

## PLASTICIDADE E REGENERAÇÃO FUNCIONAL DO SISTEMA NERVOSO: CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DE REVISÃO

Juliano Yasuo Oda\*

Débora de Mello Gonçalves Sant'Ana\*\*

Jaqueline de Carvalho\*\*\*

ODA, J. Y.; SANT'ANA, D. M. G.; CARVALHO, J.; Plasticidade e Regeneração funcional do sistema nervoso: contribuição ao estudo de revisão. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6(2): 171-176, 2002.

**RESUMO:** Durante o processo evolutivo, os indivíduos desenvolveram interações sociais e relações com os acontecimentos ambientais que resultaram em cérebros com abundantes circuitos neurais. Assim o termo plasticidade esteve e está presente em todas as etapas deste processo, permitindo que os neurônios do SNC dos mamíferos tivessem a capacidade de gerar novos ramos para formar novas sinapses e assim renovar os circuitos neuronais. No presente trabalho objetivamos uma revisão da literatura sobre dados referentes ao sistema nervoso central, caracterizando a plasticidade neural, plasticidade neuronal, plasticidade cerebral e plasticidade sináptica além de abordar conceitos sobre regeneração e sobre fatores neurotróficos no SNC.

**PALAVRAS-CHAVE:** neurotrofinas; plasticidade; sistema nervoso central.

### PLASTICITY AND FUNCTIONAL REGENERATION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM: CONTRIBUTION TO THE REVISION STUDY

ODA, J. Y.; SANT'ANA, D. M. G.; CARVALHO, J.; Plasticity and functional regeneration of central nervous system: contribution to the revision study. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6(2): 171-176, 2002.

**ABSTRACT:** During the evolutive process the individuals had developed social interactions and relations with the ambient events that had resulted in brains with abundant neural circuits. Thus the term plasticity was and is present in all the stages of this process, allowing that the neurons of the SNC of the mammals had the capacity to generate new branches to form synapses and thus to renew the circuits neuronais. In the present work we objectify a walk through of literature on referring data to the central nervous system, characterizing the neural plasticity, neuronal plasticity, cerebral plasticity and synaptic plasticity besides approaching concepts on regeneration and neurotropy factors in the SNC.

**KEY WORDS:** central nervous system; neurotrophin; plasticit.

#### Introdução

As interações sociais vivenciadas por um indivíduo e as relações entre os acontecimentos ambientais e as respostas do organismo podem estabelecer contingências, ou seja, relações condicionais entre classes de comportamento e as classes de estímulos que lhes são antecedentes ou consequentes (FERRARI *et al.*, 2001).

Em cada espécie, os indivíduos possuem uma bagagem comportamental resultante da interação entre as contingências filogenéticas e ontogenéticas. As contingências filogenéticas atuam durante a evolução selecionando comportamentos relacionados com a sobrevivência da espécie; as contingências ontogenéticas são estabelecidas pelas interações particulares de cada indivíduo com o seu ambiente, desde o início de seu desenvolvimento e selecionam respostas adequadas para adaptação a um ambiente que está em constante alteração, podendo-se afirmar que o comportamento de um indivíduo é resultado de sua história filogenética, ontogenética e cultural (SKINNER, 1981; CATANIA, 1999; BUSSAB, 2000).

O processo evolutivo resultou em cérebros com uma

abundância de circuitos neurais que podem ser modificados pela experiência, assim a plasticidade neural está presente em todas as etapas da ontogenia, inclusive na fase adulta e durante o envelhecimento. A capacidade de modificação do sistema nervoso em função de suas experiências, tanto em indivíduos jovens como em adultos, foi reconhecida apenas nas últimas décadas (ROSENZWEIG, 1996). Dessa forma, o sistema nervoso é passível de alterações limitadas induzidas pelos estímulos naturais (NOBACK *et al.*, 1999).

