

UNIVERSIDADE TIRADENTES
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

LARISSA DE ARAÚJO SANTOS
ROSILENE SOBRINHO RAMALHO

**ALTERAÇÕES PROTEÍCAS DA ESPASTICIDADE MUSCULAR:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

ARACAJU

2020

LARISSA DE ARAÚJO SANTOS
ROSILENE SOBRINHO RAMALHO

ALTERAÇÕES PROTEÍCAS DA ESPASTICIDADE MUSCULAR:
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):

Profª Drª EDNA ARAGÃO FARIAS CÂNDIDO

Aracaju

2020

ALTERAÇÕES PROTEÍCAS DA ESPASTICIDADE MUSCULAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Larissa de Araújo Santos; Rosilene Sobrinho Ramalho

RESUMO

Espasticidade é uma desordem neuromotora caracterizada com aumento, velocidade-dependente, da resistência muscular ao alongamento e/ou movimento passivo. Entretanto, até o presente momento poucos são os estudos que analisam o envolvimento das proteínas nos músculos espásticos. Este estudo teve como objetivo descrever as alterações nas proteínas titina, colágeno, cadeia pesada de miosina, matrix extracelular e potássio dependente de cálcio envolvidas na fisiopatologia subjacente da espasticidade muscular. Trata-se de uma revisão integrativa nas bases de dados PubMed, Medline, Lilacs e Google Acadêmico realizada no período de setembro a novembro 2020. Como resultado foram selecionados oito artigos completos à disposição eletronicamente de forma virtual gratuita, disponíveis na íntegra e na literatura inglesa que citam a espasticidade muscular, titina, colágeno, entre outras. Conclui-se que as alterações na interação das proteínas estruturais e contráteis intracelulares causam modificações no sarcômero, miofibrilas, lâmina basal e feixes de fibras musculares.

Descritores: espasticidade muscular. proteínas musculares. sistema nervoso central.

**PROTEIN CHANGES OF MUSCLE SPASTICITY:
AN INTEGRATIVE REVIEW**

Larissa de Araújo Santos; Rosilene Sobrinho Ramalho

ABSTRACT

Spasticity is a neuromotor disorder characterized by increased, speed-dependent, muscle resistance to stretching and / or passive movement. However, to date, few studies have analyzed the involvement of proteins in spastic muscles. This study aimed to define changes in proteins titin, collagen, myosin heavy chain, extracellular matrix and calcium-dependent potassium involved in the underlying pathophysiology of muscle spasticity. It is an integrative review in the databases PubMed, Medline, Lilacs and Google Scholar carried out from September to November 2020. As a result, eight complete articles were selected and were available electronically for free, available in full and in English literature. that mention muscle spasticity, titin, collagen, among others. It was concluded that the changes in the interaction of effective and intracellular contractile proteins cause changes in the sarcomere, myofibrils, basal lamina and bundles muscle fibers.

Descriptors: muscle spasticity. muscle proteins. central nervous system.

1.INTRODUÇÃO

A espasticidade é entendida como o aumento da resistência muscular à movimentação passiva provocada por falta de inibição da resposta hiperativa supraespinhal do reflexo do estiramento tônico, mediante lesões do sistema nervoso central. As sequelas do sistema nervoso central ainda incluem alterações sensoriais, perceptuais e cognitivas, com adaptações fisiológicas, mecânicas e funcionais dos músculos estriados. E dentre os transtornos musculares estão paralisia ou parestias que são traduzidas por comprometimento motor total ou parcial do movimento associado à alteração tônica (TADIEU et al.1982; SOMMERFELD et al.2004).

O sistema muscular esquelético é afetado pela espasticidade impossibilitando o desenvolvimento de funções motora normais, existe desordens nas alterações estruturais musculares caracterizadas pela exacerbação dos reflexos de estiramento e osteotendinosos. Essa resistência passiva ao alongamento também está relacionada com diminuição das amplitudes articulares, além das alterações das estruturas musculares (SORIANO et al.2012; DIONG et al.2012).

A função muscular é comprometida conforme a gravidade da espasticidade e as alterações no tecido conjuntivo podem ocorrer por motivos neurológicos associados aos metabólicos. No entanto a mudança nos músculos se dá à medida que a espasticidade se desenvolve (OLSSON et al. 2006).

A fisiopatologia da espasticidade é multifatorial, quaisquer mudanças nos sistemas neuronais ou biomecânicos devidos, por exemplo, a diferenças no controle e duração de uma lesão central, são importantes em determinar quais mecanismos de controle neural são deficientes e contribui para o distúrbio de movimento. Além disso, tais desvios podem já ser secundários e compensatório para a disfunção primária do sistema motor (DIETZ et al.2007).

