

FISIOPATOLOGIA DA LESÃO MEDULAR: UMA REVISÃO SOBRE OS ASPECTOS EVOLUTIVOS DA DOENÇA

Diogo Marani Nunes¹
Cássio Resende de Moraes²
Carlos Gomes Ferreira³
cassio.1015@hotmail.com

RESUMO: A lesão medular é um quadro clínico caracterizado por qualquer tipo de injúria na medula espinhal, resultante de compressão, lesão ou laceração da estrutura. O presente trabalho faz uma revisão dos principais processos fisiopatológicos que caracterizam o quadro de lesão medular. O quadro fisiopatológico costuma ser dividido em processos primários e secundários, contando com a participação de várias vias celulares e moleculares, que desencadeiam uma série de processos em sua maioria nocivos à regeneração e à reabilitação funcional do sistema nervoso medular, resultando muitas vezes em sequelas irreversíveis para o injuriado. Mesmo que esteja disponível na literatura uma quantidade considerável de trabalhos, mais pesquisas devem ser feitas a respeito do assunto, no intuito de oferecer ferramentas associadas a terapias eficientes para recuperação dessa patologia.

PALAVRAS-CHAVE: Trauma raquimedular; Lesão primária; Lesão secundária.

PATHOPHYSIOLOGY OF SPINAL CORD INJURY: A REVIEW EVOLUTIONARY ASPECTS OF DISEASE

ABSTRACT: Spinal cord injury is a clinical condition characterized by any type of injury in the spinal cord, resulting in compression, injury or laceration structure. This work presents an overview of the major pathophysiological processes that characterize the spinal injury frame. The pathophysiological usually divided into primary and secondary processes, with the participation of various cellular and molecular pathways that trigger a series of processes in their majority harmful to regeneration and functional rehabilitation of spinal nervous system, often resulting in irreversible sequels for the injured. Same that is available in the literature a considerable quantity of work, more research must be done on the subject in order to provide tools associated with efficient recovery therapies for this disease.

¹ Formado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

² Mestre em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

³ Doutor em Anatomia dos Animais domésticos e Silvestres pela Universidade de São Paulo (USP).

KEY-WORDS: Spinal cord trauma; Primary lesion; Secondary lesion.

1. INTRODUÇÃO

O trauma raquimedular (TRM) é um acometimento grave, que frequentemente resulta em sequelas irreversíveis, alterando a qualidade de vida e a saúde mental do injuriado. Continua sendo o principal determinante da incapacidade permanente na população adulta, constituindo uma proporção crescente de pacientes hospitalizados com lesão medular (COUTTS; KEIRSTEAD, 2008; LENEHAN et al., 2012; BONATTO, 2013).

O TRM é definido como a consequência de uma força física que supera a capacidade de proteção e sustentação da coluna vertebral e ocasiona uma compressão e/ou qualquer nível de laceração da medula espinhal, causando uma lesão que pode gerar comprometimento neurológico permanente (MCDONALD; SADOWSKY, 2002). A incidência mundial anual do TRM é da ordem de 15 a 40 casos por milhão de habitantes (CARTER, 1977). Nos EUA, a incidência é de aproximadamente 12 mil novos casos por ano, sendo que, destes, 4.000 vão a óbito antes de chegarem ao hospital, e outros mil apresentam baixas expectativas de vida durante a hospitalização (CARTER, 1977; SANCES et al., 1984). O coeficiente de incidência de lesão medular traumática no Brasil não é completamente conhecido, e não existem dados precisos ao que diz respeito à sua incidência e prevalência, uma vez que esta condição não é sujeita à notificação (CAMPOS et al., 2008; SOLINO; MELO; SILVA, 1990; DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009).

Estima-se que ocorram a cada ano no Brasil, mais de 10 mil novos casos de lesão medular, sendo o trauma a causa predominante (MASINI, 2000), o que representa uma incidência muito elevada, quando comparada com outros países. Através de estimativa, é possível especular que no Brasil, a incidência do TRM é de cerca de 6 a 8 mil novos casos por ano, sendo que, destes, 80% das vítimas são homens e 60% se encontram entre os 10 e 30 anos de idade (D'ANDREA GREVE, 1997). Trata-se, definitivamente, de uma patologia de alto impacto socioeconômico no país, sendo que o custo para a sociedade por paciente permanece alto (STRIPLING, 1990).

O TRM, além dos danos teciduais evidentes, provoca várias mudanças celulares e moleculares que conduzem a um dano neurológico permanente, e que se traduzem em

alterações/perdas das funções. Essa série de eventos patológicos tem sido entendida em lesão primária, sendo essa a lesão causada pelo trauma em si, e em lesão secundária, sendo essa a sequência/cascata de eventos/alterações vasculares, celulares e moleculares posteriores ao trauma que consecutem em um quadro de sequelas, muitas vezes irreversíveis até os dias atuais (PLAZA et al., 2012; TATOR; FEHLINGS, 1998; AMAR; LEVY, 1999).

