



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIA E SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Taís Espíndula Brehm

**Tratamento conservador no modelo animal da Síndrome da Dor Complexa Regional  
tipo I: Uma revisão Sistemática**

Araranguá

2022

Taís Espíndula Brehm

**Tratamento conservador no modelo animal da Síndrome da Dor Complexa Regional  
tipo I: Uma revisão Sistemática**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Inácio Barbosa.

Araranguá

2022

Taís Espíndula Brehm

**Tratamento conservador no modelo animal da Síndrome da Dor Complexa Regional  
tipo I: Uma revisão Sistemática**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Alexandre Márcio Marcolino, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Josimari De Santana, Dr.  
Universidade Federal de Sergipe

Prof. João Luiz Quagliotti Durigan, Dr.  
Faculdade UnB Ceilândia

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em ciências da reabilitação.

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof. Rafael Inácio Barbosa, Dr.  
Orientador

Araranguá, 2022.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência. Obrigado por me permitir errar, aprender e crescer.

Aos meus pais deixo um agradecimento especial, por apoiarem e compreenderem o meu isolamento em inúmeras tardes de domingo e por todas as lições de amor, companheirismo, amizade, caridade, dedicação, abnegação e compreensão, além do apoio financeiro para a realização dos meus sonhos.

Aos meus amigos fiéis e aos amigos que fiz durante a pós-graduação, que me suportaram durante os períodos de “surto”, mas que também dividiram os melhores momentos e todas as minhas conquistas ao meu lado. Em especial, gostaria de agradecer ao Liral das Gurias, sem esse grupo de apoio do Whatsapp não seríamos tão motivadas e incentivadas.

À minha amiga Nadine, que tive o prazer de conhecer no mestrado, que mesmo com seus milhões de projetos, disciplinas optativas e grupos de pesquisa, não poupou esforços para me ajudar em todos os momentos e fazer com que a concretização desta dissertação fosse possível.

Ao meu colega Matheus, que esteve comigo desde o início deste projeto de revisão e aguentou firme todos os passos ao meu lado até agora.

Ao Prof. Rafael, pela orientação, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes. Tenho certeza de que não chegaria neste ponto sem o seu apoio.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

## RESUMO

A síndrome da Dor Complexa Regional – Tipo I (SDCR-I) é uma condição clínica multifatorial e pouco compreendida, caracterizada por distúrbios neuropáticos crônicos da dor e de motricidade, com ausência de lesão nervosa periférica. Os sinais e sintomas localizam-se preferencialmente na extremidade do membro acometido e a dor neuropática é considerada o sintoma mais importante, relatada como queimação e associada a disestesia, parestesia, alodínia e hiperalgesia ao frio, além de sinais clínicos de disfunção autonômica referentes a cianose, edema, frio, sudorese e pilificação local. Existem diferentes abordagens terapêuticas e medicamentosas para o tratamento da SDCR-I, e dentre elas, destaca-se o tratamento farmacológico e modalidades fisioterapêuticas. É importante ressaltar que estudos experimentais demonstram que as características que ocorrem em ratos após lesão por isquemia/reperfusão (IR) são semelhantes às descritas em pacientes humanos com SDCR-I. Diante disso, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente as principais formas de tratamento conservador no modelo IR para a SDCR-I. Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicas, incluindo *Embase, Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Lilacs e Scielo*, e na literatura cinzenta (*Google e Google Acadêmico*) de 2011 a 2021. Um total de 854 artigos foram identificados na busca, e 32 seguiram os critérios de inclusão. Dos estudos selecionados, seis estudos realizaram tratamento com modalidades fisioterapêuticas (exercícios em esteira, natação, terapia manual e agentes eletrofísicos através da fotobiomodulação e eletroacupuntura), os demais estudos utilizaram terapia clínica e farmacológica no manejo da SDCR, sendo a categoria de antioxidantes mais abordada. Todos os estudos avaliaram a hiperalgesia mecânica como desfecho primário e apresentaram resultados positivos do tratamento utilizado. Além disso, todos os artigos que foram selecionados para a síntese da revisão foram avaliados pela ferramenta de risco de viés SYRCLE. Dentre os resultados encontrados foi constatado que a maioria dos estudos apresentaram um alto risco de viés de seleção, performance e detecção e um baixo risco de viés para as questões relacionadas a ao viés de atrito, relato e outros. Conclui-se que tanto a reabilitação fisioterapêutica, quanto o tratamento clínico possuem efeitos positivos no tratamento da SDCR-I, no entanto, destaca-se que a terapia medicamentosa foi a modalidade mais utilizada entre os estudos. Apesar dos bons resultados, a maioria dos estudos apresentaram risco de viés na avaliação pela SYRCLE.

**Palavras-chave:** Síndrome da Dor Complexa Regional. Distrofia Simpática Reflexa. Isquemia. Reperfusão. Lesão Por Reperfusão. Ratos. Camundongos.

## ABSTRACT

Complex Regional Pain Syndrome - Type I (CRPS-I) is a multifactorial and poorly understood clinical condition, characterized by chronic neuropathic pain and motor disorders, with the absence of peripheral nerve damage. The signs and symptoms are preferentially located in the extremity of the affected limb and neuropathic pain is considered the most important symptom, reported as burning and associated with dysesthesia, paresthesia, allodynia and hyperalgesia to cold, in addition to clinical signs of autonomic dysfunction related to cyanosis, edema, cold, sweating and local hairiness. There are different therapeutic and drug approaches for the treatment of CRPS-I, and among them, pharmacological treatment and physical therapy modalities stand out. Importantly, experimental studies demonstrate that the characteristics that occur in rats after ischemia/reperfusion (IR) injury are similar to those described in human patients with CRPS-I. Therefore, the objective of this study was to systematically review the main forms of conservative treatment in the IR model for I-CRPS. A bibliographic search was performed in electronic databases, including Embase, Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Lilacs and Scielo, and in the gray literature (Google and Google Scholar) from 2011 to 2021. A total of 854 articles were identified in the search, and 32 met the inclusion criteria. Of the selected studies, six studies performed treatment with physical therapy modalities (treadmill exercises, swimming, manual therapy and electrophysical agents through photobiomodulation and electroacupuncture), the other studies used clinical and pharmacological therapy in the management of CRPS, being the most addressed category of antioxidants. All studies evaluated mechanical hyperalgesia as a primary outcome and showed positive results from the treatment used. In addition, all articles that were selected for the review synthesis were evaluated by the SYRCLE risk of bias tool. Among the results found, it was found that most studies had a high risk of selection, performance and detection bias and a low risk of bias for issues related to attrition bias, reporting and others. It is concluded that both physical therapy rehabilitation and clinical treatment have positive effects in the treatment of CRPS-I, however, it is noteworthy that drug therapy was the most used modality among the studies. Despite the good results, most studies showed risk of bias in the SYRCLE assessment.

**Keywords:** Complex Regional Pain Syndromes. Reflex Sympathetic Dystrophy. Ischemia. Reperfusion. Reperfusion Injury. Rats. Mice.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de busca.....	20
<b>Figura 2.a</b> Pontuação de risco de viés para cada item de risco. Avaliado usando a ferramenta SYRCLE.....	21
<b>Figura 2.b</b> Avaliação de risco de viés de estudos in vivo incluídos.....	22

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Descrição da PICO.....	17
<b>Tabela 2.</b> Classificação dos fármacos utilizados nos estudos incluídos.....	23
<b>Tabela 3.</b> Características dos estudos incluídos in vivo.....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AE	Agentes Eletrofísicos
AINEs	Anti-inflamatórios Não Esteroides
CEUA	Comitê de Ética de Experimentação Animal
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
Cox – 2	Ciclooxigenase-2
ECCR	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado
EA	Eletoacupuntura
FBM	Fotobiomodulação
IR	Isquemia/reperfusão
LED	<i>Light Emitting Diode</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading Terms</i>
Nm	Nanômetros
NMDA	N-metil-d-aspartato
PPGCR	Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
SYRCLE	<i>Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation</i>
SDCR	Síndrome da Dor Complexa Regional
SNC	Sistema Nervoso Central
TENS	Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea
TM	Terapia Manual
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2 CONTEXTUALIZAÇÃO</b>	<b>12</b>
2.1 SÍNDROME DA DOR COMPLEXA REGIONAL (SDCR)	12
2.2 TRATAMENTO	14
2.3 OBJETIVOS	16
2.3.1 Objetivo Geral	16
2.3.2 Objetivos Específicos	16
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>17</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO	17
3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA	17
3.2.1 Critérios para Seleção dos Estudos	18
3.2.2 Seleção dos Estudos	18
3.3 Extração dos Dados	18
3.4 Risco de Viés	19
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>20</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>35</b>
5.1 RISCO DE VIÉS	35
5.2 MODELO ANIMAL	36
5.3 INTERVENÇÃO E RESULTADOS OBTIDOS	37
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO A</b>	<b>48</b>
<b>ANEXO B</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO C</b>	<b>57</b>

## **1 APRESENTAÇÃO**

O presente documento aborda o uso de diferentes abordagens terapêuticas no tratamento da Síndrome da Dor Complexa Regional Tipo I (SDCR) em um modelo animal de isquemia-reperusão (IR) em roedores. O modelo escolhido foi o formato de Dissertação e segue a normativa do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (PPGCR), da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Primeiramente será apresentada a Introdução, na qual é abordada a estrutura do documento. A segunda seção contextualiza a condição clínica e as intervenções terapêuticas abordadas no estudo, além de apresentar os objetivos da pesquisa. Posteriormente, na seção três encontram-se todos os passos metodológicos adotados para execução da seleção dos estudos, tais como estratégia de busca na literatura, critérios de elegibilidade, risco de viés e extração de dados dos artigos selecionados. A seção quatro aponta os resultados obtidos na busca na literatura, bem como os dados analisados. encontrados cita a análise estatística utilizada para tratar os dados. A seção cinco aborda a discussão dos dados encontrados e supracitados nos resultados. Por fim, na seção seis, encontram-se as considerações finais da dissertação.

Além disso, este estudo, por se tratar de uma revisão sistemática, está registrado no International prospective register of systematic reviews (PROSPERO) sob número CRD42021213878, desta forma encontra-se ainda em anexo A o formulário de submissão à PROSPERO com o protocolo completo para realização da presente revisão sistemática. Seguindo o regimento do PPGCR-UFSC, no presente documento a dissertação segue a formatação da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

É importante ressaltar que a ideia inicial do presente trabalho era a realização de um modelo experimental utilizando a terapia de Fotobiomodulação no modelo de IR de pata em roedores, inclusive, esta pesquisa encontra-se aprovada pelo Comitê de Ética de Experimentação Animal da Universidade Federal de Santa Catarina (CEUA/UFSC) conforme consta no anexo B e a autor capacitada para a sua execução, anexo C. No entanto, em decorrência da pandemia da COVID-19 e às restrições impostas pela mesma bem como o impedimento da realização de atividades presenciais de ensino, pesquisa e extensão da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), foi necessário a adequação do presente estudo para uma revisão sistemática acerca dos principais tipos de tratamento do modelo de IR.

## 2 CONTEXTUALIZAÇÃO

### 2.1 SÍNDROME DA DOR COMPLEXA REGIONAL (SDCR)

A Síndrome da Dor Complexa Regional (SDCR) é uma condição de dor primária crônica (GOEBEL et al. 2021), descrita como uma dor que o paciente sente de forma desproporcional ao evento desencadeante (NEUMEISTER; ROMANELLI. 2020) e que está associada a disfunção autonômica, alterações inflamatórias regionais incluindo edema, alterações distróficas da pele, rigidez, comprometimento funcional, ausência de distribuição dermatomal de sintomas e eventual atrofia (SHIM et al. 2019; NEUMEISTER; ROMANELLI. 2020).

A SDCR frequentemente é dividida em dois subtipos, sendo SDCR tipo 1 e SDCR tipo 2, com base na ausência ou presença, respectivamente, de uma lesão nervosa (BRUEHL, 2015). Acredita-se que a SDCR tipo 1 seja causada por trauma com ausência de lesão nervosa, e é muito mais comum que a SDCR tipo 2 (SHIM et al. 2019). Os critérios de diagnósticos para os dois subtipos são idênticos, portanto, a relevância clínica do diagnóstico diferenciado permanece obscura (GOEBEL et al. 2021). Recentemente, um terceiro subtipo de SDCR foi introduzido: “SDCR com remissão de alguns sintomas”, para aqueles indivíduos que anteriormente preenchiam totalmente os critérios diagnósticos, mas que atualmente não apresentam todas as características necessárias para atender os critérios. Os pacientes que nunca preencheram todos os critérios, mas que exibem algumas características da síndrome e que nenhum outro diagnóstico explica melhor o quadro, podem ser classificados como “SDCR-NOS” (GOEBEL et al. 2021).

Bruehl et al. (2016) sugeriram a classificação de mais dois subtipos: SDCR quente ou frio. O subtipo quente é caracterizado pela extremidade quente, edemaciada, com rubor e suor, comum em pacientes com quadro agudo (<6 meses). O subtipo frio apresenta características de extremidade fria, azulada e com menos edema, e é mais comum no quadro persistente da síndrome, onde os mecanismos inflamatórios diminuem substancialmente durante o primeiro ano após a lesão. Em 2021, foram feitas adaptações a taxonomia e definidos novos critérios de diagnóstico da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) para a síndrome. Foi considerado que ainda não existem evidências suficientes para a criação desses dois subtipos entre quente ou frio. No entanto, há consenso de que essas informações devem ser incluídas em pesquisas e relatórios clínicos (GOEBEL et al. 2021).

Os sinais e sintomas da SDCR incluem alodinia, hiperalgesia, mudanças de temperatura da pele, edema, fraqueza muscular, distonia, diminuição da amplitude de movimento e rigidez

articular (SHIM et al. 2019; NEUMEISTER; ROMANELLI. 2020). Inicialmente, a dor é relatada em características de queimação e alta intensidade, que começa no local do trauma, e em seguida, se espalha regionalmente sem seguir uma distribuição nervosa ou de dermatômos. Podem ocorrer crescimento de unhas e pelos, que tendem a diminuir à medida que a doença progride (AVDIC et al. 2015). Frequentemente, gera incapacidade e qualidade de vida reduzida, desencadeando depressão e ansiedade entre os pacientes (DE PRÁ et al., 2019).

Alguns fatores de risco foram identificados: ser do sexo feminino, passar por lesões traumáticas, principalmente traumas de alta energia, fraturas intra-articulares e luxações, além de passar por cirurgia no membro (PETERSEN et al. 2018). Também afeta com maior frequência os membros superiores do que os membros inferiores (MESAROLI et al. 2021).

Em relação a fisiopatologia, ainda não é totalmente compreendida, mas é amplamente aceito que a SDCR é uma combinação de múltiplos fatores que incluem sensibilização do sistema nervoso, disfunção autonômica e alterações inflamatórias, os quais começam a se desenvolver no momento da lesão inicial (SHIM et al. 2019). As alterações no sistema nervoso periférico levam a sensibilização dos nociceptores, impulsionada pela liberação de mediadores pró-inflamatórios, diminuindo o limiar de despolarização e contribuindo para os sintomas de hiperalgesia (BIRKLEIN et al. 2018; SHIM et al. 2019).

A sensibilização do sistema nervoso central (SNC) também tem papel fundamental para o desenvolvimento da SDCR, onde as vias ascendentes de dor tornam-se hiperativas e sensibilizadas e ocorrem mudanças estruturais do SNC (NEUMEISTER; ROMANELLI. 2020). Mediadores como fatores de crescimento, citocinas e neuropeptídeos sensibilizam neurônios de segunda ordem na medula espinhal, contribuindo tanto para a hiperalgesia quanto para a alodinia da pele e de tecidos secundários (BIRKLEIN et al. 2018).

A inflamação exacerbada leva ao edema persistente, vasodilatação, mudanças de temperatura e hiperidrose por meio da liberação de neuropeptídeos (BIRKLEIN et al. 2018). Há evidências, também, de que radicais livres de oxigênio podem estar envolvidos com a patogênese da SDCR (GIERTHMÜHLEN et al., 2014; PATEL et al., 2019). Também é proposto que a relação entre fenômenos de autoinflamação e autoimunidade podem contribuir como base para a síndrome. Ao menos na SDCR tipo 1, onde não há lesão nervosa, a disfunção de neurônios aferentes e fibras simpáticas podem suportar a inflamação e eventos autoimunes (CLARK et al. 2018).

