



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

**INVESTIGAÇÃO DOS IMPACTOS DA LESÃO MEDULAR
TRAUMÁTICA NA ESTRUTURA NEUROANATÔMICA DE
ÁREAS CORTICais SENSORIOMOTORAS**

Gabriela Dyonísio

Orientador: Prof. Alcimar Barbosa Soares, PhD.

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS

2019

GABRIELA DYONISIO

**INVESTIGAÇÃO DOS IMPACTOS DA LESÃO MEDULAR TRAUMÁTICA NA
ESTRUTURA NEUROANATÔMICA DE ÁREAS CORTICais
SENSORIOMOTORAS**

Dissertação apresentada Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Alcimar Barbosa Soares, PhD

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS

2019

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

D997 Dyonísio, Gabriela, 1983-
2019 INVESTIGAÇÃO DOS IMPACTOS DA LESÃO MEDULAR
TRAUMÁTICA NA ESTRUTURA NEUROANATÔMICA DE ÁREAS
CORTICais SENSORIOMOTORAS [recurso eletrônico] / Gabriela
Dyonísio. - 2019.

Orientador: Alcimar Barbosa Soares.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Engenharia Biomédica.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2563>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Engenharia biomédica. I. Soares, Alcimar Barbosa, 1965-,
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação
em Engenharia Biomédica. III. Título.

CDU: 62:61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica
Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 3N, Sala 115 - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: (34) 3239-4761 - www.ppgeb.feelt.ufu.br - ppegb@feelt.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Engenharia Biomédica			
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 053, PPGEB			
Data:	dezessete de dezembro de dois mil e dezenove	Hora de início:	14 horas	Hora de encerramento:
Matrícula do Discente:	11612EBI004			
Nome do Discente:	Gabriela Dyonísio			
Título do Trabalho:	Investigação dos Impactos da Lesão Medular Traumática na Estrutura Neuroanatômica de Áreas Corticais Sensoriomotoras.			
Área de concentração:	Engenharia Biomédica			
Linha de pesquisa:	Engenharia de Reabilitação e Tecnologias Assistivas			
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Integração Sensório-Motora e Cognitiva: Modelos Para Potencialização do Reaprendizado Motor de Pacientes Paréticos Pós-AVE			

Reuniu-se na Sala de Defesas da Faculdade de Engenharia Mecânica, Bloco 1M do Campus Santa Mônica, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, composta pelos Professores Doutores: Sérgio Ricardo de Jesus Oliveira - FEELT/UFU; Túlio Augusto Alves Macedo - FAMED/UFU; Ailton Luiz Dias Siqueira Júnior - IFTM; Alcimar Barbosa Soares - FEELT/UFU orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa, Prof. Alcimar Barbosa Soares, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir, o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a arguir a candidata. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando a candidata:

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Alcimar Barbosa Soares, Professor(a) do Magistério Superior**, em 17/12/2019, às 21:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tulio Augusto Alves Macedo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 18/12/2019, às 10:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ailton Luiz Dias Siqueira Junior, Usuário Externo**, em 18/12/2019, às 14:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sergio Ricardo de Jesus Oliveira, Membro de Comissão**, em 19/12/2019, às 14:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1766683** e o código CRC **5DDF2276**.

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo sublime dom da vida, pela sabedoria e por todas as oportunidades concedidas, sempre iluminando meus caminhos e sendo a fortaleza nos momentos dificeis;

Aos meus pais queridos e amados, José e Grace, que me deram a vida ensinando-me a vivê-la com dignidade. Pelo amor e apoio incondicionais, pela doação e renúncia de seus próprios sonhos em favor da realização dos meus. Palavras não são suficientes para expressar o meu amor e gratidão;

Ao meu esposo Murilo por permanecer ao meu lado, apoiando, sendo paciente, suportando os momentos de ausência e cansaço e por compartilhar angústias e dificuldades;

Às minhas irmãs Glenda e Gláucia e todos os familiares pela torcida, **muito obrigada!**

Ao meu orientador, Professor Doutor Alcimar Barbosa Soares, que me proporcionou esta oportunidade de crescimento pessoal e profissional. Minha admiração e orgulho por fazer parte da sua história como docente e orientador;

Ao Doutorando Dhainner que não mediu esforços para que conseguíssemos realizar as coletas no Hospital de Clínicas, pelo processamento das imagens e pelas valiosas contribuições na pesquisa;

Ao Dr. Túlio Augusto Macedo, Chefe do setor de Radiologia do HCU pela oportunidade de realização da pesquisa no setor de Ressonância Magnética;

Ao colega e colaborador na pesquisa Eduardo que realizou as coletas, operando a máquina de Ressonância Magnética com muita competência, me auxiliando de forma prestativa e carinhosa no transporte dos voluntários com lesão medular;

Aos profissionais do Setor de Ressonância Magnética do HC de Uberlândia;

Ao Dr. José Ricardo Bento Silva, Neurologista pela realização da avaliação clínica dos voluntários;

Às doutorandas Mariana e Amanda Medeiros, pelas excelentes e valiosas contribuições;

Ao mestrando Eric que me auxiliou sempre com muita disposição e paciência;

À mestrandona Mainda pelas valiosas contribuições na pesquisa e pela amizade;

Aos voluntários da pesquisa, portadores de lesão medular, que apesar das limitações nos movimentos, dificuldade de transporte, se dispuseram a colaborar com o estudo de forma tão prestativa.

Aos colegas do Biolab que se voluntariaram a participar das coletas e dedicaram seu tempo à realização de parte fundamental do estudo.

Ao programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, pela oportunidade de aprendizado.

Ao secretário do programa de Pós-Graduação Edson Montes, pelas informações compartilhadas, presteza em atender as solicitações dos alunos e pela boa vontade em esclarecer todas as minhas dúvidas.

RESUMO

A perda do controle motor é uma das mais debilitantes consequências da lesão medular espinhal. A interrupção parcial ou completa das vias ascendentes sensoriais e vias descendentes motoras tornam o indivíduo incapaz de caminhar e realizar atividades de maneira funcional. A ocorrência da reorganização cortical sensório-motora espontânea imediatamente após a lesão e continuamente ao longo do tempo pode ocorrer em áreas específicas, bem como em todo córtex cerebral, evidenciado em estudos prévios com uso de exames de imagem. Entender a complexa interação entre alterações anatômicas, funcionalidade e reorganização cortical induzidas pela lesão medular, bem como definir seus efeitos, é crucial para avaliação das terapias de reabilitação e consequente melhora na qualidade de vida do sujeito. Imagens de Ressonância Magnética estrutural foram obtidas para explorar alterações morfológicas na Substância Cinzenta (SC) e Substância Branca (SB) no córtex cerebral de indivíduos com Lesão Medular torácica (Grupo - LM), comparadas às imagens obtidas de um grupo de voluntários Não Lesionados Medular (NLM). A comparação intergrupo foi realizada considerando ainda o tempo pós-lesão. A avaliação global do encéfalo não detectou alteração no volume da SC total. Diferenças volumétricas na SC cortical foram verificadas no giro pré-central e no sulco pré-central inferior. A alteração observada no giro pré-central ocorreu no hemisfério esquerdo, responsável pelo controle motor do membro inferior direito, compatível com a dominância dos voluntários de ambos os grupos (destros). Os achados fornecem evidências de que o tempo pós-lesão não influenciou em maior perda volumétrica global significativa. No entanto, alterações em regiões específicas, associadas ao controle motor de regiões abaixo da lesão, foram evidenciadas neste estudo.

Palavras-chave: Lesão medular, Paraplegia, Alterações corticais, Neuroplasticidade.

ABSTRACT

The loss of motor control is one of the most debilitating consequences of the spinal cord injury. Partial or complete disruption of the sensory and motor pathways render the individual unable to walk and perform various other activities. The occurrence of spontaneous sensorimotor cortical reorganization immediately after injury and continuously over time may occur in specific areas, as well as in the entire cerebral cortex. Understanding the complex interaction between anatomical, functional, and cortical reorganization induced by spinal cord injury, as well as defining its effects, is crucial to establish proper rehabilitation protocols. Structural magnetic resonance images were obtained to explore morphological changes in the Gray Matter (GM) and White Matter (WM) in the cerebral cortex of individuals with thoracic Spinal Cord Injury (SCI) and compared with images obtained from a group of volunteers without injury (NSCI). Intergroup comparison was performed considering the time after the injury. Global evaluation of the brain did not detect changes in the total volume of GM. Volumetric differences in cortical GM were found in the pre-central gyrus and lower pre-central sulcus. The variation observed in the pre-central gyrus occurred in the left hemisphere, responsible for motor control of the right lower limb, which is compatible with the dominance of the volunteers of both groups (right-handed). The findings provide evidence that post-injury time did not have a considerable influence on the overall volumetric encephalic GM. However, changes in specific regions associated with motor control of areas below the lesion were evidenced in this study.

Keywords: Spinal cord injury, Paraplegia, Cortical changes, Neuroplasticity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Anatomia da medula espinhal.....	23
Figura 2: Divisão das regiões cerebrais por áreas - Planejamento e direcionamento dos movimentos voluntários	31
Figura 3: Equipamento de Ressonância Nuclear Magnética	34
Figura 4: Componentes básicos e arquitetura de um sistema de Ressonância Magnética	35
Figura 5: Representação do próton de hidrogênio	36
Figura 6: Prótons de hidrogênio sob ação do campo magnético externo aplicado ...	36
Figura 7: Eixos de coordenadas usados em imagens de RM e o vetor momento magnético (μ) associado ao próton de hidrogênio	38
Figura 8: Retorno da magnetização longitudinal	39
Figura 9: Escala de cinza na imagem de Ressonância Magnética Encefálica – Imagem ponderada em T1	40
Figura 10: Decaimento da magnetização transversal - T2	41
Figura 11: Escala de cinza na imagem de RM ponderada em T2	41
Figura 12: Imagem de uma lesão demonstrando a sensibilidade à variação na susceptibilidade magnética	44
Figura 13: Representação esquemática do quadro fisiopatológico da lesão medular	51
Figura 14: Escala de Deficiência ASIA	53
Figura 15: Escala da Associação Americana de Lesão Medular (ASIA) para classificação neurológica	53
Figura 16: Posicionamento do voluntário para realização da coleta de imagens de RM	59
Figura 17 - A, B e C: Substância Cinzenta, Substância Branca, Líquido cefalorraquidiano – voluntário LM1.....	64
Figura 18 - A, B e C: Substância Cinzenta, Substância Branca, Líquido cefalorraquidiano - voluntário NLM1.....	65
Figura 19: Comparaçao entre as proporções volumétricas das substâncias encefálicas globais (todo encéfalo) dos voluntários NLM e LM.....	66

Figura 20: Comparação do volume da substância total e cortical entre os voluntários	NLM	e	LM	
.....	66
Figura 21: Córtices motor e somatossensorial.....	67
Figura 22: Regiões de Interesse	67
Figura 23: Comparação do volume da SC cortical entre os NLM e LM por hemisférios cerebrais	68
Figura 24: Comparação entre a área de superfície da SC cortical entre os NLM e LM por região de interesse por hemisférios cerebrais.....	69
Figura 25: Comparação entre a espessura da SC cortical dos voluntários NLM e LM nos hemisférios esquerdo e direito por ROIs.....	71
Figura 26: Volume da substância cinzenta total dos LM em comparação a média de volume da SC dos NLM considerando tempo pós-lesão e a idade dos voluntários....	72
Figura 27: Volume da SC cortical dos LM em comparação à média de volume da SC total dos NLM considerando tempo pós-lesão e a idade dos voluntários.....	73
Figura 28: Comparação entre volume da SC cortical do giro pré-central hemisfério esquerdo dos LM em relação à média do volume da SC cortical dos NLM considerando tempo pós-lesão e a idade dos voluntários.....	74
Figura 29: Comparação entre volume da SC cortical do sulco pré-central inferior hemisfério direito dos LM em relação à média do volume da SC cortical dos NLM considerando tempo pós-lesão e a idade dos voluntários.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de T1 em diferentes tecidos corporais (Manual de Técnicas em Ressonância Magnética, 2011).....	39
Tabela 2: Valores característicos de T2 em função do tecido (Manual de Técnicas em Ressonância Magnética, 2011).....	40
Tabela 3: Tempos de relaxação T1 e T2.....	42
Tabela 4: Dados voluntários portadores de Lesão Medular (LM).....,,,	62
Tabela 5: Dados dos voluntários Não Lesionados Medular (NLM).....	62
Tabela 6: Comparação entre LM e NLM quanto ao volume da SC total e cortical.....	69
Tabela 7: Comparação entre LM e NLM quanto ao volume da SC cortical por ROIs nos HE e HD.....	70
Tabela 8: Comparação entre LM e NLM quanto à área de superfície da SC cortical por ROIs nos hemisférios esquerdo e direito.....	71

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

AMS: Área Motora Suplementar

APARU: Associação de Paraplégicos de Uberlândia

APM: Área Pré-Motora

ASIA: American Spinal Injury Association

FAF: Ferimento por arma de fogo

HCU: Hospital de Clínicas de Uberlândia

HD: Hemisfério Direito

HE: Hemisfério Esquerdo

LM: Lesionados Medular

NLM: Não Lesionados Medular

GPoC: Giro Pós-Central

GPrC: Giro Pré-Central

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

LME: Lesão Medular Espinhal

M1: Córtex Motor Primário

ME: Medula Espinhal

RF: Radiofrequência

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

ROI: Região de Interesse

SB: Substância Branca

SC: Substância Cinzenta

SE: Spin Eco

SNC: Sistema Nervoso Central

SPoC: Sulco Pós-Central

SPrI: Sulco Pré-Central Inferior

SPrS: Sulco Pré-Central Superior

TRM: Trauma Raquimedular

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	13
1.1 - JUSTIFICATIVA	16
1.2 - OBJETIVO GERAL	17
1.3. - OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
1.4 - ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO	18
CAPÍTULO 2 - ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	19
2.1 - FUNÇÕES DA MEDULA ESPINHAL	25
2.2 - CONTROLE ESPINHAL DO MOVIMENTO	27
2.3 - CONTROLE ENCEFÁLICO DO MOVIMENTO.....	28
2.4 - VIAS LATERAIS	29
2.5 - VIAS VENTROMEDIAIS	29
2.6 - PLANEJAMENTO DO MOVIMENTO PELO CÓRTEX CEREBRAL	30
2.7 - NÚCLEOS DA BASE	32
2.8 - INÍCIO DO MOVIMENTO PELO CÓRTEX MOTOR PRIMÁRIO.....	32
CAPÍTULO 3 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	34
3.1 - MAGNETIZAÇÃO DO TECIDO	37
3.2 - DETECÇÃO DO SINAL E FORMAÇÃO DA IMAGEM	42
3.3 - SEQUÊNCIAS DE AQUISIÇÃO CLÁSSICAS	43
CAPÍTULO 4 - FISIOPATOLOGIA DA LESÃO MEDULAR TRAUMÁTICA.....	46
4.1 - LESÕES PRIMÁRIAS	46
4.2 - LESÕES SECUNDÁRIAS.....	46
4.3 - PRINCIPAIS ALTERAÇÕES NA MEDULA ESPINHAL DECORRENTES DE LESÕES PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS.....	49
CAPÍTULO 5 - METODOLOGIA.....	56
5.1 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: GRUPO LM	57
5.2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: GRUPO NLM	57
5.3 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	57
5.4 - DESCRIÇÃO DA AMOSTRA.....	58
5.5 - AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS VOLUNTÁRIOS.....	58
5.6 - EQUIPAMENTO DE RMN	58
5.7 - PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO DE IMAGENS.....	59
5.7.1 - Anamnese	59
5.7.2 - Aquisição de Imagens	60
5.7.3 - Processamento e Análise das Imagens de RMN	61
5.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	62
CAPÍTULO 6 - RESULTADOS	63
6.1 – PARTICIPANTES DA PESQUISA	63
6.2 – AQUISIÇÃO DAS IMAGENS DE RMN.....	64
6.3 – ANÁLISE DAS PROPORÇÕES VOLUMÉTRICAS GLOBAIS	65
6.4 – ANÁLISE DAS PROPORÇÕES VOLUMÉTRICAS NAS REGIÕES SENSORIOMOTORAS.....	67

6.5 – ANÁLISE DAS PROPORÇÕES VOLUMÉTRICAS NAS REGIÕES SENSORIOMOTORAS CONSIDERANDO O TEMPO PÓS-LESÃO E A IDADE DOS VOLUNTÁRIOS.....	72
CAPÍTULO 7. DISCUSSÃO	76
CAPÍTULO 8 - CONCLUSÕES	81
8.1 - TRABALHOS FUTUROS	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

Uma das mais debilitantes consequências da Lesão Medular Espinal (LME) é a perda do controle motor. Embora existam significativas pesquisas em andamento, a habilidade em restaurar a função motora continua a ser um desafio (WRIGLEY et al., 2009; FREUND et al., 2013) e um tratamento mais efetivo ainda é aguardado (NARDONE et al., 2018; TRAN et al., 2018).

A LME é uma condição complexa que frequentemente está associada a sequelas irreversíveis, sendo um dos principais determinantes de incapacidade permanente (COUTTS; KEIRSTEAD, 2008; LENEHAN et al., 2012) resultando em significativa diminuição da qualidade de vida, afetando a saúde mental do sujeito e com altos custos para o sistema de saúde (HACHEM et al., 2017). É uma doença heterogênea variando desde uma simples fratura sem déficits ou instabilidade até casos graves de lesão neurológica completa associada a lesões sistêmicas graves (SHIBAHASHI et al., 2018).

Etiologicamente as lesões no canal medular são classificadas como traumáticas e não traumáticas. Lesões traumáticas ocorrem quando um impacto externo, como exemplo, acidentes automobilísticos, quedas, lesões relacionadas ao esporte, Ferimentos por Arma de Fogo (FAF) ou Ferimento por Arma Branca (FAB) prejudicam gravemente a Medula Espinal (ME). As lesões não traumáticas decorrem de patologias agudas e crônicas como tumores, infecções, acidentes vasculares, malformações e doenças degenerativas e compressivas (AHUJA et al., 2017). Os eventos traumáticos são responsáveis por 90% das LME (ONI-ORISAN et al., 2016), sendo os acidentes com veículos motorizados a causa etiológica mais comum (40-50%) (NATIONAL SPINAL CORD INJURY STATISTICAL CENTER, 2017), seguidos de quedas (20%), violência (14%), lesões recreativas ou esportivas e as relacionadas a acidentes de trabalho perfazem um total de 8% conjuntamente (DING; KASTIN; PAN, 2005; WHO, 2013).

Os níveis da coluna vertebral mais vulneráveis à lesão traumática são: Cervical Inferior: C5-C7; Torácica Média: T4-T7; Toracolombar: T10-L2 (STAHEL et al., 2012; SMELTZER & BARE, 1994; CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2001).

O atendimento inicial ao sujeito que sofreu um Trauma Raquimedular (TRM) deve priorizar a proteção das vias aéreas, respiração e circulação. A avaliação e

reconhecimento do nível da coluna afetado devem ser realizados o mais precocemente após estabilização do quadro. A imobilização deve ser realizada para todos os pacientes, com lesões suspeitas ou confirmadas. Os cuidados envolvem a colocação do colar cervical, transporte em prancha rígida e realização de movimentação em bloco (AHUJA et al., 2017). A hipotensão sistêmica (pressão sistólica <90 mmHg) mesmo que por breves períodos deve ser evitada, pois está associada a pior prognóstico neurológico a longo prazo (RESNICK, 2013). O manejo clínico eficiente desta condição é desafiador, a hipovolemia é comum no politraumatismo, visto que, a interrupção das fibras simpáticas da ME pode induzir uma profunda perda do tônus vascular e bradicardia – choque hipovolêmico (RESNICK, 2013). A estabilização da pressão arterial é feita tipicamente com cristaloides, entretanto, o uso de medicações como etilefrina, dopamina e norepinefrina também podem ser necessárias (AHUJA et al., 2017).

Além dos danos teciduais e ósseos evidentes, o TRM provoca alterações celulares e moleculares que conduzem ao dano neurológico permanente, que se traduz em alterações e/ou perda das funções. Ocorre assim uma série de eventos patológicos que são denominados com lesão primária, causada pelo trauma em si. A lesão secundária, decorrente do trauma inicial, é caracterizada por uma cascata de alterações vasculares, celulares e moleculares (PLAZA et al., 2012; TRAN et al., 2018).

Fisiologicamente, as lesões medulares produzem diferentes graus de disfunção nos sistemas motor e sensorial do indivíduo (FREUND et al., 2013), manifestando-se como paralisia crônica, alterações na sensibilidade, distúrbios da dor (HUIE et al., 2016; BRAIN AND SPINAL INJURY CENTER, 2016), alteração na função sexual e nas eliminações, tanto urinária quanto intestinal (TEPLITSKY et al., 2019).

O comprometimento do controle de funções e sistemas do corpo é dependente do nível em que a lesão medular ocorre. O indivíduo pode, portanto, apresentar paraplegia ou tetraplegia. A paraplegia é caracterizada por diminuição ou perda da função motora e sensorial associada aos segmentos torácicos, lombares ou sacrais (STAHEL et al., 2012). Nesses casos, a função motora dos membros superiores está preservada, mas as funções do tronco, dos órgãos pélvicos ou membros inferiores podem ser afetados, dependendo do nível da lesão (WILKISON; LENNOX, 2005; BONTRAGER; LAMPIGNANO, 2010).

Nos sujeitos que apresentam tetraplegia como sequela da lesão medular traumática ocorre comprometimento total ou parcial das funções sensorial e motora nos

quatro membros e tronco. Pessoas com lesões acima da vértebra C4, além de apresentarem disfunções nas eliminações intestinal e vesical, apresentam dificuldade respiratória, podendo necessitar do uso de ventiladores artificiais (CLAXTON et al., 1998). A gravidade da LME é classificada de acordo com a escala desenvolvida pela Associação Americana de Lesão Espinhal (*American Spinal Injury Association*) (ASIA) amplamente utilizada no mundo. A avaliação neurológica é baseada na sensibilidade e na função motora (MAYNARD et al., 1997; STAHEL et al., 2012).

Estima-se que a incidência média de lesionados medulares no mundo seja de 40-80 casos por milhão de habitantes por ano (ONI-ORISAN et al., 2016). No Brasil há incidência de 6 a 8 mil novos casos anualmente (BRASIL, 2013). A incidência mundial aponta a ocorrência da LME 3 a 4 vezes maior nos homens do que nas mulheres (DEVIVO, 2012). Dois terços dos afetados pela LME aguda têm menos de 30 anos; entretanto, com o envelhecimento da população, estima-se que a prevalência e a incidência de LME relacionada à queda entre idosos (≥ 65) aumentem (DEVIVO, 2012; WILSON et al., 2013). A taxa de mortalidade em todo o mundo está entre 48-79% com 4.4-16% ocorrendo antes da alta hospitalar (SEKHON; FEHLINGS, 2001; WYNDAELE et al., 2006).

Conforme descrito, após a lesão medular os indivíduos podem permanecer incapazes de realizar atividades de maneira funcional, devido à interrupção parcial ou completa das vias ascendentes sensoriais e vias descendentes motoras, provocando a perda de informações aferentes e controle motor de todas as partes do corpo abaixo do nível da lesão (RAO et al., 2015). Além das alterações fisiológicas mencionadas, há evidências de que consequências de uma LME grave se expandem para além desses déficits aparentes (HIERSEMENZEL; CURT; DIETZ, 2000; DIETZ; MULLER, 2004, CALANCIE et al., 2005; DIETZ et al., 2009; BOULENGUEZ et al., 2010). Estudos prévios em animais e humanos evidenciam que o córtex cerebral se reorganiza após o trauma (PERNET; HEPP-REYMOND, 1975; FERING; VAHLSING, 1985; PONS et al., 1991; FLORENCE, 1998; HAINS et al., 2003; LEE et al., 2004; KIM et al., 2006; FELIX et al., 2012; HOU et al., 2014; ZHENG et al., 2017). Presumivelmente, tal reorganização ocorre como um mecanismo para compensar a perda funcional associada ao trauma (BUEHLMAIER et al., 1998; BAREYRE et al., 2004).

O córtex motor primário é um centro crítico para o planejamento, iniciação e execução de movimentos (DUM; STRICK, 2002; LUCCINO; RIZZOLATTI, 2000). A

LME pode alterar drasticamente os mapas sensoriais e motores corticais, resultando em extensões variadas de reorganização cortical em períodos que variam de semanas a anos. A reabilitação após a lesão modifica ainda mais a reorganização cortical, alavancando provavelmente, os mesmos mecanismos e circuitos neurais associados à aprendizagem motora, embora agora sob uma arquitetura neural alterada (MOHAMMED; HOLLIS, 2018; NUDO et al., 1996; KLEIM et al., 1998; ERZURUMLU; KIND, 2001; FELDMAN; BRECHT, 2005).

Estudos demonstram a ocorrência de reorganização cortical sensório-motora espontânea imediatamente após a LME (VAYNMAN; GOMEZ-PINILLA, 2005; KOKOTILO et al., 2009) e continuamente ao longo do tempo (LOTZE et al., 2006; KIM et al., 2006; BAREYRE, 2008; SABRE et al., 2016). Tais alterações podem ocorrer em todo córtex cerebral (CHEN et al., 2017).

