

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/01/2020.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ana Paula Silveira Leite

Comparação entre o uso de sutura e sutura associada ao
selante de fibrina (CEVAP) na interação neuromuscular após
Lesão Nervosa Periférica

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Bases Gerais da Cirurgia.

Orientadora: Profa. Dra. Selma Maria Michelin Matheus

**Botucatu
2018**

Ana Paula Silveira Leite

Comparação entre o uso de sutura e sutura
associada ao selante de fibrina (CEVAP) na
interação neuromuscular após Lesão Nervosa
Periférica

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Bases Gerais da Cirurgia.

Orientadora: Profa. Dra. Selma Maria Michelin Matheus

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Leite, Ana Paula Silveira.

Comparação entre o uso de sutura e sutura associada ao selante de fibrina (CEVAP) na interação neuromuscular após Lesão Nervosa Periférica / Ana Paula Silveira Leite. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Selma Maria Michelin Matheus Capes:
20600003

1. Nervos periféricos - Ferimentos e lesões. 2. Fibrina.
3. Suturas. 4. Adesivo tecidual de fibrina. 5. Nervos - Regeneração.

Palavras-chave: Interação neuromuscular; Lesão nervosa periférica; Selante de fibrina (CEVAP).

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha avó Judite,
por estar sempre presente, por me ouvir e apoiar
incondicionalmente e por acreditar em mim quando nem eu
mesma era capaz, te amo infinito vó.

Agradecimientos

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por me guiar nesta jornada.

Aos meus pais, Carlos e Rose, pelo apoio e amor incondicional.

À minha irmã, Juliana, minha ouvinte fiel e melhor amiga, obrigada por ser tão presente independente da distância.

Aos meus avós, João e Antonia, Edison e Judite por serem meu porto seguro de carinho e cuidado.

A minha família Cafofo, pelo apoio e companheirismo diário.

A minha orientadora, Professora Dr^a Selma M. M. Matheus, por toda a experiência e conhecimento compartilhado, e por ser um exemplo de profissional na qual eu me espelho para o futuro.

Ao professor Dr André Luis Filadelpho, pelo auxílio com o protocolo cirúrgico deste estudo e pela extrema atenção de sempre, obrigada.

Ao CEVAP (UNESP/Botucatu) por gentilmente ceder o selante de fibrina para a realização deste trabalho.

Ao programa de Pós-graduação em Bases Gerais da Cirurgia, ao Instituto de Biociências, da UNESP de Botucatu e a UNIPEX, Unidade de pesquisa experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), pela estrutura e apoio para a realização deste trabalho, e a CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

À todos os professores e funcionários do departamento de Anatomia pelo auxílio e companheirismo de sempre.

Agradeço também aos funcionários da Unipex, cujo conhecimento e auxílio foram indispensáveis para realização deste estudo, em especial ao Bardella, Zé, Robson, Sílvio e Diego por todo o cuidado com os animais utilizados neste estudo.

Aos colegas do laboratório de Anatomia, pela amizade, apoio e companheirismo diários.

Em especial a Carina, por ser a melhor parceira de laboratório que alguém poderia desejar e por ser também amiga para todos os momentos.

Agradeço ao Professor Carlos Roberto Padovani pelo auxílio com as análises estatísticas deste trabalho.

Aos membros das bancas de qualificação e defesa pela disposição e colaborações fundamentais para este trabalho.

Aos animais desse experimento pelas vidas doadas, as quais espero ter feito valia no desenvolvimento deste trabalho.

Muito obrigada!

Epígrafe

“Mire a lua. Mesmo se você errar,
você ficará entre as estrelas.”

(Les Brown)

RESUMO

Os nervos periféricos são comumente acometidos por lesões que acarretam interrupção do impulso nervoso. Dentre as causas mais comuns, estão: traumas, estiramento, pinçamento, compressão e esmagamento, resultando em comprometimento do sistema neuromuscular. A recuperação tanto morfológica quanto funcional após este tipo de lesão raramente é completa, sendo um desafio para clínica médica. A maior parte da literatura tem como foco o estudo da recuperação nervosa e muscular, havendo poucas referências em relação às junções neuromusculares (JNM). Além disso, outros procedimentos vêm sendo testados como uma forma de minimizar os danos causados pelo uso da sutura. Dentro desta proposta este estudo teve como objetivo avaliar o uso do selante de fibrina (CEVAP) associado ao número reduzido de pontos (1 ponto), quando comparado a sutura convencional (3 pontos), após lesão do nervo isquiático. Foram utilizados 36 ratos Wistar machos adultos, divididos em 4 grupos experimentais: Controle (C), Desnervado (D); Sutura (S) e Sutura + Selante de Fibrina (SFS). No grupo C, foi realizada apenas incisão superficial no antímero direito, afastamento da musculatura e localização do nervo isquiático. No grupo D foi realizada neurotmeze do nervo isquiático (gap de 6 mm). No grupo S foi realizada transecção completa do nervo isquiático direito e após 7 dias foi efetuada anastomose epineural do mesmo. No grupo SFS, a reconstrução nervosa foi realizada com um ponto de sutura, seguida da aplicação do selante de fibrina CEVAP (Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos) - UNESP – Botucatu. Antes da realização dos procedimentos cirúrgicos e nos 15°, 30° e 60° dia após a secção e sepultamento nervoso foi realizada análise no Catwalk de todos os animais de acordo com os grupos experimentais. Decorrido o período experimental (60° dia) os animais foram anestesiados para análise eletroneuromiográfica e a seguir eutanasiados. Os nervos isquiáticos, ramos musculares do nervo tibial para o músculo sóleo e os músculos sóleos dos antímeros direitos, foram coletados e submetidos a: a) análise morfológica (esterase inespecífica) e morfométrica das JNMs através de microscopia de luz e de transmissão; b) análise morfológica e morfométrica das fibras musculares (HE); c) frequência dos tipos de fibra muscular (Fast e Slow); c) quantificação da porcentagem de colágeno no tecido muscular; d) expressão proteica: PaX7 e PCNA (Western Blotting); e) análise morfológica e morfométrica dos nervos (tetróxido de ósmio). As análises eletroneuromiográficas revelaram que os valores de amplitude e latência dos grupos S e SFS foram semelhantes entre si, sendo indicativos de regeneração. As análises do Catwalk indicaram que houve déficit funcional em todos os grupos lesão (D, S e SFS), ao final do período experimental. A análise morfológica do ramo muscular do nervo tibial mostrou que os grupos S e SFS se aproximaram do C, e os valores da razão G se mantiveram dentro do padrão de normalidade. A mesma análise no nervo isquiático mostrou valores superiores referentes à área e diâmetro dos axônios e fibras nervosas no grupo SFS em relação ao grupo S, com todos os grupos apresentando também a razão G dentro da faixa de normalidade. Nos grupos S e SFS houve aumento do peso muscular, da área das fibras musculares e diminuição da porcentagem de colágeno em relação ao grupo D. Nas JNMs houve restabelecimento dos botões sinápticos e indicativo de aumento da área das mesmas. Houve aumento da frequência de fibras Fast nos grupos lesão, havendo também presença de “type grouping” nos mesmos. A quantificação das proteínas PaX7 e PCNA não mostrou diferença entre os grupos. Os resultados do nosso estudo permitiram concluir que houve um restabelecimento do impulso nervoso, além da regeneração axonal, que foi tão eficiente no grupo SFS quando comparado ao grupo S, com valores superiores no grupo SFS na área da lesão (nervo isquiático). Sendo indicativo de um efeito protetor no local da lesão devido ao uso de selante de fibrina heterólogo. Pode-se considerar que o uso deste selante permite a diminuição do número de pontos reduzindo o trauma causado pela agulha, e acelerar a prática cirúrgica. Portanto, o selante de fibrina heterólogo deve ser considerado na reconstrução nervosa após a lesão do nervo periférico.