Estudos experimentais demonstram que as características que ocorrem em ratos após lesão por isquemia/reperfusão (IR) são semelhantes às descritas em pacientes humanos com SDCR-I (MILLECAMPS et al., 2008). O modelo de IR que é citado na presente pesquisa foi

descrito primeiramente por (CODERRE et al., 2004), no qual foi produzido colocando um torniquete na articulação do tornozelo dos ratos por três horas e removendo-o para permitir reperusão, desencadeando a SDCR-I. Após a reperusão, os ratos apresentaram hiperemia, edema, hiperalgesia, bem como distúrbios de motricidade. Assim, pesquisas utilizando modelo animal se tornam uma importante ferramenta para a padronização de estratégias de tratamento eficientes para a SDCR.

## 2.2 TRATAMENTO

É recomendado que o tratamento da SDCR tenha uma abordagem multidisciplinar, incluindo medicamentos, fisioterapia e psicológica (SHIM et al. 2019). O objetivo geral do tratamento da SDCR é promover a utilização do membro afetado, minimizar as manifestações clínicas, principalmente o quadro álgico e evitar a cronicidade da doença, promovendo assim, a melhora da funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes (SHIM et al. 2019; LLOYD; DEMPSEY; ROMERO. 2021).

A fisioterapia é frequentemente usada para tratar a SDCR e incorpora uma variedade de abordagens, às vezes usadas isoladamente, mas mais comumente fornecidas em um formato multimodal que inclui terapia manual, agentes eletrofísicos (incluindo estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), fotobiomodulação (FBM) e eletroacupuntura (EA)), massagem e exercícios terapêuticos (WEI et al., 2019; MICHELS, 2020; HERSCHKOWITZ et al., 2018, RODRIGUES et al., 2020).

Recentemente, abordagens de reabilitação específicas também foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar a dor e a função, alterando o processamento cortical específico para a parte do corpo afetada, usando estratégias como terapia de espelho, reajustamento sensorio-motor e treinamento de discriminação sensorial tátil (O'CONNELL et al. 2013, SMART; WAND; O'CONNELL; 2016).

Além da reabilitação através da fisioterapia, uma variedade de intervenções farmacológicas foi descrita para o tratamento da SDCR e, na prática, combinações desses fármacos são comumente utilizadas (SHIM et al. 2019, O'CONNELL et al. 2013). As opções farmacológicas orais podem ser divididas nas seguintes categorias amplas, como fármacos anti-inflamatórios e imunomoduladores, incluindo medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticosteroides, inibidores da ciclooxigenase-2 (Cox - 2), antioxidantes (vitamina C), neuromoduladores (carbamazepina, gabapentina), antidepressivos e ansiolíticos (amitriptilina, doxepina), opióides, antagonistas do N-metil-d-aspartato (NMDA) (cetamina,

dextrometorfano), anti-hipertensivos e antagonistas  $\alpha$  - adrenérgicos (clonidina, fentolamina), bisfosfonatos e calcitonina (BROWN, S., JHONSTON, B., AMARIA, K. 2016, O'CONNELL et al. 2013, PEHORA et al., 2017, SHIM et al. 2019)

Essa ampla gama de tratamentos potenciais incorpora uma infinidade de mecanismos terapêuticos possíveis. As opções farmacológicas administradas por via oral têm como objetivo direcionar e alterar as vias fisiológicas envolvidas na geração de dor, inflamação e atividade simpática anormal (O'CONNELL et al. 2013, GIERTHMHULEN, J., BINDER, A., BARON, R. 2014). Já a terapia física e ocupacional é um componente chave do processo de reabilitação em pacientes com SDCR e é recomendada como tratamento de primeira linha, visto que por causa da dor nas extremidades na SDCR, os pacientes tendem a evitar o uso do membro afetado. Os pacientes também podem desenvolver cinesiofobia e o objetivo da terapia é superar esse medo da dor e permitir que o paciente obtenha o melhor uso funcional do membro (SMART; WAND; O'CONNELL; 2016).

Apesar da literatura trazer uma ampla gama de potenciais tratamentos para a SDCR em modelos de animais, esta é a primeira revisão que realiza a síntese destes dados e a análise dos potenciais efeitos das terapias disponíveis. Acreditamos que a realização de um levantamento das terapias propostas, seus efeitos e até mesmo seus possíveis eventos adversos ajudarão na translação da pesquisa pré-clínica para a pesquisa clínica em pacientes com SDCR, bem como na melhor interpretação de dados metodológicos de estudos experimentais.

## 2.3 OBJETIVOS

### 2.3.1 Objetivo Geral

Identificar as diferentes formas de tratamento clínico e conservador utilizados e seus respectivos efeitos para a SDCR-I em estudos experimentais após o modelo de isquemia-reperusão em roedores.

### 2.3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os tipos de tratamentos conservadores e seus efeitos no modelo de IR de pata em roedores disponíveis na literatura.
- Mensurar a qualidade dos estudos e o risco de viés dos estudos selecionados através da ferramenta SYRCLE.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, sendo realizada uma estratégia de busca sobre quais são os principais tratamentos utilizados e seus respectivos efeitos para a redução dos sintomas com o objetivo de identificar as formas de tratamento utilizadas para a SDCR-I nos modelos animais de isquemia-reperfusão (IR). Essa revisão sistemática seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). O protocolo deste estudo foi previamente cadastrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) em julho de 2021 sob o número de identificação: CRD42021213878.

#### 3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A coleta de dados foi realizada por dois pesquisadores independentes nas bases de dados eletrônicas *EMBASE*, *PubMED*, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library*, *Lilacs* e *Scielo*. A seleção dos descritores foi baseada na estratégia PICO descrita na tabela 1, nas palavras do Medical Subject Heading Terms (MeSH) dicionário, descritores e operadores booleanos. A primeira busca foi realizada no banco de dados PubMed de acordo com as combinações das seguintes palavras: (*complex regional pain syndromes; reflex sympathetic dystrophy; ischemia; reperfusion; reperfusion injury; rats; mice*). A busca nas bases subsequentes teve ajustes de acordo com a necessidade.

**Tabela 1 - Descrição da estratégia PICO.**

<b>Termos para Pesquisa Clínica</b>	<b>Critérios</b>
População	Modelo de isquemia-reperfusão da pata traseira de rato/camundongo
Intervenção	Diferentes tipos de métodos terapêuticos
Controle	Comparação entre diferentes tipos de tratamentos
Resultados	Eficácia de diferentes abordagens terapêuticas na redução dos sintomas de dor pós-isquemia

Fonte: autor

### 3.2.1 Critérios para Seleção dos Estudos

Os critérios de inclusão foram estudos com modelo de isquemia-reperusão com as características experimentais da Síndrome de Dor Regional Complexa; estudo *in vivo* em roedores, publicados nos últimos dez anos e em inglês. Já os critérios de exclusão são listados como: 1) qualquer estudo em humano; 2) não é um estudo *in vivo*; 3) estudos que não utilizaram o modelo de isquemia-reperusão; 4) estudos que não apresentaram nenhuma intervenção; 5) estudos sem grupo controle; 6) estudos sem avaliação relacionada a hiperalgesia, edema, temperatura ou função. 7) nenhum resultado relevante relatado; 8) avaliações não relacionadas aos resultados; 9) Modelos *in vitro* e *in silico*; 10) estudos publicados antes de 2011 ou que não foram publicados em inglês.

### 3.2.2 Seleção dos Estudos

Quanto à seleção dos estudos, dois pesquisadores foram responsáveis em realizá-la de forma independente seguindo todos os critérios de inclusão e exclusão supracitados. Um terceiro revisor avaliou qualquer discordância, se houvesse, entre a seleção dos dois primeiros revisores. Além disso, havia a presença de um auditor supervisionando todas as etapas. Após a primeira busca, todos os estudos duplicados entre as bases de dados foram excluídos e então os artigos foram selecionados para a leitura primária de título e resumo. Em seguida, os artigos selecionados na etapa anterior foram lidos na íntegra pelos dois revisores de forma independente para avaliar e selecionar para a síntese da presente revisão. Por fim, foi realizada uma busca em base de dados cinzenta para garantir a seleção de todos os artigos disponíveis.

### 3.3 Extração dos Dados

A extração de dados dos artigos selecionados foi realizada por dois revisores de forma independente, selecionando informações como tamanho da amostra, espécie/linhagem, idade, sexo e peso do animal, divisão dos grupos de avaliação/intervenção, características do modelo animal, a avaliação bem como os instrumentos utilizados, desfechos primários, desfechos secundários e às conclusões encontradas. Dados básicos de todos os artigos como ano de publicação, autores e base de dados também foram extraídos. Todos os dados foram tabulados em uma planilha eletrônica salva na nuvem.

### 3.4 Risco de Viés

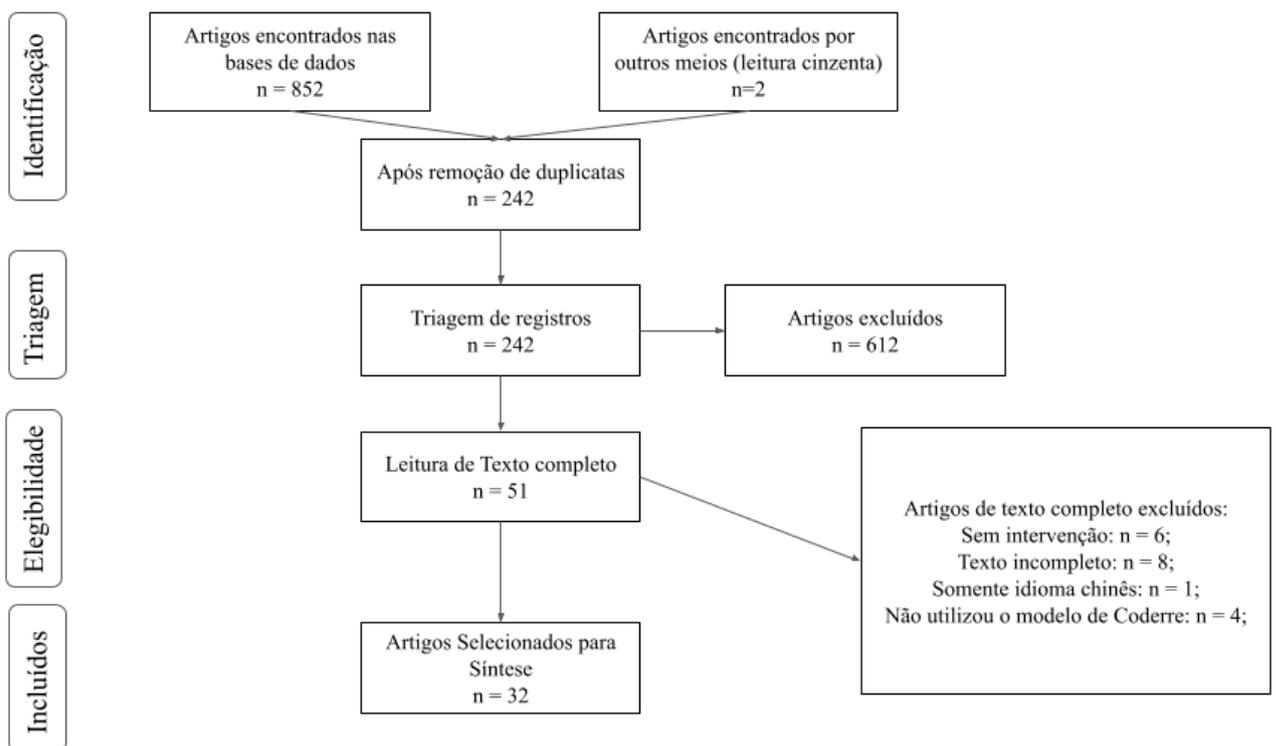
A avaliação do risco de viés dos artigos selecionados para síntese foi realizada através da ferramenta de risco de viés SYRCLE (HOOIJMANS et al. 2014). A ferramenta de risco de viés para estudos de intervenção em animais SYRCLE é baseada na ferramenta Cochrane de risco de viés sendo ajustada para aspectos de viés que desempenham importância em estudos com intervenções em animais.

A ferramenta de risco de viés contém dez entradas com perguntas de sinalização para facilitar o julgamento dos revisores. Essas entradas estão relacionadas ao viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, atrito, relatório e outros vieses que desempenham um papel importante para estudos em animais. Cada resultado de domínio foi categorizado pelos dois revisores como “sim” (verde), indicando baixo risco de viés, “não” (vermelho), indicando alto risco de viés, e “pouco claro” (amarelo), indicando um risco desconhecido de viés, quando o estudo não trazia informações claras sobre a questão.

## 4 RESULTADOS

Um total de 854 artigos foram identificados na pesquisa, sendo dois deles incluídos através da literatura cinzenta e 852 através das bases de dados. Após a remoção das duplicatas foram analisados título e resumo dos 242 títulos restantes. Com isso foram excluídos 610 artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão pré definidos. Após exclusão desses artigos, 51 foram selecionados para leitura de texto completo, sendo que 32 desses foram selecionados para compor a síntese da revisão. A estratégia de busca, bem como o processo de seleção dos estudos foi produzida seguindo o modelo *CONSORT* e está listada na figura 1.

**Figura 1 - Fluxograma de busca**

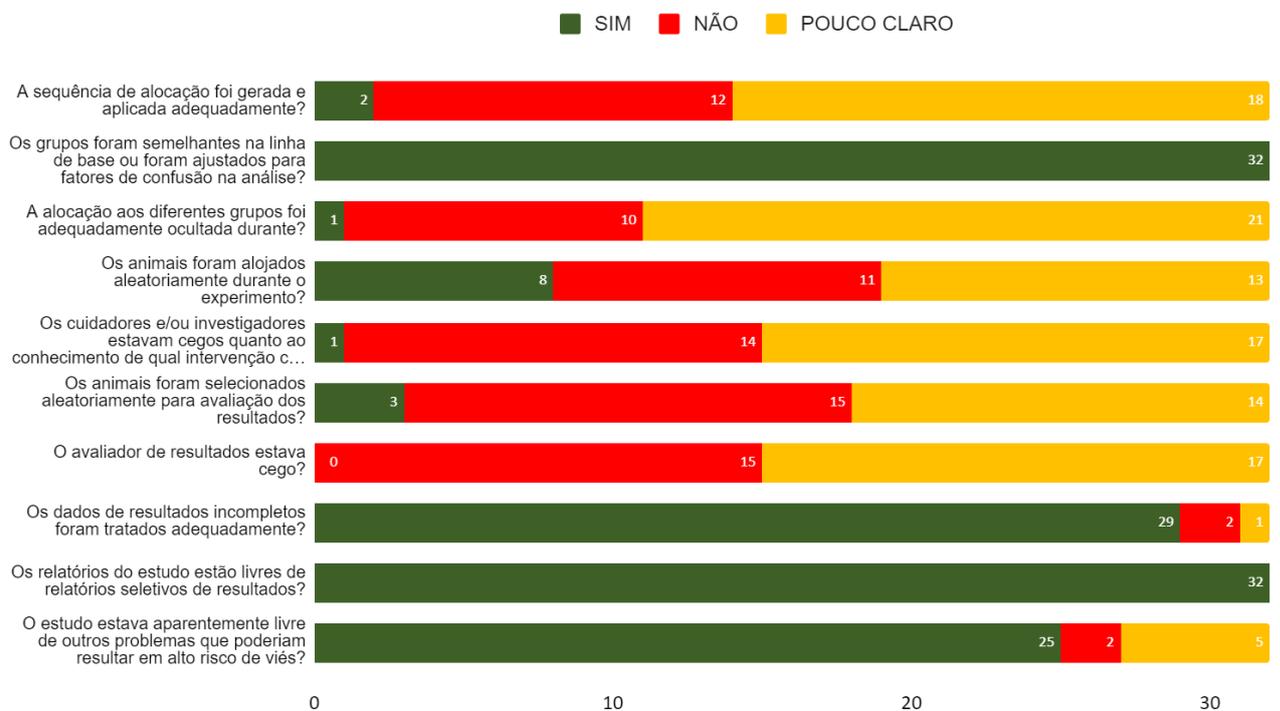


Fonte: autor, 2022

A pontuação para cada item de risco é apresentada na Figura 2.a, já a avaliação individual de cada artigo é descrita na figura 2.b. É possível perceber entre os artigos analisados pela ferramenta SYRCLE o risco de viés em determinadas questões relacionadas principalmente a Sequência de Alocação, Ocultação, Aleatorização, Cegamento de avaliadores e investigadores.

