



Revisão bibliográfica do século XXI sobre a neuroplasticidade baseada no gerador de padrão central em lesados medulares para retomar a capacidade de deambular. (Autora: Marina Nakandakare Yoshimoto // Orientador: Alberto Cliquet Júnior)

Na visão atual, a neuroplasticidade é a capacidade que o sistema nervoso, especialmente a dos neurônios, de se adaptar às mudanças do ambiente, desde lesões neurológicas até sutis alterações nos processos de aprendizagem e memória.

Foi recentemente que estudos da plasticidade têm demonstrado que a lesão do sistema nervoso central parece ser um gatilho para ocorrer alterações neuroanatômicas e neurofisiológicas em tecido poupado. As regiões viáveis passam a responder à modulação de meios exógenos, como treinamento comportamental, drogas para melhorar a plasticidade, e estimulação elétrica (NUDO, 2006).

A lesão da medula espinal é um dos mais graves acometimentos da vida de um ser humano, e consiste na injúria às estruturas do canal medular, podendo levar a alteração motora dos membros, do tônus muscular e dos reflexos, perda das diferentes modalidades de sensibilidade, do controle esfinteriano, disfunção sexual e alterações autonômicas (BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Atualmente, um dos grandes cerne para a pesquisa em relação aos pacientes com lesão medular retomarem a capacidade de deambular está no chamado Gerador de Padrão Central: redes neuronais que são capazes de produzir movimentos rítmicos, como caminhar e nadar, quando a medula espinal é isolada do cérebro e de entradas sensoriais. O termo refere-se à função, não uma entidade anatômica circunscrita, pois os neurônios que constituem o gerador de padrão central podem estar localizados em partes amplamente separadas no sistema nervoso (GRILLNER et al., 1985). A primeira demonstração de que redes na medula espinal podem gerar uma resposta motora rítmica veio de Graham Brown, em 1911. Segundo ele, durante a marcha, ocorrem movimentos rítmicos de extensão (quando o membro está em contato com o solo), flexão (quando o membro é levantado do chão) e, entre eles, um período intermediário de manutenção do equilíbrio. Esses movimentos fásicos são, também influenciados por distorções sincrônicas da pele do pé (determinada pelo peso do animal) e por mudanças proprioceptivas localizadas nos músculos, articulações e tendões que participam do ato. Ele demonstrou que as redes neuronais na medula espinal, privadas de influências proprioceptivas podem gerar uma saída motora rítmica coordenada ao observar tal padrão em um animal após transecção medular (BROWN, 1911). Compreender os padrões sensoriais críticos reconhecidos pela medula espinal e sua influência nos geradores de padrão central irá fornecer uma nova visão nas estratégias de reabilitação após lesão medular.

Objetivo

Buscar integração do que já foi feito em diferentes estudos relacionados a neuroplasticidade no lesado medular, principalmente o papel do gerador de padrão central no aprendizado da medula espinal, no que, diz respeito, a habilidade de voltar a andar.

Métodos

Realizou-se um levantamento bibliográfico de artigos científicos nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (Public Medline or Publisher Medline) durante os meses de agosto de 2019 a fevereiro de 2020. Os artigos foram selecionados de acordo com as palavras-chaves: “central pattern generators”, “teaching the spinal cord to walk” e “central pattered generation in spinal cord injury”, publicados de 2001 até 2018.

Foram excluídos as pesquisas que tinham como foco de estudo o uso de medicamentos, de células tronco, aqueles que contavam estritamente com o uso de realidade virtual (ex: avatars, display portátil para realidade virtual imersiva...) ou modelos matemáticos (geradores de padrão central de modelos de laboratório- protótipos artificiais de um sistema neural fechado), revisões



sistemáticas, projetos de pesquisa e estudos apenas com pessoas saudáveis ou com outra causa de paraplegia/tetraplegia sem ser lesão medular (ex: AVCs -acidentes vasculares cerebrais, doenças desmielinizantes...), além de pesquisas com animais (ex: camundongos ou invertebrados) e aquelas que demonstravam quais eram os padrões eletromiográficos dos músculos em lesados medulares sem realizar uma comparação com algum método de reabilitação. Os critérios de inclusão foram as pesquisas com lesados medulares completos ou incompletos, independente do tempo de lesão, sexo, idade ou altura do comprometimento, tendo como base o treinamento locomotor, podendo ser com ou sem o auxílio de exoesqueleto/robô e/ou estimulação elétrica. Essa escolha se deve à robótica e a estimulação elétrica interferirem pouco em outras variáveis que poderiam não estar relacionadas com os geradores de padrão central, mas que permitem os pacientes a realizarem a tarefa de repetição, mesmo com graus variados de déficit motor.