Embora o corpo celular do neurônio seja um componente relativamente fixo, as conexões sinápticas que faz com outros neurônios são modificadas durante a vida do indivíduo, assim a plasticidade neuronal pode ser definida como a capacidade das conexões sinápticas de um neurônio serem substituídas, aumentadas ou diminuídas em quantidade e de modificarem a atividade funcional, provavelmente influenciada por fatores químicos liberados pelas células alvo (NOBACK *et al.*, 1999). Ainda a plasticidade neuronal pode ser definida como a capacidade de formar novos canais de conexão após uma lesão. A plasticidade pode ser visualizada após uma desnervação parcial, nessa situação os axônios não

\*Juliano Yasuo Oda - Prof. Anatomia Humana da UNIPAR, Aluno do Pós-Graduação em Morfofisiologia(UEM), Aluno da Pós-Graduação do ICB-USP. e-mail: jyoda@unipar.br

\*\*Profª Drª Débora de Mello Gonçalves Sant'Ana. Professora de Anatomia Humana da UNIPAR.

\*\*\*Jaqueline de Carvalho. Professora de Histologia da UNIPAR - Cascavel.

Endereço: Juliano Yasuo Oda - IPEAC/UNIPAR Umuarama PR

afetados se projetam a uma região parcialmente desnervada desenvolvendo brotos axonais que crescem e formam novos contatos sinápticos.

A capacidade do sistema nervoso central adulto de formar estes brotos e sinapses funcionais varia de região para região e de uma espécie a outra. Entretanto, o fator ou fatores que promovem a formação de brotos ou sinaptogênese, em algumas mas não em todas as regiões ou espécies, não se conhece de forma completa. A plasticidade em um sentido amplo é um fenômeno simultâneo, ainda que todos os cérebros humanos sejam similares ao ponto de vista anatômico, fisiológico e bioquímico o comportamento humano difere de uma pessoa para outra, esta diferença no comportamento reflete a plasticidade do cérebro para se adaptar ao meio (BERGMAN *et al.*, 1998; GUTIERREZ, 1998; COLINO *et al.*, 2002).

Dessa forma, os neurônios do SNC dos mamíferos têm a capacidade de gerar novos ramos (brotamento axonal) para formar novas sinapses e assim, renovar os circuitos neuronais (NOBACK *et al.*, 1999; BERGMAN *et al.*, 1998; DOUGLAS, 2000). A plasticidade neuronal é máxima durante o desenvolvimento, mas está retida em parte no SNC adulto manifestando-se como uma resposta a alterações de níveis hormonais, aprendizado de novas habilidades, resposta a alterações do meio e lesões (ROSENZWEIG, 1996; NOBACK *et al.*, 1999).

Com o avanço das pesquisas e dos métodos de imaginologia na última década foi possível adquirir uma nova visão do sistema nervoso, não apenas como uma estrutura rígida e imutável, mas sim como uma estrutura flexível que modifica sua estrutura funcional sob diferentes circunstâncias expressando assim, capacidade para se modificar durante o processo de adaptação, o que se pode interpretar como sendo a plasticidade no sistema nervoso (BRODAL, s/d; VILLAR *et al.*, 1998; DOUGLAS, 2000).

No presente trabalho, buscamos na literatura científica, dados referentes à plasticidade no sistema nervoso central, caracterizando a plasticidade neural, neuronal, cerebral e sináptica e diferenciando-as da regeneração no sistema nervoso, objetivando apresentar um breve contexto histórico da evolução do conhecimento científico, esclarecendo dúvidas e teorias conflitantes.

### Desenvolvimento

#### Plasticidade no Sistema Nervoso Central

O sistema nervoso central é considerado como o produto biológico mais elaborado e complexo da história evolutiva. Os bilhões de neurônios e correspondentes conexões sinápticas, associados às células da neuróglia, formam uma rede neural complexa que faz a integração funcional de estruturas neurais diferentes e, muitas vezes, distantes (MOONEN *et al.*, 1990). Quando o cérebro sofre traumatismos ou lesões como acidente vascular cerebral podem ocorrer perdas neuronais e disfunção nessa rede neuronal. Nesses casos, as alterações de função ocorrem não apenas nas áreas diretamente afetadas, mas também em outras áreas neurais conectadas direta ou indiretamente, tendo como resultado final, prejuízos comportamentais e cognitivos (CERUTI *et al.*, 1997).