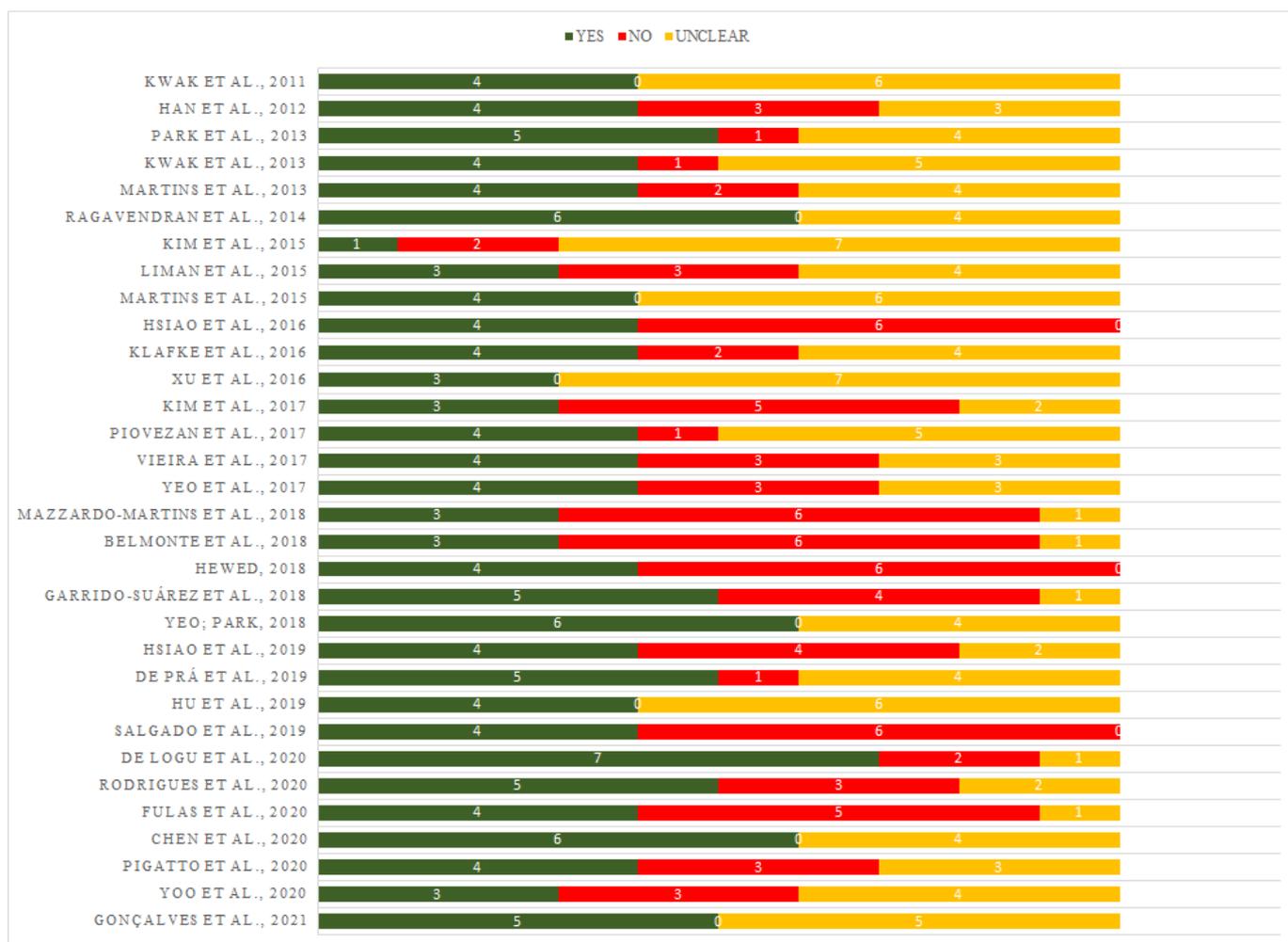
Apenas dois estudos relataram randomização adequada, 56.25% dos estudos relataram randomização, mas sem quaisquer detalhes para permitir a replicação, enquanto 37.5% dos estudos não mencionaram a randomização. O cegamento adequado do pesquisador que realizou a intervenção e a ocultação de alocação e avaliação de resultado aleatório foi relatado em apenas um estudo, enquanto o cegamento do avaliador não foi relatado em nenhum estudo. Em todos os estudos incluídos, ficou claro a partir dos dados disponíveis no manuscrito se todos os animais foram incluídos na análise final, apenas um estudo não adicionou novos animais aos grupos de controle e experimental para substituir os animais excluídos da população original, apenas citou as razões relatadas para dados ausentes. Em 96% dos estudos incluídos, os resultados mencionados nos métodos também foram mencionados na seção de resultados, apenas um estudo não foi claro quanto a essas informações.

**Figura 2.a – Pontuação de risco de viés para cada item de risco. Avaliado usando a ferramenta SYRCLE.**



Fonte: autor, 2022

**Figura 2.b - Avaliação de risco de viés de estudos in vivo incluídos.**



Fonte: autor, 2022

A tabela 2 apresenta os tipos de fármacos utilizados pelos autores em seus estudos, bem como sua classificação, dosagem e a associação ou não com reabilitação fisioterapêutica. Dos 32 estudos selecionados, apenas seis estudos utilizaram reabilitação fisioterapêutica, associada ou não aos fármacos (MARTINS et al. 2013, MARTINS et al. 2018, BELMONTE et al. 2018, SALGADO et al. 2019, RODRIGUES et al. 2020 e PIGATTO et al. 2020). Dessa forma, é possível perceber a variedade de tratamentos utilizados nos estudos, demonstrando que ainda não existe um protocolo pré-determinado para o tratamento da SDCR-I.

**Tabela 2. Classificação dos fármacos utilizados nos estudos incluídos.**

	<b>Droga/composto</b>	<b>Dosagem/via</b>	<b>Reabilitação</b>	<b>Comentários</b>	<b>Referências</b>
<b>Anticonvulsivantes</b>	Gabapentina	10, 30 e 100 mg/kg, ip	Não	Estruturalmente relacionado ao GABA. Alvo: subunidade alfa2-delta de VGCC	Martins et al., 2015
	Pregabalina	60 mg/kg, po	Não	Derivado estrutural de GABA. Mecanismo de ação desconhecido	De prá et al., 2019
<b>TCAs</b>	Amitriptilina	30 mg/kg, po	Não		De prá et al., 2019
	Imipramina	20 mg/kg, ip	Não		Vieira et al., 2017
<b>Antagonistas de TRP</b>	HC-030031	300 mg/kg, po ou 100 mg/kg, ip	Não	Antagonista seletivo de TRPA1	De prá et al., 2019, Klafke et al., 2016, De Logu et al., 2020
	AMG9810	0,8 µg, i.pl.	Não	Antagonista seletivo de TRPV1	Hu et al., 2019
<b>AINE</b>	Indometacina	30 mg/kg, po	Não		De prá et al., 2019
<b>Corticosteróide</b>	Dexametasona	8 mg/kg, po	Não		De prá et al., 2019
	Metilprednisolona	30 mg/kg, ip	Não		Liman et al., 2015
<b>Toxinas</b>	CTK 01512-2	0,006, 0,06 e 0,6 mg/kg, iv	Não	Versão recombinante do peptídeo de veneno de aranha <i>Phoneutria nigriventer</i> Pha1β. Bloqueador de NVGCCs e antagonista de TRPA1	De prá et al., 2019
	ω-conotoxina MVIIA	30 pmol /local, é	Não	Um peptídeo encontrado no veneno de <i>Conus magus</i> . Inibidor seletivo e reversível de NVGCC	De prá et al., 2019
<b>Antagonista de NMDA</b>	Cetamina	100 mg/kg, ip	Não		Liman et al., 2015
<b>Estatina</b>	Sinvastatina	5, 10, 50 e 100 mg/kg, po	Não	Inibidor da HMG-CoA redutase	Vieira et al., 2017
<b>Metilxantina</b>	Pentoxifilina	12,5, 25 e 50 mg/kg, ip	Não	Inibidor de PDE-4	Ragavendran et al., 2014
<b>Produtos naturais</b>	Mangiferina	10, 50 e 100 mg/kg, po	Não	Glucosilxantona encontrada em <i>Mangifera indica</i> L	Suárez et al., 2018
	<i>Casearia sylvestris</i> (HCE)	30 mg/kg, po	Não		Piovezan et al., 2017
<b>Antioxidantes</b>	α-tocoferol	50 e 100 mg/kg, ip	Não	Vitamina E	Park et al., 2013
	ácido L-ascórbico	100 e 200 mg/kg, ip ou 1, 2,5 e 7,5 mg/kg, po	Não	Vitamina C	Park et al., 2013, Kim et al., 2017
	Meldonium + NAC	Formulação tópica	Não	Meldonium é um medicamento anti-isquêmico. NAC é um precursor do potente antioxidante glutathiona	Fulas et al., 2020
	NAC	30, 100 e 300 mg/kg, ip	Não	Eliminador de ROS	Kwak et al., 2011
	Superoxido dismutação	4.000 U/kg, ip	Não	A SOD utilizada foi obtida a partir de eritrócitos bovinos	Han et al., 2012
	PX-12	5 e 25 mg/kg, iv, é	Não	Previne a estimulação de Trx-1 na transcrição de HIF-1	Hsiao et al., 2016
	Glutathiona	100, 200 e 500 mg/kg, ip	Não		Yeo et al., 2017

	FeTMPyP Propofol	1, 3 e 10 mg/kg, ip 10 mg/kg, iv	Não Não	( ONOO <sup>-</sup> ) Agente anestésico e sequestrador de radicais livres	Kwak et al., 2013 Hsiao et al., 2019
<b>Outros</b>	Antagonistas de BKR	HOE-140 (150 nmol/kg) e DALBK (50 nmol/kg), ip	Não	DALBK e HOE-140: antagonista B1R e B2R, respectivamente	Golçalves et al., 2021
	Antagonista de ETR	BQ 788 (10, 20 e 40 µg , it)	Não	Antagonista do receptor ET-B	Chen et al., 2020
	Inibidor de NLRP3	MCC950 (30 µg /dia, it)	Não	Inibidor do inflamassoma NLRP3	Hewedy 2018
	Linagliptina	0,24 e 1 mg/kg, po	Não	Inibidor de DPP-4 usado para o tratamento de <i>diabetes mellitus</i>	Xu et al., 2016
	MDA7	15 mg/kg, ip	Não	Agonista seletivo de CB2R	Yeo et al., 2018
	Dexmedetomidina	10, 50 e µg/kg, ip	Não	Agonista seletivo e potente do receptor α2 adrenérgico	Yoo et al., 2020
	hMSCs	isso e ip	Não	ele, 2 × 10 <sup>4</sup> células-tronco. ip , 2 × 10 <sup>5</sup> células-tronco	Kim et al., 2015, Martins et al., 2018
	-	-	EA	Efeito analgésico através do receptor ET-B	Rodrigues et al., 2020
	-	-	PBMT	Os protocolos de terapia usaram dois comprimentos de onda 660 e 830 nm	Pigatto et al., 2020
	-	-	CONDUZIU	Parâmetros: 390 mW , 890 nm, 17,3 mW /cm <sup>2</sup> · 20,8 J/cm <sup>2</sup> · 20 min	Belmonte et al., 2018
	-	-	Esteira	Velocidade (10, 13, 16 ou 19 m/min), duração (15, 30 ou 60 minutos), frequência semanal (3 ou 5 vezes), aumento semanal na velocidade de corrida contínua e intervalada	Salgado et al., 2019
	-	-	MT	Mobilização da articulação do tornozelo	Martins et al., 2013
	-	-	Exercício de natação de alta intensidade	hiperalgésico envolve os receptores endógenos de adenosina e adenosina A	Golçalves et al., 2021

ADTs: antidepressivos tricíclicos; VGCC: canais de cálcio dependentes de voltagem; GABA: ácido gama-aminobutírico; NVGCCs: canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo N; TRPA1: receptor potencial de anquirina 1 do receptor transitório; i.p.: via intraperitoneal; i.v.: via intravenosa; p.o.; via oral; i.t., via intratecal; TRP: Canal potencial do receptor transitório; AINE: antiinflamatório não esteroide; i.pl.: via intraplantar; TRPV1: membro 1 da subfamília V do canal catiônico potencial do receptor transitório; NMDA: receptor de N-metil-D-aspartato; HMG-CoA: 3-hidroxi-metil-glutaril coenzima A redutase; PDE: enzima fosfodiesterase; HCE: extrato bruto hidroalcoólico; NAC: N-acetilcisteína; ROS: espécies reativas de oxigênio; SOD: superóxido dismutase; PX-12: dissulfureto de 1-metilpropil-2-imidazolilo; Trx-1: Tiorredoxina-1; HIF: fator induzível por hipóxia; FeTMPyP: ferro 5,10,15,20-tetraquis(N-metil-4'-piridil)porfirinato (III); BKR: receptor de bradicinina; HOE-140: acetato de icatibanto; DALBK: des-Arg10-Lys-bradicinina; B1R: receptor B1 de bradicinina; B2R: receptor de bradicinina B2; ETR: receptores de endotelina; ET-B: receptor de endotelina-B; NLRP3: proteína 3 contendo domínios NOD, LRR e pirina; MCC950: N-(1,2,3,5,6,7-Hexa-hidro-s-indacen-4-ílcabamoil)-4-(2-hidroxi-2-propanil)-2-furanossulfonamida, sódio; DPP-4: dipeptidil peptidase-4; hMSCs: células estaminais mesenquimais humanas; EA: eletroacupuntura; PBMT: fotobiomodulação; LED: diodos emissores de luz infravermelha; MT: terapia manual.

Os 32 estudos elegidos estão apresentados na tabela abaixo em ordem cronológica, destacando suas principais informações como autores, ano de publicação, característica da amostra como número e linhagem dos roedores, divisão dos grupos de intervenção, modelo de lesão, variáveis analisadas, intervenção e resultados primários e secundários obtidos (Tabela 3).

É importante ressaltar que todos os estudos analisaram a variável hiperalgesia mecânica e obtiveram resultado significativo, destacando-a nos resultados primários. Além disso, a revisão literária mostrou resultados consistentes e significativos a favor tanto do tratamento clínico, quanto das formas de reabilitação utilizadas sobre os sinais e sintomas da SDCR-I.

