

# MECANISMOS ENVOLVIDOS NA REGENERAÇÃO DE LESÕES NERVOSAS PERIFÉRICAS

## Carolina Kruleske da Silva

Fisioterapeuta, Especialista em Ciências Fisiológicas pela Universidade Estadual de Londrina - UEL. Especialista em Fisioterapia Neurofuncional Adulto pela UEL. E-mail: carolk\_fisio@yahoo.com.br

## Edson Amaral Camargo

Biomédico, Mestre em Farmacologia pela Universidade de São Paulo - USP; Doutor em Medicina e Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina - UEL; Docente Adjunto do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Londrina - UEL. E-mail: eac@uel.br

**RESUMO:** Lesões nervosas periféricas são comuns, resultam em comprometimentos motores, sensoriais e autonômicos e, mesmo nos melhores resultados funcionais, a regeneração poucas vezes é completamente eficaz. A regeneração do nervo periférico envolve a integração de diversos processos celulares e moleculares que se seguem em uma série de modificações observadas nas estruturas relacionadas ao local da lesão. Nos últimos anos o conhecimento dos mecanismos envolvidos neste processo tem sido aprofundado por meio de pesquisas clínicas e experimentais. A expectativa da inclusão de novas estratégias de tratamento, incluindo a neuroengenharia, terapia molecular, farmacoterapia neuroprotetora, modulação de fatores neurotróficos, transplantes de células embrionárias e o aprofundamento dos conhecimentos sobre a plasticidade cerebral secundária a estas lesões, se soma aos atuais conceitos de tratamento cirúrgico e conservador, em busca de melhores resultados funcionais. O objetivo deste trabalho é apresentar os principais mecanismos envolvidos na lesão e regeneração dos nervos periféricos e as perspectivas das novas estratégias de tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Nervos periféricos; Lesão; Regeneração nervosa; Fenômenos Fisiológicos do Sistema Nervoso.

## MECHANISMS INVOLVED IN THE REGENERATION OF PERIPHERAL NERVE INJURIES

**ABSTRACT:** Peripheral nerve injuries are common and result in motor sensory and autonomic disability. Even in the best circumstances regeneration is rarely completely effective. The peripheral nerve regeneration involves the integration of various cellular and molecular processes followed by a series of changes observed in structures related to the injury site. In recent years the knowledge on mechanisms involved in this process has been deeply studied through clinical and experimental research. The expectation of inclusion of new treatment strategies, including neuro-engineering, molecular therapy, neuroprotective pharmacotherapy, modulation of neurotrophic factors, transplanting of embryonic cells and recent knowledge on brain plasticity secondary to these injuries may be added to current concepts of surgical and conservatory treatment for better functional results. Current study presents the main mechanisms involved in injury and regeneration of peripheral nerves and the perspectives of new treatment strategies.

**KEYWORDS:** Peripheral Nerves; Injuries; Nerve Regeneration; Nervous System Physiological Phenomena.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos têm se tornado cada vez mais conhecidos os mecanismos básicos envolvidos na regeneração dos nervos periféricos, embora estes

conceitos não tenham sido totalmente incorporados às situações clínicas no tratamento cirúrgico e conservador (MARTINS et al., 2005). Os conhecimentos atuais sobre os mecanismos de regeneração envolvidos nestas lesões são, em sua maior parte, provenientes de estudos experimentais, onde muitas das variáveis são controladas a fim de garantir a confiabilidade do experimento (MAZZER et al., 2006).

Os nervos periféricos são estruturas funcionais responsáveis pela união do sistema nervoso central (SNC) com os órgãos periféricos, constituídas pela união de fibras nervosas motoras, sensitivas e autonômicas, envoltas por tecido conjuntivo ou de sustentação (MACHADO, 1998; MURRAY, 2005). Esta estrutura é capaz de propagar o potencial de ação através da sua extensão, por meio de um complexo conjunto de canais iônicos de membrana (MURRAY, 2005). A lesão dos nervos periféricos pode resultar em comprometimentos motores, sensoriais e autonômicos incluindo paresias e/ou plegias, hipotrofias, limitações da amplitude de movimento articular, encurtamentos musculares, retrações teciduais, dor, edema, parestesias, áreas de hipostesia e/ou anestesia, limitações funcionais além de uma série de outras complicações secundárias (UMPHRED, 2004; MURRAY, 2005).