O presente trabalho teve como objetivo abordar por meio de uma revisão, os principais aspectos relacionados a fisiopatologia do trauma raquimedular.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito um levantamento de trabalhos e informações nos portais “Google acadêmico” e “SciELO” com os termos “lesão medular” e “lesão medular, fisiopatologia”, no portal “SciELO” com os termos “lesión medular” e “lesión medular, fisiopatología”, e no portal “Pubmed” com os termos “spinal cord injury” e “spinal cord injury, pathophysiology”. O intuito foi observar e fazer um apanhado dos artigos disponíveis gratuitamente na literatura sobre o tema.

Foi selecionado, a partir de um total de aproximadamente 200 artigos encontrados, os quais abordavam temas não só restritos à fisiopatologia da lesão medular e mecanismos celulares e moleculares, mas também temas como epidemiologia, levantamentos estatísticos e qualidade de vida do injuriado. Um número de 40 artigos, os quais passaram por uma segunda seleção, chegando a um terceiro grupo de artigos selecionados, que se fez base primária referencial desse trabalho.

Dentro do panorama de temas relacionados à lesão medular, focou-se em fazer uma revisão dos processos fisiopatológicos que se manifestam ao longo do desenvolvimento dessa patologia, fazendo apenas uma breve consideração sobre a epidemiologia e a ocorrência da doença.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Lesão primária.

Segundo Plaza et al, 2012, o mecanismo mais comum do TRM é o tipo compressivo-contusivo, no qual o deslocamento/fratura/mutilação dos elementos da coluna

vertebral, como fragmentos ósseos, discos e ligamentos, transmite a energia mecânica do choque para o cordão medular (**Figura 1**). Raramente estes mecanismos físicos produzem um corte transversal completo, com perda da continuidade anatômica do cordão espinhal. Outros mecanismos descritos são: tosquia, laceração, estiramento agudo e aceleração/desaceleração súbitas (PLAZA et al., 2012).

Del Bel, Da Silva, e Mladinic (2009), descrevem que existem quatro mecanismos de lesão primária relacionados ao trauma raquimedular: o impacto associado à compressão persistente ocasionada por ruptura do disco intervertebral, fragmentos ósseos e fraturas com deslocamento, que são mecanismos bastante comuns; impacto associado à compressão transitória, como nos casos de hiperextensão; distensões ocasionadas por forças relacionadas à flexão, extensão, rotação ou deslocamento, comprometendo o fluxo sanguíneo; e, por último, laceração ou transecção.

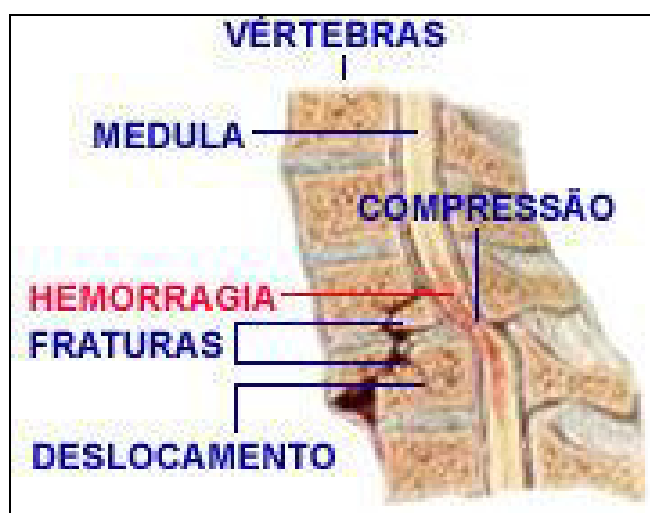


Figura 1: Exemplo de lesão vertebral com compressão da medula.

Fonte: http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaude/fisioterapia/neuro/lesao_espinha/lesao_espinhal_brena.htm

A energia transmitida pelo impacto, juntamente com os possíveis impactos de estruturas ósseas no tecido medular, causa uma lesão tecidual no cordão medular. Essa lesão tecidual é caracterizada pela ruptura da barreira hemato-medular, análoga à barreira hematoencefálica (DAVSON, 1976), obliteração de vasos sanguíneos e da microvasculatura, e rompimento (lise) de células da glia e de axônios, células neurais, e/ou mesmo tratos espinhais da medula. A ruptura desses elementos causa hemorragias

petequiais, liberação de eletrólitos, metabólitos e enzimas, assim como morte neuronal imediata por rompimento das membranas celulares (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013).

As células sanguíneas e proteínas do soro invadem a área lesionada, que passa a apresentar edema e aumento da pressão intersticial, o que causa a diminuição significativa da circulação sanguínea medular, gerando um quadro de isquemia, hipóxia/anoxia, e/ou hipoglicemia. Substâncias como tromboxanos, leucotrienos, fator ativador de plaquetas, a serotonina e os opióides endógenos, também contribuem para a redução do fluxo microcirculatório (TATOR; FEHLINGS, 1991). Observa-se também micro hemorragias no espaço perivascular da microcirculação da substância cinzenta, que se estende de modo axial e radial em poucas horas, aumentando ainda mais o edema e gerando o que se chama de 'zona de penumbra' (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013; CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005).