**Tabela 3. Características dos estudos incluídos in vivo.**

Autor, ano	Amostra	Divisão dos grupos	Modelo da lesão	Variáveis Analisadas	Intervenção	Resultados Primários	Resultados Secundários
Kwak et al., 2011	30 Sprague Dawley rats	CG Sham, CPIP + veículo, NAC (30 mg/kg), NAC (100 mg/kg) e NAC (300 mg/kg)	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgesia mecânica (baseline, 4 horas, 1, 3 e 5 dias e 1, 2, 3 e 4 semanas após a IR); Densidade relativa de receptores NMDA – pNR1 (3 dias após IR)	NAC via ip. 15 minutos antes da reperusão	Todos os grupos de tratamento NAC mostraram efeitos antialodínicos significativos em relação ao grupo CPIP + veículo (P <0,001)	Todos os grupos de tratamento NAC reduziram a densidade relativa de pNR1 em comparação com o grupo CPIP + veículo (P <0,001)
Han et al., 2012	53* Sprague Dawley rats	CG Sham, CPIP, GBI, GBR e G3AR; Grupos de medição da peroxidação lipídica: CG Sham, CPIP e CPIP + Alopurinol.	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Alodinia mecânica (baseline, 24 horas, 3, 5 e 7 dias após IR); Concentração de MDA (3 dias após IR); Densidade relativa de receptores NMDA – pNR1 (3 dias após IR)	Superóxido Dismutase via ip.; Alopurinol (40 mg/kg via ip.)	A alodinia mecânica foi mais atenuada no grupo GBR, seguido pelos grupos GBI e G3AR em comparação com o grupo CPIP 3 dias após a reperusão, e esse efeito persistiu por 7 dias (P<0,05)	O grupo CPIP + Alopurinol reduziu significativamente as concentrações de MDA em comparação com o grupo CPIP (P <0,05); Densidade relativa de p-NR1 foi maior no grupo CPIP e reduziu na ordem dos grupos G3AR, GBI,

							GBR e CG Sham (P<0,05)
Park et al., 2013	48 Sprague Dawley rats	CG Sham, CPIP + veículo, Veículo, CPIP + vitamina C (100 mg/kg, CPIP + vitamina C (200 mg/kg, CPIP + vitamina E (50 mg/kg, CPIP + vitamina E (100 mg/kg, CPIP + vitamina C 100 + vitamina E 50 mg/kg	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia Mecânica; Densidade relativa de receptores NMDA – pNR1; Níveis de pERK Ambos avaliados 3 dias após IR	Vitamina C e Vitamina E via ip. uma vez por dia durante 3 dias antes da IR	Efeitos antialodínicos dos Grupos CPIP + vitamina C 200 e CPIP + vitamina E 100 em relação aos dos grupos veículo (P <0,01). Maior efeito antialodínico do grupo de vitamina C 100 + vitamina E 50 em relação aos dos grupos de vitamina C 100 ou vitamina E 50 (P <0,01)	Níveis de pNR1 e pERK nos grupos de vitamina C 200 (P <0,05) e vitamina E 100 (P<0,01) em comparação com os grupos veículos. Níveis de pNR1 e pERK no grupo de vitamina C 100 + vitamina E em comparação com os grupos de vitamina C 100 e vitamina E 50 (P<0,01)
Kwak et al., 2013	20 Sprague Dawley rats	CG Sham, CPIP, CPIP + 1 mg/kg, CPIP + 3 mg/kg e CPIP + 10 mg/kg	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (baseline e 3 dias após IR); Densidade relativa de receptores NMDA – pNR1 (3 dias após IR)	FeTMPyP via ip. (30 min. antes da reperusão)	3 ou 10 mg/kg foi associado a efeitos protetores significativos, p<0,001 versus o CG Sham e versus o CPIP	3 ou 10 mg/kg de FeTMPyP diminuiu significativamente os níveis de pNR1, p<0,001 versus o CG Sham e versus o CPIP
Martins et al., 2013	144* Swiss mice	Experimento I: CG Sham, IR + não exercício e IR + exercício. Experimento II: CG Sham + veículo, IR + veículo + não exercício, IR + cafeína + não exercício, IR + veículo + exercício, e IR + cafeína + exercício. Experimento III: CG Sham + veículo, IR +	O-ring para aparelho ortodôntico com 1,2 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Alodinia mecânica (baseline, 7, 8, 9, 10 e 11 dias após IR e 30 min. e 24 horas após exercício de natação de alta intensidade por cinco dias consecutivos)	Exercícios de natação de alta intensidade; Cafeína (via ip. por cinco dias consecutivos); ZM241385; Naloxona	O exercício reduziu a alodinia mecânica 30 min após as sessões de exercício (P< 0,05) nos dias 7, 8, 9, 10 e 11, e 24 h após o exercício por cinco dias consecutivos quando comparado com o grupo IR + não exercitado;	Sem medidas de resultado secundárias

		veículo + não exercício, IR + ZM241385 + não exercício, IR + veículo + exercício, e IR + ZM241385 + exercício. Experimento IV: CG Sham + veículo, IR + veículo + não exercício, IR + naloxona + não exercício, RI + veículo + exercício e RI + naloxona + exercício					
Ragavendran et al., 2014	69 Long Evans rats	CPIP + veículo, CPIP Sham + veículo, CPIP + PTX, CPIP Sham + PTX	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 5,556 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica; Fluxo sanguíneo microcirculatório plantar e a hiperemia reativa pós-oclusiva Avaliados nos dias 2,7,14,21.	PTX (via ip. 2, 7, 14 e 21 dias após a IR)	Os efeitos antialodínicos da PTX observados logo após a lesão de IR são paralelos aos efeitos melhoradores da PTX na hiperemia reativa, enquanto a PTX não alivia a alodinia em ratos com CPIP tardia que têm respostas hiperêmicas normais. (Dia 2: F(15.180) = 6,055, p < 0,0001; Dia 7: F(15.180) = 2,456, p = 0,0027; Dia 14: F(15.180) = 7,194, p < 0,0001; Dia 21: F(15.180) = 6,621, p < 0,0001)	Sem medidas de resultado secundárias
Kim et al., 2015	36* Sprague Dawley rats	CPIP + BQ 123 20µg, CPIP + BQ 123 50µg, Grupo veiculo, CPIP +	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32" de diâmetro interno,	Alodinia mecânica (15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 min. após a administração das drogas	BQ 788 e BQ 123 (via intratecal antes da IR)	BQ 123 não alterou o limiar de retirada na pata lesada, já o BQ 788 aumentou de forma	Sem medidas de resultado secundárias

		BQ 788 10µg, CPIP + 20µg, CPIP + 40 µg	com compressão durante 3 horas			dependente da dose o limiar de retirada na pata (P< 0,05)	
Liman et al., 2015	30 Sprague Dawley rats	GKE, GNS, e GMP	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica; Hiperalgisia Térmica ao calor e frio; Edema; (todos avaliados baseline e até o sétimo dia após a reperusão); Níveis de TNF- $\alpha$ e IL-2 (48 horas após a reperusão)	Cetamina e Metilprednisolona (via ip. imediatamente após a reperusão)	Temperatura da pata do GKE foi menor do que nos GNS e GMP (P<0,01 e P<0,05); O CKE demonstrou melhora na hiperalgisia mecânica e térmica ao frio quando com os GNS e GMP (P<0,01 e P<0,05)	Os GKE e GMP atenuaram o aumento nos níveis séricos de TNF- $\alpha$ (P <0,00) e IL-2 sérico (P <0,05,) em comparação com o GNS.
Martins et al., 2015	48* Swiss mice	GC Sham + solução salina, GIR + solução salina, GIR + Gabapentina (10 mg/kg), GIR + Gabapentina (30 mg/kg), GIR + Gabapentina (100 mg/kg), Cafeína (10mg/kg)	O-ring para aparelho ortodôntico com 1,2 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (avaliada 0,5, 1, 2, 4 e 8 horas após a reperusão)	Gabapentina (no sétimo dia pós IR) e Cafeína (pré administração da gabapentina, 15-20 min. antes)	Os GIR + Gabapentina (10, 30 ou 100 mg / kg) produziram anti-hiperalgisia logo 30 minutos após as administrações, e esta ação permaneceu significativa por até 2 horas após os tratamentos; Este efeito foi bloqueado pelo pré-tratamento agudo com administração de cafeína	Sem medidas de resultado secundárias
Hsiao et al., 2016	24* CD1 mice	GC Sham, GPX-12 (5 mg/kg) e GPX-12 (25 mg/kg).	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 5/64” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Alodinia mecânica (baseline, 1, 2 e 4 horas e 1, 2, 3, 4, 5 e 7 dias após a IR); Níveis de IL-1 $\beta$ e HIF-1 $\alpha$ (2 horas após administração da droga)	PX-12 (imediatamente e no dia 2 e 4 após a IR via intravenosa ou intratecal)	Ambos os grupos com PX-12 melhoraram a hiperalgisia mecânica durante o primeiro dia em relação ao GC Sham (P<0,05), sem efeito no segundo e quarto dia	GPX-12 25 mg/kg diminuiu a expressão de HIF-1 $\alpha$ e IL-1 $\beta$ em comparação aos demais grupos (P<0,05)

Klafke et al., 2016	24* Wistar rats	GC Sham + veículo, GC Sham + HC-030031, CPIP + veículo e CPIP + HC-030031	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32" de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Alodinia mecânica; Alodinia térmica ao frio; (ambos avaliados baseline, 0,5, 1, 2, 3 e 4 horas após a droga no dia 1 e dia 14)	HC-030031 100 mg/kg via ip. (1 ou 14 dias após o procedimento de IR)	O grupo CPIP + HC-030031 reduziu a alodinia mecânica entre 0,5 a 2 h pós-tratamento em relação aos demais grupos no dia 1 e no dia 14 (P<0,05, em comparação com o CG Sham e P<0,01 em comparação com o grupo CPIP + veículo); Na alodinia ao frio, o CPIP + HC-030031 reduziu a alodinia mecânica entre 0,5 a 1 h (P <0,05 em comparação aos demais grupos)	Sem medidas de resultado secundárias
Xu et al., 2016	18* Sprague Dawley rats	Grupo CPIP, CPIP + MDA7 e CPIP + MDA7 + AM630	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32" de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (baseline, 1, 2, 3 e 24 horas após a isquemia); Edema (baseline, 15 min, 24, 48 e 72 horas após a reperfusão); Receptores CD11b, CX3CR1 e CB2 espinhais (avaliado no dia 7 pós isquemia)	MDA7 (15 mg/kg via ip. 30 min antes da isquemia seguido por administração diária de por 14 dias pós-isquemia) e AM630 (5 mg/kg 5 min antes da administração de MDA7 durante todos respectivos os dias)	A pré-administração de MDA7 atenuou significativamente o edema da pata 15 minutos após a reperfusão e atenuou a alodinia mecânica (P<0,05), porém os efeitos do MDA7 foram revertidos pela pré-administração de AM630	MDA7 reduziu a ativação microglial e a suprarregulação do receptor CX3CR1 e CB2 causada pela CPIP; A imunorreatividade diminuída dos receptores CD11b, CX3CR1 e CB2 foi parcialmente revertida pela administração anterior de AM630
Kim et al., 2017	49* Sprague Dawley rats	GC sem medicação, Grupo 1.0 (1 mg/dia de vitamina C), Grupo 2.5 (2,5 mg/dia de vitamina	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32" de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (baseline, dia 1, 5, 12 e 26 pós reperfusão);	Vitamina C administrada por 5 dias na cavidade oral por meio de	Os limiares de retirada mecânica do grupo 2.5 após a administração de vitamina C por 5 dias foram maiores do que os	No 1 dia o nível de TAS nos grupos 2,5 e 7,5 foram maiores do que no grupo controle (P<0,05). Doze dias após a

		C) e grupo 7.5 (7,5 mg/dia de vitamina C)		Nível antioxidante TAS (baseline, dia 1, 5 e 12 pós reperfusão)	uma seringa antes da refeição matinal	do grupo controle e do grupo 1.0 (P <0,05)	administração de vitamina C, os níveis de TAS nos grupos 2,5 e 7,5 foram menores do que no grupo controle, P <0,05)
Piovezan et al., 2017	8* cada grupo Swiss mice or C567BL-6	GC Sham, Grupo Controle, Resolvin D1, 15-epi-LXa4, BML111 100, BML111300 BML111 1	O-ring para aparelho ortodôntico com 1,2 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica-Avaliada 10 min, 24 h ou 48 h, 72h pós IR  Análise histológica-infiltrado celular (49 h após a reperfusão)	HCE-CS (10 min, 24 h ou 48 h pós IR)	HCE-CS reduziu a frequência de resposta ao estímulo dos filamentos de von Frey quando comparado aos animais tratados com veículo (p<0,05)	Esses resultados também sugerem um papel potencial para mediadores pró-resolução endógenos nas propriedades farmacológicas do extrato de <i>Casearia sylvestris</i>
Vieira et al., 2017	70* Swiss mice	Grupo Naive, Grupo CPIP, CPIP + Sinvastatina 5 mg/kg, CPIP + Sinvastatina 10 mg/kg, CPIP + Sinvastatina 50 mg/kg, CPIP + Sinvastatina 100 mg/kg e CPIP + Imipramina 20 mg/kg	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (baseline, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 horas nos dias 7, 14 e 21 após a IR); Temperatura (baseline, 10, 30 min e 1, 2, 4, 6 e 8 horas após IR nos dias 1, 2 e 3); Edema (baseline, 30 min e 1, 2, 4, 6 e 8 horas após IR nos dias 1, 2 e 3)	Sinvastatina (administrada em tratamento único, 5, 10, 50 e 100 mg/kg ou esquema de tratamento repetido (50 mg/kg), 1x/dia por via oral durante 21 dias); Imipramina (20 mg/kg via ip.) como fármaco de controle	Os grupos com sinvastatina em administração oral única inibiram a hiperalgisia mecânica em comparação com o grupo CPIP (P<0,05)	A sinvastatina não foi capaz de prevenir os sintomas inflamatórios (edema e temperatura) produzidos pela indução de CPIP
Yeo et al., 2017	45 Sprague Dawley rats	GC sham, CPIP, CPIP + GSH 100 mg/kg, CPIP + GSH 200 mg/kg e CPIP + GSH 500 mg/kg	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 5,5 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (baseline e no 1, 3 e 7 dia após a IR); Densidade relativa de pGluN1 (três dias após a IR)	Glutaciona (via ip. 30 min antes da reperfusão)	Os grupos CPIP e CPIP + GSH em todas as doses reduziram a hiperalgisia mecânica no primeiro, terceiro e sétimo dia após a	pGluN1 nos grupos CPIP e CPIP + GSH 100 mg/ kg maior do que no GC Sham; Grupos CPIP + GSH 200 mg/kg e 500 mg/kg foram menores do

						reperusão em comparação com GC sham (P<0,05)	que no grupo CPIP; Grupo CPIP + GSH 500 mg/kg foi menor do que no grupo CPIP + GSH 100 mg/kg (P<0,05)
Martins et al., 2018	104* Swiss mice	Grupos só EA: Naive, IR + Controle 1, IR + Controle 2, IR + EA 5min, IR + EA 10min e IR + EA 20min; Grupos EA + fármaco: IR + SRTX S6c, IR + EA 20 min, IR + SRTX S6c + EA, IR + Bq-788 (3 nmol), IR + Bq-788 (10 nmol), IR + Bq-788 (30 nmol), IR + Bq-788 + EA	O-ring para aparelho ortodôntico com 1,2 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (baseline, 0,5, 1 e 2 horas após o tratamento por sete dias consecutivos (7 a 14 e 14 a 21 após IR); Hiperalgisia térmica ao frio (baseline e nos dias 3, 7, 14 e 21 após IR); Edema e Temperatura da pata (primeiro ao terceiro dia após a IR); Nível do receptor ETB (14º dia após a IR)	Eletroacupuntura NKL EL -608 eletroestimulador (nos pontos de acupuntura SP6 e ST36 1x ao dia durante tempos diferentes por 7 dias consecutivos); Bq-788; SRTX S6c	No terceiro e sétimo dia após a IR, o tratamento com EA de 20 minutos reduziu significativamente (P <0,001) a hiperalgisia mecânica até 1 hora após o tratamento em comparação com os demais grupos; A EA de 20 min reduziu a alodinia ao frio 0,5 h após o tratamento (P <0,001) quando comparada ao grupo IR + controle 1, no 3º e 7º dia após a IR; Quando ambos os tratamentos foram associados à EA, houve incremento no tempo do efeito.	Houve redução significativa do edema (P = 0,03) pela EA 20 min no 1º dia, 24 h após o tratamento, quando comparado ao grupo IR + controle 1; EA 20 min aumentou (P = 0,03) a expressão dos receptores ETB no músculo flexor da pata, quando comparado ao grupo IR + controle 1
Belmonte et al., 2018	112* Swiss mice	Naive, CPIP+Não exercícios, CPIP+16 m/min: 3 vezes por semana; CPIP+16 m/min: 5 vezes por semana; CPIP+19 m/min: 3 vezes por semana; CPIP+19 m/min: 5 vezes por semana; CPIP+21 m/min: 3 vezes por semana;	O-ring para aparelho ortodôntico com 1,2 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (7, 14 e 21 dias após a IR); Níveis de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10; Atividade das enzimas SOD e catalase e espécies TBARS; Níveis de ERK 1/2 e AKT 1/2/3	Esteira em diferentes protocolos - a velocidade (10, 13, 16 ou 19 m / min), duração (15, 30 ou 60 minutos), frequência semanal (3 ou 5 vezes), aumento semanal na	Os grupos com corrida intervalada apresentaram um efeito anti-hiperalgésico mais duradouro do que os grupos com corrida contínua e estes resultados são dependentes da intensidade e do volume na corrida	Os grupos submetidos a qualquer um dos protocolos de corrida apresentaram menores concentrações de TNF- $\alpha$ (P <0,05) quando comparados com o grupo sem exercício; O grupo CPIP + 16 m/min por 30 minutos