A regeneração do nervo periférico após a lesão não se constitui apenas do crescimento do prolongamento axonal comprometido, mas envolve a integração de processos interativos e dinâmicos compreendendo diversas moléculas e estruturas, seguindo uma sequência temporal que deve ser considerada na conduta terapêutica (CAMARGO; COSTA; ANDRÉ, 2006).

O sucesso da recuperação funcional depende de diversos fatores, como a idade, natureza e tipo da lesão, nível da lesão, tipo e diâmetro das fibras afetadas, tempo transcorrido entre a lesão e o reparo, distância entre o local da lesão e o corpo celular e a escolha e utilização da técnica cirúrgica ou conservadora mais adequada (MELLO et al., 2001; BOSCH; SMITH, 2005; MONTE-RASO et al., 2006; SIQUEIRA, 2007). Anatomicamente, depende da preservação ou restauração da estrutura do nervo comprometido, células de Schwann, células da lâmina basal e dos tecidos circundante para que os neurônios em regeneração possam, em maior número possível, ser orientados até os órgãos alvos por intermédio das células de Schwann (TORRES; GRAÇA; FARIAS, 2003; BOSCH; SMITH, 2005). A capacidade de regeneração axonal após uma lesão por secção é variável e depende das condições ambientais que cercam os dois cotos terminais (LACANNA et al., 2008).

A reparação funcional após a lesão depende ainda de fatores que podem ser influenciados por condutas terapêuticas, reforçando a importância dos estudos que avaliam os resultados de diferentes formas de intervenção fisioterapêutica após uma lesão do sistema nervoso periférico (SNP) (OLIVEIRA et al., 2008).

Os avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos na regeneração de nervos periféricos precisam também ser aplicados à prática clínica para melhorar as taxas de sucesso do tratamento (MARTINS et al., 2005). O conhecimento a respeito destes mecanismos e de suas possibilidades de aplicação, seja na abordagem cirúrgica ou na conservadora, pode contribuir para o estabelecimento de novas estratégias de intervenção ou para o aprimoramento e validação das estratégias atualmente utilizadas. Portanto, este trabalho tem como objetivo apresentar os conhecimentos atuais sobre os principais mecanismos envolvidos na lesão e regeneração dos nervos

periféricos bem como as perspectivas para novas estratégias de tratamento cirúrgico e conservador.

## 2 A LESÃO NERVOSA PERIFÉRICA

Diversas podem ser as causas de lesões de nervos periféricos. Cada vez mais estas lesões tornam-se frequentes na rotina dos atendimentos de urgência dos hospitais em consequência do aumento da violência urbana, dos acidentes de trânsito, acidentes profissionais e domésticos (DE SÁ et al., 2004; MAZZER et al., 2006). Os nervos periféricos estão sujeitos a traumas em muitas áreas do corpo e com uma ampla variedade de causas e estima-se que cerca de 5% dos pacientes atendidos em centros de atendimento ao trauma apresentem lesão ou ruptura de um nervo periférico ou plexo (MURRAY, 2005).

As lesões traumáticas de nervos periféricos incluem o esmagamento, compressão, estiramento, avulsão, secção parcial ou total e podem resultar em comprometimento funcional secundário ao déficit da transmissão de impulsos nervosos no território inervado (MONTE-RASO et al., 2006). Entre as causas não traumáticas encontram-se as infecções virais, afecções inflamatórias, exposição a toxinas, distúrbios metabólicos, tumores e algumas neuropatias hereditárias (BOSCH; SMITH, 2005; ATOLINI JUNIOR et al., 2009).

Alguns traumas são considerados de natureza invasiva, podendo ser acidentais como lacerações, ferimentos penetrantes, injeções de medicamentos ou danos nervosos durante cirurgias; ou considerados procedimentos necessários tais como ressecção nervosa ou rizotomia. Outros numerosos traumas podem ter natureza não invasiva provocando compressão, tração ou esmagamento sobre um nervo e resultando em comprometimento neurológico (KENDALL et al., 2007). Os nervos podem ainda sofrer lesões por condições físicas extremas como exposição ao frio, corrente elétrica e radiação (MURRAY, 2005).

Os traumas podem ainda ser divididos em súbitos ou graduais, sendo este último como resultado de posições mantidas ou movimentos repetitivos; o envolvimento pode ser disseminado por um membro ou localizado em um único ramo nervoso; pode ainda ser transitório ou resultar em déficits permanentes (KENDALL et al., 2007).