O edema, responsável por graves alterações celulares, se apresenta a partir dos 30 segundos pós-lesão, se incrementa entre os dois e seis minutos, e pode permanecer até após o 15º dia após a lesão (SHARMA, 2008). Comprovou-se que entre uma e quatro horas pós-lesão, o edema é maior na substância cinzenta (76%), comparado à substância branca (24%) (SHARMA, 2007). As alterações da microvasculatura local levam a um quadro de desmielinização e degeneração neuronal, glial e axonal, assim como vacuolização mitocondrial. Essas lesões celulares e moleculares podem ser observadas entre 15 minutos e duas horas após o trauma (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013).

O rompimento da barreira hemato-medular permite uma inflamação generalizada em toda a região lesada pelo trauma, que frequentemente pode se estender para além dele, tanto no sentido cranial quanto no caudal. A primeira fase inflamatória, ou fase inflamatória imediata, é caracterizada principalmente pela presença de fagócitos, como macrófagos, e em especial neutrófilos, e pelas micróglia, que são ativadas durante esse processo inflamatório imediato e que, além de exercer função macrofágica, removendo os resíduos celulares e detritos metabólicos e moleculares resultantes do trauma inicial e das lises celulares, juntamente com as outras células fagocitárias presentes já citadas, liberam citocinas cruciais para a ativação astrocitária em um segundo momento da lesão (DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009; BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013; CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005).

Outro evento que merece atenção na fase aguda da lesão é a alteração da

homeostase iônica e consequente intoxicação e apoptose por excito toxicidade. Segundo Plaza, 2012, a perda de homeostase iônica, principalmente dos íons cálcio (Ca^{++}), sódio (Na^+) e potássio (K^+), é uma característica fundamental para a morte celular por apoptose e por necrose, uma vez que suas variações perturbam a excitabilidade e a transmissão sináptica. Especificamente o influxo de íon cálcio para o interior das células inicia processos nocivos, como a ativação de calpaínas, disfunção mitocondrial e produção de radicais livres, levando à apoptose celular dos componentes do tecido neural. Além disso, segundo Chacón, e Nieto-Sampedro (2005), o íon cálcio regula a permeabilidade para os íons sódio e potássio durante a excitação neuronal, controla a atividade de muitas enzimas críticas e o armazenamento de neurotransmissores nas vesículas sinápticas. O acúmulo intra-axonal tende a aumentar 30 minutos pós-lesão, alcançando sua concentração máxima dentro de oito horas, permanecendo elevado por pelo menos uma semana. Diz ainda que sua saída da célula, mediada pela enzima Cálcio-ATPase, está inibida, podendo causar excito toxicidade, e inclusive a morte celular dos neurônios afetados pelo trauma e nas regiões adjacentes. Além disso, a elevação do cálcio no ambiente intracelular estimula a liberação de aminoácidos excitatórios, como o glutamato e o aspartato, que reforça a cascata de eventos que culminam na excito toxicidade neuronal.

Sobre a excito toxicidade, Plaza et al. (2012), diz que é resultado principalmente da ativação excessiva dos receptores de glutamato como consequência das lises celulares, que elevam sua concentração no meio extracelular subitamente, de modo que isso gera uma falha no mecanismo de transporte ativo intra e extracelular, o que perpetua a alteração das concentrações iônicas tissulares. Além disso, comenta que os radicais livres produzidos como consequência do influxo de cálcio para porção interna das células, assim como os provenientes de outros mecanismos, mas presentes no sítio da lesão, ativam a peroxidação de ácidos graxos, o que produz lesão das membranas celulares que implica em morte celular associada a disfunção das organelas, contribuindo com a alteração da homeostase de cálcio, o que gera um ciclo vicioso que desregula, entre outros mecanismos, o mecanismo normal de transmissão de impulsos nervosos permanentemente, além de tornar a induzir apoptose celular.

A degeneração Walleriana, uma das principais responsáveis pela mortalidade de células componentes do tecido neural e ‘devastação’ da região lesada, caracterizada também por ser uma lesão medular avançada (**Figura 2**) é resultante de um processo de degeneração do axônio da célula neuronal depois de um trauma. No sistema nervoso

central, o mecanismo de reparação é diferente do mecanismo do sistema nervoso periférico. Causada pelas alterações da microcirculação local (micro hemorragias e edema), e pelas alterações da homeostase eletrolítica (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013), as estruturas de mielina, que envolvem os axônios, não permanecem intactas, frequentemente secretando fatores de estimulação ao crescimento axônico, de modo a restaurar a maioria das conexões pré-existentes. Ao contrário disso, em função principalmente da inflamação generalizada ocorrente no meio, e dos fatores ali secretados, toda a região do sítio da lesão é fagocitada e/ou metabolizada por, principalmente, macrófagos e micróglias, gerando uma cavidade cística, que posteriormente muito provavelmente será preenchida por uma cicatriz, a cicatriz glial (KALB; STRITTMATTER, 2000). Es

