

## O trauma raquimedular

The spinal cord injury

El trauma raquimedular

Elaine A Del Bel<sup>1</sup>  
 Célia A da Silva<sup>1</sup>  
 Miranda Mladinic<sup>2</sup>

## RESUMO

A medula espinhal dos mamíferos adultos não permite a regeneração de axônios. Por razões ainda desconhecidas, as fibras neurais falham em cruzar o sítio da lesão, como se não houvesse crescimento, desde a primeira tentativa. Quais mecanismos poderiam explicar a perda da capacidade de regeneração? As cicatrizes formadas pelas células da glia seriam uma consequência da falha na regeneração ou a causa? Diversas linhas de evidência sugerem que a regeneração da medula espinhal seria impedida no sistema nervoso central pela ação de fatores locais no sítio da lesão, e que o sistema nervoso central não-lesado é um meio permissivo para o crescimento axonal, na direção de alvos específicos. Uma vez que os axônios são induzidos adequadamente a cruzar a lesão com o auxílio de implantes, fármacos ou células indiferenciadas, as fibras em regeneração podem encontrar a via específica e estabelecer conexões corretas. O que ainda não se sabe é que combinação de moléculas induz/inibe o potencial de regeneração do tecido e que mecanismos permitem aos neurônios formarem conexões específicas com os alvos com os quais são programados a fazer.

## ABSTRACT

*The adult mammal spinal cord does not allow axons regeneration. For unknown reasons, the neural fibers fail in coming across the site of the lesion, as if there were no growing from the first try. What mechanisms may explain the lost of regeneration capability? Are scars formed by glial cells a consequence of regeneration fail or the cause? Several evidence lines suggest that spinal cord regeneration would be blocked in the central nervous system by actions of local factors in the site of the wound, and no injured central nervous system is a permissive way for the axonal growing into specific targets. If axons are correctly induced to cross the injury, supported by implants, drugs and undifferentiated cells, the fibers in regeneration may find a specific way to establish the right connections. The combination of molecules which induce/inhibit the regeneration potential of the tissue remains unknown, as well as the mechanisms that enable the neuron to make specific connections with targets it is programmed to connect with.*

## RESUMEN

*La medula espinal de los mamíferos adultos no permite la regeneración de los axones. Por razones aun no conocidas, las fibras neurales fallan en la tarea de cruzar por el sitio de la lesión, como si no hubiese crecimiento, desde el primer intento. ¿Cuáles mecanismos podrían explicar la pérdida de la capacidad de la regeneración? ¿Las cicatrices formadas por las células de la glia son una consecuencia del fallo en la regeneración o serían la causa? Diversas líneas de evidencia sugieren que la regeneración de la medula espinal sería impedida en el sistema nervioso central por la acción de factores locales en el sitio de la lesión, y que el sistema nervioso central no lesionado es un medio permisivo para el crecimiento axonal, en la dirección de dianas específicas. Una vez que los axones sean inducidos adecuadamente a cruzar la lesión, con auxilio de implantes, fármacos o células indiferenciadas, las fibras en regeneración podrían encontrar la vía específica y establecer conexiones correctas. Lo que aun es desconocido es que combinación de moléculas induce/inhibe el potencial de regeneración del tejido y cuáles mecanismos permiten a las neuronas formar conexiones específicas, con las dianas que son programadas a hacer.*

<sup>1</sup> Livre-docente; Professor-associado do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Neurobiologia da Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati – SISSA/ISAS – Trieste, Italy.

**DESCRITORES:** Traumatismos da medula espinal/fisiopatologia; Medula espinal/patologia

**KEYWORDS:** Spinal cord injuries/physiopathology; Spinal cord/pathology

**DESCRIPTORES:** Traumatismos de la médula espinal/fisiopatologia; Médula espinal/patología

## INTRODUÇÃO

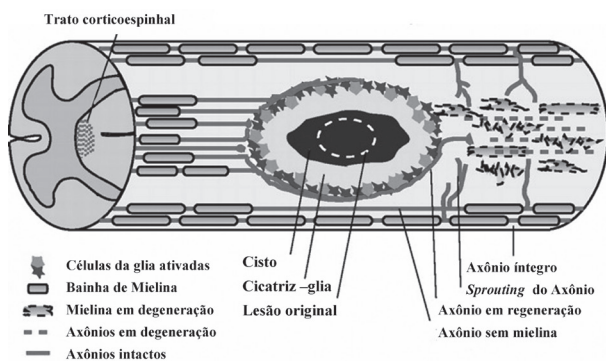
A capacidade de regeneração do sistema nervoso (SN) promovendo a reinervação do tecido após uma lesão é diferente entre as espécies. A axotomia de um nervo periférico causa uma resposta tissular complexa no sistema nervoso central (SNC). Esta resposta, que afeta tanto o corpo celular quanto o microambiente circunjacente dos motoneurônios axotomizados, manifesta-se através de alterações estruturais, metabólicas, eletrofisiológicas e moleculares<sup>1</sup>. Sabe-se que, nos vertebrados superiores, o sistema nervoso periférico (SNP) é capaz de crescer novamente por longas distâncias, restabelecendo suas conexões com os respectivos prolongamentos. Porém, em uma grande variedade de animais, o sistema nervoso central (SNC) pode restaurar as conexões que foram destruídas após a lesão. No entanto, no SNC o crescimento do axônio geralmente se limita a poucos milímetros e a regeneração não acontece de forma efetiva<sup>2-4</sup>.

