

UNIVERSIDADE TIRADENTES
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

Danyclely Milene Santos Carvalho
Edcléia de Santana de Araújo

**INFLUÊNCIA DA NEUROTRANSMISSÃO NA HIPERTONIA
ELÁSTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Aracaju
2020

DANYCLEY MILENE SANTOS CARVALHO
EDCLÉIA DE SANTANA DE ARAÚJO

INFLUÊNCIA DA NEUROTRANSMISSÃO NA HIPERTONIA ELÁSTICA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Tiradentes
como um dos pré-requisitos para obtenção
do grau de Bacharel em Fisioterapia.

ORIENTADOR(A):

Edna Aragão Farias Cândido

Aracaju

2020

INFLUÊNCIA DA NEUROTRANSMISSÃO NA HIPERTONIA ELÁSTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Danyclely Milene Santos Carvalho; Edcléia de Santana de Araújo.

RESUMO

Tônus muscular é o estado involuntário de contração natural dos músculos corporais, ele é mantido através de impulsos provenientes da medula espinhal. A causa principal de alteração no tônus é um desequilíbrio dos neurônios motores alfa e gama, que podem resultar em hipertonia elástica, definida como uma disfunção motora caracterizada por um aumento nos reflexos tônicos de estiramento. A atualização da literatura sobre os mecanismos fisiopatológicos é necessária para maior compreensão referente ao quadro clínico dos indivíduos com hipertonia elástica. Assim, este estudo tem como objetivo identificar e descrever a influência dos neurotransmissores na hipertonia elástica. Trata-se de uma revisão integrativa por meio de análise da literatura a respeito da neurotransmissão e hipertonia elástica, o levantamento bibliográfico foi realizado no período de setembro a outubro de 2020, os descritores buscados foram “*Injury central*” ou “*Brain injury*”, intercalados pelo operador booleano “*and*”: *serotonin*; *glutamate*; *GABA*; *glicina*; *calcium channels type L*, nas bases de dados indexadas: *PubMed*, *Science Direct*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* e *Scopus*. Foram incluídos artigos completos à disposição eletronicamente de forma gratuita, disponíveis no idioma inglês, publicados entre 1985 e 2020. Os estudos selecionados foram divididos em 5 categorias: serotonina, glutamato, GABA, glicina e canais de cálcio tipo L. Os resultados constatam que há aumento no transporte de serotonina e redução da quantidade de receptores na medula espinhal em grupos hipertônicos, bem como ocorre uma redução significativa na captação de alta afinidade de [3H] glutamato quando aplicada a Rizotomia Dorsal Bilateral; a inibição tônica GABAérgica influencia a recuperação da função locomotora após a lesão medular; a glicina possui efeitos neuroprotetores capazes de aumentar a pontuação neurológica ; os canais de cálcio tipo L são importantes para a excitabilidade associada à transmissão sináptica e ativação de vias de sinalização *downstream*.

Descritores: Hipertonia elástica; lesão medular; neurotransmissores; canais de cálcio tipo L.

INFLUÊNCIA DE NEUROTRANSMISSORES NA HIPERTONIA ELÁSTICA

Danyclely Milene Santos Carvalho; Edcléia de Santana de Araújo.

ABSTRACT

Muscle tone is the involuntary state of natural contraction of body muscles, it is maintained through impulses from the spinal cord. The main cause of alteration in tone is an imbalance of alpha and gamma motor neurons, which can result in elastic hypertonia, defined as a motor dysfunction characterized by an increase in tonic stretching reflexes. Updating the literature on pathophysiological mechanisms is necessary to better understand the clinical picture of requirements with elastic hypertonia. Thus, this study aims to identify and present an influence of neurotransmitters on elastic hypertonia. It is an integrative review through analysis of the literature regarding neurotransmission and elastic hypertonia, the bibliographic survey was carried out from September to October 2020, the descriptors sought were "Central injury" or "Brain injury", interspersed by the Boolean operator "e": serotonin; glutamate; GABA; glycine; type L calcium channels in the indexed databases: PubMed, Science Direct, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Scopus. Complete articles were electronically available free of charge, available in the English language, published between 1985 and 2020. The selected studies were divided into 5 categories: serotonin, glutamate, GABA, glycine and type L calcium channels. The results show that there are increased serotonin transport and reduced amount of spinal cord receptors in hypertonic groups, as well as reduced reduction in [3H] glutamate high affinity uptake when Bilateral Dorsal Rhizotomy is applied; tonic GABAergic inhibition influences the recovery of locomotor function after spinal cord injury; glycine has neuroprotective effects capable of increasing neurological scores; type L calcium channels are important for the excitability associated with synaptic transmission and activation of downstream signaling pathways.

Keywords: Elastic hypertonia; spinal cord injury; neurotransmitters; type L calcium channels.

1 INTRODUÇÃO

Os músculos são órgãos formados por fibras que possuem a capacidade de se contrair e se alongar, realizam movimentos voluntários e involuntários. É de grande importância ressaltar sobre os aspectos dos músculos, dentre eles o tônus muscular que é caracterizado pela resistência do músculo a alongamentos passivos. Os distúrbios do tônus muscular muitas vezes estão associados às lesões do sistema motor, especialmente aquelas que interferem nas vias motoras descendentes. Uma vez que a intensidade dos reflexos de estiramento é controlada por centros encefálicos superiores, esses distúrbios podem levar a uma hipertonia espástica, também conhecida como hipertonia elástica (KANDEL *et al.*, 2013; SHUMWAY-COOK *et al.*, 2010).

A hipertonia elástica é definida como uma “disfunção motora caracterizada por um aumento nos reflexos tônicos de estiramento (tônus muscular) dependentes da velocidade com espasmos tendíneos, resultante da hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento, e é um dos componentes da síndrome do neurônio motor superior” (EVANS *et al.*, 2017).

