
EFEITOS DA DESNERVAÇÃO NO MÚSCULO ESQUELÉTICO: uma revisão

Effect of denervation on skeletal muscle: a review

Viviane Balisardo Minamoto

Doutora, Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Curso de Mestrado em Fisioterapia,
FACIS – UNIMEP. Piracicaba – SP. e-mail: vbminamo@unimep.br

Resumo

O objetivo deste artigo de revisão será discutir alguns temas relacionados à desnervação, entre eles, os diferentes tipos de lesão nervosa e as conseqüências da desnervação no músculo esquelético, como atrofia e diminuição da força muscular, proliferação do tecido conjuntivo intramuscular e alteração dos tipos de fibras. Além disso, será abordado o efeito da eletroestimulação após desnervação, visto ser esta um recurso bastante utilizado como forma de tratamento de músculo desnervado.

Palavras-chave: Desnervação; Músculo esquelético; Eletroestimulação; Fisioterapia.

Abstract

The aim of this review is discuss some aspects related to denervation, such as the different types of nerve damage and the consequences of denervation on the skeletal muscle, including atrophy and decrease of muscle force, proliferation of intramuscular connective tissue and muscle fiber transition. Besides, it will be also present the effect of electrical stimulation after denervation, since this is a common treatment used in denervated muscle.

Keywords: Denervation; Skeletal muscle; Electrical stimulation; Physiotherapy.

INTRODUÇÃO

As lesões de nervos periféricos são comuns na clínica de fisioterapia, ocorrendo com maior frequência devido a acidentes automobilísticos e de esporte, seguidos de traumas penetrantes e lesões ao nascimento decorrentes de tração nervosa excessiva (1).

A desnervação promove alterações no músculo esquelético, fato que pode ser observado pela diminuição do trofismo, aumento do tecido gorduroso e do tecido conjuntivo no músculo acometido. Além disso, a diminuição da atividade neuromuscular pode desencadear complicações secundárias, como úlceras de pressão, osteoporose e disfunções neurovegetativas (2).

A recuperação da função muscular pós-desnervação depende não somente da regeneração nervosa, mas também das condições do músculo no momento da reinervação, tais como trofismo muscular, tamanho da área de fibrose e capacidade miogênica das células satélites (3).

Na clínica de fisioterapia, um dos métodos mais empregados no tratamento após desnervação, com o objetivo de minimizar ou reverter os danos causados pelo comprometimento da comunicação entre nervo e músculo, é a eletroestimulação.

O objetivo desta revisão é apresentar resumidamente as características do músculo normal e desnervado, bem como os tipos de lesão nervosa e os efeitos da eletroestimulação sobre o músculo desnervado. Este artigo baseou-se na revisão de 91 artigos e livros publicados no período de 1965 a 2006, indexados na base de dados MEDLINE e recuperados por meio das palavras-chave: *denervation, muscle, electrical stimulation, physical therapy*, complementada pela consulta a estudos citados nas obras localizadas.

O músculo esquelético

No embrião, o músculo esquelético é derivado dos somitos, o qual também dá origem a outros tecidos, como pele, osso, tendão, tecido vascular e sangue. As células musculares diferenciam-se das outras por um processo de alongamento gradativo, originando-se no embrião pela fusão de células alongadas derivadas dos dermomiótomos, chamadas de mioblastos (4).

Após a formação das primeiras células musculares, axônios motores crescem em direção ao músculo e formam um nervo intramuscular principal, dando origem à placa motora terminal. A formação do terminal nervoso normalmente ocorre na região central do músculo, devido ao mecanismo de contração ter melhor sincronismo em regiões próximas ao ventre muscular (5).

Por volta do 17º dia embrionário, quando a lâmina basal engloba um aglomerado de células miogênicas, já podem ser encontradas células responsáveis pelo desenvolvimento muscular e reparo do tecido muscular, as células satélites (4). A proliferação e migração das células satélites podem ser influenciadas por células como os macrófagos, que por meio da produção de fatores de crescimento promovem a quimiotaxia, proliferação e diferenciação dessas células (5).