Na fase crônica, novas conexões são formadas e outras estruturas neurais assumem papel dominante no desempenho de tarefas anteriormente não ligadas a área correspondente (SABRE et al., 2013; SABRE et al., 2016). Além disso, mudanças compensatórias no cérebro ocorrem durante o primeiro ano pós-LME, com uma melhor recuperação associada a um aumento da ativação cortical (SABRE et al., 2013) e maior integridade do trato corticoespinal no período agudo pós-lesão (FREUND et al., 2013).

Entender a complexa interação entre alterações anatômicas, funcionalidade e reorganização cortical, induzidas pela LME, bem como definir seus efeitos, é crucial para o melhor prognóstico e desenvolvimento de novas terapias de reabilitação (KRAMER et al., 2012; FREUND et al., 2013; LÓPEZ-LARRAZ et al., 2015; MOHAMMED; HOLLIS, 2018; ELLAWAY; KUPPUSWAMY, 2011).

1.1 - Justificativa

Lesões traumáticas na ME conduzem a diferentes graus de perda sensório-motora e perturbações no Sistema Nervoso Autônomo (DIETZ; CURT, 2006; FREUND et al., 2013), com interrupção do fluxo de informações entre o cérebro e a coluna vertebral, resultando em comprometimento clínico grave (DIETZ, 2010; ONI-ORISAN et al., 2016).

A LME resulta em uma progressiva reorganização cortical e ativação cerebral significativamente reduzida sobre o córtex motor (TURNER et al., 2001). No entanto, não existe consenso sobre as causas de tais alterações ou mesmo se as mesmas ocorrem devido a alterações corticais estruturais e/ou funcionais (JURKIEWICZ et al., 2006; WRIGLEY et al., 2009; NARDONE, 2013; OUDEGA, 2012; MOXON et al., 2014).

Neste sentido, investigar a ocorrência de alterações volumétricas nas substâncias encefálicas (substâncias branca, cinzenta e líquor) pode contribuir para a melhor compreensão da ocorrência de rearranjos nos padrões de ativação cortical e como estes estão associados às mudanças globais enfrentadas pelos pacientes (FEYDY et al., 2002; JURKIEWICZ et al., 2007, CHEN et al., 2017; ALIZADEH et al., 2019).

1.2 - Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo foi investigar a ocorrência de alterações macroestruturais no córtex cerebral de indivíduos que sofreram Lesão Medular Traumática e apresentaram como sequela a paraplegia com uso de imagens de Ressonância Magnética Nuclear.

1.3. - Objetivos Específicos

- Comparar o volume encefálico global (SB, SC e LQR) entre os voluntários LM x NLM;
- Comparar o volume cortical, espessura e área da substância cinzenta de regiões de interesse específicas associadas ao controle sensório-motor de membros entre os grupos de voluntários LM x NLM;
- Avaliar o efeito do tempo pós-lesão nas possíveis alterações estruturais.

1.4 - Estrutura da Dissertação

Este capítulo apresenta uma introdução sobre o tema abordado, com a definição dos principais termos e exposição dos objetivos geral e específicos. A pesquisa investiga a ocorrência de alterações no volume, área e espessura da sustância cinzenta cortical de indivíduos com paraplegia decorrente de trauma raquimedular.

O Capítulo 2 fornece uma descrição sobre a anatomia do sistema nervoso central, anatomia da coluna vertebral, e das áreas responsáveis pelo controle do movimento, tanto no encéfalo quanto na coluna vertebral. No capítulo 3 é abordada técnica de Ressonância Nuclear Magnética, escolhida como ferramenta de avaliação no presente estudo. O capítulo 4 apresenta a fisiopatologia da lesão medular e as complicações pós-trauma.

O capítulo 5 aborda a metodologia adotada para realização deste trabalho, com descrição dos grupos, das técnicas utilizadas para coleta e processamento dos dados utilizados nesta pesquisa. No Capítulo 6 são apresentados os resultados das avaliações no volume, área e espessura corticais dos grupos. Na sequência, no capítulo 7 os resultados encontrados são discutidos à luz da literatura atual. Por fim, são apresentadas as conclusões desta pesquisa.

CAPÍTULO 2 - ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSENTRAL

O controle das funções orgânicas, bem como, a integração do indivíduo ao meio ambiente é regulado pelo sistema nervoso, que ainda recebe os estímulos aplicados à superfície corporal, é capaz de interpretá-los e desencadear, eventualmente, respostas adequadas a estes estímulos (DANGELO; FATTINI, 2001).

O sistema nervoso é formado por três subsistemas principais: *eixo sensorial* que transmite sinais das terminações nervosas sensoriais periféricas para quase todas as partes da ME, do tronco cerebral, do cerebelo e do córtex; *eixo motor* que conduz sinais neurais com origem em todas as áreas centrais do sistema nervoso para os músculos e glândulas de todo o corpo e um sistema integrador que analisa as informações sensoriais e determina respostas apropriadas (GUYTON, 2002). São reconhecidas duas divisões topográficas e funcionais, embora as duas porções sejam interdependentes: Sistema Nervoso Central (SNC) – formado por Encéfalo e Medula Espinal e Sistema Nervoso Periférico que compreende os nervos cranianos e espinhais, os gânglios e as terminações nervosas (DANGELO; FATTINI, 2001; TORTORA, 2001).

O SNC é a porção de recepção de estímulos, comando e desencadeadora de respostas. A porção periférica é constituída pelas vias que conduzem os estímulos ao SNC ou que levam até os órgãos efetuadores as ordens emanadas da porção central (DANGELO; FATTINI, 2001).

O encéfalo é uma estrutura que se forma quando se inicia o desenvolvimento embrionário, e à medida que o embrião se desenvolve ele se diferencia em três partes: cérebro, cerebelo e tronco encefálico (DANGELO; FATTINI, 2001; GUYTON, 2002). É a principal área integradora do SN, o local onde são armazenadas as memórias, elaborados pensamentos, geradas emoções e funções relacionadas ao psiquismo e ao complexo controle do corpo (DANGELO; FATTINI, 2001; GUYTON, 2002).

O córtex cerebral corresponde à camada mais externa do cérebro dos vertebrados, sendo rico em neurônios e o local do processamento neuronal mais sofisticado e distinto. O córtex humano tem 2-4 mm de espessura, com uma área de 0,22 m² (se fosse disposto num plano) e desempenha um papel central em funções complexas do cérebro como na

memória, atenção, consciência, linguagem, percepção (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008).

Em animais com capacidade cerebral mais desenvolvida, o córtex forma sulcos para aumentar a área de processamento neuronal, minimizando a necessidade de aumento de volume. É constituído por cerca de 20 bilhões de neurônios, que parecem organizados em agrupamentos chamados microcolunas. É formado por uma massa cinzenta responsável pela realização dos movimentos no corpo humano (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008), e é o local de representações simbólicas, desempenhando um papel fundamental para as numerosas atividades de alto nível, como a linguagem e o pensamento abstrato (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008).

No SNC, há uma segregação entre os corpos celulares dos neurônios e os seus prolongamentos, de modo que duas porções distintas sejam reconhecidas macroscopicamente: a substância cinzenta, onde se situam os corpos celulares dos neurônios e parte dos seus prolongamentos e as células da glia, e a substância branca, que contém somente os prolongamentos dos neurônios e as células da glia. A presença da mielina, um material lipídico esbranquiçado que envolve o axônio, é responsável pela coloração branca (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008).

O córtex cerebral não apresenta sempre a mesma estrutura. Existem, pois, três tipos de córtices: *Paleocôrte* – está maioritariamente presente em áreas restritas da base do telencéfalo. Relacionado com o sistema olfativo. *Arquicôrte* – está compreendido no hipocampo. E *Neocôrte* – quase toda a superfície do córtex cerebral é designada de neocôrte (o que apareceu mais tarde na escala filogenética) (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008). Alguns mamíferos apresentam o neocôrte relativamente pequeno, mas este se desenvolve muito nos primatas e representa na espécie humana aproximadamente de 95% da área cortical (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008).

O córtex possui os seguintes tipos de células:

- *Células piramidais*: que se apresentam em maior número no neocôrte. O diâmetro das mesmas pode variar muito (de 10 micrómetros a 70 ou até mesmo 100 micrómetros – células piramidais gigantes de Betz do córte motor). Estas células apresentam um corpo celular com forma cônica do qual saem numerosos dendritos ricos em espinhas (espinhas dendríticas) (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008). O axônio é longo atingindo outras áreas corticais

ou até mesmo áreas subcorticais, e utilizam como neuromediador o glutamato (ou o aspartato) – são por isso excitatórias.

- *Células não piramidais*: o restante das células presentes no córtex cerebral é designado de não piramidais e podem ser: células estreladas (ou granulares) – apresentam axônios curtos que permanecem no córtex (interneurônios).

Algumas recebem *inputs* excitatórios do tálamo, mas a sua maioria possui eferências inibitórias que utiliza como neuromediador o ácido gama-amino-butírico (GABA). Deste modo as células piramidais são o principal *output* do cérebro e as não piramidais os principais interneurônios (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008).

- *Células em cesto do córtex* – estendem-se no plano horizontal, cujo axônio é curto e vertical e se divide em diversos colaterais horizontais. Fazem sinapse com os corpos celulares e dendritos das células piramidais; *células em candelabro* – os terminais axônicos apresentam-se dispostos verticalmente (área de sombra é vertical), o que pronuncia o arranjo colunar do córtex; *células de Martinotti* – existem na maioria das lâminas, sendo pequenas, multipolares, com campos dendríticos localizados e axônios longos; células fusiformes e células neurogligormes (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008).

As células do neocôrtex estão arranjadas numa série de seis camadas (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008):

- Camada I –molecular – pobre em células e com muitas fibras (células anácrinas – células horizontais de Cajal);
- Camada II - granular externa – pequenos neurônios piramidais e numerosos neurônios estrelados, poucas fibras e muitas células, é a origem das fibras de associação curta;
- Camada III – Camada piramidal externa – origem das fibras de associação longa;
- Camada IV – Camada granular interna – apresenta muitas fibras associadas a células. Contém a lâmina externa de Baillarger;
- Camada V – Camada piramidal interna – onde estão presentes as células piramidais gigantes de Betz. As suas fibras projetam para estruturas subtalâmicas e corpo estriado. Contém a lâmina interna de Baillarger;

- Camada VI – camada multiforme ou plexiforme – origem das fibras que se projetam para o corpo estriado e suas receptoras. Grande variedade de células (como exemplo as células de Martinotti que se estendem até à lâmina I).

A organização laminar não é visível e equivalente em todos os locais do neocôrtex. Na verdade, as áreas que contêm neurônios com longos axônios, como as áreas motoras apresentam as camadas piramidais mais desenvolvidas (camadas III e V), enquanto as camadas II e IV, abundantes em células não piramidais estão relativamente mais reduzidas. Por esta razão, esta parte do córtex é designada de agranular (pela aparente inexistência das camadas granulares) (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008).

Por outro lado, as áreas sensitivas primárias apresentam axônios mais curtos e os seus neurônios fazem sinapse com as áreas corticais adjacentes (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008). Deste modo as camadas III e V apresentam-se mais reduzidas, e verifica-se um aumento do tamanho relativo das camadas II e IV. Assim, este córtex é designado de granular. Dentro do córtex homogenético é possível distinguir: homotípico – as seis camadas são bem visíveis, com a camada V muito exuberante contrariamente às camadas II e IV; Heterotípico: granular – o caso do córtex sensorial; agranular – caso do córtex motor (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008). Assim, como se observa, diferentes áreas corticais apresentam diferentes estruturas e diferentes funções devido ao tamanho relativo das células que as compõe, à complexidade das suas árvores dendríticas e às conexões que estabelece (NOLTE, 2008; STANDRING, 2008).

A medula espinhal exerce, de maneira simplificada, duas funções: condutora para as muitas vias nervosas que vão para ou que vem do cérebro; e área integradora para a coordenação de muitas atividades neurais subconscientes como, por exemplo, a retirada reflexa de parte do corpo do campo de ação de um estímulo doloroso (GUYTON, 2002).

O sistema nervoso periférico é formado por uma rede ramificada de nervos de dois tipos funcionais: fibras aferentes para a transmissão de informações sensoriais para a ME e para o encéfalo, e as fibras eferentes para transmissão de sinais originados no SNC de volta para a periferia, especialmente para os músculos esqueléticos. Alguns dos nervos periféricos que tem origem na parte basal do próprio encéfalo e inervam em sua maior parte a cabeça dão origem aos nervos cranianos. Os demais nervos periféricos – nervos espinhais, emergem da medula por meio do forame intervertebral a cada nível medular (GUYTON, 2002).

O encéfalo e a medula espinhal são envolvidos e protegidos por lâminas (ou membranas) de tecido conjuntivo – meninges (DANGELO; FATTINI, 2001; TORTORA, T., 2001). São denominadas meninges encefálicas e espinhais respectivamente (GUYTON, 2002). A meninge mais externa é denominada de duramáter, é espessa e resistente formada por tecido conjuntivo rica em colágeno. Contém grandes vasos e nervos. Reveste as delicadas estruturas do SNC. A meninge média é denominada aracnóide, devido ao delicado arranjo de fibras colágenas elásticas em forma de teia de aranha. Também continua com a aracnóide do encéfalo. Formada por tecido conjuntivo sem vasos sanguíneos. A meninge mais profunda é a pia-máter, adere à superfície da medula espinhal e do encéfalo. Contém numerosos vasos sanguíneos. Entre a aracnóide e a pia-máter está o espaço subaracnóide onde circula o líquor (DANGELO; FATTINI, 2001).

A figura abaixo é uma representação esquemática e resumida da medula espinhal, meninges e nervo espinhal.

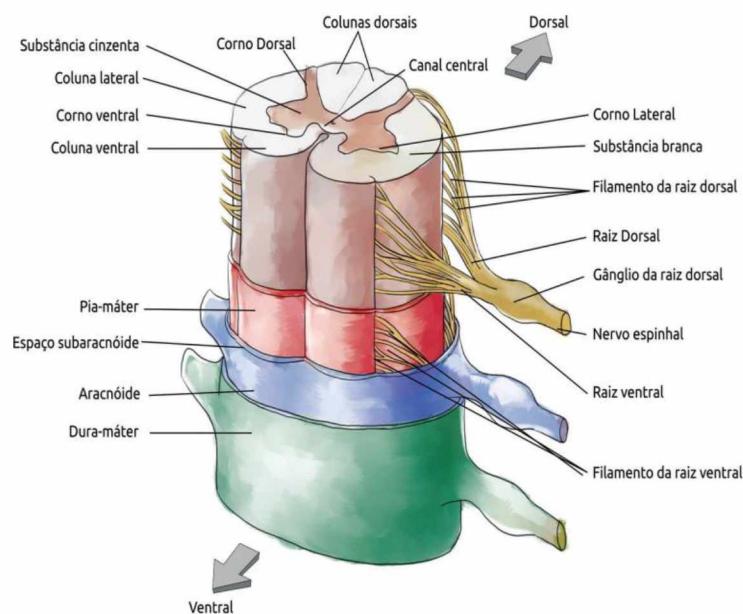


Figura 1: Anatomia da Medula Espinal (Adaptado de BEAR et al., 2008).

Para melhor compreensão do SNC é necessário partir da origem embriológica. Resumidamente, o SNC origina-se no tubo neural, que na extremidade cranial, apresenta três dilatações: prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. O restante do tubo é a medula primitiva (DANGELO; FATTINI, 2001). Com o decorrer do desenvolvimento, as porções laterais do prosencéfalo aumentam desproporcionalmente recobrindo a porção

central, dando origem ao telencéfalo e ao diencéfalo. O mesencéfalo desenvolve-se sem subdividir-se. A estrutura rombocenfálica subdivide-se em metencéfalo e mielencéfalo (DANGELO; FATTINI, 2001). Destas transformações originam-se as partes mais importantes do SNC: cérebro – origem no telencéfalo e diencéfalo e os hemisférios cerebrais – origem telencefálica. O mesencéfalo permanece com a mesma denominação, o metencéfalo origina o cerebelo e a ponte, mielencéfalo origina o bulbo; a medula espinhal é originada pelo restante do tubo neural primitivo (DANGELO; FATTINI, 2001). O mesencéfalo, a ponte e o bulbo constituem o tronco encefálico (TORTORA, 2001).

A luz do tubo neural primitivo permanece dilatada em algumas subdivisões das vesículas primitivas constituindo os chamados ventrículos. Nestes e no espaço subaracnóide circula o líquido cérebro-espinhal (líquor). Produzido pelos plexos coroides (DANGELO; FATTINI, 2001; TORTORA, 2001). A maior parte do encéfalo corresponde ao cérebro. Na superfície dos dois hemisférios cerebrais apresentam-se os sulcos que delimitam os giros. O cérebro é dividido em lobos – frontal, occipital, parietal e temporal, correspondendo aos ossos do crânio que guardam relações (DANGELO; FATTINI, 2001; TORTORA, 2001).

Do tronco originam-se doze pares de nervos – cranianos, que saem pela base do crânio através dos forames. Da medula, originam-se 31 pares de nervos – espinhais que se ramificam pelos forames intervertebrais (DANGELO; FATTINI, 2001; TORTORA, 2001).

Cada nervo espinhal associa-se a medula por meio da raiz dorsal e da raiz ventral. Existe o mesmo número de nervos espinhais que os de forames entre as vértebras, os 30 (trinta) segmentos espinhais estão divididos em quatro grupos, e cada segmento recebe a denominação da vértebra seguinte adjacente à origem do nervo: cervical (C) 1 a 8, torácico (T) 1 a 12, lombar (L) 1 a 5 e sacral (S) 1 a 5 (BEAR et al., 2008).

A organização segmentar dos nervos espinhais e a inervação sensorial da pele estão relacionadas. A área da pele inervada pelas raízes dorsais, direita e esquerda, de um único segmento espinhal se chama dermatomo; existe, portanto, uma correspondência de um-para-um entre os dermatomas e os segmentos espinhais (TORTORA, 2001).

A observação de um corte do encéfalo ou Medula Espinhal permite a visualização das substâncias branca e cinzenta. Sendo a primeira constituída predominantemente de fibras nervosas mielinicas e a segunda de corpos de neurônios (DANGELO; FATTINI,

2001; TORTORA, 2001). Na medula o núcleo central é constituído de substância cinzenta, em forma de H, circundada por um espesso envoltório de tratos de substância branca, frequentemente denominados colunas (DANGELO; FATTINI, 2001; TORTORA, 2001; LUNDY-EKMAN, 2008). No centro da substância cinzenta está o canal central, que percorre o comprimento da medula espinhal e contém líquido cerebrospinal (TORTORA, 2001). Os lados do H são divididos em regiões funcionalmente distintas, chamadas cornos, nomeados de acordo com a localização: anterior (ventral), lateral e dorsal (posterior) (LUNDY-EKMAN, 2008).

A substância cinzenta consiste principalmente em neurônios motores e de associação, que servem como estações de transmissão para os impulsos (BEAR et al., 2008; DANGELO; FATTINI, 2001; TORTORA, 2001).

A substância branca, assim denominada, pois os axônios são envolvidos em bainha de mielina, também se organiza em regiões denominadas colunas anterior, lateral e posterior (BEAR et al., 2008; DANGELO; FATTINI, 2001; TORTORA, 2001). Ambas regiões são compostas também por células da glia, que ajudam na sustentação e sobrevivência dos neurônios (BEAR et al., 2008; DANGELO; FATTINI, 2001; TORTORA, 2001). No tronco encefálico a substância cinzenta, que na medula é contínua, apresenta-se fragmentada no sentido longitudinal ântero-posterior e látero-lateral, formando massas isoladas que constituem os núcleos dos nervos cranianos e outros núcleos próprios do tronco encefálico. Em aspectos gerais, cérebro e cerebelo apresentam estruturas comuns, substância branca revestida de substância cinzenta, constituindo o córtex cerebral e córtex cerebelar respectivamente. Dando origem aos núcleos centrais no cerebelo e núcleos da base no cérebro (DANGELO; FATTINI, 2001).

Como já foi dito, a substância branca, em qualquer nível do SNC é constituída por fibras nervosas mielinicas, predominantemente. Estas representam as vias que percorrem diversas áreas do SNC transmitindo os impulsos nervosos e se originam formando os chamados tratos e fascículos (DANGELO; FATTINI, 2001; LUNDY-EKMAN, 2008).

2.1 - Funções da Medula Espinal

A ME tem duas funções principais, os tratos da substância branca são vias expressas para a condução de impulsos nervosos. Ao longo dessas vias os impulsos

sensitivos fluem da periferia ao encéfalo, e os impulsos motores fluem do encéfalo para a periferia. Os tratos ascendentes correspondem às vias sensoriais, que transmitem os sinais sensoriais recebidos na superfície corporal e/ou dos órgãos (receptores periféricos) para segmentos específicos da ME e, em seguida, para núcleos no tronco encefálico, tálamo e córtex. A função de recebimento e integração dessas informações que chegam e saem é da substância cinzenta da ME. Funções essas essenciais à manutenção da homeostase (TORTORA, 2001; BEAR et al., 2008).

A informação sensitiva transmitida dos receptores para a Medula Espinal e para o encéfalo é conduzida ao longo das vias: ântero-lateral (espinotalâmica) consiste em dois tractos - anterior e lateral, que conduzem impulsos nervosos das sensações de dor, frio e calor (temperatura), tato grosseiro, pressão e prurido. A via do lemnisco medial – funículo posterior (fascículo grátil e cuneiforme) conduzem impulsos de propriocepção, tato discriminativo, estereognosia, discriminação do peso e sensibilidade vibratória (BEAR et al., 2008).

O controle dos movimentos musculares precisos e delicados é feito pelo córtex motor (TORTORA, 2001; BEAR et al., 2008). Quando o estímulo atinge o centro mais superior, ocorre à integração sensório-motora, o estímulo do centro é enviado para a medula espinhal em duas vias descendentes motoras principais: via direta (piramidal) e indireta (extrapiramidal) (TORTORA, 2001; BEAR et al., 2008). As vias diretas - os tratos corticoespinal lateral, cortico-espinal ventral (anterior) e corticobulbar, conduzem impulsos nervosos destinados a produzir movimentos voluntários precisos dos músculos esqueléticos (GUYTON, 2002). As vias indiretas - tratos rubroespinal, tetoespinal e vestibuloespinal, conduzem impulsos nervosos que programam os movimentos automáticos, auxiliam a coordenar os movimentos corporais com estímulos visuais, mantêm o tônus do músculo esquelético e a postura, e desempenham um papel importante no equilíbrio, regulando o tônus muscular em resposta aos movimentos da cabeça (TORTORA, 2001; BEAR et al., 2008). As vias motoras conduzem impulsos da área motora primária do córtex cerebral aos músculos esqueléticos (TORTORA, 2001).

A segunda função da ME é servir como centro integrador para reflexos espinais. Os nervos espinais são as vias de comunicação entre os tratos da medula espinhal e a parte periférica do corpo. Cada par de nervos está conectado à medula espinhal pelas raízes dorsal (posterior), que é sensitiva. A outra parte da união de um nervo espinal à medula é a raiz ventral (anterior) motora. Ela contém somente axônios (fibras) dos nervos motores,

e conduz impulsos da medula espinhal à periferia do corpo. Os corpos celulares desses neurônios motores estão localizados na substância cinzenta da medula espinal (TORTORA, 2001).

2.2 - Controle Espinal do Movimento

A visão atual, baseada em estudos do século passado, realizados pelo pioneiro Neurofisiologista inglês Charles Sherrington e por seu contemporâneo inglês Graham Brown é de que a ME possui certos programas motores para geração de movimentos coordenados tais como, programas são acessados, executados e modificados por comandos descendentes do encéfalo. Portanto, o controle motor pode ser dividido em duas partes: a ME, que comanda e controla os programas motores da mesma e controle do encéfalo sobre essa atividade (BEAR et al., 2008).

A musculatura esquelética que constitui a maior parte da massa muscular é derivada embriologicamente de 33 pares de sômitos, esses músculos e as partes do Sistema Nervoso (SN) que os controlam constituem em conjunto o *sistema motor somático* (TORTORA, 2001). Os músculos somáticos são inervados pelos neurônios motores somáticos do corno ventral da ME. Essas células são chamadas de neurônios motores inferiores em distinção aos neurônios motores superiores do encéfalo que se projetam para a ME (BEAR et al., 2008). Os axônios dos neurônios inferiores se agrupam para formar as raízes ventrais que se unem a raiz dorsal para formar um nervo espinhal (BEAR et al., 2008). Os neurônios motores inferiores da ME são divididos em neurônios motores alfa e gama. Os primeiros são diretamente responsáveis pela geração de força pelo músculo. Um neurônio motor alfa e todas as fibras musculares por ele inervadas formam coletivamente, o componente básico do controle motor chamadas por Sherrington de *unidade motora* (BEAR et al., 2008).

A primeira forma de controle da contração muscular pelo SNC é a variação da taxa de disparo dos neurônios; a frequência de disparos é assim uma maneira importante pela qual o SNC gradua as contrações musculares. A segunda maneira é o recrutamento de unidades motoras sinérgicas adicionais (BEAR et al., 2008).

Os neurônios motores alfa ativam os músculos esqueléticos controlados por entradas sinápticas do corno ventral. Existem três fontes principais de entradas para um

neurônio motor alfa: 1. células ganglionares da raiz dorsal, cujos axônios inervam os fusos musculares – estrutura sensorial e especializada que se localiza incrustada no fuso muscular; 2. neurônios motores superiores que se localizam no córtex cerebral motor e no tronco encefálico importante para o início e controle do movimento voluntário; 3. maior entrada para um neurônio motor alfa deriva de interneurônios da medula espinhal. Essa entrada pode ser excitatória ou inibitória e faz parte da circuitaria que gera programas motores espinhais (BEAR et al., 2008).