As fibras musculares esqueléticas são inervadas por motoneurônios, cujos corpos celulares estão localizados dentro do Sistema Nervoso Central (SNC). Do corpo de cada neurônio ramificam-se prolongamentos que transmitem os impulsos nervosos químicos, os neurotransmissores, estes podem ser classificados em três categorias: (1) monoaminas como a acetilcolina, a serotonina e a histamina; (2) catecolaminas como a dopamina, a adrenalina e a noradrenalina; e (3) aminoácidos como o glutamato, o Ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina (GUYTON *et al.*, 2016; BARRET, 2019).

Serotonina (5-Hidroxitriptamina – 5-HT) exerce o seu efeito tanto a nível do SNC como do Sistema Nervoso Periférico (SNP); está presente no plexo mioentérico e nas células enterocromafins do trato gastrointestinal, nas plaquetas, no SNC e na retina. Através do SNC, a serotonina controla o estado de alerta, o ciclo do sono, o humor e o modo como o cérebro processa informações sensoriais e as emoções (PURVES *et al.*, 2001; MOHAMMAD-ZADEH *et al.*, 2008).

Os aminoácidos estão entre os mais abundantes de todos os neurotransmissores presentes no SNC, com destaque para o glutamato e o GABA, utilizados como neurotransmissores primários pela maioria dos neurônios no cérebro dos mamíferos. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e estima-se que mais de metade das sinapses do cérebro liberam este neurotransmissor. Ele está envolvido nos processos de

plasticidade sináptica e em funções neuronais como a aprendizagem e a memória. Concentrações extracelulares de glutamato com consequente aumento dos níveis de Ca^{2+} intracelular são tóxicas para os neurónios. Isto acontece devido à ativação de receptores específicos de glutamato de forma aguda ou crônica, causando a morte dos neurónios (DANBOLT, 2001; PURVES *et al.*, 2001; BLEICH *et al.*, 2003; BOWERY E SMART, 2006; WILLARD; KOOCHKEKPOUR, 2013).

O GABA é armazenado em vesículas sinápticas e é liberado de uma maneira dependente de Ca^{2+} após a despolarização da membrana pré-sináptica. A molécula de glicose é o principal precursor do GABA. O primeiro passo para a formação do GABA é a transaminação do α -cetoglutarato, formado pelo metabolismo da glicose no ciclo de Krebs, pela α -oxoglutarato transaminase (GABA-T), isto fará o glutamato. O ácido glutâmico descarboxilase (GAD) atua sobre o glutamato, catalisando a descarboxilação do mesmo, para formar o GABA (OLSEN, 2006).

O receptor para GABA foi classificado nos tipos $GABA_A$ e $GABA_B$. O receptor $GABA_A$ consiste em várias subunidades e forma um canal iônico dependente de GABA, que é acoplado ao receptor de benzodiazepina. Por outro lado, a ativação de receptores $GABA_B$ inibe a atividade da adenilil ciclase e do turnover do fosfatidilinositol por meio de proteínas de ligação à guanosina trifosfato ativa (GTP) inibitórias. O aumento na condutância do íon Cl^- observado após a ativação dos receptores $GABA_A$ resulta em uma hiperpolarização localizada da membrana neuronal e, portanto, leva a um aumento do "limiar" necessário para os neurotransmissores excitatórios despolarizarem a membrana para gerar um potencial de ação (BOWERY E SMART, 2006).

Do ponto de vista fisiológico, a glicina atua como mediadora inibitória de neurotransmissão, que é essencial em respostas por reflexo, controle motor voluntário e processamento de sinais sensoriais no sistema nervoso central de mamíferos. A glicina possui propriedades similares às do ácido glutâmico e do GABA no que toca à inibição de sinais neurotransmissores do sistema nervoso (RAJENDRA, S. *et al.*, 1997).

O GABA e a glicina são indiscutivelmente os neurotransmissores inibitórios mais importantes no cérebro e tronco cerebral/medula espinhal, respectivamente. Existem muitos paralelos entre o desenvolvimento do campo do receptor de glicina e o dos receptores GABA. No entanto, um ponto de divergência é que, até o momento, o receptor de glicina é um membro incomum da família de canais de íons controlados por ligante de alça Cys por não ter nenhuma

contraparte de receptor de glicina nas famílias de receptores metabotrópicos. Assim, toda a sinalização via glicina prossegue via receptor ionotrópico e, claro, via sua outra atividade principal como coagonista no receptor NMDA. Curiosamente, no entanto, dada a falta de qualquer ligação direta às vias de sinal acopladas à proteína G, os receptores de glicina podem ser modulados pelas subunidades $\beta\gamma$ da proteína G, que aumentam a potência da glicina e aumentam a duração das correntes sinápticas glicinérgicas (YEVENES *et al.*, 2003; BOWERY E SMART, 2006).

A contração muscular depende da disponibilidade de íons Ca^{2+} , e o músculo se relaxa quando o teor desse íon se reduz no sarcoplasma. O retículo sarcoplasmático (RS) armazena e regula o fluxo de íons Ca^{2+} . Há pelo menos seis tipos de canais voltagem-dependente encontrados em vários tecidos: L, N, P, Q, R e T. O canal para cálcio tipo-L (“Large conductance”) foi denominado assim por possuir alta condutância (25 pS), abertura do canal com longa duração e ativação em voltagens mais positivas. O canal de cálcio tipo L é composto de várias subunidades, incluindo alfa1, alfa2, beta, delta e gama (YU *et al.*, 2005; CARNEIRO E JUNQUEIRA, 2013; GUYTON *et al.*, 2016).