### 2.1 CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES NERVOSAS PERIFÉRICAS

Entender a classificação das lesões nervosas periféricas é importante por estar relacionada ao prognóstico e determinar o tratamento dos pacientes acometidos (MAZZER et al., 2006). As lesões nervosas periféricas foram classificadas por Seddon em três tipos: a neuropraxia, axoniotimose e neurotímese (DOURADO et al., 2003; MAZZER et al., 2006).

A neuropraxia é caracterizada unicamente por interrupção da condução nervosa por uma lesão da bainha de mielina do nervo (DOURADO et al., 2003). Envolve um bloqueio da condução de uma área local, com ou sem anormalidades histológicas presentes, que podem incluir a desmielinização segmentar sem anormalidades axonais, com recuperação rápida e completa (MAZZER et al., 2006).

A axoniotímese é caracterizada por um bloqueio da condução nervosa devido à perda de continuidade do axônio (DOU-

RADO et al., 2003). A lesão do axônio envolve a presença do processo de degeneração Walleriana distal à lesão, sendo a recuperação funcional associada com o crescimento axonal no interior do endoneuro individual intacto (MAZZER et al., 2006). A axoniotimose ocorre mais comumente associada a lesões por esmagamento e fraturas ósseas por deslocamento e a recuperação total é menos provável do que na neuropraxia. Ocorre a degeneração Walleriana e regeneração cujo processo é dependente, em parte, da preservação do tecido conjuntivo (MURRAY, 2005).

A neurotimose ocorre quando o bloqueio da condução e dado por uma solução de continuidade com transecção completa do nervo, sendo esta a forma mais grave de lesão nervosa sem recuperação funcional espontânea (DOURADO et al., 2003; MAZZER et al., 2006). Está associada com lacerações do tecido e tem o pior prognóstico para recuperação clínica, em geral sendo necessária intervenção cirúrgica (MURRAY, 2005).

Há ainda um segundo sistema de classificação que inclui informações adicionais quanto ao grau de lesão do tecido conjuntivo dividido em cinco classes onde o grau I e II corresponde respectivamente, à neuropraxia e axoniotimose; o grau III indica prejuízo à mielina, axônio e endoneuro; o grau IV inclui o prejuízo ao perineuro e o grau V corresponde ao comprometimento de todas as estruturas neurais (MURRAY, 2005).

## 2.2 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS

Após a secção de um nervo periférico uma série de modificações pode ser observada em diferentes estruturas relacionadas ao local da lesão (MARTINS et al., 2005).

A desmielinização segmentar ocorre geralmente quando há lesão de um segmento focal do nervo de forma que os segmentos proximais e distais permanecem intactos. Há lesão local da mielina com destruição de um ou mais internodos resultando em uma diminuição da velocidade da condução nervosa por prejuízo da função isolante e podendo acarretar alterações da função nervosa por condução assíncrona no segmento, tais como alterações sensoriais, parestias e alterações na velocidade das respostas reflexas. Uma vez perdida a mielina ocorre divisão das células de Schwann e inicia-se a remielinização, sendo a condução restabelecida em poucas semanas (MURRAY, 2005).

A degeneração Walleriana é um processo que pode ocorrer tanto nos esmagamentos como nas secções resultantes dos traumas em nervos periféricos. Na região proximal à lesão ocorre degeneração do axônio até o nódulo de Ranvier mais próximo, que, em situações extremas, acarreta a morte da célula por apoptose, com diferentes mecanismos relacionados às respostas induzidas por fatores neurotróficos (MACHADO, 1998; MARTINS et al., 2005). Uma importante reação enzimática e resposta imunológica com rápida ativação das células de Schwann ocorrem ao final do segmento proximal, por meio de um processo de divisão mitótica na tentativa de repor o tecido lesado (LACANNA et al., 2008).

No corpo celular ocorrem alterações do metabolismo e reorganização estrutural (MARTINS et al., 2005). Estas respostas provavelmente são iniciadas a partir do transporte retrógrado de sinais da lesão local, incluindo fatores de crescimento neurotróficos e fatores neurotróficos ciliares, produzidos pelas

células de Schwann. Intensa cromatólise com aumento de proteínas citoplasmáticas, ingurgitamento celular, deslocamento do núcleo celular para a periferia e dispersão dos ribossomos com degeneração da substância de Nissl são observadas. Ocorre ainda incremento do metabolismo celular visando ao aumento na expressão de genes que estão relacionados à síntese de proteínas como a actina e tubulina e à regeneração do citoesqueleto do axônio (MARTINS et al., 2005; MURRAY, 2005).

