

# *Nervo periférico: fatores que influenciam na regeneração nervosa*

## *Peripheral nerve: Factors influencing nervous regeneration*

Fernanda Chaves Amantéa<sup>1</sup>, Fabrício Jaeger Almeida<sup>1</sup>, Maria Eduarda Deon Ceccato<sup>1</sup>, Gabriel Bottin Marques<sup>1</sup>, Flávio Vinícius Costa Ferreira<sup>1</sup>, Felipe Augusto Kunzler<sup>1</sup>, Júlia Monteiro<sup>1</sup>, Jefferson Braga Silva<sup>2</sup>, Marcos Ricardo de Oliveira Jaeger<sup>3</sup>, Gabriel Lenz<sup>1</sup>

### RESUMO

As lesões nervosas periféricas são prevalentes e resultam em importantes limitações aos pacientes. Considerando que a estratégia terapêutica-padrão não apresenta resultados plenamente satisfatórios, busca-se o desenvolvimento de novas técnicas, cuja finalidade seja complementar as técnicas atuais, a fim de aprimorarem-se os resultados. Este artigo tem a finalidade de revisar os mecanismos de lesões nervosas periféricas, sua classificação e, de forma analítica, os mecanismos atuais de reparo.

UNITERMOS: Regeneração Nervosa, Tecido Nervoso.

### ABSTRACT

*Peripheral nerve lesions are prevalent and result in important limitations for patients. Considering that the standard therapeutic strategy does not present fully satisfactory results, new techniques are being sought to complement current techniques in order to improve the results. This article aims to review the mechanisms of peripheral nerve injuries, their classification and, analytically, the current mechanisms of repair.*

KEYWORDS: Nerve Regeneration, Nerve Tissue.

### INTRODUÇÃO

A lesão de nervo periférico é recorrente na sociedade e seus impactos abrangem altos custos para a saúde pública (1), além de acarretarem debilidades significativas aos pacientes, considerando que os tratamentos utilizados na atualidade não apresentam resultados plenamente satisfatórios. A resposta do organismo depende, além do nível da lesão, de fatores diversos, como idade do paciente, tipo de trauma e até mesmo da distância da lesão até a célula nervosa, bem como o tempo transcorrido entre a lesão e reparo e a técnica empregada para realização do reparo (2).

O tratamento de escolha ainda é o reparo cirúrgico, que pode ser a sutura – que segue sendo a técnica padrão ouro – ou o uso de condutos e enxertos (2). Além das medidas cirúrgicas, passou-se a explorar alternativas para complementá-las, como o uso de fármacos, fatores neurotróficos, eletroestimulação, células-tronco, assim como a evolução

dos condutos, partindo-se de novas técnicas de utilização e materiais.

O nível e o mecanismo da lesão são fundamentais para definir qual o tratamento a ser utilizado. A lesão também exerce preponderância na escolha de reparo cirúrgico, uma vez que esta depende necessariamente da distância e do estado dos cotos do nervo lesado.

A grande dificuldade da regeneração nervosa é alcançar plena regeneração funcional e sensitiva do nervo, tendo em vista que este processo é normalmente complexo e dependente de muitos fatores, sejam eles exógenos ou endógenos. As novas técnicas buscam complementar o uso da técnica cirúrgica – como nos casos da estimulação química e eletroestimulação – ou, em alguns casos, podem auxiliar e até mesmo substituir o método-padrão, como no uso de células-tronco. A transferência nervosa e de músculo, por sua vez, busca utilizar tecido já funcional para exercer a função do tecido lesado.

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

<sup>2</sup> MD, PhD. Decano da Escola de Medicina.

<sup>3</sup> MD, PhD. Cirurgião Plástico do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas (HSL).

O objetivo do nosso estudo é determinar, através de revisão sistemática, os fatores potencialmente envolvidos na regeneração do nervo periférico (anatômicos e fisiológicos), bem como, entre as diferentes técnicas utilizadas, aquelas que apresentam melhores resultados no processo de regeneração.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Anatomia do nervo periférico

O sistema nervoso periférico é a porção do sistema nervoso que não está incluída no sistema nervoso central. Os nervos são compostos de combinações de neurônios motores, sensoriais e autônomos. A maioria dos neurônios motores desse sistema recebe informações do sistema nervoso central através de seus dendritos, utilizando-se do neurotransmissor acetilcolina. Já os neurônios sensoriais recebem os seus sinais por meio de células especializadas no órgão efector. Esse sinal é enviado pelo sistema nervoso periférico até o sistema nervoso central para o fornecimento da informação para o cérebro (2). A porção autônoma, em última análise, regula o ambiente interno do corpo, controlando a atividade digestiva, excretora, cardiovascular e endócrina.

Os axônios são extensões citoplasmáticas longas condutoras do impulso elétrico para um órgão-alvo distante. Tais extensões estão rodeadas pelo endoneuro, camada de tecido conjuntivo. Os fascículos, conjunto de fibras nervosas, são separados pelo perineuro. Os grupos de fascículos estão contidos no interior de um nervo periférico cingido pelo epineuro, camada de tecido conjuntivo (1).

As células de Schwann são responsáveis pela formação de uma camada de mielina nos axônios periféricos. Também fornecem suporte trófico através de alguns fatores relevantes, como o Fator de Crescimento do Nervo (NGF) (1).

### Fisiopatologia das lesões dos nervos periféricos

Há uma interdependência definida entre o corpo celular e o axônio em termos de recuperação: o corpo celular não se recupera totalmente, sem o restabelecimento das ligações periféricas funcionais, e o calibre axonal final depende, em grande parte, da recuperação do corpo celular (3).

A parte distal começa a se degenerar como resultado do aumento da atividade proteolítica e autolítica. O citoesqueleto começa a ser degradado, seguido por uma dissolução da membrana celular. A extremidade proximal do coto, por sua vez, incha (4).

Por 48 a 96 horas após a lesão, a continuidade axonal está perdida, e a condução dos impulsos não é mais possível (3). Consequentemente, há uma proliferação das células de Schwann e de suas organelas. Essas células desempenham papel crucial na remoção do dendrito e da mielina degenerados. Após remover esses detritos, os macrófagos começam a atuar juntamente das células de Schwann, a fim

de limpar o local da lesão em um processo que requer de uma semana a vários meses (3).

### Classificação das lesões nervosas periféricas

A classificação da lesão nervosa é fator determinante para a correta conduta do paciente e da escolha do melhor tratamento (5). As classificações amplamente aceitas são as de Seddon (1943) e Sunderland (1951).

Seddon classifica as lesões nervosas em três categorias, com base na presença de desmielinização e na extensão do dano axonal e dos tecidos conjuntivos.

Neuropraxia é a lesão mais branda, caracterizada por desmielinização focal sem danos para os axônios ou para os tecidos conjuntivos, isto é, não envolve perda de continuidade do nervo. Tipicamente, tal lesão ocorre a partir de rápida compressão ou de tração do nervo, resultando em uma diminuição na velocidade de condução, o que acarreta a perda funcional transitória.