Abstract

Peripheral nerves are commonly affected by injuries that lead to interruption of the nerve impulse. Among the most common causes are: trauma, stretching, pinching, compression and crushing, resulting in impairment of the neuromuscular system. Both morphological and functional recovery after this type of injury is rarely complete and a challenge for medical practice. Most of the literature focuses on the study of nerve and muscle recovery, with few references to neuromuscular junctions (NMJs). In addition, other procedures have been tested as a way to minimize the damages caused by the use of suture. The aim of this study was to evaluate the use of fibrin sealant (CEVAP) associated to reduced number of stitches (1 point) when compared to conventional suture (3 stitches) after ischiatic nerve injury. Thirty-six male adult Wistar rats were divided into four experimental groups: Control (C), Desnervate (D), Suture (S) and Suture + Fibrin Sealant (SFS). In group C, an only superficial incision was made in the right antimer, followed by distance from the musculature and location of the ischiatic nerve. In group D, ischiatic nerve neurotmesis (6 mm gap) was performed. In group S, a complete transection of the right ischiatic nerve was carried out and after 7 days an epineural anastomosis of the ischiatic nerve was performed. In the SFS group, the nerve reconstruction was performed with one suture point, followed by the application of CEVAP fibrin sealant (Unesp- Botucatu Center for the Study of Venoms and Venomous Animals). Before the surgical procedures and at the 15th, 30th and 60th day after sectioning and nervous burial, Catwalk analysis of all animals was made according to the experimental groups. After the experimental period (60th day) the animals were anesthetized for electromyography and then euthanized. The ischiatic nerves and the tibial nerve-muscle branch to the soleus muscle and the right antimer of soleus muscle were collected and submitted to a) morphological (non-specific esterase) and morphometric analysis of NMJs by light and transmission microscopy; b) morphological and morphometric analysis of muscle fibers (HE); c) quantification of the percentage of collagen in muscle tissue (Picrosirius Red); d) protein expression: PaX7 and PCNA (Western Blotting); e) morphological and morphometric analysis of the nerves (osmium tetroxide). Electromyography analyzes revealed that the amplitude and latency values of the S and SFS groups were similar to each other and were indicative of regeneration. Catwalk analysis indicated that there was a functional deficit in all groups presenting injury (D, S and SFS) at the end of the experimental period. The morphological analysis of the tibial nerve-muscle branch showed that the S and SFS showed to be similar to C group, and the G ratio remained within the normal range. The same analysis in the sciatic nerve showed higher values referring to the area and diameter of the axons and nerve fibers in the SFS group in relation to the S group, with all groups also presenting the G ratio within the normal range. In the S and SFS groups there was an increase in muscle weight, in the area of muscle fibers and a decrease in the percentage of collagen in relation to group D. In the NMJs there was a reestablishment of the terminal boutons and an indication of an increase in its area. There was an increase in the frequency of Fast fibers in the lesion groups, and there was a type grouping pattern of distribution in them as well. Quantification of the PaX7 and PCNA proteins showed no difference between the groups. Our study results allowed us to conclude that there was a reestablishment of the nerve impulse, in addition to axonal regeneration, which was as efficient in the SFS group when compared with the S group, with superior values in the SFS in the lesion area (ischiatic nerve). It is an indicative of a protective effect at the lesion site due to the heterologous fibrin sealant use. It can be considered that the decrease in the number of stitches is able to reduce the trauma caused by the needle, as well as accelerating the surgical practice. So the heterologous fibrin sealant used in nerve reconstruction should be considered after peripheral nerve injury.

Lista de Abreviaturas

ACh- Acetilcolina

C- Controle

CEVAP- Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos

CEUA- Comissão de Ética no Uso de Animais

D-Desnervado

DAB- Diaminobenzidina 3,3

EPL- print length lado lesionado

ETS- toe spread lado lesionado

FMB- Faculdade de Medicina de Botucatu

g- Gramas

GAPDH- Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase

HE- Hematoxilina & Eosina

H₂O₂- Peróxido de Hidrogênio

IB- Instituto de Biociências

IFF- Índice Funcional do Fibular

JNM- Junção Neuromuscular

Kg- Kilogramas

LNPs- Lesões Nervosas Periféricas

mg- miligramas

μL- microlitros

μm- micrómetros

NPL- print length lado normal

NTS- toe spread lado normal

PaX7- Paired Box Protein

PCNA- Proliferating Cell Nuclear Antigen

S- Sutura

SFS- Sutura + Selante de Fibrina

TBST- Tris-buffered saline with Tween

UNESP- Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

UNIPEX- Unidade de Pesquisa Experimental- Faculdade de Medicina de Botucatu

Sumário

Sumário

Introdução	16
 Materiais e Métodos	21
 Referências	34
 Capítulo 1 Heterologous fibrin sealant potentiates axonal regeneration after peripheral nerve injury with reduction in the number of suture points.	
.....	43
 Abstract	44
 Introduction.....	45
 Material and Methodos	47
 Results	51
 Discussion	67
 References	72

1.0 INTRODUÇÃO

Os músculos estriados esqueléticos são inervados por axônios cujos corpos celulares estão localizados na coluna anterior da medula espinal; estes axônios percorrem longas distâncias até atingirem as fibras musculares. A sinapse química de contato entre o axônio motor e a fibra muscular esquelética, é a estrutura funcionalmente especializada denominada de Junção Neuromuscular (JNM) a qual é morfológicamente distinta, sendo responsável pela transmissão de um sinal elétrico do neurônio motor para a fibra muscular promovendo a contração muscular (Malomouzh, 2012; Tintignac *et al.*, 2015).

Morfológicamente, as JNMs são formadas por três compartimentos: o compartimento pré-sináptico, onde estão presentes a terminação nervosa com as vesículas contendo o neurotransmissor responsável, a acetilcolina (ACh) e as células de Schwann, específicas desta região, denominadas células de Schwann terminais; o compartimento extracelular (fenda sináptica), preenchido pela lâmina basal, estando também ali a enzima acetilcolinesterase, responsável pela quebra da acetilcolina após a contração muscular; e o compartimento pós-sináptico, que compreende o sarcolema da fibra muscular com as dobras juncionais, onde se encontram os receptores de acetilcolina e o sarcoplasma que proporciona suporte estrutural e metabólico para a região pós-sináptica (Engel, 2008; Malomouzh, 2012).

Para que ocorra a contração muscular a interação nervo músculo deve estar íntegra. Vários fatores podem provocar alterações nas JNMs, dentre eles as lesões nervosas periféricas (LNP), as quais resultam em uma perda da conexão entre o axônio e o músculo, levando a uma degeneração dessas estruturas (Ruven *et al.*, 2017).

As LNP são comumente resultantes de traumas após acidentes automobilísticos, lacerações com materiais cortantes e até mesmo em decorrência de quedas (Robinson, 2000). Considerado um quadro clínico comum, incide em aproximadamente 13,9 pessoas a cada 100 mil anualmente (Asplund *et al.*, 2009), e pode causar perdas sensoriais e ou motoras, além de dor crônica (Sullivan *et al.*, 2016; Uyanikgil *et al.*, 2017).

Seddon (1942), introduziu uma classificação para as lesões nervosas, onde a neuropraxia é caracterizada pela interrupção da condução nervosa por uma lesão na bainha de mielina, sem descontinuidade axonal, apresentando recuperação rápida e

completa. Na axonotmese ocorre um bloqueio da condução nervosa decorrente de uma perda parcial na continuidade do axônio, sendo seguida do processo de degeneração Walleriana distal à lesão, a recuperação funcional nestes casos depende do crescimento axonal, e ocorre mais comumente associada a lesões por esmagamento e fraturas ósseas, sendo que a recuperação total é menos provável do que na neuropraxia. Já a neurotmese ocorre quando há transecção completa do nervo, havendo bloqueio da condução elétrica sendo então, considerada a forma mais grave de lesão nervosa. Este tipo de lesão não apresenta recuperação funcional espontânea, tornando-se necessária intervenção cirúrgica.

Quando os neurônios motores são desligados de suas fibras musculares por lesão de um nervo periférico, eles frequentemente se regeneram e se reconectam com as fibras musculares. Os axônios em regeneração, normalmente, seguem os tubos endoneurais ("tubos das células de Schwann") que anteriormente ocupavam (Nguyen *et al.*, 2002). Quando os axônios se aproximam dos locais das sinapses, há frequentemente uma remodelação desses contatos. O grau dessa remodelação depende de quão rapidamente os sítios são reinervados; reinervação rápida leva a uma melhor remodelação, enquanto a reinervação tardia, provoca mudanças mais profundas no sítio sináptico, dificultando assim a regeneração (Rich e Lichtman, 1989).