Os fusos musculares não são a única fonte de aferências proprioceptivas originadas nos músculos, outro sensor é o órgão tendinoso de Golgi, que atua como sensor de tensão, portanto, monitora a tensão muscular ou força de contração (BEAR et al., 2008). Os órgãos tendinosos de Golgi estão localizados na junção do músculo com o tendão e são inervados por axônios sensoriais chamados grupo Ib, os quais são pouco menores do que os axônios Ia que inervam os fusos musculares (BEAR et al., 2008). Quando você caminha alternadamente flete e estende as duas pernas – esse reflexo extensor cruzado em que um lado estende e o outro flete parece ser a base para a locomoção. O que ainda é preciso é um mecanismo para coordenar o tempo dos movimentos e parece provável que esse controle seja exercido pela própria ME (BEAR et al., 2008).

Conclui-se, portanto, que a ME contém uma intrincada rede de circuitos para o controle dos movimentos, sendo muito mais que um condutor de informações sensoriais somáticas e motoras (BEAR et al., 2008).

2.3 - Controle Encefálico do Movimento

O sistema motor central possui níveis hierárquicos de controle, com o prosencéfalo no topo e a ME na base. No nível superior, representado pelas áreas de associação do neocôrte e pelos núcleos basais do prosencéfalo – estruturas envolvidas com a *estratégia*: finalidade do movimento e a estratégia do movimento que melhor atinge essa finalidade. O nível intermediário, representado pelo córtex motor e cerebelo está relacionado à *tática*: sequências de contrações musculares arranjadas no tempo e espaço, necessárias para atingir, de forma suave e acurada, a meta estratégica. O nível inferior, mais baixo, é representado pelo tronco encefálico e ME. Está relacionado à

execução, ativação do neurônio motor e conjunto de interneurônios que geram o movimento e fazem os ajustes posturais necessários (BEAR et al., 2008).

A função de cada nível da hierarquia do controle motor é realizada com base nas informações sensoriais. No nível mais alto, a informação sensorial gera uma imagem mental do corpo e sua relação com o ambiente. No nível intermediário, as decisões táticas baseiam-se nas memórias das informações sensoriais de movimentos anteriormente ocorridos. No nível mais baixo, a retroalimentação sensorial é utilizada para manter a postura, o estiramento muscular e a tensão, antes e após cada movimento voluntário (BEAR et al., 2008).

O encéfalo comunica-se com os motoneurônios da ME através de duas principais vias: a coluna lateral da medula e a coluna ventromedial. As vias laterais estão envolvidas no movimento voluntário da musculatura distal e estão sob controle direto do córtex; as vias ventromediais estão envolvidas no controle da postura e da locomoção e estão sob controle do tronco encefálico (BEAR et al., 2008).

2.4 - Vias Laterais

O trato córtico-espinhal originado no neocôrtex, possui dois terços dos axônios originados nas áreas 4 e 6 do lobo frontal, sendo coletivamente denominado córtex motor (BEAR et al., 2008).

Um componente menor das vias laterais é o trato rubro-espinhal, que se origina no núcleo rubro. Em muitas espécies de mamíferos, esse trato contribui de maneira importante para o controle motor, em humanos ele parece estar reduzido, e a maioria das suas funções foram assumidas pelo trato córtico-espinhal (BEAR et al., 2008; LUNDY-EKMAN, 2008).

2.5 - Vias Ventromediais

Possuem quatro tratos descendentes que se originam no tronco encefálico e terminam entre interneurônios espinhais realizando controle dos músculos proximais e axiais. Esses tratos são trato vestíbulo-espinhal, trato teto-espinhal, trato retículo-espinhal pontino e trato retículo espinhal bulbar. Essas vias utilizam informações sensoriais sobre

equilíbrio, posição corporal e ambiente visual para manter, de forma reflexa, o equilíbrio e a postura corporal (BEAR et al., 2008; LUNDY-EKMAN, 2008).

Os tratos vestíbulo-espinhais (trato vestíbulo-espinhal e teto-espinhal) se originam nos núcleos vestibulares do bulbo. Um dos componentes dos tratos vestíbulo-espinhais se projeta bilateralmente para a medula espinhal e ativa circuitos espinhais cervicais que controlam músculos do pescoço e das costas, outro componente se projeta ipsilateralmente para baixo até a medula espinhal lombar, ajuda a manter a postura correta e equilibrada pela ativação dos neurônios motores extensores das pernas (BEAR et al., 2008).

O trato teto-espinhal se origina no folículo superior do mesencéfalo, o qual recebe aferências diretas da retina e aferências somatossensoriais e auditivas (BEAR et al., 2008).

O trato retículo-espinhal pontino e bulbar se originam principalmente da formação reticular do tronco encefálico. A formação reticular pode ser dividida em duas partes que originam dois tratos descendentes: trato retículo-espinhal pontinho (medial) e trato retículo espinhal bulbar (BEAR et al., 2008).

Esses tratos possuem função de efeitos opostos. O primeiro facilita os extensores dos membros inferiores, mantendo a postura ereta, resistindo aos efeitos da gravidade. O trato retino-espinal bulbar libera os músculos antigravitacionais do controle reflexo (BEAR et al., 2008).

2.6 - Planejamento do Movimento Pelo CórTEX Cerebral

Apesar das áreas corticais 4 e 6 serem chamadas de córtex motor, os movimentos voluntários envolvem quase todo o neocôrTEX. Diferentes aspectos do controle motor, até certo ponto, estão localizados em diferentes regiões do córtex cerebral. Um movimento direcionado a um objeto depende do conhecimento do corpo no espaço, direção para onde ir, e escolha de um plano para chegar onde se deseja (BEAR et al., 2008).

O córtex motor é uma região circunscrita do lobo frontal. A área 4 fica logo na região anterior ao sulco central, no giro pré-central, e a área 6 situa-se na posição anterior à área 4. A demonstração definitiva de que essas áreas constituem o córtex humano, foi obtida com a pesquisa de Penfield, neurocirurgião que estimulava eletricamente os córtex de pacientes que se submetiam a procedimentos para remoção de fragmentos do encéfalo que acreditavam ser responsáveis por induzir convulsões (BEAR et al., 2008). Durante essas estimulações foram descobertas que regiões estimuladas ocasionam certos movimentos ou reações. Penfield descobriu assim que a estimulação elétrica fraca na área 4, no giro pré-central, desencadeava uma contração dos músculos em uma determinada região do corpo do lado contralateral. Atualmente, a área 4 é chamada de córtex motor primário ou M1 (KANDEL et al., 2000; BEAR et al., 2008).

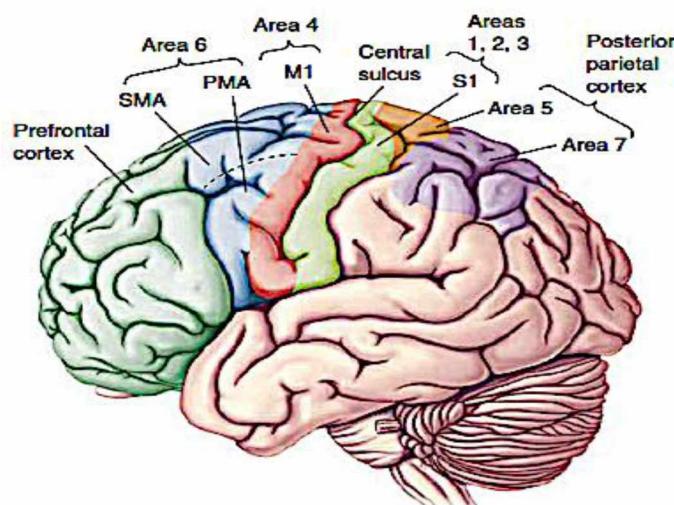


Figura 2: Divisão das regiões cerebrais para as áreas associadas ao planejamento e direcionamento dos movimentos voluntários (BEAR et al., 2008).

Na figura 2 são destacadas as regiões corticais responsáveis pelo planejamento dos movimentos voluntários.

Penfield, baseado em estudos anteriores de Alfred Walter Campbell, também descobriu dois mapas motores somatotopicamente organizados na área 6: área pré-motora (APM) – região lateral e outro em uma região medial, área motora suplementar (AMS), as duas áreas desempenham funções similares, porém em grupos musculares diferentes (BEAR et al., 2008). Um trabalho experimental recente realizado com macacos reforça também a ideia de que a área 6 (APM e AMS) tenha um papel importante no planejamento do movimento, em especial movimentos complexos da musculatura distal.

Duas áreas são de interesse no córtex parietal posterior: área 5 e a área 7. A imagem mental que temos do próprio corpo parece ser gerada por entradas somatossensoriais, proprioceptivas e visuais para o córtex parietal posterior (KANDEL, 2000; BEAR et al., 2008).

2.7 - Núcleos da Base

A principal aferência subcortical para a área 6 origina-se em um núcleo do tálamo dorsal, o núcleo ventrolateral. A aferência para essa porção origina-se nos núcleos da base, profundamente no telencéfalo. Os núcleos da base são alvo do córtex cerebral, particularmente, córtex frontal, pré-frontal e parietal. A informação circula do córtex aos núcleos da base e ao tálamo e de volta para o córtex, em especial para a AMS. As funções desta área são a escolha e iniciação de movimentos voluntários (BEAR et al., 2008).

2.8 - Início do Movimento Pelo Córtex Motor Primário

A AMS está intensamente interconectada com a M1, a área 4 cortical no giro pré-central. A faixa de córtex se estende por toda a extensão do giro pré-central é chamada de faixa motora (BEAR et al., 2008). A via pela qual o córtex motor ativa os neurônios motores inferiores se originam na camada cortical V. Essa camada possui uma quantidade de neurônios piramidais. As células piramidais da camada V em M1 recebem aferências principalmente de duas origens: de outras áreas do córtex e do tálamo (BEAR et al., 2008). Além de se projetarem diretamente à medula, as células piramidais da camada V enviam axônios colaterais para muitas regiões subcorticais envolvidas no processamento sensório-motor, especialmente o tronco encefálico (BEAR et al., 2008). Trabalhos recentes evidenciam que células piramidais individuais podem controlar numerosos grupos de neurônios motores relacionados com grupos de músculos diferentes envolvidos no movimento (BEAR et al., 2008). A contração muscular, no entanto, exige uma sequência detalhada de contrações musculares temporizadas com precisão. Responsável por essa função crítica do controle motor está o cerebelo (BEAR et al., 2008).

Os axônios que chegam das células piramidais da camada V do córtex sensório-motor – áreas frontais 4 e 6, áreas somatossensoriais do giro pós-central e áreas parietais

posteiros – formam os núcleos pontinhos, que alimentam o cerebelo, que por sua vez projeta eferências de volta para o córtex motor, via de retransmissão realizada pelo núcleo ventrolateral do tálamo (BEAR et al., 2008). Essa via é essencial para execução adequada de movimentos planejados voluntários multiarticulares, visto que uma vez que o sinal de intenção do movimento tenha sido recebido pelo cerebelo, à atividade dessa estrutura parece instruir o córtex motor primário com relação à direção, precisão temporal, e força do movimento (BEAR et al., 2008). O cerebelo atua como um “encéfalo dentro do encéfalo” atua como programador para que os movimentos sejam executados adequadamente e ajustados caso a execução ocorra de forma diferente do esperado (BEAR et al., 2008).

CAPÍTULO 3 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

As imagens geradas por equipamentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (Figura 3) são ferramentas importantes utilizadas diariamente na prática clínica para analisar aspectos estruturais e funcionais do cérebro humano, visto que consiste em um método não invasivo para visualização das estruturas cerebrais e apresentam alta resolução anatômica (MAZZOLA, 2009; ALEGRO et al., 2012).



Figura 3: Equipamento de Ressonância Nuclear Magnética. Imagem obtida no setor de Ressonância Magnética do HC/UFU.

A RMN é, resumidamente, o resultado da interação do forte campo magnético produzido pelo equipamento com os prótons de hidrogênio do tecido humano, criando uma condição para que se possa enviar um pulso de radiofrequência modificada, através de uma bobina ou antena receptora. Este sinal coletado é processado e convertido numa imagem ou informação (Figura 4) (MAZZOLA, 2009).

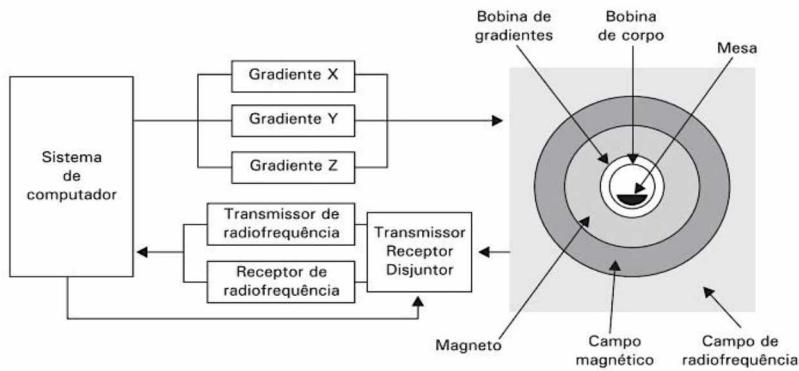


Figura 4: Componentes básicos e arquitetura de um sistema de RMN (FERREIRA & NACIF, 2011).

As propriedades da RMN têm origem na interação entre um átomo em um campo magnético externo; de forma mais precisa, é um fenômeno em que partículas contendo momentos angular e magnético, exibem um movimento de precessão quando estão sob a ação de um campo magnético (HAGE; IWASAKI, 2009; MAZZOLA, 2009).

Os principais átomos que compõem o tecido humano são: hidrogênio, oxigênio, carbono, fósforo, cálcio, flúor, sódio, potássio e nitrogênio. Estes átomos, exceto o hidrogênio, possuem no núcleo atômico, prótons e nêutrons (MAZZOLA, 2009). Apesar de outros núcleos possuírem propriedades que permitam a utilização da RNM, o hidrogênio é escolhido por três motivos basicamente:

- É o mais abundante no corpo humano: cerca de 10% do peso corporal se deve ao hidrogênio (FOSTER, 1984; SMITH; RANALLO, 1989);
- As características de RMN se diferem bastante entre o hidrogênio presente no tecido normal e no tecido patológico;
- O próton do hidrogênio possui o maior momento magnético e, portanto, a maior sensibilidade a RMN (MAZZOLA, 2009).

Juntamente com o spin, o próton de hidrogênio possui outra propriedade chamada de momento magnético, o que faz com que a partícula se comporte como um pequeno magneto (PYKETT, 1982; SMITH; RANALLO, 1989; HAGE; IWASAKI, 2009), ou um dipolo magnético (MAZZOLA, 2009). Portanto, o mesmo não somente produz campo magnético, como responde a presença do mesmo (Figura 5) (SMITH; RANALLO, 1989).

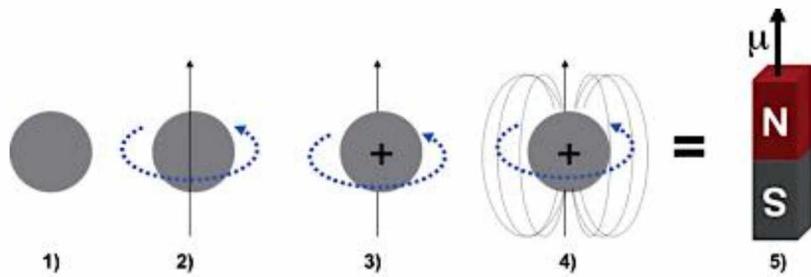


Figura 5: Próton de Hidrogênio (MAZZOLA, 2009). O próton de hidrogênio pode ser visto como uma pequena esfera (1), com movimento de giro, ou *spin*, em torno do seu próprio eixo (2); por ser uma partícula carregada positivamente (3), irá gerar um campo magnético próprio ao seu redor (4), comportando-se como um pequeno dipolo magnético (4) ou como um imã (5), com um momento magnético (μ) associado.

Observa-se um sinal produzido pelo momento magnético do próton, esse sinal é uma corrente elétrica induzida por uma bobina receptora pelo campo magnético, no entanto, o momento magnético de um único próton é muito pequeno para induzir uma corrente elétrica detectável, portanto, os prótons devem ser alinhados para produzirem um momento magnético detectável (SLICHTER, 1989; SMITH; RANALLO, 1989).

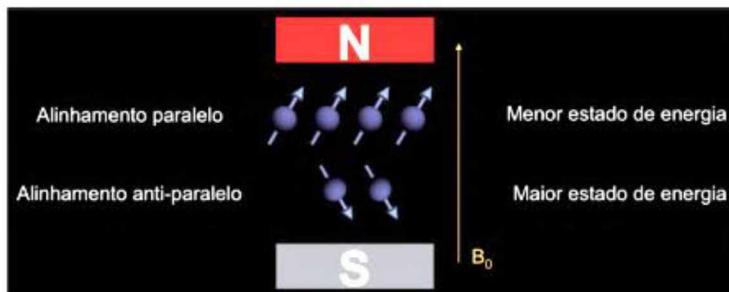


Figura 6: Prótons de hidrogênio sob ação do campo magnético externo aplicado (MAZZOLA, 2009). Os prótons se distribuem em dois níveis de energia, sendo que um pequeno número maior de prótons se alinha paralelamente.

Quando o indivíduo é posicionado no interior do aparelho de RM, sob a ação do campo magnético de, 1.5 Tesla, por exemplo, os prótons de hidrogênio irão se orientar de acordo com a direção do campo aplicado, como se fossem pequenas bússolas, porém ao contrário das bússolas, que apontariam seu norte marcado na agulha para o sul magnético, os prótons de hidrogênio apontam tanto paralelamente quanto antiparalelamente ao

campo. As orientações representam dois níveis de energia que o próton pode ocupar: o nível de baixa energia (alinhamento paralelo) e o nível de maior energia (alinhamento antiparalelo) (MAZZOLA, 2009) como observado na Figura 6.

Para um campo magnético de 1,5 Tesla e na temperatura média corporal humana, a diferença entre os spins que ocupam o estado de menor energia é de aproximadamente cinco para um milhão. Do ponto de vista prático, somente com esses cinco spins resultantes, obtém-se sinal detectável na bobina (MAZZOLA, 2009).

Na tentativa de alinhamento com o campo, e por possuir o *spin*, surge um segundo movimento denominado de precessão. A analogia com um pião sob a ação do campo gravitacional é válida para a compreensão desse movimento (MAZZOLA, 2009).

Sob a ação de um campo magnético, os prótons de hidrogênio irão precessar a uma frequência ω determinada pela equação de Larmor (Equação 1) (MENDONÇA et al., 1996; HAGE; IWASAKI, 2009):

$$\omega = \gamma B_0 \quad (1)$$

onde: γ : razão giromagnética; B_0 : valor do campo magnético externo aplicado.

Para o hidrogênio, a razão giromagnética é de 42,58 MHz/T. Portanto, se considerarmos um campo de 1,5 Tesla, a frequência de precessão será de 63,87 MHz. Importante salientar que, qualquer alteração no valor do campo magnético irá alterar a frequência de precessão (MENDONÇA et al., 1996; MAZZOLA, 2009).

3.1 - Magnetização do Tecido

Como nas imagens de RM a menor unidade será o *voxel* (sendo este da ordem de 1,0 mm³ ou mais), é o efeito combinado dos prótons de hidrogênio. A magnetização resultante em cada *voxel* é o resultado da soma vetorial de todos os *spins* que resultaram do cancelamento mútuo (MAZZOLA, 2009).

No equilíbrio a magnetização resultante possui somente a componente horizontal, ao longo de B_0 .

A figura abaixo representa os eixos de coordenadas (X, Y, Z) e o vetor que representa o movimento magnético de um próton de hidrogênio realizando o movimento de precessão em torno do eixo Z. O eixo Z, ou longitudinal, representa a direção de aplicação do campo magnético principal (B_0). O plano xy é chamado transversal (MENDONÇA et al., 1996).

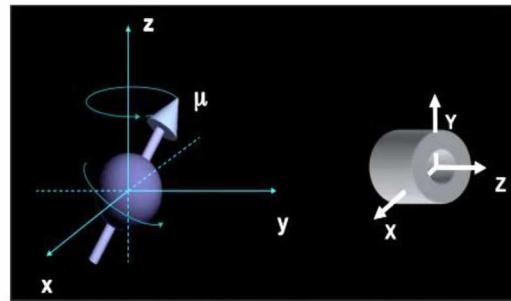


Figura 7: Eixos de coordenadas usados em Imagens de RM e o vetor momento magnético (μ) associado ao próton de hidrogênio (MAZZOLA, 2009).

Para reorientar o vetor magnetização, um segundo campo magnético de curta duração (pulso) tem que ser aplicado. Esse pulso de Radiofrequência (RF) deve estar em fase com a frequência de precessão (MAZZOLA, 2009; FERREIRA; NACIF, 2011).

Resumidamente, a aplicação do pulso de RF tem duas consequências: transferência de energia para o vetor magnetização, desviando-o do alinhamento; e processamento dos núcleos momentaneamente (MAZZOLA, 2009).

Cessando a RF, é possível medir o processo de relaxação dos *spins* de volta ao seu estado inicial. O núcleo excitado retorna ao equilíbrio devido à liberação de energia para o ambiente. Essas interações são chamadas de relaxação spin-spin e spin-rede (PYKETT et al., 1982; THOMSON et al., 1993; MAZZOLA, 2009). Duas constantes exponenciais de tempo foram criadas para caracterizar os processos envolvidos: T1 e T2 respectivamente (THOMSON et al., 1993).

A constante T1 está relacionada ao tempo de retorno da magnetização para o eixo longitudinal e é influenciada pela interação dos *spins* com a rede. Este processo é descrito pela Equação 2:

$$M_z = M_{\circ} (1 - e^{-t/T_1}) \quad (2)$$

onde T1 é a constante de tempo, a qual corresponde ao tempo necessário para a recuperação de 63% do valor máximo da magnetização longitudinal, ou seja, para que

63% dos spins que mudaram de estado durante a aplicação do impulso de RF, voltem ao seu estado inicial com orientação paralela ao campo magnético estático (MAZZOLA, 2009).

Desta maneira, T1 é utilizada para obter contraste entre tecidos, uma vez que a maior ou menor facilidade com que os spins liberam energia para o meio e, consequente, a duração desse processo está relacionada com a estrutura do meio onde se encontram (MAZZOLA, 2009).

Em geral, moléculas menores, incluindo a água, relaxam mais lentamente que moléculas de tamanho médio como os lipídeos. Dessa forma, a intensidade do sinal aumenta à medida que o tempo de relaxação do tecido diminui (THOMSON et al., 1993).

Abaixo, na Tabela 1, observam-se alguns valores típicos de T1 em diferentes meios.

Tabela 1: Valores de T1 em diferentes tecidos corporais (FERREIRA; NACIF, 2011).

Tecido	T1 (ms)	
	0,5 T	1,0 T
Gordura	220	220
Cérebro	600	860
LCR	3000	3000

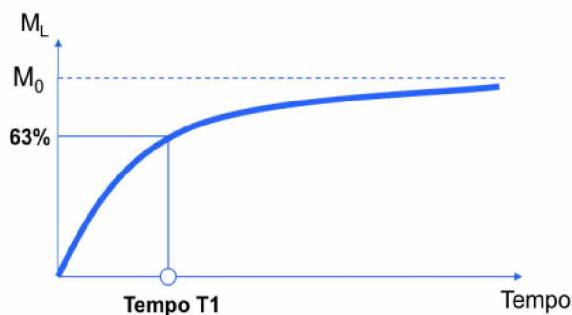


Figura 8: Retorno da Magnetização Longitudinal (MAZZOLA, 2009).

Observa-se na Figura 8 que, quanto menor é o valor de T1, mais rapidamente é alcançado o estado de equilíbrio, ou seja, a relaxação acontece de forma mais rápida. T1 curto corresponde então, a uma liberação de energia mais rápida, em termos de energia (MAZZOLA, 2009).

A intensidade do sinal é inversamente proporcional à facilidade de relaxação, assim, em termos de imagem, pode-se observar na figura baixo, em escala de cinza, uma imagem padrão ponderada de T1 (MAZZOLA, 2009).

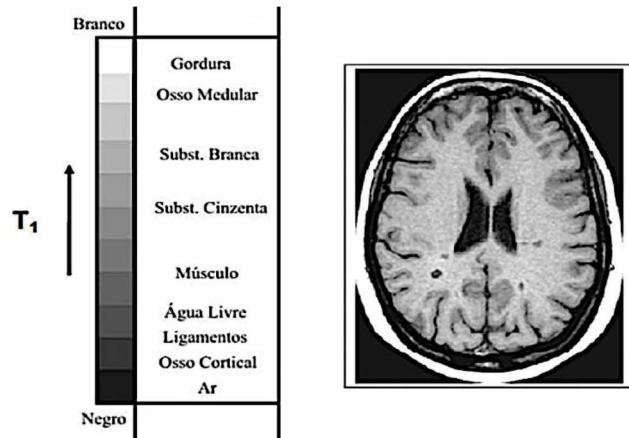


Figura 9: Escala de cinza na imagem de RMN Encefálica – Imagem ponderada em T1 (FERREIRA; NACIF, 2011).

Como a gordura apresenta maior facilidade de relaxação (T1 curto) aparece hipertensa (imagem branca) enquanto a água livre, com maior dificuldade de relaxação (T1 longo) aparece hipotensa (imagem escura). A substância branca tem maior facilidade de relaxação que a substância cinzenta, portanto, aparece mais clara (LUFKIN, 1999).

