

## LESÃO DO NERVO ISQUIÁTICO E OS ASPECTOS REGENERATIVOS VOLTADOS AO FATOR DE CRESCIMENTO FIBROBLÁSTICO-2

Cleber Mahlmann Viana Bezerra,<sup>1</sup> Francisco Eudison da Silva Maia,<sup>2</sup> Fausto Pierdoná Guzen<sup>3</sup>

### RESUMO

Eventos traumáticos são cada vez mais frequentes no cotidiano da sociedade, gerando lesões graves na medula espinal, implicando na sobrevivência das células nervosas, prejudicando a regeneração e o restabelecimento dos contatos funcionais, desta forma, frequentemente associada à perda permanente da função. Os nervos periféricos são conhecidos como bons substratos, visto que possuem ambiente ideal para induzir o meio regenerativo. Evidências mostram as influências promissoras da matriz extracelular e do fator de crescimento fibroblástico -2 (FGF-2) no crescimento de fibras nervosas lesadas no Sistema Nervoso Periférico. Nessa perspectiva, esse estudo tem como objetivo analisar a plasticidade de células nervosas na presença de meio condicionado do nervo isquiático diante da adição do FGF-2. O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, tipo integrativa, realizada nas bases de dados do PubMed, Scielo e Livros afins. Foram incluídos artigos publicação aparte de 2001, sendo a busca realizada com descritores pré-determinado. Neste contexto se constatou que as células cultivadas com meio condicionado combinado com FGF-2 demonstrem características morfológicas semelhantes a neurônios e células gliais e uma significativa atividade proliferativa, possibilitando observar a plasticidade das células nervosa numa linhagem neuronal e glial. Frente a estas observações se abrir perspectivas promissoras para busca de novas técnicas com terapia e transdiferenciação celular.

**Palavras-chave:** Cultura da medula espinal; FGF-2; Meio condicionado; Plasticidade neuronal e glial.

### NERVE INJURY SCIATIC AND ASPECTS REGENERATING ORIENTED TO FIBROBLAST-2 GROWTH FACTOR

### ABSTRACT

Traumatic events are more and more frequent in the daily of the society, generating serious lesions in the marrow spinal, implicating in the survival of the nervous cells, harming the regeneration and the reestablishment of the functional contacts, this way, frequently associated to the permanent loss of the function. The nerves peripheral are known as good substrata, because they possess ideal atmosphere to induce the regenerative way. Evidences show the promising influences of the head office extracellular and of the factor of growth fibroblastic -2 (FGF-2) in the growth of nervous fibers harmed in the Outlying nervous system. In that perspective, that study has as objective analyzes the plasticity of nervous cells in the presence of half conditioned of the nerve sciatic due to the addition of FGF-2. This study deals with a literature review, integrative type held in the databases PubMed, SciELO and related books. We included articles published apart from 2001, and the search performed with predetermined descriptors. In this context it was verified that the cells cultivated with half conditioned combined with FGF-2 they demonstrate morphologic characteristics similar to neurons and cells glial and a significant activity proliferative, making possible to observe the plasticity of the nervous cells in a lineage neuronal and glial. Front the these observations to open up perspectives for search of new techniques with therapy and cellular transdifferentiation.

**Keywords:** Culture spinal cord; FGF-2; Conditioned medium; Glial and neuronal plasticity.

---

**Autor para correspondência:** Francisco Eudison da Silva Maia - eudisonmaia@yahoo.com.br

<sup>1</sup>Fisioterapeuta. Coordenador acadêmico do curso de Fisioterapia da Universidade Potiguar do Campus Mossoró/RN. Docente responsável pela cadeira de atendimento pré-hospitalar e ortopedia da Universidade Potiguar Campus Mossoró- UnP.

<sup>2</sup>Fisioterapeuta. Graduado em Fisioterapia pela Universidade Potiguar-UnP, Campus Mossoró/RN.

<sup>3</sup>Farmacêutico. Orientador do Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Saúde e Sociedade - PPGSS da UERN. Co-orientador no Programa de Mestrado e Doutorado em Psicobiologia da UFRN. Ocupa o cargo de Diretor da Faculdade de Ciências da Saúde da UERN.