Essa remodelação envolve uma reação inflamatória, onde, as células satélites são ativadas para reconstrução muscular, atuando na proliferação, diferenciação e fusão de novas miofibrilas (Charge e Rudnicki, 2004). Sendo ainda necessária, a presença de uma reinervação com JNMs maduras para as recém-formadas miofibrilas completarem seu processo de diferenciação e recuperação da força muscular (Lin *et al.*, 2008).

Embora haja um potencial de regeneração espontânea, a recuperação funcional após lesão nervosa é limitada em adultos (Ray e Mackinnon, 2010). Vários são os fatores limitantes desta recuperação: conexões inadequadas entre os axônios e o órgão-alvo; aderências teciduais e contraturas musculares decorrentes de longos períodos de imobilização e atrofia (Alluin *et al.*, 2009).

Dentre as alterações morfológicas, decorrentes deste tipo de lesão; nas fibras musculares, são observados decréscimo da secção transversal das mesmas, redução do número de mionúcleos e de células satélites, bem como redução do próprio peso do músculo desnervado (Gutmann e Zelena, 1962; Anzil e Wernig,

1989; Borisov e Carlson, 2000; Schmalbruch e Lewis, 2000; Ma *et al.*, 2007); além de progressiva atrofia e fibrose (Gutmann, 1948; Fu e Gordon, 1995; Burnett e Zager, 2004); ultraestruturalmente estão presentes desorganização de sarcômeros, dano mitocondrial e vacuolização (Moimas *et al.*, 2013); Os tipos de fibras musculares também se alteram na desnervação, onde músculos de padrão predominantemente oxidativo, passam a apresentar um padrão mais equivalente de fibras oxidativas e glicolíticas. Já nos músculos de padrão predominantemente glicolítico, o número de fibras oxidativas tendem a aumentar (Pette e Vrbova, 1985; Windisch *et al.*, 1998; Loughna e Morgan, 1999).

Na fibra nervosa, logo após a secção do nervo se inicia a degeneração da bainha de mielina pelos macrófagos (Siemionow e Sonmez, 2007). No coto distal do axônio ocorre um processo autolítico, que leva a fragmentação do axônio; a área de contato sináptica é invadida por células de Schwann, que irão influenciar o crescimento axonal, através da ação de fatores neurotróficos a partir do coto proximal (Lundborg, 1987; Lundborg, 2000). Os axônios, a partir do nodo de Ranvier, começam a emitir ramificações em direção ao coto distal, continuando seu crescimento ao longo das bandas de Büngner, as quais são formadas pelas células de Schwann que se dividem e se organizam no interior de tubos de membrana basal, de forma linear (Lundborg, 1987; Ferreira, 2001; Rodrigues e Silva, 2001). Assim nos nervos pós-lesão poucas fibras nervosas estão presentes, normalmente em degeneração, de formato irregular, com diâmetro variado e associadas a grande quantidade de tecido conjuntivo (Maciel *et al.*, 2013; Buchaim *et al.*, 2015).

Já em relação às JNMs foi demonstrado que a desnervação em longo prazo, leva a uma desorganização das mesmas, havendo redistribuição dos receptores de acetilcolina através da fibra muscular (Hartzell e Fambrough, 1972; Frank *et al.*, 1975; Steinbach, 1981; Kurimoto *et al.*, 2015). Tem sido descrito ainda aumento da área e fragmentação da JNM, além de um aumento na profundidade da goteira sináptica (Ma *et al.*, 2007).

Com a finalidade de busca da reinervação e restituição da função nervosa e muscular, nos últimos dez anos, várias estratégias vêm sendo utilizadas (Ray e Mackinnon, 2010); Que em sua maioria fazem referência a tratamentos cirúrgicos baseados na reconstrução anatômica, auto-enxerto e guia de nervos, e nem sempre são capazes de restabelecer a força muscular e a capacidade de contração anterior à lesão (Bentolila *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2003; Kang *et al.*, 2011; Griffin *et al.*, 2013).

Quando a lesão é do tipo neurotmeze, com preservação dos cotos nervosos, o padrão ouro de reconstrução utilizado é a neurorrafia término-terminal com uso de sutura (Rafijah *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2014). Este tipo de neurorrafia só é possível de ser realizada em situações onde, não há tensão para aproximação dos cotos (Biscola *et al.*, 2017), quando a tensão está presente, outras técnicas são utilizadas; entre elas: neurorrafia término-lateral (Viterbo *et al.*, 1992), uso de enxertos e conduites (Grinsell e Keating, 2014).

Embora seja considerada a técnica ideal para este tipo de lesão, o uso de sutura para reconstrução nervosa pode causar reações inflamatórias, incluindo a formação de granulomas e neuromas, levando nesse caso a um quadro de dor crônica (Nakamura *et al.*, 2004; Chimutengwende-Gordon e Khan, 2012); Uma forma de minimizar os danos causados pelo uso da sutura seria a redução dos pontos utilizados para reconstrução (Biscola *et al.*, 2017). Neste sentido a cola de fibrina surge como uma metodologia adjuvante, apresentando boa capacidade na adesão de tecidos e vem sendo amplamente utilizada na medicina desde a década de 70 (Isaacs *et al.*, 2008). Porém apresenta a desvantagem de apresentar em sua composição, o fibrinogênio derivado de sangue humano, o qual pode causar reações adversas (Nakamura *et al.*, 2004; Chimutengwende-Gordon e Khan, 2012). Seu uso junto à sutura possibilita a redução do número de pontos, podendo até a substituir, mas ainda há aspectos controversos na literatura.

Há relatos de que a associação entre a cola de fibrina (comercial) e a sutura é igualmente benéfica quando comparada ao uso apenas da cola, sugerindo ainda que o uso da cola promova maior regeneração axonal, sendo vantajoso quando comparado com a sutura (Martins *et al.*, 2005), além de promover aumento na área das fibras nervosas lesionadas (Felix *et al.*, 2013). Outros trabalhos relatam, porém que a regeneração nervosa é superior após o uso de sutura quando comparado à cola (Temple *et al.*, 2004; Farrag *et al.*, 2007; Nishimura *et al.*, 2008). Estes estudos destacam principalmente uma menor resistência da cola à ruptura durante as primeiras semanas pós-operatórias (Nishimura *et al.*, 2008).

O Centro de Estudos de Animais Peçonhentos (CEVAP- UNESP- Botucatu-SP) desenvolveu um novo adesivo de fibrina derivada do veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus*, sendo considerado um selante biológico e biodegradável, que não produz reações adversas. Por ser livre de sangue humano, não é transmissor de doenças infecciosas, além de ter uma boa capacidade adesiva,

podendo ser utilizado junto a procedimentos de sutura tradicional (Barros *et al.*, 2009). Em sua composição o crioprecipitado contendo fibrinogênio e fatores de coagulação são derivados do sangue de búfalo, e a trombina responsável é substituída pela giroxina, uma proteína trombina-like capaz de clivar fibrinogênio em monômeros de fibrina (Ferreira, 2014). A utilização deste selante no reparo de LNP vem apresentando resultados bastante promissores (Vicente *et al.*, 2008; Buchaim *et al.*, 2015).

Mesmo com os avanços nos procedimentos cirúrgicos, as reconstruções nervosas resultam apenas em torno de 51% de recuperação motora (Sakuma *et al.*, 2016). Enquanto muitos trabalhos mostram que há regeneração morfológica do nervo e do músculo isso não está associado a uma recuperação funcional, ainda que haja regeneração axonal, com as JNMs em aparência morfológica normal, a falha na ativação elétrica muscular persiste (Sakuma *et al.*, 2016). Assim além do nervo e das fibras musculares, a JNM também deve ser considerada nestes tipos de análises, bem como a resposta funcional resultante dessas interações. O selante de fibrina surge como um potencial adjuvante ao processo de regeneração, quando associado à sutura, permitindo redução do número de pontos e atuando como um suporte, contribuindo para o microambiente de crescimento axonal (Biscola *et al.*, 2017).

Diante do exposto o objetivo deste trabalho foi avaliar a associação do selante de fibrina (CEVAP) com a sutura, quando comparado ao uso exclusivo da sutura, após lesão do nervo isquiático. Onde foram avaliados aspectos morfológicos e funcionais da interação neuromuscular.