A pesquisa realizada no PubMed com o termo “central pattern generators”, utilizando o filtro para espécie humana gerou 261 artigos; com o termo “central patten generation in spinal cord injury”, gerou 44 resultados e; com o “teaching the spinal cord to walk” resultou em 99. A pesquisa realizada na base de dados SciELO não foi relevante. Houve apenas um artigo encontrado dentre todas as palavras chaves utilizadas, mas sem relação com o propósito deste trabalho. Dentre todos os artigos, apenas 15 trabalhos se enquadraram no propósito deste trabalho.

Resultados

Neuroplasticidade e estímulos aferentes auxiliados apenas por suporte de peso corporal

HARKEMA observou padrões motores dos flexores e extensores das pernas durante o passo assistido manualmente usando o suporte de peso corporal em uma esteira. Na análise da eletromiografia (EMG), observou-se uma variabilidade significativa nos padrões motores durante o passo, sendo o nível de ativação das vias supra-espinhais remanescentes nessas redes espinhais uma explicação para essa diferença no estudo. Amplitude EMG também aumentou com a carga dos membros, principalmente nos extensores e após o treinamento locomotor. Porém, não se pode concluir que essas mudanças ocorreram apenas à resposta imediata ao feedback do receptor de carga, pois elas não foram sustentadas quando o treinamento repetitivo foi interrompido, indicando que os padrões gerados pela medula espinhal humana funcionalmente isolada durante o passo não são produzidos por uma série seqüencial de respostas ao feedback aferente imediato (carga), mas pelo conjunto do feedback sensorial (caminhada) que é continuamente integrado e interpretado para culminar na saída eferente oscilatória, rítmica e alternada, compatível com a locomoção.

Robótica no auxílio da recuperação da marcha

Duschau-Wicke e Schuck concluíram que o treinamento de marcha com o robô em cooperação humana, com menor força de orientação e menor controle de posição permite que os pacientes lesados medulares incompletos treinem a caminhada de maneira ativa, variável e mais natural, estimulando a neuroplasticidade pelo próprio ato de caminhar e possivelmente ativando os geradores de padrão central da coluna vertebral, pela otimização do processo.

Na mesma linha da utilização da robótica para a reabilitação, HUSAIN S. R., demonstrou o efeito do treinamento com exoesqueleto EksoGT. Como resultado, o treinamento refletiu um aumento na simetria bilateral da transferência de peso resultante durante a postura, que se assemelha muito ao da marcha com condições físicas normais, aumentou a força de carga líquida e forças propulsoras de empurrão para aumentar a eficiência mecânica geral e obter ganhos na velocidade de caminhada. O robô depende da capacidade do paciente de transferir seu peso para alguma direção, para concluir um movimento. O deslocamento lateral do peso corporal e sua retirada durante a marcha, se traduzem em um controle mais aprimorado do próprio corpo, um aumento da força de empurrão e aumento da velocidade de caminhada com o EksoGT.



O estudo de Platz, em relação ao de Husain, Schuck A e Duschau-Wicke foi mais voltado para a área prática, com resultados de mudanças visíveis no dia-a-dia, como a mobilidade em casa e, levantou dados relativos a autopercepção dessa mesma melhora motora e autoestima/saúde mental. Assim, Platz levou muito mais em consideração a opinião do paciente e sua visão perante o treinamento locomotor, diferentemente dos seus colegas de trabalho que eram mais técnicos, com observações da biomecânica da caminhada. Todos esses trabalhos se complementam e demonstram como o exoesqueleto pode auxiliar o paciente na recuperação da sua marcha.

Reabilitação no solo vs esteira

T Senthilvelkumar demonstrou que não há diferença entre treinamento com esteira e no solo, mas Forrest GF realizando os dois treinamentos concomitantemente observou uma otimização dos métodos, pois a caminhada no solo foi possível mesmo após o término do período de treinamento clínico, continuando por conta própria o treinamento no seu cotidiano e prolongando e aprimorando os ganhos motores adquiridos anteriormente.