## **INTRODUÇÃO**

O Sistema Nervoso é responsável pelas funções orgânicas e pela integração do homem e dos demais animais ao meio ambiente, uma vez que ele controla e coordena todas as funções dos demais sistemas corporais, recebendo e interpretando estímulos oriundos do meio ambiente, desencadeando respostas específicas a cada estímulo recebido, sejam eles voluntários ou involuntários.<sup>(1)</sup>

Nesse contexto ao tratar sobre as lesões nervosas, estima-se que a incidência das lesões traumáticas em alguns países seja superior a 500.000 novos casos anuais, dos quais 2,8% dos pacientes adquirem incapacidades vitalícias em virtude da dificuldade regenerativa, o qual o tempo é um fator crucial para este evento.<sup>(2)</sup>

Ao nos voltarmos para as lesões do Sistema Nervoso Periférico (SNP), uma das estruturas constantemente lesada é o nervo isquiático, pelo fato de ser considerado o maior nervo do corpo humano.<sup>(3)</sup>

Nesse universo, a terapia com uso de células da medula espinal e fatores crescimento fibroblástico tem se mostrado bastante promissora, possibilitando um alto nível de proliferação celular, um bom controle de sua atividade proliferativa e plasticidade fenotípica.<sup>(4)</sup>

Frente a esta questão, o presente trabalho propõe levantar uma discussão sobre o quadro das lesões das células nervosas e os aspectos da plasticidade das mesmas, em especial do nervo isquiático, levando em consideração aos fatores regenerativos voltados ao fator de crescimento fibroblástico-2 (FGF-2).

## **METODOLOGIA**

O presente artigo caracteriza-se como uma revisão de literatura, tipo integrativa, método que consiste na síntese de um determinado assunto a partir da literatura já publicada, podendo identificar a necessidade para a realização de novos estudos, como também reflexões sobre melhorias na prática clínica.<sup>(5)</sup>

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados do PubMed, Scielo e Livros afins. Foram incluídos artigos completos, publicados principalmente na língua inglesa, em um segundo momento foi adicionado os de língua portuguesa e o último em espanhol, com delimitação de período de publicação aparte de 2001. A pesquisa foi realizada no período de Janeiro a Novembro de 2014.

Para construir o presente manuscrito foram seguidas as seguintes etapas: o estabelecimento das questões e objetivos da revisão integrativa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de artigos; definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados e, por último, a apresentação da revisão. <sup>(6)</sup>

Na primeira etapa da revisão, foi estabelecida a seguinte questão: que fatores de riscos estão implicados, frente aos aspectos regenerativos voltados ao fator de crescimento fibroblástico

Para a delimitação dos artigos, foram utilizados como critérios de inclusão: apresentar os termos “lesão do nervo isquiático” “regenerativos nervosa” e “fator de crescimento fibroblástico-2” em qualquer um dos campos (título, resumo, palavras-chave ou corpo do texto). Foram excluídos da amostra os editoriais e as cartas ao editor, pelo entendimento de que este modelo de texto não disponibilizava as informações suficientes para o alcance dos objetivos propostos.

Após a aplicação destes critérios, no momento exploratório, foram empreendidas leituras dos resumos dos artigos encontrados nas bases de dados do PubMed e Scielo. Nesta primeira leitura, identificou-se que alguns artigos abordavam o tema de uma forma muito superficial, estes automaticamente foram eliminados da amostra.

Por fim, conforme metodologia proposta, foram utilizados para constituir o corpus da análise devido uma maior afinidade ao tema proposto 33 artigos, sendo 25 do PubMed e 8 do Scielo. Neste diapasão, foram adicionados 8 livros afins ao tema.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

O Sistema Nervoso divide-se em Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP), onde o primeiro tem como função receber, interpretar e dar respostas aos estímulos conduzidos pelo SNP, o qual transporta informações de todas as áreas do organismo. Embora tenham funções e localizações diferentes, o SNC e o SNP são interdependentes.<sup>(1)</sup>

Pela sua disposição anatômica os nervos periféricos apresentam possibilidades de lesões frequentes e com mecanismos de injurias variados com eventos clínicos e traumáticos, sendo estes cada vez mais comum no cotidiano da sociedade, onde podemos citar os acidentes automobilísticos, responsáveis por problemas graves, como dor e sequelas muitas vezes permanentes. Estes danos diminuem a qualidade de vida das pessoas acometidas, pois geram a

incapacitação física e a perda parcial ou total de suas atividades produtivas, o que origina importantes consequências econômicas, além do altíssimo custo social gerado pelo aumento nas despesas da saúde pública e previdenciária.<sup>(7)</sup>