Referências Bibliográficas

ALLUIN, O. et al. Functional recovery after peripheral nerve injury and implantation of a collagen guide. **Biomaterials**, v. 30, n. 3, p. 363-73, Jan 2009. ISSN 1878-5905 (Electronic) 0142-9612 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929405> >.

ANZIL, A. P.; WERNIG, A. Muscle fibre loss and reinnervation after long-term denervation. **J Neurocytol**, v. 18, n. 6, p. 833-45, Dec 1989. ISSN 0300-4864 (Print) 0300-4864 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2621479> >.

ASPLUND, M. et al. Incidence of traumatic peripheral nerve injuries and amputations in Sweden between 1998 and 2006. **Neuroepidemiology**, v. 32, n. 3, p. 217-28, 2009. ISSN 1423-0208 (Electronic) 0251-5350 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174611> >.

BAIN, J.; MACKINNON, S.; HUNTER, D. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 83, n. 1, p. 129-136, 1989. ISSN 0032-1052.

BARROS, L. C. et al. A new fibrin sealant from *Crotalus durissus terrificus* venom: applications in medicine. **J Toxicol Environ Health B Crit Rev**, v. 12, n. 8, p. 553-71, Oct 2009. ISSN 1521-6950 (Electronic) 1093-7404 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20183534> >.

BENTOLILA, V. et al. Complete traumatic brachial plexus palsy. Treatment and outcome after repair. **J Bone Joint Surg Am**, v. 81, n. 1, p. 20-8, Jan 1999. ISSN 0021-9355 (Print) 0021-9355 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973050> >.

BISCOLA, N. P. et al. Multiple uses of fibrin sealant for nervous system treatment following injury and disease. **J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis**, v. 23, p. 13, 2017. ISSN 1678-9199 (Print) 1678-9180 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28293254> >.

BONNEMANN, C.; BUSHBY, K. The limb-girdle muscular dystrophies. **Engel AG; Franzini Armstrong A, editors Myology 3rd McGraw-Hill**, p. 1077-1121, 2004.

BORISOV, A. B.; CARLSON, B. M. Cell death in denervated skeletal muscle is distinct from classical apoptosis. **Anat Rec**, v. 258, n. 3, p. 305-18, Mar 01 2000. ISSN 0003-276X (Print) 0003-276X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705351> >.

BORISOV, A. B.; DEDKOV, E. I.; CARLSON, B. M. Abortive myogenesis in denervated skeletal muscle: differentiative properties of satellite cells, their migration, and block of terminal differentiation. **Anatomy and embryology**, v. 209, n. 4, p. 269-279, 2005. ISSN 0340-2061.

BUCHAIM, R. L. et al. Effect of low-level laser therapy (LLLT) on peripheral nerve regeneration using fibrin glue derived from snake venom. **Injury**, v. 46, n. 4, p. 655-60, Apr 2015. ISSN 1879-0267 (Electronic) 0020-1383 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25669962> >.

BURNETT, M. G.; ZAGER, E. L. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. **Neurosurg Focus**, v. 16, n. 5, p. E1, May 15 2004. ISSN 1092-0684 (Electronic) 1092-0684 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15174821> >.

CARTAROZZI, L. P. et al. Mesenchymal stem cells engrafted in a fibrin scaffold stimulate Schwann cell reactivity and axonal regeneration following sciatic nerve tubulization. **Brain research bulletin**, v. 112, p. 14-24, 2015. ISSN 0361-9230.

CHARGE, S. B.; RUDNICKI, M. A. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. **Physiol Rev**, v. 84, n. 1, p. 209-38, Jan 2004. ISSN 0031-9333 (Print) 0031-9333 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715915> >.

CHIMUTENGWENDE-GORDON, M.; KHAN, W. Recent advances and developments in neural repair and regeneration for hand surgery. **Open Orthop J**, v. 6, p. 103-7, 2012. ISSN 1874-3250 (Electronic) 1874-3250 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431954> >.

CONFORTIM, H. D. et al. Effects of aging and maternal protein restriction on the muscle fibers morphology and neuromuscular junctions of rats after nutritional recovery. **Micron**, v. 71, p. 7-13, 2015. ISSN 0968-4328.

COULET, B. et al. A comparison of intercostal and partial ulnar nerve transfers in restoring elbow flexion following upper brachial plexus injury (C5-C6±C7). **The Journal of hand surgery**, v. 35, n. 8, p. 1297-1303, 2010. ISSN 0363-5023.

DE OLIVEIRA GONÇALVES, J. B. et al. Effects of low-level laser therapy on autogenous bone graft stabilized with a new heterologous fibrin sealant. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 162, p. 663-668, 2016. ISSN 1011-1344.

ENGEL, A.; ORAWA, E. Chapter 34: Dystrophinopathies. **Myology**, (Aggiungere: McGraw-Hill), v. 978, 2004.

ENGEL, A. G. Chapter 3 The neuromuscular junction. In: (Ed.). **Handbook of Clinical Neurology**: Elsevier, v. Volume 91, 2008. p.103-148. ISBN 0072-9752.

FARRAG, T. Y. et al. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. **Laryngoscope**, v. 117, n. 1, p. 157-65, Jan 2007. ISSN 0023-852X (Print) 0023-852X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17202946> >.

FELIX, S. P. et al. Comparison between suture and fibrin glue on repair by direct coaptation or tubulization of injured mouse sciatic nerve. **Microsurgery**, v. 33, n. 6, p. 468-77, Sep 2013. ISSN 1098-2752 (Electronic) 0738-1085 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836677> >.

FERREIRA, A. S. **Lesões Nervosas Periféricas - Diagnóstico E Tratamento**. 2a./2001. 2001. ISBN 8572881964.

FERREIRA, R. S. Autologous or heterologous fibrin sealant scaffold: which is the better choice? **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 20, n. 1, p. 31, 2014. ISSN 1678-9199.

FITTON, A.; BERRY, M.; MCGREGOR, A. Preservation of denervated muscle form and function by clenbuterol in a rat model of peripheral nerve injury. **Journal of Hand Surgery**, v. 26, n. 4, p. 335-346, 2001. ISSN 0266-7681.

FRANK, E.; GAUTVIK, K.; SOMMERSCHILD, H. Cholinergic receptors at denervated mammalian motor end-plates. **Acta Physiol Scand**, v. 95, n. 1, p. 66-76, Sep 1975. ISSN 0001-6772 (Print)
0001-6772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1180105> >.

FROST, H. K. et al. G-CSF prevents caspase 3 activation in Schwann cells after sciatic nerve transection, but does not improve nerve regeneration. **Neuroscience**, v. 334, p. 55-63, 2016. ISSN 0306-4522.

FU, S. Y.; GORDON, T. Contributing factors to poor functional recovery after delayed nerve repair: prolonged denervation. **J Neurosci**, v. 15, n. 5 Pt 2, p. 3886-95, May 1995. ISSN 0270-6474 (Print)
0270-6474 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751953> >.

GASPAROTTO, V. P. et al. A new fibrin sealant as a three-dimensional scaffold candidate for mesenchymal stem cells. **Stem Cell Res Ther**, v. 5, n. 3, p. 78, Jun 10 2014. ISSN 1757-6512 (Electronic)
1757-6512 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916098> >.

GASPAROTTO, V. P. et al. A new fibrin sealant as a three-dimensional scaffold candidate for mesenchymal stem cells. **Stem cell research & therapy**, v. 5, n. 3, p. 78, 2014. ISSN 1757-6512.

GATTI, M. et al. Treatment of venous ulcers with fibrin sealant derived from snake venom. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 17, n. 2, p. 226-229, 2011. ISSN 1678-9199.

GAUDET, A. D.; POPOVICH, P. G.; RAMER, M. S. Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. **J Neuroinflammation**, v. 8, p. 110, Aug 30 2011. ISSN 1742-2094 (Electronic)
1742-2094 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878126> >.

GENSEL, J. C. et al. Behavioral and histological characterization of unilateral cervical spinal cord contusion injury in rats. **Journal of neurotrauma**, v. 23, n. 1, p. 36-54, 2006. ISSN 0897-7151.

GERMINARIO, E. et al. Early changes of type 2B fibers after denervation of rat EDL skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, n. 5, p. 2045-2052, 2002. ISSN 8750-7587.

GIORDANI, G. et al. Tratamento da paralisia facial por neurotização. **Arq Catarinenses Med**, v. 38, p. 152-154, 2009.

