

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

PROTOCOLOS DE TRATAMENTO INOVADORES EM LESÕES MEDULARES: REVISÃO DE LITERATURA

**Débora Campos Chaves, Luciana Barros Sant'Anna, Emilia Angela Lo Schiavo
Arisawa.**

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi,
2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, debychaves@gmail.com,
lucianabsa@univap.br, mirela@univap.br.

Resumo

Traumatismos na medula espinhal, ou lesões medulares (LM), determinam mudanças na sensibilidade e nos movimentos abaixo do local da lesão, com danos irreversíveis e graus variáveis de recuperação. A LM impacta física e psicologicamente o indivíduo afetado, podendo resultar em síndromes neurológicas que afetam as principais funções motoras, autonômicas e reflexas. Esta revisão investigou estudos com protocolos de tratamento inovadores para tratamento de lesões medulares, destacando a Membrana Amniótica (MA) e a fotobiomodulação (PBM), visando sua aplicação clínica. Foram pesquisados artigos científicos publicados nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Google Acadêmico, com os descritores Lesão Medular, Fotobiomodulação, Membrana Amniótica, Spinal cord injury e photobiomodulation. A análise de 30 artigos científicos selecionados permitiu concluir que os cuidados iniciais prestados a indivíduos com suspeita de LM são cruciais para determinar o prognóstico. Entre as pesquisas inovadoras tanto a MA quanto a PBM têm demonstrado resultados promissores, com baixo índice de efeitos colaterais e uma taxa positiva de resposta na regeneração tecidual.

Palavras-chave: Lesão Medular. Fotobiomodulação. Membrana Amniótica.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde – Engenharia Biomédica

Introdução

A ocorrência de Lesão Medular (LM) é um dos eventos mais devastadores na vida de um indivíduo, podendo levar a graves incapacidades, danos sensoriais, paralisia e déficits neurológicos (PATERMIT et al., 2011). Sua incidência tem aumentado, principalmente devido a acidentes de carro, ferimentos por armas de fogo e quedas (CARCINONI; CALIRI; TORRECILHA et al., 2014; LEE et al., 2014; ANJUM et al., 2020).

A LM envolve a destruição do tecido nervoso, ocasionando a perda de funções neurológicas, devido a dois processos principais: a lesão primária, que ocorre imediatamente após o trauma, causando edema, disfunção das células gliais e destruição tecidual (STREIT, 2002; MURTA; GUIMARÃES, 2007; GUZEN et al., 2009). Em seguida, ocorre a lesão secundária, caracterizada por uma resposta inflamatória intensa, desmielinização dos axônios e necrose tecidual, o que determina a extensão da área lesada e permite o prognóstico neurológico do paciente (MIN et al., 2012; NGUYEN et al., 2012; REN; YOUNG, 2013).

A fotobiomodulação (PBM) tem sido aplicada no reparo tecidual para controlar o desconforto pós-operatório e promover a regeneração tecidual após cirurgias, sem causar efeitos adversos. A PBM age por meio de mecanismos fotobioestimulantes (ROCHKIND, 2016), reduzindo o edema local, a hiperemia, o número de células inflamatórias como macrófagos/micróglia, astrócitos e linfócitos T, bem como a liberação de IL-6, NF-KB, MCP-1 e iNOS, entre outros fatores. Isso leva a um aumento na presença de fibras ganglionares ou células nervosas, proliferação e hipertrofia das células gliais, maior brotamento neuronal e maior número total de axônios, o que resulta em uma menor expansão das áreas de cavitação no local da lesão, melhorando o potencial evocado somatossensorial (NICOLAU; ABREU, 2015; VERONEZ et al., 2016).

Além da PBM, a pesquisa por biomateriais estimulou o uso da membrana amniótica humana (MAh) em procedimentos cirúrgicos devido à sua alta biocompatibilidade, facilidade de obtenção e aplicação.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

A MAh também apresenta capacidade regenerativa devido a presença de fatores de crescimento, tais como EGF, TGF- e HGF, presentes em seu microambiente, além da resistência à tração relacionada ao conteúdo de colágenos I e II e a falta da maioria dos antígenos de histocompatibilidade (BARADARAN-RAFII et al., 2007; CREMONINI et al., 2007; MANUELPIILLAI et al., 2011; OZBÖLÜK et al., 2010; SANT'ANNA et al., 2011; FRANCISCO, 2012; SANT'ANNA et al., 2016; NICODEMO et al., 2017).