A região distal à lesão é o local onde ocorrem as primeiras modificações, com o aumento da atividade de algumas proteínas e lipases culminando em desintegração do axônio e mielina que progride distalmente (MURRAY, 2005). Pode ocorrer degeneração Walleriana também nesta região, sendo este processo mediado pelas células de Schwann com expressão de genes e receptores na membrana (MARTINS et al., 2005).

No local da lesão há formação do cone de crescimento e reestruturação da matriz extracelular (MARTINS et al., 2005). As células de Schwann entram numa fase proliferativa onde há diferenciação e up-regulation da expressão de moléculas adesivas e neurotrofinas, importantes para a fase de regeneração (MURRAY, 2005).

Nos órgãos-alvos pode ocorrer atrofia em um período variável de semanas a meses após a lesão dependendo do grau de reinervação. A denervação prolongada leva a degeneração irreversível das bainhas dos nervos intramusculares (MARTINS et al., 2005; MURRAY, 2005).

As células de Schwann fornecem substratos que permitem o apoio e o crescimento dos axônios em regeneração, desempenhando importante papel nas lesões dos nervos periféricos. Além disso, apresentam capacidade fagocítica e capacidade de secretar fatores tróficos que são captados pelo axônio e transportados ao corpo celular, desencadeando ou incrementando o processo de regeneração de fibras nervosas periféricas (MACHADO, 1998).

## 2.3 REPERCURSÕES FUNCIONAIS DAS LESÕES NERVOSAS PERIFÉRICAS

As lesões de nervos periféricos resultam em déficits na transmissão dos impulsos nervosos e podem resultar em comprometimentos motores, sensoriais e autonômicos (MACHADO, 1998; MONTE-RASO et al., 2006). Os pacientes frequentemente queixam-se de dor, de diversa natureza e intensidade, sendo para muitos o sintoma mais significativo da lesão (MURRAY, 2005).

Após um período variável de 24 a 36 meses sem reinervação ocorre substituição do tecido muscular por tecido fibroso de forma que a recuperação não é mais possível. Os órgãos sensoriais são mais resistentes do que as unidades motoras e podem estar íntegros mesmo após sete anos de lesão, sendo capaz de restaurar a útil função protetora para um membro. Além disso, estudos neurofisiológicos e de neuroimagem atuais têm demonstrado a presença de uma reorganização a nível central das vias motoras e sensoriais, secundária ao processo de regeneração das lesões nervosas periféricas (MURRAY, 2005).

Mesmo nos melhores resultados funcionais raramente a regeneração é completamente eficaz, podendo resultar em déficits residuais sutis como a perda da destreza ou distúrbios sensoriais, relatados com frequência pelos pacientes. Isso pode ser justificado por diversos motivos como alterações no número de conexões sinápticas no corpo celular, alterações na

nova bainha de mielina, que, em geral, se apresenta mais fina e irregular, falhas na reinervação de parte das fibras motoras acometidas ou reinervação de músculos diferentes do previamente acometido, levando às chamadas sincinesias (MURRAY, 2005).

#### 2.4 MECANISMOS DE REGENERAÇÃO NEURONAL

A regeneração envolve um complexo mecanismo mediado por numerosos sinais celulares e moleculares iniciados imediatamente após a lesão e que continuam de forma lenta e muitas vezes incompleta, sendo necessários nas etapas constituintes deste processo (BOSCH; SMITH, 2005; MARTINS et al., 2005). O desafio biológico compreende uma série de aspectos envolvidos na regeneração, incluindo a resposta do corpo celular próximo à lesão, o axônio em regeneração e sua capacidade para encontrar o caminho em um complexo ambiente celular e molecular bem como alterações que ocorrem no segmento do nervo distal cronicamente denervado e no órgão alvo distal à lesão (MIDHA; ZAGER, 2008).

A regeneração é um processo lento de forma que os brotos axonais, também chamados de cones de crescimento, crescem a partir do coto proximal numa velocidade de aproximadamente 1-2mm por dia, ou um centímetro por mês. Os cones de crescimento são ricos em mitocôndrias e componentes citoesqueléticos e se propagam em direção aos órgãos alvos sob a orientação de fatores tróficos, quimiocinas e proteínas de adesão celular produzidas pelo local da lesão. Uma vez que os cones de crescimento estabeleçam adequadas conexões com os órgãos alvos, ocorre formação de uma nova bainha de mielina pelas células de Schwann, agora mais fina e com mais internódios em comparação com a bainha original (MURRAY, 2005).