A resposta regenerativa do tecido muscular depende do tipo e intensidade da lesão, sendo que uma lesão focal, induzida pelo excesso de trabalho, envolve a degeneração e alteração das propriedades de poucas fibras. Por outro lado, a desnervação muscular altera as propriedades da maior parte das fibras musculares (4).

As proteínas musculares possuem meia-vida em torno de 7 a 10 dias, entretanto a interrupção do estímulo contrátil, devido à desnervação, leva à diminuição da síntese e ao aumento da degradação protéica, fazendo com que a meia-vida da proteína diminua para um período inferior a 7 dias, levando à diminuição da massa protéica muscular. O balanço protéico que determina a plasticidade da fibra muscular ocorre no sarcômero, a unidade funcional do músculo, o qual é formado por proteínas que se localizam entre 2 linhas Z consecutivas (7, 8).

Músculos lentos, como o sóleo, quando submetidos à desnervação, apresentam degeneração da linha Z em estágios tardios. Por outro lado, em músculos rápidos, como o extensor longo dos dedos (EDL), a linha Z degenera-se em estágios precoces, diferença que se deve ao conteúdo protéico de miosina entre os tipos de fibras musculares. Entretanto, quando há desnervação de músculos mistos, como é o caso do gastrocnêmio, a linha Z do sarcômero apresenta-se mais íntegra em comparação a músculos rápidos e mais degenerada em relação a músculos lentos (9).

A desnervação também promove alterações em estruturas que dão sustentação ao material protéico e aos sarcômeros, os envoltórios de tecido conjuntivo (10).

As propriedades do tecido conjuntivo são determinadas pela quantidade, tipo e organização de um conjunto de proteínas e carboidratos, a matriz extracelular. Esta é composta principalmente de água, glicosaminoglicanas, elastina, proteínas e fibras colágenas. O espaçamento entre as fibras colágenas confere viscoelasticidade à matriz extracelular, aumentando a capacidade de resistir a cargas de tensão e facilitando o deslizamento tridimensional de uma fibra sobre a outra (10).

Uma série de proteínas forma a matriz extracelular, sendo o colágeno a proteína mais abundante, correspondendo de 20-25% de todo conteúdo protéico. Atualmente, são conhecidos 19 tipos de proteínas colágenas, predominando no tecido muscular os tipos I, III, IV e V, que estão presentes nas bainhas de sustentação do músculo (11).

O colágeno do tipo I forma fibras em paralelo e conferem força tênsil e rigidez; o colágeno do tipo III, encontrado inicialmente rodeando o tecido cicatricial e o músculo esquelético em regeneração, é mais frouxo que o anterior e dá conformidade e flexibilidade ao tecido. Já o colágeno do tipo V é encontrado em menor proporção, mas possui papel fundamental no controle da fibrilogênese colágena (12).

O tecido conjuntivo do músculo esquelético é organizado em 3 bainhas que se interconectam, epimísio, perimísio e endomísio. O epimísio envolve todo o músculo, sendo que é formado predominantemente de colágeno tipo I. O perimísio envolve feixes ou fascículos musculares, sendo formado por colágeno dos tipos I e III. Finalmente, o endomísio forma a membrana plasmática da fibra muscular, alterando sua forma de acordo com o estímulo recebido, e retornando à forma original com a interrupção dele. No endomísio, estão presentes colágenos dos tipos I, III e V (4).

Quando há lesão do músculo esquelético, uma série de processos resulta no reparo tecidual. A lesão muscular pode levar à inflamação, ativação das células satélites, miogênese, proliferação dos fibroblastos e reorganização do tecido conjuntivo e matriz extracelular (13).

Uma das formas de agressão ao músculo e conseqüente ativação da plasticidade do sistema muscular é por meio da lesão nervosa periférica.

Tipos de lesão nervosa periférica

A lesão nervosa periférica foi classificada primeiramente por Seddon (1943) em 3 tipos: neuropraxia (tipo I), axoniotmese (tipo II) e neurotmese (tipo III).