GORDON, T. Nerve Regeneration: Understanding Biology and Its Influence on Return of Function After Nerve Transfers. **Hand Clin**, v. 32, n. 2, p. 103-17, May 2016. ISSN 1558-1969 (Electronic) 0749-0712 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27094884> >.

GORDON, T.; HEGEDUS, J.; TAM, S. L. Adaptive and maladaptive motor axonal sprouting in aging and motoneuron disease. **Neurological research**, v. 26, n. 2, p. 174-185, 2004. ISSN 0161-6412.

GRIFFIN, J. W. et al. Peripheral nerve repair and reconstruction. **JBSJ**, v. 95, n. 23, p. 2144-2151, 2013. ISSN 0021-9355.

GRINSELL, D.; KEATING, C. P. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 698256, 2014. ISSN 2314-6141 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25276813> >.

GUTMANN, E. Effect of delay of innervation on recovery of muscle after nerve lesions. **Journal of neurophysiology**, v. 11, n. 4, p. 279-294, 1948. ISSN 0022-3077.

GUTMANN, E.; ZELEN, J. Morphological changes in the denervated muscle. In: (Ed.). **The denervated muscle**: Springer, 1962. p.57-102.

HARTZELL, H. C.; FAMBROUGH, D. M. Acetylcholine receptors. Distribution and extrajunctional density in rat diaphragm after denervation correlated with acetylcholine sensitivity. **J Gen Physiol**, v. 60, n. 3, p. 248-62, Sep 1972. ISSN 0022-1295 (Print) 0022-1295 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5055788> >.

HIGASHINO, K. et al. Early changes in muscle atrophy and muscle fiber type conversion after spinal cord transection and peripheral nerve transection in rats. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 10, n. 1, p. 46, 2013. ISSN 1743-0003.

ISAACS, J. E. et al. Comparative analysis of biomechanical performance of available “nerve glues”. **The Journal of hand surgery**, v. 33, n. 6, p. 893-899, 2008. ISSN 0363-5023.

JOHNSON, R. A.; WICHERN, D. W. **Applied multivariate statistical analysis**. Prentice-Hall New Jersey, 2014.

JUDSON, R. N.; ZHANG, R. H.; ROSSI, F. Tissue-resident mesenchymal stem/progenitor cells in skeletal muscle: collaborators or saboteurs? **The FEBS journal**, v. 280, n. 17, p. 4100-4108, 2013. ISSN 1742-4658.

KANG, J. R.; ZAMORANO, D. P.; GUPTA, R. Limb salvage with major nerve injury: current management and future directions. **J Am Acad Orthop Surg**, v. 19 Suppl 1, p. S28-34, 2011. ISSN 1067-151X (Print) 1067-151X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304044> >.

KIM, D. H. et al. Outcomes of surgery in 1019 brachial plexus lesions treated at Louisiana State University Health Sciences Center. **J Neurosurg**, v. 98, n. 5, p. 1005-16, May 2003. ISSN 0022-3085 (Print)

0022-3085 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12744360> >.

KURIMOTO, S. et al. Activation of the Wnt/ β -catenin signaling cascade after traumatic nerve injury. **Neuroscience**, v. 294, p. 101-108, 2015. ISSN 0306-4522.

LEHRER, G. M.; ORNSTEIN, L. A diazo coupling method for the electron microscopic localization of cholinesterase. **The Journal of Cell Biology**, v. 6, n. 3, p. 399-406, 1959. ISSN 0021-9525.

LIN, S. et al. The role of nerve- versus muscle-derived factors in mammalian neuromuscular junction formation. **J Neurosci**, v. 28, n. 13, p. 3333-40, Mar 26 2008. ISSN 1529-2401 (Electronic)
0270-6474 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367600> >.

LIU, H.-F. et al. Can the Babysitter Procedure Improve Nerve Regeneration and Denervated Muscle Atrophy in the Treatment of Peripheral Nerve Injury? **Plastic and reconstructive surgery**, v. 138, n. 1, p. 122-131, 2016. ISSN 0032-1052.

LOPES, C. D. et al. BDNF gene delivery mediated by neuron-targeted nanoparticles is neuroprotective in peripheral nerve injury. **Biomaterials**, v. 121, p. 83-96, 2017. ISSN 0142-9612.

LOUGHNA, P.; MORGAN, M. Passive stretch modulates denervation induced alterations in skeletal muscle myosin heavy chain mRNA levels. **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**, v. 439, n. 1, p. 52-55, 1999. ISSN 0031-6768.

LUNDBORG, G. Nerve regeneration and repair: A review. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, v. 58, n. 2, p. 145-169, 1987. ISSN 0001-6470.

LUNDBORG, G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. **The Journal of hand surgery**, v. 25, n. 3, p. 391-414, 2000. ISSN 0363-5023.

MA, J. et al. Gene expression of myogenic regulatory factors, nicotinic acetylcholine receptor subunits, and GAP-43 in skeletal muscle following denervation in a rat model. **J Orthop Res**, v. 25, n. 11, p. 1498-505, Nov 2007. ISSN 0736-0266 (Print)
0736-0266 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568415> >.

MACIEL, F. O. et al. Effect of electrical stimulation of the cranial tibial muscle after end-to-side neurorrhaphy of the peroneal nerve in rats. **Acta Cir Bras**, v. 28, n. 1, p. 39-47, Jan 2013. ISSN 1678-2674 (Electronic)
0102-8650 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23338112> >.

MALOMOUZH, A. I. Non-cholinergic signaling pathways at vertebrate neuromuscular junctions. In: (Ed.). **Skeletal Muscle-From Myogenesis to Clinical Relations**: InTech, 2012.

MARTINS, R. S. et al. Electrophysiologic assessment of regeneration in rat sciatic nerve repair using suture, fibrin glue or a combination of both techniques. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, n. 3A, p. 601-4, Sep 2005. ISSN 0004-282X (Print)
0004-282X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172708> >.

MENDONÇA, A. C.; BARBIERI, C. H.; MAZZER, N. Directly applied low intensity direct electric current enhances peripheral nerve regeneration in rats. **Journal of neuroscience methods**, v. 129, n. 2, p. 183-190, 2003. ISSN 0165-0270.

MICHAEL, F. et al. Denervation-induced mitochondrial dysfunction and autophagy in skeletal muscle of apoptosis-deficient animals. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 303, n. 4, p. C447-C454, 2012. ISSN 0363-6143.

MOIMAS, S. et al. Effect of vascular endothelial growth factor gene therapy on post-traumatic peripheral nerve regeneration and denervation-related muscle atrophy. **Gene Ther**, v. 20, n. 10, p. 1014-21, Oct 2013. ISSN 1476-5462 (Electronic) 0969-7128 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719064> >.

NAKAMURA, T. et al. Experimental study on the regeneration of peripheral nerve gaps through a polyglycolic acid-collagen (PGA-collagen) tube. **Brain Res**, v. 1027, n. 1-2, p. 18-29, Nov 19 2004. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494153> >.

NGUYEN, Q. T.; SANES, J. R.; LICHTMAN, J. W. Pre-existing pathways promote precise projection patterns. **Nat Neurosci**, v. 5, n. 9, p. 861-7, Sep 2002. ISSN 1097-6256 (Print) 1097-6256 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12172551> >.

NIKOLAOU, S. et al. Contribution of denervated muscle to contractures after neonatal brachial plexus injury: not just muscle fibrosis. **Muscle & nerve**, v. 49, n. 3, p. 398-404, 2014. ISSN 1097-4598.

NISHIMURA, M. T. et al. Mechanical resistance of peripheral nerve repair with biological glue and with conventional suture at different postoperative times. **J Reconstr Microsurg**, v. 24, n. 5, p. 327-32, Jul 2008. ISSN 0743-684X (Print) 0743-684X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18597220> >.

OHIRA, T. et al. The effects of heat stress on morphological properties and intracellular signaling of denervated and intact soleus muscles in rats. **Physiological reports**, v. 5, n. 15, p. e13350, 2017. ISSN 2051-817X.

PATTERSON, M. F.; STEPHENSON, G.; STEPHENSON, D. G. Denervation produces different single fiber phenotypes in fast-and slow-twitch hindlimb muscles of the rat. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 291, n. 3, p. 518-528, 2006. ISSN 0363-6143.