A última etapa da regeneração envolve a formação de contatos efetivos com os órgãos alvos, seja a formação da placa motora ou das terminações de receptores sensoriais (MURRAY, 2005).

Novas estratégias utilizadas no reparo de lesões nervosas periféricas baseiam-se em descobertas fundamentais a nível celular e molecular com potencial para melhorar os resultados do reparo destas lesões. O avanço da tecnologia a fim de permitir a regeneração axonal em um nível mais avançado inclui o estudo da utilização dos fatores neurotróficos e da terapia com células-tronco, com o objetivo de permitir a regeneração de forma mais precisa e rápida obtendo-se desta forma melhora nos desfechos clínicos. Estes trabalhos têm se empenhado na definição de conceitos e abordagens a partir da exploração do emergente conhecimento sobre os fatores de crescimento neurotróficos, células-tronco e biologia celular e molecular aplicadas à reparação de nervos periféricos (MIDHA; ZAGER, 2008).

##### 2.4.1 Fatores neurotróficos

Um dos mecanismos propostos para tornar mais eficiente a regeneração de nervos periféricos após a lesão envolve a modulação das ações de fatores neurotróficos, que compreendem substâncias que mantêm e regulam a função do neurônio, promovendo seu crescimento e sobrevivência e prevenindo a apoptose ou morte celular, exercendo seus efeitos diretamente sobre o metabolismo celular (MARTINS et al., 2005).

O fator neurotrófico é a substância que regula e mantém a função do neurônio e promove seu crescimento (MARTINS et al., 2005). Os fatores de crescimento neurotróficos são particularmente importantes no desenvolvimento embriogênico de

neurônios sensoriais e simpáticos, mas também desempenham importantes funções no sistema nervoso adulto, sendo comprovada sua atuação na regeneração de neurônios maduros após a lesão (FOX, 2008).

Os fatores neurotróficos podem atuar diretamente sobre o metabolismo celular ou de forma indireta sobre o metabolismo das células de suporte como as células de Schwann. Esses fatores atingem o corpo celular a partir do transporte retrógrado atuando na modulação da interação de diferentes enzimas por meio de reações de fosforilação. Sua produção após a lesão obedece a uma ordem temporal diretamente dependente de sinais celulares, em geral proteínas produzidas a partir de reações bioquímicas após a ligação de moléculas a receptores específicos de membrana, que atingem o DNA da célula induzindo a produção de RNA (MARTINS et al., 2005). Alguns dos fatores envolvidos neste processo incluem o fator de crescimento neural (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator neurotrófico ligado à insulina e fator neurotrófico ciliar, que atuam como “fertilizantes” para o crescimento dos brotos axonais (MURRAY, 2005).

Outras substâncias produzidas no local da lesão como o óxido nítrico e a fibrina também são importantes na regulação da regeneração axonal e na remielinização. Além disso, para que os axônios atinjam efetivamente os órgãos alvos, além dos sinais químicos positivos, que sinalizam o percurso de crescimento dos brotos axonais, algumas moléculas inibidoras são produzidas pelas células de Schwann e por tecidos circundantes com o objetivo de prevenir o crescimento errôneo destas estruturas (MURRAY, 2005).

#### 3 TRATAMENTO DA LESÃO NERVOSA PERIFÉRICA

As lesões de nervos periféricos são comuns e a recuperação da função após esta lesão costuma ter bom prognóstico, embora nem sempre seja completa (SIQUEIRA, 2007; OLIVEIRA et al., 2008). Um adequado manejo destas lesões dá como resultado em muitos casos o restabelecimento da função perdida (SOCOLOVSKY; MASI; CAMPERO, 2007).

##### 3.1 TRATAMENTO CONSERVADOR

A fisioterapia e a terapia ocupacional são parte integrante do tratamento dos casos cirúrgicos e não cirúrgicos (MURRAY, 2005). O tratamento terapêutico nas lesões nervosas periféricas orienta-se no sentido de eliminar ou minimizar as complicações secundárias à lesão na espera por uma reinervação funcional. Entre os objetivos da fisioterapia podemos citar a manutenção da amplitude de movimento articular; prevenção da retração de tecidos moles e da instalação de deformidades; retardo da atrofia muscular por desuso; reeducação de grupamentos musculares; promoção da analgesia; orientações e treinamento para maximizar a capacidade funcional; prevenção de lesões secundárias às alterações e negligência sensorial; reforço da aprendizagem motora e sensorial no córtex cerebral, avaliação e prescrição de órteses de posicionamento ou funcionais (UMPHRED, 2004; MURRAY, 2005; ORSINI et al., 2008).