Neuropraxia é a lesão nervosa periférica mais leve; não envolve perda da continuidade nervosa e causa perda funcional transitória. Neste tipo de lesão, há compressão local leve, com bloqueio reversível da condução nervosa, sendo que o nervo não passa pelo processo de degeneração Walleriana (14).

A lesão do tipo axoniotmese ocorre quando há interrupção completa do axônio e mielina, no entanto estruturas mesenquimais, incluindo o epineuro e perineuro, estão preservadas. Como resultado desta agressão, há perda da continuidade axonal no nível da lesão, com preservação do tubo endoneural, mas com degeneração Walleriana distalmente à lesão (14).

A neurotmese é o grau de lesão nervosa periférica mais grave. Envolve desconexão nervosa, com perda funcional e prognóstico de recuperação funcional ruim. O tratamento deste tipo de lesão é cirúrgico, na tentativa de evitar-se a formação de cicatriz e direcionar o crescimento axonal por meio do guia mesenquimal (14).

Sunderland (1978) classificou a lesão nervosa do tipo neurotmese, anteriormente descrita por Seddon (1943), em 3 graus (III, IV e V), de acordo com o comprometimento do endoneuro, perineuro e epineuro, respectivamente.

Nesta classificação, a lesão de grau III ocorre quando há rompimento do axônio com lesão parcial do endoneuro, devido à perda dos tubos endoneurais. Quando todas as porções do nervo são rompidas, exceto o epineuro, temos uma lesão do tipo neurotmese grau IV. Para este grau de lesão, é necessário o reparo cirúrgico, com retirada do segmento lesado e reconstrução do nervo. Para as lesões de grau V, há rompimento nervoso completo, com prognóstico muito ruim de recuperação da função, devido à presença de hemorragia no perineuro e formação de cicatriz no local da lesão (15).

A extensão e o grau de lesão, bem como a resposta celular à lesão nervosa, definem o prognóstico do reparo nervoso e conseqüentemente da recuperação da função motora (16).

Resposta do sistema muscular após desnervação

Autores relatam que a inervação é fundamental para a manutenção das propriedades e plasticidade dos diferentes tipos de fibras musculares (17). Sabe-se que a ausência do estímulo nervoso faz com que ocorra diminuição da isoforma lenta da cadeia pesada de miosina, com conseqüente aumento da cadeia pesada de miosina rápida (7, 18).

Em estudo prévio com o músculo sóleo, foi observado que após 30 dias de desnervação, a porcentagem de fibras rápidas do tipo IIB aumentam de 4% para 9%, bem como as fibras do tipo IIX, que aumentam de 13% para 23%. Por outro lado, as fibras do tipo IIA e do tipo I diminuem de 42% para 32% e de 41% para 36%, respectivamente, comprovando que a diminuição da atividade provoca alteração da fibra no sentido lenta para rápida (8).

Outra alteração encontrada no tecido muscular após a desnervação é a atrofia (1, 19), sendo que esta ocorre devido à diminuição ou ausência da síntese protéica e ao aumento da proteólise miofibrilar, acompanhadas pelo aumento de proteases lisossomais e de cálcio intracelular (4). O aumento do cálcio no interior das fibras musculares leva à destruição celular, desencadeando um fenômeno denominado Efeito Calpaína, no qual a diminuição da atividade muscular, decorrente da desnervação, leva ao aumento do influxo de cálcio nas células musculares, que ocorre principalmente por alterações nos canais de membrana celular ou pelo rompimento do sistema T e retículo sarcoplasmático. O aumento do cálcio no meio intracelular leva à ativação de uma enzima denominada Calpaína, o que resulta em hidrólise seletiva e rompimento das redes de filamento intermediário, com conseqüente perda de proteínas metabólicas e contráteis (8). Este efeito parece ser mais severo em fibras lentas do que rápidas, onde ainda é encontrada maior atrofia após a desnervação (20).