O SNC, quando lesado, tenta restabelecer suas funções que dependem da reorganização de circuitos remanescentes. Tanto a formação de novas conexões como o restabelecimento de conexões em projeções pré-existentes são importantes para o processo de regeneração do SN<sup>5</sup>. A medula espinal de mamíferos adultos não permite a regeneração de axônios. Por razões ainda desconhecidas, as fibras neurais falham na tarefa de cruzar o sítio de lesão, como se não houvesse crescimento, desde a primeira tentativa. Um obstáculo provável advém do desenvolvimento de uma barreira, na forma de cicatriz glial, talvez em combinação a um meio imunologicamente proibitivo. Outro obstáculo é a presença de moléculas que inibem o crescimento de axônios em alguns tipos de células da glia, como os oligodendrócitos (Figura 1). Mesmo no sistema

nervoso central, entretanto, há regiões nas quais as fibras podem, efetivamente, se regenerar e ultrapassar a lesão. Tais regiões incluem o cerebelo, o hipocampo, o sistema olfatório e outras áreas contendo neurônios que se transformam em mamíferos adultos.

Várias pesquisas foram desenvolvidas na tentativa de compreender melhor a capacidade de regeneração do SN e as diferenças entre o SNC e o SNP. Na década de 1940, Rita Levi-Montacini, investigando o desenvolvimento neuronal, descreveu a existência de uma família de proteínas essenciais à sobrevivência de classes particulares de neurônios presentes no desenvolvimento embrionário, no indivíduo adulto e após lesão. Dentre estas proteínas, o fator de crescimento nervoso (*nerve growth factor*; NGF) foi o primeiro a ser identificado. Em 1976, foi observado que os axônios de neurônios dos gânglios sensoriais de pintos em cultura proliferavam quando colocados em contato com o NGF. David e Aguayo<sup>2</sup> realizaram experimentos transplantando células da glia do SNP para o SNC e concluíram que os processos de regeneração do SN estavam mais relacionados com o substrato que o cerca do que com as propriedades inerentes ao tecido nervoso central e periférico. Keirstead et al.<sup>6</sup>, em estudo que comparou o desenvolvimento embrionário de pintos e a capacidade de regeneração após lesão do SNC, demonstraram que após a mielinização essa capacidade era suprimida<sup>6</sup>. Em 1985, Schwab e Thoenen<sup>7</sup> descreveram fatores inibidores de crescimento neuronal no SNC presentes na substância branca e provavelmente relacionados à mielina. Estes fatores inibiam o crescimento neuronal mesmo na presença de fatores neurotróficos. Dentre eles, foram encontrados o NI-35 (*neurite inhibitor*), NI-250 (Nogo) e a proteína MAG (*Myelin Associated Glycoprotein*, Tatagiba et al.<sup>8</sup>; GrandPré et al.<sup>9</sup>; Gao et al.<sup>10</sup> Oudega e Hagg<sup>11</sup> demonstraram que a administração exógena de NGF promovia a regeneração de axônios sensoriais em ratos adultos com lesão medular, provavelmente pela presença de receptores deste fator neurotrófico nos neurônios da raiz dorsal que se projetam para a substância cinzenta da medula espinal<sup>11</sup>. Hoje, existem muitas outras substâncias endógenas relacionadas ao desenvolvimento, crescimento e sobrevivência do sistema nervoso, tais como as neurotrofinas (NT) -3, -4, -5, -6 e -7,<sup>12</sup> o *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), o fator neurotrófico ciliar (CNTF), o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF)<sup>8</sup>, aminoácidos excitatórios (ex. glutamato) e neurotransmissores, como a serotonina e o óxido nítrico<sup>13,14</sup>.

Por quais meios ou mecanismos a medula espinal lesada poderia ser “reparada” nos mamíferos adultos? Vários procedimentos foram testados em diversos laboratórios



**Figura 1**  
Esquema mostrando o desenvolvimento da reação após o trauma raquimedular. A região da lesão caracteriza-se por uma zona central hemorrágica que aumenta com o decorrer do tempo devido à cascata de processos que ocorrem, promovendo a lesão secundária

para facilitar um dos primeiros passos deste processo: o crescimento das fibras ultrapassando o sítio de uma lesão<sup>15-21</sup>. Por exemplo, “pontes” de tecidos ou extratos diversos foram aplicados à medula espinhal após a lesão. A questão que surgiu então foi se as fibras que foram capazes de cruzar o local da lesão (após a referida manipulação), desde que poucas o fazem, poderiam alcançar o alvo correto. Outra questão importante é relativa à especificidade da conexão refeita com o alvo. Para que as funções sejam adequadamente restauradas, apenas o crescimento das fibras não é suficiente; as conexões apropriadas precisam ser refeitas. Suponhamos que as fibras cresçam; seriam restauradas as conexões certas, as conexões erradas ou ambas? Qual a proporção das fibras lesadas que precisam se regenerar para que haja restauração da função?

Em processos fundamentais, como o crescimento de neurônios e a formação de sinapses após lesão, espera-se que mecanismos semelhantes sejam conservados entre as espécies animais. Preparações que se regeneram oferecem vantagens na abordagem de problemas relacionados à precisão e efetiva restauração de conexões sinápticas. Assim, os estudos realizados, por exemplo, com invertebrados seriam essenciais para o entendimento do desenvolvimento do sistema nervoso central de mamíferos<sup>22</sup>.

## A REGENERAÇÃO NEURONAL NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

### Lesão medular em humanos

Devido à crescente incidência da lesão medular e expectativa de vida quase inalterada, estima-se que existam aproximadamente 2,8 milhões de pacientes com lesão medular no mundo (The National SCI Statistical Center, 2006). Estudos epidemiológicos estimam que a lesão medular ocorre principalmente em homens (81%) com idade entre 16 e 30 anos, atingindo a fase mais produtiva de sua vida<sup>23</sup>. Aproximadamente 40% dos pacientes sofrem tetraplegia e 60% têm paraplegia. As principais causas apontadas para a lesão medular são: acidentes automobilísticos (36-48%), violência (5-29%), atividades de lazer (7-16%), quedas e ferimentos por armas de fogo (17-21%) (The National SCI Statistical Center, EUA, 2006). Não existem, no Brasil, estatísticas fidedignas a respeito, mas acredita-se que este número seja maior do que aqueles apresentados pelos americanos. Em aproximadamente 60% dos pacientes, a lesão do sistema sensorial e/ou motor é incompleta. Até o começo da segunda grande guerra, a taxa de sobrevivência dos pacientes com lesão medular aguda era menor de 5%. Graças ao desenvolvimento de novas técnicas para o tratamento da lesão medular, esta taxa subiu para mais de 95%.

