após a ocorrência de uma lesão é iniciada uma cascata de eventos celulares e bioquímicos, objetivando restaurar a função normal do tendão (JAMES et al., 2008), com a migração de plaquetas, hemácias e células inflamatórias, onde será realizada a fagocitose (WANG, 2006; ABATE et al., 2009; ROSENBAUM et al., 2010). Os neutrófilos são as primeiras células a chegar ao local da lesão (BUTTERFIELD; BEST; MERRICK, 2006), o que ocorre nas primeiras 24h (MARSOLAIS; CÔTÉ; FRENETTE, 2001), sendo responsáveis por iniciar o processo de reparação realizado pelos macrófagos (BUTTERFIELD; BEST; MERRICK, 2006).

O modelo de indução apresentado no presente estudo comprovou elevado incremento de neutrófilos nas amostras de tendões coletadas tanto 12h como 24h após o procedimento cirúrgico. A presença de neutrófilos degenerados observados particularmente nos fragmentos obtidos após 24h de indução da tendinopatia sinaliza a ocorrência de necrose liquefativa. Eliasson, Andersson e Aspenberg (2012) também relataram o aumento de hemácias após tendinopatia induzida no tendão calcâneo comum de ratos por tenectomia. Em outros estudos utilizando ratos como modelo experimental mediante a realização de ruptura total ou parcial do tendão calcâneo comum, também foram observados desorganização das fibras colágenas (CHO et al., 2011), aumento das células inflamatórias (FILLIPIN et al., 2005; SALATE et al., 2005; CARVALHO et al., 2006; LARAIA et al., 2012) e de hemácias (LARAIA et al., 2012), assim como neovascularização (FILLIPIN et al., 2005; LARAIA et al., 2012). Todos esses achados relatados nessas pesquisas foram verificados no presente estudo.

A maior quantidade de vasos dilatados e de edema após 12h da indução cirúrgica da tendinopatia revela um processo mais vascular nas primeiras horas após a lesão, enquanto a maior quantidade de fibrina e de neutrófilos degenerados, um processo mais necrosante. A fibrina faz parte do fenômeno de inflamação aguda, e se deve ao aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de plasma e migração de células inflamatórias.

Fillipin et al. (2005) observaram fibrose sete dias após a indução de tendinopatia do tendão

calcâneo comum de ratos, que é uma característica importante na regeneração do tendão. Entretanto, quando em excesso, pode comprometer a sua capacidade funcional. No presente estudo, a fibrose tecidual não foi observada, já que o período de tempo utilizado para detecção da lesão não foi suficiente para a sua formação.

É importante ressaltar que essas pesquisas objetivaram avaliar a eficácia do tratamento e não do procedimento de indução da lesão, que variou desde não invasivo (FILLIPIN et al., 2005; SALATE et al., 2005; CHO et al., 2011) até cirúrgico, por lesão parcial (LARAIA et al., 2012), total (ELIASSON; ANDERSSON; ASPENBERG, 2012), ou apenas por esmagamento do tendão (CARVALHO et al., 2006). No presente estudo foi realizada lesão por compressão e escarificação sendo, portanto, inédito. Tendo em vista que a lesão cirúrgica pode ser considerada como mais eficaz na indução de tendinopatia aguda, e pelo fato de a casuística em humanos ser frequentemente associada a efeitos repetitivos, a idealização de um modelo cirúrgico comprovadamente eficiente e que não acarrete lesão tendínea demasiadamente grave é desejável para estudo da afecção.

## Conclusão

O modelo de indução cirúrgica do tendão calcâneo comum de ratos Wistar por compressão transversal seguida por escarificações é comprovadamente eficiente em ocasionar tendinopatia aguda, já que resulta em alterações histopatológicas compatíveis com a fase inflamatória da afecção.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a Capes pela concessão da bolsa de mestrado a primeira autora, assim como ao CNPq pelo suporte financeiro.

## Referências

ABATE, M. et al. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration?. *Arthritis Research & Therapy*, v. 11, n. 3, p. 1-15, 2009. doi:10.1186/ar2723.