O desenvolvimento do sistema nervoso é caracterizado por mudanças que normalmente são consideradas como evidências da plasticidade. Durante a embriogênese é

gerado um número excessivo de neurônios e, por isso, uma grande parte morre pelo mecanismo de morte celular programada – apoptose, resultando em um ajuste fino da população neuronal (TAPIA, 1997; ARAMANTE-MENDES & GREEN, 1999). Após o nascimento, ocorre a regulação da população neuronal em momentos considerados períodos críticos no desenvolvimento, sendo nesse período definidos a sobrevivência e a manutenção das sinapses (FERRARI *et al.*, 2001). Ainda de acordo com o mesmo autor, o conceito de períodos críticos é usado como justificativa para a existência de maior plasticidade neural ou de maior capacidade de reorganização e de recuperação funcional em cérebros jovens, em comparação com adultos.

Seguindo esse princípio, BRABANDER *et al.* (1991) investigaram se haveria diferenças de aprendizagem entre ratos que sofreram lesões do córtex pré-frontal medial no período neonatal e na idade adulta, demonstrando uma capacidade reorganizadora mais efetiva do sistema nervoso quando as lesões ocorreram precocemente, logo após o nascimento.

O sistema nervoso central do adulto não possui as proteínas essenciais para o crescimento axonal (laminina e fibronectina), além disso, os oligodendrócitos sintetizam glicoproteínas que suprimem o crescimento de neuritos. Essas glicoproteínas inibidoras estão ausentes na célula de Schwann permitindo a regeneração do sistema nervoso periférico. A cicatriz glial formada pelos astrócitos nas proximidades da lesão neuronal central atua como obstrução física para regeneração dos neuritos (GARTNER & HIATT, 1999; NOBACK *et al.*, 1999).

As lesões no encéfalo ou na medula espinhal podem ser graves e irreversíveis, as exceções compreendem a regeneração axonal bem sucedida dos neurônios secretores hipotalâmicos da hipófise e de certos neurônios que contêm aminas como a dopamina, norepinefrina e serotonina. (NOBACK *et al.*, 1999). Em geral os axônios centrais danificados podem gerar apenas alguns ramos. O crescimento dos neuritos (axônio ou dendrito, não sendo possível identificar um ou outro), pode ocorrer no sistema nervoso periférico durante toda a vida, mas no sistema nervoso central, apenas durante a fase de desenvolvimento (NOBACK *et al.*, 1999). No entanto, o córtex motor é capaz de se reorganizar e de se adaptar em resposta a inúmeras perturbações, capacidade conhecida como plasticidade e refletida pela reorganização do mapa motor e pela recuperação da função perdida (COHEN, 1999).

#### Plasticidade Neuronal

Como os neurônios não se dividem, sua destruição representa uma perda permanente. Seus prolongamentos, no entanto, dentro de certos limites podem se regenerar (GARTNER & HIATT, 1999; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999). Se uma fibra nervosa é lesada o neurônio tenta reparar o dano e restaurar a função iniciando uma série de eventos estruturais e metabólicos denominados “reação axonal” que se encontra em três regiões do neurônio: *reação local* onde as extremidades rompidas do axônio retraem-se e as membranas fundem-se, prevenindo a perda do axoplasma; *reação anterógrada*, a extremidade distal do axônio atrofia e degenera ao final de uma semana e a porção distal do axônio sofre degeneração walleriana; e por fim a *reação retrógrada*, que são as modificações que ocorrem no pericário como a

hipertrofia, cromatólise, produção ativa de ribossomos livres e síntese de proteínas, podendo durar meses. Durante esse tempo muitos brotos de axônio emergem do coto proximal do axônio, entram na bainha de tecido conjuntivo e são orientados pelas células de Schwann até sua célula alvo. O broto que alcança a célula alvo primeiro forma uma sinapse, enquanto os outros brotos degeneram (GARTNER & HIATT, 1999; STEVENS & LOWE, 2001). Em contraste com os elementos nervosos, as células da neuroglia são dotadas de grande capacidade de proliferação (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999).

Minea 1909 apud VILLAR et al. (1998) descreveu um quadro completo das mudanças que ocorriam em neurônios aferentes primários dando a esse processo o nome plasticidade, sendo a primeira vez que o termo foi aplicado para explicar um processo de troca no sistema nervoso.

Partindo de observações clínicas, conhecimentos anatômicos e citoarquitetônicos em desenvolvimento, ainda de técnicas de eletroestimulação e de registros da experimentação em animais, estabelecem as primeiras noções sobre as características da célula nervosa (o neurônio), as quais apontam novos dados que apóiam e sustentam a plasticidade neuronal e seu potencial de regeneração (AGUILAR-REBOLLEDO, 1998).