A lesão medular pode produzir perda completa das funções motoras, sensoriais e vegetativas abaixo do local da lesão. Na fase inicial da lesão, conhecida como choque espinhal, as inervações vaso-motoras e viscerais permanecem em completo silêncio. Isto resulta não somente em arritmia cardíaca, mas também em episódios de hipotensão

e hipertensão (disreflexia autonômica). Além disso, ocorre atonia dos ductos eferentes urinários, estômago e intestino, juntamente com sintomas de paralisia do íleo, disfunções endócrinas, como hiperglicemia, disfunções do metabolismo eletrolítico e no controle da temperatura corpórea<sup>24-25</sup>. Durante o declínio do choque espinhal, aproximadamente quatro a seis semanas após o acidente, os reflexos patológicos e a espasticidade geralmente se desenvolvem devido à ausência de controle supra espinhal<sup>26</sup>.

Grande parte da lesão observada na medula espinhal se deve a eventos secundários que ocorrem de minutos a semanas após a lesão primária induzida pela contusão da medula espinhal (Figuras 1 e 2). Há 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 ao deslocamento, comprometendo o fluxo sanguíneo; e, por último, laceração ou transecção<sup>21,27</sup>.

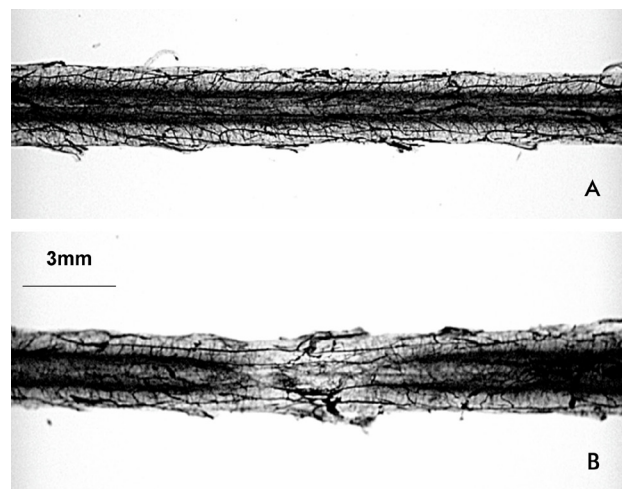


Figura 2  
Fotomicrografia da medula espinhal de ratos submetidos à laminectomia (A) e lesão por contusão (B). Os vasos sanguíneos dos animais foram preenchidos com solução de nanquin/albumina bovina e estão marcados em preto. O tecido foi diafanizado para visualização dos vasos. Observar em B a zona de contusão com comprometimento dos vasos sanguíneos.

A compreensão dos mecanismos que sublinham processos secundários à lesão da medula espinhal é ainda incompleta, constituindo-se de processos dinâmicos e complexos. A lesão celular mobiliza uma sequência de modificações moleculares e celulares que ampliam a gravidade da lesão. Dentre estas modificações, estão: mudanças no fluxo sanguíneo e isquemia, edema, acúmulo de cálcio intracelular e de potássio no espaço extracelular; hidrólise de fosfolipídios, formação de radicais livres, liberação de aminoácidos excitatórios, como glutamato e aspartato,

migração de células inflamatórias, ativação da micróglia, presença de fatores inibitórios, entre outros<sup>27</sup>. Neurônios que sofrem axotomia e têm o corpo celular localizado em núcleos distantes do sítio de lesão também podem sofrer atrofia ou mesmo morrer. Essas respostas podem ser reguladas por processos endógenos, tais como a produção de fatores neurotróficos. Além disso, sistemas descendentes remanescentes à lesão podem desempenhar um papel importante na recuperação<sup>28</sup>.

O prognóstico da lesão medular depende da neurodegeneração secundária, do tipo e da intensidade da agressão medular. O processo de cavitação é um dos fenômenos mais comuns que ocorrem após a lesão medular, impedindo a regeneração do SNC. De acordo com Fitch et al.<sup>29</sup>, a cavitação pode expandir-se e aumentar muito seu tamanho em relação à lesão inicial. Além disso, há evidências de que a propagação da lesão se deva à ativação de eventos bioquímicos, promovendo grande destruição celular e lesão excitotóxica<sup>21,30</sup>.

Em poucas horas após a lesão, ocorrem efeitos irreversíveis na substância cinzenta que podem demorar até 72 horas para atingir a substância branca<sup>31</sup>. A lesão primária causa hemorragias pericapilares, principalmente na substância cinzenta, com edema observado mais rapidamente na substância branca. No nível da lesão, oito horas depois, já se encontra isquemia global com conseqüente necrose irreversível da substância branca. A degeneração pode aumentar um ou dois níveis craniais ou caudais em relação à lesão inicial, de modo que o aparecimento de tecido glial como resultado de áreas necróticas novas pode persistir levando a cavitações inicialmente preenchidas por fluido e circundadas por tecido cicatricial<sup>21,32</sup>. No SNC, este tecido cicatricial é capaz de produzir moléculas que inibem o crescimento axonal e de servir como obstáculo físico ao crescimento dos axônios<sup>33</sup>.

A lesão primária conduz à ativação de fatores locais que intermedeiam a instalação da lesão secundária. Dentre eles, pode se citar a inflamação, os efeitos vasculares e a excitotoxicidade que agravam a lesão primária mecânica<sup>34</sup>. Além da necrose secundária, processos ativos de apoptose podem ser importantes na produção da lesão secundária do SNC causada tanto pela isquemia quanto pelo trauma<sup>35</sup>.