Ao processo de relaxação *spin/spin* está associado o mecanismo de defasagem dos spins. No momento em que a magnetização M_z é zero e M_{xy} é máxima, após o pulso de RF de 90° os spins encontram-se todos em fase, mas passado alguns instantes a coerência vai diminuindo. As frequências de precessão de todos os spins vão ser ligeiramente diferentes devido às diferenças do campo magnético a que cada um está sujeito.

A constante T2 faz referência à redução da magnetização no plano transversal e é influenciada pela interação *spin/spin* (dipolo-dipolo) (THOMSON et al., 1993).

O decaimento exponencial da magnetização é regido pela Equação 3, caracterizado por uma constante de tempo $T2^*$.

$$M_{xy} = M_0 e^{-(t/T2^*)} \quad (3)$$

Onde, T_2^* é o tempo de relaxação que sofre influência da homogeneidade do campo magnético B_0 e flutuações locais devidas aos próprios *spins*. A constante, para essa forma de relaxação, T_2 , é o período de decaimento de 63,2% do sinal (Figura 10) (THOMSON et al., 1993). A Tabela 2 destaca alguns valores típicos de T_2 em diferentes

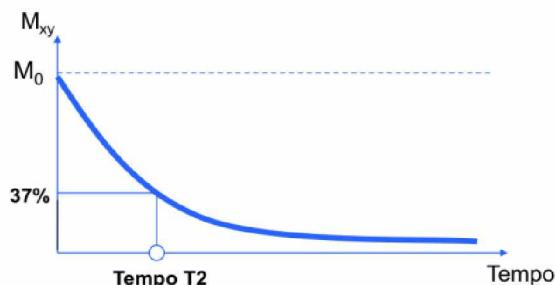


Figura 10: Decaimento da magnetização transversal – T_2 (MAZZOLA, 2009). meios.

A Figura 11 mostra um exemplo de imagem de RMN do Encéfalo ponderada em T_2 .

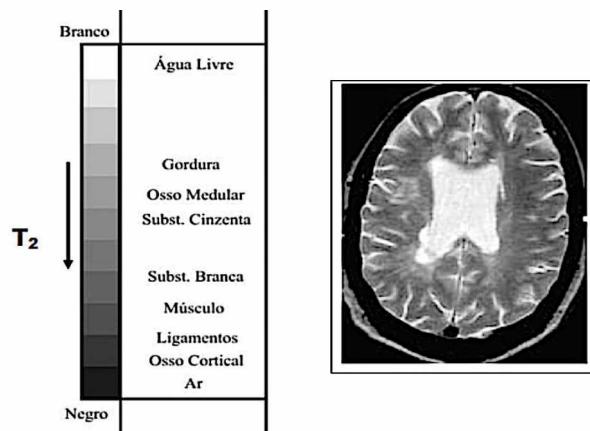


Figura 11: Escala de cinza na Imagem de RMN ponderada em T_2 (FERREIRA; NACIF, 2011).

Em termos de imagem os tons de cinza dos *voxels* são obtidos de acordo com a estrutura molecular da região. Em uma imagem padrão ponderada em T_2 aparece em preto o ar, branco são a água e o Líquido Cefalorraquidiano (LCR) (LUFKIN, 1999).

A intensidade do sinal é diretamente proporcional à densidade protônica (ou densidade spin), que varia com T1 e T2, os quais, por sua vez, variam de acordo com o tecido do corpo humano (MAZZOLA, 2009). A Tabela 3 destaca valores de T1 e T2 para vários tecidos, obtidos com uso de um equipamento de RMN de 1,5 Tesla.

Tabela 3: Tempos de relaxação T1 e T2 (MAZZOLA, 2009).

Tecido	T1 (ms)	T2 (ms)
Substância Branca	790	90
Substância Cinzenta	920	100
Líquido Cefalorraquidiano	4000	2000
Sangue Arterial	1200	50
Parênquima Hepático	490	40
Miocárdio	870	60
Músculo	870	50
Lipídeos (gordura)	260	80

3.2 - Detecção do Sinal e Formação da Imagem

Considerando que o campo magnético produzido pelo magneto possui um valor único e uniforme, se todo um volume de tecido, como o cérebro, for posicionado neste campo, e se um pulso de RF for enviado com valor de frequência exatamente igual à frequência de precessão dos prótons de hidrogênio, todo volume será excitado (MAZZOLA, 2009).

Os prótons de hidrogênio do volume como um todo, receberão o pulso de RF e retornarão sinal para a bobina. Este sinal contém informação de todo tecido cerebral, mas não possibilita identificar de que parte do cérebro ele provém (MAZZOLA, 2009).

A detecção do sinal é feita por uma bobina receptora (geralmente, a mesma que emitiu o pulso de RF) disposta de maneira a ser sensível apenas à componente de magnetização segundo um dos eixos (MAZZOLA, 2009).

A criação de campos implica o aparecimento de correntes elétricas detectadas através dessa bobina, basicamente. O sinal medido depende dos tecidos da região de

interesse, e a sobreposição de sinais individuais, regidos por constantes de tempo T_1 e T_2 específicas de cada tipo de tecido (MAZZOLA, 2009).

Os gradientes de campo são a chave no que se refere à formação da imagem, permitindo localizar o sinal no espaço de maneira que se consiga distinguir os diversos pontos de um tecido. É uma variação provocada linearmente, em função da distância no campo magnético estático (MAZZOLA, 2009). Esses gradientes são aplicados para a localização espacial dos sinais a serem adquiridos (MAGALHÃES, 1999).

Ao aplicar um gradiente de campo magnético numa determinada direção - x -, os *spins* vão começar a rodar com velocidades diferentes, consequentemente, a frequência da radiação medida vai ser diferente para cada “fatia” perpendicular a x , tornando possível a localização espacial (MAZZOLA, 2009).

Existem atualmente, técnicas de reconstrução de imagem mais complexas baseada também, na codificação em fase e em frequência. No entanto, não serão exploradas neste momento, e entender a construção da imagem com uma generalização a três dimensões do princípio dos gradientes de campo magnético será suficiente (MAZZOLA, 2009).

3.3 - Sequências de Aquisição Clássicas

Em RM as sequências de aquisição, são conjuntos de gradientes e pulsos de radiofrequência de valores concretos, aplicados segundo uma temporização bem definida que permite ter a ponderação pretendida da imagem. A sequência é repetida inúmeras vezes com um tempo de repetição, durante a aquisição da imagem (MAZZOLA, 2009).

Foram abordadas a seguir somente as sequências clássicas (MAZZOLA, 2009):

- *Spin Echo* - essa sequência consiste em enviar um primeiro impulso de RF de 90° , seguido de um ou mais pulsos de 180° , conforme a pretensão do número de ecos. O envio do primeiro pulso origina uma magnetização transversal possível de ser detectada, depois os *spins* relaxam durante um tempo $TE/2$ (TE : tempo de eco), neste instante é enviado o pulso de 180° , invertendo a orientação dos *spins*. Decorrido um novo intervalo de tempo $TE/2$, é adquirido o sinal. Esse procedimento é repetido tantas vezes quantos os ecos que se pretendam e só depois ocorre outra sequência, cujo início é determinado por um pulso de 90° (MAZZOLA, 2009).

- *Gradiente Echo* - O principal objetivo dessa sequência é reduzir o tempo de aquisição da imagem, para que esse seja atingido, ao invés do pulso de RF de 90° , é usado um *flip angle* ($\alpha < 90^\circ$), possibilitando que a magnetização longitudinal recupere mais rapidamente (possibilidade de usar TR's mais curtos). O pulso de 180° (SE) é trocado pelos gradientes de campo, que inicialmente leva os núcleos ao desfasamento, num tempo t , e um segundo gradiente invertido que os leva à refocagem num tempo $2t$ (MAZZOLA, 2009). Essas sequências são muito utilizadas não só pela rapidez, mas também, por serem sensíveis às variações de susceptibilidade magnética. Contudo, perdem relativamente em comparação a SE em termos de ruído e de correção das heterogeneidades do campo magnético (MAZZOLA, 2009). A imagem seguinte mostra a comparação entre as imagens:

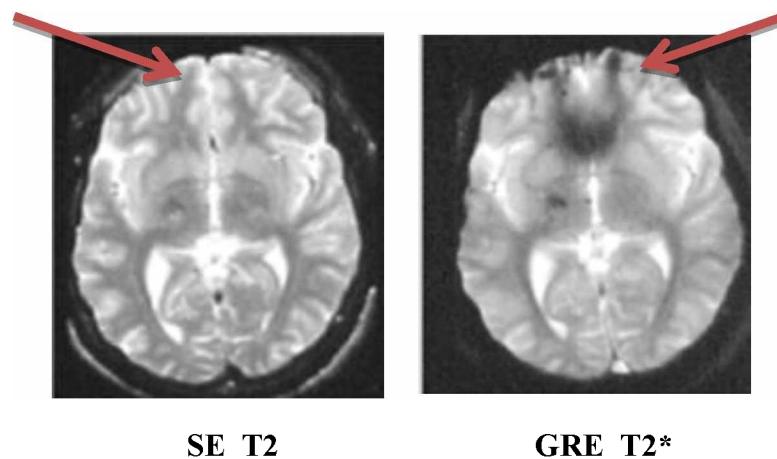


Figura 12: Imagem de uma lesão demonstrando a sensibilidade à variação na susceptibilidade magnética (SE: *Spin Eco*; GE: *Gradiente Eco*) (FERREIRA; NACIF, 2011).

Resumidamente, as etapas de aquisição das imagens geradas por RM são as seguintes: o indivíduo é posicionado no interior do aparelho – magneto do equipamento; os núcleos atômicos do sujeito se alinham ao longo do campo magnético aplicado, gerando o vetor de magnetização. Gradientes sequenciais de magnetização são aplicados para localização espacial dos sinais a serem adquiridos; com a aplicação dos pulsos de excitação os núcleos absorvem energia e passam a ocorrer os fenômenos de relaxação. Os núcleos passam a induzir o sinal de RM nas bobinas receptoras, o sinal, portanto é

adquirido e processado por meio da transformada de Fourier, e a imagem é formada ponto a ponto numa matriz (MAGALHÃES, 1999).

CAPÍTULO 4 - FISIOPATOLOGIA DA LESÃO MEDULAR TRAUMÁTICA

O dano neurológico decorrente da lesão medular é resultado da somatória de dois eventos distintos: lesão primária e lesão secundária (MARTINI; FORNER, 2016).

4.1 - Lesões Primárias

A fase primária envolve a lesão mecânica inicial, caracterizada por quatro mecanismos relacionados ao trauma em si: o impacto associado à compressão persistente da medula, ocasionada por ruptura do disco intervertebral, fragmentos ósseos e fraturas com deslocamento, que são mecanismos bastante comuns. O segundo mecanismo é caracterizado pelo impacto associado à compressão transitória, como ocorre em pacientes que apresentam alguma patologia cervical preexistente e sofrem lesão por hiperextensão. O alongamento forçado da coluna pode levar ao terceiro tipo de lesão, chamado de lesão por hiperextensão, que ocorre por cisalhamento ou estiramento da medula espinhal e/ou do seu suprimento sanguíneo. Finalmente, a laceração ou transecção da medula compreendem o último mecanismo de lesão primária e podem ocorrer por deslocamento severo ou feridas penetrantes, levando à secção parcial ou total da medula (DUMONT et al., 2001; DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009).

4.2 - Lesões Secundárias

O evento imediato resultante da lesão primária consiste na ruptura mecânica do tecido, levando a uma zona hemorrágica de necrose que ocorre predominantemente na substância cinzenta, devido à consistência e abundante vascularização desta região (PROFYRIS et al., 2004; BOTERO et al., 2013). Em seguida, inicia-se uma lesão endógena secundária, caracterizada por aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica, apoptose glial e neural, além de uma complexa resposta neuroinflamatória, que pode persistir meses ou anos após trauma inicial (DUMONT et

al., 2001; PROFYRIS et al., 2004; FLEMING et al., 2006; DONNELLY et al., 2008; TRAN et al., 2018).

Essa fase é caracterizada pela presença de fagócitos, como macrófagos, neutrófilos e micróglia que liberam citocinas cruciais para ativação astrocitária (DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009; BOTERO et al., 2013).

A consequência imediata destas alterações é o aparecimento de pontos hemorrágicos distantes do sítio da lesão original, decorrente da ruptura de vasos sanguíneos da microvasculatura (BOTERO et al., 2013).

As células sanguíneas e proteínas do soro invadem a região lesionada que passam a apresentar edema e aumento da pressão intersticial, o que causa redução da circulação sanguínea medular e consequentemente isquemia, hipóxia/anóxia, e/ou hipoglicemias. A liberação de outras substâncias como tromboxanos, leucotrienos, fator ativador de plaquetas, serotonina e opióides endógenos contribuem adicionalmente para a redução do fluxo microcirculatório (TATOR; FELHINGS, 1991). Ainda se observam microhemorragias no espaço perivascular da microcirculação da substância cinzenta, que se estende nas direções axial e radial em poucas horas pós-trauma, aumentando mais o edema (BOTERO et al., 2013).

Graves alterações celulares ocorrem como consequência do edema, que se apresentam a partir de 30 segundos após a lesão, se incrementa entre 2 e 6 minutos e pode permanecer até o 15º dia pós-lesão (SHARMA, 2008). Comprovadamente, entre uma a quatro horas após a lesão, este é maior na substância cinzenta (76%), comparado à substância branca (24%) (SHARMA, 2007).

Com o decorrer do tempo após a lesão, o número de petéquias aumenta, formando uma volumosa região hemorrágica. Esse fenômeno é particularmente importante, uma vez que a hemoglobina liberada é tóxica as células do SNC, expandindo a área de tecido danificado (GERZANICH et al., 2009). O infarto tecidual que ocorre, propaga a necrose no tecido nervoso e é intensificado por mecanismos como a trombose e o choque neurogênico (MARTINI; FORNER, 2016).

O trauma medular está associado a uma grande produção do principal neurotransmissor excitatório do SNC, o glutamato, que no ambiente hipóxico da medula lesionada, leva ao estímulo exagerado dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos, resultando na morte celular por excitotoxicidade. A alteração da homeostase iônica e consequente intoxicação e apoptose por excito toxicidade são ainda, eventos que

acontecem na fase aguda. A perda da homeostase iônica, principalmente de íons cálcio, sódio e potássio é fator preponderante para a morte celular por apoptose e por necrose, uma vez que a alteração na concentração desses íons perturba a excitabilidade e a transmissão sináptica (PLAZA et al., 2012).

A produção de radicais livres é outra consequência da alteração iônica. Essas substâncias produzem lesão nas membranas celulares que implicam em morte celular associada à disfunção de organelas, contribuindo com alteração da homeostase do cálcio, o que gera um ciclo vicioso que desregula, entre outros mecanismos, o mecanismo normal de transmissão de impulsos nervosos permanentemente, além de tornar a induzir a apoptose celular (NUNES et al., 2017).

Alguns autores (BOTERO et al., 2013) evidenciam que o principal mecanismo de lesão por causa vascular é a isquemia, causada por vasoespasma, agregação plaquetária e oclusão da microcirculação por trombos. Entre os fatores que induzem o vasoespasma estão os “fatores neurogênicos” (adrenalina e noradrenalina) entre outros como óxido nítrico, endotelina e calicreínas. A hiperemia decorrente da isquemia, que gera a hipóxia e hipoglicemia, aumenta ainda mais o dano celular devido à liberação de espécies reativas de oxigênio (HAUSMANN, 2003).

Del Bel, Da Silva e Mladinic (2009), relatam que a isquemia é agravada pela vasoconstrição, pela perda da microcirculação e/ou pela hipoperfusão sistêmica. Como a perda da regulação vascular, o fluxo sanguíneo sofre alterações hemodinâmicas, que levam a hipotensão e hipóxia, compondo o quadro de isquemia focal. A redução no fluxo sanguíneo causa morte celular, depósito de radicais livres, e outros bioproductos tóxicos, que agem como sinalizadores que iniciam a progressão da inflamação pós-traumática e apoptose.

Bao e colaboradores (2009) descreveram que o influxo de leucócitos desempenha um papel chave no dano secundário, compreendendo o primeiro pico inflamatório pós-lesão. A existência de uma segunda fase inflamatória é proposta, iniciada aproximadamente no 14º dia pós-lesão, e persiste até por volta dos 180º dia, com pico nos 60º tanto de polimorfonucleares quanto de micróglias, o que sugere uma clara divisão entre as fases aguda e crônica, mostrando também que os neutrófilos polimorfonucleares persistem por meses no processo, e podem potencializar o dano a longo prazo (BECK et al., 2010).

Em contrapartida, alguns outros grupos de moléculas secretadas no sítio da lesão e em regiões circunvizinhas apresentam características neuroprotetoras ou de estimulação da regeneração axonal. O fator de crescimento tem sido amplamente pesquisado, caracterizado como o primeiro fator neuroploriferativo-regenerativo neural descoberto. O mesmo estimula o crescimento de cones axonais, tanto na fase de desenvolvimento, quanto em indivíduos adultos e também em sujeitos que sofreram injúria medular (DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009). Outras moléculas como neurotrofinas 3, 4, 5, 6 e 7 (BOYD; GORDON, 2003), fator neutrófilo derivado do cérebro, fator neurotrófico ciliar, fator neurotrófico derivado da glia, aminoácidos excitatórios (como exemplo o glutamato) e alguns neurotransmissores, como a serotonina e o óxido nítrico estão relacionados com o desenvolvimento, crescimento e sobrevivência do sistema nervoso (DEL BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009).

4.3 - Principais Alterações na Medula Espinal Decorrentes de Lesões Primárias e Secundárias

Plaza, Da Silva e Mladinic (2012) relata que o processo inflamatório pós Trauma Raquimedular (TRM) é altamente complexo, e compromete alguns tipos de células, entre elas, astrócitos, micróglia, linfócitos T, neutrófilos e monócitos. Além do comprometimento celular, são produzidas substâncias como fator de necrose tumoral alfa (TNF α), intérferons, interleucinas entre outros, que possuem conjuntamente papel relevante na evolução do quadro patológico, até maturação completa da lesão (SIMON et al, 2011; PLAZA; DA SILVA; MLADINIC, 2012; HACKETT et al., 2016).

As últimas fases da lesão endógena secundária, que podem durar de meses a anos, são caracterizadas pelo desenvolvimento de cistos e formação de uma cicatriz astrogial (NORENBERG et al., 2004).

A degeneração Walleriana, uma das principais responsáveis pela mortalidade de células componentes do tecido neural e “devastação” da região lesionada da célula, é resultante de um processo de degeneração do axônio da célula neural depois de um trauma, caracterizada também por ser uma lesão avançada. No sistema nervoso central, o mecanismo de reparação é diferente do mecanismo do sistema nervoso periférico. Além das alterações na microcirculação, alteração na homeostase, presença de inflamação, há

formação da cavidade cística, que posteriormente será preenchida pela cicatriz glial (KALB; STRITTMATTER, 2000).

A formação de cicatrizes na glial é um fator crucial na recuperação das lesões no SNC, uma vez que a eliminação do contingente de astrócitos reativos leva ao aumento do tamanho da lesão e a uma perda exagerada de macromoléculas através da barreira hematoencefálica que se encontra comprometida (MYER et al., 2006). Atualmente acredita-se que a natureza molecular da cicatriz glial, incluindo a produção de moléculas inibitórias pelos astrócitos é a principal causa de falha na regeneração axonal (FITCH; SILVER, 2008; TRAN et al., 2018).

Baseados em três pontos principais propõem-se contribuição dos astrócitos na ausência de regeneração: 1) falha em proporcionar um substrato celular apropriado para o crescimento axonal; 2) ausência de fatores apropriados que suportem o crescimento axonal; e, finalmente, a produção de moléculas que inibem o alongamento axonal, como os proteoglicanos (KIMELBERG; PELTON, 1983). Além dos astrócitos, a mielina do SNC também produz substâncias capazes de inibir o crescimento de axônios. Estes componentes são a glicoproteína associada à mielina (MAG), a Nogo-A e a glicoproteína da mielina de oligodendrócitos. Estas três proteínas estão predominantemente localizadas na porção interna da lamela da bainha de mielina, fazendo contato direto com os axônios (WANG et al., 2002; FITCH; SILVER, 2008).

Observa-se, portanto, que o quadro fisiopatológico da lesão medular se apresenta em um panorama amplo, complexo, com o envolvimento de vários tipos celulares, e um número ainda maior de fatores moleculares, diante disso estudos dedicados à lesão medular traumática, tem se voltado a estratégias que visem redução do edema e da produção de radicais livres, controle da inflamação e excitotoxicidade, inibição da apoptose celular, reparo da desmielinização, regeneração axonal e restauração da condutibilidade e conectividade, reposição celular, minimização as disfunções autonômicas, restauração da coordenação motora ou controle e alívio da dor neuropática (THURET et al., 2006, SAMADI KUCHAKSARAEI, 2007).

Na Figura 13, a seguir observa-se um esquema simplificado da fisiopatologia da lesão medular.

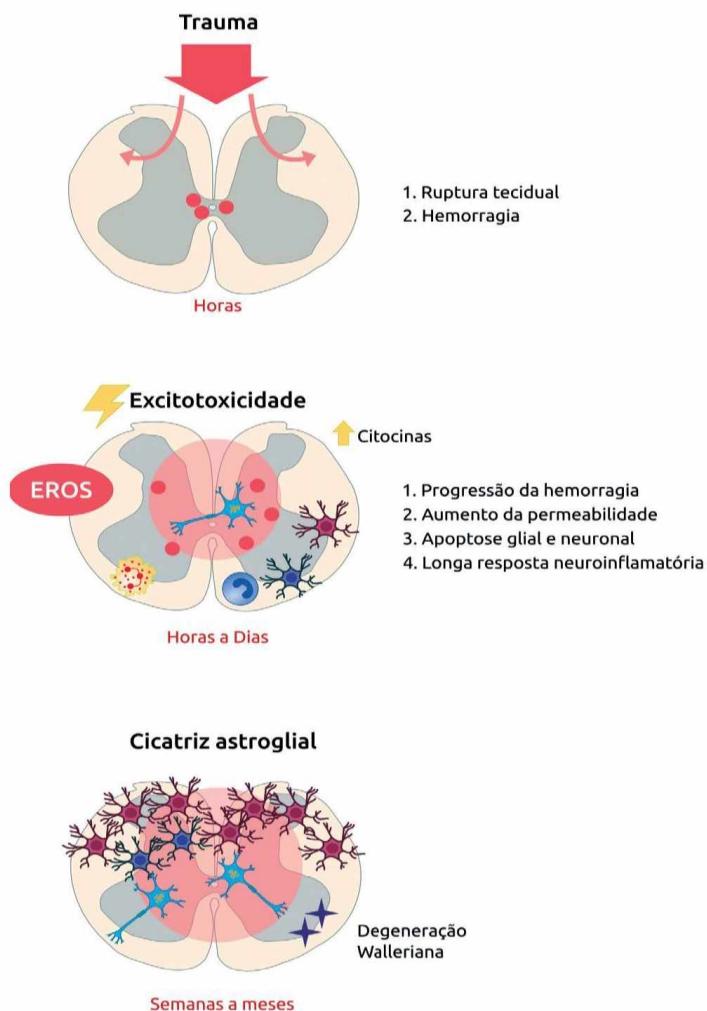


Figura 13: Fisiopatologia da Lesão Medular (SCHOLLER et al., 2016).

A severidade da LME é classificada de acordo com a escala, desenvolvida em 1992, pela Associação Americana de Lesão Espinal (*American Spinal Injury Association - ASIA*) amplamente utilizada no mundo, que estabelece padrões para avaliação e classificação neurológica do TRM. A avaliação neurológica é baseada na sensibilidade e na função motora, e possui uma etapa compulsória, baseada na qual é determinado o nível da lesão neurológica, o nível motor e o sensitivo, e obtém-se números que, em conjunto, fornecem um escore. A outra etapa é realizada de forma opcional, no entanto, acrescenta importantes informações na avaliação clínica dos

pacientes, visto que avalia sensibilidade profunda, propriocepção e dor profunda (STAHEL et al., 2012).

Sensibilidades tátil e dolorosa são testadas através dos 28 dermatomos, atribuindo-se um valor numérico de acordo com o achado clínico: 0- ausente; 1- alterada; 2- normal, e NT- não testada, quando por algum motivo a avaliação dos dermatomos não puder ser realizada. O esfínter anal esterno também deve ser avaliado quanto à sensibilidade presente - sim ou ausente - não (STAHEL et al., 2012).

A avaliação da função motora é realizada, bilateralmente, assim como a avaliação da sensibilidade, por meio da avaliação dos músculos denominados “chaves” em 10 pares de miótomas, e a força graduada de acordo com a seguinte escala: 0- paralisia total, 1- contração palpável ou visível, 2- movimento ativo eliminado pela força da gravidade, 3- movimento ativo que vence a força da gravidade, 4- movimento ativo contra alguma resistência, 5- normal e NT (não testada). Os músculos que são avaliados e os níveis neurológicos correspondentes são: C5- flexores do cotovelo; C6- flexores do punho; C7- extensores do cotovelo; C8- flexores do dedo (falanges média e distal); T1- abdutores (dedo mínimo); L2- flexores do joelho; L4- dorsiflexores do tornozelo; L5- extensor longo dos dedos; S1- flexores plantares do tornozelo. O esfínter anal esterno deve ser avaliado quanto à capacidade de contração voluntária (sim ou não), que auxilia na diferenciação da lesão completa ou incompleta (STAHEL et al., 2012). De forma opcional avalia-se a força muscular do diafragma, deltoide e ísquios tibiais (DVORAK et al., 2015).

