

NEUROPLASTICIDADE HUMANA

Vinicius Sampaio D'Ottaviano*

RESUMO

O conceito de plasticidade não é único e embora seja antigo na literatura científica, não existe teoria unificadora dos fenômenos neuroplásticos, as abordagens experimentais são múltiplas e os resultados muitas vezes conflitantes. Pode-se considerá-la como a tendência do sistema nervoso a ajustar-se perante influências ambientais durante o desenvolvimento, e estabelecer ou restaurar funções desorganizadas por condições patológicas ou experimentais.

Palavras-chave: conceito, plasticidade, neuroplásticos, sistema nervoso, desenvolvimento, condições patológicas e experimentais.

ABSTRACT

The concept of plasticity is not unique, and although it be ancient in the scientific literature, there is no a theory that unify the neuroplastic phenomena; the experimental approaches are multiple and the results are many times conflicting. This can be considered as the tendency of the Nervous System in adjusting under environmental influences during the development, and in establishing or restoring functions disorganized by pathological or experimental conditions.

Key words: concept, plasticity, neuroplastic, nervous system, development, pathological and experimental conditions.

Existem hoje em dia vários conceitos sobre a definição de neuroplasticidade humana; desta forma, percebe-se o vínculo dos fenômenos plásticos com o desenvolvimento ontogenético do sistema nervoso, assim como a capacidade de resposta compensatória frente a lesões e outras influências externas; daí a neuroplasticidade poder ser encarada sob vários ângulos, dependendo tanto da abordagem experimental que se fizer, como de cada modo concreto de existência e expressão funcional do sistema nervoso.

A partir do trabalho de Kennard (1944), consideram-se dotados de maior plasticidade os cérebros embrionários ou neonatos, em comparação com os cérebros de indivíduos maduros. A constatação da relativa perda de plasticidade do sistema nervoso de mamíferos adultos levou a um grande interesse pela relação entre os fenômenos plásticos e aqueles que determinam o desenvolvimento ontogenético normal do Sistema Nervoso. Outro aspecto da neuroplasticidade pro-

* Pós-Graduando em Arte/Educação pelo Instituto de Artes da Unicamp. Psicólogo formado pelas Faculdades Padre Anchieta. Licenciatura em Dança pela Unicamp-Campinas. Licenciatura em Filosofia pela PUC-Campinas e Bacharelado em Direito pelas Faculdades Padre Anchieta de Jundiá.

vém dos trabalhos de alteração de propriedades fisiológicas dos neurônios dos sistemas sensoriais, mediante a manipulação de condições ambientais.

No plano morfológico, inúmeros trabalhos de alterações celulares, dendríticas e principalmente axônicas têm sido descritos. Em tais estudos, várias teorias foram desenvolvidas para explicar como o Sistema Nervoso submetido a lesões destrutivas é capaz, em determinadas condições, de recuperar as funções anteriormente perdidas.

Teoria da Re-representação Hierárquica: criada por J. Hughlings Jackson (1950), que cada grupo funcional do Sistema Nervoso estaria organizado verticalmente em níveis ascendentes de complexidade crescente.

Teoria da Diásguise: criada por Von Monakow (1913), propõe que uma lesão focal destrutiva do Sistema Nervoso provocaria, além da perda funcional devida à região definitivamente destruída, uma espécie de choque ou depressão funcional em regiões relacionadas à zona de lesão. O déficit observado logo após a lesão dever-se-ia à associação dos sintomas devidos à destruição tissular com aqueles devidos a diásguise. Entretanto, esta desapareceria, voltando ao normal o funcionamento das regiões deprimidas. É interessante para explicar a evolução temporal do quadro clínico que sucede às transecções medulares (choque espinhal).

Sharpless e Goldberger (1912) afirmaram tratar-se do fenômeno conhecido como hipersensibilidade de denervação; órgãos efetadores ligados ao sistema nervoso autônomo quando denervados tornam-se menos específicos e mais sensíveis aos neurotransmissores e outros agentes químicos, após uma fase inicial de depressão funcional.