No Brasil são poucos os trabalhos publicados a respeito desta epidemiologia, porém estima-se que ocorram mais de 10.000 novos casos por ano. Uma parcela significativa da população Brasileira afetada por lesões em nervos periférico encontram-se na plenitude da idade produtiva e independência funcional, posteriormente ao evento passam para um estágio onde necessitam da ajuda de terceiros, redução da autoestima e aumento do custo de vida. Esta afecção vem a constitui-se então, um dos desafios para os profissionais e pesquisadores da saúde, devido possuir uma alta incidência com a inexistência de tratamento satisfatório.<sup>(8,9)</sup>

Na busca do modelo mais adequado para pesquisa experimental de substâncias sistêmicas que atuem na regeneração pós-traumática dos nervos periféricos em especial o nervo isquiático, encontram-se nas literaturas diversos métodos, com variações nas espécies animais, sítio e método de lesão, tempo de evolução, e meios de análise funcional e histológica. Diversos estudos publicados demonstram as influências de inúmeros fatores na recuperação do nervo isquiático, abordando técnica cirúrgica, administração de substâncias neurotróficas, laser e até exposição a pulsos eletromagnéticos.<sup>(10,11,12,13,14,7)</sup>

## **CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS DO NEVO ISQUIÁTICO**

Considerado o maior nervo do corpo, faz parte do SNP pertencendo em carnívoros tanto ao plexo sacral quanto ao lombossacral.<sup>(3)</sup>

É um nervo motor que envia, primariamente, a mensagem ao músculo para que haja contração. Isto ocorre porque o neurônio motor recebe um impulso nervoso, através dos dendritos que passa para o corpo celular do neurônio. Esse impulso segue para o axônio, local onde haverá a despolarização e gerará um potencial de ação na célula.<sup>(3)</sup>

Morfologicamente o ramo anastomótico de L4 se une ao L5 constituindo o tronco lombossacral, esta constituição se une com S1 e depois sucessivamente ao S2, S3 e S4 atravessando o forame isquiático maior e na sequência emite seus ramos colaterais, chegando ao ramo terminal chamado de nervo isquiático, por isso denominado como um nervo periférico.<sup>(15)</sup>

Caudalmente, passa pela coxa entre o trocânter maior do fêmur e a tuberosidade isquiática, ao longo da superfície lateral do músculo semimembráceo, emitindo ramificações para o músculo glúteo médio, semitendíneo, bíceps femoral, gêmeos, quadrado

femoral e adutores. Na região medial da coxa, o nervo isquiático dobra-se distalmente e se bifurca em nervo fibular comum (L4, L5, S1 e S2) e nervo tibial formado por L4, L5, S1, S2 e S3. O nervo fibular comum já na fossa poplíteia dirige-se obliquamente para baixo e lateralmente se bifurcando em nervos fibulares superficial e profundo.<sup>(16,15)</sup>

Para os músculos da região glútea vão os nervos glúteo superior (L4, L5 e S1) e glúteo inferior (L5, S1 e S2). Um ramo sensitivo importante é o nervo cutâneo posterior da coxa, formado por S1, S2 e S3. Para o períneo, temos o nervo pudendo formado a partir de S2, S3 e S4. Da região glútea em direção à face posterior da coxa, onde se situa sobre o músculo adutor magno e é cruzado posteriormente, pela cabeça longa do músculo bíceps femoral, o nervo também supre ramos articulares para o quadril e ramos musculares para os músculos do jarrete.<sup>(17)</sup>

## **O AMBIENTE DE LESÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

O ambiente de lesão dos axônios do SNC difere muito daquele do SNP. Ao contrário dos nervos, os axônios do SNC não são estruturalmente separados por bainhas perineurais e neurilemais, estruturas que fornecem um substrato anatômico para o crescimento da fibra lesada.<sup>(21)</sup> Como os neurônios dos mamíferos geralmente não se dividem, a neurotmeose de um neurônio representa perda permanente. Seus prolongamentos, no entanto, dentro de certos limites podem regenerar-se devido à atividade sintética dos respectivos corpos celulares. Por isso, os nervos se regeneram, embora com dificuldade. Quando uma célula nervosa é destruída, as que a ela se ligam nada sofrem, exceto nos raros casos em que um neurônio recebe impulsos exclusivamente de outro. Neste caso, o neurônio que fica completamente privado de impulsos nervosos, pela destruição do outro, sofre a chamada degeneração transneuronal.<sup>(18)</sup>