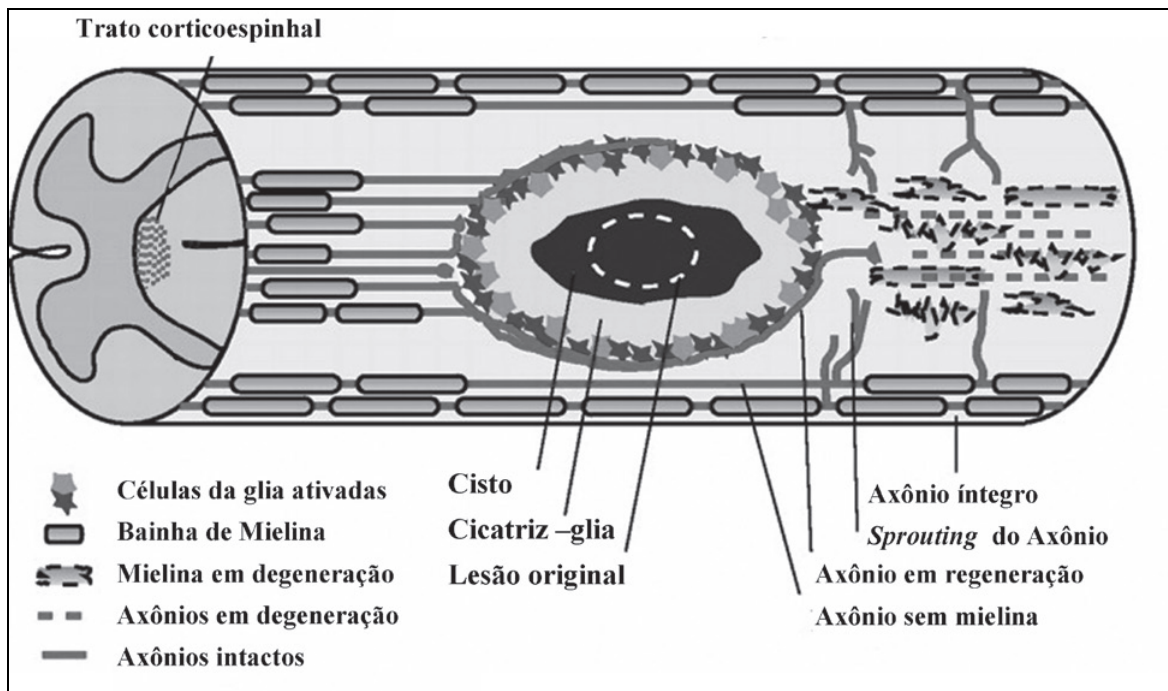


Figura 2: Modelo de lesão medular avançada. Com o trauma, fibras de axônios se rompem e se degeneram, juntamente com suas bainhas de mielina. Após a série de eventos fisiopatológicos descritos no artigo, a lesão original se estende tanto no sentido cranial quanto no caudal, em função dos eventos da lesão secundária. Uma cicatriz, induzida por ativação das células gliais (a cicatriz glial), se forma ao redor de toda a lesão, impedindo uma possível regeneração das fibras axonais.

Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180818512009000400017

3.2 Lesão medular secundária

Os eventos traumáticos e fisiopatológicos da lesão primária não são os únicos que caracterizam o quadro da lesão medular. Como consequência deste, uma série de outros eventos, reconhecidos como lesão secundária, são observados. Os principais eventos da lesão medular secundária podem ser distinguidos em: fatores vasculares, celulares e moleculares (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013).

3.2.1 Fatores vasculares.

Segundo Botero, Gómez, e Chaparro (2013), o principal mecanismo de lesão por causa vascular é a isquemia causada por vasoespasmo e obliteração da microcirculação por trombose ou agregação plaquetária. Eles descrevem que entre os fatores que induzem o vasoespasmo estão os ‘fatores neurogênicos’ (adrenalina e noradrenalina) e outros, como o óxido nítrico (NOS), endotelina 1 (ET1) e calicreínas. A isquemia, que gera hipóxia e hipoglicemia, vem seguida de uma posterior hiperemia, que aumenta ainda mais o dano celular devido à liberação de espécies reativas de oxigênio (ERO).

Del Bel, Da Silva, e Mladinic (2009), descrevem que a isquemia é agravada pela vasoconstrição, pela perda da microcirculação e/ou pela hipoperfusão sistêmica. Ressalta que com a perda da regulação vascular, o fluxo sanguíneo sofre alterações hemodinâmicas que levam à hipotensão e hipóxia, compondo o quadro de isquemia focal, e que a perda da microcirculação sanguínea é capaz de aumentar a lesão e a morte celular por suprir o local de radicais livres e outros bioprodutos tóxicos, como o óxido nítrico (NOS) e os radicais superóxidos produzidos durante a isquemia, e as EROs, que agem como sinalizadoras que iniciam a progressão da inflamação pós-traumática e apoptose.

3.2.2 Fatores celulares e moleculares.

Segundo Plaza (2012), o processo inflamatório que se segue após o TRM é altamente complexo, comprometendo numerosas populações celulares, entre elas, astrócitos, micróglia, linfócitos T, neutrófilos e monócitos. Além disso, uma série de fatores, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), os interferons e as interleucinas, entre outros, também desempenham papéis relevantes para a evolução desse quadro

patológico, até a maturação completa da lesão (PLAZA; DA SILVA; MLADINIC, 2012).