		CPIP+21 m/min: 5 vezes por semana; CPIP+16 m/min: 30 min; CPIP+16x19 m/min (3:1): 30 min; CPIP+19 m/min: 30 min; CPIP+19x21 m/min (3:1): 30 min; CPIP+21 m/min: 30 min; CPIP+21x23 m/min (3:1): 30 min;		(Marcadores bioquímicos: no dia 11 após a IR e após 5 dias de corrida contínua e intervalada)	velocidade de corrida contínua e intervalada		apresentou menores concentrações de TBARS (P <0,01) comparando ao grupo controle; Grupo CPIP + 16 m/min por 30 minutos apresentou maior expressão de ERK 1/2 (P <0,05) quando comparado ao grupo não exercitado
Hewedy 2018	24 Sprague Dawley rats	GC Sham, CPIP + veículo, CPIP + Lina-A 0,24 mg/kg/dia, CPIP + Lina-B 3 mg/kg/dia	O-ring com 5,5 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica; Alodinia ao frio; (baseline e nos dias 1, 3, 5 e 7 após a IR) Níveis de MDA, GSH, TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ (7 dias após a IR)	Linagliptina (15 minutos após a reperfusão e continuados uma vez ao dia, por 7 dias)	Linagliptina atenuou significativamente a hiperalgisia mecânica nos dias 5 e 7 no grupo lina-A e nos dias 3, 5 e 7 no grupo lina-B em comparação com ratos CPIP tratados com veículo (P <0,05); Os grupos lina-A e lina-B reduziram a alodinia ao frio em comparação com o grupo CPIP + veículo a partir do dia 3 (P < 0,01)	MDA: grupos tratamento reduziram em comparação com o grupo CPIP + veículo (P <0,05); GSH: níveis significativamente elevados após 7 dias de tratamento com qualquer uma das doses; IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ : O grupo CPIP + Lina-B 3 mg/kg/dia alcançou mais redução nos níveis em comparação com a dose de linagliptina de 0,24 mg / kg (P <0,05)
Suárez et al., 2018	77* Sprague Dawley rats	Grupos dose única: CPIP + veículo, CPIP + MG10, CPIP + MG50, CPIP + MG100 e GC Sham;	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 5,5 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Alodinia mecânica (dose única MG: baseline, pré-tratamento e 60, 120 e 180 min pós-tratamento; doses	Mangiferina Dose oral única 72 horas após a reperfusão.	Dose única: o efeito anti-alodínico foi observado nas doses de 50 e 100 mg/kg (P <0,001) em 120 min e	Os grupos CPIP + MG100 e CPIP + MG50, assim como o grupo CPIP +P5 apresentaram

		Grupos doses repetidas: CPIP + veículo, CPIP + MG50, CPIP+ MG100; CPIP + P5 e GC Sham		repetidas de MG: nos dias 7 e 13 após IR); Níveis de IL-1 $\beta$ e Biomarcadores redox (dias 7 e 13 após IR)	Doses orais repetidas durante 7 dias após 72 horas pós-CPIP	permaneceu em 180 min (P <0,001); Doses repetidas: Em 7 dias as doses de 50 e 100 mg/kg mostraram um aumento na retirada da pata em comparação com o grupo CPIP + veículo. No 13º dia mesmo após 4 dias de sua descontinuação, apresentaram limiares de retirada significativamente aumentados (P <0,05)	diminuição significativa de IL-1 $\beta$ (P <0,001); MG 100 mg/kg apresentou diminuição significativa da formação de MDA (P <0,001) e (P <0,01) e reduzem as concentrações de biomarcadores redox (P<0,001)
Yeo et al., 2018	45 Sprague Dawley rats	GC Sham, CPIP, CPIP + DEX 10 $\mu$ g/kg, CPIP + DEX 50 $\mu$ g/kg e CPIP + DEX 100 $\mu$ g/kg	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 5,5 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Alodinia mecânica: (baseline e 1, 3 e 7 dias após a IR); Níveis de pGluN1 e pERK	Dexmedetomidina (1 hora antes da reperusão)	Em comparação com o grupo Sham, os grupos DEX 10 $\mu$ g/kg, DEX 50 $\mu$ g/kg e DEX 100 $\mu$ g/kg mostraram limiares de retirada significativamente diminuídos por 7 dias após a IR (P <0,05)	Grupos CPIP + DEX 50 $\mu$ g/kg e CPIP + DEX 100 $\mu$ g/kg mostraram reduções significativas da expressão de pGluN1 e pERK em comparação com o GC Sham e CPIP (P <0,05)
Hsiao et al., 2019	18* CD1 mice	Grupo PBS, Grupo Propofol e Grupo Lipofundin	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 5/6” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica e térmica ao frio (Baseline, 1, 2 e 4 horas após a remoção do anel e injeção de drogas e 1, 2, 3, 5 e 7 dias após a indução do CPIP); Níveis de NALP1 e Caspase-1 (0 e 2 horas e nos dias 1, 2 e 7 após a CPIP)	Propofol 10 mg / kg (logo após o período de reperusão e também no segundo dia)	Na hiperalgisia mecânica, houve diferenças significativas entre as medidas do grupo de propofol e as dos outros dois após a primeira e a segunda horas do dia 1 e durante a primeira hora do dia 2; já na hiperalgisia térmica houve diferença entre os grupos apenas na segunda hora inicial	A expressão de NALP1 e caspase-1 foi inibida no grupo propofol em comparação com o grupo PBS

De prá et al., 2019	224* C57BL/6 mice	<p>Grupos 1 tratamento: Sham + veículo; Sham + indometacina; CPIP + veículo; CPIP + indometacina. Grupos 2 tratamento: Sham + veículo; Sham + dexametasona; CPIP + veículo; CPIP + dexametasona. Grupo 3 tratamento: Sham + veículo; Sham + pregabalina; CPIP + veículo; CPIP + pregabalina. Grupo 4 tratamento: Sham + veículo; Sham + amitriptilina; CPIP + veículo; CPIP + amitriptilina. Grupo 5 tratamento: CPIP + veículo; CPIP + CTK 01512-2 0,006 mg/kg; CPIP + CTK 01512-2 0,06 mg/kg; CPIP + CTK 01512-2 0,6 mg/kg. Grupo 6 tratamento: Sham + veículo; Sham + MVIIA; CPIP + veículo; CPIP + MVIIA. Grupo 7 tratamento: Sham + veículo; Sham + HC-</p>	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno, com compressão durante 2 horas	Hiperalgisia mecânica e Alodinia ao frio (Dias das avaliações por tipo de medicação: 1, 2 e 3 h após a administração para indometacina, ou 1, 2, 4, 6 e 24 h para dexametasona. Amitriptilina e pregabalina foram testadas na fase crônica do CPIP 17 dias após a indução, foram observadas 1, 2 e 3 h após tratamento. CTK 01512-2 foi testado 1 e 17 dias após a indução do CPIP e em animais sham, testes nociceptivos foram realizados 1, 2 e 3 horas após a administração. $\omega$ -conotoxina MVIIA foi testado 17 dias após a indução do CPIP, testes nociceptivos foram realizados 1, 2, 4, 6 e 24 horas após a administração. HC-030031 testado 17 dias após a indução do CPIP e testes nociceptivos foram realizados 1, 2 e 3 horas após a administração.)	Indometacina 30 mg/kg ou dexametasona 8 mg/kg testados na fase aguda, 1 dia após CPIP e pregabalina ou amitriptilina testado na fase crônica, 17 dias após CPIP e CTK 01512-2, $\omega$ -conotoxina MVIIA ou HC-030031	Em 1 e 2 h após a administração de indometacina houve redução na alodinia mecânica e fria. A dexametasona reduziu a alodinia mecânica em 2, 4 e 6 h e a alodinia ao frio em 4 e 6 h (P <0,05, quando comparado ao grupo CPIP/veículo). A pregabalina reduziu a alodinia mecânica e ao frio em 1 e 2 h. A amitriptilina apenas reduziu a alodinia mecânica em 1 h após sua administração. Na fase aguda e crônica, a administração de CTK 01512-2 reduziu a alodinia mecânica e fria em 1 e 2 h. Na fase crônica, a administração de $\omega$ -conotoxina MVIIA reduziu a alodinia mecânica após 1, 2 e 4 h e a alodinia ao frio em 1, 2, 4 e 6 h. O HC-030031 também reduziu a alodinia mecânica e ao frio após 1 e 2 h de sua administração em comparação com o grupo tratado com veículo.	Sem medidas de resultado secundárias
------------------------	----------------------	--	--	---	--	---	--------------------------------------

		030031; CPIP + veículo; CPIP + HC-030031.					
Hu et al., 2019	36* Sprague Dawley rats	Grupos avaliação hiperalgesia: Sham, CPIP, CPIP + Veículo e CPIP + AMG.  Grupos avaliação atividade locomotora: Grupo CPIP + veículo e CPIP + AMG	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Alodinia mecânica e Hiperalgesia térmica ao calor (baseline e dia 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 e 14)  Atividade Locomotora (Teste de Rotarod Baseline e dia 1, 2, 3 e 4)	AMG9810 0,8 µg/25 µl via injeção intraplantar 40 min antes do teste comportamental; Nos grupos da atividade locomotora a aplicação foi por um consecutivo de 4 dias a partir do dia 1	Grupo CPIP + AMG mostrou hiperalgesia térmica e mecânica fortemente reduzida em comparação com o grupo CPIP + veículo (p<0,01)	O tratamento AMG9810 não afetou o comportamento da coordenação motora no teste de rotarod
Salgado et al., 2019	32* Swiss mice	Grupo IR + TM e Grupo Controle	O-ring para aparelho ortodôntico com 1,2 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgesia mecânica (2°, 7° e 11° dias após o procedimento de IR, 30, 60 e 90 minutos após o tratamento com TM); Níveis de TBARS (3° min após a TM)	Terapia Manual (mobilização da articulação do tornozelo)	O grupo IR + TM no 2°, 7° e 11° dias reduziu a hipersensibilidade mecânica em comparação ao grupo controle (p = 0,001); os tratamentos diários repetidos de TM (2- 7 ou 7-11 dias) diminuiram (p = 0,001) a hipersensibilidade mecânica quando avaliada 30 minutos após a TM	O tratamento com TM preveniu efetivamente a diminuição da atividade da CAT (p=0,02), mas não SOD (p=0,31)
De Logu et al., 2020	6-8* C57BL/6 mice por grupo	Grupo Sham Fem, Grupo Sham Mac, CPIP Fem e CPIP Mac	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno, com compressão durante 2 horas	Hiperalgesia mecânica e térmica (6 e 12 horas e 1, 5, 10 e 15 dias após a CPIP)	HC-030031 300 mg/kg, A-967079 100 mg/kg, α- lipóico 100 mg/kg, indometacina 30 mg/kg (administrados no dia 15 após IR)	Os antagonistas de TRPA1 foram capazes de atenuar a alodinia mecânica e fria evocada por I/R no membro posterior de ratos. Os camundongos Trpa1 +/ + exibiram alodinia semelhante à observada em	Sem medidas de resultado secundárias

						camundongos C57BL / 6J, mas os camundongos Trpa1 - / - estavam completamente protegidos das respostas dolorosas causadas pela aplicação e remoção do torniquete	
Rodrigues et al., 2020	64 Swiss mice	Grupo Naive, Grupo Sham, Grupo Controle, Grupo FBM 660 nm, Grupo FBM 830 nm, Grupo Nicotina, Grupo Nicotina + FBM 660 nm, e Grupo Nicotina + FBM 830 nm	O-ring para aparelho ortodôntico com 1,3 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica; Hiperalgisia térmica ao calor; Edema; (todos avaliados baseline e por 7, 14 e 21 dias após IR)	Fotobiomodulação 660 nm e 830 nm (após IR e por 21 dias consecutivos) Nicotina (28 dias consecutivos antes da IR)	Os comprimentos de onda em grupos de 660 e 830 nm tiveram efeitos benéficos (P <0,05) na redução da hiperalgisia mecânica e térmica em todos os períodos de avaliação, mas os efeitos em 660 nm foram significativamente melhores do que 830 nm.	Ambos os comprimentos de onda tiveram efeitos estatisticamente significativos na redução do edema, porém, nenhuma diferença entre eles.
Fulas et al., 2020	97 Long Evans ou Sprague Dawley rats	Grupo 2,5% Meldonium, Grupo 1% Meldonium, Grupo Veículo, Grupo 5% NAC, Grupo 2,5% NAC, Grupo 5% Meldonium + NAC e Grupo 2,5% Meldonium + NAC	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 5,5 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (realizado diariamente a partir do 7º dia pós IR) SpO2 da pata (baseline, 15 min após a reperfusão e 5-7 dias após o procedimento CPIP)	Meldonium e NAC (2 x ao dia por 12 dias consecutivos)	O meldonium tópico e o NAC produziram efeitos antialodínicos em 1 semana após o procedimento	A SpO2 plantar pós-CPIP após o tratamento tópico com meldonium e NAC foi significativamente maior, em comparação com os valores medidos com o tratamento com veículo (p <0,001)
Chen et al., 2020	18* Sprague Dawley rats	Grupo Sham + veículo, Grupo CPIP + Veículo e Grupo CPIP + MCC950	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (baseline, dia 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 após IR) Níveis de inflamassoma NLRP3 e IL1β	MCC950 aplicado por meio de cateterismo lombar no dia 1 ao 7	O Grupo CPIP + MCC950 atenuou significativamente a alodinia mecânica em comparação com o grupo CPIP + veículo (p <0,01)	Grupo CPIP + MCC950 reduziu significativamente a expressão de NLRP3 e IL-1β em comparação

							com grupo CPIP + veículo (p <0,01)
Pigatto et al., 2020	48 Swiss mice	Grupo IR + LED e Grupo Controle	O-ring para aparelho ortodôntico com 1,3 mm de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (baseline e 1 dia após IR e imediatamente após a fotobiomodulação no 1º, 4º, 7º, 10º, 13º e 14º dias de tratamento) Alodinia ao frio (baseline e 1 dia após IR e imediatamente após a fotobiomodulação no 4º, 7º, 10º, 13º e 14º dias de tratamento)	LED infravermelho (20,8 J/cm <sup>2</sup> ) aplicados por 14 dias diariamente	Efeitos significativos do LED na hipersensibilidade mecânica (F 1,14 = 21,51; P <0,0001) e no tempo (F 7,98 = 24,36; P <0,0001), bem como uma interação significativa entre tratamento e tempo (F 7,98 = 5,253; P <0,0001) em todos os dias de avaliação sob tratamento; já na redução da alodinia ao frio (F 1,14 = 10,84; P <0,001) e do tempo (F 6,84 = 7,759; P <0,0001 ; Figura 4 ) entre tratamento e tempo ( F 6,84 = 2,06; P <0,05) em todos os dias de tratamento	Sem medidas de resultado secundárias
Yoo et al., 2020	17 C57BL/6 mice	IT sham, IT haste, IP sham e IP haste	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 5/64” de diâmetro interno, com compressão durante 3 horas	Hiperalgisia mecânica (avaliada a cada 2 dias após a injeção de células-tronco e solução salina de 1 a 31 dias) Expressão de GFAP no DRG L3-L5 (32 dias após a injeção de células-tronco)	Transplante de Células-tronco hMSCs via injeção entre as vértebras L5-L6	O limite de retirada aumentou significativamente após a injeção de hMSC nos dias 26-31 nos grupos de haste IT e haste IP em comparação com os grupos sham IT e sham IP (P <0,05)	Os grupos de haste IT e haste IP mostraram expressão de GFAP significativamente reduzida no DRG e na medula espinhal em comparação com os grupos sham IT e sham IP (P <0,05)
Golçalves et al., 2021	48* Swiss mice	Grupos via intraperitoneal: Sham, CPIP, CPIP + DALBK	O-ring do Durometer Nitrile 70 com 7/32” de diâmetro interno,	Alodinia mecânica (7, 10, 14 e 21 dias pós-indução);	HOE-140 e DALBK (imediatamente após a reperusão)	Administração i.p. e i.p.l= Alodinia mecânica: Após o 7º e 10º dias pós-indução,	O grupo com HOE-140 inibiu o desenvolvimento de

(50 nmol/kg) e CPIP + HOE-140 (150 nmol/kg); Grupos via intraplantar: Sham, CPIP, CPIP + DALBK (50 nmol/kg) e CPIP + HOE-140 (150 nmol/kg)	com compressão durante 3 horas	Alodinia ao frio (8, 11, 15 e 22 dias após a indução de CPIP) Edema (avaliado entre 1 e 8 horas após a administração do medicamento)	ambos os tratamentos mostraram um efeito semelhante. HOE-140 mostrou um efeito mais significativo em comparação com DALBK nos dias 10, 14 e 21 pós-isquemia p <0,05. Alodinia ao frio: HOE-140 mostrou efeito no 8º dia e 15º dia, em comparação com o CPIP p <0,05.	edema quando comparado ao grupo controle, principalmente na terceira hora após a indução de IR p <0,01, via injeção ip.
--	--------------------------------	---	--	---