*Axonotmesis* envolve danos diretos aos axônios com interrupção completa, além de desmielinização focal, enquanto se mantém a continuidade dos tecidos conjuntivos do nervo – perineuro e epineuro. *Neurotmesis* caracteriza-se por transecção completa dos axônios e do tecido conjuntivo em uma descontinuidade completa do nervo. A recuperação sem intervenção cirúrgica não ocorre normalmente devido à formação de cicatriz e à perda do tecido mesenquimal, que orientaria adequadamente a reestruturação dos axônios (2,3).

Sunderland classifica as lesões em cinco estágios, mantendo Neuropraxia, de Seddon, como Grau I e *Neurotmesis*, de Seddon, como Grau V. Os Graus II, III, IV são formas de *Axonotmesis* com crescente nível de dano do tecido conjuntivo (2). Essa classificação foi posteriormente expandida por Mackinnon e Dellon, incluindo o Grau VI, o qual representa uma combinação de qualquer um dos cinco níveis anteriores.

## MECANISMOS DE LESÃO

### Estiramento

Os nervos periféricos possuem determinada elasticidade em virtude do seu endoneuro repleto por colágeno. A lesão por estiramento decorre da força de tração, de quando esta excede a capacidade elástica do nervo. Pode ocorrer isoladamente ou associada a fraturas de extremidades em pontos onde os nervos e ossos estão intimamente aproximados. É o mecanismo de lesão mais recorrente e com características mais variáveis, sendo suas lesões comumente classificadas como *axonotmesis*, ou seja, Graus II, III e IV na classificação de Sunderland (3).

### Laceração/transecção

Nas lesões por laceração e/ou transecção, é observada a interrupção completa do nervo, que ocasiona a denervação

do órgão, e, desse modo, são classificadas como *neurotmeses* ou Grau V de Sunderland. São normalmente causadas por facas, armas de fogo ou estilhaços de vidro (2).

## REPARO CIRÚRGICO

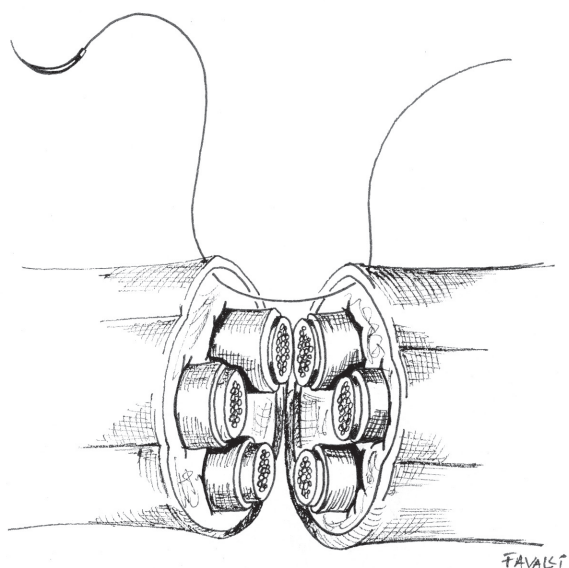
O reparo cirúrgico deve ser dividido em duas categorias. Na primeira, encontram-se as lesões em que não há necessidade de realizar enxerto e aquelas em que o enxerto ou condutos são necessários para aproximar os cotos sem tensionar demasiadamente o tecido nervoso.

A rafia direta pode ser realizada quando os cotos estão próximos. Quando não for possível, utilizam-se os métodos abordados na seqüência.

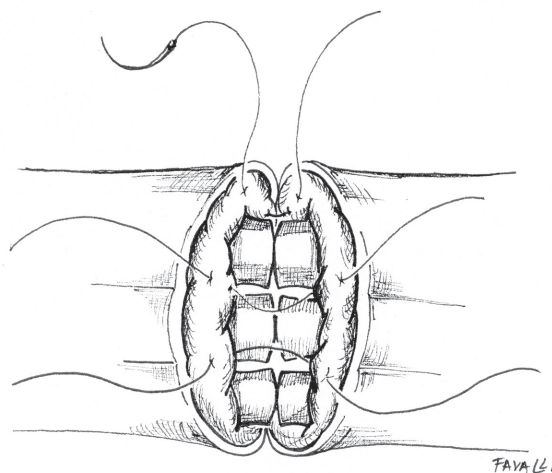
### Sutura

O reparo direto com microsutura epineural continua sendo o tratamento cirúrgico de escolha para lesões nervosas severas, em que é possível reaproximar os cotos sem uma tensão exagerada e com manutenção da vascularização (1). Existem alguns tipos principais de sutura, os quais irão variar de acordo com a estrutura que será englobada – o epineural, o epiperineural e o reparo fascicular, assim como algumas variações desses principais.

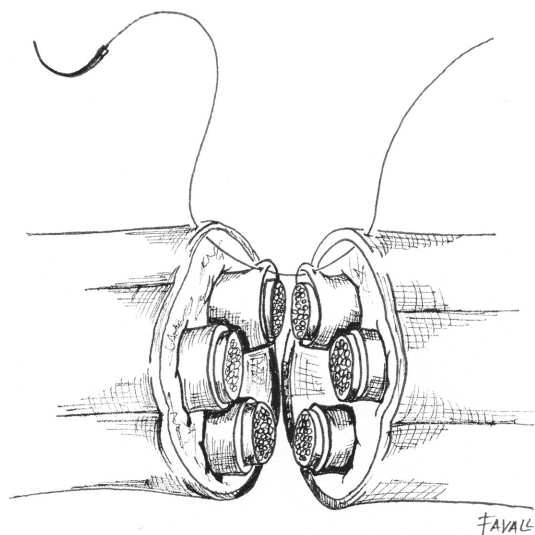
A rafia epineural é o padrão ouro e consiste em suturar apenas o epineuro, seja esse externo ou interno (4). O reparo epineural pode ser dividido em interno e externo. O externo é utilizado normalmente em nervos mono ou oligofasciculares, e a sutura é efetuada no epineuro externo. Já no interno, também chamada de sutura de grupos fasciculares, a sutura ocorre no epineuro interno, proporcionando maior precisão. A sutura epineural é utilizada pre-



**Figura 1.** Rafia Epineural. A rafia epineural é o padrão ouro e consiste em suturar apenas o epineuro, seja esse externo ou interno (4)



**Figura 2.** Sutura Epineural em “Manga”. Uma das variações da sutura epineural é a chamada sutura epineural em “manga” (*epineural sleeve repair*) e é utilizada em lesões em que o nervo é seccionado. A técnica consiste na dissecação da camada epineural do coto do nervo distal, aparando os fascículos lesionados (extensão de aproximadamente 2 mm), bem como utilizando a camada epineural para cobrir o coto proximal, fazendo uma espécie de conduto para realizar a sutura (6)



**Figura 3.** Sutura Epiperineural. A sutura epiperineural é um recurso que pode ser utilizado em situações em que o perineuro é espesso, normalmente em articulações, e onde houver maior tensão. A sutura deve englobar epineuro e perineuro, técnica que combina as duas anteriormente citadas.

ferencialmente em nervos polifasciculares. Além disso, a sutura epineural configura-se como menos invasiva, sendo de realização facilitada e gerando quase nenhum trauma, mas, de tal modo, não garante o alinhamento correto das suturas internas fasciculares.