Bao et al. (2009), descrevem que o influxo de leucócitos desempenha um papel chave no dano secundário. Em ratos, os neutrófilos polimorfonucleares são o primeiro grupo de células leucocitárias que aparecem no sítio da lesão, entre quatro e seis horas após o trauma. Alcançam seu pico entre 12 e 24 horas, e desaparecem entre o quinto e o décimo dia pós-lesão (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013). Esse compreende o primeiro pico inflamatório pós-lesão. Tem sido proposto a existência de uma segunda fase inflamatória, essa prolongada, que se inicia por volta do 14º dia pós-lesão, e persiste até por volta do 180º dia, com um pico por volta do 60º dia tanto de polimorfonucleares quanto de micróglias. Essa observação sugere uma clara divisão entre a fase aguda e a fase crônica da reação inflamatória que se segue após a lesão, mostrando também que os neutrófilos polimorfonucleares persistem por meses no processo, e podem potencializar o dano a longo prazo (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013; BECK et al., 2010; CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005).

Os astrócitos têm sido tidos como responsáveis pela rápida síntese das quimiocinas MCP-1 e MIP-2 (proteína quimiotática de monócitos 1 e proteína inflamatória de monócitos 2), responsáveis pelo rápido recrutamento de leucócitos em modelos de lesão medular. Essas células produzem danos através da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF α , interleucina 1 beta, interleucina 8, interferon gama, e ERO (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013). Os astrócitos também estão envolvidos no processo de cicatrização glial, que ocorre após a formação da cavidade cística na região da lesão e regiões adjacentes, como consequência da generalizada fagocitose de detritos celulares e teciduais, tanto por células do sistema imunológico quanto por micróglias (CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005), além de participarem do processo de modulação da reação imunológica e inflamatória no local (DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009). Mais detalhes sobre a cicatriz glial serão abordados adiante.

É sabido que as células microgлияis participam da modulação do processo em lesões medulares. Segundo Del Bel, Da Silva e Mladinic (2009), sua ativação ocorre durante o processo inflamatório no sistema nervoso central (SNC) e, além de exercer funções macrofágicas, libera citocinas que são cruciais para a ativação astrocitária.

Os linfócitos B infiltram na medula horas após o trauma, e persistem na lesão por mais de uma semana. Uma vez ativadas, produzem anticorpos patogênicos que causam neuroinflamação, morte celular e disfunção neurológica. Alguns desses anticorpos estão

presentes em grandes quantidades no líquido cefalorraquidiano e que se tem encontrado depositados no conjunto com o componente C1q, relacionados com áreas de patologia axonal e desmielinização (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013).

Os linfócitos T têm sido indicados como inibidores de recuperação funcional pós-lesão medular. Ratos transgênicos carentes de linfócitos T tiveram melhor recuperação funcional, medida com a escala motora de Basso-Beattie-Bresnahan (BBB), do que ratos controle que possuíam expressão normal de linfócitos T. Segundo os autores, essa recuperação está associada com a reinervação catecolaminérgica e colinérgica e a um recrescimento axonal e remielinização no sítio lesionado, o que os levaram a concluir que a resposta dos linfócitos T restringe a recuperação funcional por aumento de monócitos hematógenos e pela redução da regeneração e remielinização axonal (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013).

Várias moléculas estão envolvidas no processo de inibição do crescimento axonal e/ou repulsão desses. As proteínas NOGO (NOGO-A, NI-250), membros da família de genes *Retículo* (*RTN1*, *RTN2*, *RTN3* e *RTN4*) (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013), expressas por oligodendrócitos quando lesados por um TRM, apresentam ação inibitória do processo de crescimento axonal (CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005; SCHNELL; SCHWAB, 1990; BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013; DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009). A glicoproteína MAG (glicoproteína associada à mielina), uma proteína da superfamília das imunoglobulinas, expressa por oligodendrócitos durante as primeiras fases da mielinização axonal (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013), também exerce atividade inibitória do crescimento axonal ou promover o crescimento de neuritos, dependendo do estado de desenvolvimento em que os neurônios estão, *in vitro* (CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005; FILBIN, 1996; BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013; DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009). As colapsinas e as semaforinas compõem uma grande família de glicoproteínas transmembrânicas que causam efeito repulsivo ao cone de crescimento axonal (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013; CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005). A colapsina 2, em especial, é produzida por oligodendrócitos durante a fase de desenvolvimento, ajudando no processo de direcionamento negativo do crescimento dos cones (CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005). Os proteoglicanos também foram relatados como sendo inibidores do crescimento axonal (BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013; JONES et al., 2002) entre várias outras moléculas que apresentam ação inibitória do crescimento desse.