PERUSSI BISCOLA, N. et al. Long-standing motor and sensory recovery following acute fibrin sealant based neonatal sciatic nerve repair. **Neural plasticity**, v. 2016, 2016. ISSN 2090-5904.

PETTE, D.; VRBOVA, G. Neural control of phenotypic expression in mammalian muscle fibers. **Muscle Nerve**, v. 8, n. 8, p. 676-89, Oct 1985. ISSN 0148-639X (Print) 0148-639X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3903491> >.

PINHEIRO-DARDIS, C. M.; RUSSO, T. L. Electrical stimulation based on chronaxie increases fibrosis and modulates TWEAK/Fn14, TGF- β /myostatin, and MMP pathways in denervated muscles. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 96, n. 4, p. 260-267, 2017. ISSN 0894-9115.

RAFIAH, G. et al. The effects of adjuvant fibrin sealant on the surgical repair of segmental nerve defects in an animal model. **J Hand Surg Am**, v. 38, n. 5, p. 847-55, May 2013. ISSN 1531-6564 (Electronic) 0363-5023 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23561728> >.

RAY, W. Z.; MACKINNON, S. E. Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. **Exp Neurol**, v. 223, n. 1, p. 77-85, May 2010. ISSN 1090-2430 (Electronic) 0014-4886 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348799> >.

RICH, M. M.; LICHTMAN, J. W. In vivo visualization of pre- and postsynaptic changes during synapse elimination in reinnervated mouse muscle. **J Neurosci**, v. 9, n. 5, p. 1781-805, May 1989. ISSN 0270-6474 (Print) 0270-6474 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2542480> >.

ROBINSON, L. R. Traumatic injury to peripheral nerves. **Muscle Nerve**, v. 23, n. 6, p. 863-73, Jun 2000. ISSN 0148-639X (Print) 0148-639X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10842261> >.

RODRIGUES, A. D. C.; SILVA, M. D. P. Inside-out versus standard artery graft to repair a sensory nerve in rats. **Microsurgery**, v. 21, n. 3, p. 102-107, 2001. ISSN 1098-2752.

RUVEN, C. et al. Transplantation of Embryonic Spinal Cord Derived Cells Helps to Prevent Muscle Atrophy after Peripheral Nerve Injury. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 3, p. 511, 2017.

RUVEN, C.; WU, W. Transplantation of embryonic spinal cord derived cells to prevent muscle atrophy after various peripheral nerve injuries. 2017 Hong Kong Inter-University Postgraduate Symposium in Biochemical Sciences, 2017.

SAKAKIMA, H. et al. Effects of short-term denervation and subsequent reinnervation on motor endplates and the soleus muscle in the rat. **Archives of histology and cytology**, v. 63, n. 5, p. 495-506, 2000. ISSN 0914-9465.

SAKUMA, M. et al. Lack of motor recovery after prolonged denervation of the neuromuscular junction is not due to regenerative failure. **Eur J Neurosci**, v. 43, n. 3, p. 451-62, Feb 2016. ISSN 1460-9568 (Electronic) 0953-816X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26332731> >.

SCHMALBRUCH, H.; LEWIS, D. M. Dynamics of nuclei of muscle fibers and connective tissue cells in normal and denervated rat muscles. **Muscle Nerve**, v. 23, n. 4, p. 617-26, Apr 2000. ISSN 0148-639X (Print) 0148-639X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716774> >.

SCHNEIDER, C. A.; RASBAND, W. S.; ELICEIRI, K. W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. **Nature methods**, v. 9, n. 7, p. 671-675, 2012. ISSN 1548-7091.

SEDDON, H. A classification of nerve injuries. **British medical journal**, v. 2, n. 4260, p. 237, 1942.

SEDDON, H. J. A Classification of Nerve Injuries. **Br Med J**, v. 2, n. 4260, p. 237-9, Aug 29 1942. ISSN 0007-1447 (Print) 0007-1447 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20784403> >.

SIEMIONOW, M.; SONMEZ, E. Nerve allograft transplantation: a review. **J Reconstr Microsurg**, v. 23, n. 8, p. 511-20, Nov 2007. ISSN 0743-684X (Print) 0743-684X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18189213> >.

SOBRAL, L. et al. Immediate versus later exercises for rat sciatic nerve regeneration after axonotmesis: histomorphometric and functional analyses. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 12, n. 4, p. 311-316, 2008. ISSN 1413-3555.

STEINBACH, J. H. Neuromuscular junctions and alpha-bungarotoxin-binding sites in denervated and contralateral cat skeletal muscles. **J Physiol**, v. 313, p. 513-28, 1981. ISSN 0022-3751 (Print) 0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7277234> >.

SU, Z. et al. Acupuncture plus low-frequency electrical stimulation (Acu-LFES) attenuates denervation-induced muscle atrophy. **Journal of Applied Physiology**, v. 120, n. 4, p. 426-436, 2016. ISSN 8750-7587.

SULLIVAN, R. et al. Peripheral Nerve Injury: Stem Cell Therapy and Peripheral Nerve Transfer. **Int J Mol Sci**, v. 17, n. 12, Dec 14 2016. ISSN 1422-0067 (Electronic) 1422-0067 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27983642> >.

TEMPLE, C. L. et al. Resistance to disruption and gapping of peripheral nerve repairs: an in vitro biomechanical assessment of techniques. **J Reconstr Microsurg**, v. 20, n. 8, p. 645-50, Nov 2004. ISSN 0743-684X (Print) 0743-684X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630661> >.

TINTIGNAC, L. A.; BRENNER, H. R.; RUEGG, M. A. Mechanisms Regulating Neuromuscular Junction Development and Function and Causes of Muscle Wasting. **Physiol Rev**, v. 95, n. 3, p. 809-52, Jul 2015. ISSN 1522-1210 (Electronic) 0031-9333 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109340> >.

TRICAUD, N.; PARK, H. T. Wallerian demyelination: chronicle of a cellular cataclysm. **Cellular and Molecular Life Sciences**, p. 1-9, 2017. ISSN 1420-682X.

TU, H. et al. Morphological Regeneration and Functional Recovery of Neuromuscular Junctions after Tourniquet-Induced Injuries in Mouse Hindlimb. **Front Physiol**, v. 8, p. 207, 2017. ISSN 1664-042X (Print) 1664-042X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428759> >.

TUFFAHA, S. H. et al. Growth hormone therapy accelerates axonal regeneration, promotes motor reinnervation, and reduces muscle atrophy following peripheral nerve injury. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 137, n. 6, p. 1771-1780, 2016. ISSN 0032-1052.

UYANIKGIL, Y. et al. Useful Effects of Melatonin in Peripheral Nerve Injury and Development of the Nervous System. **J Brachial Plex Peripher Nerve Inj**, v. 12, n. 1, p. e1-e6, Jan 2017. ISSN 1749-7221 (Print) 1749-7221 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603548> >.

VICENTE, E. J. D. et al. Recuperação funcional do nervo ciático reparado pela cola de fibrina. **HU Revista**, v. 34, n. 1, p. 9-12, 2008. ISSN 0103-3123.

VITERBO, F. et al. Latero-terminal neurorrhaphy without removal of the epineural sheath. Experimental study in rats. **Revista paulista de medicina**, v. 110, n. 6, p. 267-275, 1992. ISSN 0035-0362.

WIBERG, R. et al. Investigation of the expression of myogenic transcription factors, microRNAs and muscle-specific E3 ubiquitin ligases in the medial gastrocnemius and soleus muscles following peripheral nerve injury. **PloS one**, v. 10, n. 12, p. e0142699, 2015. ISSN 1932-6203.

WILLAND, M. P. et al. Daily electrical muscle stimulation enhances functional recovery following nerve transection and repair in rats. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 29, n. 7, p. 690-700, 2015. ISSN 1545-9683.

WINDISCH, A. et al. Fast to slow transformation of denervated and electrically stimulated rat muscle. **J Physiol**, v. 510 (Pt 2), p. 623-32, Jul 15 1998. ISSN 0022-3751 (Print) 0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9706009> >.

WU, P. et al. Key changes in denervated muscles and their impact on regeneration and reinnervation. **Neural regeneration research**, v. 9, n. 20, p. 1796, 2014.