Ao contrário dos elementos nervosos, as células da glia do SNC, e as do SNP (CSs e células satélites dos gânglios), são dotadas de grande capacidade de proliferação. Os espaços deixados pelas células e fibras nervosas do SNC destruído por acidentes ou doença são preenchidos por células da neuroglia.<sup>(19)</sup> Quando um nervo é seccionado, ocorrem alterações degenerativas, seguidas de uma fase de reparação. No nervo lesado deve-se distinguir a parte da fibra que, pela lesão, desligou-se do seu neurônio (parte distal) e a parte que continua unida ao neurônio (parte proximal). O segmento proximal, por manter contato com o corpo celular, que é o centro trófico, frequentemente é regenerado, enquanto o segmento distal degenera totalmente e acaba por ser reabsorvido.<sup>(20)</sup>

No coto distal, tanto o axônio, agora separado de seu centro trófico, como a bainha de mielina degeneram totalmente. Enquanto se processam essas alterações, as CSs proliferam, formando colunas celulares compactas. Essas colunas servirão de guia para os axônios que vão crescer durante a fase de regeneração. Por outro lado, o segmento proximal do axônio cresce e se ramifica, formando vários filamentos que progridem em direção às colunas das CSs. Todavia, somente as fibras que penetram nessas colunas têm possibilidade de alcançar um órgão efetor. Quando o segmento distal do nervo é perdida, como ocorre na amputação de um membro, as fibras nervosas crescem ao acaso.<sup>(21)</sup>

## **REGENERAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO**

O SNP é composto pelas fibras nervosas, formadas por um ou mais axônios, envoltos pelas (CSs), mantidas pelo endoneuro, mais material amorfo da matriz extracelular, capilares, fibroblastos e mastócitos, assim como o epineuro e o perineuro.<sup>(22)</sup> Dentro da bainha perineural, os axônios e as CSs são envolvidos pela lâmina basal e composta por várias moléculas secretadas por múltiplas células, dentre elas, as de Schwann.<sup>(19)</sup> A lâmina basal, através de interações, com receptores da membrana celular, participa no metabolismo celular, na organização das proteínas das membranas plasmáticas, na migração celular, durante a embriogênese e na diferenciação celular. Além disso, influencia a regeneração axonal, servindo de guia das fibras nervosas e possui ainda funções estruturais e sinalizadoras.<sup>(23)</sup>

Nos anos 80, de alguns cientistas demonstraram o potencial de crescimento de fibras de neurônios no modelo de transecção de nervo óptico de ratos adultos, que aloja as fibras nervosas ligando a retina aos núcleos subcorticais responsáveis por algumas das funções visuais. Após a transecção, segmento de nervo isquiático foi interposto entre o coto proximal do nervo óptico seccionado e o colículo superior, no mesencéfalo. Todo o trajeto do nervo interposto se fez do lado de fora do crânio. Após alguns meses, a regeneração foi constatada pela obtenção de registros elétricos no mesencéfalo após estimulação visual.<sup>(23)</sup>

Nervos saudáveis têm a capacidade de estiramento e deslizamento, para permitir aumento do comprimento necessário para o movimento fisiológico dos membros. Porém, é preciso que esses movimentos estejam em harmonia.<sup>(24)</sup>

Na impossibilidade desta harmonia, injúrias podem ocorrer e estão divididas em duas etapas: lesão primária e secundária. A primeira consiste no dano mecânico proporcionado pelo mecanismo de trauma. Enquanto que a segunda lesão trata-se de um processo patológico iniciado com a primeira lesão, mas, com apresentação clínica tardia, ocasionados pela cascata

de eventos bioquímicos.<sup>(25)</sup> A lesão traumática de um nervo provoca alterações em suas propriedades mecânicas e neuroquímicas, levando à perda da característica de acomodação dos movimentos, com consequente déficit mecânico.<sup>(20)</sup>

Se a intensidade e a duração da compressão promovida pela lesão forem pequenas, os nervos recuperam-se imediatamente ou pouco tempo após o trauma, mas se a pressão for intensa e/ou a duração for longa, a recuperação será prolongada e frequentemente parcial. No entanto, a regeneração de um nervo depende também de outros fatores, como: intervenções terapêuticas composta de transplantes regenerativos, drogas neuroprotetoras, fatores neurotróficos, eliminação de moléculas inibidoras, estimulação muscular mielinização do axônio, espessura da bainha de mielina, dentre outros.<sup>(26)</sup>