Estudos em ratos<sup>36,37</sup> mostram que tanto neurônios quanto células da glia podem entrar em processo de apoptose após lesão medular, e que a progressão desses eventos pode se estender por semanas. Os mesmos processos foram observados em macacos<sup>38</sup> e em humanos<sup>39</sup>. Grande parte da morte celular que ocorre após a lesão está relacionada à degeneração Walleriana<sup>40</sup>. A micróglia e o astrócito são as células que modulam o processo inflamatório no SNC. A ativação microglial ocorre durante o processo inflamatório no tecido nervoso central e, além de exercer funções macrofágicas, libera citocinas que são cruciais para a ativação astrocitária<sup>41</sup>.

As alterações vasculares presentes durante a instalação da lesão secundária fornecem os principais mecanismos relacionados à isquemia, que é agravada pela vasoconstrição,

pela perda da microcirculação ou pela hipoperfusão sistêmica. A hemorragia, por sua vez, deve-se à secção de vasos, levando à perda da microcirculação e interrupção da autorregulação<sup>34</sup>. Com a perda de regulação vascular, o fluxo sanguíneo medular sofre alterações hemodinâmicas que levam à hipotensão e hipóxia, compondo o quadro de isquemia focal<sup>42</sup>. A perda da microcirculação sanguínea se estende consideravelmente nas direções proximal e distal do sítio de lesão<sup>43</sup>. Além disso, é capaz de aumentar a lesão e a morte celular por suprir o local de radicais livres e outros bioprodutos tóxicos, por exemplo, óxido nítrico e radicais superóxidos produzidos durante a isquemia (Figuras 3 e 4). As espécies oxigênio-reativas agem como

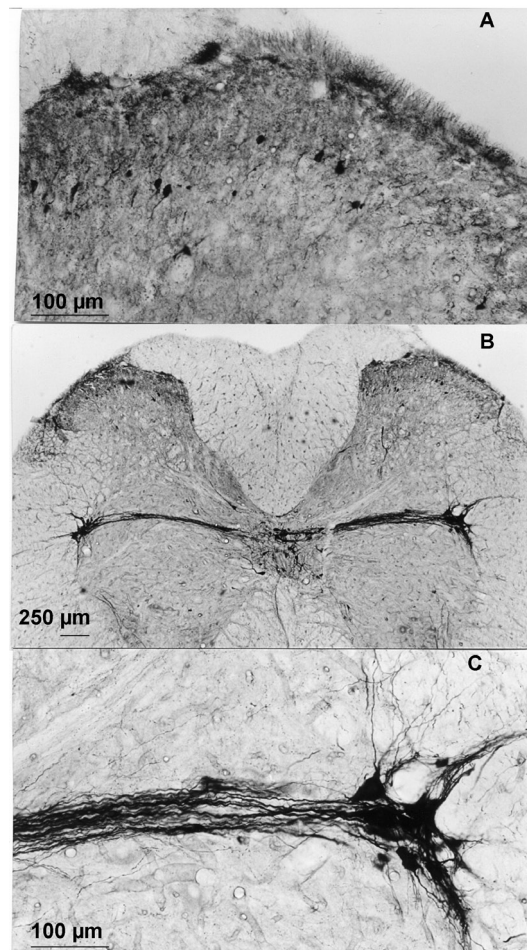


Figura 3  
Histoquímica da atividade NADPH-diaforase/Sintase do óxido nítrico em secção da medula espinal lombar de ratos. A reação positiva para a atividade NADPH-diaforase em neurônios em tecido fixado é equivalente à reação positiva para a enzima de síntese do óxido nítrico no tecido. Observar a presença de neurônios positivos no corno dorsal, (sensoriais), na lamina X e nos neurônios da coluna intermédio lateral, indicando a ampla produção de óxido nítrico na medula espinal. (A) Corno dorsal da medula espinal e (C) neurônios da coluna intermédio-lateral (sistema simpático) e seus prolongamentos são figuras ampliadas de (B). Os neurônios da lâmina X recebem aferências somáticas e viscerais e são nociceptivos. Alguns neurônios motores, levemente marcados podem ser visualizados em B, no corno ventral da medula espinal.

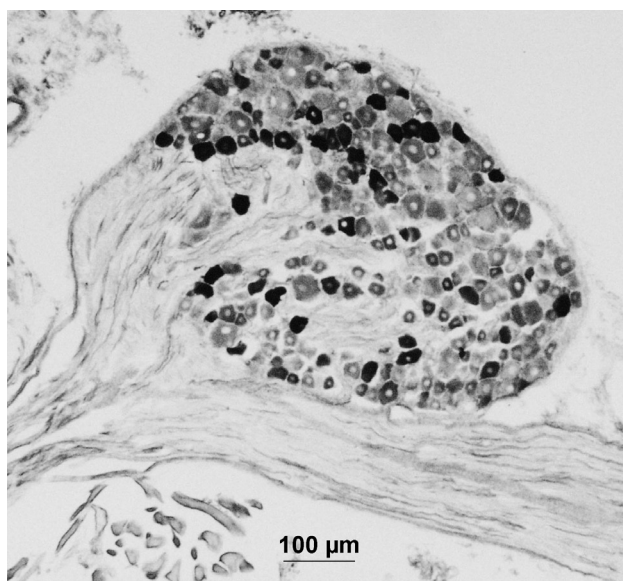


Figura 4  
Histoenzimologia da atividade NADPH-diaforase no gânglio da raiz dorsal da medula espinal. Observar que os neurônios sensoriais primários se coram em azul com diferente intensidade, refletindo a atividade da enzima *in situ*.

moléculas sinalizadoras que iniciam a progressão da inflamação pós-traumática e a apoptose<sup>21,30</sup>.