A Lesão Medular (LM) é uma condição de insuficiência parcial ou total do funcionamento da medula espinhal, decorrente da interrupção dos tratos nervosos motor e sensorial deste órgão, podendo levar a alterações nas funções motoras e déficits sensitivos, superficial e profundo nos segmentos corporais localizados abaixo do nível da lesão, além de alterações viscerais, autonômicas, disfunções vasomotoras, esfíncterianas, sexuais e tróficas. As manifestações clínicas dependerão do nível e grau da lesão. Em relação ao grau, as lesões podem ser classificadas como completas e não completas. Nas lesões completas existe perda sensitiva e paralisia motora total abaixo do nível da lesão devido à interrupção completa dos tratos nervosos. Em uma lesão incompleta estão preservados grupos musculares e áreas sensitivas que não foram afetados (MANCUSI-FARO, 2003; PREDETTI E EARLY, 2005; FECHIO *et al.*, 2009).

Tendo em vista a importância do aprendizado sobre hipertonia elástica, definiu-se pertinente a realização de um estudo para constatar a influência de canais de cálcio tipo L e neurotransmissores GABA, glicina, glutamato e serotonina para a atividade muscular. Assim, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão integrando informações sobre a influência dos neurotransmissores na hipertonia elástica.

2 METODOLOGIA

O estudo é do tipo revisão integrativa realizado por meio de análise e inserção da literatura a respeito da fisiopatologia do SNC envolvida na hipertonia elástica, que estabeleceu o seguinte questionamento norteador: Quais as alterações que envolvem a neurotransmissão da fisiopatologia da hipertonia elástica causadora de espasticidade? O levantamento bibliográfico foi realizado em setembro e outubro/2020, por meio das bases de dados indexadas: *PubMed*, *Science Direct*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Scopus, utilizando os descritores “*Injury central*” ou “*Brain injury*”, intercalados pelo operador booleano “*and*”: *serotonin; glutamate; GABA; glicina; calcium channels type L*.

Foram incluídos artigos completos à disposição eletronicamente de forma gratuita, publicados na literatura inglesa, entre 1985 e 2020. Após a seleção dos artigos através da leitura do título, resumo e publicação na íntegra, foram excluídos os estudos que não tinham correlação com o objetivo proposto, bem como estudos de revisão e/ou editoriais.

Para análise dos dados, foram extraídas informações que permitiram caracterizar os artigos em relação ao tipo de estudo, medidas de desfecho e efeitos obtidos relacionados aos neurotransmissores. Posteriormente, essas informações foram analisadas e os conteúdos similares foram agrupados em categorias.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa no banco de dados gerou 6387 resultados. Após a remoção das duplicatas, restaram 6370 artigos selecionados por título e resumo. Destes, 12 artigos foram descartados por falta de acesso na íntegra e foram 6345 descartados após verificar que o texto completo estava fora do assunto desejado. Sendo assim restaram 13 artigos selecionados para a pesquisa.

Na figura 1, a apresentação do fluxograma da busca realizada nas bases de dados.

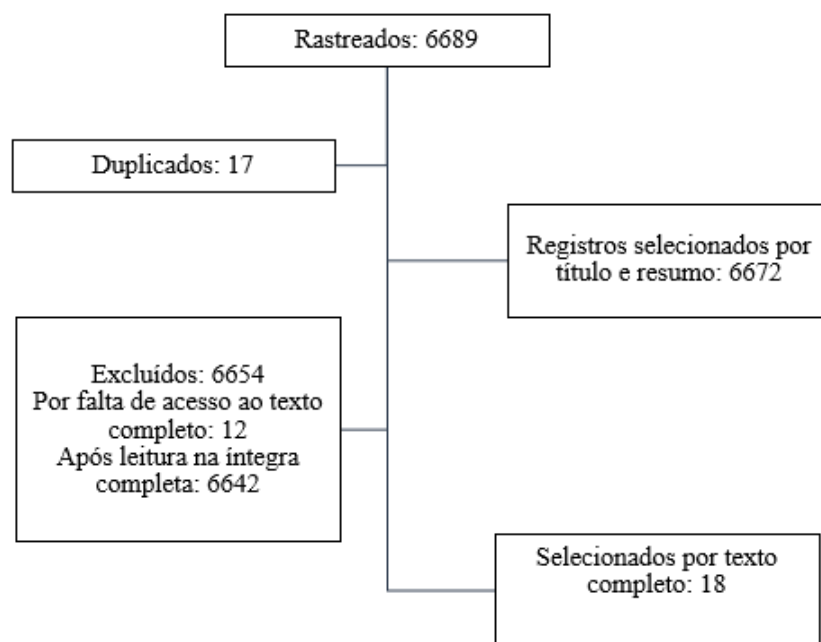


Figura 1: fluxograma do levantamento dos artigos de acordo com os descritores nas bases de dados indexadas.

Tabela 1: Apresentação do levantamento dos artigos referentes às alterações que envolvem a fisiopatologia da neurotransmissão na hipertonia elástica causadora de espasticidade publicados entre 1985 e 2020.

AUTOR	ARTIGO	OBJETIVO	RESULTADO
SEROTONINA			
HARVEY <i>et al.</i> (2006)	A ativação do receptor 5-HT ₂ facilita uma corrente de sódio persistente e disparo repetitivo em motoneurônios espinhais de ratos com e sem lesão medular crônica	Examinar a modulação de correntes internas persistentes pela serotonina (5HT) em motoneurônios espinhais de ratos normais e crônicos da coluna vertebral.	Identificado que após lesão medular crônica, 5-HT aumenta os PICs total em motoneurônios, sendo estes muito maiores do que imediatamente após a lesão.
LI <i>et al.</i> (2006)	A serotonina facilita uma corrente de cálcio persistente em motoneurônios de ratos com e sem lesão crônica da medula espinhal	Identificar a influência da serotonina na capacidade de ativar platôs em motoneurônios normais.	Nota-se que os motoneurônios recuperam a capacidade de espontaneidade e exibiram grandes PICs de Na e Ca e platôs ao longo dos meses após a lesão.