Este estudo tem como objetivo descrever as alterações nas proteínas titina, colágeno, cadeia pesada de miosina, matrix extracelular e potássio dependente de cálcio envolvidas na fisiopatologia subjacente da espasticidade muscular através de uma revisão integrativa.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa com busca de publicações sobre a temática sem limite de data.

A pesquisa teve início nos meses de setembro a novembro de 2020, dispendo da estratégia de PICO para a elaboração, seguindo as etapas 1ª fase - elaboração da pergunta norteadora; 2ª fase – busca ou amostragem de literatura; 3ª fase – coleta de dados; 4ª fase – análise crítica dos artigos que foram incluídos na revisão; 5ª fase – discussão dos resultados encontrados e 6ª fase- apresentação da revisão integrativa.

Para direcionar o presente estudo buscou-se responder a seguinte pergunta norteadora: “Quais proteínas musculares estão envolvidas com a espasticidade muscular?”

O estudo foi realizado no período de setembro a novembro de 2020 por duas pesquisadoras de forma independentes e depois comparadas a fim de verificar a semelhanças entre os artigos encontrados.

Os descritores utilizados para a busca foram conjugados utilizando os operadores booleanos “and” e “or” e foram muscle spasticity and titin; or myosin heavy chain (MyHC); or calcium channels L type; or calcium dependente potassium; or extracelular matrix; or collagen; or triadin; or palvalbumin or ubiquitin.

Os estudos foram selecionados por meio de busca eletrônica nas bases de dados Medline (literatura internacional em ciências da saúde), Lilacs (literatura latino-americana e do Caribe em ciência da saúde) e Google acadêmico, sem limite de data de publicação.

Tabela 1: Estratégia de busca e artigos encontrados por base de dados.

| BASES DE DADOS | PALAVRAS-CHAVE | NÚMERO DE ARTIGOS ENCONTRADOS |
|-------------------------|---|-------------------------------|
| PUBMED/GOOGLE ACADÊMICO | Muscle spasticity and titin or myosin heavy chain or calcium channels L type or calcium dependente potassium or extracelular matrix or collagen or palvalbumin or ubiquitin | 110 |
| MEDLINE/ LILACS | Muscle spasticity and titin or myosin heavy chain or calcium channels L type or calcium dependente potassium or extracelular matrix or collagen or palvalbumin or ubiquitin | 36 |

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram artigos a partir dos seguintes critérios de elegibilidade (1) estudos realizados em seres humanos, (2) estudos apresentados como desfecho principal o conceito dos descritores, (3) estudos em inglês e/ou português, (4) estudo clínico ou experimental.

Os critérios de exclusão: (1) artigos sem acesso livre, (2) estudos que evidenciasse toxina botulínica, (3) ensaios pré-clínicos.

No quarto momento, os dados relevantes foram fichados com informações de conteúdo para direcionar a revisão conceitual e informações neurofisiológicas e/ou fisiológica. Atendendo os critérios de elegibilidade e seguindo a sequência: título, resumo, justificativa, objetivos, critérios de elegibilidade, fontes de informações, pesquisa, seleção de estudos, síntese de resultado, evidências e conclusão.

Seguindo os critérios da pesquisa, elaborou-se um diagrama de fluxo (conforme o PRISMA) na pesquisa do banco de dados (figura 1).