Deste modo, o estresse oxidativo fornece um mecanismo adicional à lesão secundária, interagindo com o processo inflamatório<sup>34</sup>. As alterações da permeabilidade das membranas podem ser potencializadas pela diminuição da função mitocondrial, culminando em lesão celular irreversível. Ainda, o extravasamento de enzimas celulares e o influxo de cálcio podem contribuir para a lesão celular irreversível<sup>27</sup> (Figura 3).

A progressão da lesão medular é ainda agravada pela liberação de neurotransmissores excitatórios. Este processo, denominado excitotoxicidade, depende principalmente da liberação do glutamato ou da facilitação da ligação deste com seus subtipos de receptores (NMDA ou AMPA-cainato), cujo funcionamento também sofre alteração em função dos mecanismos lesivos relacionados<sup>44</sup>. A resultante mais importante destes eventos é o acúmulo de cálcio intracelular, que inicia uma série de efeitos deletérios. Dentre estes efeitos, estão a ativação das sintases do óxido nítrico e a disfunção mitocondrial, que leva à falha do metabolismo energético aeróbico e acúmulo de lactato<sup>30</sup>.

Até o momento, não existem terapias disponíveis para a cura das vítimas de lesão medular. Conseqüentemente, é necessário o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para aumentar as possibilidades de regeneração dos neurônios e axônios medulares lesionados, melhorando a função sensorial e motora e, portanto, a qualidade de vida desses pacientes<sup>45</sup>.

Intervenções farmacológicas são importantes para reduzir a lesão secundária que acentua os prejuízos funcionais, danos celulares e teciduais inicialmente disparados

pela injúria mecânica<sup>46</sup>. Dentre essas intervenções, a de maior impacto clínico até o momento é a aplicação do glicocorticoide metilprednisolona<sup>47</sup>. Em lesões medulares agudas traumáticas, os efeitos de anti-inflamatórios, como a metilprednisolona administrada imediatamente após a lesão, demonstraram melhora no déficit sensorio-motor de pacientes com lesão medular<sup>48</sup>. Embora o mecanismo de ação da metilprednisolona sobre o SNC lesado não seja muito conhecido, existem vários efeitos benéficos, incluindo supressão de edema, aumento do fluxo sanguíneo da medula espinal, estabilização da membrana dos lisossomos e atenuação da resposta inflamatória. A ação da metilprednisolona sobre o SNC pode regular a excitabilidade neuronal<sup>49</sup>. Isto pode ocorrer devido à influência dos glicocorticoides nos eventos tróficos neuronais. Um dos fatores neurotróficos envolvidos no processo de sinalização de morte ou sobrevivência de neurônios da medula espinal são os da família das neurotrofinas<sup>50</sup>. Há receptores de neurotrofinas que estão mais ligados à apoptose neuronal, denominados p-75. A lesão medular causa aumento no RNA mensageiro do p-75, e o uso de dexametasona, um glicocorticoide sintético, atenua este aumento<sup>51</sup>. Acredita-se, ainda, que a maior parte destes efeitos se devam à habilidade da metilprednisolona como antioxidante, inibidor da peroxidação lipídica, normalizador do fluxo sanguíneo e de prevenir o influxo de cálcio para o interior das células<sup>40,42</sup>.

## A MEDULA ESPINHAL DE MAMÍFEROS NO PROCESSO DE REGENERAÇÃO

Em mamíferos na fase neonatal, há regeneração da medula espinal após uma lesão com precisão suficiente para que seja restaurada a locomoção dos animais. Por exemplo, após esmagamento ou secção da medula espinal de opossum recém-nascido (*Monodelphis domesticae* marsupial popularmente chamado de cuíca no Brasil), observando-se o rompimento completo de todas as fibras, ocorre crescimento das terminações neuronais em profusão por toda a extensão da lesão e em ambas as direções<sup>18,19</sup>. A medula espinal, após alguns meses, apresentará aparência normal estruturalmente no sítio original da lesão. Estes animais desenvolvem novamente a capacidade de nado coordenado, caminhar e escalar normais. Os resultados demonstram que caso tenham ocorrido conexões errôneas, elas puderam ser utilizadas para a produção de movimentos efetivos ou, o que parece mais provável atualmente, houve restauração das conexões corretas<sup>3</sup>.

Para se determinar a precisão da regeneração, experimentos foram realizados mantendo-se o SNC de opossum em cultura. Neurônios sensoriais de um dos gânglios da raiz dorsal; (exemplo na Figura 3)<sup>52</sup> e motoneurônios foram marcados com peroxidase de raiz forte. Nas preparações que não sofreram lesão, observaram-se, por meio de microscopia de luz e microscopia eletrônica, conexões diretas entre os terminais sensoriais e células motoras no mesmo segmento e em segmentos adjacentes. Após cinco

dias, axônios sensoriais resultantes de regeneração cresceram através e além da lesão.

Os axônios realizaram então uma curva abrupta na direção ventral e cruzaram a medula espinhal, alcançando neurônios motores no corno ventral, com os quais estabeleceram contato sináptico. Os resultados mostraram a especificidade das reconexões entre neurônios sensoriais e motores.

A perda de capacidade para o reparo da medula espinhal ocorre durante as primeiras semanas de vida. No opossum e em ratos, os axônios param de crescer e de cruzar a lesão. O período crítico varia para diferentes vias funcionais entre duas e quatro semanas depois do nascimento<sup>53</sup>.

O crescimento axonal cruzando regiões lesadas tardiamente no desenvolvimento pode ser observado na via córtico-espinhal na medula espinhal do opossum. A lesão da medula espinhal realizada nove dias após o nascimento, quando o córtex cerebral ainda está imaturo, ou seja, formado somente por duas camadas de células precursoras, não representa impedimento posterior para quando os neurônios corticais enviarem axônios cruzando o sítio da lesão dirigidos para níveis mais caudais da medula espinhal<sup>3</sup>. Neste mesmo período, a regeneração na medula espinhal não é possível<sup>54</sup>. Portanto, o sistema nervoso central maduro, que não pode mais se regenerar, ainda é um meio favorável o bastante para a extensão de axônios córtico-espinhais. Portanto, a lesão é uma barreira diferencial e não uma barreira absoluta.