A soma dos valores numéricos referentes à força motora, sensibilidades tátil e dolorosa dão origem aos escores, cujo valor máximo é 100 para avaliação motora e 112 para sensitiva (DVORAK et al., 2015).

A avaliação da deficiência é baseada na Escala de Frankel et al. que foi modificada pela ASIA e consiste em 5 graus (Figuras 14 e 15): lesão completa - deficiência motora e sensorial total nos segmentos sacrais S4-S5 (ASIA grau A), lesão incompleta - função sensorial intacta, porém função motora ausente abaixo do nível neurológico da lesão (ASIA grau B), deficiência motora intacta distalmente ao nível da lesão com Sensação intacta (ASIA grau C), lesão incompleta, função motora intacta distal ao nível da lesão neurológica (ASIA D), e estado neurológico normal, funções motora e sensorial intactas (grau ASIA E) (STAHEL et al., 2012).

Escala de Deficiência da ASIA	
A : Lesão completa	Não existe função motora ou sensitiva nos segmentos sacrais S4-S5.
B: Lesão incompleta	Preservação da sensibilidade e perda da força motora abaixo do nível neurológico, estendendo-se até os segmentos sacrais S4-S5.
C: Lesão incompleta	Função motora é preservada abaixo do nível neurológico, e a maioria dos músculos chaves abaixo do nível neurológico possui grau menor ou igual a 3.
D: Lesão incompleta	Função motora é preservada abaixo do nível neurológico e a maioria dos músculos chaves abaixo do nível neurológico possui grau maior ou igual a 3.
E: Normal	Sensibilidade e força motora normal.

Figura 14: Escala de Deficiência ASIA (Revisão Trimestral de Temas Neurocirúrgicos, 2006).

INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY (ISNCSCI)		Patient Name _____	Date/Time of Exam _____
ASIA AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION		Examiner Name _____	Signature _____
RIGHT		LEFT	
MOTOR KEY MUSCLES C2 C3 C4 C5 C6 C7 C8 T1 UER (Upper Extremity Right) Comments (Non-key Muscle? Reason for NT? Pain?):		SENSORY KEY SENSORY POINTS Light Touch (LTR) Pin Prick (PPR) MOTOR KEY MUSCLES C2 C3 C4 C5 Elbow flexors C6 Wrist extensors C7 Elbow extensors C8 Finger flexors T1 Finger abductors (little finger) UEL (Upper Extremity Left)	
T2 T3 T4 T5 T6 T7 T8 T9 T10 T11 T12 L1		T2 T3 T4 T5 T6 T7 T8 T9 T10 T11 L1	
L2 L3 L4 L5 S1		L2 Hip flexors L3 Knee extensors L4 Ankle dorsiflexors L5 Long toe extensors S1 Ankle plantar flexors	
(VAC) Voluntary Anal Contraction (Yes/No) <input type="checkbox"/>		(DAP) Deep Anal Pressure (Yes/No) <input type="checkbox"/>	
RIGHT TOTALS (MAXIMUM) (50) (56) (56)		LEFT TOTALS (MAXIMUM) (50) (56) (56)	
MOTOR SUBSCORES UER <input type="text"/> + UEL <input type="text"/> = UEMS TOTAL <input type="text"/> MAX (25) (25)		SENSORY SUBSCORES LTR <input type="text"/> + LTL <input type="text"/> = LT TOTAL <input type="text"/> MAX (56) (56)	
NEUROLOGICAL LEVELS Steps 1-5 for classification as on reverse 1. SENSORY <input type="text"/> R <input type="text"/> L 2. MOTOR <input type="text"/> R <input type="text"/> L		3. NEUROLOGICAL LEVEL OF INJURY (NIU) <input type="text"/> 4. COMPLETE OR INCOMPLETE? <input type="text"/> Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5 5. ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS) <input type="text"/> Zone of partial preservation Most caudal level with any innervation	
This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. REV 04/15			

Figura 15: Escala da Associação Americana de Lesão Medular (ASIA) para classificação neurológica (ASIA, 2015).

A gravidade do déficit neurológico depende do grau de compressão e a duração da lesão medular. Independente da etiologia do TRM, o princípio geral é a descompressão cirúrgica precoce, e o prognóstico é melhor quanto à mesma é realizada o mais precocemente possível, na fase aguda da lesão (FEHLINGS et al., 2012; JUG et al., 2015).

Em casos de lesão medular completa por transecção do cordão ou compressão aguda com instabilidade da coluna vertebral, observou-se que os pacientes têm melhor processo e cuidados de reabilitação, mesmo que o quadro neurológico não melhore. Embora haja controvérsias sobre a importância e o momento ideal para realização da descompressão, há um consenso quanto à necessidade de estabilizar a coluna em pacientes instáveis para ajudar na reabilitação. Assim, a descompressão e a estabilização facilitam os cuidados aos indivíduos (DVORAK et al., 2015).

Técnicas cirúrgicas utilizadas na descompressão foram dependentes do nível de lesão ou compressão da coluna vertebral, da gravidade e da perícia cirúrgica disponível. Na região cervical, as opções foram descompressão posterior com ou sem estabilização dos parafusos da massa lateral, bem como uma combinação de descompressão e instrumentação anterior e posterior (OJO et al., 2018).

O objetivo do cirurgião é minimizar a compressão o mais precocemente possível e estabilizar a coluna para proteger a medula. Há evidências que sugerem que o desfecho é melhor quando a descompressão medular é realizada dentro de 48 horas (FEHLINGS et al., 2012).

Em diferentes estudos de lesão da coluna cervical, a importância da descompressão e estabilização precoces é demonstrada pelo resultado clínico melhorado e sem deterioração da neurologia (JUG et al., 2015).

Em lesões espinhais instáveis, a descompressão é tão importante quanto à estabilização para garantir que o cordão medular não corra risco de novos ferimentos. Nnadi e Bankole (2014) em um estudo documentaram uma boa melhora neurológica do tratamento conservador da lesão aguda da coluna. É claro que, onde não há cirurgiões especialistas e as instalações não estão devidamente equipadas para realização de intervenções cirúrgicas, o tratamento conservador deve ser avaliado, mas isso não deve ser padrão de cuidado visto que, há melhora no quadro clínico após a descompressão cirúrgica em situações agudas (OJO et al., 2018).

A opção de repouso no leito no tratamento conservador por cerca de seis semanas predispõe os pacientes a complicações como trombose venosa profunda, úlceras por pressão, infecções e possivelmente morte por qualquer uma das complicações mencionadas (KAWU et al., 2011).

É difícil diferenciar entre as mortalidades atribuíveis à intervenção cirúrgica como complicações e resultado do processo da doença, especialmente na lesão traumática da coluna cervical alta. Lesões mais elevadas no nível do cordão medular estão associadas a espasmos musculares e desconforto respiratório, o que pode resultar em pacientes dependentes de suporte respiratório. Tais pacientes após a cirurgia podem manter quadro pré-operatório ou sofrer piora, com deterioração clínica até o ponto de morte devido às complicações do desconforto respiratório (KAWU et al., 2011).

Há problemas para a prestação de cuidados de saúde apropriados quando há poucos recursos ou falta de pessoal qualificado. Apesar dos desafios, descompressão da coluna pode e deve ser feito quando indicado e onde há cirurgiões qualificados para tal, bem como equipamentos e instrumentais adequados. As chances de recuperação da compressão medular são melhores quando a descompressão medular é realizada, independentemente dos fatores etiológicos (OJO et al., 2018).

CAPÍTULO 5 - METODOLOGIA

Este projeto de pesquisa foi desenvolvido em parceria entre o Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Uberlândia com o setor de Ressonância Magnética do Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU).

Em observação à resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (Protocolo Número: 64580116000005152).

Foram incluídos no presente estudo voluntários que sofreram Trauma Raquimedular (TRM) - Lesionados Medular – LM e receberam atendimento no HC/UFU, membros da Associação de Paraplégicos de Uberlândia (APARU) e um grupo de voluntários denominado NLM – Não Lesionados Medular. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes recrutados no HCU foram selecionados no Sistema de Informação Hospitalar-SIH após análise do banco de dados. Foi solicitada ao Setor de Arquivo Médico do HCU por escrito, a autorização para leitura dos referidos prontuários. Após autorização da Direção do HC, a consulta aos prontuários foi realizada no próprio setor do Arquivo Médico. A leitura dos prontuários foi realizada com o intuito de verificar informações como nome, telefone, endereço e causa do trauma. Os prontuários com informações incompletas, que não possuíam dados suficientes da causa do trauma, data da lesão, não foram incluídos na pesquisa. Foram selecionados os prontuários dos indivíduos que foram vítimas de TRM e apresentaram como sequela a paraplegia.

Os voluntários da APARU foram selecionados após visita à Associação. Os sujeitos portadores de paraplegia, tanto recrutados no HC quanto os membros da APARU, foram contatados e convidados pela pesquisadora para participarem da pesquisa.

Foi realizada uma visita aos voluntários anteriormente a coleta, como objetivo de explicar todo o projeto de pesquisa e esclarecer possíveis dúvidas. O agendamento para a coleta de imagens foi realizado nesta primeira visita, respeitando a disponibilidade do voluntário.

Os indivíduos do grupo NLM, sujeitos não lesionados medular, foram selecionados aleatoriamente, sendo o grupo composto por indivíduos de ambos os gêneros.

As coletas das imagens foram realizadas no setor de Ressonância Magnética do HCU.

5.1 - Critérios de Inclusão: Grupo LM

- Ter sofrido lesão medular traumática em qualquer nível da coluna vertebral e apresentar paraplegia com sequela do trauma;
- Concordar com os termos do projeto de pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Não possuir implante de equipamentos metálicos (Implante dentário, materiais ortopédicos) que tenham sido inseridos a menos de seis meses;
- Não possuir marca-passos cardíacos;
- Declarar não possuir claustrofobia;
- Possuir prontuário com informações completas, no caso dos indivíduos que foram selecionados no banco de dados do HCU.

5.2 - Critérios de Inclusão: Grupo NLM

- Não possuir histórico de problemas neurológicos;
- Não possuir qualquer tipo de implante composto por equipamentos metálicos (Implante dentário, marca-passos, materiais ortopédicos entre outros).
- Não ser portador de claustrofobia.

5.3 - Critérios de Exclusão

- Não realização de qualquer sessão por claustrofobia ou outro motivo;
- Abandonar o projeto por solicitação verbal.

5.4 - Descrição da Amostra

Os voluntários da pesquisa compuseram dois grupos:

- **Voluntários Não Lesionados Medular – NLM:** composto por 06 (seis) indivíduos com idades entre 21 e 50 anos, sendo 03 (três) do sexo feminino, neurologicamente saudáveis.
- **Voluntários com Lesão Medular – LM:** composto por 06 indivíduos, sendo 04 (quatro) do sexo masculino com idades entre 18 e 53 anos. Os voluntários com lesão eram paraplégicos, clinicamente estáveis e não apresentavam lesão cerebral pós-traumática.

5.5 - Avaliação Clínica dos Voluntários

Os voluntários portadores de lesão medular foram avaliados segundo a Escala da Associação Americana de Lesão Espinal (ASIA), a Escala de Comprometimento (AIS) pela pesquisadora com o intuito de verificar força motora, sensibilidade e reflexos. A aplicação da escala foi realizada pela pesquisadora, que possui habilitação para tal de acordo com a *American Spinal Injury Association (ASIA)*.

Os indivíduos não lesionados foram avaliados por um Neurologista Clínico, voluntário no projeto de pesquisa. A avaliação neurológica foi realizada a fim de descartar qualquer alteração clínica e/ou patologias. Após avaliação, foi fornecido um laudo médico atestando a condição clínica do voluntário e aptidão a participar do estudo.

5.6 - Equipamento de RMN

O Equipamento para coleta de imagens de Ressonância Magnética utilizado está localizado no setor de Ressonância Magnética do HCU - Marca GE, modelo signa HDxt 1.5 Tesla, com as seguintes características:

- Tipo: Magneto supercondutor;
- Força do campo estático: 1,5 T;
- Cryogen: Hélio líquido;

- Bobinas transmissoras de Radiofrequência (RF): Cabeça, extremidades e corpo.
- Bobina neurovascular: 16 canais acoplada à bobina de coluna, também de 16 canais.

5.7 - Protocolo de Aquisição de Imagens

5.7.1 - Anamnese

Antes da coleta das imagens, os voluntários responderam algumas questões que compuseram uma ficha elaborada pelos pesquisadores, composta de dados como nome completo, data de nascimento, estado civil, gênero, naturalidade, nome da mãe, endereço, telefone para contato, grau de escolaridade, situação trabalhista, profissão, renda familiar, causa da lesão, nível da coluna afetada, data da lesão, participação em pesquisas anteriores, realização de implantes metálicos a menos de seis meses, medicações de uso contínuo (nome das mesmas), uso de marca-passo ou aparelho auditivo, se possui claustrofobia e para as voluntárias, a possibilidade de gravidez ou não. Essas fichas foram arquivadas e serviram apenas para consulta dos pesquisadores.



Figura 16: Posicionamento do voluntário para realização da coleta de imagens de RM. Imagem obtida no setor de Ressonância Magnética do HCU.

O voluntário foi posicionado na mesa de exames, com auxílio dos pesquisadores, em decúbito dorsal, a cabeça ereta com os joelhos flexionados a 45° com uso de coxins. Os membros superiores ficaram ao longo do corpo, de forma confortável e segura (Figura 16).

Todos os voluntários foram instruídos sobre a necessidade de permanecerem imóveis durante a captação das imagens, e respirarem uniformemente a fim de garantir a qualidade das mesmas. O equipamento de RM possui um suporte de cabeça e coxins de espuma que restringe a mobilidade e ainda serve para auxiliar no alinhamento preciso da cabeça.

5.7.2 - Aquisição de Imagens

Os voluntários NLM e LM foram submetidos ao mesmo protocolo de aquisição de imagens. Nenhum dos indivíduos recebeu contraste para a realização das coletas.

Foram adquiridas imagens ponderadas em T1 (avaliação da substância cinzenta e medula espinhal) e em T2 - tensor de difusão (avaliação da substância branca).

Os seguintes parâmetros de aquisição foram utilizados:

- Sequência T1 volumétrica (3D) do crânio;
- Tempo de echo (TE) = null;
- Deflecção do ângulo de 12°;
- Resolução de 256×256 ,
- Voxels de $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$.

As imagens 3D foram segmentadas em Substância Cinzenta (SC), Substância Branca (SB) e Líquido Cefalorraquidiano (LCR). Os volumes totais (SC, SB e LCR) foram calculados usando imagens segmentadas e expressas como frações de sua soma (o volume intracraniano total).

A sequência de aquisição de imagem foi a seguinte:

- i. Sagital: aquisicionada em T2, realizada para visualizar encéfalo como um todo e programação de cortes, com duração de 1 minuto e 15 segundos.

- ii. Axial 3D Isométrico: captura a imagem de todo o encéfalo, com duração de 4 minutos e 20 segundos.

Os tempos mencionados em cada etapa referem-se ao tempo que o equipamento necessita para que a imagem estrutural seja captada, e configurados de acordo com a capacidade do aparelho.

5.7.3 - Processamento e Análise das Imagens de RMN

As imagens volumétricas foram processadas com a utilização do FreeSurfer Software Suit V5.1.0. (UCL, 2018; FREESURFER, 2018)

As etapas do processamento incluem a segmentação cortical baseada nas superfícies cerebrais, classificando as superfícies piais (na interface entre o córtex e o espaço liquórico e subcortical - interface entre as substâncias branca e cinzenta) (FISCHL; DALE, 2000), segmentação subcortical, baseada na segmentação volumétrica (FISCHL et al, 2012) e a classificação das regiões corticais e subcorticais, baseadas em atlas anatômicos (FISCHL et al, 2004).

Para o cálculo estimado da espessura cortical o software fornece um fluxo de processamento completo para dados estruturais de Ressonância Magnética, incluindo: decapagem de crânio, correção de campo de viés de B1 e segmentação de matéria branca e cinza. Reconstrução de modelos de superfície cortical (superfície limite cinza-branca e superfície pial). Rotulagem de regiões na superfície cortical, bem como estruturas cerebrais subcorticais. Registro não linear da superfície cortical de um indivíduo com um atlas estereotáxico. E ainda, a análise estatística das diferenças de morfometria do grupo de dados (FREESURFER, 2018).

Das imagens obtidas foram calculadas as proporções volumétricas no córtex cerebral dos indivíduos dos dois grupos (NLM e LM) para:

- Volume encefálico global: Substâncias Branca (SB), Cinzenta (SC) e Líquido Cefalorraquiano (LCR);
- Volume cortical da substância cinzenta das áreas sensoriomotoras (Regiões de Interesse - ROIs): Giro Pré-Central (GPrC), Giro Pós-Central (GPoC), Sulco Pré-

Central Superior (SPrCs), Sulco Pré-Central Inferior (SPrCi) e Sulco Pós-Central (SPoC) dos hemisférios direito e esquerdo.

Após obtenção dos volumes das regiões citadas foram realizadas as seguintes análises:

1. Comparação entre o volume encefálico global (SB, SC e LQR) dos grupos NLM e LM;
2. Comparação entre o volume da SC cortical por ROIs dos grupos NLM e LM;
3. Comparação entre o volume da substância cinzenta cortical nas ROIs dos indivíduos NLM com diferentes tempos pós-lesão.

5.8 - Análise Estatística

Para as análises, foram calculados e comparados o volume encefálico global e os volumes das ROIs para SB e SC entre os grupos LM e NLM.

Foram utilizados métodos de análise exploratória como medidas de posição e dispersão. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar diferença estatística entre os grupos (amostras independentes). Para análise inferencial intra-grupos e inter-grupos foi realizada a aplicação do teste *g* de Hedges (HEDGES; OLKIN, 1985). Foram consideradas para determinar a intensidade do efeito as faixas de valores seguintes: Baixo Efeito = maior que 0.2 e menor que 0.5; Médio Efeito= maior que 0.5 e menor que 0.8; Largo Efeito = maior que 0.8 (COHEN, 1988). Quanto maior o efeito verificado, maior é o impacto que a variável causa.

A magnitude do efeito é dada por: $d = (ME - MC) / DP$, sendo esta a medida da diferença entre médias em termos de unidades de desvio padrão (COHEN, 1988).

Todas as análises foram baseadas ao nível de 95% de confiança e realizadas na linguagem estatística R.

CAPÍTULO 6 - RESULTADOS

6.1 – Participantes da Pesquisa

A amostra foi composta por doze voluntários, sendo seis portadores de Lesão Medular Traumática, que apresentaram como sequela do trauma a Paraplegia (Lesionados Medular - LM) e seis indivíduos sem lesão (Não Lesionados Medular - NLM).

No total de indivíduos LM, quatro eram do sexo masculino e dois do sexo feminino, com idades de 18 a 53 anos, com tempo médio de lesão foi de cinco anos (Tabela 4). O grupo NLM foi composto por três voluntários eram do sexo feminino e três do sexo masculino, com idades entre 21 a 50 anos (Tabela 5).

Tabela 4. Voluntários LM.

Identificação	Sexo	Idade*	Dominância	Etiologia	Lesão	ASIA	Tempo de Lesão*
LM1	M	30	Destro	AM	T4-T5	A	06
LM2	F	20	Destro	AM	T5-T6-T7	B	01
LM3	M	53	Destro	AM	T3-T4	A	03
LM4	M	45	Destro	FAF	T12	A	14
LM5	F	18	Destro	AA	T7-T8	A	05
LM6	M	18	Destro	AM	T6	A	02

LM – Lesionado Medular; AM – Acidente Motociclístico; AA – Acidente Automobilístico; T – Torácico; FAF- Ferimento por Arma de Fogo. *: Idade e tempo de lesão em anos

Tabela 5: Voluntários NLM.

Identificação	Sexo	Idade*	Dominância
NLM1	F	43	Destro
NLM2	M	50	Destro
NLM3	M	27	Destro
NLM4	M	24	Destro
NLM5	F	21	Destro
NLM6	F	27	Destro

NLM – Não Lesionados Medular; *: Idade em anos.

6.2 – Aquisição das Imagens de RMN

Conforme descrito anteriormente, as imagens foram adquiridas para todos os voluntários e pré-processadas para avaliação de possíveis alterações estruturais encefálicas decorrentes da LME.

Como exemplo, apresenta-se a seguir cortes com os resultados de processamento para separação dos volumes de Substâncias Branca, Cinzenta e Líquido Cefalorraquidiano de um voluntário NLM (Figura 17) e um do grupo LM (Figura 18).

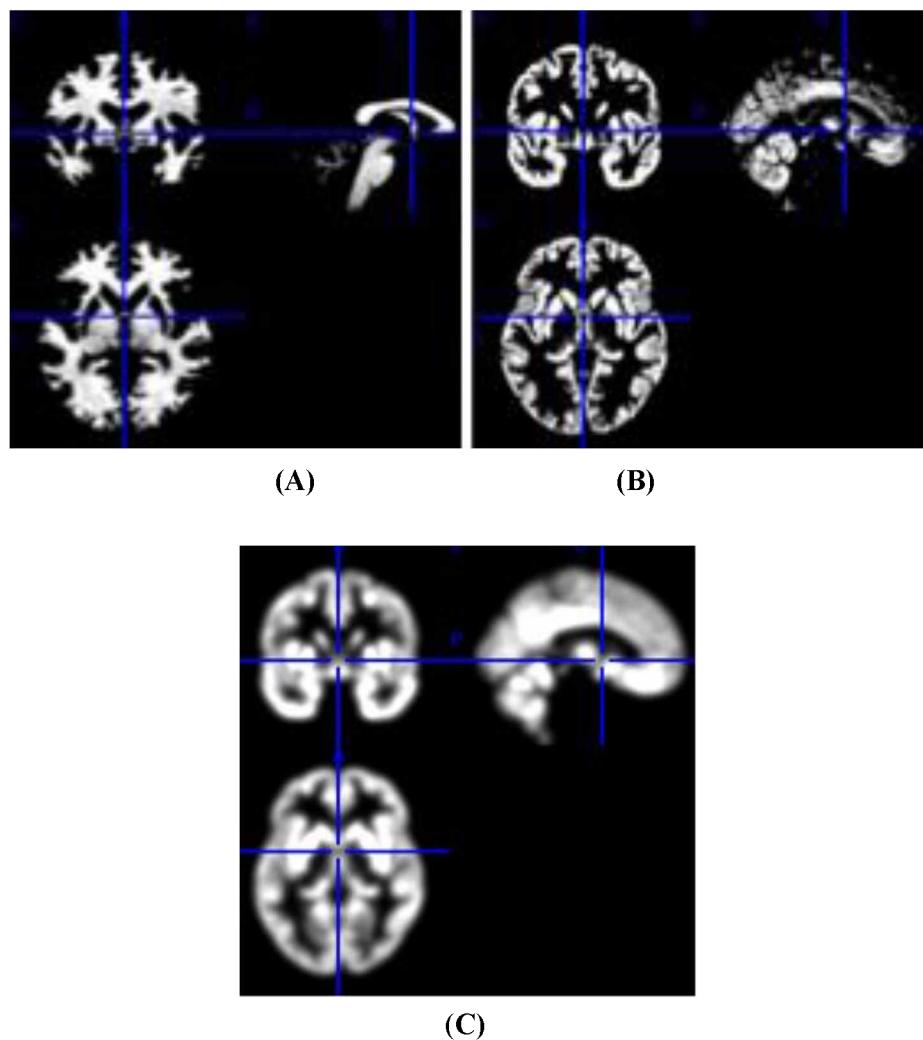


Figura 17: Imagens de RMN com separação de volumes/áreas para (A) Substância Branca, (B) Substância Cinzenta, e (C) Líquido Cefalorraquidiano de um voluntário LM.