XING, H. et al. Electrical stimulation influences satellite cell differentiation after sciatic nerve crush injury in rats. **Muscle & nerve**, v. 51, n. 3, p. 400-411, 2015. ISSN 1097-4598.

ZAR, J. Biostatistical Analysis, 4th Impression, Dorling Kindersley (India) Pvt. **Ltd., Delhi**, v. 110, p. 92, 2009.

Referências Bibliográficas

ASPLUND, M. et al. Incidence of traumatic peripheral nerve injuries and amputations in Sweden between 1998 and 2006. **Neuroepidemiology**, v. 32, n. 3, p. 217-28, 2009. ISSN 1423-0208 (Electronic) 0251-5350 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174611>>.

BAIN, J.; MACKINNON, S.; HUNTER, D. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 83, n. 1, p. 129-136, 1989. ISSN 0032-1052.

BARROS, L. C. et al. A new fibrin sealant from *Crotalus durissus terrificus* venom: applications in medicine. **J Toxicol Environ Health B Crit Rev**, v. 12, n. 8, p. 553-71, Oct 2009. ISSN 1521-6950 (Electronic) 1093-7404 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20183534>>.

BISCOLA, N. P. et al. Multiple uses of fibrin sealant for nervous system treatment following injury and disease. **J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis**, v. 23, p. 13, 2017. ISSN 1678-9199 (Print) 1678-9180 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28293254>>.

BONNEMANN, C.; BUSHBY, K. The limb-girdle muscular dystrophies. **Engel AG; Franzini Armstrong A, editors Myology 3rd McGraw-Hill**, p. 1077-1121, 2004.

BORISOV, A. B.; DEDKOV, E. I.; CARLSON, B. M. Abortive myogenesis in denervated skeletal muscle: differentiative properties of satellite cells, their migration, and block of terminal differentiation. **Anatomy and embryology**, v. 209, n. 4, p. 269-279, 2005. ISSN 0340-2061.

BUCHAIM, R. L. et al. Effect of low-level laser therapy (LLLT) on peripheral nerve regeneration using fibrin glue derived from snake venom. **Injury**, v. 46, n. 4, p. 655-60, Apr 2015. ISSN 1879-0267 (Electronic) 0020-1383 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25669962>>.

CARTAROZZI, L. P. et al. Mesenchymal stem cells engrafted in a fibrin scaffold stimulate Schwann cell reactivity and axonal regeneration following sciatic nerve tubulization. **Brain research bulletin**, v. 112, p. 14-24, 2015. ISSN 0361-9230.

CHIMUTENGWENDE-GORDON, M.; KHAN, W. Recent advances and developments in neural repair and regeneration for hand surgery. **Open Orthop J**, v. 6, p. 103-7, 2012. ISSN 1874-3250 (Electronic) 1874-3250 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431954>>.

CONFORTIM, H. D. et al. Effects of aging and maternal protein restriction on the muscle fibers morphology and neuromuscular junctions of rats after nutritional recovery. **Micron**, v. 71, p. 7-13, 2015. ISSN 0968-4328.

- COULET, B. et al. A comparison of intercostal and partial ulnar nerve transfers in restoring elbow flexion following upper brachial plexus injury (C5-C6±C7). **The Journal of hand surgery**, v. 35, n. 8, p. 1297-1303, 2010. ISSN 0363-5023.
- DE OLIVEIRA GONÇALVES, J. B. et al. Effects of low-level laser therapy on autogenous bone graft stabilized with a new heterologous fibrin sealant. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 162, p. 663-668, 2016. ISSN 1011-1344.
- ENGEL, A.; ORAWA, E. Chapter 34: Dystrophinopathies. **Myology**, (Aggiungere: McGraw-Hill), v. 978, 2004.
- FELIX, S. P. et al. Comparison between suture and fibrin glue on repair by direct coaptation or tubulization of injured mouse sciatic nerve. **Microsurgery**, v. 33, n. 6, p. 468-77, Sep 2013. ISSN 1098-2752 (Electronic) 0738-1085 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836677>>.
- FERREIRA, R. S. Autologous or heterologous fibrin sealant scaffold: which is the better choice? **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 20, n. 1, p. 31, 2014. ISSN 1678-9199.
- FITTON, A.; BERRY, M.; MCGREGOR, A. Preservation of denervated muscle form and function by clenbuterol in a rat model of peripheral nerve injury. **Journal of Hand Surgery**, v. 26, n. 4, p. 335-346, 2001. ISSN 0266-7681.
- FROST, H. K. et al. G-CSF prevents caspase 3 activation in Schwann cells after sciatic nerve transection, but does not improve nerve regeneration. **Neuroscience**, v. 334, p. 55-63, 2016. ISSN 0306-4522.
- GASPAROTTO, V. P. et al. A new fibrin sealant as a three-dimensional scaffold candidate for mesenchymal stem cells. **Stem Cell Res Ther**, v. 5, n. 3, p. 78, Jun 10 2014. ISSN 1757-6512 (Electronic) 1757-6512 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916098>>.
- GATTI, M. et al. Treatment of venous ulcers with fibrin sealant derived from snake venom. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 17, n. 2, p. 226-229, 2011. ISSN 1678-9199.
- GAUDET, A. D.; POPOVICH, P. G.; RAMER, M. S. Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. **J Neuroinflammation**, v. 8, p. 110, Aug 30 2011. ISSN 1742-2094 (Electronic) 1742-2094 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878126>>.
- GENSEL, J. C. et al. Behavioral and histological characterization of unilateral cervical spinal cord contusion injury in rats. **Journal of neurotrauma**, v. 23, n. 1, p. 36-54, 2006. ISSN 0897-7151.
- GERMINARIO, E. et al. Early changes of type 2B fibers after denervation of rat EDL skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, n. 5, p. 2045-2052, 2002. ISSN 8750-7587.

GIORDANI, G. et al. Tratamento da paralisia facial por neurotização. **Arq Catarinenses Med**, v. 38, p. 152-154, 2009.

GORDON, T. Nerve Regeneration: Understanding Biology and Its Influence on Return of Function After Nerve Transfers. **Hand Clin**, v. 32, n. 2, p. 103-17, May 2016. ISSN 1558-1969 (Electronic) 0749-0712 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27094884>>.

GORDON, T.; HEGEDUS, J.; TAM, S. L. Adaptive and maladaptive motor axonal sprouting in aging and motoneuron disease. **Neurological research**, v. 26, n. 2, p. 174-185, 2004. ISSN 0161-6412.

GRINSELL, D.; KEATING, C. P. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 698256, 2014. ISSN 2314-6141 (Electronic). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25276813>>.

HIGASHINO, K. et al. Early changes in muscle atrophy and muscle fiber type conversion after spinal cord transection and peripheral nerve transection in rats. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 10, n. 1, p. 46, 2013. ISSN 1743-0003.

ISAACS, J. E. et al. Comparative analysis of biomechanical performance of available “nerve glues”. **The Journal of hand surgery**, v. 33, n. 6, p. 893-899, 2008. ISSN 0363-5023.

JOHNSON, R. A.; WICHERN, D. W. **Applied multivariate statistical analysis**. Prentice-Hall New Jersey, 2014.

JUDSON, R. N.; ZHANG, R. H.; ROSSI, F. Tissue-resident mesenchymal stem/progenitor cells in skeletal muscle: collaborators or saboteurs? **The FEBS journal**, v. 280, n. 17, p. 4100-4108, 2013. ISSN 1742-4658.

LEHRER, G. M.; ORNSTEIN, L. A diazo coupling method for the electron microscopic localization of cholinesterase. **The Journal of Cell Biology**, v. 6, n. 3, p. 399-406, 1959. ISSN 0021-9525.

LIU, H.-F. et al. Can the Babysitter Procedure Improve Nerve Regeneration and Denervated Muscle Atrophy in the Treatment of Peripheral Nerve Injury? **Plastic and reconstructive surgery**, v. 138, n. 1, p. 122-131, 2016. ISSN 0032-1052.

LOPES, C. D. et al. BDNF gene delivery mediated by neuron-targeted nanoparticles is neuroprotective in peripheral nerve injury. **Biomaterials**, v. 121, p. 83-96, 2017. ISSN 0142-9612.