CG: grupo controle; CPIP: dor crônica pós-isquêmica; NAC: N-acetilcisteína; ip: intraperitoneal; IR: isquemia-reperfusão; pNR1: receptor 1 de NMDA fosforilada; GBI: grupo 5 min. antes da isquemia; GBR grupo 5 min. antes da reperfusão; G3AR grupo 3 dias após a reperfusão; MDA: malondialdeído; pERK: quinases reguladas por sinal extracelular; FeTMPyP: 5,10,15,20-tetraquis (N-metil-4'-piridil) porfirinato de ferro (III); ZM241385: (2- [7-amino-2- (2-furil) [1,2,4] triazolo [2,3-a] [1,3,5] triazin-5-ilamino] etil) -fenol; PTX: pentoxifilina; BQ 788: Antagonista seletivo do receptor endotelina ET-B; BQ 123: Antagonista seletivo do receptor endotelina ET-A; GKE: grupo cetamina; GNS: grupo solução salina; GM; grupo metilprednisolona; TNF-  $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; IL-2: interleucina 2; GIR: grupo isquemia-reperfusão; PX-12: 1-methylpropyl 2-imidazolyl disulfide; IL-1  $\beta$ : interleucina 1 beta; HIF-1 $\alpha$ : Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa; HC-030031: antagonista seletivo do TRPA1; MDA7: agonista seletivo de CB2; CD11b: marcador de ativação microglial; CX3CR1: receptor de quimiocina fractalcina; CB2: Antagonista do receptor 2 de canabinóide; AM630: antagonista CB2 seletivo; TAS: níveis de antioxidantes; HCE-CS: extrato bruto hidroalcoólico de *Casearia sylvestris*; BML-111: análogo sintético do LXA4; Naive: grupo não submetido ao protocolo experimental; ALX/FPR2: receptor de formil peptídeo 2; GSH: grupo glutationa; pGluN1: subunidade do receptor de N-metil-D-aspartato; EA: eletroacupuntura; SRTX S6c: sarafotoxina; ETB: receptor de endotelina tipo B; IL-6: interleucina 6; IL-10: interleucina 10; SOD: enzimas superóxido dismutase; TBARS: espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico; MG: Mangiferina; DEX: Dexmedetomidina; PBS: solução salina tamponada com fosfato; NALP1: inflamassoma; CTK 01512-2: versão recombinante do peptídeo Ph $\alpha$ 1 $\beta$  derivado da aranha *Phoneutria nigriventer*; AMG9810: antagonista competitivo do receptor vaniloide TRPV1; TM: terapia manual; FBM: fotobiomodulação; LED: diodo emissor de luz; mac: masculino; fem: feminino; IT: intratecal; hMSCs: células-tronco mesenquimais humanas multipotentes; GFAP: expressão da proteína glial fibrilar ácida; DRG: gânglios da raiz dorsal; HOE-140: acetato de icatibant; DALBK: des-Arg 10-Lys-bradicinina.

\* significa que o artigo original não apresenta o número total de animais, mas foi calculado pelos autores da revisão conforme o número de animais citados por grupo de intervenção.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 RISCO DE VIÉS

Percebeu-se que apenas dois artigos (DE LOGU et al., 2020 e RAGHAVENDRAN et al., 2014) pontuaram “sim” para a entrada “A sequência de alocação foi gerada e aplicada adequadamente”. Isto nos faz refletir que a alocação aleatória de animais para os grupos experimental e controle, ainda não é uma prática padrão em estudos com experimentos em animais. No entanto, segundo (HOOIJMANS et al. 2014), ao elaborarem a ferramenta SYRCLE para estudos com intervenção em animais, abordaram que há inúmeras razões importantes para selecionar os animais aleatoriamente para avaliação de resultados. Dentre elas, os autores citam a presença de ritmos circadianos em muitos processos biológicos, além disso, condições de alojamento como temperatura, umidade e a iluminação das gaiolas podem influenciar na direção dos resultados e no tamanho do efeito. Por exemplo, os resultados de vários exames de sangue dependem do horário do dia que foi realizado, pequenas mudanças na temperatura, associada também pelo número de animais na gaiola podem influenciar as taxas metabólicas, bem como pequenas diferenças na intensidade da luz serem associadas a mudanças reprodutivas e comportamentais dos animais. Diante do exposto, ratifica-se que a randomização reduz o viés de seleção, aumenta a validade dos resultados e é sempre um aspecto apropriado e desejável de um bom desenho experimental quando dois ou mais tratamentos são comparados.

Sabe-se também, que o processo de cegamento nos ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) já é bem consolidado e adotado em grande parte dos estudos, a fim de evitar erros de aferição de dados e conseqüentemente tendências indesejáveis. No entanto, nos estudos experimentais com animais o cegamento tanto dos cuidadores quanto dos pesquisadores parece ainda possuir pouca adoção e detalhamento.

Nesta revisão, aproximadamente 90% dos artigos apresentaram alto risco de viés ou não foram claros e coesos quando analisadas questões relacionadas ao cegamento dos pesquisadores, em relação a qual intervenção os animais estavam recebendo durante o experimento. Acredita-se que a baixa taxa de adesão ao cegamento nos estudos com animais se deve pelo fato da dificuldade de encontrar uma forma em que os interventores não saibam qual intervenção eles irão aplicar. Além disso, houve uma parcela de artigos, em média 10%, que não foram claros o suficiente ao trazer tais informações, uma vez que apenas citavam o cegamento, mas não explorava como era realizado o mascaramento. Já em relação ao

cegamento do avaliador, dentre os artigos analisados, todos pontuaram alto risco de viés ou não foram claros e coesos. É importante salientar que para ser pontuado baixo risco de viés era necessário que o estudo abordasse como o cegamento foi realizado e se estava garantido que não iria ser quebrado durante a avaliação do resultado. Novamente, grande parte dos artigos não foram claros e coesos com relação a essa questão, citando apenas que houve o cegamento, porém sem detalhamento de como foi realizado.

Dessa forma também não podemos descartar que estes estudos possam ter usado o cegamento quando apropriado, mas ao não relatarem ou relatarem de forma pouco clara, geram um tipo de omissão de relatório, que, no entanto, pode ser corrigido. Mas se não, o relatório incompleto do cegamento pode acarretar métodos experimentais potencialmente falhos.

Em contrapartida, quase todos os artigos analisados foram claros e coesos, apresentando baixo risco de viés quando questionados acerca dos relatórios do estudo estarem isentos de resultados seletivos. Isso pode ser justificado tendo em vista que o protocolo de todos os estudos estarem disponíveis e todos os desfechos primários e secundários terem sido relatados no manuscrito. Além disso, por mais que o protocolo do estudo não estivesse disponível, estava claro que o relatório publicado incluía todos os resultados esperados, ou seja, métodos de comparação e seção de resultados.

Por fim, tendo em vista a importância e relevância dos estudos experimentais em animais, principalmente onde há evidências insuficientes quanto às estratégias terapêuticas em estudos clínicos para diversas patologias, a implementação da ferramenta SYRCLE irá facilitar e aprimorar a avaliação crítica de evidências de estudos com animais e conseqüentemente, a adição desta ferramenta pode aumentar a eficiência da transcrição dos resultados das pesquisas experimentais com animais para a pesquisa clínica em ensaios clínicos.

## 5.2 MODELO ANIMAL

A padronização do modelo da lesão por meio de isquemia e reperfusão é de vital importância para que os estudos possam ser reproduzidos em outros animais. Com base nos resultados da revisão, 30 artigos seguiram o modelo inicialmente descrito por Coderre et al., 2004 utilizando a compressão com anel elástico durante três horas, posicionado na região do tornozelo da pata traseira, e apenas dois utilizaram a compressão por duas horas (DE LOGU et al., 2020 e DE PRÁ et al. 2019). No entanto, apesar destes dois estudos apresentarem tempo de compressão menor, parece que essa redução de uma hora de compressão não afetou o desenvolvimento dos sinais e sintomas da síndrome nos animais.

Já em relação ao diâmetro do anel elástico, 21 autores utilizaram um anel com 7/32” de diâmetro interno, correspondente a 5,56 mm; três com 5/64” correspondente a 1,9 mm; seis com 1,2 mm e dois com 1,3 mm de diâmetro. Acredita-se que esta discrepância entre os estudos seja porque a maioria dos autores que utilizaram um anel elástico com diâmetro maior realizou o modelo de lesão em ratos e não em camundongos, sendo necessário a utilização do anel com diâmetro maior. Assim como os estudos que utilizaram camundongos, optaram pela utilização de anéis com diâmetros menores. É importante ressaltar que no modelo descrito inicialmente por Coderre em 2004, o mesmo também utilizou ratos e o anel elástico com 7/32” de diâmetro interno.

### 5.3 INTERVENÇÃO E RESULTADOS OBTIDOS

Apesar de 81.25% dos estudos utilizarem o tratamento clínico, os diferentes estudos incluídos nesta revisão que utilizaram reabilitação fisioterapêutica também mostram resultados consistentemente benéficos para sua utilização no manejo da SDCR-I. Os benefícios decorrentes da reabilitação em relação ao tratamento farmacológico baseiam-se principalmente nos possíveis efeitos deletérios da medicação já estudados, além da viabilidade de transcrever a utilização de todos os tratamentos clínicos para humanos.

Dentre os agentes eletrofísicos (AE's) utilizados pelos autores, Pigatto et al., 2020 e Rodrigues et al., 2020 analisaram os efeitos da FBM na hiperalgesia mecânica e térmica. Pigatto et al., utilizaram LED infravermelho (20,8 J/cm<sup>2</sup>) aplicados por 14 dias diariamente e obtiveram efeitos significativos do LED na hipersensibilidade mecânica e fria em todos os dias de avaliação sob tratamento. Já Rodrigues et al., utilizaram FBM 660 nm e 830 nm (10 J/cm<sup>2</sup>) aplicados por 21 dias consecutivos e ao final do estudo constataram que ambos os comprimentos de onda tiveram efeitos benéficos na redução da hiperalgesia mecânica e térmica ao calor em todos os períodos de avaliação, no entanto os efeitos do 660 nm foram significativamente melhores do que 830 nm. A FBM atua como agente anestésico, o alívio da dor de ação rápida ocorre a poucos minutos da aplicação, que é resultado de um bloqueio neural dos nervos periféricos e simpáticos. A médio prazo, há uma diminuição do edema local e uma redução da inflamação persistente por horas à dias (HAGIWARA et al. 2007). Assim explica-se os efeitos benéficos da FBM em ambos os estudos encontrados, na redução da hiperalgesia térmica e mecânica.

Já o estudo de Martins et al., 2018 objetivou identificar alterações na hiperalgesia mecânica e térmica ao frio, edema e no nível do receptor ETB após o tratamento com EA nos

pontos de acupuntura SP6 e ST36, uma vez ao dia durante tempos diferentes (5, 10 e 20 minutos) por 7 dias consecutivos, associada ou não com antagonistas de ETB (Bq-788 e SRTX S6c). Os resultados ao final do estudo mostraram que o tratamento com EA de 20 minutos foi o mais efetivo, reduzindo significativamente a hiperalgesia mecânica até 1 hora após o tratamento, a alodinia ao frio em até 0,5 h e o edema no 1º dia, 24 h após o tratamento. Já quanto à expressão do receptor ETB, a EA aumentou a expressão destes receptores no músculo flexor da pata. Também se observou que quando ambos os tratamentos foram associados, houve incremento no tempo do efeito, visto que a ativação de receptores ETB na periferia através da EA pode induzir a analgesia, enquanto o bloqueio espinal desse receptor pela administração de Bq-788 reduz a nocicepção. Assim, os autores concluíram que o tratamento com EA diário é eficaz na redução dos sinais e sintomas da SDCR-I e que os receptores de ETB periféricos e centrais participam do efeito anti-hiperalgésico da EA.

Além da utilização dos AE's, alguns autores (MARTINS et al., 2013, BELMONTE et al., 2018 e SALGADO et al., 2019) também utilizaram como forma de tratamento a cinesioterapia, através de diferentes abordagens, como protocolos de exercícios de natação, exercícios em esteira e também a terapia manual. Martins et al., 2013 avaliaram a alodinia mecânica após exercício de natação de alta intensidade por cinco dias consecutivos e constataram que o exercício foi capaz de reduzir a alodinia 30 minutos após as sessões de exercícios em todos os dias de avaliação quando comparado ao grupo que não realizou o exercício. Já Belmonte et al., 2018 analisaram os efeitos de exercícios em esteira, tanto de forma de corrida contínua, quanto corrida intervalada, na hiperalgesia mecânica e nos níveis de marcadores bioquímicos, como de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10, ERK 1/2 e AKT 1/2/3 e a atividade das enzimas de SOD e catalase e espécies TBARS. Nos resultados, embora ambas as formas de corrida tenham obtido resultados positivos em todas as variáveis, o grupo corrida intervalada apresentou melhor recuperação. Por fim, Salgado et al., 2019 testaram a terapia manual através da mobilização articular de tornozelo e analisaram a hiperalgesia mecânica e os níveis de TBARS após o tratamento. O grupo que recebeu a mobilização articular reduziu a hipersensibilidade mecânica em comparação ao grupo controle e preveniu efetivamente a diminuição da atividade de TBARS.

Acredita-se que a resposta adaptativa ao exercício regular envolve a regulação do sistema antioxidante enzimático e a modulação do dano oxidativo, além do exercício também exercer grande influência no sistema imunológico, afetando a produção de citocinas (MARTINS et al., 2013). Em resumo, os estudos demonstraram que os exercícios em esteira, natação ou a terapia manual causaram antialodinia pronunciada e de longa duração em

camundongos com SDCR-I. Dessa forma, julga-se que o exercício reduz o comportamento relacionado à dor através da ativação de receptores opioidérgicos e serotoninérgicos e a terapia manual possui contribuição também na redução do estresse oxidativo, bem como fornecem suporte adicional para seu uso como tratamento adjuvante da SDCR-I (BELMONTE et al., 2018 e SALGADO et al., 2019).

Em relação ao tratamento clínico utilizado pelos autores, a base medicamentosa se destacou. As categorias dos compostos farmacológicos utilizadas contaram com anticonvulsivantes, TCAs, antagonistas de TRP, NSAID e NMDA, corticosteróide, toxinas, estatina, metilxantina, produtos naturais e antioxidantes. Além disso, outras abordagens clínicas foram utilizadas, como as células-tronco humanas.

Dentre as categorias dos fármacos, os antioxidantes foram os mais utilizados pelos autores. Kim et al., 2017 avaliaram a hiperalgesia mecânica e os níveis de antioxidante TAS após o tratamento de cinco dias consecutivos com Ácido Ascórbico, ou seja Vitamina C, e ao final do estudo constataram que os limiares de retirada mecânica do grupo 2.5 mg/dia após a administração de vitamina C foram maiores do que os do grupo controle e do grupo 1.0 mg/dia e o nível de TAS nos grupos 2,5 e 7,5 foram maiores do que no grupo controle no primeiro dia. Já Park et al., 2013 testaram a associação da Vitamina C com Vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) durante três dias de tratamento. As variáveis analisadas foram a hiperalgesia mecânica, a densidade relativa de receptores NMDA – pNR1 e os níveis de pERK. Os resultados mostraram que o maior efeito antialodínico e a maior redução dos receptores NMDA – pNR1 e os níveis de pERK foi encontrado no grupo que associou os dois compostos, potencializando os resultados. Como a fosforilação dos receptores NMDA está intimamente relacionada à sua ativação e níveis significativamente aumentados de pNR1 indicam sensibilização central, esses achados indicam que a sensibilização central desempenha um papel importante no desenvolvimento da hiperalgesia mecânica induzida por lesão de IR e os efeitos antialodínicos das vitaminas C e E ocorrem por meio de um mecanismo espinhal (DAULHAC et al. 2011).

Além dos antioxidantes, também destacamos a grande utilização dos corticosteroides, devido a sua frequente utilização em processos álgicos e inflamatórios e por haver estudos clínicos utilizando-os no manejo da SDCR-I. De Prá et al., 2019 utilizaram a Dexametasona e Liman et al., 2015 a Metilprednisolona. Ambos os estudos demonstraram atenuação da hiperalgesia mecânica através da medicação, e a metilprednisolona também atenuou o aumento nos níveis séricos de mediadores inflamatórios, como TNF-  $\alpha$  e IL-2 sérico. Acredita-se que os efeitos imunossupressores e o potencial neurotrófico dos corticoesteroides podem reduzir a

infiltração de células inflamatórias e atuar na produção de mediadores anti-inflamatórios, além de promover analgesia e reduzir os danos do tecido lesado (PEHORA et al. 2017).