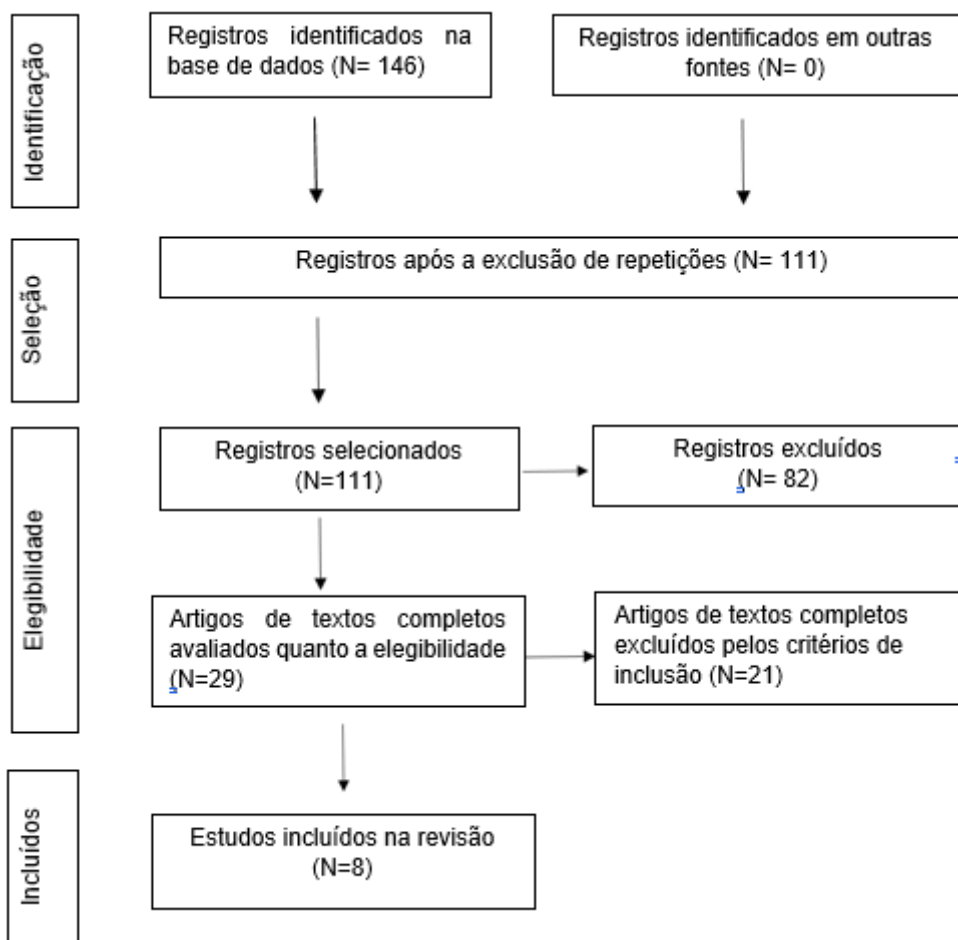


Figura 1: Fluxograma PRISMA do processo de inclusão dos artigos.

A organização estabelecida para coleta das informações foi realizada a partir da análise dos dados através da proteína, ano, autor, título, objetivo e resultado dos artigos selecionados, somente 8 artigos ficaram elegíveis para serem descritos neste estudo, posteriormente organizados em um quadro para uma melhor discussão e desenvolvimento do trabalho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura indica que o mecanismo do processo espástico pode ser desencadeado por diversos fatores como: comprimento do sarcômero, alterações fibrilares, comprimento do ventre muscular e fascículo. Os estudos selecionados mostram que estruturas passivas como as proteínas vem sendo apontadas também como possíveis responsáveis pelas alterações de músculos espásticos em processos secundários pós-lesão SNC, identificados na tabela 2.

. **Tabela 2:** Resume os dados extraídos dos artigos da amostragem final dividido por proteína, autor/ano, título, objetivo e resultado.

| PROTEÍNAS | AUTOR/ANO | TÍTULO | OBJETIVO | RESULTADOS |
|----------------------------|-----------------------------|---|--|---|
| TITINA | Friden; Lieber. (2003) | Células musculares espásticas são mais densas e mais rigorosas do que as células normais. | Definir as propriedades elásticas do ser humano e células musculares com base em medições mecânicas de segmentos de células individuais obtidas de ambos sujeitos normais e pacientes com espasticidade. | Relata que espasticidade em músculos na paralisia cerebral surgem da remodelação intracelular ou extracelular e de componentes estruturais musculares como a titina. |
| | Olsson et al. (2006) | Aumento específico do tipo de fibra na tensão muscular passiva em indivíduos com lesão da medula espinhal na espasticidade. | Desvendar o mecanismo subjacentes as mudanças intrínsecas na estrutura e função dos músculos vasto lateral espástico de pacientes com lesão da medula espinhal na proteína, miofibrila, células musculares e nível de músculos intensos, não relacionados ao alongamento na atividade reflexa. | Os músculos espásticos apresentam alterações estruturais caracterizadas pela redução do comprimento do sarcômero em série, no volume do ventre muscular, aumento tecido conjuntivo extracelular e variações na isoforma titina. |
| | Larkin-kaiser et al. (2019) | Relação da morfologia muscular com deslocamento de quadril na paralisia cerebral: um estudo piloto investigado nas mudanças intrínsecas ao sarcômero. | Identificar e correlacionar o músculo estrutural e alterações intrínsecas ao sarcômero especificamente (tintina isoforma e comprimento do sarcômero). | A titina teve papel na regulação da rigidez miofibrila dentro do sarcômero. |
| COLÁGENO | Booth et al. (2001) | Acúmulo de colágeno nos músculos das crianças com Paralisia Cerebral e correlação com gravidade da espasticidade. | Saber qual conexão tecidual especificamente o colágeno de proteína estrutural se acumula dentro dos músculos espástico de criança com paralisia cerebral e qual correlação entre a quantidade e a gravidade da espasticidade nesses indivíduos. | O colágeno por ser uma proteína estrutural responsável pela manutenção da fisiologia muscular, tem importante influência na condição funcional do músculo espástico. |
| CADEIA PESADADA DE MIOSINA | Pontén; Stal. (2007) | Diminuição de capilarização e mudança para rápida cadeia pesada de miosina IIx no músculo bíceps braquial de adultos jovens com paresia espástica. | Obter mais conhecimento sobre o efeito da paresia espástica na microvascularização muscular e composição da fibra em pacientes adultos jovens com lesões motoras superiores e de controle normais. | Aumento expressão das fibras MyHc IIx e menor expressão das fibras MyHc I e MyHc II é devido remodelamento ultra estrutural dos miócitos espásticos. |