Entre as condutas terapêuticas aplicadas podemos citar: alongamentos; exercícios passivos, livres e resistidos; treino de habilidades funcionais; técnicas específicas de facilitação neuromuscular proprioceptiva; técnicas de liberação miofascial; eletroterapia como o TENS - Neuroestimulação Elétrica Trans-

cutânea e o FES - Estimulação Elétrica Funcional, ultra-som terapêutico e terapia com laser (UMPHRED, 2004; ORSINI et al., 2008). Uma grande variedade de dispositivos de assistência especializada e talas estão disponíveis para garantir o posicionamento funcional adequado de um membro comprometido, sendo necessária a indicação específica do equipamento a ser utilizado para evitar o alongamento ou encurtamento excessivo dos músculos acometidos (MURRAY, 2005).

### 3.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Muitas vezes o tratamento cirúrgico é a única opção terapêutica para pacientes com lesões nervosas periféricas (MARTINS et al., 2005). Apesar dos consideráveis avanços tecnológicos na reparação microcirúrgica das lesões seccionais, a reabilitação de funções sensoriais e motoras continua sendo um desafio para os pesquisadores (DOURADO et al., 2003). A utilização de técnicas de microcirurgia proporcionou grandes avanços nos resultados funcionais pós-operatórios; no entanto, há anos estudos apontam a necessidade de se desenvolver técnicas mais eficazes para a reparação dos nervos que sofrem transecção (MELLO et al., 2001; TORRES; GRAÇA; FARIAS, 2003). As técnicas cirúrgicas antigas e atuais de reparação a nível tecidual levam em consideração a tendência natural do axônio de crescer quando lhe é proporcionado um ambiente adequado (MIDHA; ZAGER, 2008).

A recuperação após uma lesão nervosa, nos aspectos morfológicos e funcionais, raramente é completa, mesmo com a utilização de modernas e sofisticadas técnicas de reconstrução cirúrgica, pois inúmeros fatores influenciam na regeneração da fibra nervosa lesada (MONTE-RASO et al., 2006; ORSINI et al., 2008). Exemplos destes fatores incluem a natureza e o nível da lesão; o tempo de denervação; o tipo e diâmetro das fibras nervosas afetadas; a idade do paciente e outras variáveis individuais; a técnica empregada para a reparação nervosa e a probabilidade de recuperação funcional satisfatória (DOURADO et al., 2003; MURRAY, 2005; MONTE-RASO et al., 2006; ORSINI et al., 2008).

As técnicas de reparação microcirúrgica têm por finalidade propiciar o realinhamento das estruturas nervosas com o mínimo de traumatismo cirúrgico e devem ser aplicadas o mais rápido possível, considerando as condições clínicas do paciente. Podem ser divididas basicamente em dois tipos: reparação primária ou secundária. A reparação primária é aquela realizada imediatamente após a secção do nervo nas condições em que não houver perda do tecido e a ferida for limpa, com a principal vantagem de evitar a retração do tecido neural. A reparação secundária é realizada nas situações onde há considerável perda de substância entre os fragmentos nervosos, na qual a lesão não pode ser estimada com exatidão, ou quando o acesso for tecnicamente difícil para a neurorrafia com sutura. Nestes casos a técnica utiliza-se de enxertos nervosos realizados a partir de suturas (DOURADO et al., 2003).

Lesões do tipo neurotímese não apresentam regeneração espontânea e necessitam de algum tipo de intervenção cirúrgica. Uma piora do déficit neurológico rápida em uma lesão fechada também pode indicar a necessidade de uma intervenção cirúrgica precoce, relacionando-se a um aumento da pressão intersticial característica da síndrome do compartimento ou a lesões vasculares com formação de hematomas que podem danificar o nervo no local da lesão (MURRAY, 2005).