Resultados obtidos por meio da aplicação de anticorpos ou enxerto de tecido na medula espinhal lesada também sugerem que quando os axônios em crescimento atravessam o sítio da lesão, podem crescer por longas distâncias. Por exemplo, um pequeno número de axônios pode se regenerar e cruzar o sítio da lesão na medula espinhal de adultos com o auxílio de anticorpos IN-1<sup>55,56</sup>. Este anticorpo bloqueia a ação das proteínas NOGO, que inibem o crescimento de neuritos<sup>9,57</sup>. Alguns dos axônios regenerados crescerão gradualmente e se estenderão por longas distâncias<sup>58</sup>. De forma semelhante, quando um enxerto de células de Schwann, células embrionárias ou moléculas promotoras do crescimento é introduzido na medula espinhal no sítio da lesão, os axônios crescerão através e além da lesão, algumas vezes por alguns milímetros<sup>37,59-61</sup>. O crescimento axonal e a recuperação limitada da medula espinhal foram descritos nas condições acima citadas e após a aplicação de “vacinas” específicas contra a célula da glia<sup>62,63</sup>, ou após a introdução de macrófagos<sup>64,65</sup>. Outra exceção digna de nota, que permite o crescimento de neurônios em tecido não-lesado maduro, é o enxerto de nervo ciático na medula espinhal de ratos. Fibras da medula espinhal que atravessaram o implante pararam de crescer quando entraram na medula espinhal. Entretanto, as fibras da medula espinhal que cresceram com o auxílio do enxerto cessam o crescimento quando entraram novamente na medula espinhal<sup>2,66</sup>.

## PROBLEMAS NO REPARO DA MEDULA ESPINHAL LESADA

Até o presente momento, as informações disponíveis não são suficientes para a explicação da razão de o sistema nervoso central de um invertebrado, um anfíbio ou um mamífero imaturo poder se regenerar tão bem enquanto a medula espinhal de um mamífero adulto não se regenera, ao menos sem o fornecimento de implantes ou extratos indutores de crescimento. Mecanismos óbvios que seriam responsáveis por acionar o potencial para regenerar em idade crítica incluiriam: a perda de moléculas tróficas, moléculas da matriz extracelular ou receptores, o aumento de moléculas inibitórias dos respectivos receptores, ou variações na expressão de mecanismos que promovam o crescimento de neuritos. O aumento de moléculas inibitórias associadas com a mielina por si só como a causa da perda total da capacidade de regeneração é muito pouco provável. Primeiro, fibras sem mielina não se regeneram e, segundo, o crescimento observado após o bloqueio da atividade inibitória por anticorpos específicos foi apenas parcial.

O que distingue a medula espinhal do adulto da medula espinhal embrionária, conferindo a ela habilidade ou não de regeneração? Uma estratégia a longo prazo para análise das diferenças entre animais jovens e animais maduros é a análise diferencial de RNAs mensageiros expressados quando a regeneração ocorre e quando não pode mais ocorrer. A maior dificuldade na expressão diferencial é o grande número de genes candidatos potenciais<sup>19</sup>. O processo de procura inicia-se como a “procura de uma agulha em um palheiro, não sendo conhecida a forma ‘da agulha’” ou se a procura é por mais que um tipo de agulha. Em seguida, ainda é necessário um sistema no qual várias moléculas e combinações de moléculas poderão ser testadas de forma eficiente.

Quais as reais perspectivas de se conseguir a regeneração efetiva em pacientes com lesão da medula espinhal? Parece possível, hoje, que sejamos otimistas com o futuro. Contudo, o que não se pode adivinhar é o tempo. Podem demorar meses, anos, décadas até que se atinjam tais resultados.

Os problemas surgem nos métodos de aplicação da terapêutica, na temporização do tratamento e nas condições clínicas que podem ser auxiliadas. Mais ainda, a eficácia e o efeito colateral de novas terapias necessitam ser testados. A situação é análoga ao concerto de um relógio quebrado, cujo mecanismo é pouco entendido. Somente quando uma ou duas peças estiverem faltando para completar o encaixe, alguém poderá dizer que a resposta será rapidamente conhecida.

## CONCLUSÕES

Existem sistemas nervosos centrais nos quais neurônios que foram lesados podem refazer os circuitos com alta fidelidade, incluindo a medula espinhal de mamíferos re-

cém-nascidos. Um dos maiores ou principais problemas no processo de regeneração dos mamíferos adultos é permitir que axônios cruzem a lesão. Uma vez induzidos adequadamente a cruzar a lesão com o auxílio de implantes, as fibras em regeneração poderão encontrar a via específica e estabelecer as conexões corretas. O que ainda se sabe é qual combinação de moléculas ligam/desligam o potencial de regeneração do tecido e quais mecanismos permitem que os neurônios formem conexões específicas com os alvos com os quais são programados a fazer.

## AGRADECIMENTOS

Foram alunos no laboratório de Fisiologia Molecular da FORP-USP e merecem nosso agradecimento, pois contribuíram de várias formas para este artigo: A. Schiaveto de Souza; V. Ferreira Garcez, L. Neves-do-Nascimento, M. Kiwiakoski e C.A. Giglio. Nosso sincero agradecimento aos Professores J. Nicholls (SISSA Itália) e F.S. Guimarães (FMRP-USP). O laboratório contou com financiamento da FAPESP, CAPES e CNPq. Os alunos citados também receberam bolsa de estudos destas Fundações para realização da pós-graduação.