Atualmente, a aplicação da MAh tem se estendido a outras áreas da medicina, como curativos biológicos, reconstrução da cavidade oral e da bexiga, prevenção de adesão tecidual em cirurgias da cabeça, abdome, pelve, vagina e laringe, bem como tratamento de queimaduras e feridas superficiais na pele (MOREIRA; OLIVEIRA, 2000; NIKNEJAD et al., 2008; FRANCISCO, 2012; SHAH; SOWMYA; MEHTA, 2015; EDWARD et al., 2015).

Considerando o exposto, este estudo investigou artigos científicos que abordaram a eficácia de protocolos de tratamento inovadores em processos de reparação de LM, destacando o uso terapêutico da Membrana Amniótica (MA) e da fotobiomodulação (PBM), buscando sua aplicação clínica.

Metodologia

A metodologia foi desenvolvida em duas etapas, sendo a primeira uma revisão de literatura específica sobre LM (incidência, fisiopatologia e tratamento) e, a segunda revisão, abordando os protocolos de tratamento inovadores de LM, tendo como foco a Membrana Amniótica e a fotobiomodulação. Foram pesquisadas as bases de dados científicos PubMed, SCIELO, LILACS e Google acadêmico, de artigos publicados entre 1995 e 2023, utilizando os descritores: Lesão Medular, Hemisseção Medular, PBM, Laser de Baixa Potência, Membrana Amniótica, Spinal Cord Injury, Hemisection, Low Level Laser Therapy e Amniotic Membrane. Durante a análise e seleção, foram consideradas as informações contidas nos textos, significância estatística e consistência dos dados apresentados pelos autores.

Resultados

Foram encontrados aproximadamente 20.000 artigos, sendo selecionados 30 para leitura, excluindo-se os demais por estarem, em sua maioria, associados a medicamentos ou ao estudo específico de determinada organela.

O Quadro 1 apresenta os principais aspectos dos artigos selecionados que serão discutidos a seguir.

Discussão

Modelos de animais são comumente utilizados em pesquisas para comprovar a eficácia de novos tratamentos, por permitir avaliações invasivas do processo de reparo de LM, bem como o controle de fatores individuais (THOTA; CARLSON; JUNG, 2001; WARDEN, 2007). O grande desafio nos tratamentos de LM é reduzir a cicatriz glial que se forma devido à produção de inibidores do crescimento axial. A formação da cicatriz glial acompanha a progressão do processo de LM e atua como uma barreira para o reparo do Sistema Nervoso Central (SNC) com foco na medula espinhal (BOCABELLO, 2013).

Destaca-se que definem a gravidade dos danos o segmento medular afetado pelo trauma, a extensão, a profundidade, o nível da lesão e a intensidade da resposta inflamatória (PAULA et al., 2014), com prejuízos severos à qualidade de vida dos pacientes, além de alto impacto econômico negativo, em razão da redução na produtividade desses indivíduos (LEUCHT, 2009). Dados recentes mostram que 2,5 milhões de pessoas vivem com LM no mundo, sendo que surgem 130 mil novas lesões a cada ano. No Brasil a incidência é de 8.750 novos casos por ano, com contingente de 200.000 paraplégicos e 50.000 tetraplégicos em uma população aproximada de 170 milhões de pessoas (RABEH et. al., 2010; PAULA et al., 2014).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Quadro 1– Principais informações de alguns dos artigos selecionados para o estudo.

Título	Autores e ano de publicação	Objetivo	Metodologia	Conclusão
Terapia a laser de baixa intensidade na regeneração do tecido nervoso após lesão medular	NICOLAU; ABREU (2015)	Efeitos da terapia a laser de baixa intensidade (TLBI) na regeneração do tecido nervoso após lesão medular (LM).	Revisão da literatura	A TLBI parece exercer efeitos positivos sobre a LM, a partir da diminuição do processo inflamatório, pela diminuição de citocinas e quimiocinas, melhoram a distribuição de fibrocartilagem/elastina, maior número e brotamento axonal, e consequentemente menor cavitação no local da lesão, melhor potencial evocado somatossensorial e melhor recuperação funcional.
Efeitos de diferentes fluências da laserterapia de baixa intensidade em modelo experimental de lesão medular em ratos	VERONEZ et al. (2016)	Avaliar a resposta in vivo de diferentes fluências da terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) na área da lesão, marcadores inflamatórios e recuperação funcional usando um modelo experimental de lesão traumática da medula espinhal (LM)	Modelo experimental	Os resultados sugerem que a LLLT em doses mais altas foi eficaz em promover a recuperação funcional e modular o processo inflamatório na medula espinhal de ratos após LM.
Células epiteliais amnióticas humanas combinadas com andaime de fibroína de seda no reparo de lesões na medula espinhal	WANG et al. (2016)	O objetivo é que as células epiteliais amnióticas combinadas com andaimes de fibroína de seda seriam favoráveis ao reparo da lesão da medula espinhal.	Modelo experimental	Os achados confirmam que o transplante de células epiteliais amnióticas combinadas com scaffold de fibrina de seda pode promover o reparo de lesões na medula espinhal.