Entre os tipos e modificações que caracterizam a plasticidade neuronal distinguem-se: 1) modificações que permitem manter as características dos elementos funcionais do sistema nervoso perante agressões, sejam físicas, químicas ou metabólicas; 2) variações observadas no curso da diferenciação e amadurecimento do sistema nervoso e 3) mudanças no curso do processamento de informações e conduta adaptativa, que incluem distintos tipos de aprendizagem e armazenamento de informações. E morfológicamente evidencia-se: 1) crescimento de novas terminações; 2) crescimento de botões sinápticos; 3) crescimento de espinhas dendríticas; 4) crescimento de áreas sinápticas funcionais e 5) estreitamento da fenda sináptica (BRODAL, s/d; COHEN, 1999; DOUGLAS, 2000).

### Plasticidade Neural

A plasticidade neural pode ser definida genericamente como uma mudança adaptativa na estrutura e nas funções do sistema nervoso que ocorre em qualquer estágio da ontogenia, como função de interações com o ambiente interno ou externo ou, ainda, como resultado de injúrias, de traumatismos ou de lesões que afetam o ambiente neural (PHELPS, 1990; VILLAR et al., 1998).

Plasticidade seria a capacidade do organismo em se adaptar às mudanças ambientais externas e internas, graças à ação sinérgica de diferentes órgãos, coordenados pelo sistema nervoso central (PIA, 1985). Ainda, plasticidade neural é o conjunto de mudanças e adaptações que sofre e modifica o sistema nervoso após um processo de lesão. Também incluídas aquelas mudanças que implicam em modificações na estrutura neuroquímica dos elementos neurais e, particularmente, em sua morfologia (VILLAR et al., 1998).

Do mesmo modo que o comportamento altera a probabilidade de outros comportamentos (CATANIA, 1999), a atividade neural altera a probabilidade de funções neurais. Isto é observado tanto em situações de exposição à estimulação ambiental quanto às situações de treinamento, resultando em alterações no comportamento e nos circuitos neurais (ROSENZWEIG, 1996). Subjacentes aos processos

comportamentais de aprendizagem e de memória encontram-se as alterações funcionais e morfológicas que ocorrem no sistema nervoso e que caracterizam a plasticidade neural (FERRARI et al., 2001).

### Plasticidade cerebral

O conceito atual de plasticidade cerebral, os modelos de recuperação funcional e os mecanismos postulados na reorganização das funções cerebrais são amplamente estudados nos últimos anos, considerando-se como um dos grandes acontecimentos científicos na reabilitação de pacientes com lesão cerebral. Há alguns anos aceitava-se que o tecido cerebral não tinha capacidade regenerativa e, portanto, não se explicava como, apesar disso, pacientes com lesões severas invalidantes obtinham, com técnicas de terapia a recuperação da função inclusive anos depois de produzido o dano cerebral (ELICE, 1991).

A plasticidade cerebral pode ser definida como a capacidade adaptativa do sistema nervoso central permitindo modificações na sua própria organização estrutural e funcional. Os mecanismos através dos quais ocorrem os fenômenos de plasticidade cerebral podem incluir modificações neuroquímicas, sinápticas, do receptor, da membrana e ainda de outras estruturas neuronais (AGUILAR-REBOLLEDO, 1998).

Plasticidade cerebral se refere à adaptação que experimenta o sistema nervoso diante de mudanças em seu meio externo e interno, além disso, pode refletir a adaptação funcional do cérebro para minimizar os efeitos das lesões estruturais e funcionais. A recuperação cerebral pode ocorrer gradativamente, entretanto os ganhos funcionais podem continuar por anos após a lesão. O grau de recuperação depende de diversos fatores, entre eles incluem: idade, área comprometida do cérebro, quantidade de tecido nervoso afetado, mecanismos de reorganização cerebral, assim como fatores ambientais e psicossociais (AGUILAR-REBOLLEDO, 1998).