Apesar desses estudos, a realidade na prática clínica ainda é baseada em treinamento locomotor em esteira. Assim, MEYNS P., realizou um estudo para investigar em qual velocidade da esteira (0,5 e 1,5 km/hora), podia-se observar uma melhora do EMG dos músculos da perna. Assim, demonstrou-se que as alterações EMG (aproximadamente 10 % maior) foram expressas de maneira mais otimizada usando velocidades mais baixas de treinamento na esteira (aparentemente esse resultado pode ser explicado por essa ser a velocidade mais próxima do caminhar normal dos pacientes).

Reflexo H como reflexo para análise do aprendizado locomotor

A adaptação na amplitude do reflexo H pode refletir modificações induzidas pelo treinamento na excitabilidade do arco reflexo, incluindo aumento do acionamento do córtex motor central, elevada excitabilidade do motoneurônio ou redução da inibição pré-sináptica. Assim, Benito P. J. e Kiser T. S. demonstraram em seus estudos que a modulação do reflexo H pode ser uma ferramenta neurofisiológica com aplicabilidade clínica. Benedito realizando associação com estimulação magnética transcutânea (TMS) para quantificar o controle supraespinhal dos reflexos dos membros inferiores em pacientes com lesão medular e Kiser avaliando a duração de pouco mais de 2 semanas de manutenção de ganhos desse reflexo após o término do treinamento locomotor.

Geração de ritmo espinhal e estimulação elétrica

MINASSIAN K. realizou um estudo usando uma órtese de marcha controlada por robótica (DGO LokomatPro) com suporte de peso corporal em uma esteira (para 60%) para manter os parâmetros de pisada constantes e produzir feedback sensorial comparável durante as condições de estimulação tônica da medula espinhal transcutânea (tSCS) sobre as raízes posteriores lombares (nos processos espinhosos T11 e T12). A ajuda do DGO LokomatPro com suporte de peso, em conjunto com o tSCS, aumentou o número de músculos ritmicamente ativados, corroborando para a ideia de que o feedback cíclico relacionado ao passo e o impulso tônico fornecido pelo tSCS envolvam mecanismos espinhais diferentes da geração do ritmo.

FIELD-FOTE E. C. também fez sua pesquisa baseada na estimulação transcutânea. A principal medida de interesse foi a velocidade de caminhada no solo na ausência de suporte de peso corporal e estimulação elétrica (OGWS) e a velocidade de caminhada na esteira com suporte de peso e estimulação elétrica (TWS). A boa correlação entre o OGWS e o TWS apoiou a noção de que aqueles que conseguiram andar mais rápido na esteira também conseguiram andar mais rápido no solo. FIELD-FOTE E. C. continuou seu estudo, porém com a realização de dados comparativos referentes à consistência dos movimentos locomotores. Ele concluiu que após o treinamento, havia



uma maior concordância entre os ciclos, com menor variabilidade do movimento relativo entre o quadril e o joelho e conseqüentemente, maior controle sobre o corpo.

Ao se realizar uma comparação entre os estudos feitos por Field-Fote E. C. e Meyns P. observamos que há uma caminhada mais fisiológica e consistente quando submetidos a uma velocidade da esteira mais baixa. Além disso Field-Fote demonstrou que pode-se obter resultados com ambos os treinamentos no solo e em esteira, concordando com o estudo de T Senthilvelkumar.

GERASIMENKO Y. aprimorou a tSCS em uma nova estratégia de estimulação elétrica transcutânea não invasiva e indolor (pcEmc), mesmo quando usada em altas energias para alcançar as redes espinhais. Ele realizou o teste com a iniciação de movimentos involuntários de passo induzidos por pcEmc em T11 (30 Hz) e Co1 (5 Hz) e sua combinação. Em todos os indivíduos observou-se efeitos cumulativos e sinérgicos quando esses dois locais foram ativados simultaneamente (T11+Co1). Esse dado sugere a existência de efeitos interativos do pcEmc, resultantes da convergência de efeitos proprioceptivos espinhais dos circuitos neuronais da coluna vertebral; tornando-se mais efetiva com a estimulação medular de múltiplos locais do que de um ponto único. O limiar de ativação dos músculos também dependia da localização da estimulação, com limiares aumentando progressivamente com o local mais rostral da estimulação.

Além da técnica de estimulação transcutânea, existe outra forma de estimulação elétrica: a estimulação epidural, com implante de eletrodos a nível cirúrgico. Diante disso, HARKEMA S.J. estudou o treinamento locomotor usando suporte de peso corporal em uma esteira com facilitação manual e, após o treino, o paciente foi submetido à estimulação epidural L1-S1. Como resultado, houve um padrão motor mais ideal para ficar em pé, com maior amplitude EMG bilateralmente nos músculos mais proximais em comparação com a dos músculos distais. Além disso, observou-se o controle supra-espinhal da extensão do hálux, dorsiflexão do tornozelo e flexão da perna.