A capacidade regenerativa dos neurônios depende muito do seu microambiente, uma vez que após a lesão do nervo por esmagamento ou axotomia, o coto distal do nervo periférico sofre degeneração Walleriana.<sup>(27)</sup> Este processo leva à remoção e reciclagem de fragmentos derivados do axônio gerando um ambiente permissivo para a regeneração axonal. Os macrófagos são recrutados para o local da lesão, e junto com as células de Schwann (CSs), contribuindo para a depuração de detritos. Enquanto o coto distal sofre degeneração, o coto proximal começa a regeneração.<sup>(28)</sup>

## **FATOR DE CRESCIMENTO FIBROBLÁSTICO-2 (FGF-2)**

Os fatores neurotróficos são polipeptídeos que auxiliam no processo regenerativo do SNP. Compreendem basicamente um conjunto de famílias de moléculas e seus receptores responsáveis por manter o crescimento e a sobrevivência dos axônios e neurônios motores e sensitivos após danos teciduais. Diversos fatores tróficos, também conhecidos como fatores de crescimento, são utilizados e testados *in vitro* e *in vivo* na regeneração de nervos periféricos. Essas proteínas atuam diretamente na proliferação e diferenciação de diferentes tipos celulares, sendo capazes de promover reparo tecidual e recuperação funcional.<sup>(29)</sup>

Vários fatores neurotróficos são liberados e atuam conjuntamente após uma lesão neural periférica a fim de estimular a regeneração neural, onde se incluem o fator de crescimento do nervo (NGF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)<sup>(29)</sup>, a neurotrofina-3 (NT-3)<sup>(30)</sup>, os fatores de crescimento tipo insulina (IGF-I e IGF-II) e o FGF-2.<sup>(31)</sup>

No que diz respeito às interações tróficas que determinariam o melhor microambiente à regeneração, uma nova fase se iniciou com a descoberta do NGF por Rita Levi Montalcini.

Foi descrito que a interação entre o neurônio e as CSs poderia implicar na sinalização recíproca, envolvendo a liberação de moléculas com atividade trófica.<sup>(27)</sup>

De forma ampla, os fatores neurotróficos influenciam na atividade neural, incluindo-se a atividade sináptica, o desenvolvimento durante o período embrionário, a manutenção e sustentação durante a vida adulta e a sobrevivência dos neurônios após a lesão nervosa. Estes são produzidos pelos órgãos alvo e transportados retrogradamente ao corpo celular dos neurônios. Quando ocorre uma lesão nervosa, há a interrupção no fornecimento de fatores neurotróficos, podendo levar à morte neuronal e conseqüentemente à ausência regenerativa. Em virtude disso, os componentes não neurais, por exemplo as CSs, passam a produzi-los, de forma a proteger os neurônios e estimular a regeneração axonal. Os fatores neurotróficos são divididos em duas classes, as neurotrofinas e as neurocitocinas. Neste interim, as neurotrofinas clássicas são o NGF, BDNF, NT-3 e NT-4. Enquanto as neurocitocinas destacam-se o FGF, que promovem a sobrevivência neural, proliferação das CSs e a interação entre as células da glia e os neurônios, as interleucina (IL-1), o fator de crescimento transformado (TGF), e o fator inibidor de leucemia (LIF). Estes fatores neurotróficos são importantes para o desenvolvimento e sobrevivência dos neurônios sensitivos, motores, simpáticos do SNP e neurônios colinérgicos presentes no SNC.<sup>(32)</sup>

O transplante de populações purificadas das CSs parece ser uma alternativa viável na tentativa de contornar fatores restritivos relacionados ao microambiente regenerativo e ao crescimento de fibras nervosas. As CSs secretam fatores neurotróficos, expressam moléculas de adesão e produzem numerosas moléculas da matriz extracelular, que sabidamente influenciam o crescimento das fibras nervosas. Além disso, a injeção local de CSs está relacionada à diminuição da cicatriz glial. Outra vantagem do uso dessas células deve-se as características técnicas, já que, o seu número pode ser rapidamente aumentado *in vitro* em um curto período de tempo.<sup>(7)</sup>