5-HT – Serotonina; PICs - Correntes Internas Persistentes; Na - Nimodipina; Ca – Cálcio.

AUTOR	ARTIGO	OBJETIVO	RESULTADO
CHOPEK <i>et al.</i> (2014)	Expressão do receptor da serotonina e do gene KCC2 em motoneurônios flexores e extensores lombares pós-transecção com e sem ciclagem passiva	Examinar a expressão do gene motoneuronal de receptores 5-HT, KCC2, e mGluR1 em 3 meses após uma transecção completa da medula espinhal torácica, com e sem a inclusão de ciclagem passiva diária.	O ciclo passivo influenciou os motoneurônios extensores, mas não os flexores dos ratos seccionados na coluna vertebral, resultando em uma regulação positiva da expressão do gene 5-HT (R) e KCC2.
DROBYSHEVSKY <i>et al.</i> (2015)	Aumento de neurotransmissores de monoamina espinhais após hipoxemia isquêmica pré natal em modelo de paralisia cerebral de coelho	Investigar a fisiopatologia da paralisia cerebral desde mudanças funcionais e estruturais no cérebro do coelho e medula espinhal.	A serotonina aumentada na medula espinhal pode contribuir para a hipertonia muscular em recém nascidos.
LANGUREN <i>et al.</i> (2015)	A recuperação sensorio-motora da lesão cortical é acompanhada por mudanças nos níveis de norepinefrina e serotonina no giro denteado e ponte	Determinar o teor de NE e 5-HT na ponte giro denteado do hipocampo, bem como déficit motor e atividade espontânea em ratos após 3, 10 e 20 dias de injeção de ferro cortical.	Os resultados sugerem que a serotonina é um importante neurotransmissor na recuperação funcional do sistema nervoso central.
TSUDA <i>et al.</i> (2020)	Níveis monoaminérgicos alterados, espasticidade e deficiência de equilíbrio após lesão cerebral traumática induzida por explosão repetitiva em ratos.	Determinar se bTBI leve e repetitivo resulta em espasticidade/déficits de equilíbrios e se estes estão correlacionados com níveis alterados de norepinefrina, dopamina e serotonina nas regiões do cérebro relacionadas com o sistema motor.	Os resultados demonstram que a desregulação leve e repetitiva induzida por bTBI das entradas monoaminérgicas no sistema motor central pode contribuir para a espasticidade e deficiência de equilíbrio, e que a norepinefrina estava aumentada no lócus coeruleus e diminuída nos núcleos vestibulares, assim como a dopamina estava diminuída nos núcleos vestibulares, no entanto a serotonina aumentou no córtex motor e na medula espinhal lombar.

GLUTAMATO

MCBRIDE <i>et al.</i> (1988)	Efeitos do tratamento de rizotomia bilateral dorsal em Sistemas transmissores na medula espinhal de cães normais e espásticos	Determinar se o tratamento com DBR de cães normais reduziu a alta captação de afinidade de glutamato. Identificar os efeitos do tratamento com DBR em cães espásticos nos sistemas transmissores da medula espinhal.	Houve uma maior captação de [3H] glutamato no grupo espástico mais DBR do que no grupo DBR sozinho. O tratamento com DBR dos cães espásticos reduziu de forma significativa a captação de alta afinidade de [3H] glutamato em comparação com o grupo controle.
------------------------------	---	--	--

DBR - Rizotomia Dorsal Bilateral; KCC2 - Cotransportador de Cloreto de Potássio; mGluR1 - Metabotrópico; 5-HT R - Receptores de Serotonina; NE – Norepinefrina; bTBI - Lesão Cerebral Traumática Induzido por Explosão.

AUTOR	ARTIGO	OBJETIVO	RESULTADO
BEWICK <i>et al.</i> (2015)	Vesículas semelhantes a sinápticos e canais de transdução de candidatos em terminais mecanossensoriais	Descrever a caracterização das propriedades e significado funcional das vesículas sinápticas em conjunto com habilidades complementares.	Descoberto que o glutamato é necessário para manter a sensibilidade ao estiramento das terminações do fuso e que ativa uma forma altamente incomum de receptor de glutamato ligado à ativação da fosfolipase D.
GABA			
LORENZO; KRNJEVIĆ (2010)	GABA e distúrbios do movimento	Identificar a influência do GABA na função motora	Os neurônios gabaérgicos são cruciais para a manutenção de um bom equilíbrio entre a excitação e a inibição e que os espasmos causados por hiperreflexia espinal, podem ser evitados pelo agonista seletivo do GABA _B , Baclofen
SVENSSON <i>et al.</i> (2013)	Modulação alterada de gaba e somatostatina de feedback proprioceptivo após lesão da medula espinal em lampreia	Evidenciar mudanças nos efeitos neuromoduladores abaixo dos locais das lesões, comparando os efeitos do GABA e da somatostatina nas respostas proprioceptivas nas medulas espinhais lesadas e não lesadas.	O GABA aplicado externamente reduziu de forma significativa as respostas evocadas por flexão em animais não lesionados. Em animais lesionados, as respostas foram mais fortes e alguns dos efeitos do GABA foram reduzidos. No entanto, o bloqueio do GABA endógeno com bicuculina potencializou as respostas em animais lesionados.
ROMANUS-SANJURJO <i>et al.</i> (2017)	Recuperação anatômica do sistema GABAérgico após lesão medular completa em lampreias	Quantificar as alterações no número de neurônios GABAérgicos e na inervação da medula espinal; e as alterações na expressão das subunidades b1 e b2 do receptor do GABA _B na medula espinal da lampreia marinha após LME.	Identificada uma diminuição significativa no número de células e fibras GABAimunorreativos 1 hora após a lesão, posteriormente ocorre uma recuperação completa dos neurônios GABAérgicos e uma diminuição na expressão dos receptores de GABA _B quando a recuperação funcional é alcançada.
GLICINA			
LU, <i>et al.</i> (2012)	A glicina atenua a lesão de isquemia/reperfusão cerebral ao inibir a apoptose neuronal em camundongos	Demonstrar como a glicina pode atenuar o infarto cerebral induzido por isquemia / reperfusão (I / R)	Constatado que a glicina pode bloquear as vias apoptóticas extrínsecas e intrínsecas para as quais o GlyR pode ser necessário, e que seu efeito contra a lesão induzida pela privação de oxigênio e glicose ocorre em células SH-SY5Y, uma vez que foi significativamente atenuada pelo knockdown do GlyR α1 com transfecção de siRNA.