Esses estudos demonstraram que tSCS e a estimulação epidural da medula espinhal tônica podem modular o circuito da coluna vertebral humana em um estado fisiológico excitado que permite que a entrada sensorial, derivada de movimentos ortostáticos e pisada, sirvam como fonte de controle neural para executar essas tarefas por meio da neuroplasticidade e ativação dos geradores de padrão central.

Discussão

A utilização atual de robótica permite que lesados medulares graves também possam realizar atividade de marcha para o treinamento. Dados sugerem que os robôs devam trabalhar no modo cooperativo, com maior variabilidade de entradas para as redes neurais, melhor tolerabilidade de falhas e sem controle de posição, pois permite conduzir a reorganização do SNC de maneira ideal.

A variabilidade da marcha é essencial para se obter o caminhar mais fisiológico e o feedback sensorial fornece estímulos fundamentais para estimular a neuroplasticidade e aumentar as amplitudes de ativação muscular. Nessa revisão sistemática, os sinais aferentes foram obtidos através da modulação da porcentagem de suporte de peso corporal, auxílio do robô e ajuste de velocidade de marcha em esteira/solo. Os artigos selecionados não demonstram uma diferença significativa nos resultados entre a esteira e o solo; porém, este último fornece mais vantagens, visto que, ele oferece condições mais fidedignas da realidade e pode ser usado no cotidiano do paciente fora do ambiente hospitalar.

Em relação ao estímulo elétrico, os resultados foram que as combinações variáveis de impulsos neurais da coluna vertebral, cada um com uma estrutura temporal e intensidade distintas podem ativar vários geradores de ritmo padrão e, conseqüentemente, gerar impulsos rítmicos variados. Os principais exemplos neste estudo são a estimulação elétrica transcutânea e epidural, que tem o papel fazer a medula espinhal entrar em um estado fisiologicamente excitado e permitir a



chegada de conexões nervosas aferentes derivadas do treinamento locomotor. Uma ferramenta utilizada como parâmetro para se medir indiretamente a excitabilidade da medula espinhal neste trabalho foi o reflexo H (reflexo de Hoffmann), como estudo da plasticidade adaptativa e organização funcional das redes neuronais. Há uma boa correlação entre esse reflexo e os achados clínicos de melhora do paciente após o terapia locomotora.

O grande desafio de estudos com lesados medulares humanos é a grande variabilidade de padrões locomotores de partida dos experimentos, decorrentes do tempo de lesão, circunstâncias que levaram ao déficit locomotor (trauma, doenças degenerativas, doenças cerebrovasculares), qual o nível medular acometido ou ASIA, idade e sexo do paciente. Além da questão inerente da situação do indivíduo, outras questões voláteis como o uso de medicamentos, estado psicológico, estrutura de treinamento locomotor com a duração e intensidade dos ciclos de exercícios, porcentagem variada de auxílio robótico e de suporte de peso corporal, amplitude e localização da estimulação elétrica, não permitem uma padronização dos estudos e, conseqüentemente, a análise dos dados obtidos fica comprometida. Trabalhar com a multiplicidade das variáveis que não podem ou são difíceis de serem controlados no ser humano é um desafio para os estudos atuais. Uma necessidade inerente no cenário dos estudos relacionados aos lesados medulares seria aumentar o “n” amostral com a maior homogeneidade possível, para trazer dados significativamente mais relevantes para a conjuntura acadêmica. Além disso, revisões futuras serão necessárias para aprimorar melhor o estudo referente a cada metodologia utilizada no treinamento, para gerar dados mais acurados acerca de cada ferramenta.

Conclusão

Os artigos estudados fornecem elementos atuais para estabelecer conceitos importantes para auxiliar na elaboração de protocolos de treinamento locomotor, incluindo a robótica no modo cooperativo, suporte de peso corporal, treinamento em esteira e no solo, estimulação elétrica e auxílio do reflexo H. O treinamento locomotor, com ou sem auxílio de outras ferramentas, mostrou-se eficaz para mudanças no padrão EMG, decorrentes da neuroplasticidade baseada nos geradores de padrão central responsáveis significativamente pelo ato de caminhar.