Foerster apud BACH & RITA, (1981) foi um dos primeiros a relatar os benefícios da reabilitação física na recuperação funcional do sistema nervoso lesionado. Observou que as zonas menos diferenciadas do cérebro, assim como aquelas de representação bilateral, eram as que mostravam maior capacidade de recuperação. CHOW & STEWART, em 1972, tentaram demonstrar os mecanismos de restauração de função visual através de processos específicos de reabilitação que traduzem fenômenos de plasticidade.

Ainda BACH & RITA (1981) demonstraram que o cérebro é suficientemente capaz de se reorganizar funcionalmente, utilizando como informação um sistema de substituição sensorial. Um dos mecanismos que envolvidos na plasticidade cerebral é o brotamento colateral de sinapses (sinaptogênese), ocorrendo quando uma lesão impede a transmissão do impulso nervoso ou quando a via por onde passa o estímulo é interrompida. Isto faz com que as células vizinhas íntactas reajam ativando a formação de brotos sinápticos com a finalidade de reorganizar a função alterada.

### Plasticidade Sináptica

As sinapses químicas são conexões especializadas que permitem transmitir a informação desde um neurônio a outro. Essas conexões não se comportam como meros repetidores passivos que transmitem fielmente o mesmo sinal,

mas são estruturas dinâmicas que governam e modulam o fluxo de informação do circuito nervoso (COLINO *et al.*, 2002).

Plasticidade sináptica pode ser definida como sendo as mudanças que ocorrem nas conexões interneuronais como plasticidade da expressão de moléculas neuroativas que levam a um aumento ou redução de síntese de diferentes neurotransmissores, desse modo o termo plasticidade é usado em tantas situações que corre o risco de perder seu significado original e o valor que tem para descrever alguns processos típicos e característicos do sistema nervoso (VILLAR *et al.*, 1998).

Indícios de plasticidade sináptica no sistema nervoso central principalmente no hipocampo e no sistema límbico são relatados por GUTIERREZ (1998). Plasticidade sináptica a longo prazo é o conjunto de mudanças na eficácia sináptica que permanecem por mais de meia hora, e plasticidade sináptica a curto prazo as que duram menos. Os mecanismos responsáveis pela expressão dessa plasticidade localizam-se pré-sináptica e pós-sinápticamente (COLINO *et al.*, 2002).

A plasticidade pode expressar-se por uma mudança drástica no tipo de neurotransmissor liberado pelo neurônio. Por exemplo, os neurônios pós-ganglionares simpáticos que inervam as glândulas sudoríparas têm terminações colinérgicas. Durante o início do desenvolvimento, porém, antes de inervarem essas glândulas, eles são adrenérgicos. Depois que passam a inervar as glândulas sudoríparas, ocorre a interação entre eles e um suposto fator neurotrófico, derivado do alvo que promove a conversão desses neurônios. Mostrando que o neurônio não é programado exclusivamente para a produção de um único neurotransmissor, pelo contrário, a escolha do neurotransmissor sintetizado e liberado pode ser mudado pelo ambiente epigenético do neurônio (NOBACK *et al.*, 1999).

A idéia de que muitos sistemas neurais são capazes de apresentar plasticidade sináptica de longa duração é consistente com a visão emergente de que o cérebro possui múltiplos sistemas de memória. Como a função principal do sistema nervoso é a comunicação, o objetivo final do desenvolvimento consiste no estabelecimento do circuito responsável, em nível celular o que significa a formação de sinapses ou sinaptogênese (COHEN, 1999).

Ainda, a ativação de sinapses e o brotamento colateral podem não ser sempre benéficos, todos esses fenômenos podem contribuir para a espasticidade, os reflexos ou padrões anormais de movimento, e os brotos colaterais podem criar conexões anormais ou competir com os brotos regenerativos (BRODAL, s/d; COHEN, 1999).

Durante a plasticidade sináptica ocorrem alterações moleculares como: alterações conformacionais em moléculas de membrana, previamente existentes; alterações químicas de moléculas de membrana, por fosforilação, metilação ou acetilação; mudanças de conformação de proteínas receptoras; libertação ou descobrimento dos receptores inativos e aumento dos sítios de ligação para moléculas transientes (BRODAL, s/d; DOUGLAS, 2000).