As CSs produzem os fatores neurotróficos NGF, BDNF e outras neurotrofinas, além de membros da família dos fatores de crescimento de fibroblastos, como o FGF-2 e membros dos IGFs.<sup>(33,34)</sup> A expressão gênica de vários fatores neurotróficos ocorre nas CSs nas porções proximal e distal dos cotos nervosos após a lesão do nervo isquiático do rato.<sup>(34)</sup> O suprimento aumentado de fatores neurotróficos por estas células serviria para proteger o axônio de uma maior degeneração retrógrada e, conseqüentemente, o corpo celular do neurônio, bem como promover o crescimento da fibra no coto distal do nervo lesado.<sup>(33)</sup>

FGF-2 é uma proteína mitogênica capaz de agir em múltiplos tipos de células tal como fibroblastos, neurônios e células da glia. A proteína e o RNAm do FGF-2 têm sido identificados no citoplasma de neurônios e no núcleo de astrócitos de muitas regiões do encéfalo. FGF-2 tem uma função no desenvolvimento neuronal durante a vida prenatal e também influencia a sobrevivência e a plasticidade de neurônios no SNC maduro, favorecendo a neuroproteção para neurônios e astrócitos do núcleo do nervo hipoglossal após axotomia deste nervo.<sup>(35)</sup>

No SNC, FGF-2 pode causar remielinização e também proteger diferentes células neuronais de danos induzidos por morte.<sup>(35)</sup> O FGF-2 exógeno uma vez aplicado no sistema adulto nigroestriatal, promove a sobrevivência e crescimento de neurônios dopaminérgicos e os protege da morte induzida por neurotoxinas *in vivo* e *in vitro*.<sup>(4)</sup>

As atividades mitogênicas e neurotróficas do FGF-1 e 2 incluem sua capacidade de melhorar a sobrevivência e o crescimento de vários tipos de células neuronais, como do neocórtex, hipocampo, cerebelo, medula espinal e neurônios sensoriais isolados do SNC de adultos.<sup>(36)</sup> Eles também influenciam na migração e diferenciação das células neuronais.<sup>(37)</sup> Além disso, ambos FGFs como seus receptores são aumentados após lesão periférica e central do sistema nervoso.<sup>(38)</sup>

A capacidade dos FGFs para atuarem como potentes fatores neurotróficos tem sido amplamente demonstrada através da prevenção da morte induzida por axotomia de neurônios glutamatérgicos. *In vitro*, o FGF-2 protege os neurônios contra citotoxicidade, diminui a morte celular apoptótica, forma novos vasos sanguíneos e promove reconstrução da bainha de mielina, exercendo um efeito neuroprotetor nos neurônios motores após transecção do nervo isquiático ou da injúria contusa da medula espinal.<sup>(39,40,41)</sup>

Em 2009, Guzen et al.<sup>(27)</sup> avaliaram o potencial regenerativo do GDNF adicionado a segmentos de nervos isquiáticos interpostos em medulas espinais transeccionadas de ratos. O GDNF adicionado favoreceu a recuperação motora, o crescimento de fibras neuronais locais e a neuroplasticidade. Em 2012, Guzen et al.<sup>(23)</sup> utilizando o mesmo modelo de lesão descrito, bem como o mesmo método terapêutico, realizou o adicionado FGF-2 no espaço promovido pela transecção completa da medula espinal avaliando a possibilidade de aumentar a capacidade do enxerto do nervo isquiático em melhorar a recuperação sensitivo-motora e tecidual observando o desempenho dos membros posteriores avaliados semanalmente. Durante 8 semanas, usando pontuação do comportamento motor (BBB) e testes sensoriais ligados ao comportamento da pontuação combinada (CBS), que indicam o grau de melhoria

motora e a porcentagem de déficit funcional, respectivamente, constatou-se que o tratamento da medula espinal com nervo isquiático e nervo isquiático na adição do FGF-2 permitiu a recuperação parcial dos movimentos dos membros posteriores em relação ao controle, manifestado por escores significativamente mais elevados de comportamento. O FGF-2 adicionado no enxerto de nervo favoreceu a recuperação motora parcial e fibras imunorreativas para MAP-2, GAP-43 e NF-200 onde foram encontrados em maior quantidade no interior do enxerto adicionado de FGF-2.