Fonte: o Autor

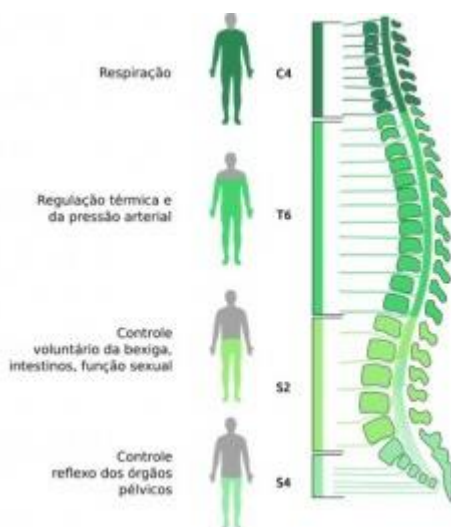
Em vista desse cenário, pesquisas inovadoras, que propõem novos protocolos para tratamento de pacientes portadores de LM principalmente com o advento da medicina regenerativa, abrem uma multiplicidade de opções que incluem o uso de biomateriais, a aplicação de fotobiomodulação (PBM), de fatores de crescimento e de células-tronco (ZEMANN et al., 2008; WANG et al., 2011; PAULA et al., 2014; NICODEMO et al., 2017).

A PBM tem sido utilizada para controle de desconfortos pós-operatórios e promoção de regeneração tecidual após procedimentos cirúrgicos, sem induzir efeitos adversos. Atua por mecanismos fotobioestimulantes (ROCHKIND, 2016), que envolvem diminuição do edema, hiperemia local, do número de células inflamatórias como macrófagos/micróglia, astrócitos e linfócitos T, e da liberação de IL-6, NF-KB, MCP-1 e iNOS, entre outros aspectos. Em consequência, favorece maior presença de fibras ganglionares ou células nervosas, a proliferação e hipertrofia das células gliais, maior brotamento neuronal e maior número total de axônios, fatores que acarretam menor expansão de áreas de

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

cavitação no local da lesão, melhorando o potencial evocado somatossensorial (NICOLAU; ABREU, 2015; VERONEZ et al., 2016).

Figura 1 – A figura apresenta a imagem da anatomia da medula espinhal. Destacam-se as principais alterações de acordo com o local da lesão: lesões cervicais (pescoço) C1 – C8 (Tetraplegia), Lesões torácicas (tórax) T1 – T12 (Paraplegia) e Lesões lombos sacrais (região lombar) L1 – L5 (Paraplegia)



Fonte: Ciências e cognição, 2014

Os lasers utilizados em terapias de reparo estão situados na porção visível do infravermelho, próximo do espectro da radiação eletromagnética, com intensidade entre 600 e 1000 nm, por apresentarem boa transmissão em tecidos moles com baixas doses de estimulação, que podem variar entre 0,7 e 1,3 J por ponto de aplicação, e fluências entre 25 e 357J por cm² (PAULA et al., 2014; VERONEZ et al., 2016).

O mecanismo de ação dos efeitos benéficos da MA ainda são objeto de estudo. Entretanto, os estudos evidenciam a alta capacidade anti-inflamatória e antifibrótica da MA. O mecanismo mais aceito, por meio do qual a MA manifesta essas propriedades, é pela liberação de fatores solúveis produzidos pelas células, que ficam também armazenados no estroma da MA. Dessa forma, esses produtos atuam de modo parácrino no tecido, diminuindo a expressão de citocinas pró inflamatórias e pró fibróticas, aumentando as citocinas anti-inflamatórias, promovendo, assim, um ambiente tissular propício ao reparo tecidual (Manuelpillai et al., 2011; Silini et al., 2013).

O presente estudo teve como inspiração pesquisas com abordagens terapêuticas no tratamento de LM, com base em estudos publicados derivados de pesquisas em cultura de células, experimentos em animais e seres humanos, enfocando aqueles que exploravam o uso de uma membrana amniótica e da fotobiomodulação.