ROSENZWEIG (1996), verificou alterações específicas em animais de diferentes idades e expostos em ambientes ricos em estimulação. Entre as alterações estão incluídos: aumento na espessura das camadas do córtex visual, aumento no tamanho de corpos neuronais, no número de sinapses, no

número de dendritos e no volume e peso cerebral, além de alterações em níveis de neurotransmissores. Concluindo que as características morfológicas e funcionais de áreas corticais sofreram alterações significativas simplesmente pelo fato de serem expostos a ambientes ricos em estímulos.

### Recuperação Funcional

Neurônios e células da neuróglia atuam como uma unidade fisiológica com função fundamental na organização neural do comportamento. As células gliais sempre foram consideradas elementos importantes do microambiente neural por participarem em processos durante o desenvolvimento neural e na regulação do meio extracelular neural (FERRARI *et al.*, 2001). A correlação entre ativação de células da neuróglia e recuperação do SNC fundamenta-se na presença de substâncias tróficas na área da lesão. As interações astrócito/microgliócitos exercem papel fundamental em mecanismos tróficos de neurônios no sistema nervoso central. Os neurônios que sofreram danos secretam substâncias que estimulam os microgliócitos que, por sua vez, interagem com os astrócitos e induzem a produção de outras substâncias tróficas (CERUTTI & CHADI, 2000).

A regeneração no SNC é muito menos provável do que no SNP, porque as bainhas de tecido conjuntivo estão ausentes no SNC, as células lesadas no SNC são fagocitadas pela micróglia e o espaço liberado pela fagocitose é ocupado pelos astrócitos impedindo o processo de reparação, assim, geralmente o dano neuronal no SNC é irreparável (GARTNER & HIATT, 1999).

A recuperação funcional refere-se às mudanças comportamentais após traumatismos ou lesão do sistema nervoso, nesses casos, agudamente ocorrem mudanças no tecido nervoso que têm como função a manutenção da homeostasia do organismo, além de promover a cicatrização e o reparo tecidual (FINGER & ALMLI, 1982).

Mas de acordo com BRODAL (s/d), após lesão no sistema nervoso central, traumática ou vascular, os defeitos funcionais iniciais freqüentemente severos serão eventualmente reduzidos, ocorrendo uma reparação mais ou menos completa. Assim, a melhora obtida durante os primeiros dias e semanas, é geralmente atribuída à ampla reabsorção do sangue, diminuição do edema inicial e ao fato de que as fibras que sofreram compressão ou anoxia, readquirem sua capacidade condutora (BRODAL, s/d; AGUILAR-REBOLLEDO, 1998).

Algumas teorias visam elucidar os possíveis mecanismos da recuperação funcional: 1) de acordo com a *Teoria vicarial*, não supõe uma reorganização funcional, mas sim a substituição por sistemas latentes pré-existent; 2) brotamento colateral, eficiente porém não necessariamente as novas fibras vão estabelecer contatos sinápticos com os neurônios desnervados e se acontecer as sinapses formadas podem ou não serem ativas; 3) A *Teoria da diasquise*, é o modelo funcional onde a restauração e a reorganização da estrutura destruída se conduz a uma nova estruturação ou reorganização das estruturas sadias (BRODAL, s/d; AGUILAR-REBOLLEDO, 1998).

O grau de recuperação após uma lesão aparentemente idêntica pode variar de pessoa para pessoa, a fisioterapia desempenha papel fundamental para auxiliar na regeneração nervosa, principalmente em nível de estimulação, tanto

sensorial como motora, entretanto a motivação do paciente para se recuperar é de esmagadora importância para os resultados de qualquer terapia de reaprendizagem (BRODAL, s/d; AGUILAR-REBOLLEDO, 1998; VILLAR *et al.*, 1998).

#### Fatores neurotróficos – as neurotrofinas

Os fatores tróficos têm sido objeto de muitos estudos, devido a evidências que sugerem que os mesmos desempenham uma função importante na transmissão intracelular (GORENSTEIN & SCAVONE, 1999).