Uma das variações da sutura epineural é a chamada sutura epineural em “manga” (*epineural sleeve repair*), sen-

do utilizada em lesões em que o nervo é seccionado. A técnica consiste na dissecação da camada epineural do coto do nervo distal, aparando os fascículos lesionados (extensão de aproximadamente 2mm), bem como utilizando a camada epineural para cobrir o coto proximal, fazendo uma espécie de conduto para realizar a sutura (6). Tal técnica é potencialmente vantajosa em relação à sutura epineural supracitada, pois afasta as linhas de sutura das extremidades.

O reparo fascicular ou sutura perineural consiste em alinhar e suturar os fascículos perineurais, promovendo melhor alinhamento dos fascículos. Tal sutura pode também ser utilizada quando o nervo for parcialmente rompido.

A sutura epiperineural é um recurso que pode ser empregado em situações em que o perineuro é espesso, normalmente em articulações, e onde houver maior tensão. A sutura deve englobar epineuro e perineuro, técnica que combina as duas anteriormente citadas.

### Enxertos nervosos

Quando o espaçamento entre os nervos não permite a sutura direta ou resulta em tração excessiva, utilizam-se os enxertos ou condutos em lesões de menor extensão. O uso de enxertos nervosos autólogos permanece sendo o padrão ouro na reparação nervosa de nervo periférico com distância considerável entre os cotos, uma vez que a aceitação do organismo ao tecido é simplificada (7).

Os aloenxertos são candidatos promissores na reconstrução nervosa, tendo em vista que, além de possuírem as características fisiológicas do tecido lesionado, facilitando a regeneração, haveria uma disponibilidade maior de tecido do que nos enxertos autólogos. Não seria necessária a perda de função de um dos nervos do paciente nem uma nova incisão para retirada desse (6).

Os enxertos normalmente são anastomosados, com a utilização da técnica de sutura epineural, aos fascículos correspondentes (sensitivos e motores). O nervo comumente utilizado é um nervo sural.

O cuidado do cirurgião com o suprimento vascular é fundamental, em especial com a vasa nervorum, que são pequenas artérias que cercam os nervos periféricos. Uma complicação desse suprimento gera isquemia do nervo, podendo, inclusive, acarretar a morte do tecido nervoso.

Ainda, existem diversos estudos que defendem a realização de uma transferência do nervo, substituindo o nervo lesionado por um sadio (4). A transferência nervosa, em relação ao enxerto, tem a facilidade de uma só neurografia, gerando única cicatrização, que ainda é próxima do órgão a ser innervado.

A transferência de músculo “livre de função” é uma outra opção. Essa técnica consiste, basicamente, em transferir o músculo saudável e seu pedículo neurovascular para o novo local, onde irá assumir a função do músculo prejudicado pela lesão nervosa.

### Condutos

Em decorrência do número limitado de nervos que podem ser utilizados como enxertos, diversos outros materiais, biológicos ou sintéticos, foram utilizados como condutos para auxiliar na regeneração nervosa. O conduto, em tese, é o uso de um tubo que serve como uma espécie de guia para regeneração, podendo ser combinado com outras técnicas. Seu uso é assumido em lesões em que o espaço entre os cotos, ainda que não possam ser devidamente aproximados para sutura, não seja preferencialmente maior que 3 cm (4).

Os condutos mais empregados são os de origem biológica, os quais consistem no uso de vasos, de músculos esqueléticos, de tendões, bem como de bainha epineural. Além disso, são utilizados condutos sintéticos absorvíveis ou inabsorvíveis.

Uma das primeiras tentativas no uso de condutos biológicos é a adoção de vasos do próprio paciente, proporcionando menos consequências funcionais se comparado ao enxerto nervoso (9). No que tange ao uso das veias, a técnica que utiliza o conduto de veia invertida (*turn-over*) se justifica, pois o colágeno, a laminina, e as células de Schwann encontradas na camada adventícia do vaso contribuem para o aumento da velocidade da regeneração (6). No caso das artérias, os estudos são mais complicados em virtude dos vasos arteriais de calibre semelhante aos nervos terem papel importante e não poderem ser utilizados sem o comprometimento da circulação.

O uso de músculo como conduto também é amplamente empregado. Os músculos possuem a lâmina basal orientada longitudinalmente e fatores extracelulares que melhoram a regeneração. Os tendões também podem ser utilizados como condutos, e atuam semelhante aos condutos musculares (10).

O uso da bainha epineural é o uso da técnica da sutura em “manga”. Tal técnica busca, além de uma melhora na regeneração nervosa, uma minimização das ocorrências de neuroma.

Também, temos os enxertos biológicos não autólogos, com destaque para os tubos feitos de colágeno. O uso de um conduto à base de colágeno é uma boa alternativa, pois tende, da mesma forma, a aprimorar o reparo nervoso.

Por sua vez, os condutos não biológicos são divididos em absorvíveis e não absorvíveis. Os não absorvíveis propiciam desvantagem, pois geram maior tecido de cicatrização e podem acarretar maior compressão no nervo regenerado (10). O principal material não absorvível utilizado é o silicone. O tubo pode ser preenchido com substâncias que aceleram a regeneração, como a laminina, o colágeno ou gel à base de fibronectina. O tubo de silicone está associado a um desconforto por parte do paciente, havendo, em alguns casos, a necessidade de uma segunda cirurgia para retirada, amplificando o tecido cicatricial (6). Ainda, a falta de permeabilidade não permite que algumas biomoléculas que melhorariam a resposta do reparo tenham contato com o local da regeneração.

Entre os tubos absorvíveis, um dois mais explorados é o de ácido poliglicólico (PGA), material também utilizado em fios de sutura absorvíveis, absorvido em até 90 dias pelo organismo (9). O uso desses materiais tem apresentado resultados comparados ao uso de autoenxertos. Além disso, o material pode ser complementado com a inserção de um pequeno enxerto de nervo do próprio paciente, gerando uma melhora na regeneração (4). Em relação ao enxerto autólogo, o uso de tubos de PGA gera um maior risco de extrusão (9).

## FATORES DE CRESCIMENTO

Basicamente, os fatores neurotróficos, ou de crescimento, constituem um grupo heterogêneo de polipeptídeos solúveis, os quais desempenham a regulação de atividades como manutenção, diferenciação e até mesmo regeneração axonal no sistema nervoso, agindo através de receptores específicos. Esses moduladores celulares, também conhecidos como fatores de crescimento, atuam diretamente na diferenciação celular e promovem a regeneração tecidual e, às vezes, a recuperação funcional.