MACIEL, F. O. et al. Effect of electrical stimulation of the cranial tibial muscle after end-to-side neurorrhaphy of the peroneal nerve in rats. **Acta Cir Bras**, v. 28, n. 1, p. 39-47, Jan 2013. ISSN 1678-2674 (Electronic) 0102-8650 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23338112>>.

MALOMOUZH, A. I. Non-cholinergic signaling pathways at vertebrate neuromuscular junctions. In: (Ed.). **Skeletal Muscle-From Myogenesis to Clinical Relations**. InTech, 2012.

MARTINS, R. S. et al. Electrophysiologic assessment of regeneration in rat sciatic nerve repair using suture, fibrin glue or a combination of both techniques. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, n. 3A, p. 601-4, Sep 2005. ISSN 0004-282X (Print) 0004-282X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172708> >.

MENDONÇA, A. C.; BARBIERI, C. H.; MAZZER, N. Directly applied low intensity direct electric current enhances peripheral nerve regeneration in rats. **Journal of neuroscience methods**, v. 129, n. 2, p. 183-190, 2003. ISSN 0165-0270.

MICHAEL, F. et al. Denervation-induced mitochondrial dysfunction and autophagy in skeletal muscle of apoptosis-deficient animals. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 303, n. 4, p. C447-C454, 2012. ISSN 0363-6143.

NAKAMURA, T. et al. Experimental study on the regeneration of peripheral nerve gaps through a polyglycolic acid-collagen (PGA-collagen) tube. **Brain Res**, v. 1027, n. 1-2, p. 18-29, Nov 19 2004. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494153> >.

NIKOLAOU, S. et al. Contribution of denervated muscle to contractures after neonatal brachial plexus injury: not just muscle fibrosis. **Muscle & nerve**, v. 49, n. 3, p. 398-404, 2014. ISSN 1097-4598.

OHIRA, T. et al. The effects of heat stress on morphological properties and intracellular signaling of denervated and intact soleus muscles in rats. **Physiological reports**, v. 5, n. 15, p. e13350, 2017. ISSN 2051-817X.

PATTERSON, M. F.; STEPHENSON, G.; STEPHENSON, D. G. Denervation produces different single fiber phenotypes in fast-and slow-twitch hindlimb muscles of the rat. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 291, n. 3, p. 518-528, 2006. ISSN 0363-6143.

PERUSSI BISCOLA, N. et al. Long-standing motor and sensory recovery following acute fibrin sealant based neonatal sciatic nerve repair. **Neural plasticity**, v. 2016, 2016. ISSN 2090-5904.

PINHEIRO-DARDIS, C. M.; RUSSO, T. L. Electrical stimulation based on chronaxie increases fibrosis and modulates TWEAK/Fn14, TGF- β /myostatin, and MMP pathways in denervated muscles. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 96, n. 4, p. 260-267, 2017. ISSN 0894-9115.

RAFIJAH, G. et al. The effects of adjuvant fibrin sealant on the surgical repair of segmental nerve defects in an animal model. **J Hand Surg Am**, v. 38, n. 5, p. 847-55, May 2013. ISSN 1531-6564 (Electronic) 0363-5023 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23561728> >.

RASBAND, W. **ImageJ**. US National Institutes of Health, Bethesda, MD 1997.

RAY, W. Z.; MACKINNON, S. E. Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. **Exp Neurol**, v. 223, n. 1, p. 77-85, May 2010. ISSN

1090-2430 (Electronic) 0014-4886 (Linking). Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348799>>.

RICH, M. M.; LICHTMAN, J. W. In vivo visualization of pre- and postsynaptic changes during synapse elimination in reinnervated mouse muscle. **J Neurosci**, v. 9, n. 5, p. 1781-805, May 1989. ISSN 0270-6474 (Print) 0270-6474 (Linking). Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2542480>>.

RUVEN, C.; WU, W. Transplantation of embryonic spinal cord derived cells to prevent muscle atrophy after various peripheral nerve injuries. 2017 Hong Kong Inter-University Postgraduate Symposium in Biochemical Sciences, 2017.

SAKAKIMA, H. et al. Effects of short-term denervation and subsequent reinnervation on motor endplates and the soleus muscle in the rat. **Archives of histology and cytology**, v. 63, n. 5, p. 495-506, 2000. ISSN 0914-9465.

SAKUMA, M. et al. Lack of motor recovery after prolonged denervation of the neuromuscular junction is not due to regenerative failure. **Eur J Neurosci**, v. 43, n. 3, p. 451-62, Feb 2016. ISSN 1460-9568 (Electronic) 0953-816X (Linking). Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26332731>>.

SCHNEIDER, C. A.; RASBAND, W. S.; ELICEIRI, K. W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. **Nature methods**, v. 9, n. 7, p. 671-675, 2012. ISSN 1548-7091.

SEDDON, H. J. A Classification of Nerve Injuries. **Br Med J**, v. 2, n. 4260, p. 237-9, Aug 29 1942. ISSN 0007-1447 (Print) 0007-1447 (Linking). Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20784403>>.

SOBRAL, L. et al. Immediate versus later exercises for rat sciatic nerve regeneration after axonotmesis: histomorphometric and functional analyses. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 12, n. 4, p. 311-316, 2008. ISSN 1413-3555.

SU, Z. et al. Acupuncture plus low-frequency electrical stimulation (Acu-LFES) attenuates denervation-induced muscle atrophy. **Journal of Applied Physiology**, v. 120, n. 4, p. 426-436, 2016. ISSN 8750-7587.

SULLIVAN, R. et al. Peripheral Nerve Injury: Stem Cell Therapy and Peripheral Nerve Transfer. **Int J Mol Sci**, v. 17, n. 12, Dec 14 2016. ISSN 1422-0067 (Electronic) 1422-0067 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27983642> >.

TINTIGNAC, L. A.; BRENNER, H. R.; RUEGG, M. A. Mechanisms Regulating Neuromuscular Junction Development and Function and Causes of Muscle Wasting. **Physiol Rev**, v. 95, n. 3, p. 809-52, Jul 2015. ISSN 1522-1210 (Electronic) 0031-9333 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109340> >.

TRICAUD, N.; PARK, H. T. Wallerian demyelination: chronicle of a cellular cataclysm. **Cellular and Molecular Life Sciences**, p. 1-9, 2017. ISSN 1420-682X.

TU, H. et al. Morphological Regeneration and Functional Recovery of Neuromuscular Junctions after Tourniquet-Induced Injuries in Mouse Hindlimb. **Front Physiol**, v. 8, p. 207,

2017. ISSN 1664-042X (Print) 1664-042X (Linking). Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428759>>.

TUFFAHA, S. H. et al. Growth hormone therapy accelerates axonal regeneration, promotes motor reinnervation, and reduces muscle atrophy following peripheral nerve injury. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 137, n. 6, p. 1771-1780, 2016. ISSN 0032-1052.

UYANIKGIL, Y. et al. Useful Effects of Melatonin in Peripheral Nerve Injury and Development of the Nervous System. **J Brachial Plex Peripher Nerve Inj**, v. 12, n. 1, p. e1-e6, Jan 2017. ISSN 1749-7221 (Print) 1749-7221 (Linking). Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603548>>.

VICENTE, E. J. D. et al. Recuperação funcional do nervo ciático reparado pela cola de fibrina. **HU Revista**, v. 34, n. 1, p. 9-12, 2008. ISSN 0103-3123.

WIBERG, R. et al. Investigation of the expression of myogenic transcription factors, microRNAs and muscle-specific E3 ubiquitin ligases in the medial gastrocnemius and soleus muscles following peripheral nerve injury. **PloS one**, v. 10, n. 12, p. e0142699, 2015. ISSN 1932-6203.

WILLAND, M. P. et al. Daily electrical muscle stimulation enhances functional recovery following nerve transection and repair in rats. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 29, n. 7, p. 690-700, 2015. ISSN 1545-9683.

WU, P. et al. Key changes in denervated muscles and their impact on regeneration and reinnervation. **Neural regeneration research**, v. 9, n. 20, p. 1796, 2014.

XING, H. et al. Electrical stimulation influences satellite cell differentiation after sciatic nerve crush injury in rats. **Muscle & nerve**, v. 51, n. 3, p. 400-411, 2015. ISSN 1097-4598.

ZAR, J. Biostatistical Analysis, 4th Impression, Dorling Kindersley (India) Pvt. **Ltd., Delhi**, v. 110, p. 92, 2009.