Trófico é um termo que implica determinados efeitos a longo prazo, exercidos por substâncias químicas especiais que passam de uma célula (ou tecido) para afetar outra célula (ou tecido). Essas substâncias químicas neurotróficas iniciam ou controlam modificações moleculares em outras células e são responsáveis por vários aspectos da formação e manutenção da integridade estrutural, química e funcional das células-alvo. As ações tróficas podem ocorrer desde a vida embrionária até a idade adulta, com redução progressiva de acordo com o aumento da idade, sem nunca deixarem de existir (NOBACK *et al.*, 1999). Durante o desenvolvimento do sistema nervoso as células proliferam e se diferenciam para estabelecer conexões funcionais codificadas geneticamente e influenciadas por fatores do meio, um processo dependente de sinais químicos. Fatores tróficos são produzidos pelo alvo e que desde ali mantém o fenótipo dos neurônios que alcançam esse alvo. Neurônios privados de seu alvo não podem sobreviver, e tanto com a reposição do mesmo aumenta o número de neurônios aferentes para inervar (VILLAR *et al.*, 1998).

As neurotrofinas ao se ligarem ao seu receptor (extracelular), ativa uma quinase que transfere grupamentos fosfato para resíduos de tirosina presentes em várias proteínas celulares. A ligação das neurotrofinas desencadeia uma via intracelular associada à proteína Ras (proteína G), a qual vai ativar a Raf, que fosforila e ativa uma proteína denominada MAP quinase/quinase, a qual finalmente, ativa uma outra proteína “MAP quinase” que continua o ciclo de fosforilação de proteínas celulares. Essas alterações convergem para alterações na expressão gênica e/ou na modulação da atividade de proteínas celulares específicas. Essas alterações propiciam modificações na atividade funcional do sistema nervoso central, fundamentais para o processo de plasticidade, sendo portanto, interessantes sob o ponto de vista do estudo do mecanismo de ação de drogas, como antidepressivos. Por outro lado é provável que essas alterações estejam envolvidas nos processos degenerativos presentes em várias doenças psiquiátricas, como a doença de Parkinson (GORENSTEIN & SCAVONE, 1999).

Os fatores neurotróficos são sintetizados em uma região alvo e agem por meio de receptores específicos ligados à membrana, atuando como mensageiro que transporta informações da periferia para o neurônio, preservando a sua integridade. Os efeitos locais são demonstrados por sua capacidade de estimular e direcionar o crescimento e a regeneração das fibras nervosas, assim como estabilizar as sinapses dos neurônios sensitivos, motores e simpáticos, garantir a sobrevivência e prevenir a neurodegeneração (BLOTTNER & BAUMGARTEN, 1994; CASTELLANOS-ORTEGA *et al.*, 1999; NOBACK *et al.*, 1999).

#### Considerações Finais

Após a análise da literatura revisada julgamos poder:

1. ocorre plasticidade no sistema nervoso central como resposta a alterações no meio;
2. a plasticidade é a capacidade de mudar suas características morfofuncionais de acordo com as exigências do ambiente, encontra-se em todos os organismos vivos;
3. todo aprendizado é uma forma de plasticidade, e recuperação funcional necessita de evidências de mudanças morfológicas como o desenvolvimento de ramificação neural;
4. a plasticidade continua por toda vida como um dos mecanismos de obtenção dos ajustes necessários para responder às exigências funcionais;
5. ativação de novas sinapses e o brotamento colateral podem não ser sempre benéficos;
6. o grau de recuperação é variável, porém a motivação do indivíduo é um fator importantíssimo;

#### Referências

- ARAMANTE-MENDES, G.P.; GREEN, D.R. The regulation of apoptotic cell death. *Braz. J. Méd. Biol. Res.* 32(9): 1053-1061, 1999.
- AGUILAR-REBOLLEDO, F. Plasticidad cerebral: antecedentes científicos y perspectivas de desarrollo. *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.* 55(9): 514-525, 1998.
- BACH y RITA, P., Central nervous system lesions: Sprouting and unmasking in rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 62(9): 413-417, 1981.
- BERGMAN, R. A. et al. Histologia. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998.
- BLOTTNER, D.; BAUMGARTEN, H.G. Neurotrophin and regeneration in vivo. *Acta Anat.* 150: 235-245, 1994.
- BRABANDER, J.M. et al. Neuroanatomical correlates of sprouting of function after neonatal medial prefrontal cortex lesions in rats. *Brain Research*, 568: 24-34, 1991.
- BRODAL, A. Anatomia neurológica. 3.ed. São Paulo: Roca, s/d.
- BUSSAB, V.S.R. Fatores hereditários e ambientais no desenvolvimento: a adoção de uma perspectiva interacionista. *Psicologia: Reflexão e crítica* 13: 233-243, 2000.
- CASTELLANOS-ORTEGA, M.R.; CRUZ-AGUADO, R.; MARTINEZ-MARTI, L. Factor de crecimiento nervioso: posibilidades y limitaciones de su aplicación clínica. *Rev. Neurol.* 29(5): 439-447, 1999.
- CATANIA, A.C. Aprendizagem: comportamento, linguagem e cognição. Porto Alegre: Artes médicas, 1999.
- CERUTTI, S.M.; CHADI, G. S100 immunoreactivity is increased in reactive astrocytes of the visual pathways following a mechanical lesion of the rat occipital cortex. *Cell Biology International*, 24: 35-49, 2000.
- CERUTTI, S.M. et al. Behavioural and neuroanatomical correlates of long-term detelencephalation in pigeons. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 53: 104, 1997.