Em processos de degeneração de fibras nervosas dos Sistemas Nervosos Central e Periférico, os níveis dos fatores neurotróficos diferem em relação aos observados no tecido hígido. Após lesão ou trauma, a expressão de fatores neurotróficos se encontra significativamente aumentada, estabilizando-se após a regeneração do axônio.

Embora o SNC seja repleto de fatores neurotróficos, a capacidade de regeneração é considerada baixa por diferentes motivos, tais como a ausência de matriz extracelular e de fatores inibitórios ativos presentes no microambiente neuronal. Já o SNP, diferentemente, apresenta condições favoráveis à regeneração.

Abordagens moleculares, como a administração de fatores neurotróficos no local da lesão, garantindo uma concentração fixa ao longo do trajeto do conduto, têm apresentado evidências de melhora nas condições de reinnervação dos órgãos-alvo (11).

**Tabela 1.** Principais fatores de crescimento envolvidos na regeneração nervosa e seus alvos de ação

Fator de crescimento	Principal alvo
NGF	Neurônios sensitivos e axônios pequenos
BDNF	Neurônios sensitivos e axônios grandes
NT-3	Neurônios sensitivos e motores
NT-4/5	Neurônios motores
GDNF	Neurônios motores
CNTF	Nervo Ciático
IGF	Células inflamatórias (anti-inflamatórias), neurônios sensitivos e motores
VEGF	Células do endotélio vascular

**Fator de Crescimento Neural (NGF)** é a neurotrofina mais pesquisada e mais conhecida. Desempenha importante papel na iniciação da resposta inflamatória. A inflamação local pode resultar na ativação de neurônios sensoriais de pequeno diâmetro, o que contribui para maiores sensibilidade, vasodilatação e extravasamento do plasma. É importante no tratamento de lesões nervosas por sua ação na proliferação e na diferenciação de neurônios, além de auxiliar o reparo e, até mesmo, a recuperação funcional de nervos injuriados. Experimentos comprovam que o NGF é responsável pelo aumento de sensibilidade a estímulos térmicos e mecânicos. Apesar disso, as cascatas de sinalização intracelulares ativadas pelo NGF que acarretam a sensibilização neuronal permanecem pouco conhecidas (12).

**Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF):** é uma proteína endógena responsável por regular a sobrevivência neuronal e a plasticidade sináptica do Sistema Nervoso Periférico e do Sistema Nervoso Central. Estudos mostram que o BDNF caracteriza-se por fortalecer sinapses excitatórias e por enfraquecer sinapses inibitórias. Além disso, intensifica a neurogênese e, por consequência, se faz essencial como substância ativa na regeneração nervosa (13).

**Neurotrofina 3:** estimula o crescimento e a diferenciação de novos neurônios e sinapses, atuando também na manutenção e na diferenciação de neurônios já existentes. Foi o terceiro fator neurotrófico assim descrito, e é intimamente homólogo aos Fatores de Crescimento Neural e ao Derivado do Cérebro. Estudam-se muito os seus efeitos em animais, mas, até o momento, há pouca informação sobre o NT-3 na regeneração de nervo periférico em humanos adultos (14).

**Neurotrofina 4:** conhecida por promover a sobrevivência de neurônios motores e sensoriais, é uma proteína com potenciais efeitos neurotróficos em algumas subpopulações de neurônios. Assim como a NT-3, apresenta-se como um fator neurotrófico derivado para os neurônios do gânglio trigeminal. A NT-4 suporta mais neurônios sensoriais do que o BDNF e, também, promove a formação de sinapses funcionais em culturas de neurônios hipocâmpais.

**Fator Neurotrófico da Glia (GDNF):** é considerado o fator mais protetor para neurônios motores, uma vez que evita que ocorra a apoptose, sendo também fundamental na sua formação. Apresenta função precípua no processo de regeneração de neurônios sensitivos. O GDNF tem sua expressão elevada em nervos humanos traumatizados (16).

**Fator Neurotrófico Ciliar (CNTF):** promove a síntese de neurotransmissores e crescimento do axônio em algumas populações neurais, incluindo os astrócitos. Essa proteína é um potente fator de sobrevivência para neurônios e para oligodendrócitos, assim como é relevante na redução da destruição tecidual durante ataques inflamatórios (17).

**Fatores de Crescimento Similares à Insulina (IGF):** os IGFs (ou somatomedinas) são parte de um sistema complexo que as células utilizam-se para a comunicação com o seu ambiente fisiológico. O IGF-1 é o mais conhecido e

está presente em vários estágios do desenvolvimento do Sistema Nervoso Periférico, exercendo uma série de funções, dentre elas a principal: a promoção da regeneração dos axônios sensitivos e motores. Evidências sugerem que níveis elevados de IGF em músculos denervados podem estimular a regeneração com brotamento do nervo (18).

**Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF):** além de atuar essencialmente no tecido vascular, também auxilia a regeneração de nervos, devido à estreita relação existente entre as fibras nervosas e os vasos sanguíneos, sendo o VEGF o responsável pela vasculogênese e pela angiogênese. A adição de VEGF aumenta a infiltração de vasos sanguíneos em câmaras de condução nervosa, relacionando-se intimamente ao aumento da regeneração axonal e à migração de células de Schwann, tornando esse fator imprescindível para a obtenção de resultados significativos na regeneração neural (19).

Portanto, dentre as variadas formas de tentativa de intervenção farmacológica para reparo de danos nervosos, incluem-se os fatores de crescimento, os quais apresentam características que diferem entre si, que ditam o funcionamento dessas substâncias no que tange ao uso apropriado de cada uma delas. Entende-se que os fatores de crescimento devem ser administrados localmente para atingir um efeito terapêutico mais focado e adequado, almejando taxas de cura máximas e prevenção de reações adversas, igualmente. Um tratamento promissor, por fim, baseia-se na combinação de elementos biológicos e sintéticos (cirúrgicos) para que a regeneração seja a mais plena possível e proporcione os melhores resultados.

## ESTIMULAÇÃO QUÍMICA

Diversos fatores, sejam endógenos ou exógenos, podem auxiliar no processo de regeneração do nervo periférico. Este tópico visa a citar alguns deles.

### Terapia Molecular

A adição de NGCs (*Nerve Guidance Conduits*) melhora a regeneração do nervo, principalmente através das junções GAP. Entretanto, essa, por si só, é ineficaz para amplificar a recuperação funcional do nervo periférico afligido. Dentre os esforços para melhorar a regeneração funcional, há trabalhos que sugerem a criação de um microambiente mais condutor para facilitar a regeneração (7). Uma diminuição na regeneração do nervo funcional ao longo desse conduto nervoso pode ser relacionada a uma série de fatores, que incluem a formação inadequada de MEC (matriz extracelular), suporte neurotrófico insuficiente, quantidade baixa de Schwann e também uma diminuição na migração dessas células e uma possível redução no neurotropismo (26). Nas diversas terapias que visam à regeneração do nervo funcional, os avanços têm sido realizados objetivando-se propiciar um ambiente mais condutivo para reparar. As

estratégias valem-se do uso de fatores de crescimento exógeno – fator de crescimento de fibroblastos (bFGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fatores neurotróficos (por exemplo, neurotrofina-3 e a 1 - NT3 e NGF).