## REFERÊNCIAS

- Moran LB, Graeber MB. The facial nerve axotomy model. *Brain Res Rev.* 2004;44(2-3):154-78. Review.
- David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central nervous system injury in adult rats. *Science.* 1981;214(4523):931-3.
- Nicholls J, Saunders N. Regeneration of immature mammalian spinal cord after injury. *Trends Neurosci.* 1996;19(6):229-34. Review.
- Nicholls JG, Adams WB, Eugenin J, Geiser R, Lepre M, Luque JM, et al. Why does the central nervous system not regenerate after injury? *Surv Ophthalmol.* 1999;43 Suppl 1:S136-41. Review.
- Raineteau O, Schwab ME. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(4):263-73.
- Keirstead HS, Dyer JK, Sholomenko GN, McGraw J, Delaney KR, Steeves JD. Axonal regeneration and physiological activity following transection and immunological disruption of myelin within the hatchling chick spinal cord. *J Neurosci.* 1995;15(10):6963-74.
- Schwab ME, Thoenen H. Dissociated neurons regenerate into sciatic but not optic nerve explants in culture irrespective of neurotrophic factors. *J Neurosci.* 1985;5(9):2415-23.
- Tatagiba M, Brösamle C, Schwab ME. Regeneration of injured axons in the adult mammalian central nervous system. *Neurosurg.* 1997;40(3):541-6; discussion 546-7.
- GrandPré T, Nakamura F, Vartanian T, Strittmatter SM. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. *Nature.* 2000;403(6768):439-44.
- Gao Y, Nikulina E, Mellado W, Filbin MT. Neurotrophins elevate cAMP to reach a threshold required to overcome inhibition by MAG through extracellular signal-regulated kinase-dependent inhibition of phosphodiesterase. *J Neurosci.* 2003;23(37):11770-7.
- Oudega M, Hagg T. Neurotrophins promote regeneration of sensory axons in the adult rat spinal cord. *Brain Res.* 1999;818(2):431-8.
- Boyd JG, Gordon T. A dose-dependent facilitation and inhibition of peripheral nerve regeneration by brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Neurosci.* 2002;15(4):613-26.
- Saunders RD, Dugan LL, Demediuk P, Means ED, Horrocks LA, Anderson DK. Effects of methylprednisolone and the combination of alpha-tocopherol and selenium on arachidonic acid metabolism and lipid peroxidation in traumatized spinal cord tissue. *J Neurochem.* 1987;49(1):24-31.
- Barut S, Canbolat A, Bilge T, Aydin Y, Cokneşeli B, Kaya U. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: time-level relationship. *Neurosurg Rev.* 1993;16(1):53-9.
- Souza AS. Estudo da lesão medular em ratos produzida pelo estreitamento do canal vertebral [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2004. 219 p.
- Souza AS, Nascimento LN, Silva CA, Defino HLA, Del Bel EA. Estudo experimental das alterações vasculares da medula espinhal induzidas por traumatismo mecânico e compressão do canal vertebral. *Rev Bras Ortop.* 2006;41(6):221-6.
- Garcez VF. Estudo experimental da descompressão do canal medular em ratos associada à injeção intratecal de NOC 12 [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2008. 108 p.
- Wintzer M, Mladinic M, Lazarevic D, Casseler C, Cattaneo A, Nicholls J. Strategies for identifying genes that play a role in spinal cord regeneration. *J Anat.* 2004;204(1):3-11.
- Mladinic M, Wintzer M, Del Bel E, Casseler C, Lazarevic D, Crovella S, et al. Differential expression of genes at stages when regeneration can and cannot occur after injury to immature mammalian spinal cord. *Cell Mol Neurobiol.* 2005;25(2):407-26.
- Giglio CA, Defino HL, da-Silva CA, de-Souza AS, Del Bel EA. Behavioral and physiological methods for early quantitative assessment of spinal cord injury and prognosis in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(12):1613-23.
- Schwab JM, Brechtel K, Mueller CA, Failli V, Kaps HP, Tuli SK, et al. Experimental strategies to promote spinal cord regeneration - an integrative perspective. *Prog Neurobiol.* 2006;78(2):91-116.
- Nicholls JG. The search for connections: study of regeneration in the nervous system of the leech. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates Inc.; 1987. v. 1-84. [Magnes Lecture Series: Vol. II].
- McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury. *Lancet.* 2002;359(9304):417-25. Comment in: *Lancet.* 2002;360(9348):1883; author reply 1884.
- Gerner HJ. [Clinical rehabilitation of the spinal cord injury patient - is the Guttman concept still valid?] *Rehabilitation (Stuttg).* 1992;31(3):143-6.