A atrofia por desnervação ainda pode ser classificada em 3 estágios, segundo Muscatello, Margareth e Aloisi (1965). No primeiro estágio (fase de retardo), o músculo perde menos de 5% de seu peso, sem qualquer alteração nos componentes miofibrilares, com pequeno aumento da banda I no sarcômero. Com a persistência da desnervação, o peso muscular diminui de 5 a 25%, iniciando o segundo estágio de atrofia (fase precoce), onde se pode observar redução das proteínas contráteis e aumento da concentração dos componentes estruturais do retículo sarcoplasmático. Finalmente, em uma fase avançada de desnervação (atrofia degenerativa), há redução do peso muscular acima de 30%, associado a alterações no sarcoplasma. Neste estágio, ainda pode-se observar diminuição no número de filamentos de actina e miosina, com aumento do espaço intracelular (21).

A atrofia decorrente da desnervação afeta tanto fibras musculares lentas quanto rápidas, resultando em diminuição do diâmetro da fibra muscular e da força muscular. Além disso, a transição dos tipos de fibras musculares no sentido de lenta para rápida leva ao aumento da velocidade de contração muscular, com conseqüente diminuição da capacidade de gerar força (8).

A desnervação de músculos esqueléticos também promove o aumento da densidade do tecido conjuntivo (19). A resposta do tecido conjuntivo à desnervação inclui a proliferação e síntese de componentes da matriz extracelular, sendo que durante o reparo celular ocorre aumento da síntese de colágeno tipo III e de alguns fibroblastos (22), principalmente no endomísio e perimísio (19).

O aumento da densidade de área do tecido conjuntivo após desnervação ocorre principalmente no endomísio e perimísio, com proliferação de colágeno do tipo I, no endomísio e perimísio. O colágeno tipo I apresenta menor elasticidade, o que pode levar à diminuição da elasticidade muscular, prejudicando a função muscular após a reinervação (23).

Finalmente, são encontradas alterações nas células satélites de músculos desnervados, como diminuição do tamanho da célula, do núcleo, da densidade de cromatina e da atividade celular, com conseqüente diminuição da capacidade regenerativa do músculo (24).

Eletoestimulação do músculo desnervado

A eletroestimulação é amplamente utilizada em modelos experimentais com o objetivo de verificar a influência deste estímulo sobre os músculos desnervados (3). Em modelos experimentais, a eletroestimulação é utilizada de forma crônica e fásica.

A eletroestimulação crônica é aquela utilizada por períodos superiores a 8 horas por dia (3), utilizando-se, normalmente, de eletrodos e eletroestimuladores implantados, e sendo este tipo de eletroestimulação incomum na prática clínica.

A utilização da eletroestimulação muscular crônica tem se apresentado bastante controversa, já que alguns resultados apontam que ela é prejudicial ao músculo, pois atrasa a reinervação deste (8), enquanto outros autores relatam que ela é benéfica (25, 26).

Uma hipótese para o atraso da reinervação muscular com a aplicação de eletroestimulação crônica é que ela possa interferir na produção de moléculas facilitadoras da reinervação, como a NCAM (*Neural Cell Adhesion Molecule*), o IGF (*Insulin Growth Factor*), a tenascina, HSPG (*Heparan Sulfate Proteoglycan*) e a glicoproteína glicotransferase. Como essas moléculas são expressas quando há diminuição ou ausência de estímulo elétrico e mecânico no músculo, o uso da eletroestimulação crônica pode diminuir a expressão dessas moléculas, diminuindo, portanto, a capacidade de reparo nervoso e conseqüente reinervação muscular (4, 8).

Por outro lado, existem estudos que demonstram que a eletroestimulação crônica pode ser benéfica, devido à manutenção das propriedades contráteis e metabólicas do músculo desnervado, o que favorece o restabelecimento da função motora após a reinervação (3, 25).

Quando há lesão do nervo isquiático, é possível observar perda significativa do peso muscular e alteração dos tipos de fibras musculares no sentido lenta para rápida, tanto de músculos predominantemente rápido ou lento. A utilização da eletroestimulação crônica tem se mostrado efetiva na manutenção do peso muscular e das propriedades metabólicas, evitando a alteração dos tipos de fibras musculares (26).