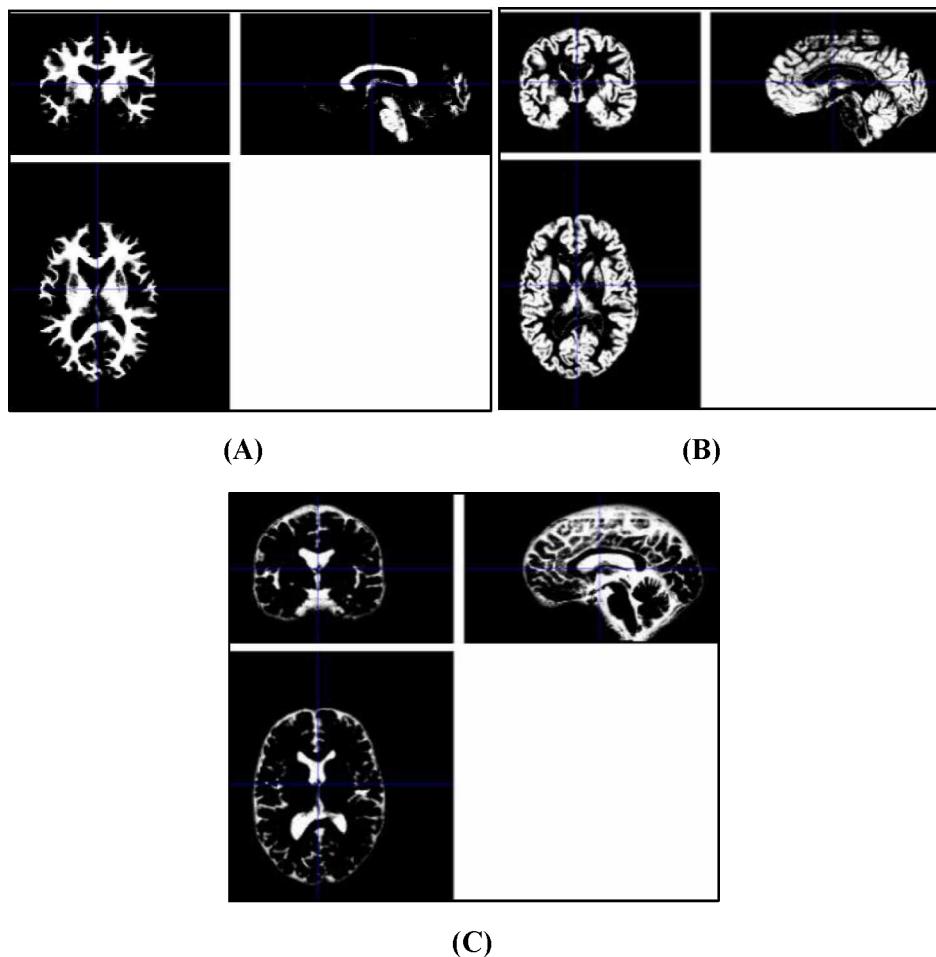


Figura 18: Imagens de RMN com separação de volumes/áreas para **(A)** Substância Branca, **(B)** e **(C)** Líquido Cefalorraquidiano de um participante do grupo NLM.

6.3 – Análise das proporções volumétricas globais

Para avaliação do efeito da LME na estrutura neuroanatônica central, avaliamos primeiramente possíveis diferenças nos volumes totais da SC, SB e LCR. As médias associadas a cada variável para os NLM e LM são mostradas nas figuras 19 (volumes totais) e 20 (proporção de cada volume em relação ao volume total encefálico).

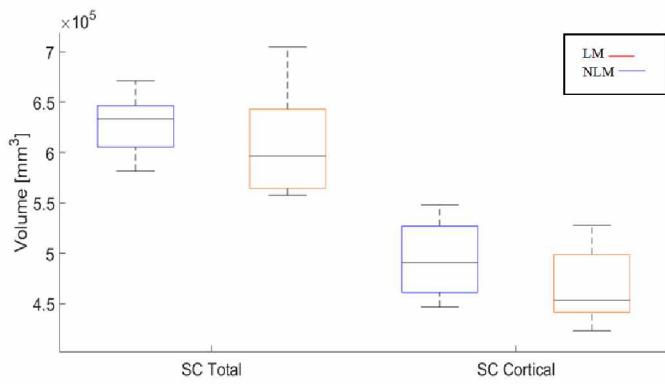


Figura 19: Comparação do volume da substância cinzenta total e cortical entre os voluntários LM e NLM. LM – Lesionados Medular; NLM – Não Lesionados Medular. SC Total – Substância Cinzenta Total; SC - Substância Cinzenta Cortical.

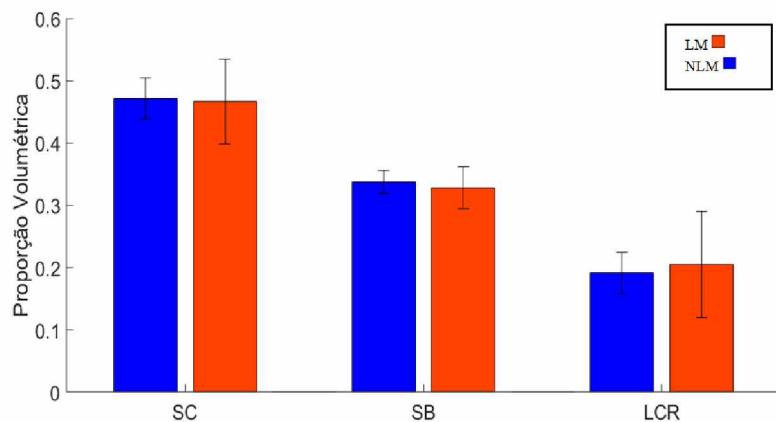


Figura 20: Comparação entre as proporções volumétricas das substâncias encefálicas globais (todo o encéfalo) dos voluntários LM e NLM. NLM – Não Lesionados Medular; LM – Lesionados Medular; SC – Substância Cinzenta; Substância Branca; LCR – Líquido Cefalorraquidiano.

Os testes estatísticos (t-Student e g-Hedges) não mostraram diferenças significativas entre os grupos para qualquer uma das variáveis destacadas. Ou seja, os volumes e as proporções volumétricas de SB, SC e LCR para os dois grupos são estatisticamente similares.

6.4 – Análise das proporções volumétricas nas regiões sensoriomotoras

Foram calculados ainda: volume, área de superfície e espessura da SC cortical das ROIs anteriormente mencionadas.

A seguir, na figura 21 estão destacados o córtex motor e somatossensorial. As regiões sensório-motoras, denominadas regiões de interesse estão representadas na figura 22.

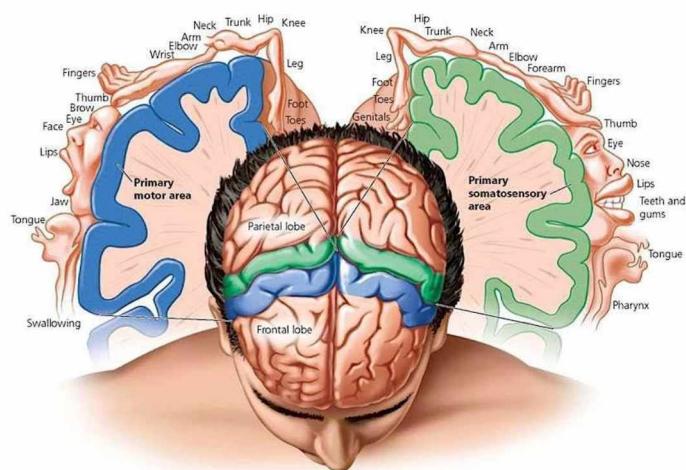
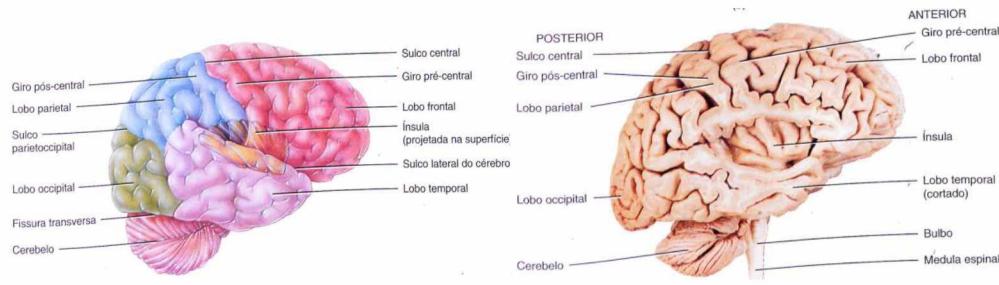


Figura 21: Córtices motor (azul) e somatosensorial (verde) (SMITH, 2017).



Vista superior

Vista lateral direita

Figura 22: Regiões de Interesse (SOBOTTA, 2018).

Abaixo temos a análise comparativa dos dados em relação ao volume da SC cortical por ROIs dos LM em comparação aos NLM separados por hemisférios: Esquerdo (HE) e Direito (HD) respectivamente.

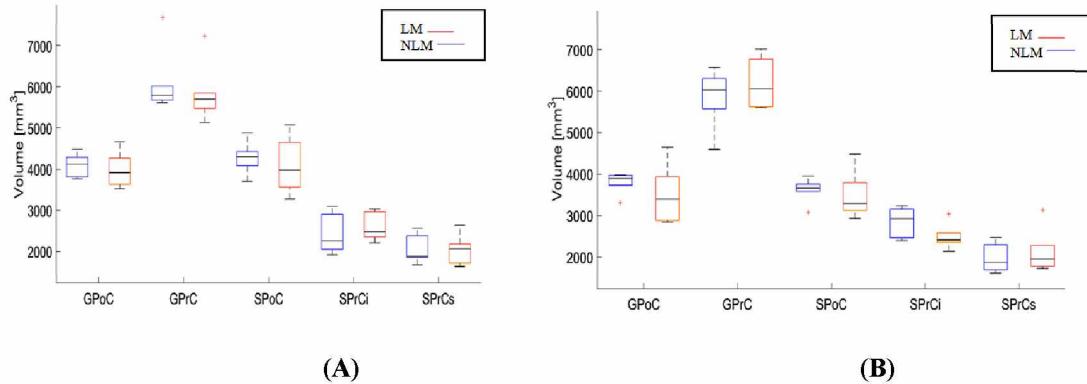


Figura 23: Comparação do volume da SC cortical entre LM e os NLM por hemisférios cerebrais: (A) HE – Hemisfério Esquerdo; (B) HD – Hemisfério Direito; LM – Lesionados Medular; NLM – Não Lesionados Medular; GPoC - Giro Pós Central; GPrC - Giro Pré Central; SPoC - Sulco Pós Central; SPrCi - Sulco Pré Central Inferior; SPrCs - Sulco Pré Central Superior.

A tabela abaixo nos apresenta o resultado do teste *t* de Student e a estatística *g* de Hedges para o volume cortical da SC por ROIs, comparando os voluntários dos grupos LM e NLM.

Tabela 6: Comparação entre LM e NLM quanto ao volume da substância cinzenta cortical por ROIs nos hemisférios esquerdo e hemisfério direito.

Hemisfério	Variável	Teste <i>t</i>		Teste <i>g</i>	
		<i>t</i>	Valor-p	Hedges <i>g</i>	Magnitude
Esquerdo	Giro Pós-Central	-0,53	0,61	-0,28	Pequeno
	Giro Pré-Central	-1,84	0,10	-0,98	Grande
	Sulco Pós-Central	-0,62	0,55	-0,33	Pequeno
	Sulco Pré-Central Inf.	0,72	0,49	0,39	Pequeno
	Sulco Pré-Central Sup.	0,06	0,95	0,03	Insignificante
	Giro Pós-Central	-0,93	0,38	-0,50	Pequeno
Direito	Giro Pré-Central	0,89	0,40	0,47	Pequeno
	Sulco Pós-Central	-0,50	0,63	-0,27	Pequeno
	Sulco Pré-Central Inf.	-1,89	0,09	-1,01	Grande
	Sulco Pré-Central Sup.	0,65	0,53	0,35	Pequeno

Os dados apresentados na tabela acima evidenciam que não há diferença estatística entre as variáveis analisadas segundo Teste *t*. No entanto, o teste *g* de Hedges evidenciou alterações volumétricas em duas regiões importantes para o controle motor: giro pré-central no HE e sulco pré-central inferior no HD. Confirmadas essas diferenças visuais na figura 23.

Posteriormente, foram comparadas as áreas de superfície da substância cinzenta cortical entre os hemisférios esquerdo (HE) e direito (HD) por Regiões de Interesse (ROIs) entre os voluntários LM e NLM (figura 24).

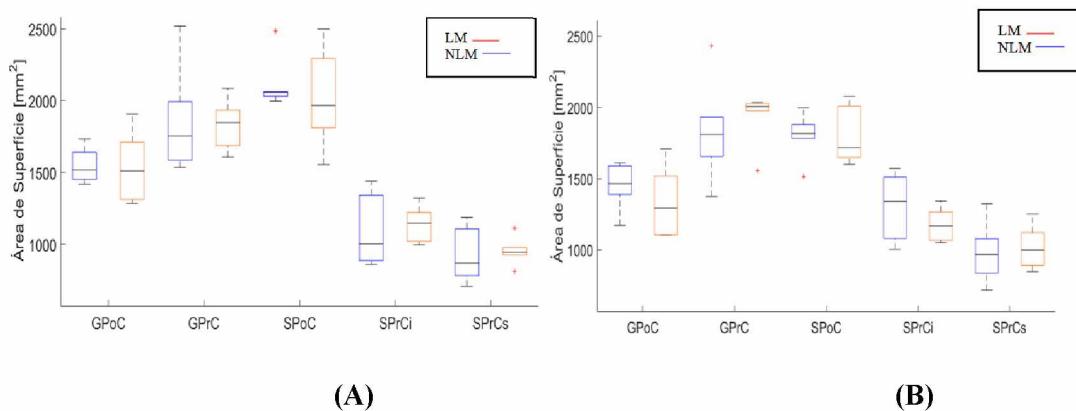


Figura 24: Comparação da área da SC cortical entre os LM e os NLM por hemisférios cerebrais: (A) HE – Hemisfério Esquerdo; (B) HD – Hemisfério Direito; LM – Lesionados Medular; NLM – Não Lesionados Medular; GPoC - Giro Pós Central; GPrC - Giro Pré Central; SPoC - Sulco Pós Central; SPrCi -Sulco Pré Central Inferior; SPrCs - Sulco Pré Central Superior.

A tabela abaixo apresenta o resultado do teste t de Student e a estatística g de Hedges para a área de superfície da substância cinzenta cortical, comparando os NLM e LM.

Tabela 7: Comparação entre LM e NLM quanto à área de superfície da substância cinzenta cortical por ROIs nos hemisférios esquerdo e direito.

Hemisfério	Variável	Teste t		Teste g	
		t	Valor-p	Hedges g	Magnitude
Esquerdo	Giro Pós-Central	-0,06	0,95	-0,03	Insignificante
	Giro Pré-Central	-0,13	0,90	-0,07	Insignificante
	Sulco Pós-Central	-0,63	0,55	-0,34	Pequeno
	Sulco Pré-Central Inf.	0,48	0,65	0,25	Pequeno
	Sulco Pré-Central Sup.	0,38	0,71	0,20	Pequeno
	Giro Pós-Central	-0,96	0,36	-0,51	Médio
Direito	Giro Pré-Central	0,60	0,56	0,32	Pequeno
	Sulco Pós-Central	-0,06	0,96	-0,03	Insignificante
	Sulco Pré-Central Inf.	-1,21	0,26	-0,64	Médio
	Sulco Pré-Central Sup.	0,33	0,75	0,18	Insignificante

Conforme resultados acima descritos, não existem evidências de que para as variáveis analisadas há diferença estatística.

A Tabela 8 nos apresenta o resultado do teste t de Student e a estatística g de Hedges para a área de superfície da SC Cortical dos LM e NLM.

Nas figuras a seguir, temos a análise exploratória dos dados da espessura média da SC cortical dos LM em comparação aos NLM por ROIs separadas por hemisfério esquerdo e hemisfério direito respectivamente.

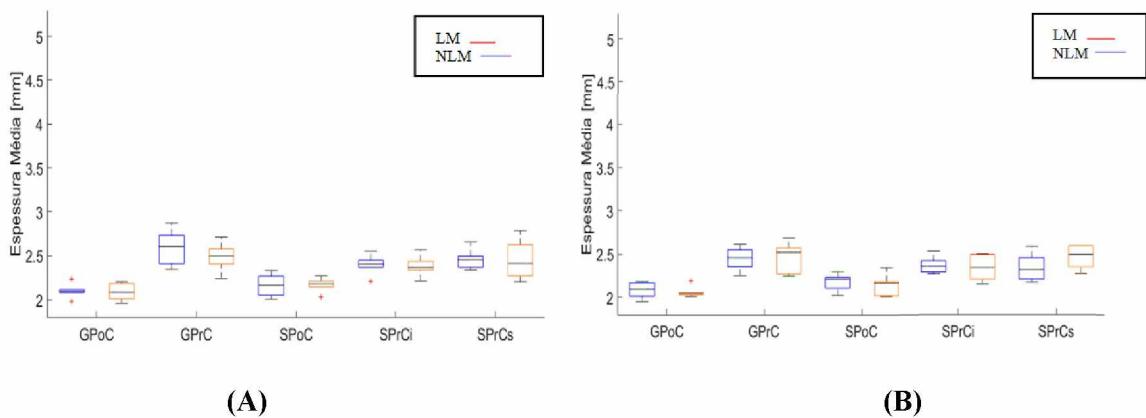


Figura 25: Comparação entre a espessura da SC cortical dos voluntários LM e NLM nos hemisférios esquerdo e direito por ROIs: (A) HE – Hemisfério Esquerdo; (B) HD – Hesmisfério Direito; LM – Lesionados Medular; NLM – Não Lesionados Medular; GPoC - Giro Pós Central; GPrC - Giro Pré Central; SPoC - Sulco Pós Central; SPrCi - Sulco Pré Central Inferior; SPrCs - Sulco Pré Central Superior.

Tabela 8: Comparação entre LM e NLM quanto à espessura da substância cinzenta cortical por ROIs nos hemisférios esquerdo e direito.

Hemisfério	Variável	Teste t		Teste g	
		t	Valor-p	Hedges g	Magnitude
Esquerdo	Giro Pós-Central	-0,06	0,95	-0,03	Insignificante
	Giro Pré-Central	-0,13	0,90	-0,07	Insignificante
	Sulco Pós-Central	-0,63	0,55	-0,34	Pequeno
	Sulco Pré-Central Inf.	0,48	0,65	0,25	Pequeno
	Sulco Pré-Central Sup.	0,38	0,71	0,20	Pequeno
	Giro Pós-Central	-0,96	0,36	-0,51	Médio
Direito	Giro Pré-Central	0,60	0,56	0,32	Pequeno
	Sulco Pós-Central	-0,06	0,96	-0,03	Insignificante
	Sulco Pré-Central Inf.	-1,21	0,26	-0,64	Médio
	Sulco Pré-Central Sup.	0,33	0,75	0,18	Insignificante

Conforme resultados apresentados acima, não existem evidências de diferença estatística entre GE e GC quanto à espessura média da SC cortical.

6.5 – Análise das proporções volumétricas nas regiões sensoriomotoras considerando o tempo pós-lesão e a idade dos voluntários

Foram realizadas adicionalmente, comparações entre voluntários dos LM com a média do volume da SC total dos NLM, considerando o tempo pós-lesão e a idade dos voluntários.

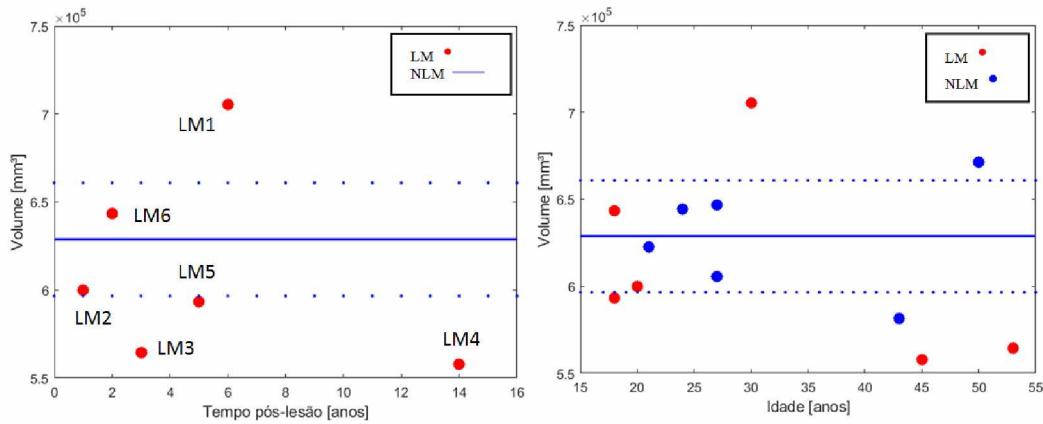


Figura 26: Volume da substância cinzenta total dos LM em comparação a média de volume da SC total dos NLM considerando (A) tempo pós-lesão e (B) idade dos voluntários. LM - Lesionado Medular; NLM – Não Lesionado Medular.

O voluntário LM1 com tempo pós-lesão de 06 anos (30 anos de idade) apresentou maior volume de SC total em relação à média dos NLM. Os voluntários LM3 (53 anos de idade) e LM4 (45 anos de idade) com 03 e 14 anos pós-trauma respectivamente, apresentaram menores volumes de SC total em relação aos NLM. Voluntários LM2, LM6, e LM5 com 01, 02 e 05 anos pós-trauma raquimedular respectivamente, apresentaram volume de SC total, similares à média do volume da SC dos voluntários NLM.

Foram realizadas ainda, comparações entre voluntários LM com a média do volume da SC cortical dos NLM, considerando o tempo pós-lesão, apresentadas na figura 27.

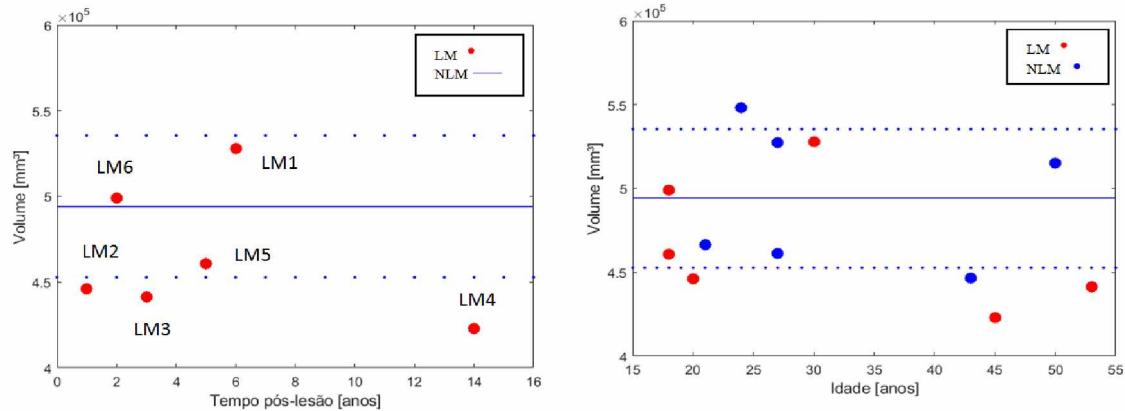


Figura 27: Volume da SC cortical dos LM em comparação à média de volume da SC cortical dos NLM considerando (A) tempo pós-lesão (B) e idade dos voluntários. LM – Lesionado Medular; NLM – Não Lesionado Medular.

Os voluntários com tempos pós-lesão de 01, 03 e 14 anos apresentaram menor volume de SC cortical em comparação à média do volume dos NLM. Os voluntários com tempos pós-lesão de 06, 05 e 02 anos apresentaram volumes compatíveis à média dos NLM.

Para as regiões analisadas que apresentaram alterações volumétricas da SC foram realizadas comparações entre os voluntários dos LM levando em consideração o tempo pós-lesão medular, bem como a idade dos voluntários LM e NLM.

As regiões que apresentaram alterações volumétricas na SC e, portanto, foram analisadas individualmente foram: giro pré-central hemisfério esquerdo e sulco pré-central inferior hemisfério direito.

Na figura 28 verifica-se a comparação entre o volume da SC cortical no giro pré-central HE dos LM em relação à média da SC dos voluntários NLM. A análise foi realizada levando em consideração o tempo pós-lesão (figura 28 A) e a idade dos voluntários de ambos os grupos (figura 28 B).

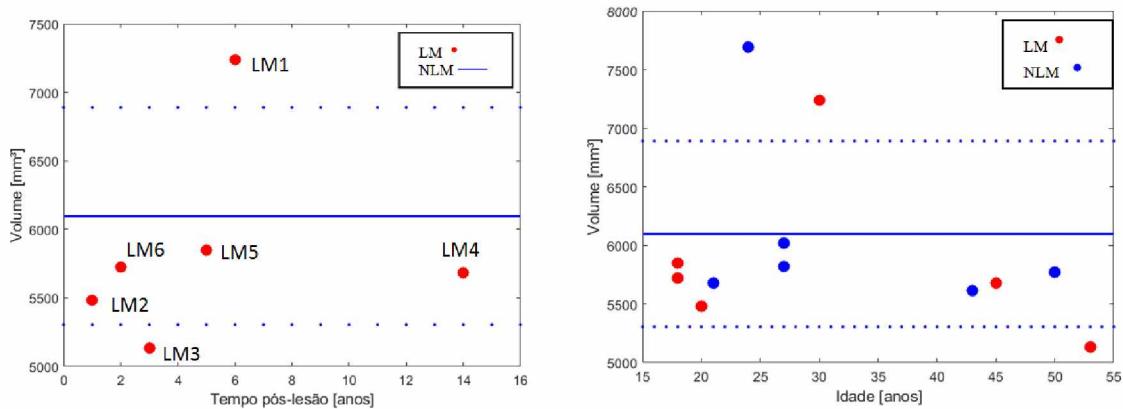


Figura 28 (A): Comparação entre volume da SC cortical do giro pré-central hemisfério esquerdo dos LM em relação à média do volume da SC cortical dos NLM considerando (A) tempo pós-lesão (B) e idade dos voluntários. LM – Lesionado Medular; NLM – Não Lesionado Medular.

A avaliação da proporção volumétrica da SC no giro pré-central no HE evidenciou alterações nos voluntários com tempo pós-trauma de 06 e 03 anos, apresentando respectivamente volume superior de SC na ROI analisada e volume menor.

Na figura 29 verifica-se a comparação entre o volume da SC cortical no sulco pré-central inferior no HD dos LM em relação à média da SC dos voluntários dos NLM.

A análise foi realizada levando em consideração o tempo decorrente da lesão e a idade dos voluntários.