- ABATE, M. et al. Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. **Rheumatology**, v. 52, n. 4, p. 599-608, 2013. doi:10.1093/rheumatology/kes395.
- ALFREDSON, H. Chronic midportion Achilles tendinopathy: an update on research and treatment. **Clinics in Sports Medicine**, v. 22, n. 4, p. 727-741, 2003. PMID:14560544.
- ALFREDSON, H. et al. *In vivo* investigation of ECRB tendons with microdialysis technique - no signs of inflammation but high amounts of glutamate in tennis elbow. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, v. 71, n. 5, p. 475-479, 2000. PMID:11186404.
- BARBOSA, D. et al. Low-level laser therapy combined with platelet-rich plasma on the healing calcaneal tendon: a histological study in a rat model. **Lasers in Medical Science**, London, jan. 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10103-012-1241-x>>. Acesso em: 15jan.2013. doi:10.1007/s10103-012-1241-x.
- BRING, D. K. I. et al. Physical activity modulates nerve plasticity and stimulates repair after Achilles tendon rupture. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 25, n. 2, p. 164-172, 2007. doi:10.1002/jor.20257.
- BUTTERFIELD, T. A.; BEST, T. M.; MERRICK, M. A. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. **Journal of Athletic Training**, v. 41, n. 4, p. 457-465, 2006. PMID:17273473.
- CARVALHO, P. T. C. et al. Histological study of tendon healing in malnourished Wistar rats treated with ultrasound therapy. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 21, suppl. 4, p. 13-17, 2006. doi:10.1590/S0102-86502006001000004.
- CHHAJED, P. N. et al. Achilles tendon disease in lung transplant recipients: association with ciprofloxacin. **The European Respiratory Journal**, v. 19, n. 3, p. 469-471, 2002. PMID:11936524.
- CHO, N. S. et al. Tendinosis-like histologic and molecular changes of the Achilles tendon to repetitive stress. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 469, n. 11, p. 3172-3180, 2011. doi:10.1007/s11999-011-2000-1.
- DIRKS, R. C.; WARDEN, S. J. Models for the study of tendinopathy. **Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions**, v. 11, n. 2, p. 141-149, 2011. PMID:21625051.
- ELIASSON, P.; ANDERSSON, T.; ASPENBERG, P. Achilles tendon healing in rats is improved by intermittent mechanical loading during the inflammatory phase. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 30, n. 2, p. 274-279, 2012. doi:10.1002/jor.21511.
- FILLIPIN, L. I. et al. Low-level laser therapy (LLLT) prevents oxidative stress and reduces fibrosis in rat traumatized Achilles tendon. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 37, n. 4, p. 293-300, 2005. PMID:16196040.
- FU, S. C. et al. Deciphering the pathogenesis of tendinopathy: a three-stages process. **Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology**, v. 2, n. 30, p. 1-12, 2010. doi:10.1186/1758-2555-2-30.
- GLAZEBROOK, M. A. et al. Histological analysis of Achilles tendons in an overuse rat model. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 26, n. 6, p. 840-846, 2008. doi:10.1002/jor.20546.
- HUANG, T. F.; PERRY, S. M.; SOSLOWSKY, L. J. The effect of overuse activity on Achilles tendon in a animal model: a biomechanical study. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 32, n. 3, p. 336-341, 2004. PMID:15095808.
- JAMES, R. et al. Tendon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. Review. **The Journal of Hand Surgery**, v. 33, n. 1, p. 102-112, 2008. doi:10.1016/j.jhssa.2007.09.007.
- JOENSEN, J. et al. An experimental study of low-level laser therapy in rat Achilles tendon injury. **Lasers in Medical Science**, v. 27, n. 1 p. 103-111, 2012. doi:10.1007/s10103-011-0925-y.
- LAKE, S. P.; ANSORGE, H. L.; SOSLOWSKY, L. J. Animal models of tendinopathy. **Disability and Rehabilitation**, v. 30, n. 20-22, p. 1530-1541, 2008. doi:10.1080/09638280701785460.
- LARAIA, E. M. S. et al. Effect of low-level laser therapy (660 nm) on acute inflammation induced by tenotomy of Achilles tendon in rats. **Photochemistry and Photobiology**, v. 88, n. 6, p. 1546-1550, 2012. doi:10.1111/j.1751-1097.2012.01179.x.
- LJUNG, B. O.; FORSGREN, S.; FRIDEN, J. Sympathetic and sensory innervations are heterogeneously distributed in relation to the blood vessels at the extensor carpi radialis brevis muscle origin of man. **Cells, Tissues, Organs**, v. 165, n. 1, p. 45-54, 1999. PMID:10460973.