Doutrina de Substitucionismo (equipotencialidade): essa teoria originou-se de Munk e Lashley (1944), propõe que após a lesão outras regiões do Sistema Nervoso assumem a função atingida, “substituindo” a região destruída, onde o fator mais importante que determinaria a evolução temporal dos déficits resultantes de lesões seria “a quantidade” de tecido atingido.

Reorganização Hodológica: defendida por Cajal (1928), com novos estudos de Lin e Chamber (1943); propõe haver uma reorganização estrutural após lesões destrutivas devido à identificação de potenciais pré-sinápticos de maior amplitude, a ocorrência de brotamento colateral das fibras do Sistema Nervoso, não sendo os axônios lesados que “regeneram” e sim os poupados pela lesão, aumentando ou reorientando o telodendro de modo a ocupar o espaço terminal vago da lesão. Em alguns casos demonstrou-se que os axônios lesados são capazes de restabelecer a inervação de uma estrutura denervada, desde que esta se localize nas proximidades da lesão. No entanto, em nenhuma dessas ocasiões pôde-se demonstrar a funcionalidade das novas conexões formadas. Só em 1978 (Schneider) ocorreu evidência de que a reorganização hodológica de um cérebro lesado tinha conseqüências funcionais, ainda que mal adaptativas. Neste período surgiu uma visão geral acerca de quais mecanismos e fatores influiriam sobre a população de axônios em crescimento, possibilitando o estabelecimento de uma via neural.

Várias sugestões foram propostas, incluindo a orientação das fibras em crescimento segundo as linhas de força de campos elétricos, ou segundo as linhas de tensão mecânica provenientes do crescimento e dobraduras do tecido nervoso, ou ainda segundo gradientes químicos de substâncias capazes de “atrair” os cones de crescimento dos axônios. O mais provável é que todas desempenham uma parte da função de orientar os axônios em crescimento em direção a seus alvos.

Posteriormente, surge a pergunta sobre como se estabelecem precisas relações topográficas entre a população pré-sináptica e os respectivos alvos pós-sinápticos. Neste caso, a postulação de alguns fatores que operam nesta construção do acoplamento deve-se a evidências obtidas de sistemas plásticos, como a competição pelos sítios pós-sinápticos, onde as duas populações de axônios em crescimento estabelecem interações competitivas pela “conquista” do espaço terminal disponível em que cada axônio possui um volume de arborização pré-terminal. Quando uma parte dessa arborização é destruída, a perda é compensada por brotamentos que ocorrem em outros pontos do axônio. Há fatores mecânicos, pelos quais a disposição terminal dos axônios em crescimento pode ser desorganizada por distúrbios mecânicos do tecido-alvo.

Fica claro o pressuposto de que os fenômenos plásticos decorrentes da lesão podem ser utilizados para explicar aqueles que ocorrem durante o desenvolvimento ontogenético normal. Através de estudos recentes dos mecanismos básicos da reorganização, sabemos que com a plasticidade neural podemos restabelecer a função da parte perdida e/ou injuriada, sendo os processos microscópicos que tomam parte da plasticidade neural: a) inibição prioritária das conexões imediatamente após a lesão; b) *sprouting* local, tanto de axônios comprometidos quanto de axônios vizinhos, o que leva à formação de novas sinapses corretas e incorretas. Este “mecanismo de reparação” ou “brotamento de axônios” ocorre principalmente nos nervos sensitivo-motores.

Estudos recentes mostram uma rápida regeneração da parte periférica do Sistema Nervoso. Existe, após uma lesão, uma degeneração momentânea do coto distal do nervo, cujo contato com o corpo celular foi interrompido, enquanto a bainha de mielina nas redondezas e o envoltório do nervo permanecem conservados. Do coto proximal, que ainda está ligado ao corpo celular, vários prolongamentos delgados brotam e crescem para dentro da bainha de mielina, ocupando-a como um canal guia, para que possam encontrar novamente seu local final no músculo ou em órgão dos sentidos.