- CHOW, K.L.; STEWART, D.L. Reversal of structural and functional effects of long-term visual deprivation in cats. *Exp. Neurol.* 34: 409-433, 1972.
- COHEN, H. Neurociência para fisioterapeutas incluindo correlações clínicas. 2.ed. São Paulo: Manole, 1999.
- OLINO, A.; MUÑOZ, J.; VARA, H. Plasticidad sináptica a corto plazo. *Rev. Neurol.* 34(6): 593-599, 2002.
- DOUGLAS, C.R. Tratado de fisiologia aplicada à ciência da saúde. 4.ed. São Paulo: Robe, 2000.
- ELICE, G.C. Plasticidad cerebral. *Diagnóstico.* 28(1-2): 15-18, 31, 1991.
- FERRARI, E.A.M.; TOYODA, M.S.S.; FALEIROS, L.; CERUTTI, S.M. Plasticidade neural: relações com o comportamento e aboragens experimentais. *Psic.: Teor. e Pesq.* 17(2): 187-194, 2001.
- FINGER, W.; ALMLI, R. Brain damage and neural plasticity: Mechanism of recovery or development? *Brain Research Reviews*, 10: 177-186, 1982.
- FRUSA-FILHO, R. PALERMO NETO, J. Sobre a plasticidade do sistema nervoso central. *Ciência e cultura* 38(9): 1569-1574, 1986.
- GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. Tratado de histologia em cores. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- GENESER, F. Histología: sobre bases biomoleculares. 3.ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2000.
- GORENSTEIN, C.; SCAVONE, C. Avanços em psicofarmacologia – mecanismos de ação de psicofármacos hoje. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 21(1), 1999.
- GUTIERREZ, R. Plasticidad sináptica y epileptogenesis. *Salud mental*, 21(4): 51-54, 1998.
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- MOONEN, G. et al. Neuron glial interactions and neural plasticity. *Progress In Brain Research*, 86: 63-72, 1990.
- NOBACK, C.R. et al. Neuroanatomia: estrutura e função do sistema nervoso. 5.ed. São Paulo: Premier, 1999.
- PIA, H.W. Plasticity of the central nervous system a neurosurgeon's experience of cerebral compensation and decompensation. *Acta Neurologica*, 77: 81-102, 1985.
- PHELPS, C.H. Neural plasticity in aging and Alzheimer's disease: Some selected comments. *Progress In Brain Reserach*, 86: 3-10, 1990.
- ROSENZWEIG, M.R. Aspects of the search for neural mechanisms of memory. *Annual Review of Psychology*, 47: 1-32, 1996.
- SKINNER, B.F. Selection by consequences. *Science*, 213: 501-504, 1981.
- STEVENS, A.; LOWE, J.S. Histologia humana. 2.ed. São Paulo: Manole, 2001.
- TAPIA, R. Mecanismos celulares y moleculares de la neurodegeneración. *Gac. Méd. Méx.* 134(6): 685-703, 1997.
- VILLAR, M. J.; CAVAZZOLI, C.; BRUMOVSKY, P. Capacidad adaptativa del sistema nervioso: mecanismos de plasticidad neural. *Acta Psiquiat. Psico. At.* 44(1): 11-27, 1998.

---

Recebido em:18/10/02

Aceito em:25/02/2003