Outro tipo de eletroestimulação, a qual é amplamente utilizada na prática clínica e por outro lado pouco utilizada em estudos experimentais, é a estimulação fásica.

Estudos mostram que a eletroestimulação fásica tem reduzido a atrofia e a proliferação de tecido conjuntivo de músculos desnervados, e conseqüentemente possibilitando melhor recuperação muscular e funcional após a reinervação (19).

A efetividade da eletroestimulação fásica depende dos parâmetros de freqüência, duração da fase e intensidade (25), visto que diferentes parâmetros de eletroestimulação promovem diferentes respostas do sistema muscular.

Sabe-se que músculos lentos, como o sóleo, necessitam de freqüências mais baixas para contrair; quando uma freqüência alta é aplicada por um longo período a este músculo, este pode aumentar a tensão gerada e conseqüentemente ocorre a fadiga muscular. Por outro lado, músculos rápidos, como o EDL, quando submetidos à desnervação, necessitam de freqüências mais elevadas para contrair; caso seja aplicada uma eletroestimulação crônica de baixa freqüência, o músculo pode ter diminuição relativa na concentração da isoforma rápida da cadeia pesada de miosina e alterar a composição dos tipos de fibras musculares (3).

Outro fator que interfere nos resultados de área de secção transversa e densidade de área de tecido conjuntivo em músculos desnervados e submetidos à eletroestimulação parece ser a freqüência de tratamento. Estudos mostraram que a estimulação realizada diariamente minimiza de forma mais efetiva a atrofia e a proliferação da densidade de área de tecido conjuntivo em relação a um procedimento realizado em dias alternados (Rocha, Silva e Minamoto, 2006; Caierão, Betini e Minamoto, 2006; dados não publicados). Outro resultado encontrado por esses mesmos autores foi que os benefícios da eletroestimulação é mais evidente quando o músculo encontra-se em estágio inicial de desnervação, sendo que com o início da reinervação os efeitos desta são menos significativos. Esses resultados também são relatados por outros autores (26).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A lesão nervosa, bem como a utilização da eletroestimulação após esse tipo de lesão, é comum na prática clínica. O conhecimento das adaptações musculares após eletroestimulação de músculo desnervado é importante para direcionar intervenções fisioterapêuticas, sendo importante enfatizar que as respostas musculares serão dependentes de algumas variáveis, como diferenças entre protocolos de eletroestimulação, níveis e tipos de lesão, bem como o tempo de lesão nervosa.

Os poucos estudos relacionados à eletroestimulação, como a utilizada clinicamente, sinalizam para aceleração da recuperação da função motora após desnervação, entretanto futuros estudos são necessários para definição de melhor protocolo de eletroestimulação.

REFERÊNCIAS

1. IJkema-Paassen J, Jansen K, Gramsbergen A, Meek MF. Transection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. *Biomaterials*. 2004; 25(9):1583-1592.
2. Kern H, Hofer C, Modlin M, Forstner C, Raschka-Hogler D, Mayr W, et al. Denervated muscles in humans: limitations and problems of currently used functional electrical stimulation training protocols. *Artif Organs*. 2002; 26(3):216-218.
3. Dow DE, Cederna PS, Hasset CA, Kostrominova TY, Faulkner JA. Number of contractions to maintain mass and force of a denervated rat muscle. *Muscle Nerve*. 2004; 30(1):77-86.
4. Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology*. 2nd ed. Philadelphia: McGRAW-HILL INC; 1994.
5. Arber S, Burden SJ, Harris AJ. Patterning of skeletal muscle. *Curr Opin Neurol*. 2002; 12(1):100-103.
6. Tidball JG. Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Med Sci Sports Exerc*. 1995; 27(7):1022-1032.
7. Baldwin KM, Haddad F. Skeletal muscle plasticity: cellular and molecular responses to altered physical activity paradigms. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002; 81(11):40-50.
8. Lieber RL. *Skeletal muscle structure, function & plasticity: the physiological basis of rehabilitation*, 2. ed. San Diego: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
9. Gauthier GF, Dunn RA. Ultrastructural and cytochemical features of mammalian skeletal muscle fibres following denervation. *J Cell Sci*. 1973; 12(2):525-547.
10. Bendall ER. Calculating wastage rates. *Nurs Times*. 1967; 63(39):1300-1301. In: Light N, Champion AE. Characterization of muscle epimysium, perimysium and endomysium collagens. *Biochem J*. 1984; 219(3):1017-1026.
11. Takala TE, Virtanen P. Biochemical composition of muscle extracellular matrix: the effect of loading. *Scand J Med Sci Sports*. 2000; 10(6):321-325.
12. Letho M, Duance VC, Restall D. Collagen and fibronectin in a healing skeletal muscle injury. *J Bone Joint Surg Br*. 1985; 67B(5):820-828.
13. Stauber WT, Fritz VK, Dahlmann B. Extracellular matrix changes following blunt trauma to rat skeletal muscles. *Exp Mol Pathol*. 1990; 52(1):69-86.

14. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain*. 1943; 66:237-88. In: Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*. 2004; 16(5):E1.
15. Sunderland S. Nerve and nerve injuries. 2nd ed. London: Churehill Livingston; 1978. In: Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*. 2004; 16(5):E1.
16. Evans GR. Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs. *Anat Rec*. 2001; 263(4):396-404.
17. Schiaffino S, Murgia M, Serrano Al, Calabria E, Pallafacchina G. How is muscle phenotype controlled by nerve activity? *Ital J Neurol Sci*. 1999; 20(6):409-412.
18. Pette D, Staron RS. Transitions of muscle fiber phenotypic profiles. *Histochem Cell Biol*. 2001; 115(5):359-372.
19. Fernandes KC, Fuentes CB, Campos GE, Somazz MC, Polacow ML, Guirro RR, et al. Análise morfométrica dos tecidos muscular e conjuntivo após desnervação e estimulação elétrica de baixa frequência. *Rev Bras Fisiot*. 2005; 9(2):235-241.
20. Michel RN, Gardiner PF. Influence of overload on recovery of rat plantaris from partial denervation. *News Physiol Sci*. 1989; 66(2):732-40.
21. Muscatello U, Margreth A, Aloisi M. On the differential response of sarcoplasm and myoplasm to denervation in frog muscle. *J Cell Biol*. 1965; 27(1):1-24.
22. Bazin S, Delaunay A. Biochemistry of inflammation. VI. fluctuations in the levels of collagen and nonfibrillar proteins in different types of inflammatory foci. comparative studies. *Ann Inst Pasteur (Paris)*. 1964; 107:163-72. In: Letho M, Duance VC, Restall D. Collagen and fibronectin in a healing skeletal muscle injury. *J Bone Joint Surg Br*. 1985; 67B(5):820-828
23. Salonen V, Lehto M, Kalimo M, Penttinen R, Aro H. Changes in intramuscular collagen and fibronectin in denervation atrophy. *Muscle Nerve*. 1985; 8(2):125-31.
24. Kujawa M, Baran W, Jankowska-Steifer E. Quantitative ultrastructural changes in satellite cells of rats immobilized after soleus muscle denervation. *Exp Mol Pathol*. 2005; 78(1):78-85.
25. Eberstein A, Pachter BR. The effect of electrical stimulation on reinnervation of rat muscle: contractile properties and endplate morphometry. *Brain Res*. 1986; 384(2):304-10.
26. Cole BG, Gardiner PF. Does electrical stimulation of denervated muscle, continued after reinnervation, influence recovery of contractile function? *Exp Neurol*. 1984; 85(1):52-62.
27. Brasileiro JS, Salvini TF. Limites da estimulação elétrica neuromuscular no fortalecimento de músculos esqueléticos saudáveis e com déficit de força. *Fisioterapia Brasil*. 2004; 5(3):224-30.

Recebido em: 01/12/2006

Received in: 12/01/2006

Aprovado em: 03/08/2007

Approved in: 08/03/2007