No caso de o nervo não ter sido totalmente comprimido ou distendido, o crescimento dos axônios ocorre ao longo das bainhas corretas de mielina. No caso de secção total do nervo, pode ocorrer um crescimento de axônios através de bainhas incorretas de mielina e, dessa forma, esses axônios podem encontrar alguns órgãos-alvo indesejados. O processo acima descrito é observado na periferia. Já na área central, em diferentes estruturas corticais e sub-corticais, observa-se que o crescimento de células lesadas, bem como a sua regeneração, não ocorre tão

facilmente quando se trata de longas distâncias.

Na parte central do Sistema Nervoso, estruturas de direcionamento (bainha de mielina) são organizadas de maneira complexa e heterogênea, o que poderia levar, em distâncias muito grandes, a um erro de contato. Aqui também se observa tanto *sprouting* das células lesadas quanto das não-lesadas, mormente nas vizinhanças da lesão, o que significa que tanto os neurônios intactos do sistema funcional afetado quanto neurônios de outros sistemas estão envolvidos nesse processo. No núcleo rubro, fibras oriundas do córtex cerebral e do cerebelo fazem conexões. Após uma lesão periférica, constata-se que a estimulação da região cortical vinculada a essa periferia não consegue mais desencadear reações musculares. Decorridas, entretanto, algumas horas após a lesão, observam-se novamente reações motoras pós-estimulação da referida área cortical. Conclui-se que o córtex, que ficara sem função após a lesão, tenta, horas depois, ocupar-se do controle da musculatura vizinha.

FATORES NEUROTRÓFICOS

Os contatos entre axônios e seus órgãos-alvo são de crucial importância para a proliferação, migração, diferenciação, formação, estabelecimento e manutenção das conexões neurais. Ainda que se saiba que os programas genéticos possam direcionar os processos de desenvolvimento do Sistema Nervoso, deve ser lembrado que as interações com o meio, mesmo no período embrionário, resultam em mudanças nas estruturas nervosas centrais, e que a falta de certas interações podem alterar padrões normais de desenvolvimento.

Determinadas substâncias químicas produzidas pelos tecidos têm a capacidade de promover a divisão celular durante o desenvolvimento enquanto outras são essenciais para a sobrevivência de células nervosas (fatores neurotróficos = alimento), participando das interações entre os neurônios e seus alvos.

Hamburger e Rita Levi-Montalcini (1960) demonstraram que a morte de células nervosas é um fenômeno natural durante o desenvolvimento do Sistema Nervoso, pois durante a formação deste há, inicialmente, uma produção excessiva de células nervosas que, gradativamente, começam a morrer; esta fase de morte neuronal coincide com a época em que os axônios começam a estabelecer contato com seus próprios órgãos-alvo. Sabe-se hoje que este processo de "superprodução" neuronal, seguido de morte celular, ocorre em todas as regiões do Sistema Nervoso Central e periférico, tendo sido esta denominada de morte neuronal natural.

Em colaboração com o bioquímico Seymor, Levi-Montalcini (1960) iniciou a purificação da substância química responsável pelo crescimento axonal, que passou a ser denominada Fator de Crescimento Nervoso. Três papéis importantes são considerados em relação ao FCN: 1º) sobrevivência neuronal, 2º) extensão de prolongamentos, 3º) diferenciação de neurônios.

O mecanismo básico de ação do FCN é ser produzido por células-alvo, ligando-se a receptores dos terminais axonais sendo internalizado e transportado até o corpo celular, onde participa da ativação metabólica neuronal. Essa ação é importante tanto na renovação das estruturas celulares como na sobrevivência celular, e em fenômenos plásticos. Evidentemente, a interrupção do transporte retrógrado desse fator bloqueia seu efeito, resultando na morte de neurônios dele dependentes.

Em 1989, Leibrock e colaboradores descobriram um novo fator neurotrófico a partir de extratos cerebrais, denominado Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (FNDC). Nota-se que FNDC tem seus neurônios responsivos projetando-se para o Sistema Nervoso Central, enquanto aqueles responsivos ao FCN se projetam para a periferia. O FNDC é produzido, no Sistema Nervoso Central, por células da glia e por neurônios, contrastando com o FCN que, na periferia, é produzido, em condições fisiológicas, somente por células-alvo, e por células de Schwann, após trauma de nervos. A partir dos anos 90, outros fatores foram descobertos, com a "Neurotrofina 3" (NT-3) e o "Fator de Crescimento de Fibroblastos" (FGF-Fibroblast Growth Factor).