Atualmente, são empregadas várias técnicas para induzir LM em estudos experimentais, tais como impacto, compressão, secção parcial ou total. Dentre essas técnicas, o modelo de sobrecarga é o mais reconhecido e utilizado para causar lesão traumática na medula espinhal em animais (PAULA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2016; NICODEMO et al., 2017).

Diversos estudos avaliaram opções terapêuticas alternativas para tratar LM, entretanto, apenas a pesquisa realizada por Oliveira et al. (2016) utiliza a membrana amniótica como biomaterial. Contudo, há relatos de sua eficácia quando aplicada, na forma de fragmento, em isquemia cardíaca induzida em roedores, indicando que pode servir como meio para liberar fatores solúveis em doenças cardíacas (CARGNONI et al., 2009). Estudos com fibrose biliar experimental induzida em ratos, revelou redução da degeneração fibrosa (SANT'ANNA et al., 2011), enquanto FRANCISCO, 2012, utilizou MA como enxerto em queimaduras de pele, e Nicodemo et al., 2017, aplicou esse biomaterial no tratamento de lesões induzidas no tendão calcâneo de roedores. A aplicação da PBM é uma técnica aprovada pela Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration - FDA) como tratamento

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

clínico eficaz no processo de reparação tecidual, devido ao respaldo de inúmeros estudos que confirmam sua eficácia (PARIZOTTO, 1998; OLIVEIRA, 2006; ALBUQUERQUE, 2010; LINS, 2010; PIVA, 2011).

Por sua vez, a PBM atua em nível celular, induzindo alterações bioquímicas, bioelétricas e bioenergéticas, incluindo aumento do metabolismo, indução da proliferação e diferenciação celular, aumento da quantidade de tecido de granulação e redução dos mediadores inflamatórios, promovendo o processo de cicatrização (BOURGUIGNON, 2005).

De forma geral, a membrana amniótica e a Terapia de fotobiomodulação têm apresentado respostas e resultados promissores quando aplicados em tecidos lesionados, ambas com baixo índice de efeitos colaterais, estimulando o desenvolvimento e ampliação pesquisas experimentais sobre o tratamento de hemiseção medular com membrana amniótica e PBM.

Conclusão

Tendo em vista o objetivo deste estudo, a revisão e análise de estudos científicos com protocolos inovadores para tratamento de lesões medulares, conclui-se que os primeiros cuidados dispensados a indivíduos suspeitos de lesão medular são cruciais para melhora do prognóstico. Os diversos tratamentos e protocolos destinados a lesões medulares atuam de maneira distinta e apresentam diferentes resultados. Contudo, tanto a Membrana Amniótica quanto a fotobiomodulação têm demonstrado resultados promissores, com baixo índice de efeitos colaterais e uma taxa positiva de resposta na regeneração tecidual.

Referências

- ANJUM, Anam et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 20, p. 7533, 2020.
- DE CARVALHO ABREU, Elizângela Márcia; NICOLAU, Renata Amadei. Terapia a laser de baixa intensidade na regeneração do tecido nervoso após lesão medular. **Revista Neurociências**, v. 23, n. 2, p. 297-304, 2015.
- BARADARAN-RAFII, A. R. et al. Amniotic Membrane Transplantation in Acute Ocular Chemical Burns. **Bina Journal of Ophthalmology**, v. 12, n. 3, p. 316-325, 2007.
- BOCABELLO, Renato Zonzini. **O uso de condroitinase ABC combinada com células-tronco do epitélio olfatório de coelhos em modelo de lesão medular por hemiseção dorsal em coelhos**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- CARCINONI, Marilúcia; CALIRI, Maria Helena Larcher; NASCIMENTO, Michele Santos do. Ocorrência de úlcera de pressão em indivíduos com lesão traumática da medula espinal. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 9, n. 1, p. 29-34, 2005.
- CREMONINI, D. N. et al. Transplante de membrana amniótica canina criopreservada para cicatrização de córnea com deficiência de células límbicas em coelhos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, p. 1462-1467, 2007.
- FRANCISCO, J.C. Desenvolvimento de biomaterial a partir de matriz amniótica humana. **[tese]. Universidade Federal do Paraná**. 2013; 100 p.
- GUZEN, Fausto Pierdoná et al. Tratamento farmacológico e regeneração do Sistema Nervoso Central em situações traumáticas. **Revista Neurociências**, v. 17, n. 2, p. 128-132, 2009.
- LEE, B. B. et al. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. **Spinal cord**, v. 52, n. 2, p. 110-116, 2014.
- LEUCHT, Philipp et al. Epidemiology of traumatic spine fractures. **Injury**, v. 40, n. 2, p. 166-172, 2009.
- MANUELPIILLAI, Ursula et al. Amniotic membrane and amniotic cells: potential therapeutic tools to combat tissue inflammation and fibrosis?. **Placenta**, v. 32, p. S320-S325, 2011.
- MIN, Kyoung-Jin et al. Spatial and temporal correlation in progressive degeneration of neurons and astrocytes in contusion-induced spinal cord injury. **Journal of neuroinflammation**, v. 9, p. 1-13, 2012.
- MOREIRA, Hamilton; OLIVEIRA, Cinara S. de. Transplante de membrana amniótica. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 63, p. 303-305, 2000.
- MURTA, Sheila Giardini; GUIMARÃES, Suely Sales. Enfrentamento à lesão medular traumática. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 12, p. 57-63, 2007.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