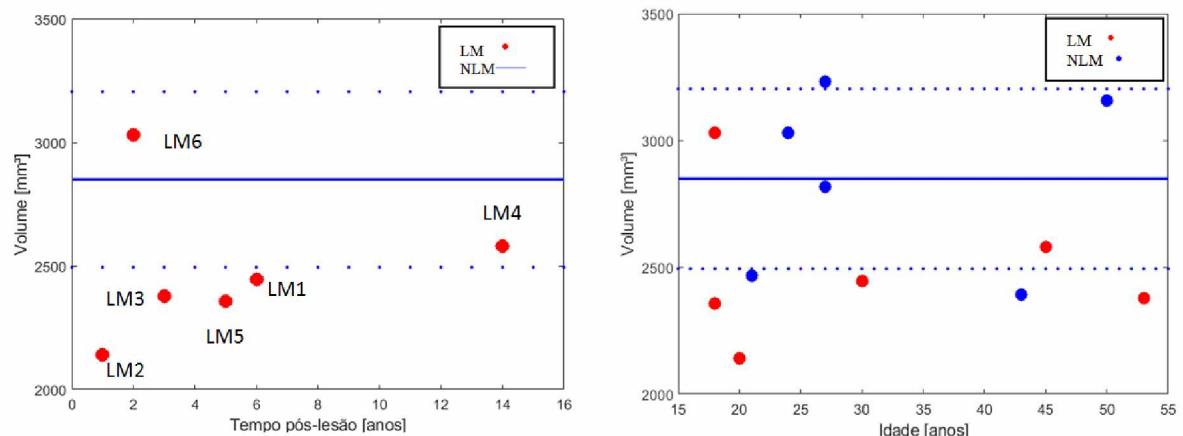


Figura 29: Comparação entre volume da SC cortical do sulco pré-central inferior hemisfério direito dos LM em relação à média do volume da SC cortical dos NLM considerando (A) tempo pós-lesão e (B) a idade dos voluntários. LM – Lesionado Medular; NLM – Não Lesionado Medular.

No sulco pré-central inferior do hemisfério direito foram observados menores volumes de SC cortical nos voluntários LM2, LM3, LM5 e LM1 com tempos pós-lesão de 01, 03, 05 e 06 anos respectivamente. As idades dos voluntários são respectivamente 20, 53, 18 e 30 anos. O voluntário com tempo de lesão de 14 anos apresentou média igual de volume em comparação aos NLM. O voluntário LM6 com tempo de lesão de 02 anos apresentou volume superior à média do GC.

CAPÍTULO 7. DISCUSSÃO

A amostra do presente estudo foi composta por dois grupos de voluntários: indivíduos com Lesão Medular - LM e sujeitos Não Lesionados Medular - NLM. Foram incluídos nos grupos LM e NLM, sujeitos de ambos os sexos, com idades de 18 a 54 anos. Com relação à lateralidade dominante, todos os indivíduos (LM e NLM) eram destros. O grupo controle foi escolhido aleatoriamente.

Houve prevalência de indivíduos com lesão medular do sexo masculino, o que corrobora com a estatística mundial (DEVIVO, 2012). A incidência de trauma raquimedular nos homens é quatro vezes maior que nas mulheres (NATIONAL SPINAL CORD INJURY STATISTICAL CENTER, 2013). As faixas etárias com maior registro de ocorrência da lesão espinhal nos homens são nas 3^a e 8^a décadas de vida (WHO, 2013), nas mulheres a ocorrência é predominante na adolescência (15-19 anos) e a partir de 70 anos de idade (WHO, 2013). O tempo pós-lesão variou de 1 a 14 anos.

De acordo com escala utilizada mundialmente, 05 voluntários foram classificados como ASIA A (lesão medular completa) em um ASIA B (lesão incompleta). A amostra dos LM, na totalidade, apresentou lesão em nível torácico, sendo, portanto, homogênea com relação ao nível da coluna vertebral afetada.

Com relação à etiologia, foram incluídas somente lesões causadas por traumas. Dados mundiais (WHO, 2015) apontam as colisões de veículos automotores, como a principal causa de lesão medular traumática, dados evidentes no presente estudo, onde 05 (cinco) do total de 06 (seis) voluntários portadores de lesão sofreram acidente com veículos automotores, com prevalência dos acidentes motociclísticos (DEVIVO, 2012; NATIONAL SPINAL CORD INJURY STATISTICAL CENTER, 2015).

Com uso de imagens de Ressonância Magnética estrutural foram calculados os volumes das substâncias encefálicas globais: Substância Cinzenta (SC), Substância Branca (SB) e líquido cefalorraquidiano (figura 20). As medidas volumétricas foram obtidas dos dois grupos de voluntários – LM e NLM, para obtenção de análises comparativas.

A comparação das proporções volumétricas encefálicas totais entre os grupos de voluntários, não evidenciaram diferenças estatísticas. Achados similares foram observados em um estudo prévio, Crawley et al. (2004) não detectaram alterações

volumétricas quando realizadas comparações do volume de todo o encéfalo entre voluntários portadores de lesão medular e não lesionados.

O volume da substância cinzenta total e cortical não apresentaram alterações volumétricas entre os LM e os NLM quando comparados (figura 19). A detecção de atrofia cortical parece depender da avaliação individualizada das regiões corticais sensório-motoras. Avaliações encefálicas globais não são suficientemente sensíveis (FREUND et al., 2011; HOLLER et al., 2017).

No entanto, as comparações dos volumes da SC total e SC cortical entre os grupos, LM e NLM, levando em consideração o tempo pós-lesão e a idade dos voluntários, detectou alterações macroestruturais (figuras 26 e 27 respectivamente). Os achados corroboram com a literatura, estudos prévios detectaram alterações no córtex de animais e humanos após lesão medular (CHEN et al., 2017; KARUNAKARAN et al., 2019; WANG et al., 2019).

A substância cinzenta total dos LM (em relação à média da SC total dos NLM) evidenciou alterações volumétricas em 01 dos voluntários (LM1: 30 anos de idade – 06 anos pós-TRM), apresentando maior volume de SC total em relação à média dos NLM. Dois voluntários (LM3: 53 anos de idade e 03 pós-TRM e LM4: 45 anos, 14 anos pós-TRM) apresentaram menores volumes de SC total em relação aos NLM. Os demais voluntários (LM2, LM5 e LM6) apresentaram volume de SC total, similares à média do volume da SC dos voluntários NLM.

Comparando a proporção volumétrica da SC cortical entre os grupos, LM e NLM, 03 voluntários apresentaram menor volume de SC cortical em comparação à média do volume dos NLM. Os indivíduos apresentaram tempo pós-lesão variados (01, 03 e 14 anos respectivamente). O voluntário com maior tempo de lesão, 14 anos pós-trauma, apresentou maior atrofia na SC cortical. Os voluntários LM1, LM5 e LM6 apresentaram volumes compatíveis à média dos NLM. Foi realizada a comparação entre as alterações volumétricas verificadas e a idade dos voluntários. Dois dos três indivíduos que apresentaram diminuição de volume encefálico de substância cinzenta total e cortical são os que possuem maior faixa etária (53 e 45 anos respectivamente), aparentemente, a idade parece ser um fator influenciador na alteração volumétrica pós-TRM. A comparação foi realizada entre voluntários NLM e LM com idades similares. Esses achados não corroboram com o estudo realizado por Höller et al. (2017) que analisaram mudanças atróficas no córtex somatossensorial de voluntários portadores de lesão na faixa etária de

26 a 50 anos e não evidenciaram alterações relacionadas à idade no momento da lesão (HÖLLER et al., 2017).

Além da comparação do volume das substâncias encefálicas globais, foram realizadas análises do volume da SC cortical das regiões responsáveis pelo controle motor (regiões de interesse) entre os NLM e LM. Foram evidenciadas alterações em duas regiões importantes: giro pré-central no hemisfério esquerdo e sulco pré-central inferior no hemisfério direito.

No grupo de voluntários LM, o tempo pós-lesão foi considerado para análise (figuras 28 e 29 respectivamente).

No giro pré-central a alteração volumétrica foi evidente em dois voluntários (LM1 e LM3), apresentando o LM1, volume superior de SC na região de interesse analisada, o LM3 apresentou diminuição da mesma. O indivíduo do grupo dos LM (LM1) que apresentou aumento de volume cortical tem 30 anos de idade, tempo pós-lesão de 06 anos. O trauma afetou as vértebras torácicas T4-T5. O indivíduo que apresentou redução de SC no giro pré-central (LM3) tem 53 anos e 03 anos pós-TRM, lesão em T3-T4. Os dois voluntários são os que apresentaram lesão em níveis mais altos da coluna vertebral. Ambos classificados com ASIA A. Estudos previamente realizados detectaram atrofia da SC após LME afetada pelo nível da lesão, resultando em maior perda volumétrica nas lesões ocorridas em níveis mais altos da coluna vertebral (HÖLLER et al., 2017; KARUNAKARAN et al., 2019).

A alteração observada no giro pré-central ocorreu no hemisfério esquerdo, responsável pelo controle motor do membro inferior direito, compatível com a dominância dos voluntários de ambos os grupos (destros).

No sulco pré-central inferior - hemisfério direito foi observado menor volume de SC cortical em quatro voluntários (LM1, LM2, LM3, LM5). Os indivíduos possuem as respectivas idades e tempos de lesão: LM1 - 30anos de idade, 06 anos pós-trauma, LM2 - 20 anos, 01 ano de lesão, LM3 - 53 anos e 03 anos após a lesão, LM5 - 18 anos e 05 apóis lesão.

O voluntário LM3, que apresenta maior faixa etária, apresentou atrofia da SC em todas as avaliações, globais (todo encéfalo) e por regiões de interesse (SC total, cortical e nas regiões responsáveis pelo controle motor, giro pré-central e sulco pós-central). Aparentemente a idade parece ser um fator influenciador na alteração volumétrica pós-lesão, visto que dois dos sujeitos que apresentaram diminuição de volume encefálico de

substância cinzenta total e cortical são os que possuem maior faixa etária (53 e 45 anos respectivamente), quando comparados com o grupo NLM com idades similares. Esses achados não corroboram com o estudo realizado por Höller et al. (2017) que afirmaram que não se pode assumir que voluntários com maior faixa etária, sejam mais suscetíveis a redução volumétrica no córtex somatossensorial.

O mesmo estudo não detectou diferenças nos hemisférios direito ou esquerdo em indivíduos que sofrem lesões com idades entre 26 e 50 anos (HÖLLER et al., 2017). Os resultados de Höller et al. (2017) sugerem que a interação de fatores, principalmente maior faixa etária e lesões mais graves, ocorridas na região cervical, podem levar a um aumento da atrofia. No entanto, deve ter cautela para fazer tal afirmação, visto que, o tamanho dos subgrupos foi pequeno (HÖLLER et al., 2017).

Pesquisadores desta linha de estudos sugerem que as mudanças ocorridas no córtex cerebral após trauma medular podem ser causadas por degeneração walleriana direta ou secundária. Freund et al. (2013) observaram atrofia no trato corticoespinhal 40 dias após a lesão medular e redução da SC no córtex sensório-motor. As alterações volumétricas podem ser devidas à desmielinização dos axônios e à atrofia dos corpos celulares neuronais (COHEN-ADAD et al., 2011).

A redução volumétrica da substância cinzenta, observada no presente estudo, tem sido relatada na literatura por outros autores. Chen et al. (2017) exploraram mudanças no volume de massa cinzenta cerebral após lesão medular considerando tempo pós-lesão. Voluntários portadores de lesão apresentaram diminuição significativa da SC no córtex cingulado anterior, córtex insular anterior bilateral, córtex frontal orbitário bilateral e no giro temporal superior direito. A duração e a gravidade da lesão medular podem não estar associadas à atrofia cerebral, contudo, pode haver associações entre essas variáveis, necessitando mais investigações (CHEN et al., 2017).

Karunakaran et al. (2019) atribuíram as mudanças estruturais corticais aos níveis da lesão na coluna vertebral. Voluntários com tetraplegia apresentaram menor volume de SC quando comparados ao grupo de voluntários com paraplegia (ambos comparados com um grupo controle). A redução da SC foi correlacionada positivamente com o tempo pós-lesão em ambos os subgrupos (portadores de paraplegia e tetraplegia). A atrofia da SC após lesão foi afetada pelo nível da lesão, resultando em maior perda volumétrica nas lesões ocorridas a nível cervical (KARUNAKARAN et al., 2019).

Wang et al. (2019) detectaram atrofia da SC em regiões do córtex sensório-motor em indivíduos que sofreram lesão medular, incluindo córtex sensório-motor bilateral, área motora suplementar, bem como redução da substância branca no trato corticoespinhal. Alterações na SC correlacionaram-se positivamente com o tempo decorrido após a lesão. A atrofia nas vias cortico-talâmico-espinhal sugeriu que a LM pode resultar em alterações degenerativas do sistema sensório-motor (WANG et al., 2019).

No presente estudo, além das medidas de proporção volumétrica, foram obtidas nas imagens de RM estrutural, as medidas da área de superfície e espessura média da SC Cortical por ROIs. A comparação entre os LM e NLM quanto a área de superfície da SC cortical e espessura média não apresentaram alterações atróficas, divergindo esses achados do estudo de Freund et al. (2011) no qual incluiu uma análise extensiva das alterações atróficas após LM e detectou a diminuição da espessura cortical no córtex motor e sensorial (FREUND et al., 2011).

Os achados fornecem evidências de que o tempo pós-lesão não influenciou na perda volumétrica global significativa, como relatado no estudo de Chen et al. (2017), não estabelecendo os referidos pesquisadores, relação da duração da lesão com maior perda volumétrica cortical.

CAPÍTULO 8 - CONCLUSÕES

Uma das mais debilitantes consequências da lesão medular é a perda do controle motor. A ausência de movimentos dos membros inferiores provoca rearranjos nos mapas corticais e alterações macroestruturais sabidamente ocorridas no córtex sensório-motor dos indivíduos afetados. Verificar a ocorrência destas alterações corticais de indivíduos que sofreram lesão medular possui valor prognóstico, visto que a atrofia cortical progressiva poderia representar um obstáculo ao desenvolvimento e uso de interfaces cérebro-computador ou neuropróteses. O conhecimento de como as alterações ocorrem no cérebro dos indivíduos afetados pela perda do movimento dos membros inferiores e os fatores que podem influenciá-la, possibilita um melhor resultado nas terapias de reabilitação, no desenvolvimento de tecnologias e como consequência melhora na qualidade de vida dos indivíduos.

No presente estudo, a comparação entre volume encefálico global entre os voluntários com uso imagens de ressonância magnética não evidenciou alterações. Não foi observado também qualquer padrão ou tendência que aponte um efeito significante do tempo pós-lesão nos volumes de SC total e cortical. No entanto, alterações volumétricas na substância cinzenta foram observadas quando analisadas regiões específicas responsáveis pelo controle motor (giro pré-central e sulco pré-central inferior). A alteração observada no giro pré-central ocorreu no hemisfério esquerdo, responsável pelo controle motor do membro inferior direito, compatível com a dominância dos voluntários de ambos os grupos (destros). No sulco pré-central inferior a alteração ocorreu no hemisfério direito. Em síntese, este estudo fornece evidências de que o tempo pós-lesão não influencia em maior perda volumétrica global significativa. No entanto, alterações em regiões específicas, associadas ao controle motor de regiões abaixo da lesão, tendem a ocorrer e devem ser observadas em procedimentos de reabilitação neuromotoras para melhor sucesso da terapia ou estratégia de reabilitação.

8.1 - TRABALHOS FUTUROS

Ressalta-se a importância em realizar a pesquisa com maior número de voluntários, ampliando conjuntamente a variabilidade do tempo de lesão, permitindo que os indivíduos sejam divididos em subgrupos para avaliação das alterações em pequenos intervalos de tempo pós-trauma e ao longo dos anos.

O pareamento dos voluntários dos grupos LM e NLM por idade permitirá verificar o impacto da alteração volumétrica decorrente do trauma medular e a atrofia cortical decorrente do processo natural do envelhecimento.

A avaliação conjunta das imagens estruturais, respostas funcionais com auxílio da ressonância magnética funcional e de técnicas de estimativa de conectividade cortical funcional, que permitam verificar correlações temporais entre duas regiões corticais e/ou conectividade efetiva, resultará em uma relação causal entre duas regiões corticais. Por meio dessas técnicas, seria possível analisar se a dinâmica entre as informações neurais se altera de alguma forma em função da lesão medular, e se são causadas pelas alterações volumétricas evidenciadas nesse trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHUJA, C. S.; WILSON, J. R.; NORI, S.; KOTTER, M. R. N.; DRUSCHEL, C.; CURT, A.; FEHLINGS, M. G. Traumatic spinal cord injury. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 27, n. 3, p. 17018, 2017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.18>

ALEGRO, M. C.; JÚNIOR, E. A.; LOPES, R. D. Segmentação computadorizada de tumores do encéfalo em imagens de ressonância magnética. *Einstein*, v. 10, n. 2, p. 158-63, 2012.

ALIZADEH, M.; ALTUN, E.; AFIFY, A. Z.; OZEL, G. The Extended Odd Weibull-G Family: Properties and Applications. *Commun. Fac. Sci. Univ. Ank. Ser. A1 Math. Stat.*, v. 68, n 1, p. 161-186, 2019. <https://doi.org/10.31801/cfsuasmas.443699>

ASIA - Associação Americana de Lesão Medular. **Escala para classificação neurológica**. 2015

BAO, F.; BAILEY, C. S.; GURR, K. R.; BAILEY, S. I.; ROSAS-ARELLANO, M.P.; DEKABAN, G. A. Increased oxidative activity in human blood neutrophils and monocytes after spinal cord injury. *Exp Neurol*, [S.1.], v.215, p. 308-316. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.10.022>

BAREYRE, F. M.; KERSCHENSTEINER, M.; RAINETEAU, O.; METTENLEITER, T. C.; WEINMANN, O.; SCHWAB, M. E. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. *Nature Neuroscience*, v. 7, n. 3, p. 269-277, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.05.004>

BAREYRE, F. M.. Neuronal repair and replacement in spinal cord injury. *Journal Neurological Sciences*, v. 265, p. 63-72, 2008.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: Desvendando o sistema nervoso**. Porto Alegre, RS: Artmed., 3. ed., 2008.

BECK, K. D.; NGUYEN, H. X.; GALVAN, M. D.; SALAZAR, D. L.; WOODRUFF, T. M.; ANDERSON, A. J. Quantitative analysis of cellular inflammation after traumatic spinal cord injury: evidence for a multiphasic inflammatory response in the acute to chronic environment. *Brain*, [S.1.] v. 133 p. 433-47. 2010. <https://doi.org/10.1093/brain/awp322>

BONTRAGER, L. K.; LAMPIGNANO, P. J. **Tratado de posicionamiento radiográfico e anatomia associada**. Elsevier, 7 ed., p.287-321, 2010. ISBN: 9788535234381.

BOTERO, L.; GÓMEZ, R. M.; CHAPARRO, O. Patogenia de la lesión medular y mecanismos de reparación inducidos por las células de glía envolvente olfatoria. *Revista de Neurología*, [S.1], v. 56, n. 10, p. 521-531. 2013. <https://doi.org/10.33588/rn.5610.2013109>

BOULENGUEZ, P.; LIABEUF, S.; BOS, R.; BRAS, H.; JEAN-XAVIER, C.; BROCARD, C.; STIL, A.; DARBON, P.; CATTAERT, D.; DELPIRE, E.; MARSALA, M.; VINAY, L. Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury. *Nature Medicine*, v. 16, n. 3, p. 302-7, 2010. doi: 10.1038/nm.2107. Epub 2010 Feb 28. <https://doi.org/10.1038/nm.2107>

BOYD, J. G.; GORDON, T. Glial cell line-derived neurotrophic factor and brain-derived neurotrophic factor sustain the axonal regeneration of chronically axotomized motoneurons in

vivo. **Experimental Neurology**, v. 183, n. 2, p. 610-9, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0014-4886\(03\)00183-3](https://doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00183-3)

BRAIN AND SPINAL INJURY CENTER. International Spinal Cord Society. **International standards for neurological classification of spinal cord injury**. American Spinal Injury Association. American Spinal Injury Association - International Spinal Cord Society: Chicago, Ill, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de Atenção à Pessoa com Lesão Medular**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 68 p.

BRUEHLMEIER M, DIETZ V, LEENDERS KL, ROELCKE U, MISSIMER J, CURT A. How does the human brain deal with a spinal cord injury? **Eur J Neurosci**, v. 10, n. 12, p. 3918-22, 1998. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00454.x>

CALANCIE, B.; ALEXEEVA, N.; BROTON, J. G.; MOLANO, M. R. Interlimb reflex activity after spinal injury in man: strengthening response patterns are consistent with ongoing synaptic plasticity. **Clin Neurophysiol**, v. 116, p. 75-86, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.07.018>

CAPOGROSSO, M.; MILEKOVIC, T.; BORTON, D.; WAGNER, F.; MORAUD, E. M.; MIGNARDOT, J. B.; BUSE, N.; GANDAR, J.; BARRAUD, Q.; XING, D.; REY, E.; DUIS, S.; JIANZHONG, Y.; KO, W. K.; et al. A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. **Nature**, v. 539, n. 7628, p. 284-288, 2016. <https://doi.org/10.1038/nature20118>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Health Statistics. Department of Health and Human Services. **With Urban and Rural**. Health Chartbook Health, United States, 2001.

CHEN, Q.; ZHENG, W.; CHEN, X.; WAN, L.; QIN, W.; QI, Z.; CHEN, N.; LI, K. Brain Gray Matter Atrophy after Spinal Cord Injury: A Voxel-Based Morphometry Study. **Front Hum Neurosci**, v. 11, p. 211, 2017. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00211>

CLAXTON, A. R.; WONG, D. T.; CHUNG, F.; FEHLINGS, M. G. Predictors of hospital mortality and mechanical ventilation in patients with cervical spinal cord injury. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 45, n. 2, p. 144-9, 1998.

COHEN-ADAD, J.; EL MENDILI, M. M.; LEHÉRICY, S.; PRADAT, P. F.; BLANCHO, S.; ROSSIGNOL, S.; BENALI, H. Demyelination and degeneration in the injured human spinal cord detected with diffusion and magnetization transfer MRI. **Neuroimage**, v. 55, n. 3, p. 1024-33, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.089>

COHEN, J. (1988). **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2nd ed., Hillsdale , NJ: Erlbaum.

COUTTS, M.; KEIRSTEAD, H. S. Stem cells for the treatment of spinal cord injury. **Experimental Neurology**, v. 209, n. 2, p. 368-77, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.09.002>

CRAWLEY, A. P.; JURKIEWICZ, M. T.; YIM, A. et al. Absence of localized grey matter volume changes in the motor cortex following spinal cord injury. **Brain Research**, v. 1028, p. 19-25, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.08.060>

DAHLBERG, L.; ANDERSSON, L.; LENNARTSSON, C. Long-term predictors of loneliness in old age: results of a 20-year national study. **Aging Mental Health**, v. 22, n. 2, p. 190-196, 2018. <https://doi.org/10.1080/13607863.2016.1247425>

DANGELO; J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar**. Rio de Janeiro: Atheneu, 3 ed., 2007.

DEL BEL, E. A.; DA SILVA, C.; MLADINIC, M. O Trauma Raquimedular. Artigo de atualização. **Coluna/Columna**. São Paulo, v. 8, n.4, p.441-449. 2009. <https://doi.org/10.1590/S1808-18512009000400017>

DEVIVO, M. J. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. **Spinal Cord**, v. 50, n. 5, p. 365-72, 2012. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.178>

DIETZ, D. M.; DIETZ, K. C.; NESTLER, E. J.; RUSSO, S. J. Molecular mechanisms of psychostimulant-induced structural plasticity. **Pharmacopsychiatry**, v. 42, Suppl 1, p. S69-78, 2009. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202847>

DIETZ, V. Behavior of spinal neurons deprived of supraspinal input. **Nature reviews Neurology**, v. 6, p. 167-74, 2010. Doi: 10.1038/nrneurol.2009.227. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.227>

DIETZ, V. H.; CURT, A. Neurological aspects of spinal-cord repair: promises and challenges. **The Lancet Neurology**, v. 5, p. 688-694, 2006. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70522-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70522-1)

DIETZ V.; MÜLLER, R. Degradation of neuronal function following a spinal cord injury: mechanisms and countermeasures. **Brain**, v. 127, (Pt 10), 2221-31, 2004. <https://doi.org/10.1093/brain/awh255>

DING Y.; KASTIN A. J.; PAN, W. Neural plasticity after spinal cord injury. **Curr Pharm Des.**, v. 11, n. 11, p. 1441-50, 2005. <https://doi.org/10.2174/1381612053507855>

DONNELLY, D. J.; POPOVICH, P. G. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. **Exp Neurol.**, v. 209, n. 2, p. 378-88, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.06.009>

DUM, R. P.; STRICK, P. L. Motor areas in the frontal lobe of the primate. **Physiol Behav.**, v. 77, n. 4-5, p. 677-82, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00929-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00929-0)

DUMONT, R. J.; OKONKWO, D. O.; VERMA, S.; HURLBERT, R. J.; BOULOS, P. T.; ELLEGALA, D. B.; DUMONT, A. S. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. **Clin Neuropharmacol.**, v. 24, n. 5, p. 254-256, 2001. <https://doi.org/10.1097/00002826-200109000-00002>

DVORAK, M. F.; NOONAN, V. K.; FALLAH, N.; FISHER, C. G.; FINKELESTEIN, J.; KWON, B. K.; et al. The Influence of Time from Injury to Surgery on Motor Recovery and Length of Hospital Stay in Acute Traumatic Spinal Cord Injury: An Observational Canadian Cohort Study. **Journal of Neurotrauma**, v. 32, n. 9, 2015. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3632>

ELLAWAY, P. H.; KUPPUSWAMY, A.; BALASUBRAMANIAM, A. V.; MAKSSIMOVIC, R.; GALL, A.; CRAGGS, M. D.; MATHIAS, C. J.; BACON, M.; PROCHAZKA, A.; KOWALCZEWSKI, J.; CONWAY, B. A.; GALEN, S.; CATTON, C. J.; ALLAN, D. B.; CURT, A.; WIRTH, B.; VAN HEDEL, H. J. Development of quantitative and sensitive assessments of physiological and functional outcome during recovery from spinal cord injury: a clinical initiative. **Brain Research Bulletin**, v. 10, n. 84(4-5), p. 343-57, 2011.