Um estudo experimental realizado com o nervo tibial de ratos analisou após o período de um a três meses da intervenção, entre outros fatores, as alterações histológicas do nervo periférico submetido a técnicas de neurorrafia, comparados ao grupo controle sem correção da lesão, sendo observado que no grupo controle houve crescimento apenas de tecido fibroso, enquanto que nos grupos submetidos à neurorrafia houve crescimento de numerosos axônios mielinizados, o que pode favorecer a recuperação funcional (YAMAUCHI et al., 2001).

Segundo Dourado e colaboradores (2003) melhores resultados funcionais podem ser obtidos na reparação do nervo periférico através da ampliação dos conhecimentos da neuroanatomia e neurofisiologia, facilitando, desta forma, a eleição da técnica mais eficaz para cada caso.

### 3.3 NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Na última década muitos progressos foram realizados na compreensão dos mecanismos envolvidos na regeneração, embora as técnicas utilizadas nas cirurgias não tenham sofrido grandes modificações (MARTINS et al., 2005). Muitas das limitações se dão pelo fato de que os tipos de reparo atualmente disponíveis estão limitados à reparação tecidual, mas não celular. Uma indicação interessante para o futuro da reparação nervosa envolve a abordagem da neuroengenharia, com a utilização de micro-dispositivos fabricados, cujos protótipos permitem que a abordagem do reparo seja realizada ao nível de uma única célula ou axônio (MIDHA; ZAGER, 2008).

Outras estratégias experimentais têm sido utilizadas na tentativa de modular as respostas do corpo celular nas lesões de nervos periféricos como o uso da farmacoterapia neuroprotetora incluindo a utilização de acetil-L-carnitina e N-acetil-cisteína, que fornecem neuroproteção por meio de mecanismos como a preservação mitocondrial, protegendo neurônios da morte celular após a axoniotomia (MIDHA; ZAGER, 2008).

Abordagens moleculares experimentais como a administração de fatores neurotróficos no local da lesão garantindo uma concentração fixa ao longo do trajeto do conduto tem apresentado evidências de melhora nas chances de reinervação dos órgãos alvos. Outras abordagens moleculares futuras para maximizar a recuperação funcional nos casos cirúrgicos e não cirúrgicos podem incluir moduladores da sinalização celular, adesão celular ou drogas antiinflamatórias e imunossupressoras. Novas estratégias não farmacológicas também podem ser aplicadas sendo demonstrada em estudos animais a possibilidade de recuperação funcional de músculos acometidos por lesões nervosas periféricas a partir do transplante de células embrionárias da medula espinhal anterior para dentro dos nervos periféricos. Além disso, há indícios de que a estimulação elétrica contínua utilizando dispositivos implantados pode melhorar o resultado funcional após uma lesão do nervo (MURRAY, 2005).

Outros avanços futuros devem incluir estudos sobre a plasticidade cerebral após a lesão do nervo e como esta pode ser reforçada por meio de técnicas de estimulação para melhorar o resultado funcional (MURRAY, 2005).

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A complexidade dos processos envolvidos na regeneração de lesões nervosas periféricas compõe um verdadeiro desafio

para a ciência. As pesquisas atuais têm se empenhado no aprofundamento dos conhecimentos fisiológicos, anatômicos, celulares e moleculares que interagem neste processo, com vistas a aumentar a probabilidade de resultados clínicos satisfatórios e alcançar a completa recuperação funcional.

Grande parte das novas pesquisas e estratégias tecnológicas voltadas para os mecanismos de regeneração envolvidos nas lesões nervosas periféricas ainda encontram-se nas fases experimentais e muitos dos avanços e descobertas realizadas no campo das ciências básicas ainda não puderam ser aplicados às situações clínicas.

A expectativa para a área envolve uma gama de opções promissoras. No entanto, novas pesquisas são necessárias dando continuidade ao aprofundamento dos conhecimentos a respeito dos fatores envolvidos na regeneração nervosa periférica bem como voltadas às intervenções clínicas cirúrgicas e conservadoras por meio de estudos clínicos com estrutura metodológica adequada.