25. Teasell RW, Arnold JM, Krassioukov A, Delaney GA. Cardiovascular consequences of loss of supraspinal control of the sympathetic nervous system after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(4):506-16.
26. Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord.* 2004;42(7):383-95. Review.
27. Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev.* 1996;76(2):319-70.
28. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection. *Exp Neurol.* 1996;139(2):244-56.
29. Fitch MT, Doller C, Combs CK, Landreth GE, Silver J. Cellular and molecular mechanisms of glial scarring and progressive cavitation: in vivo and in vitro analysis of inflammation-induced secondary injury after CNS trauma. *J Neurosci.* 1999;19(19):8182-98.
30. Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx.* 2004;1(1):80-100.
31. Dusart I, Schwab ME. Secondary cell death and the inflammatory reaction after dorsal hemisection of the rat spinal cord. *Eur J Neurosci.* 1994;6(5):712-24.
32. Beattie MS, Bresnahan JC, Komon J, Tovar CA, Van Meter M, Anderson DK, et al. Endogenous repair after spinal cord contusion injuries in the rat. *Exp Neurol.* 1997;148(2):453-63.
33. Lu J, Waite P. Advances in spinal cord regeneration. *Spine (Phila Pa 1976).* 1999;24(9):926-30.
34. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, et al. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24(5):254-64.
35. Johnson JE, Wei YQ, Prevette D, Oppenheim RW. Brain-derived proteins that rescue spinal motoneurons from cell death in the chick embryo: comparisons with target-derived and recombinant factors. *J Neurobiol.* 1995;27(4):573-89.
36. Li GL, Brodin G, Farooque M, Funa K, Holtz A, Wang WL, et al. Apoptosis and expression of Bcl-2 after compression trauma to rat spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996;55(3):280-9.
37. Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL, Masters JN, Beattie MS. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nat Med.* 1997;3(1):73-6.
37. Li Y, Field PM, Raisman G. Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells. *Science.* 1997;277(5334):2000-2. Comment in: *Science.* 1997;277(5334):1907. *Science.* 1998;280(5361):181-2.
38. Emery E, Aldana P, Bunge MB, Puckett W, Srinivasan A, Keane RW, et al. Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *J Neurosurg.* 1998;89(6):911-20.
40. Kalb RG, Strittmatter SM, editors. *Neurobiology of spinal cord injury.* New Jersey: Humana Press; 2000.
41. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1999;44(5):1027-39; discussion 1039-40.
41. Magnus T, Chan A, Savill J, Toyka KV, Gold R. Phagocytotic removal of apoptotic, inflammatory lymphocytes in the central nervous system by microglia and its functional implications. *J Neuroimmunol.* 2002;130(1-2):1-9.
43. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg.* 1991;75(1):15-26. Comment in: *J Neurosurg.* 1992;76(4):723-4.
44. Sadowsky C, Volshteyn O, Schultz L, McDonald JW. Spinal cord injury. *Disabil Rehabil.* 2002;24(13):680-7.
45. Sharma HS. Neuroprotective effects of neurotrophins and melanocortins in spinal cord injury: an experimental study in the rat using pharmacological and morphological approaches. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1053:407-21.
46. Mallei A, Aden SA, Bachis A, Brandoli C, Ongini E, Mocchetti I. The nitrosteroid NCX 1015, a prednisolone derivative, improves recovery of function in rats after spinal cord injury. *Brain Res.* 2005;1062(1-2):16-25.
47. Lim PA, Tow AM. Recovery and regeneration after spinal cord injury: a review and summary of recent literature. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36(1):49-57.
48. Young W, Kume-Kick J, Constantini S. Glucocorticoid therapy of spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;743:241-63; discussion 263-5.
49. Mellon SH. Neurosteroids: biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(5):1003-8.
50. Brandoli C, Shi B, Pflug B, Andrews P, Wrathall JR, Mocchetti I. Dexamethasone reduces the expression of p75 neurotrophin receptor and apoptosis in contused spinal cord. *Brain Res Mol Brain Res.* 2001;87(1):61-70.
50. Korsching S. The neurotrophic factor concept: a reexamination. *J Neurosci.* 1993;13(7):2739-48.
52. Lepre M, Fernández J, Nicholls JG. Re-establishment of direct synaptic connections between sensory axons and motoneurons after lesions of neonatal opossum CNS (*Monodelphis domestica*) in culture. *Eur J Neurosci.* 1998;10(8):2500-10.
53. Martin GF, Terman JR, Wang XM. Regeneration of descending spinal axons after transection of the thoracic spinal cord during early development in the North American opossum, *Didelphis virginiana*. *Brain Res Bull.* 2000;53(5):677-87.
54. Saunders NR, Kitchener P, Knott GW, Nicholls JG, Potter A, Smith TJ. Development of walking, swimming and neuronal connections after complete spinal cord transection in the neonatal opossum, *Monodelphis domestica*. *J Neurosci.* 1998;18(1):339-55.
55. Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, Dai HN, Gao D, Schwab ME. Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature.* 1995;378(6556):498-501.
55. Schnell L, Schwab ME. Sprouting and regeneration of lesioned corticospinal tract fibres in the adult rat spinal cord. *Eur J Neurosci.* 1993;5(9):1156-71.
56. Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, Frank M, Schnell L, Spillmann AA, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature.* 2000;403(6768):434-9. Comment in: *Nature.* 2000;403(6768):369-70.



58. Schnell L, Schwab ME. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature*. 1990;343(6255):269-72.
59. Raisman G, Field PM. Synapse formation in the adult brain after lesions and after transplantation of embryonic tissue. *J Exp Biol*. 1990;153:277-87.
60. Jones LL, Oudega M, Bunge MB, Tuszynski MH. Neurotrophic factors, cellular bridges and gene therapy for spinal cord injury. *J Physiol*. 2001;533(Pt 1):83-9.
61. Coumans JV, Lin TT, Dai HN, MacArthur L, McAtee M, Nash C, Bregman BS. Axonal regeneration and functional recovery after complete spinal cord transection in rats by delayed treatment with transplants and neurotrophins. *J Neurosci*. 2001;21(23):9334-44.
62. Huang DW, McKerracher L, Braun PE, David S. A therapeutic vaccine approach to stimulate axon regeneration in the adult mammalian spinal cord. *Neuron*. 1999;24(3):639-47.
63. Hauben E, Ibarra A, Mizrahi T, Barouch R, Agranov E, Schwartz M. Vaccination with a Nogo-A-derived peptide after incomplete spinal-cord injury promotes recovery via a T-cell-mediated neuroprotective response: comparison with other myelin antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(26):15173-8.
64. Rapalino O, Lazarov-Spiegler O, Agranov E, Velan GJ, Yoles E, Fraidakis M, et al. Implantation of stimulated homologous macrophages results in partial recovery of paraplegic rats. *Nat Med*. 1998;4(7):814-21.
65. Schwartz M, Moalem G, Leibowitz-Amit R, Cohen IR. Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair. *Trends Neurosci*. 1999;22(7):295-9.
66. Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts. *Nature*. 1980;284(5753):264-5.

---

**Correspondência:**

Elaine A Del Bel  
Universidade de São Paulo  
Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Departamento de Fisiologia  
Avenida do Café, s/n  
CEP: 14040-904 – Ribeirão Preto (SP), Brasil  
Tel.: (16) 3602-4047  
Fax: (16) 3633-2301  
E-mail: eadelbel@usp.br

---