GlyR - Receptores de Glicina; siRNA - Pequeno RNA de interferência; LME - Lesão da Medula Espinal.

AUTOR	ARTIGO	OBJETIVO	RESULTADO
SADLAOUDA <i>et al.</i> (2020)	A alteração da expressão do receptor glicinérgico em motoneurônios espinhais lombares está envolvida nos mecanismos subjacentes à espasticidade após lesão da medula espinhal	Identificar o curso do tempo da expressão de GABA _A R e GlyR na membrana dos motoneurônios anteriores (MNs) gastrocnêmio e tibial.	Identificado que a expressão de GlyR diminuiu em TA e GS MNs, conforme comprovado por análise quantitativa, mostrando diminuição significativa na intensidade de fluorescência da membrana em comparação com os controles. Na fase crônica pós-lesão tardia, os níveis de expressão de GlyR foram significativamente mais baixos do que nos controles, em TA e GS MNs.
CANAIS DE CÁLCIO TIPO L			
AGRAWA <i>et al.</i> (2000)	Papel dos canais de cálcio dos tipos L e N na patofisiologia de Lesão da medula espinhal traumática	Examinar o papel dos canais de Ca ²⁺ dependentes de voltagem na mediação de anormalidades de condução axonal pós-traumática em um modelo <i>in vitro</i> de lesão compressiva em um segmento isolado da coluna dorsal da medula espinhal.	Os dados demonstram que canais de Ca ²⁺ em um trauma posterior da medula podem representar um ponto terapêutico neuroprotetor, sendo capaz de desencadear respostas potenciais em alterações funcionais e ultraestruturais em axônios.
BRAND-SCHIEBER e WERNER (2004)	Bloqueadores dos canais de cálcio melhoram a doença em um modelo de camundongo com esclerose múltipla	Identificar se aumentar o influxo de cálcio extracelular através dos VGCC contribui com o comprometimento neurológico e resultado patológico em EAE.	Foi observado que canais de cálcio do tipo L bloqueados tem um papel significativo no dano tecidual e no desenvolvimento de condições inflamatórias em deficiência neurológica desmielinizantes, como encefalite autoimune experimental.
VEREYKEN <i>et al.</i> (2007)	A interleucina-6 crônica altera o nível de proteínas sinápticas no hipocampo em cultura e <i>in vivo</i>	Investigar as alterações de níveis de proteínas sinápticas a partir da investigação das propriedades de neurônios do hipocampo.	Os canais de Ca ²⁺ do tipo L contribuem para os sinais de Ca ²⁺ importantes para a excitabilidade associada à transmissão sináptica e ativação de vias de sinalização a jusante.
ENES <i>et al.</i> (2010)	A atividade elétrica suprime o crescimento do axônio através dos canais Cav 1.2 em neurônios sensoriais primários adultos	Investigar se a atividade elétrica pode suprimir o crescimento de axônios em neurônios sensoriais no estágio adulto e impedir sua regeneração.	O estudo mostra que os níveis intracelulares de Ca ²⁺ são alterados após uma lesão periférica, levando a um sinal de Ca ²⁺ menor na despolarização; e que a atividade elétrica inibe o crescimento dos axônios por meio da ativação dos canais do tipo L.

EAE - Encefalite Autoimune Experimental; GS- Gastrocnêmio; GABA_AR - Receptor GABA; MNs - Motoneurônios; TA - Tibial Anterior; VGCC - Canais de Cálcio Dependentes de Voltagem.

AUTOR	ARTIGO	OBJETIVO	RESULTADO
ALLES <i>et al.</i> (2018)	A lesão do nervo periférico aumenta contribuição dos canais de cálcio do tipo L à transmissão sináptica na lâmina espinhal II: Papel das subunidades $\alpha 2\delta - 1$	Identificar a importância das subunidades $\alpha 2\delta - 1$ na transmissão sináptica quando relacionadas aos canais de cálcio do tipo L.	Os canais do tipo L mostram uma contribuição elevada para a transmissão sináptica no corno dorsal da substância gelatinosa após lesão de nervo periférico.

Ca²⁺ - Cálcio; $\alpha 2\delta$ - Alfa-2-Delta.

Segundo a tabela 1, os artigos apresentados foram classificados de acordo com o neurotransmissor ou canal iônico. Onde surgiram cinco categorias para discussão: serotonina, glutamato, GABA, glicina e canais de cálcio tipo L.

3.1 SEROTONINA

De acordo com Languren *et al.* (2015), a serotonina é um importante neurotransmissor na recuperação funcional do sistema nervoso central em indivíduos que sofreram Acidente Vascular Encefálico, desta forma possui considerável papel na recuperação pós lesão como terapia favorável.