Os fatores neurotróficos melhoram a regeneração funcional, propiciando apoio ao crescimento axonal, à migração de células de Schwann proliferativas, e recrudescendo a proteção nervosa através de uma ativação mediada pelo receptor de sinalização.

## CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO DO NERVO PERIFÉRICO

As lesões em nervos periféricos podem não só gerar déficit sensitivo, como também podem provocar a perda ou disfunção funcional do órgão inervado, além de raramente apresentarem recuperação sem procedimentos cirúrgicos (28). Diante dessas limitações, a comunidade científica dedica-se a buscar alternativas terapêuticas, e uma das que têm obtido grande êxito é a terapia com células-tronco. Essas possuem características importantes que as diferenciam de outros tipos celulares, pois são precursoras indiferenciadas que têm capacidade de autorrenovação e podem diferenciar-se em múltiplas linhagens (29).

As células-tronco estão presentes em diversos tecidos e são responsáveis pela regeneração dos mesmos na ocorrência de injúrias ou lesões (28,30). Algumas das fontes dessas células são a medula óssea, o tecido adiposo, o sangue do cordão umbilical e o sangue periférico. Porém, tais células podem ser tecido-específicas, ou seja, oriundas diretamente de tecidos especializados (29-32).

A medula óssea sempre foi considerada a principal fonte de células-tronco que seriam destinadas à regeneração neuronal. No entanto, em virtude de algumas condições, como o fato de nem todos os pacientes serem capazes de utilizar sua própria medula em função da idade e de doenças subjacentes, é possível observar que há uma procura maior por novas fontes de extração de células-tronco, como cordão umbilical, tecido adiposo, entre outras. Além disso, as células-tronco, como as derivadas do cordão umbilical, apresentam altas taxas de proliferação e melhor capacidade de expansão do que as células-tronco mesenquimais da medula óssea *in vitro*. Há, também, a vantagem de serem mais eticamente aceitas, uma vez que são abundantemente disponíveis, hipoimunogênicas e não tumorigênicas.

### Células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano

Estudos foram realizados para verificar se as células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano poderiam contribuir para a regeneração neural através de efeitos parácrinos, como a secreção de fatores de crescimento neurais e a deposição de componentes da lâmina basal, os quais tornariam o microambiente favorável para a regene-

ração neural. Esses efeitos aumentariam sinergicamente a regeneração neural (33).

Através da extração dessas células-tronco do cordão umbilical e da aplicação das mesmas em locais de lesão, foi possível verificar os seguintes resultados:

- Nas células-tronco, há a exibição de fibroblastos, a presença de diferentes tipos celulares devido ao seu potencial de multidiferenciação (células osteogênicas, adipogênicas e condrogênicas, etc) e, também, há os marcadores mesenquimais CD29, CD44, CD90, CD105, CD71 e CD73 – com destaque para o resultado negativo para os marcadores CD34 (marcador hematopoiético e endotelial) e para o CD45 (marcador hematopoiético).
- Essas células-tronco expressam matriz extracelular e proteínas neurotróficas relacionadas com a neurogênese. Achados: colágeno tipo I, laminina e fibronectina – todos envolvidos no processo de neuroregeneração – e 79 proteínas (14 delas são fatores de crescimento neurotróficos – BDNF, NT-3, NT-4/5, GDNF, PDGF, EGF, LIF, IGF-1, TGF-BETA, IL-6, NAP-2, VEGF, HGF, SCF).
- Em um meio com culturas de células de Schwann, as células-tronco promovem um aumento nas taxas de proliferação dessas células.

Esses resultados mostraram que as células-tronco do cordão umbilical, além de promoverem regeneração axonal e recuperação funcional, também podem promover um aumento da viabilidade e proliferação das células de Schwann, um aumento dos fatores de crescimento neurais e fatores de crescimento cerebrais em células de Schwann e, inclusive, o aumento do crescimento de neurites a partir de explantes de gânglios da raiz dorsal.

O consenso atual é de que as células-tronco mesenquimais promovem a regeneração do nervo periférico através da liberação de citocinas, do crescimento de fatores e da presença de moléculas neuroregulatórias. Os estudos sugerem que os mecanismos parácrinos possivelmente fundamentam a eficácia das células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano, em uma terapia celular baseada no tratamento de lesões neurais.

### Células-tronco do tecido adiposo

As células-tronco derivadas do tecido adiposo (CTTAs) são um grupo heterogêneo de células progenitoras multipotentes (34). Elas apresentam excelente potencial de diferenciação em células nervosas, estimulam a formação de fatores de crescimento do nervo e podem ser induzidas em células de Schwann, células que podem promover a formação de estruturas de mielina *in vitro* (34,35).

Existe uma grande semelhança entre as células-tronco derivadas de tecido adiposo (CTTA) e as CTMO (células-tronco mesenquimais da medula óssea), a ressaltar inicialmente a distância na regeneração do nervo em estudos que usaram CTTA e CTMO; contudo, as CTTAs apre-

sentam vantagens singulares que as tornam preferências: apresentam maior velocidade de proliferação, o procedimento de coleta é mais fácil, mais seguro e menos invasivo, quando comparado ao procedimento de retirada das CTMO, e a frequência de CTTAs no tecido adiposo é muito maior do que a das CTMO de medula óssea. Com isso, as células-tronco derivadas do tecido adiposo podem ser uma alternativa eficaz, sem a restrição da perda do nervo doador e funcional.

### Células-tronco da Medula Óssea

Células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea (CTMO) são de interesse da comunidade científica por apresentarem um notável potencial de diferenciação e por demonstrarem exercer um efeito benéfico sobre a regeneração do nervo periférico (35,36). As CTMO são consideradas seguras devido à ausência de reação imunológica (37). Porém, o processo de coleta dessas células é um procedimento invasivo e doloroso, realizado através da aspiração da medula óssea, e a frequência de CTMO na medula óssea é relativamente baixa (35,36,38).

As células de Schwann são células estruturais e funcionais primárias no sistema nervoso periférico e desempenham um papel singular na regeneração nervosa periférica. Foi observado que, com as CTMO, é possível auxiliar na regeneração do nervo periférico não só através da liberação direta de fatores neurotróficos, mas também através da modulação do comportamento celular das células de Schwann (36). Essas células também têm a capacidade de se diferenciar, sendo capazes de melhorar a formação de mielina e a regeneração do nervo, como também são capazes de expressar marcadores neuronais e de promover a expressão de fatores de crescimento (39,40).

As CTMO implantadas em um estudo mostraram promover a regeneração axonal e a recuperação funcional de reparação de nervos periféricos. Por meio de métodos de cultura *in vitro*, observou-se que as células-tronco mesenquimais da medula óssea aumentaram a sobrevivência e proliferação de SCs, além de estimularem a expressão em células de Schwann de fatores neurotróficos, tais como NGF, BDNF, TrkA e LNGFR (36,40). Experiências *in vivo* de reparação de nervos periféricos de ratos demonstraram que as CTMO também recrudesceram a geração de SCs e promoveram funções neurotróficas mediadas por SC dentro de nervos em regeneração (36). Desse modo, as CTMO desempenharam uma função de moduladora das células de Schwann (40).