| PROTEÍNAS | AUTOR/ANO | TÍTULO | OBJETIVO | RESULTADOS |
|-------------------------------------|-------------------------|--|---|--|
| MATRIX EXTRACELULAR | Lieber et al. (2003) | Propriedades mecânicas inferiores da fibra muscular espástica hipertrofica comprometida devido á matrix extracelular | Compreensão da etiologia de alterações musculares secundárias ao motoneurônio superior e lesões em geral. | Os músculos de indivíduos com espasticidade apresentam alto densidade de matrix extracelular. Mas essa matrix apresenta-se com capacidade mecânica inferior devido à perda da disposição em paralelo das fibras de colágeno. |
| | Smith et al. (2011) | Contraturas dos isquiotibiais em crianças com espasmo cerebral a paralisia resulta de uma matrix extracelular mais rígida e aumento do comprimento do sarcômero in vivo. | Investigar as propriedades mecânicas nos níveis de proteínas e tecido conjuntivo para identificar os elementos responsável pela contratura. | Elevação do volume da matrix extracelular está associado ao aumento da sua rigidez passiva no tecido muscular, favorecendo a redução da área de miofilamentos mitocondriais. |
| POTÁSSIO DEPENDENTE DE CÁLCIO | Smith et al. (2009) | Novo Perfil Transcricional em músculos do punho de pacientes com paralisia cerebral. | Identificar um conjunto de genes alterados na paralisia cerebral e interpretar esses genes em seu contexto biológico para explicar previamente alterações musculares. | Há exacerbação dos Ca ²⁺ tipo L e de potássio no músculo estriado espástico. |

Os artigos estudados, avalia os músculos espásticos de indivíduos com deficiências neurológicas, como acidente vascular cerebral, lesão medular e paralisia cerebral e se mudanças são devido a adaptações ao controle neural alterado ou se o músculo espástico tem características patológicas intrínsecas e quais são elas.

Para uma análise fidedigna dos artigos selecionados, a discussão foi dividida por proteínas musculares.

3.1 TITINA

As proteínas intracelulares do citoesqueleto como a titina foi a mais citada nos artigos estudados e as variações na sua isoformas parece estar relacionada com as alterações da rigidez muscular na espasticidade.

No artigo de Fridén (2003) as variações da isoformas da titina demonstraram estarem relacionadas a rigidez muscular e associada as células musculares de PC com espasticidade induzindo diminuição do sarcômero.

Olsson (2006) relata que as propriedades dessa proteína em músculos espásticos não demonstraram alterações nos valores referentes ao tamanho das isoformas de titina, seu estudo explorou tensão passiva e espasticidade tanto em músculos inteiros como em fibras musculares e a relação com as proteínas estruturais e contráteis. Evidenciou que a espasticidade e o aumento da tensão estão associados com grande remodelação ultraestrutural que envolve também outras proteínas.

No entanto em recente estudo elaborado por Larkin-Kaiser (2019) foi encontrado significativo correlação positiva entre o peso molecular de titina e as alterações musculares estáticas e dinâmicas. Evidenciou que a isoformas de titina e o comprimento de sarcômero interagem para aumento concomitante na espasticidade e no encurtamento muscular.

3.2 COLÁGENO

A participação do colágeno no estudo de Booth (2001) revela que há aumento de colágeno no endomísio do músculo espástico ao redor das miofibrilas em associação com a lâmina basal que torna-se mais espessa com a severidade e que há também acúmulo de hidroxiprolina (aminoácido exclusivo do colágeno) no músculo espástico e sua concentração está diretamente relacionada ao conteúdo do colágeno do tecido e a atrofia das fibras musculares no espaço entre as fibras musculares e lâmina basal aumenta com a gravidade, afetando o músculo total.