Tsuda *et al.* (2020) detectaram que após a lesão, a ativação de unidades motoras progressivamente mais rápidas pode ter contribuído para a diminuição da rigidez/eletromiografia, também identificaram que alterações nos níveis monoaminérgicos após bTBI repetitivo têm implicações funcionais em relação à espasticidade e deficiência de equilíbrio, e que o aumento da espasticidade diminui a disponibilidade e a precisão dos efetores de controle do equilíbrio. No que diz respeito a paralisia cerebral, Drobyshvsky *et al.* (2015), relataram que ocorre a diminuição na quantidade de receptor serotonina na medula espinhal em grupos com hipertonia, no entanto o transporte de serotonina é aumentado na medula espinhal, contribuindo para hipertonia.

Segundo com Li *et al.* (2006), a serotonina influencia na capacidade de ativar platôs em motoneurônios normais, onde eles recuperam a habilidade de espontaneidade e exibem grandes PICs de Na e Ca e platôs meses após a lesão, além de influenciar também na regulação positiva da expressão do gene 5-HT 7 R e KCC2. Já Chopek *et al.* (2014), sugerem que a aplicação de 5-HT contribui com a redução da corrente limite para ativação da PICs, o que torna os motoneurônios consideravelmente mais fáceis para despolarização e recrutamento.

3.2 GLUTAMATO

Tratando-se dos estudos acerca de glutamato foi observado por McBrid *et al.* (1988), que DBR quando aplicada em cães espásticos reduziu significativamente a captação de alta afinidade de [3H] glutamato, estando de acordo com a ideia de que uma parte dos aferentes primários pode utilizar L-glutamato (e/ou L-aspartato) como seu transmissor excitatório.

Em um estudo de Bewick *et al.* (2015) foi identificado que a relação existente entre glutamato, vesículas semelhantes às sinápticas e a ativação de Fosfolipase-D, receptor metabotrópico de glutamato, é uma característica onipresente essencial para manter a função mecanossensorial, além de sugerir também que esse sistema é importante para a regulação de longo prazo da sensibilidade ao alongamento terminal.

3.3 GABA

De acordo com Lorenzo e Krnjević (2010), os neurônios GABAérgicos são essenciais para existência de equilíbrio entre a excitação e a inibição, tendo em vista que a inibição GABAérgica relaxa os músculos do corpo durante a locomoção, contudo o GABA faz com que os músculos entéricos contraiam-se durante a defecação. Após comparar a rede espinhal das lampreias com a de mamíferos, estes autores constaram que nas primeiras, o núcleo da rede locomotora espinhal consiste em neurônios glutamatérgicos ipsilaterais e neurônios glicinérgicos projetando-se contralateralmente, enquanto nos segundos, apenas os neurônios glicinérgicos desempenham um papel importante.

Baclofen; como um agente lipofílico (ao contrário do GABA), o baclofeno pode ser administrado por via oral ou, mais eficazmente, por via intratecal.

Em outro estudo com lampreias, Romas-Sanjurjo *et al.* (2017) verificaram que o sistema dopaminérgico mostra uma recuperação completa após uma LME completa em lampreias, isso contrasta com os sistemas glutamatérgico e serotoninérgico que apresentam uma restauração boa, mas incompleta, mesmo na presença de recuperação funcional. Observaram também diferentes respostas para diferentes receptores após lesão medular completa na lampreia, identificado uma redução das subunidades GABA_B após a LM total, um aumento agudo na expressão do receptor da serotonina 1a e não há alterações na expressão do receptor d2 da dopamina. A plasticidade também é observada no nível funcional nas lampreias. A excitabilidade é aumentada abaixo do local da lesão em lampreias recuperadas de uma LME completa e o efeito modulador celular e sináptico da serotonina difere em animais lesionados e não lesados. Além disso, foi verificado

também que a boa recuperação da função locomotora em lampreias após a LM está associada a uma inibição tônica GABAérgica mais forte.

No que diz respeito a modulação de GABA e somatostatina após lesão da medula espinal em lampreia, Svensson *et al.* (2013) verificaram que em animais lesionados, as respostas evocadas por flexão foram mais fortes e alguns dos efeitos do GABA aplicado exogenamente foram reduzidos. No entanto, o bloqueio do GABA endógeno com bicuculina potencializou significativamente as respostas em animais lesionados. Isso sugeriu que as respostas potencializadas em animais lesionados estavam, no entanto, associadas a uma inibição GABAérgica tônica mais forte. Desta forma constata-se que o GABA é menos eficaz em animais lesionados, mas a inibição GABAérgica endógena é maior, isso pode ser explicado pelos efeitos da bicuculina não relacionados ao GABA nos canais de potássio dependente de cálcio (KCa) subjacentes à adaptação de frequência de pico. Este efeito pode aumentar a excitabilidade celular independentemente de qualquer antagonismo GABAérgico.

3.4 GLICINA

Lu *et al.* (2012) estudaram os efeitos da glicina após lesão de isquemia/reperfusão cerebral e constataram que o volume do infarto foi significativamente diminuído e a pontuação neurológica foi melhorada pela administração de glicina 24 horas após oclusão da artéria cerebral média (MCAO). Os efeitos neuroprotetores da glicina também foram encontrados em camundongos 72 horas após a lesão por MCAO. De forma consistente, uma melhora significativa na pontuação neurológica foi observada em grupos com alto teor de glicina em comparação com grupos de veículo tanto 24 e 72 horas. Descobriram também que tanto o ARN mensageiro quanto os níveis de proteína de Fas ligante na região da artéria cerebral média do infarto aumentaram significativamente após o tratamento com glicina, mas não com solução salina. Coincidentemente, o nível de ARN mensageiro de Fas ligante também aumentou significativamente após isquemia/reperfusão, que foi amortecido pelo tratamento com glicina em camundongos.