Por outro lado, alguns outros grupos de moléculas secretadas no sítio da lesão e em regiões adjacentes apresentam características neuroprotetoras ou de estimulação da regeneração axonal. O NGF (fator de crescimento neural), primeiro fator neuroproliferativo-regenerativo neuronal descoberto, tem sido amplamente pesquisado como um dos fatores que estimulam o crescimento dos cones axonais, tanto na fase de desenvolvimento, quanto em indivíduos adultos e injuriados por lesões medulares (DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009). Outras moléculas relacionadas com o desenvolvimento, crescimento e sobrevivência do sistema nervoso são: as neurotrofinas (NT) -3, -4, -5, -6 e -7 (BOYD; GORDON, 2006), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator neurotrófico ciliar (CNTF), o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), aminoácidos excitatórios (ex: glutamato) e alguns neurotransmissores, como a serotonina e o óxido nítrico (DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009).

Na **Figura 3** estão representados alguns mecanismos da lesão medular secundária. O trauma gera hemorragia nas substâncias branca e cinzenta, que gera, juntamente com fatores moleculares secretados no local, isquemia. A isquemia, além de o próprio choque medular, gera efeitos sistêmicos, que gera hipóxia, entre outros efeitos, o que favorece a taxa de mortalidade de neurônios e\ou degeneração de axônios. A isquemia também gera excito-toxicidade, entre elas a peroxidação lipídica, o que induz à lise e apoptose neuronal. As lises e apoptoses neuronais geram edema, que faz aumentar a isquemia. Ativações microgliais, induzidos por fatores ali secretados, tornam a induzir edema e isquemia, todas essas vias contribuindo para a extensão da lesão.

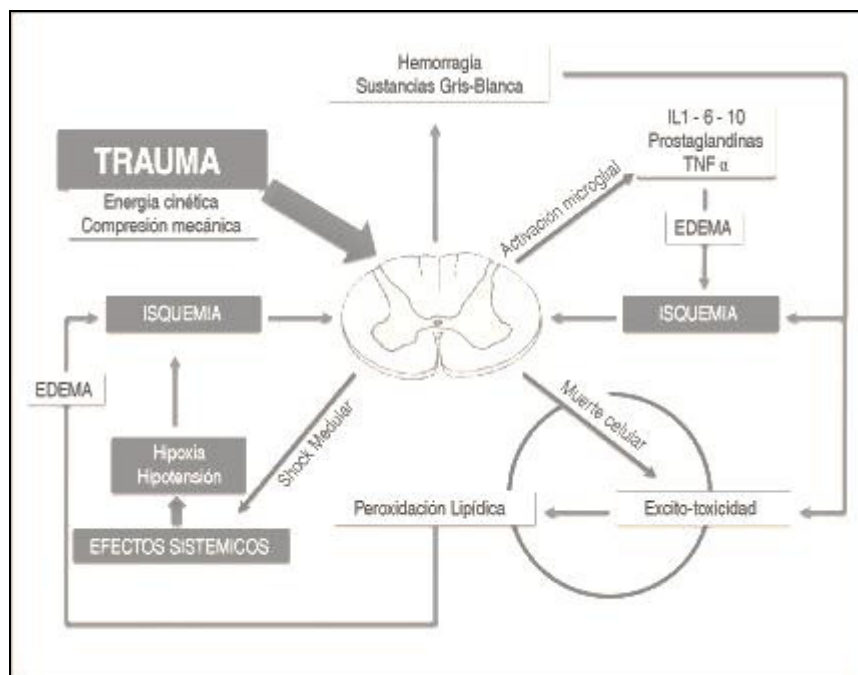


Figura 3: Alguns mecanismos da lesão medular secundária.

Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180818512012000100014

3.3 A cicatriz glial

A cicatriz glial se apresenta enquanto uma verdadeira cicatriz no tecido nervoso medular após uma lesão. Consiste em uma acumulação de astrócitos fibrosos hipertróficos (astrócitos reativos) na região onde houve grande taxa de morte neuronal e glial, que gera uma cavidade cística, isso na fase mais adiantada da lesão. Representa a intenção do sistema nervoso de isolar a região lesionada das influências incontroladas do resto do organismo, se apresentando enquanto o maior obstáculo para a reconstituição das conexões lesionadas (CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005; BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013).

Os astrócitos reativos mostram aumento na expressão de filamentos intermediários, sendo esses reconhecidos pela proteína fibrilar ácida da glia (GFAP) (CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005; BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013), aumentando também em número, em resposta à lesão. Seus efeitos deletérios consistem, ademais, na liberação de glutamato, produção de citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas como CXCL10 e CCL2, fator de crescimento endotelial (EGF) produção de ERO, e de moléculas de matriz extracelular (MME), como o condroitina sulfato proteoglicano (BOTERO; GÓMEZ;

CHAPARRO, 2013).

Grande parte da incapacidade de regeneração axonal se deve ao ambiente inibitório para tal. Vários fatores têm sido sugeridos como inibidores do crescimento axonal na fase tardia da lesão medular, inclusive durante a formação da cicatriz glial e após a sua consolidação. Alguns dos fatores inibidores mais comunicados são a glicoproteína associada à mielina (MAG), a glicoproteína de oligodendrocito-mielina (OMgp), os inibidores associados à mielina (MAI), como o Nogo-A, e as moléculas da matriz extracelular, em especial proteoglicanos de condroitina sulfato, como NG2, versicam, brevicam, neurocam, fosfacam, e cadeias glicosiladas de condroitina (JONES, et. al., 2002; BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013).