### ELETROESTIMULAÇÃO

A estimulação elétrica vem sendo usada para diversos fins, como reabilitação muscular em lesões de medula espinhal. Entretanto, tal método permanece contraditório no meio científico, visto que carece de estudos significativos (21).

A regeneração neuronal naturalmente ocorre (1-3mm/dia); contudo, o sucesso da regeneração é comprometido por diversos fatores quando acontece uma perda da conexão entre os axônios: degeneração walleriana no coto distal, crescimento tortuoso de axônios, declínio da expressão de genes associados à regeneração neuronal (41). Novos estudos vêm demonstrando que doses diárias de estimulação elétrica de baixa frequência (20Hz) de curta duração (1h) tendem a ser eficientes na regeneração axonal, quando utilizados após microcirurgia reconstrutiva (41). Estudos indicam que a estimulação de segmentos proximais do nervo lesado tende a aumentar a velocidade de crescimento axonal, tanto de neurônios sensitivos, quanto motores (21).

Fatores neurotróficos possuem capacidades de manutenção, de sobrevivência e de regeneração axonal. Esses são divididos em duas principais famílias: a família das neurotrofinas (NT) e a do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF). Os principais peptídeos que compõem a família das NT são o fator de crescimento neural (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Esses possuem alta afinidade a receptores Trk (A,B,C) e P75 em neurônios. Após a ruptura de um nervo, há um aumento na expressão de fatores neurotróficos (21). Com a estimulação elétrica, foi verificado que a expressão genética de fatores neurotróficos e de seus receptores se potencializa. Desse modo, elevam-se os níveis de AMPc intracelulares, gerando diversas reações a fim de produzir proteínas como T $\alpha$ 1-tubulina, GAP-43 e genes associados à regeneração (41).

A estimulação elétrica aumenta a expressão de neurofilamentos, fosforilações e a produção de proteína básica de mielina (MBP). Tal processo induz também à reorganização dos Nódulos de Ranvier. É acompanhado também por um incremento da depuração dos macrófagos ED-1-positivos, reduzindo a manifestação da proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Dessa forma, a limpeza acelerada dos restos de mielina nos neurônios é facilitada, e as células de Schwann voltam para um estado mielinizante (41).

A corrente elétrica faz com que haja uma redistribuição dos íons, afetando o influxo de cálcio e, assim, estabilizando o interior da célula. Todavia, estímulos de alta frequência (200Hz) são prejudiciais aos nervos, ativando em demasia as bombas de Na/K e revertendo os transportadores de Na/Ca, tornando o ambiente intracelular propício à apoptose (41).

## RESULTADOS

Os resultados esperados são os mais diversos, pois, embora o autoenxerto de nervo autólogo seja o padrão ouro atualmente, buscam-se alternativas, visto que, com o autoenxerto, há a perda de um nervo funcional.

É possível tornar os resultados esperados ainda mais minuciosos quando observarmos cada técnica que foi abordada neste artigo. Dentre elas, podemos citar: métodos

atuais de reparação nervosa (o autoenxerto), estimulações elétrica e química e também com o uso de células-tronco.

### Autoenxerto

Conjunto de técnicas que abrangem a utilização de enxertos do próprio paciente, ou ainda de terceiros. Trata-se da técnica mais utilizada nos dias atuais. Esperam-se regeneração local e comprometimento nervoso no nervo que foi extraído para ser enxertado.

### Estimulação química

Método que abrange uma ampla gama de substâncias para auxiliar na regeneração. Mecanismos não totalmente conhecidos e geralmente utilizados em conjunto com outras técnicas. Espera-se uma melhora no paciente, porém, quando utilizado de forma isolada, não apresenta os mesmos resultados do padrão ouro.

### Células-Tronco

Utilização de células-tronco, em razão de sua elevada capacidade de diferenciação, bem como de sua grande disponibilidade, como tecido adiposo e medula óssea, possibilitando grande biodisponibilidade deste material.

### Eletroestimulação

Uso de eletricidade para estimular a regeneração nervosa. Apresenta viabilidade clínica. Por isso, espera-se um impacto positivo e alternativa como um novo tratamento.

## DISCUSSÃO

Para o desenvolvimento desta revisão, levamos em consideração os aspectos mais relevantes na atualidade a respeito da regeneração do nervo periférico. São eles: reparo cirúrgico, fatores de crescimento, estimulação química, uso de células-tronco e eletroestimulação. Cabe ressaltar que todas essas questões estudadas apresentam prós e contras, e a avaliação dessa dualidade é fundamental para que seja possível atingir resultados cada vez mais precisos e eficazes em termos de regeneração nervosa.

Confrontando os dados da literatura, sabe-se que, em relação ao reparo cirúrgico, existem lesões que requerem ou não a realização de enxerto ou condutos, de acordo com a tensão permitida para a aproximação dos cotos. As suturas visam à melhor aproximação dos fascículos nervosos, evitando a tensão e minimizando o tecido de cicatrização. O reparo epineural pode ser interno, o qual é preferível para nervos monofasciculares ou oligofasciculares, ou externo, para nervos polifasciculares. Aos fascículos perineurais, adota-se a técnica de reparo fascicular ou sutura perineural. Também utiliza-se a sutura epiperineural para situações



de perineuro espesso. Por sua vez, os enxertos podem ser autoenxertos, aloenxertos e xenoenxertos, sendo os enxertos nervosos autólogos o padrão ouro para quando houver distância considerável entre os cotos, contrastando-se, nesse aspecto, com a técnica da sutura. Entretanto, o uso de enxertos requer cautela para evitar o surgimento de neuromas e hiperestesia e, como fator negativo da técnica, encontram-se as complicações advindas do suprimento vascular, como a isquemia e a morte do tecido nervoso. Ainda no que tange ao reparo cirúrgico, o uso de condutos ocorre em lesões cujos espaços entre os cotos não sejam superiores a 3 cm e também que não sejam adequadas à sutura. A adoção de condutos na promoção da regeneração nervosa é recomendada e pode ser combinada a fatores de crescimento, células-tronco, fármacos. Nesse contexto, os condutos não biológicos não absorvíveis apresentam desvantagem em virtude da maior compressão, bem como do maior tecido de cicatrização. A permeabilidade dos condutos deve ser devidamente avaliada para não minimizar o acesso de substâncias, sendo assim prejudicial. Portanto, o reparo cirúrgico por si só apresenta-se como alternativa à regeneração nervosa, porém é muito particular no que se refere à lesão, especialmente na especificidade da distância dos cotos.