3.3 CADEIA PESADA DE MIOSINA

No artigo de Pontén (2007) a cadeia pesada de miosina apresenta diminuição da capilarização com menor densidade, menor número de capilares em torno dos músculos e menor qualidade de capilares, quando relacionado ao tamanho da fibra muscular, assim como alteração na expressão da MyHC IIx, quando comparado a expressão da MyHC I. Essa alta proporção de fibras musculares com capacidade oxidativa baixa MyHC IIx e a oferta capilar baixa indica que o músculo com lesão motora superior fadiga mais facilmente quando comparados a músculos não comprometidos com a espasticidade.

3.4 MATRIX EXTRACELULAR

Lieber (2003) identificou que os feixes não espásticos contém menos substâncias de matrix extracelular do que os feixes espásticos; porém, os músculos espásticos contém matrix extracelular mais densa dentro dele, com qualidade pobre desse material em comparação com os músculos normais, após testes, os feixes espásticos eram mais rígidos que as fibras simples espásticas isoladas. Os feixes continham matrix extracelular que deve ter contribuído para a rigidez do músculo espástico.

No artigo de Smith (2011) mudanças na matrix extracelular contribui para rigidez e contratura no músculo espástico e não dentro da fibra muscular, nos experimentos em feixes de fibras musculares relaxadas e matrix extracelular mostra maior rigidez se comparado a músculos não espásticos.

3.5 POTASSIO DEPENDENTE DE CÁLCIO

Para Smith (2009) no músculo de criança com paralisia cerebral tem expressão alterada no gene de canais de potássio dependente de voltagens Ca^{++} intracelular (KCNN3), gerando hiperpolarização, característico de músculos imaturo, anulados logo após a inervação da musculatura.

4. CONCLUSÃO

Conclui-se que as alterações na interação das proteínas estruturais e contráteis intracelulares causam modificações no sarcômero, miofibrilas, lâmina basal e feixes de fibras musculares apontadas como possíveis responsáveis pelas alterações de músculos espásticos pós-lesão no sistema nervoso central.

Raros estudos mediram as propriedades dessas proteínas em músculos espásticos, são necessários novos estudos para embasar futuras revisões.

5.REFERÊNCIAS

BOOTH, C.M; CORTINA-BORJA, M.Y; THEOLOGIS, T.N. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity. **Dev. Medicine child neurology**. v. 43, n.31, p. 320, 2001.

DIONG. J. et al. Incidence and predictors of contracture after spinal cord injury a prospective cohort study. **Spinal cord**. v.50, p.579-584, 2012.

DIETZ. V; SINKIGER. T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. **Lancet Neurol**. v.6, p.725-733, 2007.

FRIDÉN. J; LIEBEN, R.L. Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. **Muscle e Nerve**. v. 27, p. 157-164, 2003.

LARKIN-KAISER, K.A. et al. Relationship of muscle morphology to hip displacement in cerebral palsy: a pilot study investigating changes intrinsic to the sarcomere. **Journal of orthopaedic surgery and research**. v.14, p.187, 2019.

LIEBER. R.L. et al. Inferior mechanical properties of spastic muscle bundles due to hypertrophic but compromised extracellular matrix material. **Muscle nerve**. v.28, p.464-471,2003.

OLSSON. M.C, et al. Fibre type-specific increase in passive muscle tension in spinal cord-injured subjects with spasticity. **J physial**, v.577, p.339-352, 2006.

PONTÉN. E.M; STAL. P.S. Decreased capillarization and a shift to fast myosin heavy chain Iix in the biceps brachii muscle from young adults with spastic paresis. **J neural sci**. v. 253, p.25-33,2007.

SMITH. L.R. et al. Hamstring contractures in children with spastic cerebral palsy result from a stiffer extracellular matrix and increased in vivo sarcomere length. **J physial**. v. 589, p.26-25, 2011.

SMITH L.R. et al. Novel transcriptional profile in wrist muscles from cerebral palsy patients. **BMC Med Genom**. v. 2, n.44, 2009.

SOMMERFELD. D.K. et al. Spasticity After Stroke: Its Occurrence and Association With Motor Impairments and Activity Limitations. **Stroke**. v. 35, p.134-139, 2004.

SORIANO. J.G. et al. Evaluation and quantification of spasticity: a review of the clinical, biomechanical and neurophysiological methods. **Rev neural**. v. 55, p.217-226, 2012.

TARDIEU. C. et al. Muscle hypoextensibility in children with cerebral palsy: I. Clinical and experimental observations. **Arch phys med Rehabil**. v.63, p. 97-102, 1982.