4. DISCUSSÃO

O quadro fisiopatológico da lesão medular se apresenta num panorama amplo e complexo, que envolve inúmeros tipos celulares, e um número maior ainda de fatores moleculares. A partir do levantamento na literatura, foi possível detectar, a partir da leitura dos artigos utilizados para o embasamento desse trabalho, vários tipos celulares envolvidos, assim como inúmeros diferentes fatores moleculares. Essa vastidão de elementos envolvidos em todo o processo, muito provavelmente é bem maior, visto a alta quantidade de estudos que têm sido feitos sobre assunto, principalmente nestas últimas duas décadas.

Foi percebida discrepância entre alguns autores em relação ao que é considerado eventos da lesão primária e quais eventos são considerados como característicos da lesão secundária (PLAZA et al., 2012; BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013; CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005). Vale salientar que os eventos de lesão primária e secundária se misturam na linha cronológica do quadro, de modo que não necessariamente todos os eventos primários ocorrem antes do início da ocorrência dos mecanismos da lesão secundária; os eventos podem ocorrer, e em se tratando de alguns aspectos em específico de fato ocorrem, concomitantemente. Assim, apenas a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dos eventos da lesão medular podem permitir uma distinção mais clara entre o que é evento de lesão primária e o que é da lesão secundária na linha cronológica.

Esse trabalho teve como base principal artigos encontrados gratuitamente na literatura. Quatro artigos de revisão tiveram um papel preponderante na produção desse

(CHACÓN; NIETO-SAMPEDRO, 2005; DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009; PLAZA et al., 2012; BOTERO; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013), de modo que foi possível julgar, salvo intenções dos autores, maior relevância, quando considerado em foco as descrições do quadro fisiopatológico da lesão medular, e pela maneira como o próprio artigo foi organizado, mais uma vez, vistas as intenções dos autores. Na opinião do autor, os artigos de Chacón e Nieto-Sampedro, 2005, e de Botero, Gómez, e Chaparro, 2013, fizeram uma abordagem consideravelmente mais ampla, detalhada e aprofundada a respeito da fisiopatologia da lesão medular. O artigo de Plaza et al., 2012, pareceu mais técnico, visto o intuito inclusive de oferecer orientações a respeito de manejos clínicos iniciais para o quadro, e discorrendo sobre algumas classes de medicamentos geralmente indicados para os casos de intervenções farmacológicas. Nos casos dos trabalhos de Del Bel, Da Silva e Mladinic, 2009, e de Botero, Gómez, e Chaparro, 2013, os autores trazem discussões, respectivamente, sobre alguns dos principais problemas encontrados na regeneração funcional desse tipo de lesão, e a investigação a respeito de possíveis intervenções utilizando células envolventes da glia olfatória, temas que extrapolam os intuítos desse trabalho, e por isso não citados aqui. Ademais, os demais artigos utilizados tiveram sempre como referência principal esses quatro artigos já citados, sempre ajudando no sentido de completar e enriquecer o assunto principal desse, que foi fazer uma revisão sobre os principais aspectos fisiopatológicos da lesão medular.

5. CONCLUSÕES

O TRM é um acometimento grave, que frequentemente gera sequelas até atualmente irreversíveis. Novos estudos, assim como estudos mais aprofundados em torno desse grande e complexo panorama que se faz a fisiopatologia desse quadro, são necessários, visto o intuito de melhorar a qualidade de vida e, quem sabe, reabilitar completamente a funcionalidade das funções perdidas com esse tipo de injúria em pessoas que padecem desse mal.

6. AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Gomes Ferreira pela orientação do trabalho e a Prof. Dr^a. Cristina Siqueira de Mendonça pela revisão técnica do manuscrito. A Universidade Federal

de Uberlândia pelo ambiente de aprendizado.