## REFERÊNCIAS

- ATOLINI JUNIOR, N. et al. Paralisia facial periférica: incidência das várias etiologias num ambulatório de atendimento terciário. **Arq. Int. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 167-171, abr./jun. 2009.
- BOSCH, E. P.; SMITH, B. K. Disorders of peripheral nervs. In: BRADLEY, W. G. et al. (Ed.). **Neurology in Clinical Practice: Principles of diagnosis and management**. 4. ed. London: Butterworth Heinemann, 2005. p. 2299-2394.
- CAMARGO, V. M.; COSTA, J.; ANDRÉ, E. S. Estudo comparativo entre dois tipos de raio laser de baixa potência e seus respectivos efeitos sobre a regeneração nervosa periférica. **Fisioter. Movimento**, Curitiba, v. 19, n. 2, p. 127-134, abr./jun. 2006.
- DE SÁ, M. et al. The end to side ppheripheral nerve repair functional and morphometric study using the peroneal nerve of rats. **J. Neurosci. Methods.**, Oxford, v. 136, n. 1, p. 45-53, jun. 2004.
- DOURADO, E. et al. Técnicas microcirúrgicas de reparação nervosa: procedimentos convencionais e alternativos. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, Camaragibe, v. 3, n. 2, p. 49-54, abr./jul. 2003.
- FOX, S. I. **Human Physiology**. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
- KENDALL, F. P. et al. **Músculos: provas e funções**. 5. ed. São Paulo, SP: Manole, 2007.
- LACANNA, S. N. et al. Entubulation of sciatic nerve of rats with poly-l lactide-co p-lactide. **J. Bras. Neurocirurg.**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 37-40, jul./set. 2008.
- MACHADO, A. B. M. **Neuroanatomia Funcional**. 2. ed. São Paulo, SP: Atheneu, 1998.
- MARTINS, S. F. et al. Mecanismos básicos da regeneração de nervos. **Arq. Bras. Neurocir.**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 20-25, mar. 2005.
- MAZZER, P. Y. C. N. et al. Avaliação qualitativa e quantitativa das lesões agudas por esmagamento do nervo isquiático do rato. **Acta Ortop. Bras.**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 220-225, 2006
- MELLO, L. R. et al. Uso da celulose liofilizada em lesões de nervos periféricos com perda de substância. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 52, n. 2b, p. 372-379, jun. 2001.
- MIDHA, R.; ZAGER, E. L. Nerve regeneration and nerve repair. **Neurol. Res.**, v. 30, p. 997-998, dec. 2008.
- MONTE-RASO, V. V. et al. Os efeitos do ultra-som terapêutico nas lesões por esmagamento do nervo ciático em ratos: análise funcional da marcha. **Rev. Bras. Fisioter.**, São Carlos, v. 10, n. 1, p. 113-119, jan./mar. 2006.
- MURRAY, B. Trauma of the nervous system: Pheripheral nerve trauma. In: BRADLEY, W. G. et al. (Ed.). **Neurology in Clinical Practice: Principles of diagnosis and management**. 4. ed. London: Butterworth Heinemann, 2005. p. 1179-1198.
- OLIVEIRA, L. S. et al. Estimulación eléctrica y natación en la fase aguda de la axonotmesis: influencia sobre la regeneración nerviosa y la recuperación funcional. **Rev. Neurol.**, Barcelona, v. 47, n. 1, p. 11-15, jul./dic. 2008.
- ORSINI, M. et al. Reabilitação motora na plexopatia braquial traumática: relato de caso. **Rev. Neurocienc.**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 157-161, 2008.
- SIQUEIRA, R. Lesões nervosas periféricas: uma revisão. **Rev. Neurocienc.**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 226-233, jul. 2007.
- SOCOLOVSKY, M.; MASI, G. D.; CAMPERO, A. Conceptos actuales en la cirugía de los nervios periféricos parte III: ¿Cuándo se debe operar un nervio lesionado?. **Rev. Argent. Neuroc.**, Buenos Aires, v. 21, n. 2, p. 71-76, abr. 2007.
- TORRES, M. F. P.; GRAÇA, D. L.; FARIAS, E. L. P. Reparação microcirúrgica de nervo periférico por meio de sutura, cola de fibrina ou bainha de Biofiil® em ratos Wistar. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v. 55, n. 5, out. 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-09352003000500007&lng=en&nrm=i](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352003000500007&lng=en&nrm=i)>. Acesso em: 26 jun. 2009.
- UMPHRED, D. A. **Reabilitação Neurológica**. 4. ed. São Paulo, SP: Manole, 2004.
- YAMAUCHI, T. et al. Neurohistochemical analysis of regeneration in rat peripheral nerve after end-to-side neurorrhaphy. **J. Orthop. Sci.**, Tokio, v. 6, n. 1, p. 82-87, jan. 2001.

Recebido em: 10 Março 2010

Aceito em: 26 Abril 2010