- NGUYEN, Dung Hoang et al. Immunoglobulin G (IgG) attenuates neuroinflammation and improves neurobehavioral recovery after cervical spinal cord injury. **Journal of neuroinflammation**, v. 9, p. 1-14, 2012.
- NICODEMO, Mariana de Castro et al. Amniotic membrane as an option for treatment of acute Achilles tendon injury in rats1. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 32, p. 125-139, 2017.
- NIKNEJAD, Hassan et al. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. **Eur Cells Mater**, v. 15, p. 88-99, 2008.
- ÖZBÖLÜK, Ş. et al. The effects of human amniotic membrane and periosteal autograft on tendon healing: experimental study in rabbits. **Journal of Hand Surgery (European Volume)**, v. 35, n. 4, p. 262-268, 2010.
- PATERNITI, Irene et al. Evidence for the role of PI3-kinase-AKT-eNOS signalling pathway in secondary inflammatory process after spinal cord compression injury in mice. **European Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 8, p. 1411-1420, 2011.
- PAULA, Alecsandra Araujo et al. Low-intensity laser therapy effect on the recovery of traumatic spinal cord injury. **Lasers in medical science**, v. 29, p. 1849-1859, 2014.
- RABEH, Soraia Assad Nasbine; CALIRI, Maria Helena Larcher. Capacidade funcional em indivíduos com lesão de medula espinhal. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 23, p. 321-327, 2010.
- REN, Yi et al. Managing inflammation after spinal cord injury through manipulation of macrophage function. **Neural plasticity**, v. 2013, 2013.
- ROCHKIND, Shimon. Phototherapy in peripheral nerve regeneration: From basic science to clinical study. **Neurosurgical Focus**, v. 26, n. 2, p. E8, 2009.
- SANT'ANNA, Luciana B. et al. Amniotic membrane application reduces liver fibrosis in a bile duct ligation rat model. **Cell transplantation**, v. 20, n. 3, p. 441-453, 2011.
- SHAH, Rucha; SOWMYA, N. K.; MEHTA, D. S. Amnion membrane for coverage of gingival recession: A novel application. **Contemporary clinical dentistry**, v. 5, n. 3, p. 293, 2014.
- SILINI, Antonietta et al. Soluble factors of amnion-derived cells in treatment of inflammatory and fibrotic pathologies. **Current stem cell research & therapy**, v. 8, n. 1, p. 6-14, 2013.
- STREIT, Wolfgang J. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. **Glia**, v. 40, n. 2, p. 133-139, 2002.
- THOTA, A. K.; CARLSON, S.; JUNG, R. Recovery of locomotor function after treadmill training of incomplete spinal cord injured rats. **Biomedical Sciences Instrumentation**, v. 37, p. 63-68, 2001.
- VERONEZ, Suellen et al. Effects of different fluences of low-level laser therapy in an experimental model of spinal cord injury in rats. **Lasers in medical science**, v. 32, p. 343-349, 2017.
- WANG, Ting-gang et al. Human amniotic epithelial cells combined with silk fibroin scaffold in the repair of spinal cord injury. **Neural regeneration research**, v. 11, n. 10, p. 1670, 2016.
- WARDEN, Stuart J. Animal models for the study of tendinopathy. **British journal of sports medicine**, v. 41, n. 4, p. 232-240, 2007.
- ZEMAN, Richard J. et al. Stereotactic radiosurgery improves locomotor recovery after spinal cord injury in rats. **Neurosurgery**, v. 63, n. 5, p. 981-988, 2008.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.