7. REFERÊNCIAS

- AMAR, A. P.; LEVY, M.L. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. **Neurosurgery**, [S.l.], v.44, n.5, p. 1027-39; discussion p. 1039- 40. 1999.
- BAO, F.; BAILEY, C. S.; GURR, K. R.; BAILEY, S. I.; ROSAS-ARELLANO, M. P.; DEKABAN, G. A. Increased oxidative activity in human blood neutrophils and monocytes after spinal cord injury. **Exp Neurol**, [S.l.], v. 215, p.308-316. 2009.
- BECK, K. D.; NGUYEN, H. X.; GALVAN, M. D.; SALAZAR, D. L.; WOODRUFF, T. M.; ANDERSON, A. J. Quantitative analysis of cellular inflammation after traumatic spinal cord injury: evidence for a multiphasic inflammatory response in the acute to chronic environment. **Brain**, [S.l.] v. 133 p. 433-47. 2010.
- BONATTO, F. A. **Múltipla aplicação de células mononucleares da medula óssea melhora a locomoção de ratos com lesão medular independente de expressão de citocinas inflamatórias**. 2013.81f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: PUC, 2013.
- BOTERO, L.; GÓMEZ, R. M.; CHAPARRO, O. Patogenia de la lesión medular y mecanismos de reparación inducidos por las células de glía envolvente olfatoria. **Revista de Neurología**, [S.l.], v. 56, n. 10, p. 521-531. 2013.
- BOYD, J. G.; GORDON, T. A dose-dependent facilitation and inhibition of peripheral nerve regeneration by brain-derived neurotrophic factor. **Eur J Neurosci**, [S.l.], v. 15, n. 4, p. 613-26. 2002.
- CAMPOS, M. F. et al. Epidemiologia do traumatismo da coluna vertebral. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 2, p. 88-93. 2008.
- CARTER, R. E. Etiology of traumatic spinal cord injury: statistics of more than 1,100 cases. **Texas medicine**, Austin, TX. v. 73, n. 6, p. 61-65. 1977.
- CHACÓN, S. C.; NIETO-SAMPEDRO, M. Fisiopatología de la lesión medular Revisión de literatura. **Vet. Méx.** [S.l.], v. 36, n. 1. 2005.
- COUTTS, M.; KEIRSTEAD, H. S. Stem cells for the treatment of spinal cord injury. **Exp Neurol**, [S.l.], v. 209, n. 2, p. 368-77. Feb 2008.
- DAVSON H. Review lecture. The blood-brain barrier. **J Physiol**, [S.l.] v. 255, n. 1, p. 1-28. 1976.
- D'ANDREA GREVE, J. Traumatismos raquimedulares nos acidentes de trânsito e uso de equipamentos de segurança. **Diag. & Tratam.** São Paulo, v. 2, n. 3, p. 10-13. 1997.
- Getec, v.6, n.13, p.87-103/2017

DEL BEL, E. A.; DA SILVA, C.; MLADINIC, M. O trauma raquimedular. Artigo de atualização. **Coluna/Columna**. São Paulo, v. 8, n. 4, p. 441-449. 2009.

FILBIN, M. T. The muddle with MAG. **Mol Cell Neurosci** [S.l.], v. 8, p.84-92. 1996.

JONES, L. L.; YAMAGUCHI, Y.; STALLCUP, W. B.; TUSZYNSKI, M. H. NG2 is a major chondroitin sulfate proteoglycan produced after spinal cord injury and is expressed by macrophages and oligodendrocyte progenitors. **J Neurosci**, [S.l.], v. 22, p. 2792-803. 2002.

KALB, R.G.; STRITTMATTER, S.M.; editors. **Neurobiology of spinal cord injury**. New Jersey: Humana Press. 2000.

LENEHAN, B. et al. The epidemiology of traumatic spinal cord injury in British Columbia, Canada. **Spine**, Phila Pa, v. 37, n. 4, p. 321-9. Feb 2012.

MASINI, M. **Tratamento de fraturas e luxações da coluna toracolombar por descompressão póstero-lateral e fixação posterior com retângulo e fi segmentares sublaminares associados a enxerto ósseo**. 2000. 110f. Tese (Doutorado em Medicina) –Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2000.

MCDONALD, J. W.; SADOWSKY, C. Spinal-cord injury. **Lancet**, [S.l.], v. 359, n. 9304, p. 417-25. Feb 2 2002.

ROJAS, H.; RITTER, C.; DAL PIZZOL, F. Artigo de revisão. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. **Rev Bras Ter Intensiva**, [S.l.], v. 23, n. 2, p. 222-227. 2011.

SANCES, A. et al. The biomechanics of spinal injuries. **Critical reviews in biomedical engineering**, Hamilton, v. 11, n. 1, p. 1-76. 1984.

SCHNELL, L.; SCHWAB, M. E. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. **Nature**, [S.l.], v. 343, p. 269-272. 1990.

SHARMA, H. S. New perspectives for the treatment options in spinal cord injury. **Expert Opin Pharmacother**, [S.l.], v. 9, n.16, p. 2773-800. 2008.

SHARMA, H. S. A select combination of neurotrophins enhances neuroprotection and functional recovery following spinal cord injury. **Ann N Y Acad Sci**, [S.l.], v.1122, p 95-111. 2007.

SOLINO, J. L.; MELO, M. F. F. V.; SILVA, D. H. A. Traumatismos da coluna vertebral: avaliação da etiologia, incidência e frequência. **Rev. Bras. Ortop.**, São Paulo, v. 25, p. 185-190. 1990.

STRIPLING, T. E. The cost economic consequences of traumatic spinal cord injury. **Paraplegia News**, Phoenix, Arizona, v. 8, p. 50-54. 1990.

PLAZA, V. B. et. al. Lesión de la medula espinal. Actualización bibliográfica: fisiopatología y tratamiento inicial. **Coluna/Columna**, [S.l.] v. 11, n. 1, p. 73-6. 2012.

TATOR, C. H.; FEHLINGS, M.G. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. **J Neurosurg**, [S.l.] v. 75, p. 15-26. 1991.

WU, B.; MATIC, D.; DJOGO, N.; SZPOTOWICZ, E.; SCHACHNER, M.; JAKOVCEVSKI, I. Improved regeneration after spinal cord injury in mice lacking functional T- and B-lymphocytes. **Exp Neurol**. [S.l.], v. 237, p. 274-85. 2012.