- LUI, P. P. et al. What are the validated animal models for tendinopathy?. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 21, n. 1, p. 3-17, 2011. doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01164.x.
- LUNA, G. L. **Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology**. 3. ed. New York: McGraw-Hill, 1968.
- MAFFULLI, N.; WONG, J.; ALMEKINDERS, L. C. Types and epidemiology of tendinopathy. **Clinics in Sports Medicine**. v. 22, n. 4, p. 675-692, 2003. PMID:14560540.
- MARSOLAIS, D.; CÔTÉ, C. H.; FRENETTE, J. Neutrophils and macrophages accumulate sequentially following Achilles tendon injury. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 19, n. 6, p. 1203-1209, 2001. PMID:11781025.
- NEVIASER, A.; ANDARAWIS-PURI, N.; FLATOW, E. Basic mechanisms of tendon fatigue damage. **Journal of Shoulder and Elbow Surgery**, v. 21, n. 2, p. 158-163, 2012. doi:10.1016/j.jse.2011.11.014.
- ORHAN, Z. et al. The effect of extracorporeal shock waves on a rat model of injury to tendo Achillis: a histological and biomechanical study. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 86, n. 4, p. 613-618, 2004. PMID:15174564.
- PIRES, D. et al. Low-level laser therapy (LLLT; 780 nm) acts differently on mRNA expression of anti- and pro-inflammatory mediators in an experimental model of collagenase-induced tendinitis in rat. **Lasers in Medical Science**, v. 26, n. 1, p. 85-94, 2011. doi:10.1007/s10103-010-0811-z.
- RESS, J. D.; WILSON, A. M.; WOLMAN, R. L. Current concepts in the management of the disorders. **Rheumatology**, v. 45, n. 5, p. 508-521, 2006. doi:10.1093/rheumatology/ kel046.
- RILEY, G. The pathogenesis of tendinopathy. A molecular perspective. Review. **Rheumatology**, v. 43, n. 2, p. 131-142, 2004. doi:10.1093/rheumatology/keg448.
- ROSENBAUM, A. J. et al. Histologic stages of healing correlate with restoration of tensile strength in a model of experimental tendon repair. **HSS Journal: The Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery**, v. 6, n. 2, p. 164-170, 2010. doi:10.1007/s11420-009-9152-5.
- SALATE, A. C. B. et al. Effect of In-Ga-Al-P Diode laser irradiation on angiogenesis in partial ruptures of Achilles tendon in rats. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 23, n. 5, p. 470-475, 2005. PMID:16262576.
- SOSLOWSKY, L. J. et al. Overuse activity injures the supraspinatus tendon in an animal model: a histologic and biomechanical study. **Journal of Shoulder and Elbow Surgery**, v. 9, n. 2, p. 79-84, 2000. PMID:10810684.
- VAN DER LINDEN, P. D. et al. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use especially in elderly patients taking oral corticosteroids. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 15, p. 1801-1807, 2003. PMID:12912715.
- WANG, J. H. C. Mechanobiology of tendon. **Journal of Biomechanics**, v. 39, n. 9, p. 1563-1582, 2006. PMID:16000201.
- WARDEN, S. J. Animal models for the study of tendinopathy. **British Journal of Sports Medicine**, v. 41, n. 4, p. 232-240, 2007. PMID:17127722.
- WEARING, S. C. et al. The acute response of tendon to loading: implications for rehabilitation. **Journal of Foot and Ankle Research**, v. 4, suppl. 1, p. 13, 2011. doi: 10.1186/1757-1146-4-S1-I13.

Recebido: 28/02/2013

Received: 02/28/2013

Aprovado: 24/07/2013

Approved: 07/24/2013