A estimulação química tem por objetivo usar moléculas e substâncias a fim de promover a regeneração nervosa. Diversas moléculas, tais como fatores de crescimento de fibroblastos (bFGF), fatores de crescimento endoteliais vasculares (VEGF) e fatores de crescimento (NT), quando aplicados concomitantemente com o uso de condutos, promovem um ambiente mais propício para a regeneração do nervo periférico. Dessa forma, é um fator que age adequadamente como um sinergista, dependendo de outras técnicas. No entanto, o uso de estímulos químicos ainda carece de estudos acerca de sua eficácia e de seus efeitos colaterais.

Os fatores neurotróficos agem na manutenção, diferenciação e regeneração axonal. Por vezes, esses moduladores celulares agem não apenas na regeneração tecidual, como também na funcional. Porém, a capacidade de regeneração é muito mais expressiva no SNP em relação ao SNC. A técnica de administração local desses fatores de crescimento já possui resultado comprovado, mas necessita de complementação de outras técnicas para melhores resultados.

Já as células-tronco são utilizadas por serem uma técnica menos invasiva e apresentarem grande biodisponibilidade, caracterizando-se pela autorrenovação e capacidade de diferenciação em múltiplas linhas celulares. As CTAs apresentam maior velocidade de proliferação, a coleta é mais simplificada e menos invasiva quando comparadas às CTMOs. As CTMOs têm como desvantagem o procedimento de coleta doloroso e invasivo, além de uma frequência baixa na medula óssea, mas, como vantagem significativa, há a ausência de reação imunológica. Essas células auxiliam a regeneração do nervo periférico por liberação de fatores neurotróficos e modulação das células de Schwann. Contudo,

o estudo das células-tronco ainda carece de explicações quanto à aplicação da sua capacidade regenerativa nervosa diante de alguns mecanismos adjacentes, como a sua diferenciação em células de Schwann.

A eletroestimulação de nervos periféricos é um tema recente com potencial ainda parcialmente desconhecido. Foi verificado que a técnica induz à produção de fatores neurotróficos e, dessa forma, propicia a indução da regeneração nervosa, aumentando a velocidade de crescimento axonal de neurônios motores e sensitivos. Entretanto, nas pesquisas acerca da estimulação elétrica em nervos periféricos, carecem estudos que comprovem que seus resultados seriam válidos tanto em modelos animais como em humanos. Além disso, a estimulação elétrica requer especificidade de corrente. Estímulos de alta frequência podem favorecer a apoptose por ativar excessivamente as bombas de Na/K e reverter os transportadores de Na/Ca, provocando uma situação iônica incompatível com a vida celular. Logo, os profissionais permanecem com certa insegurança para aplicarem tal método em meio clínico.

Enfim, mediante os resultados encontrados e os prós e contras de cada método em questão, conclui-se que os estudos e os novos procedimentos são muito promissores para a regeneração do nervo periférico. Algumas técnicas apresentam maior eficácia quando combinadas entre si, como a sutura seguida de eletroestimulação, mostrando que a taxa regenerativa é dependente não só de fatores como o tipo de lesão, mas também das técnicas empregadas para o seu reparo. Desse modo, é necessário que mais estudos sejam realizados e que haja compreensão de que novos métodos estão surgindo, encaminhando-se o uso combinado de técnicas à preferência no âmbito clínico da regeneração do nervo periférico.

## CONCLUSÃO

A regeneração do nervo periférico é uma área de estudo complexa e dinâmica, que apresenta grande número de novos experimentos, muitos deles manifestando progresso favorável. Nesse sentido, os condúites sintéticos, a eletroestimulação, a farmacoterapia, os fatores de crescimento e as células-tronco têm se apresentado como alternativas de uso para complementar as técnicas de enxertos, estendendo as opções de tratamento das lesões de nervo periférico. Sabe-se que os melhores resultados no tratamento resultam da combinação dessas técnicas, ou seja, é importante saber avaliar o paciente e adequar a intervenção médica às suas necessidades particulares, a fim de otimizar o seu bem-estar. Além das técnicas abordadas nesta revisão, o aprofundamento do estudo acerca da biologia molecular, do desenvolvimento da engenharia de tecidos e da nanotecnologia se apresenta promissor. Assim, nota-se que as opções de tratamento para o paciente com lesão periférica cresceram quantitativa e qualitativamente e rumam a serem ampliadas.