Sadlaoud *et al.* (2010) em seu estudo relata haver forte comprovação que após a lesão medular completa na medula espinal torácica ocorre alterações notáveis nos níveis de receptores de glicina e/ou GABA_A em motoneurônios lombares, entretanto a variedade dos

procedimentos experimentais tanto no início da lesão quanto períodos após a lesão impedem uma visão mais clara das alterações após a lesão ao decorrer do tempo. O tratamento antiinflamatório usando metilprednisolona restaurou GlyR para controlar os níveis sem afetar a expressão do GABA_AR, e preveniu completamente a atenuação do RDD.

3.3 CANAIS DE CÁLCIO TIPO L

Vereyken *et al.* (2007), constataram que os canais de cálcio tipo L contribuem com sinais importantes para a excitabilidade associada à transmissão sináptica e ativação de vias de sinalização *downstream*. Sendo que canais de cálcio também são conhecidos como cálcio de voltagem dependente. Em seu estudo, Enes *et al.* (2010), fornecem evidências de que a atividade elétrica é um suprimento de sinal pressionando a competência de crescimento do axônio através do canal de Ca²⁺ tipo L, também propõe que a atividade elétrica é o alvo negativo que alguns neurônios dos gânglios da raiz dorsal (DRG) podem gerar após a desafereciação periférica.

Outro estudo realizado por Alles *et al.* (2018), evidencia que os canais do tipo L tem uma contribuição aumentada para a transmissão sináptica no corno dorsal da lâmina II após lesão de nervo periférico; e que o efeito da gabapentina em Cav1.2 via $\alpha 2\delta$ -1 pode contribuir para sua ação anti alodinia. O estudo de Schieber *et al.* (2010), observou que canais de cálcio do tipo L bloqueados tem um papel significativo no dano ao tecido e no desenvolvimento de condições inflamatórias em deficiência neurológica desmielinizante como encefalite autoimune experimental.

No que diz respeito a lesão na medula espinhal, Agrawa *et al.* (2000), identificaram que os efeitos prejudiciais do Ca²⁺ na lesão traumática da substância branca do sistema nervoso central parecem ser parcialmente mediados por canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem. A presença de canais de Ca²⁺ do tipo L e N em astrócitos periaxonais e oligodendrócitos sugerem um papel para essas células na falha de condução axonal pós-traumática, uma vez que os astrócitos desempenham um papel importante na manutenção da homeostase iônica extracelular e protegem os oligodendrócitos e a mielina para que haja maior preservação do axônio propriedades de condução após lesão traumática.

4 CONCLUSÃO

Este estudo abordou a influência de serotonina, glutamato, GABA, glicina e canais de cálcio tipo L na hipertonia elástica, frente aos conteúdos abordados na literatura nos 18 estudos selecionados. As publicações apresentaram explicações sobre as alterações observadas após os experimentos realizados, evidenciando como os neurotransmissores anteriormente citados e os canais de cálcio tipo L interferem no funcionamento neurológico. Observado que ocorre a diminuição na quantidade de receptor serotonina na medula espinhal em grupos com hipertonia, no entanto o transporte de serotonina é aumentado na medula espinhal, contribuindo para hipertonia; e que após a lesão, a ativação de unidades motoras progressivamente mais rápidas pode contribuir para a diminuição da rigidez. Referente ao glutamato conclui-se que ocorre uma redução significativa na captação de alta afinidade de [3H] glutamato quando aplicada a Rizotomia Dorsal Bilateral. Além disso, constata-se que a recuperação da função locomotora após a lesão medular está relacionada a inibição tônica GABAérgica mais forte e os espasmos ocasionados pela hiperreflexia espinhal podem ser evitados pelo agonista seletivo do GABAB. Verificado também que a glicina possui efeitos neuroprotetores capazes de reduzir o volume do infarto e melhorar a pontuação neurológica; e que os canais de cálcio contribuem com sinais importantes para a excitabilidade associada à transmissão sináptica e ativação de vias de sinalização downstream, inclusive após lesão de nervo periférico; além de que o bloqueio destes canais interfere no dano ao tecido e no desenvolvimento de condições inflamatórias em deficiência neurológica desmielinizante.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, S. K. *et al.* Role of l- and n-type calcium channels in the pathophysiology of traumatic spinal cord white matter injury. **Neuroscience**, Toronto, v. 99, p. 179-188, 2000.

ALLES, S. R. *et al.* Peripheral nerve injury increases contribution of L-type calcium channels to synaptic transmission in spinal lamina II: Role of $\alpha_2\delta-1$ subunits. **Molecular Pain**, Canadá, v. 14, p. 1-12, 2018.

BARRET, E. K. *et al.* Ganong's review of medical physiology. 26 ed. **McGraw Hill**, Europa, 2019.

BEWICK, G. S. Synaptic-like vesicles and candidate transduction channels in mechanosensory terminals. **Journal Of Anatomy**, Aberdeen, v. 227, p. 194 -213, 2015.

BLEICH, S. *et al.* Glutamate and the glutamate receptor system: a target for drug action. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 18, p. 33-40, 2003.

BOWERY, N. G.; SMART, T. G. GABA e glicina como neurotransmissores: uma breve história. **British Journal of Pharmacology**, v 147, p. 109–119, 2006.

BRAND-SCHIEBER, E.; WERNER, P. *et al.* Calcium channel blockers ameliorate disease in a mouse model of multiple sclerosis. **Experimental Neurology**, Bronx, v. 189, p. 5-9, 2004.