Até onde percebemos nesta revisão, a base mais consolidada e aceita para o tratamento da dor crônica ainda parece ser a farmacológica. No entanto, é necessário pensar no impacto a longo prazo do uso de medicações, que ainda permanece incerto e pouco explorado. Por exemplo, na revisão sistemática publicada por ORHURHU et al. 2019, os autores citam alguns efeitos adversos encontrados na utilização da Cetamina no tratamento da dor crônica, no qual incluíram náusea, vômito, efeitos psicotomiméticos, dor de cabeça e fadiga. Além disso, também encontraram uma tendência à relação de dose-resposta, ou seja, doses maiores parecem apresentar resultados mais efetivos no alívio da dor. Em contrapartida, GENEEN et al. 2017 através de sua revisão sistemática, apresentou que as evidências disponíveis sugerem a atividade física e o exercício como uma intervenção segura e com poucos eventos adversos que podem melhorar a gravidade da dor e a função física, e conseqüentemente a qualidade de vida dos indivíduos com dor crônica, ratificando a importância e os benefícios do tratamento fisioterapêutico.

Traduzir as evidências disponíveis de estudos em animais para estudos clínicos em humanos também acaba gerando uma grande janela, principalmente quando falamos de estratégias terapêuticas baseadas na reabilitação fisioterapêutica, o que também pode explicar o grande número de estudos com intervenções farmacológicas. E apesar do crescente número de estudos que visam aumentar o conhecimento dos mecanismos celulares envolvidos na dor neuropática crônica, o resultado clínico do restabelecimento do membro afetado em humanos continua desafiador porque a recuperação funcional é dependente de vários fatores clinicamente relevantes, como o fator desencadeante que pode ser por um trauma, normalmente após uma fratura, lesão de tecidos moles ou cirurgia ou até mesmo após lesões neurológicas como o acidente vascular encefálico, a gravidade, a extensão da lesão, as diversas manifestações clínicas, a imprevisão quanto ao padrão evolutivo e a idade do paciente também influenciam na reabilitação. Essas características mostram que a baixa incidência aliada a falta de padronização da amostra dificulta as pesquisas em humanos a respeito da melhor estratégia terapêutica. Assim, devido ao importante número de estudos em animais e ao baixo número em humanos, os ensaios clínicos são necessários para traduzir os resultados dos estudos experimentais.

Esta revisão também demonstrou que, embora uma ampla gama de abordagens terapêuticas tenha sido proposta para o tratamento da dor e incapacidade no modelo de IR de pata, há um grande número de viés no desenho metodológico destes estudos experimentais

avaliando a eficácia dos tratamentos. Além disso, a revisão apresenta algumas limitações, como o viés de publicação, já que trabalhos com resultados negativos muitas vezes não são publicados ou são publicados em revistas não indexadas nas bases de dados selecionadas, o que pode comprometer a generalização dos resultados da revisão. Outro ponto importante, seria a heterogeneidade apresentada entre os estudos. Essa heterogeneidade é decorrente da variabilidade no delineamento dos estudos, já que houve variação no tipo de camundongo utilizado, no método avaliativo utilizado para determinação do desfecho primário, como a hiperalgesia mecânica e no tempo de intervenção. Dessa forma, esse achado indica a necessidade de padronização dos futuros estudos pré-clínicos que forem conduzidos com o objetivo de avaliar intervenções para atenuação dos desfechos da SDCR.

Após a síntese dos dados, os autores desta revisão julgam necessário aumentar a conscientização sobre a necessidade de melhorar a qualidade metodológica dos estudos com animais. Dessa forma, gostaríamos de citar aqui itens julgados como indispensáveis a serem seguidos em estudos pré-clínicos futuros. Recomendamos, em primeiro lugar, a prática de adição da alocação aleatória dos animais para os grupos experimentais, além da inclusão da avaliação de similaridade nas características basais entre os grupos experimental e controle como um item padrão, visto que o tamanho da amostra da maioria dos experimentos com animais é relativamente pequeno, diferenças importantes na linha de base podem estar presentes. Em segundo lugar, que a sequência de alocação deve ser gerada e aplicada adequadamente, bem como a randomização das condições de alojamento dos animais durante o experimento, pois animais de diferentes grupos de tratamento, por exemplo, não devem ser alojados por grupo em prateleiras diferentes ou em salas diferentes, pois os animais na prateleira superior experimentam uma temperatura ambiente mais alta do que os animais na prateleira mais baixa, e a temperatura da sala pode influenciar a toxicidade de agentes farmacológicos. Em terceiro lugar, destacamos o cegamento dos avaliadores e interventores, no qual o cientista em questão pode interpretar os resultados dos grupos de forma diferente porque ele pode prever ou prever a alocação. Esperamos que esta revisão gere um feedback dos futuros autores e os desenvolvimentos neste campo relativamente novo de experimentação animal baseada em evidências nos permitam a padronização dos estudos pré-clínicos.

## **6 CONCLUSÃO**

Com base nos resultados, pode-se concluir que tanto a reabilitação fisioterapêutica, quanto o tratamento clínico possuem efeitos positivos no tratamento da SDCR-I em modelos experimentais com roedores, principalmente no desfecho primário hiperalgesia mecânica e em marcadores inflamatórios destacados nos desfechos secundários, embora a qualidade das evidências de apoio seja baixa. Em contrapartida, por se tratar de estudos pré-clínicos e a utilização de ferramentas para a avaliação do risco de viés neste tipo de estudo ainda seja inovador e recente, não podemos afirmar o real efeito da ausência dos dados observados nos estudos. Além disso, os estudos também demonstram a terapia medicamentosa como a modalidade terapêutica mais utilizada entre os estudos.

## REFERÊNCIAS

- BELMONTE, L. A., MARTINS, T. C., SALM, D. C. et al. Effects of Different Parameters of Continuous Training and High-Intensity Interval Training in the Chronic Phase of a Mouse Model of Complex Regional Pain Syndrome Type I. **J Pain**, v. 19, n. 12, 1445-60, 2018.
- BROWN, S., JHONSTON, B., AMARIA, K. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. **Scand J Pain**. v. 13, p. 156-63, 2016.
- BRUEHL, Stephen et al. Complex regional pain syndrome: evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample. **Pain**, v. 157, n. 8, p. 1674-1681, 2016.
- CLARK, David J. et al. Autoinflammatory and autoimmune contributions to complex regional pain syndrome. **Molecular pain**, v. 14, p. 1744806918799127, 2018.
- CHEN, R., YIN, C., HU, Q. et al. Expression profiling of spinal cord dorsal horn in a rat model of complex regional pain syndrome type-I uncovers potential mechanisms mediating pain and neuroinflammation responses. **J Neuroinflammation**, v. 17, n. 1, p. 162, 2020.
- CODERRE, T. J.; XANTHOS, D. N.; FRANCIS L., et al. Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-type I (CRPS-I; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hind paw ischemia and reperfusion in the rat. **Pain**, v. 112, p.94-105, 2004.
- O'CONNELL, Neil E., WAND, BENEDICT M., McAULEY, James H. et al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome- an overview of systematic reviews. **Cochrane Database Syst Rev**. n. 4, 2013.
- DAULHAC L., MAFFRE V., MALLET C. et al. Phosphorylation of spinal N-methyl-d-aspartate receptor NR1 subunits by extracellular signal-regulated kinase in dorsal horn neurons and microglia contributes to diabetes-induced painful neuropathy. **Eur J Pain**. v. 15, p. 1-169, 2011.
- DE LOGU, F., DE PRÁ, S. D. T., ANTONIAZZI, C. T. et al. Macrophages and Schwann cell TRPA1 mediate chronic allodynia in a mouse model of complex regional pain syndrome type I. **Brain Behav Immun**, v. 88, p. 535-46, 2020.
- DE PRÁ, S. D. T., ANTONIAZZI, C. T., FERRO, P. R. et al. Nociceptive mechanisms involved in the acute and chronic phases of a complex regional pain syndrome type 1 model in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 859, n. 172555, p. 1-13, 2019.
- FULLAS, O., LAFERRIÈRE, A., STEIN, R. et al. Topical combination of meldonium and N-acetyl cysteine relieves allodynia in rat models of CRPS-1 and peripheral neuropathic pain by enhancing NO-mediated tissue oxygenation. **J Neurochem**, v. 152, n. 5, p. 570-84, 2020.

GENEEN, L. J., MOORE, R. A., CLARKE, C., et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 14, n.1, 2017.

GIERTHMHULEN, J., BINDER, A., BARON, R. Mechanism-based treatment in complex regional pain syndromes. **Nat Rev Neurol**. v. 10, p. 518-28, 2014.

GOEBEL, Andreas et al. The Valencia consensus-based adaptation of the IASP complex regional pain syndrome diagnostic criteria. **Pain**, v. 162, n. 9, p. 2346, 2021.

GOLÇALVES, E., VIEIRA, G., GOLÇALVES, T. et al. Bradykinin Receptors Play a Critical Role in the Chronic Post-ischaemia Pain Model. **Cell Mol Neurobiol**, v. 41, n. 1., p. 63-78, 2021.

HAGIWARA S., IWASAKA H., OKUDA K. et al. GaAlAs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. **Lasers Surg Med**. v. 39, n. 10, p. 797-802, 2007.

HAN, Chang G., HAN, Jae K., PARK, Bum et al. Effect of superoxide on the development and maintenance of mechanical allodynia in a rat model of chronic post-ischemia pain. **Korean J Anesthesiol**, v. 63, n. 2, p. 149-56, 2012.

HEWEDY, W. Linagliptin attenuates chronic post-ischemia pain: Possible anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms. **Eur J Pharmacol**, v. 5, n. 828, p. 110-18, 2018.

HERSCHKOWITZ, D.; KUBIAS, J. Wireless peripheral nerve stimulation for complex regional pain syndrome type I of the upper extremity: a case illustration introducing a novel technology. **Scand J Pain**, p. 1-6, 2018.

HOOIJMANS, C., ROVERS, M., VRIES, R. et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Med Res Methodol**, v. 14, n. 43, 2014.

HSIAO, H., LIN, Y., WANG, J. et al. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  inhibition produced anti-allodynia effect and suppressed inflammatory cytokine production in early stage of mouse complex regional pain syndrome model. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 43, n. 3, p. 355-9, 2016.

HSIAO, H., LIU, Y., WANF, J., et al. The analgesic effect of propofol associated with the inhibition of hypoxia inducible factor and inflammasome in complex regional pain syndrome. **Journal of Biomedical Science**, v. 26, n. 74, 2019.

HU, Q., WANG, Q., WANG, C. et al. TRPV1 Channel Contributes to the Behavioral Hypersensitivity in a Rat Model of Complex Regional Pain Syndrome Type 1. **Front Pharmacol**, v. 26, n. 10, p. 453, 2019.

KIM, Yeo, KIM, In Ji., YOON, Myung. Antiallodynic effect through spinal endothelin-B receptor antagonism in rat models of complex regional pain syndrome. **Neurosci Lett**, v. 1, n. 584, p. 45-9, 2015.

KIM, J., KIM, Y., NAHM, F. et al. The Therapeutic Effect of Vitamin C in an Animal Model of Complex Regional Pain Syndrome Produced by Prolonged Hindpaw Ischemia-Reperfusion in Rats. **Int J Med Sci**, v. 15, n. 1, p. 97-101, 2017.

KLAFKE, J. Z., SILVA, M. A., ROSSATO, M. F. et al. Acute and chronic nociceptive phases observed in a rat hind paw ischemia/reperfusion model depend on different mechanisms. **European Journal of Physiology**, v. 468, p. 229-41, 2016.

KWAK, Kyung H., JUNG, Hoon, PARK, Jun, et al. A peroxynitrite decomposition catalyst prevents mechanical allodynia and NMDA receptor activation in the hind-paw ischemia reperfusion injury rats. **Exp Ther Med**, v. 7, n.2, p. 508-12, 2013.

KWAK, Kyung H., LIM, Dong G., BAEK, Woon Yi. N-Acetyl-l-Cysteine Attenuates Ischemia/Reperfusion Injury-Induced Allodynia and N-Methyl-d-Aspartate Receptor Activation in Rats. **Curr Ther Res Clin Exp**, v. 72, n. 5, p. 216-27, 2011.

LIMAN, S., CHEUNG, C., WONG, K. et al. Preventive Treatment with Ketamine Attenuates the Ischaemia-Reperfusion Response in a Chronic Postischaemia Pain Model. **Oxid Med Cell Longev**. 2015

LLOYD, Emillia CO; DEMPSEY, Bradley; ROMERO, Lindsey. Complex Regional Pain Syndrome. **American Family Physician**, v. 104, n. 1, p. 49-55, 2021.

MARTINS, D. F., MARTINS, L. M., SOLDI, F. et al. High-intensity swimming exercise reduces neuropathic pain in an animal model of complex regional pain syndrome type I: evidence for a role of the adenosinergic system. **Neuroscience**, v. 27, n. 234, p. 69-76, 2013.

MARTINS, D. F., PRADO, M., DARUGE-NETO, E. et al. Caffeine prevents antihyperalgesic effect of gabapentin in an animal model of CRPS-I: evidence for the involvement of spinal adenosine A1 receptor. **J Peripher Nerv Syst**, v. 20, n.4, p. 403-9, 2015.

MARTINS, L. M, SALM, D. C., DUARTE, E. et al. Electroacupuncture induces antihyperalgesic effect through endothelin-B receptor in the chronic phase of a mouse model of complex regional pain syndrome type I. **Pflugers Arch**, v. 470, n. 12, p. 1815-27, 2018.

MARINUS, Johan et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 7, p. 637-648, 2011.

MESAROLI, Giulia et al. Screening and diagnostic tools for complex regional pain syndrome:

a systematic review. **Pain**, v. 162, n. 5, p. 1295, 2021.

MILLECAMPS, M.; CODERRE, T. J. Rats with chronic post-ischemia pain exhibit an analgesic sensitivity profile similar to human patients with complex regional pain syndrome type I. **Eur J Pharmacol**, v. 583, n. 1, p. 97-102, 2008.

ORHURHU, V.; BATHIA, A; COHEN, S. P. et al. Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Anesth Analg**, v. 129, n.1, p. 241-54, 2019.

PARK, Jun M., KIM, Chae K., LEE, Hyung C. et al. Antiallodynic effects of vitamin C and vitamin E in chronic post-ischemia pain rat model. **Korean J Anesthesiol**, v. 65, n. 5, p. 442-8, 2013.

PATEL, P.; THADESHWAR, S.; MARU, M. et al. Reflex Sympathetic Dystrophy of the Right Hand following an Acute Traumatic Injury. **Cureus**, v. 11, n. 8 p. 53-63, 2019.

PEHORA, C., AME, P., KAUSHAL, A. et al. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block (Review). **Cochrane Database Syst Rev**, v. 11, p. 1- 20, 2017.

PETERSEN, Pelle B. et al. Risk Factors for Post-treatment Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): An Analysis of 647 Cases of CRPS from the Danish Patient Compensation Association. **Pain Practice**, v. 18, n. 3, p. 341-349, 2018.

PIGATTO, G., QUINTEIRO, M., SOUZA, R. et al. Low-Intensity Photobiomodulation Decreases Neuropathic Pain in Paw Ischemia-Reperfusion and Spared Nervus Ischiadicus Injury Experimental Models. **Pain Pract**, v. 20, n. 4, p. 371-86, 2020.

PIOVEZAN, A., BATISTI, A., BENEVIDES, M. et al. Hydroalcoholic crude extract of *Casearia sylvestris* Sw. reduces chronic post-ischemic pain by activation of pro-resolving pathways. **J Ethnopharmacol**, v. 23, n. 204, p. 179-88, 2017.

RAGAVENDRAN, J., LAFERRIÈRE, A., CODERRE, T. J. Pentoxifylline reduces chronic post-ischaemia pain by alleviating microvascular dysfunction. **Eur J Pain**, v. 18, n.3, p. 406-14, 2014.

RODRIGUES, M.; CARSOSSO, R. B.; KURIKI, H. U. et al. Photobiomodulation Decreases Hyperalgesia in Complex Regional Pain Syndrome: An Experimental Mouse Model Subjected to Nicotine. **Lasers in Surgery and Medicine**, p. 1-7, 2020.