Com isto, podemos concluir que o assunto tratado no estudo em apreço apresenta forte relevância para a comunidade da saúde no geral. Mesmo com as ressalvas, a pesquisa em questão devido a metodologia pode ser útil e até mesmo preferível em relação uma série de situações, abrindo caminhos para novos estudos.

## **CONCLUSÃO**

Frente aos dados tratados durante esta revisão de literatura foi possível constatar que a plasticidade das células do sistema nervoso na presença de um meio adequado pode se comportar promovendo regeneração, especialmente quando houver o adicionamento do fator de crescimento fibroblástico-2.

A cultura das células do sistema nervoso, quando cultivadas em meio condicionado, apresentam alterações celulares morfológicas visíveis através do trofismo do seu citoplasma, formação do corpo celular esférico e emitindo saliências celulares com possíveis alterações em suas áreas e perímetro, possibilitando assim, alterações morfológicas, a identificação de alterações fenotípicas expressando proteína glial ou neuronal com imunoreatividade para os marcadores GFAP, OX-42, MAP2,  $\beta$ -tubulina, NeuN, NF200. Com isto, percebeu-se que a possibilidade de potencialização de expressão das proteínas neuronais e gliais quando adicionado o FGF-2.

Frente aos dados, a possibilidade do tratamento em questão se mostra bastante promissor, especialmente na presença de meio condicionado na adição FGF-2.

## **REFERÊNCIAS**

1. Lundy-Ekman L. Neurociências: fundamentos para reabilitação. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
2. Novak CB, Mackinnon SE. Evaluation of nerve injury and nerve compression in the upper quadrant. J Hand Ther. 18:230-40, 2005.

3. König HE, Liebich HG. Anatomia dos Animais Domésticos: texto e atlas colorido. Artmed, Porto Alegre; 2004, p. 400.
4. Grothe C, Timmer M. The physiological and pharmacological role of basic fibroblast growth factor in the dopaminergic nigrostriatal system. *Brain Res Rev*, 51:293-299, 2006.
5. Polit DF, Beck CT. Essentials of nursing research. Methods, appraisal and utilization. Philadelphia. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006, p.457-94.
6. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64.
7. Souza FID, Barros Filho TEP, Cristante AF. Avaliação do emprego do GM1 após lesão medular experimental em ratos; Evaluando el uso de GM1 después de lesión experimental de médula espinal en ratones; Evaluation of the use of GM1 after experimental spinal cord injury in rats. *Coluna/Columna*, 2011;10(4); 305-308.
8. Brito LMO, Chein MBC, Marinho SC, Duarte TB. Epidemiological evaluation of victims of spinal cord injury. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2011;38(5);304-309.
9. Cristante AF, Taricco MA, Colares G. Estudo experimental da ação da metilprednisolona utilizada antes do traumatismo raquimedular em ratos Wistar. *Acta Ortopédica Brasileira*, 2010;18(1);26-30.
10. Choi D, Dunn LT. Facial nerve repair and regeneration an overview of basis principles for neurosurgeons. *Acta Neurochir (Wien)*, 143:107-114, 2001.
11. Boyd BS, Puttlitz C, Gan J, Topp KS. Strain and excursion in the rat sciatic nerve during a modified straight leg raise are altered after traumatic nerve injury. *J Orthop Res*. 23:764-0, 2005.
12. Monte-Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N, Fasan VS. Can therapeutic ultrasound influence the regeneration of peripheral nerves? *J Neurosci Methods*. 142:185-92, 2005.
13. Guo BF e Dong MM. Application of neural stem cells in tissue-engineered artificial nerve. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 140:159-164, 2009.
14. Lukas, R. et al. Current role of methylprednisolone in the treatment of acute spinal cord injury. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 2011;78(4);305-13.
15. Aversi-Ferreira RAGMF, Marin KA, Silva FOC, Aversi-Ferreira TA. Comparative anatomy of the thigh nerves of *Cebus libidinosus* (Rylands et al., 2000). *Pesq. Vet. Bras*. 2011;31(3);261-266.
16. Monte-Raso VV. Índice funcional do ciático nas lesões por esmagamento do nervo ciático de ratos: avaliação da reprodutibilidade do método entre examinadores. *Acta Ortop Bras*. 2006;14;133-6.