## REFERÊNCIAS

- GRINSELL, D.; KEATING, C. P. Peripheral Nerve Reconstruction after Injury: A Review of Clinical and Experimental Therapies. **Bio-med Research International**, [s.l.], v. 2014, p.1-13, 2014. Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/698256>.
- MENORCA, Ron M.g.; FUSSELL, Theron S.; EL FAR, John C.. Nerve Physiology. **Hand Clinics**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.317-330, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hcl.2013.04.002>.
- BURNETT, Mark G.; ZAGER, Eric L.. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. **Neurosurgical Focus**, [s.l.], v. 16, n. 5, p.1-7, maio 2004. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG). <http://dx.doi.org/10.3171/foc.2004.16.5.2>.
- HOUSCHYAR, K. S. et al. The Role of Current Techniques and Concepts in Peripheral Nerve Repair. **Plastic Surgery International**, [s.l.], v. 2016, p.1-8, 2016. Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4175293>.
- MARTINS, Roberto Sergio et al. Traumatic injuries of peripheral nerves: a review with emphasis on surgical indication. **Arq. Neuro-psiquiatr.**, [s.l.], v. 71, n. 10, p.811-814, out. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20130127>.
- A. Neil Salyapongse, Samuel O. Poore, Ahmed M. Afifi and Michael L. Bentz, "Extremity Replantation: A Comprehensive Clinical Guide", Springer, 2015, New York, pg 30
- DALY, W. et al. A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery. **Journal Of The Royal Society Interface**, [s.l.], v. 9, n. 67, p.202-221, 16 nov. 2011. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2011.0438>.
- FARONI, Alessandro et al. Peripheral nerve regeneration: Experimental strategies and future perspectives. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s.l.], v. 82-83, p.160-167, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.11.010>.
- SIEMIONOW, Maria et al. Regeneration and repair of peripheral nerves with different biomaterials: Review. **Microsurgery**, [s.l.], v. 30, n. 7, p.574-588, 27 set. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/micr.20799>.
- KONOFAOS, P. et al. Nerve Repair by Means of Tubulization: Past, Present, Future. **Journal Of Reconstructive Microsurgery**, [s.l.], v. 29, n. 03, p.149-164, 9 jan. 2013. Thieme Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1333316>.
- BOYD, J. Gordon; GORDON, Tessa. Neurotrophic Factors and Their Receptors in Axonal Regeneration and Functional Recovery After Peripheral Nerve Injury. **Mn**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.277-324, 2003. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1385/mn:27:3:277>.
- ZHANG, Y. H. et al. Nerve growth factor enhances the excitability of rat sensory neurons through activation of the atypical protein kinase C isoform, PKM . **Journal Of Neurophysiology**, [s.l.], v. 107, n. 1, p.315-335, 5 out. 2011. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00030.2011>.
- BINDER, Devin K.; SCHARFMAN, Helen E.. Mini Review. **Growth Factors**, [s.l.], v. 22, n. 3, p.123-131, jan. 2004. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/08977190410001723308>.
- SHIMAZU, K.. NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis. **Learning & Memory**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.307-315, 1 maio 2006. Cold Spring Harbor Laboratory Press. <http://dx.doi.org/10.1101/lm.76006>.
- TRUZZI, Francesca et al. Neurotrophins and Their Receptors Stimulate Melanoma Cell Proliferation and Migration. **Journal Of Investigative Dermatology**, [s.l.], v. 128, n. 8, p.2031-2040, ago. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2008.21>.
- CARNICELLA, Sebastien et al. Noribogaine, but not 18-MC, exhibits similar actions as ibogaine on GDNF expression and ethanol self-administration. **Addiction Biology**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.424-433, out. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00251.x>.
- LIN, Hsiao-wen et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) plus soluble CNTF receptor  $\alpha$  increases cyclooxygenase-2 expression, PGE2 release and interferon- $\gamma$ -induced CD40 in murine microglia. **Journal Of Neuroinflammation**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.7-20, 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-6-7>.
- DUAN, Cunming et al. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: Roles in skeletal muscle growth and differentiation. **General And Comparative Endocrinology**, [s.l.], v. 167, n. 3, p.344-351, jul. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.04.009>.
- KEMPEN, Diederik H.r. et al. Effect of local sequential VEGF and BMP-2 delivery on ectopic and orthotopic bone regeneration. **Biomaterials**, [s.l.], v. 30, n. 14, p.2816-2825, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.01.031>.
- BONO, J. P. de et al. Novel quantitative phenotypes of exercise training in mouse models. **Ajp: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, [s.l.], v. 290, n. 4, p.926-934, 1 dez. 2005. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajp-regu.00694.2005>.
- Arthur W. English, Jennifer C. Wilhelm, and Patricia J. Ward Exercise, Neurotrophins, and Axon Regeneration in the PNS **PHYSIOLOGY** 29: 437- 445, 2014; doi:10.1152/physiol.00028.2014
- SUTER, Ueli et al. Disease mechanisms in inherited neuropathies. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 4, n. 9, p.714-726, set. 2003. Nature Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1196>.
- BERMINGHAM, J R et al. Tst-1/Oct-6/SCIP regulates a unique step in peripheral myelination and is required for normal respiration. **Genes & Development**, [s.l.], v. 10, n. 14, p.1751-1762, 15 jul. 1996. Cold Spring Harbor Laboratory Press. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.10.14.1751>.
- COTTIER, L. et al. Dlg1-PTEN Interaction Regulates Myelin Thickness to Prevent Damaging Peripheral Nerve Overmyelination. **Science**, [s.l.], v. 328, n. 5984, p.1415-1418, 6 maio 2010. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1187735>.
- GLENN, Thomas D et al. Signals regulating myelination in peripheral nerves and the Schwann cell response to injury. **Current Opinion In Neurobiology**, [s.l.], v. 23, n. 6, p.1041-1048, dez. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2013.06.010>.
- MUKHATYAR, Vivek et al. Tissue Engineering Strategies Designed to Realize the Endogenous Regenerative Potential of Peripheral Nerves. **Adv. Mater.**, [s.l.], p.4670-4679, 10 nov. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/adma.200900746>.
- DEISTER, C et al. Optimizing neurotrophic factor combinations for neurite outgrowth. **J. Neural Eng.**, [s.l.], v. 3, n. 2, p.172-179, 16 maio 2006. IOP Publishing. <http://dx.doi.org/10.1088/1741-2560/3/2/011>.
- SEBEN, Alessandra Deise et al. Regeneração de nervos periféricos: terapia celular e fatores neurotróficos. **Revista Brasileira de Ortopedia**, [s.l.], v. 46, n. 6, p.643-649, 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-36162011000600004>.
- LEMISCHKA, Ihor R. et al. Stem Cell Biology: A View toward the Future. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 1044, n. 1, p.132-138, jun. 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1349.017>.
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. **Tissue Eng**. 2001;7(2):211-28.
- Braga Silva J, Gehlen D, Javier ARR, Menta C, Atkinson EA, Machado DC, et al. Efeitos das células-tronco adultas de medula óssea e do plasma rico em plaquetas na regeneração e recuperação funcional nervosa em um modelo de defeito agudo em nervo periférico em rato. **Acta Ortop Bras**. 2006;14(5):273-5.
- Kallur T, Farr TD, Bohm-Sturm P, Kokaia Z, Hoehn M. Spatio-temporal dynamics, differentiation and viability of human neural stem cells after implantation into neonatal rat brain. **Eur J Neurosci**. 2011;34(3):382-93.
- WANG, Yu et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells promote peripheral nerve repair via paracrine mechanisms. **Neural Regen Res**, [s.l.], v. 10, n. 4, p.651-658, 2015. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.155442>.
- WIDGEROW, Alan D. et al. "Strategic sequences" in adipose-derived stem cell nerve regeneration. **Microsurgery**, [s.l.], v. 34, n. 4, p.324-330, 27 dez. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/micr.22219>.
- SUMMA, P.g. di et al. Adipose-derived stem cells enhance peripheral nerve regeneration. **Journal Of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, [s.l.], v. 63, n. 9, p.1544-1552, set. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbjs.2009.09.012>.
- WANG, Jie et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote cell proliferation and neurotrophic function of Schwann cells in vi-

- tro and in vivo. **Brain Research**, [s.l.], v. 1262, p.7-15, mar. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.01.056>.
37. WAKITANI, Shigeyuki et al. Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months. **J Tissue Eng Regen Med**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.146-150, 26 jan. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/term.299>.
38. XU, Yongfeng et al. Myelin-forming ability of Schwann cell-like cells induced from rat adipose-derived stem cells in vitro. **Brain Research**, [s.l.], v. 1239, p.49-55, nov. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.08.088>.
39. MONTZKA, Katrin et al. Neural differentiation potential of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells: misleading marker gene expression. **Bmc Neuroscience**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.10-16, 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-10-16>.
40. HUNDEPOOL, Caroline A. et al. The effect of stem cells in bridging peripheral nerve defects: a meta-analysis. **Journal Of Neurosurgery**, [s.l.], v. 121, n. 1, p.195-209, jul. 2014. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG). <http://dx.doi.org/10.3171/2014.4.jns131260>.
41. CHAN, K. M. et al. The use of brief post-surgical low frequency electrical stimulation to enhance nerve regeneration in clinical practice. **J Physiol**, [s.l.], v. 594, n. 13, p.3553-3559, 24 mar. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1113/jp270892>.

---

✉ Endereço para correspondência

**Gabriel Lenz**

Rua dos Burgueses, 295/1702  
91.530-020 – Porto Alegre/RS – Brasil

☎ (51) 99584-1226

✉ [gabriel.lenz@acad.pucrs.br](mailto:gabriel.lenz@acad.pucrs.br)

---

Recebido: 6/6/2017 – Aprovado: 28/6/2017