SALGADO, A., STRAMOSK, J., LUDTKE, D. et al. Manual Therapy Reduces Pain Behavior and Oxidative Stress in a Murine Model of Complex Regional Pain Syndrome Type I. **Brain Sci**, v. 9, n. 8, p. 197, 2019.

SHIM, H.; ROSE, J.; HALLE, S. et al. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. **Br J Anaesth**. v. 123, n. 2, p. 424-33, 2019.

SMART, Keith M.; WAND, Benedict M.; O'CONNELL, Neil E. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. **Cochrane Database Syst Rev.**, n. 2, 2016.

SUÁREZ, B., GARRIDO, G., LABRADA, M. et al. Anti-allodynic Effect of Mangiferin in Rats With Chronic Post-ischemia Pain: A Model of Complex Regional Pain Syndrome Type I. **Front Pharmacol**, v.2, n. 9, p. 11-19, 2018

MICHELS, T. Peripheral Neuropathic Pain and Pain Related to Complex Regional Pain Syndrome with and without Fixed Dystonia – Efficient Therapeutic Approach with Local Anesthetics. **Local and Regional Anesthesia**, v. 13, p. 11-16, 2020.

WEI, X.; HE, L.; LIU, J. et al. Electroacupuncture for Reflex Sympathetic Dystrophy after Stroke: A Meta-Analysis. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 28, n. 5, p. 1388-99, 2019.

VIEIRA, G., CAVALLI, J., GONÇALVES, E. et al. Effects of Simvastatin Beyond Dyslipidemia: Exploring Its Antinociceptive Action in an Animal Model of Complex Regional Pain Syndrome-Type I. **Front Pharmacol**, v. 4, n. 8, p. 584, 2017.

XU, J., TANG, Y., XIE, M. et al. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates mechanical allodynia and neuroinflammatory responses in a chronic post-ischemic pain model of complex regional pain syndrome type I in rats. **Eur J Neurosci**, v.44, n. 12, p. 3046-55, 2016.

YEO, J., JUNG, H., LEE, H. Effects of Glutathione on Mechanical Allodynia and Central Sensitization in Chronic Postischemic Pain Rats. **Pain Res Manag**, 2017.

YEO, J., PARK, S. Effect of dexmedetomidine on the development of mechanical allodynia and central sensitization in chronic post-ischemia pain rats. **J Pain Res**, v. 27, n. 11, p. 3025-30, 2018.

YOO, S., LEE, S. H., LEE, S. et al. The effect of human mesenchymal stem cell injection on pain behavior in chronic post-ischemia pain mice. **Korean J Pain**, v. 33, n. 1, p. 23-29, 2020.

## ANEXO A

### Animal review

Please complete all mandatory fields below (marked with an asterisk \*) and as many of the non-mandatory fields as you can then click *Submit* to submit your registration. You don't need to complete everything in one go, this record will appear in your *My PROSPERO* section of the web site and you can continue to edit it until you are ready to submit. Click *Show help* below or click on the icon to see guidance on completing each section.

#### 1. \* Review title.

Give the working title of the review. This must be in English. The title should have the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems.

Different therapeutic approaches in the animal model of complex regional pain syndrome: a systematic review.

#### 2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Diferentes abordagens terapêuticas no modelo animal da Síndrome da Dor Regional Complexa: uma revisão sistemática.

#### 3. \* Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

13/11/2020

#### 4. \* Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

12/11/2021

#### 5. \* Stage of review at time of this submission.

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review.

The review has not yet started: Yes

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

## 6. \* Named contact.

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Taís Brehm

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Miss Brehm

## 7. \* Named contact email.

Enter the electronic mail address of the named contact.

tais\_brehm@hotmail.com; rafael.barbosa@ufsc.br

## 8. \* Named contact address.

**PLEASE NOTE this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information**

Enter the full postal address for the named contact.

Pedro João Pereira Street - Mato Alto Neighborhood, Araranguá - Santa Catarina - Brazil

## 9. Named contact phone number

Enter the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+55 (48) 32716952

## 10. \* Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'none' if the review is not affiliated to any organisation.

Federal University of Santa Catarina - UFSC

Organisation web address:

<https://laral.paginas.ufsc.br/>

## 11. \* Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country are now mandatory fields for each person.**

Miss Taís Brehm. Federal University of Santa Catarina - UFSC

Dr Rafael Barbosa. Federal University of Santa Catarina - UFSC

Miss Fernanda Ceroni. Federal University of Santa Catarina - UFSC

Mr Ramon Bauer. Federal University of Santa Catarina - UFSC

Matheus Teixeira. Federal University of Santa Catarina - UFSC

## 12. \* Funding sources/sponsors.

Give details of the individuals, organisations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

Research-related expenses will be the responsibility of the researchers.

Grant number(s)

### 13. \* Conflicts of interest.

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

None

### 14. Collaborators.

Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

### 15. \* Review question.

Give details of the question to be addressed by the review, clearly and precisely.

In the animal model of post-ischemia pain for the investigation of Complex Regional Pain Syndrome, what are the main treatments used to reduce symptoms?

#### Context and rationale

Studies on the incidence and prevalence of CRPS are scarce; in the USA, estimates indicate a low incidence between 5 and 26 cases per 100, 000 people per year. The epidemiology of CRPS shows a predominance of occurrence in the female gender, from the fourth decade of life, in only one member, with 57% developing in the first month after the lesion's presentation.

Despite the symptoms and the functional deficit of individuals with SDCR - I and its low incidence, preclinical research can provide a better standardization in the parameters used. Thus, this review seeks to analyze the treatments for the SDCR model, performed by ischemia-reperfusion (IR), in the paw of mice, through a tourniquet close to the ankle region, inducing the symptoms of SDCR - I, with repercussions such as hyperemia and edema, followed by neuropathic pain.

### 16. \* Searches.

Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

Scopus: Multidisciplinary; worldwide coverage

Access: via CAPES Journal Portal

Web of Science: Multidisciplinary; worldwide coverage

Access: via CAPES Journal Portal

SciELO: Multidisciplinary; mainly includes Latin American, Portuguese and Spanish magazines

Access: <https://www.SciELO.org/>

PubMed/MEDLINE: Health Sciences; worldwide coverage

Access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>

LILACS (Latin American and Caribbean literature in the area of Health Sciences)

Access: Via BVS <http://bvshalud.org/>

BDENF (Nursing; coverage in Latin America)

Access: Via BVS <http://bvshalud.org/>

Cochrane Library (Health Sciences and Medicine based on evidence; worldwide coverage)

Access: via CAPES Journal Portal

EMBASE (Health Sciences; worldwide coverage)

Access: via CAPES Journal Portal

Others: (We will also analyze the list of references of the included studies for additional eligible studies not recovered by our research. We will not apply restrictions based on the date of publication.)

### **17. URL to search strategy.**

Give a link to the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies).

[https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/213878\\_STRATEGY\\_20201021.pdf](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/213878_STRATEGY_20201021.pdf)

Do not make this file publicly available until the review is complete

### **18. \* Human disease modelled.**

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being modelled.

Complex Regional Pain Syndrome; post-ischemic pain; sympathetic reflex dystrophy.

### **19. \* Animals/population.**

Give summary criteria for the animals being studied by the review, e.g. species, sex, details of disease model. Please include details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria:

Ischemia-reperfusion model with the experimental characteristics of Complex Regional Pain Syndrome; in vivo study in rodents.

Exclusion criteria:

- 1) it is not an animal study;
- 2) it is not an in vivo study;
- 3) did not use ischemia-reperfusion model;
- 4) did not present any intervention;
- 5) no control;
- 6) no evaluation related to hyperalgesia, edema, temperature or function.
- 7) no relevant results reported;
- 8) assessments unrelated to outcomes;
- 9) In vitro and in silico models;
- 10) human studies; ex-vivo studies.

### **20. \* Intervention(s), exposure(s).**

Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed (e.g. dosage, timing, frequency). Please include details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria:

Only the ischemia-reperfusion procedure to induce regional complex pain syndrome the CRPS;  
All types of therapeutic interventions.

Exclusion criteria:

Other types of procedures for induce CRPS.

### **21. \* Comparator(s)/control.**

Where relevant, give details of the type(s) of control interventions against which the experimental condition(s) will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). Please include details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria:

Control group; With intervention group.

Exclusion criteria:

No control group.

## 22. \* Study designs to be included.

Give details of the study designs eligible for inclusion in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. Please include details of both inclusion and exclusion criteria.

**Inclusion criteria:**

Preclinical studies.

**Exclusion criteria:**

Clinical studies, reviews, case studies, cross-over studies, pre-clinical studies without a control group; studies without intervention or model only.

## 23. Other selection criteria or limitations applied.

Give details of any other inclusion and exclusion criteria, e.g. publication types (reviews, conference abstracts), publication date, or language restrictions.

English language studies; Studies published in the last ten years.

## 24. \* Outcome measure(s).

Give detail of the outcome measures to be considered for inclusion in the review. Please include details of both inclusion and exclusion criteria.

**Inclusion criteria:**

Primary outcome (mechanical and thermal hyperalgesia); secondary outcomes (paw temperature and edema and function and infiltration of inflammatory cells histologically and macroscopically).

**Exclusion criteria:**

No relevant results reported;  
Assessments unrelated to outcomes.

## 25. N/A.

This question does not apply to systematic reviews of animal studies for human health submissions.

## 26. \* Study selection and data extraction.

**Procedure for study selection**

The data collection process will occur first from the reading of the titles and abstracts by two reviewers (TB and FC). Subsequently, the selected articles will be read in full (TB and FC). The articles that meet the inclusion criteria previously established will be selected and the discrepancies will be analyzed by consensus with a third reviewer (MT). Data extraction will be realized by filling in a previously developed extraction table and will include general information such as authors, year of publication, study sample, type of animal (Lineage, age, gender and weight), outcome measures, type of intervention, instruments used results.

**Prioritise the exclusion criteria**

- 1) it is not an animal study;
- 2) it is not an in vivo study;
- 3) did not use ischemia-reperfusion model;
- 4) did not present any intervention;
- 5) no control;
- 6) no evaluation related to hyperalgesia, edema, temperature or function.
- 7) no relevant results reported;
- 8) assessments unrelated to outcomes;
- 9) In vitro and in silico models;
- 10) human studies; ex-vivo studies;
- 11) Other types of procedures for induce CRPS;
- 12) No control group;
- 13) Clinical studies, reviews, case studies, cross-over studies, pre-clinical studies without a control group; studies without intervention or model only;
- 14) Studies that are not in English; Studies published before the last ten years;

- 15) No relevant results reported;
- 16) Assessments unrelated to outcomes.

#### Methods for data extraction

A form will be used to extract data from the included studies to assess the quality of the study and synthesis of evidence. The information extracted will include: characteristics of the animal model, characteristics of the CRPS intervention, assessment instruments, types of intervention, study design, results and other relevant characteristics. There is no plan to contact researchers in search of missing data.

#### Data to be extracted: study design

Number of experimental and animal groups per experiment, presence of a control group, reported randomization process, reported potency calculation and study duration will be extracted.

#### Data to be extracted: animal model

Lineage, age, gender and weight.

#### Data to be extracted: intervention of interest

Different types of therapeutics interventions for the treatment of CRPS.

#### Data to be extracted: primary outcome(s)

The primary outcomes will include the results obtained from the evaluation of mechanical (evaluated using Von Frey Filaments (paw withdrawal threshold expressed in grams (g); continuous); and thermal hyperalgesia (acetone test (behavioral responses, such as swinging, licking and removing the paw to the acetone drop timed for 60 seconds); dichotomous).

#### Data to be extracted: secondary outcome(s)

Secondary outcomes will include the results obtained from the evaluation of edema (digital micrometer (mm; continuous), temperature (digital thermometer (degrees Celsius; continuous)), function or infiltration of inflammatory cells histologically and macroscopically (macrophages, neutrophils (number of inflammatory cells; continuous)). In addition to other relevant results reported.

#### Data to be extracted: other

Periodical, volume, year, pages and the country of origin of the research will be extracted.

### 27. \* Risk of bias and/or quality assessment.

State whether and how risk of bias and/or study quality will be assessed. Assessment tools specific for pre-clinical animal studies include [SYRCLE's risk of bias tool](#) and the [CAMARADES checklist](#) for study quality

No risk of bias and/or quality assessment planned

No

By use of SYRCLE's risk of bias tool

Yes

By use of SYRCLE's risk of bias tool adapted as follows:

No

By use of the CAMARADES checklist for study quality

Yes

By use of the CAMARADES checklist for study quality, adapted as follows:

No

Other criteria, namely

No

Method for risk of bias and/or quality assessment

The risk of bias, the quality of the study and the writing of the included studies will be assessed by the SYRCLE risk bias tool, the CAMARADES checklist and the ARRIVE checklist by two reviewers. Two review authors (TB and FC) will independently assess the risk of bias, and the conclusion of possible disagreements between the review authors will be discussed with a third author (MT).

### 28. \* Strategy for data synthesis.

#### Planned approach

We will provide a narrative synthesis of the findings of the included studies, structured around the interventions, characteristics of the animal model, types of results.

#### Effect measure

Not applicable.

#### Effect models

Not applicable.

#### Heterogeneity

Not applicable.

#### Other

Not applicable.

### 29. \* Analysis of subgroups or subsets.

#### Subgroup analyses

It will be a qualitative synthesis and analysis of subgroups can be carried out, it is not possible to specify.

#### Sensitivity

Not applicable.

---

#### Publication bias

Not applicable.

### 30. \* Review type.

#### Type of review

Animal model review	No
---------------------	----

Experimental animal exposure review	No
-------------------------------------	----

Pre-clinical animal intervention review	Yes
---	-----

### 31. Language.

Select each country individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is an English language summary.

### 32. \* Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

### 33. Other registration details.

List other places where the systematic review protocol is registered. The name of the organisation and any unique identification number assigned to the review by that organisation should be included.

**34. Reference and/or URL for published protocol.**

Give the citation and link for the published protocol, if there is one.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

**35. Dissemination plans.**

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

No

**36. \* Keywords.**

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line.

Complex Regional Pain Syndromes; Reflex Sympathetic Dystrophy; Ischemia; Reperfusion; Reperfusion Injury; Mice; Rats; Animals; Photobiomodulation; Electric Stimulation Therapy; Medication Therapy Management.

**37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.**

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

**38. \* Current review status.**

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.

Review\_Ongoing

**39. Any additional information.**

Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.

**40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.**

This field should be left empty until details of the completed review are available OR you have a link to a preprint. Give the full citation for the preprint or final report or publication of the systematic review.

## ANEXO B



Universidade Federal  
de Santa Catarina

Comissão de Ética no  
Uso de Animais



### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Análise comparativa do efeito da fotobiomodulação associada à dexametasona e ácido ascórbico no tratamento da síndrome da dor complexa regional - tipo I: modelo experimental em camundongos", protocolada sob o CEUA nº 5619231020 de 08/2020, sob a responsabilidade de **Rafael Inácio Barbosa** e equipe; Ramon Bauer Cardoso - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina (CEUA/UFSC) na reunião de 08/12/2020.

We certify that the proposal "Comparative analysis of the effect of photobiomodulation associated with dexamethasone and ascorbic acid in the treatment of regional complex pain syndrome - type I: experimental model in mice", utilizing 64 Heterogenics mice (64 males), protocol number CEUA 5619231020 de 08/2020, under the responsibility of **Rafael Inácio Barbosa** and team; Ramon Bauer Cardoso - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Santa Catarina (CEUA/UFSC) in the meeting of 12/08/2020.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **12/2020** a **12/2022**

Área: **Ciências da Saúde**

Origem: **Biotério Central**

Espécie: **Camundongos heterogênicos**

sexo: **Machos**

idade: **3 a 5 meses**

N: **64**

Linhagem: **Swiss**

Peso: **30 a 40 g**

Local do experimento: Sala de experimentação do biotério setorial de Araranguá.

Florianópolis, 07 de fevereiro de 2021

  
Prof. Dr. Maurício Ladeira Martins

Maurício Ladeira Martins

Presidente pro tempore da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de Santa Catarina



Vice-Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de Santa Catarina

ANEXO C

# Certificate of Completion

This certifies that

**Taís Brehm**

has successfully completed

## Rat Tickling Certification Course

*Megan LaFollette*

**PURDUE**  
UNIVERSITY.

*Brona W. Skell*