CARNEIRO, J. JUNQUEIRA, L.C. **Histologia Básica**. 13 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017.

CHOPEK, J. W. *et al.* Serotonin receptor and KCC2 gene expression in lumbar flexor and extensor motoneurons posttransection with and without passive cycling. **Journal Of Neurophysiology**, Canadá, v. 113, p. 1369-1376, 2014.

DANBOLT, N. C. Glutamate uptake. **Progress in Neurobiology**, v.65, p. 1-105, 2001.

DROBYSHEVSKY, A. *et al.* Elevated spinal monoamine neurotransmitters after antenatal hypoxia-ischemia in rabbit cerebral palsy model. **Journal Of Neurochemistry**, São Paulo, p. 394-402, 2015.

ENES, Joana *et al.* Electrical Activity Suppresses axon growth through Cav1.2 channels in adult primary sensory neurons. **Current Biology**, v. 20, p. 1154-1164, 2010.

EVANS, S.H. *et al.* Hypertonia. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, vol 47, 7 ed, p.161-166, 2017.

FECHIO, M.B. *et al.* A repercussão da lesão medular na identidade do sujeito. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 16, p. 38-42, 2009.

GUYTON, A.C.; Hall, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13 ed. Guanabara. 2017.

HARVEY, P. J. *et al.* 5-HT₂ Receptor Activation Facilitates a Persistent Sodium Current and Repetitive Firing in Spinal Motoneurons of Rats With and Without Chronic Spinal Cord Injury. **Journal of Neurophysiology**, Canadá, v. 96, p. 1158-1170, 2006.

KANDEL, R.E. *et al.* **Princípios da ciência neural**. 5 ed. AMGH, p. 958, 2013.

KRONENBERG, H. *et al.* **Berne & Levy Physiology**. 7 ed. Mosby Elsevier, 2018.

KURIYAMA, K. *et al.* Structure and function of cerebral GABA_A and GABA_B receptors. **Neuroscience Research**, v. 17, p. 91-99, 1993.

LI, X. *et al.* Serotonin Facilitates a Persistent Calcium Current in Motoneurons of Rats With and Without Chronic Spinal Cord Injury. **Journal Of Neurophysiology**, Canadá, p. 1236-1246, 2006.

LORENZO, L.E.; KRNJEVIĆ, K. GABA and Movement Disorders. **Encyclopedia of Movement Disorders**, Canadá, p. 517-525, 2010.

LU, Y. *et al.* Glycine attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting neuronal apoptosis in mice. **Neurochemistry International**, Nanquim, v. 61, p. 649-658, 2012.

MANCUSI-FARO A.C. A reabilitação da pessoa com lesão medular: tendências da investigação no Brasil. **Enfermería global**, Múrcia, v. 3, 2003.

MCBRIDE, W. J. *et al.* Effects of Dorsal Bilateral Rhizotomy Treatment on Transmitter Systems in the Spinal Cord of Normal and Spastic Dogs. **Journal Of Neurophysiology**, Indianápolis, v. 50, p. 603-608, 1988.

MOHAMMAD-ZADEH, L. F. *et al.* Serotonin: a review. **The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, p. 187-99, 2008.

OLSEN, R.W.; BETZ, H. GABA and glycine. **Basic Neurochemistry. Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology**, American Society for Neurochemistry. 2016.

PREDETTI L.W.; EARLY M.B. Terapia ocupacional: capacidades práticas para as disfunções físicas, **Roca**, São Paulo, ed. 5, p. 805-31, 2005.

PURVES, D. *et al.* Neuroscience. 3 ed. **Sinauer Associates**, Sunderland, 2001.

RAJENDRA, S. *et al.* The glycine receptor. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 73, p. 121–146, 1997.

RAMOS-LANGUREN, L. E. *et al.* Sensorimotor recovery from cortical injury is accompanied by changes on norepinephrine and serotonin levels in the dentate gyrus and pons. **Behavioural Brain Research**, México, v. 297, p. 297-306, 2016.

ROMANUS-SANJURJO, D. *et al.* Recuperação anatômica do sistema GABAérgico após lesão medular completa em lampreias. **Neuropharmacology**, e Santiago de Compostela, v. 131, p. 389-402, 2017.

SADLOUDA, K. *et al.* Alteration of glycinergic receptor expression in lumbar spinal motoneurons is involved in the mechanisms underlying spasticity after spinal cord injury. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 106, 2020.

SVENSSON, E. *et al.* Altered gaba and somatostatin modulation of proprioceptive feedback after spinal cord injury in lamprey. **Neuroscience**, Cambridge, v. 235, p. 109-118, 2013.

SHUMWAY-COOK, A.; WOOLLACOTT, M. H. **Controle Motor: teoria e aplicações práticas**. 3. ed. Manole Ltda, Tamboré, p.636, 2010.

TSUDA, S. *et al.* Altered monoaminergic levels, spasticity, and balance disability following repetitive blast-induced traumatic brain injury in rats. **Brain Research**, Gainesville, v. 1747, 2020.

VEREYKEN, E. J. F. *et al.* Chronic interleukin-6 alters the level of synaptic proteins in hippocampus in culture and in vivo. **European Journal Of Neuroscience**, Danvers, v. 25, p. 3605-3616, 2007.

WILLARD, S.; KOOCHKPOUR, S. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways. **International Journal Of Biological Sciences**, Buffalo, v. 9, p. 948-959, 2013.

YEVENES, G.E. *et al.* Modulation of glycine-activated ion channel function by G-protein betagamma subunits. **Nature Neuroscience**, 6, 819–824, 2003.

YU, F. H. *et al.* “Overview of molecular relationship in the voltage-gated ion channel superfamily”, **Pharmacol Rev**, v.57, p. 387-95, 2015.