17. Sobotta J, Becher H. Atlas de Anatomia Humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 23ª ed, 2013.
18. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, White LE. Neurociências. São Paulo: Artmed, 4ª ed, 2010.
19. Alberts B, Bray O, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Biologia molecular da célula. 5a ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
20. Machado A, Haertel LM. Neuroanatomia funcional. São Paulo: Atheneu, 3ª ed, ano 2014.
21. Junqueira L, Carneiro J. Histologia Básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 12ª ed, ano 2013.
22. Birdi TJ, Antia NH. Mechanisms involved in peripheral nerve damage in leprosy with special reference to insights obtained from in vitro studies and the experimental mouse model. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 71:345-354, 2003.
23. Guzen FP, Soares JG, de Freitas LM, Cavalcanti JR, Oliveira FG, Araújo JF, Cavalcante JdeS, Cavalcante JC, do Nascimento ES Jr, de Oliveira Costa MS. Sciatic nerve grafting and inoculation of FGF-2 promotes improvement of motor behavior and fiber regrowth in rats with spinal cord transection. *Restor Neurol Neurosci*, 30:265-275, 2012.
24. Plaza VB, Pacheco BM, Aguilar CM. et al. Spinal cord injury: literature update: physiopathology and initial treatment. *Coluna/columna*, 2012;11(1);73-76.
25. Botelho RV, et al. Efetividade da metilprednisolona na fase aguda do trauma raquimedular: revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados [Effectiveness of methylprednisolone in the acute phase of spinal cord injuries: a systematic review of randomized controlled trials]. *Rev Assoc Med Bras*, 2009;55(6);729-37.
26. Dimar JR, et al. Predictors of complications after spinal stabilization of thoracolumbar spine injuries. *J Trauma*, 2010;69(6);1497-500.
27. Guzen FP, Almeida Leme RJ, Andrade MS, de Luca BA, Chadi G. Glial cell line-derived neurotrophic factor added to a sciatic nerve fragment in a spinal cord gap ameliorates motor impairments in rats and increases local axonal growth. *Restor Neurol Neurosci*, 27:1-16, 2009.
28. Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *FEBS J* 272(11): 2628-2638, 2005.
29. Boyd JG, Gordon T. Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *Mol Neurobiol*, 27:277-324, 2003.
30. Markus A, Patel TD, Snider WD. Neurotrophic factors and axonal growth. *Curr Opin Neurobiol*, 12: 523-531, 2002.

31. Perlson E, Hanz S, Medzihradszky KF, Burlingame AL, Fainzilber M. From snails to sciatic nerve: retrograde injury signaling from axon to soma in lesioned neurons. *J Neurobiol*, 58: 287-294, 2004.
32. Wang D, Liu XL, Zhu JK, Jiang L, Hu J, Zhang Y, Yang LM, Wang HG, Yi JH. Bridging small-gap peripheral nerve defects using acellular nerve allograft implanted with autologous bone marrow stromal cells in primates. *Brain Res*, 1188:44-53, 2008.
33. Russell FD, Koishi K, Jiang Y, McLennan IS. Anterograde axonal transport of glial cell line-derived neurotrophic factor and its receptors in rat hypoglossal nerve. *Neuroscience*, 97:575-580, 2000.
34. Kubo T, Yamashita T, Yamaguchi A, Hosokawa K, Tohyama M. Analysis of genes induced in peripheral nerve after axotomy using cDNA microarrays. *J Neurochem*, 82:1129-1136, 2002.
35. Butt AM, Dinsdale J. Fibroblast growth factor 2 induces loss of adult oligodendrocytes and myelin in vivo. *Exp Neurol*, 192:125-133, 2005.
36. Dono R. Fibroblast growth factors as regulators of central nervous system development and function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284:867-881, 2003.
37. Reuss B, Bohlen V, Halbach O. Fibroblast growth factors and their receptors in the central nervous system. *Cell Tissue Res*, 313:139-157, 2003.
38. Grothe C, Meisinger C, Claus P. In vivo expression and localization of the fibroblast growth factor system in the intact and lesioned rat peripheral nerve and spinal ganglia. *J Comp Neurol*, 434:342-357, 2001.
39. Romero MI, Rangappa N, Garry MG, Smith GM. Functional regeneration of chronically injured sensory afferents into adult spinal cord after neurotrophin gene therapy. *J Neurosci*, 21:8408-8416, 2001.
40. Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012:18;1.
41. Junqueira L, Carneiro J. *Biologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 9ª ed, 2012.