Após estes estudos sempre surge a pergunta: Por que esses fenômenos regenerativos do Sistema Nervoso Central, ocorridos em experimentos com animais, não são observados na prática clínica, no tratamento de doenças degenerativas ou traumáticas, tanto do Sistema Nervoso Periférico como do Sistema Nervoso Central?

Quando ocorre lesão no tecido nervoso, quer seja traumática ou vascular, há morte imediata dos neurônios ali localizados. Aproximadamente quatro dias após o trauma, ocorre extensão da área primária de lesão, e neurônios localizados periféricamente relacionados com esta área lesada também degeneram. No local da lesão há intensa proliferação de células da glia (reativa), que formam um bloqueio que dificulta o crescimento dos axônios em regeneração em direção aos seus alvos originais. As fibras que permanecem intactas apresentam um brotamento compensatório e ocupam os territórios sinápticos vagos, onde as fibras que não atingem seus alvos antigos acabam degenerando ou formando conexões não vistas antes da lesão. Portanto, quando comparamos os dados do desenvolvimento do Sistema Nervoso Central com dados obtidos após o trauma, observamos uma seqüência semelhante, cuja prioridade é isolar a área lesada com a formação de uma membrana pioglia, completando-se a invasão de vasos no tecido nervoso. Ocorre a formação de uma barreira hemato-encefálica e hemato-liquória, para isolar o parênquima nervoso do resto do sistema vascular. Após a formação dessas duas barreiras, os neurônios migram para seus lugares definitivos, devido a fatores tróficos e, por último, há neoformação de sinapses (sinaptogênese).

É evidente que vários pesquisadores e empresas de biotecnologia continuam suas pesquisas sobre fatores tróficos para ofertar ao Sistema Nervoso condições para uma reorganização e retomada das funções perdidas ou prejudicadas. Contudo, já podemos concluir que aquele conceito de "sistema nervoso estagnado e imutável" muda, dá lugar à idéia de um neuro-universo cada vez mais responsivo,

dinâmico e plástico.

BIBLIOGRAFIA

ANNUNCIATO, N. F. (1994). O processo plástico do sistema nervoso, Publicação Temas Sobre o desenvolvimento. V.3, n. 17, p. 4-12.

_____. (1995). Participação dos fatores neurotróficos na regeneração do Sistema nervoso. V.4, n. 23, p. 30-38.

CAJAL, S. R., (1928). Degeneration and Regeneration of the Nervous System. Oxford University Press, p. 414-464.

CANNON, W. B., (1912). Peristalsis, Segmentation, and the Myenteric Reflex, vol. XXX, pp. 114-128.

CHAMBERS, Wm & LIN., (1943). Visceral and Rage Responses Elicited by Electrical Stimulation. Anat. Rec., vol. XXXV, p. 330.

HAMBURGER E LEVI-MONTALCINI, Rita, (1960). Fator de Crescimento Nervoso. Fisiology Endócrina Clínica, Editora Interlivros, Rio de Janeiro.

JACKSON, J. Hughlings. (1950). Teoria da Representação Hierárquica. Ciência Hoje. V.10.

KENNARD, M. A. (1944). The Precentral Motor Cortex, Ed. by P. C. Bucy, University of Illinois Press, Urbana.

LASHLEY & MUNK. (1944). Studies of Cerebral Function in Learning. Comp. Neurology, vol. XXIX, p. 431-462.

MONAKOW, C. Von. (1913). Zur Kenntnis der Grosshirnanteile. Neurology Center, S. 331.

SILVA, C. F. da (1993). Tubos sintéticos para a regeneração de nervos. Ciência Hoje. V.16, p. 85-86.

SILVA, C. F. da; LIMA, G. M. C. A. & TREZENA, A. G. (1990). Local administration of interleukin- 1 increases sensory neuron regeneration "in vivo". Braz. J. Médica. Biologia. Res. V.23, p. 981 - 984.