ERZURUMLU, R. S; KIND, P. C. Neural activity: sculptor of 'barrels' in the neocortex. **Trends Neuroscience**, v. 24, n. 10, p. 589-95, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01958-5](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01958-5)

FEHLINGS, M. G.; VACCARO, A.; WILSON, J. R.; SINGH, A.; et al.. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). **PLoS One**, v. 7, n. 2, p. e32037, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032037>

FELDMAN, D. E.; BRECHT, M. Map plasticity in somatosensory cortex. **Science**, v. 310, n. 5749, p. 810-5, 2005. <https://doi.org/10.1126/science.1115807>

FELIX, M.; POPA, N.; DJELLOUL, M.; BOUCRAUT, J.; GAUTHIER, P.; BAUER, S.; MATARAZZO, V. A. Alteration of forebrain neurogenesis after cervical spinal cord injury in the adult rat. **Front. Neurosci.**, v. 6, p. 45, 2012. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00045>

FERINGA, E. R.; VAHLSING, H. L.. Labeled corticospinal neurons one year after spinal cord transection. **Neurosci. Lett.**, v. 58, p. 283-286, 1985. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(85\)90067-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(85)90067-9)

FERREIRA, F. G. M.; NACIF, M. S. **Manual de Técnicas em Ressonância Magnética**. Editora: Rubio, 1 ed., 2011, 464 p. ISBN: 9788577710768

FEYDY, A.; CARLIER, R.; ROBY-BRAMI, A.; BUSSEL, B.; CAZALIS, F.; PIEROT, L.; BURNOD, Y.; MAIER, M. A. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. **Stroke**, v. 33, n. 6, p. 1610-7, 2002. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000017100.68294.52>

FISCHL, B.; VAN DER KOUWE, A.; DESTRIEUX, C.; HALGREN, E.; SEGONNE, F.; SALAT, D. H.; BUSA, E.; SEIDMAN, L. J.; GOLDSTEIN, J.; KENNEDY, D.; CAVINESS, V.; MAKRIS, N.; ROSEN, B.; DALE, A. M. Automatically parcellating the human cerebral cortex. **Cereb. Cortex**, v. 14, p. 11-22, 2004. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>

FISCHL, M. J.; COMBS, T. D.; KLUG, A.; GROTHE, B.; BURGER, R. M.; Modulation of synaptic input by GABAB receptors improves coincidence detection for computation of sound location. **J. Physiol.**, v. 590, n. 13, p. 3047-66, 2012. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.226233>

FISCHL, B.; DALE, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 97, p. 11044-11049, 2000. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>

FITCH, M. T.; SILVER, J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. **Experimental Neurology**, v. 209, n. 2, p. 294-301, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.05.014>

FLEMING, J. C.; NORENBERG, M. D.; RAMSAY, D. A.; DEKABAN, G. A.; MARCILLO, A. E.; SAENZ, A. D.; PASQUALE-STYLES, M.; DIETRICH, W. D.; WEAVER, L. C. The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury. **Brain**, v. 129, (Pt 12), p. 3249-69, 2006. <https://doi.org/10.1093/brain/awl296>

FLORENCE, S. L. Large-scale sprouting of cortical connections after peripheral injury in adult macaque monkeys. **Science**, v. 282, n. 5391, p. 1117-1121, 1998. <https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1117>

FORNER S. **Lesão medular traumática.** 2019. Disponível em <<http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/?p=1907>>. Acesso em [20 fev 2019].

FREESURFER. **FreeSurfer Software Suit V5.1.0.** Disponível em <<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>>. [10 mar 2018].

FREUND, P.; WEISKOPF, N.; WARD, N. S.; et al. Disability, atrophy and cortical reorganization following spinal cord injury. **Brain**, v. 134, n. 6, p. 1610-1622, 2011. <https://doi.org/10.1093/brain/awr093>

FREUND, P.; WEISKOPF N.; ASHBURNER, J.; et al., MRI investigation of the sensorimotor córtex and the corticospinal tract after acute spinal cord injury: a prospective longitudinal study. **The Lancet Neurology**, v. 12, n. 9, p. 873-881, 2013. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70146-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70146-7)

GERZANICH, V. et al. De novo expression of Trpm4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury. **Nat Med.**, v. 15, n. 2, p. 185-91, Feb 2009. <https://doi.org/10.1038/nm.1899>

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 10. ed, 2002.

HACHEM, L. D.; AHUJA, C. S.; FEHLINGS, M. G. Assessment and management of acute spinal cord injury: From point of injury to rehabilitation. **J Spinal Cord Med.**, v. 40, n. 6, p. 665-675, 2017. <https://doi.org/10.1080/10790268.2017.1329076>

HACKETT, A. R.; LEE, D. H.; DAWOOD, A.; RODRIGUEZ, M.; FUNK, L.; TSOULFAS, P.; LEE, J. K. STAT and SOCS3 regulate NG2 cell proliferation and differentiation after contusive spinal cord injury. **Neurobiol Dis.**, v. 89, p. 10-22, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.01.017>

HAGE, M. C. F. N.; IWASAKI, M. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 4, p. 1287-1295, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782009005000041>

HAINS, B. C.; BLACK, J. A.; WAXMAN, S. G. Primary cortical motor neurons undergo apoptosis after axotomizing spinal cord injury. **J. Comp. Neurol.**, v. 462, n. 3, p. 328-341, 2003. <https://doi.org/10.1002/cne.10733>

HAUSMANN, O. N. Post- traumatic inflammation following spinal cord injury. **Spinal Cord**, v. 41, n. 7, p. 369-78, 2003. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101483>

HEDGES, L.; OLKIN, I. **Statistical methods for meta-analysis**. New York: Academic Press. 1985.

HIERSEMENZEL, L. P.; CURT, A.; DIETZ, V. From spinal shock to spasticity: neuronal adaptations to a spinal cord injury. *Neurology*, v. 54, n. 8, p. 1574-82, 2000. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.8.1574>

HÖLLER, Y.; TADZIC, A.; THOMSCHEWSKI, A. C.; HÖLLER, P.; LEIS, S.; TOMASI, S. O.; HOFER, C.; BATHKE, A.; NARDONE, R.; TRINKA, E. Factors Affecting Volume Changes of the Somatosensory Cortex in Patients with Spinal Cord Injury: To Be Considered for Future Neuroprosthetic Design. *Front Neurol.*, v. 8, p. 662, 2017. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00662>

HOU, J. M., YAN, R. B., XIANG, Z. M., ZHANG, H., LIU, J., WU, Y. T., ZHAO, M.; PAN, Q. Y.; SONG, L. H.; ZHANG, W.; LI, H. T.; LIU, H. L.; SUN, T. S. Brain sensorimotor system atrophy during the early stage of spinal cord injury in humans. *Neuroscience*, v. 266, p. 208-215, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.013>

GARRAWAY, S. M.; HUIE, J. R. Spinal Plasticity and Behavior: BDNF-Induced Neuromodulation in Uninjured and Injured Spinal Cord Neural Plasticity. *Neural Plast.*, v. 2016, Article ID 9857201, 19 pages. <https://doi.org/10.1155/2016/9857201>

MAYNARD, F. M. JR.; BRACKEN, M. B.; CREASEY, G.; DITUNNO, J. F. JR.; DONOVAN, W. H.; DUCKER, T. B.; GARBER, S. L.; MARINO, R. J.; STOVER, S. L.; TATOR, C. H.; WATERS, R. L.; WILBERGER, J. E.; YOUNG, W. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord.*, v. 35, n. 5, p. 266-74, 1997. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100432>

JUG, M.; KEJŽAR, N.; VESEL, M.; AL MAWED, S.; DOBRAVEC, M.; HERMAN, S.; et al: Neurological recovery after traumatic cervical spinal cord injury is superior if surgical decompression and instrumented fusion are performed within 8 hours versus 8 to 24 hours after injury: a single center experience. *J Neurotrauma*, v. 32, p. 1385-1392, 2015. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3767>

JURKIEWICZ, M. T.; MIKULIS, D. J.; MCILROY, W. E.; FEHLINGS, M. G.; VERRIER, M. C.. Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study. Neurorehabilitation. *Neural Repair*, v. 21, p. 527-538, 2007. <https://doi.org/10.1177/1545968307301872>

JURKIEWICZ, M. T.; CRAWLEY, A. P.; VERRIER, M. C.; FEHLINGS, M. G.; MIKULIS, D. J. Somatosensory cortical atrophy after spinal cord injury: A voxel-based morphometry study. *Neurology*, v. 66, n. 5, p. 762-4, 2006. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.000201276.28141.40>

KALB, R. G. STRITTMATERR, S. M.; (editors). *Neurobiology of spinal cord injury*. New Jersey: Human Press, 2000. <https://doi.org/10.1007/978-1-58829-200-5>

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. *Principles of Neural Science*. 4th Edition New York: McGraw-Hill, 2000, Principles of Neural Science.

KARUNAKARAN, K. D.; HE, J.; ZHAO, J.; CUI, J. L.; ZANG, Y. F.; ZHANG, Z.; BISWAL, B. B. Differences in Cortical Gray Matter Atrophy of Paraplegia and Tetraplegia after Complete Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*, v. 36, n. 12, p. 2045-2051, 2019. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6040>

KAWU A. A et al. A cost analysis conservative management of spinal cor-injured patients in Nigeria. *Spinal Cord*, v. 49, p. 1134-1137, 2011. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.69>

KIM, B. G.; DAI, H. N.; MCATEE, M.; VICINI, S.; BREGMAN, B. S. Remodeling of synaptic structures in the motor cortex following spinal cord injury. *Exp. Neurol.*, v. 198, n. 2, p. 401-415, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.12.010>

KIMELBERG, H. K.; PELTON, E. W. 2ND.. High-affinity uptake of [3H] norepinephrine by primary astrocyte cultures and its inhibition by tricyclic antidepressants. *J Neurochem.*, v. 40, n. 5, p. 1265-70, 1983. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1983.tb13565.x>

KLEIM, J. A.; BARBAY, S.; NUDO, R. J. Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *J Neurophysiol.*, v. 80, n. 6, p. 3321-5, 1998. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.6.3321>

KOKOTILO, K. J.; ENG, J. J.; CURT, A. Reorganization and preservation of motor control of the brain in spinal cord injury: a systematic review. *J Neurotrauma*, v. 26, n. 11, p. 2113-26, 2009. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0688>

KRAMER, J. L.; LAMMERTSE, D. P.; SCHUBERT, M.; CURT, A.; STEEVES, J. D.. Relationship between motor recovery and independence after sensorimotor-complete cervical spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair.*, v. 26, n. 9, p. 1064-71, 2012. <https://doi.org/10.1177/1545968312447306>

LEE, B. H.; LEE, K. H.; KIM, U. J.; YOON, D. H.; SOHN, J.; CHOI, S. S., et al. Injury in the spinal cord may produce cell death in the brain. *Brain Res.*, v. 1020, n. 1-2, p. 37-44, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.05.113>

LENEHAN, B.; STREET, J.; KWON, B.; NOONAN, V.; ZHANG, H.; G FISHER, C.; DVORAK, M. The epidemiology of traumatic spinal cord injury in British Columbia, Canada. *Spine*, v. 37, n. 4, p. 321-9. 2012. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31822e5ff8>

LÓPEZ-LARRAZ, E.; MONTESANO, L.; GIL-AGUDO, Á.; MINGUEZ, J.; OLIVIERO, A. Evolution of EEG motor rhythms after spinal cord injury: a longitudinal study. *PLoS ONE*, v. 10, p. e0131759. 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131759>

LOTZE, M.; LAUBIS-HERRMANN, U.; TOPKA, H. Combination of TMS and fMRI reveals a specific pattern of reorganization in M1 in patients after complete spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci.*, v. 24, n. 2, p. 97-107, 2006.

LUFKIN, R. L. **Manual de ressonância magnética**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, 338 p.

LUNDY-EKMAN, L. **Neurociências: fundamentos para reabilitação**. In: MUNDIM, F. D.; OLIVEIRA, N. G.; SANTOS, R. R.; ROBAINA, T. F.; VARGA, V. R. S. (trad.). Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

LUPPINO, G.; RIZZOLATTI, G. The Organization of the Frontal Motor Cortex. *News Physiol. Sci.*, v. 15, p. 219-224, 2000. 10.1152/physiologyonline.2000.15.5.219. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2000.15.5.219>

MAGALHÃES, A. C. A. **Ressonância Magnética do sistema nervoso central**. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 1-26.

MARTINI, A. C.; FORNER, S. Anatomia da Medula Espinal e Fisiopatologia da Lesão Medular. In: SCHOELLER, S. D.; MARTINI, A. C.; FORNER, S.; NOGUEIRA, G. C. (Org.). **Abordagem multiprofissional em Lesão Medular: Saúde, Direito e Tecnologia**. Florianópolis: IFSC, cap. 2, p. 16-39, 2016.

MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117-29, 2009. <http://dx.doi.org/10.29384/rbfm.2009.v3.n1.p117-129>.

MENDONÇA, R. et al. **Fundamentos da ressonância magnética**. 1996. [p. 29]. Apostila.

MOHAMMED, H.; HOLLIS, E. R. Cortical Reorganization of Sensorimotor Systems and the Role of Intracortical Circuits After Spinal Cord Injury. **Neurotherapeutics**, v. 15, p. 588-603, 2018. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0638-z>

MOXON, K. A.; OLIVIERO, A.; AGUILAR, J.; FOFFANI, G. Cortical reorganization after spinal cord injury: always for good? **Neuroscience**, v. 283, p. 78-94, 2014. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.056>

MEYER, A. R.; RINGKAMP, M.; CAMPBELL, J.; RAJA, S.. **Peripheral mechanisms of cutaneous nociception**. MCMAHON, S. B.; KOLTZENBURG, M. (Eds.), Wall and Melzack's Textbook of Pain, Elsevier, London, p. 3-4, 2006. <https://doi.org/10.1016/B0-443-07287-6/50006-0>

NARDONE, R.; HÖLLER, Y.; SEBASTIANELLI, L.; VERSACE V.; SALTUARI, L.; BRIGO, F.; LOCHNER, P.; TRINKA, E. Cortical morphometric changes after spinal cord injury. **Brain Res Bull**, v. 137, p. 107-119, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.034>

NARDONE, R.; HOLLER, Y.; BRIGO, F.; SEIDL, M.; CHRISTOVA, M.; BERGMANN, J.; et al. Functional brain reorganization after spinal cord injury: systematic review of animal and human studies. **Brain Res.**, v. 1504, p. 58-73, 2013. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.034>.

NATIONAL SPINAL CORD INJURY STATISTICAL CENTER. **Spinal Cord Injury Model Systems**. 2017 Annual Report, 2017, 120 p.

NATIONAL SPINAL CORD INJURY STATISTICAL CENTER. **Spinal cord injury facts and figures at a glance**. Birmingham. Feb. 2013.

NATIONAL SPINAL CORD INJURY STATISTICAL CENTER. **Spinal cord injury facts and figures at a glance**. Birmingham. Feb. 2015.

NNADI M.; BANKOLE O. B. Nonoperative treatment of acute traumatic spinal injuries: A prospective study. **Niger J Clin Pract.**, v. 17, n. 6, p. 767-71, 2014. doi: 10.4103/1119-3077.144395. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.144395>

NOLTE, J. **The Human Brain: An Introduction to its Functional Anatomy**. Mosby, 6th edition, 2008.

NORENBERG, M. D.; SMITH, J.; MARCILLO, A. The pathology of human spinal cord injury: defining the problems. **Journal of Neurotrauma**, v. 21, n. 4, p. 429-40, 2004. <https://doi.org/10.1089/089771504323004575>

NUDO, R. J.; MILLIKEN, G. W.; JENKINS, W. M.; MERZENICH, M. M. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. **Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 2, p. 785-807, 1996. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-02-00785.1996>

NUNES, D. M.; MORAIS, C.; FERREIRA, C. G.. Fisiopatologia da lesão medular: uma revisão sobre os aspectos evolutivos da doença. **Getec**, v. 6, n. 13, p.87-103, 2017.

OJO, J. O.; ALGAMAL, M.; LEARY, P.; ABDULLAH, L.; MOUZON, B.; EVANS, J. E.; MULLAN, M.; CRAWFORD, F. Disruption in Brain Phospholipid Content in a Humanized Tau Transgenic Model Following Repetitive Mild Traumatic BrainInjury. **Front. Neurosci.**, v. 12, p. 893, 2018. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00893>

ONI-ORISAN, A.; KAUSHAL, M.; LI, W.; LESCHKE, J.; WARD, B. D, ET AL. Alterations in Cortical Sensorimotor Connectivity following Complete Cervical Spinal Cord Injury: A Prospective Resting- State fMRI Study. **PLoS One**, v. 11, n. 3, p. e0150351, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150351>

OUDEGA, M.; PEREZ, M. A. Corticospinal reorganization after spinal cord injury. **J Physiol.**, v. 590, n. 16, p. 3647-63, 2012. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.233189>

PERNET, U.; HEPP-REYMOND, M. C. Retrograde degeneration of the pyramidal cells in the motor cortex apes (*Macaca fascicularis*). **Acta Anat (Basel)**, v. 91, n. 4, p. 552-61, 1975.

PLAZA, V. B.; PACHECO, B. M.; AGUILAR, C. M.; VALENZUELA, J. F.; PÉREZ, J. J. Z.. Lesión de la medula espinal. Actualización bibliográfica: fisiopatología y tratamiento inicial. **Coluna/Columna**, [S.1] v. 11, n. 1, p. 73-6, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1808-18512012000100014>

PONS, T. P.; GARRAGHTY, P. E.; OMMAYA, A. K.; KAAS, J. H.; TAUB, E.; MISHKIN, M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. **Science**, v. 252, n. 5014, p. 1857-1860, 1991. <https://doi.org/10.1126/science.1843843>

PROFYRIS, C.; CHEEMA, S. S.; ZANG, D.; AZARI, M. F.; BOYLE, K.; PETRATOS, S. Degenerative and regenerative mechanisms governing spinal cordinjury. **Neurobiol. Dis.**, v. 15, p. 415-436, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.11.015>

PYKETT, I. NMR imaging medicine. **Sci. Am.**, v. 246, p. 78-101, 1982. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0582-78>

RAO, J. S.; MA, M.; ZHAO, C.; LIU, Z.; YANG, Z. Y.; LI, X. G.. Alteration of brain regional homogeneity of monkeys with spinal cord injury: a longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 33, p. 1156-1162, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.06.011>

RESNICK, D. K. Updated guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injury. **Neurosurgery**, v. 72, Suppl 2, p. 1, 2013. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318276ee7e>

REVISÃO TRIMESTRAL DE TEMAS NEUROCIRÚRGICOS - 2006 - v. 3/12 apud SOUSA, É. P. D.; ARAÚJO, O. F.; SOUSA, C. L. M.; MUNIZ, M. V.; OLIVEIRA, I. R.; FREIRE NETO, N. G. Principais complicações do Traumatismo Raquimedular nos pacientes internados na

unidade de neurocirurgia do Hospital de Base do Distrito Federal. **Com. Ciências Saúde**, v. 24, n. 4, p. 321-330, 2013.

SABRE, L.; TOMBERG, T.; KORV, J.; KEPLER, K.; LINNAMAGI, U.; ASSER, T.. Brain activation in the acute phase of traumatic spinal cord injury. **Spinal Cord.**, v. 51, p. 623-629, 2013. <https://doi.org/10.1038/sc.2013.41>

SABRE, L.; TOMBERG, T.; KÖRV, J.; KEPLER, J.; KEPLER, K.; LINNAMÄGI, Ü.; ASSER, T. Brain activation in the chronic phase of traumatic spinal cord injury. **Spinal Cord.**, v. 54, n. 1, p. 65-8, 2016. <https://doi.org/10.1038/sc.2015.158>

SAMADIKUCHAKSARAEI, A. An overview of tissue engineering approaches for management of spinal cord injuries. **J Neuroengineer Rehab.**, v. 4, p. 1-16, 2007. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-4-15>

SCHOELLER, S. D.; MARTINI, A. C.; FORNER, S.; NOGUEIRA, G. C. (Org.). **Abordagem multiprofissional em lesão medular: saúde, direito e tecnologia**. Florianópolis: Publicação do IFSC, 2016, 304 p.

SEKHON, L. H.; FEHLINGS, M. G. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 26, p. S2-S12, 2001. <https://doi.org/10.1097/00007632-200112151-00002>

SHARMA, H. S. A select combination of neurotrophins enhances neuroprotection and functional recovery following spinal cord injury. **Ann N Y Acad Sci**, [S.1], v. 1122, p. 95-111, 2007. <https://doi.org/10.1196/annals.1403.007>

SHARMA, H. S. New perspectives for the treatment options in spinal cord injury. **Expert Opin Pharmacother**, [S.1.], v. 9, n. 16, p. 2773-800, 2008. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.16.2773>

SHIBAHASHI, K.; SUGIYAMA, K.; OKURA, Y.; TOMIO, J.; HODA, H.; HAMABE, Y. Defining Hypotension in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. **World Neurosurg**, v. 120, p. e667-e674, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.142>

SIMON, C.; GOTZ, M.; DIMOU, L. Progenitors in the adult cerebral cortex: cell cycle properties and regulation by physiological stimuli and injury. **Glia**, v. 59, n. 6, p. 869-81, 2011. <https://doi.org/10.1002/glia.21156>

SLICHTER, C.P. **Principles of magnetic resonance: Springer series in solid states sciences**. Berlin: Springer-Verlag Berlin, v.1, p. 666, 1989. https://doi.org/10.1007/978-3-662-09441-9_1

SMELTZER, S. C.; BARE, B.C. **Brunner & Suddarth: tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7^a ed., v. 4. 1994.

SMITH, H.; RANALLO, F. N. **A non-mathematical approach to basic mri**. Wisconsin: Medical Physics, 1989. 203 p.

SMITH, J. **Injury Prevention & Recovery. Movement Revolution: Exercise effect on knee pain**. 2017. Disponível em <<https://informhealth.com/exercise-effect-knee-pain/>>. Acesso em [20 jul 2018]

STAHEL, P. F.; VANDERHEIDEN, T.; FINN, M. A. Management strategies for acute spinal cord injury: current options and future perspectives. **Current Opinion in Critical Care**, v. 18, Issue 6, p. 651–660, 2012. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32835a0e54>

STANDRING, S. **Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice**. Churchill Livingstone; 40th edition, 2008.

TATOR, C. H.; FEHLINGS, M. G. Review of secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. **J Neurosurg**, [S.l.] v. 75, p. 15-26. 1991. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.1.0015>

TEPLITSKY, S.; MURPHY, A.; SHENOT, P. J. Knowledge Gaps in Urologic Care of Female Spinal Cord Injury Patients. **Current Urology Reports**, v. 20, n. 21, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11934-019-0884-6>

THOMSON, C. E.; KORNEGAY, J. N.; BURN, R. A.; DRAYER, B. P.; HADLEY, D. M.; LEVESQUE, D. C.; GAINSBURG, L. A.; LANE, S. B.; SHARP, J. H.; WHEELER, S. J. Magnetic resonance imaging – a general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Raleigh, v. 34, n. 1, p. 2-17, 1993. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1993.tb01986.x>

THURET, S.; MOON, L. D.; GAGE, F. H. Therapeutic interventions after spinal cord injury. **Nat Rev Neuroscience**, v. 7, n. 8, p. 628-43, 2006. <https://doi.org/10.1038/nrn1955>

TORTORA, G. J. **Fundamentos de Anatomia e Fisiologia**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.

TRAN, A. P.; WARREN, P. M.; SILVER, J. The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury. **Physiol Rev.**, v. 98, n. 2, p. 881-917, 2018. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2017>

TURNER, J. A.; CARDENAS, D. D.; WARMS, C. A.; MCCLELLAN, C. B. Chronic pain associated with spinal cord injuries: a community survey. **Arch Phys Med Rehabil.**, v. 82, p. 501-508, 2001. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.21855>

UCL - Centre for Human Neuroimaging. **Statistical Parametric Mapping – SPM 12**. Disponível em <<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>>. Acesso em [10 mar 2018].

VAYNMAN, S.; GOMEZ-PINILLA, F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 19, n. 4, p. 283-95, 2005. <https://doi.org/10.1177/1545968305280753>

WANG, K. C. et al. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth. **Nature**, v. 417, n. 6892, p. 941-4, Jun 27 2002. <https://doi.org/10.1038/nature00867>

WANG, W.; TANG, S.; LI, C.; CHEN, J.; LI, H.; SU, Y.; NING, B. Specific brain morphometric changes in spinal cord injury: a voxel-based meta-analysis of white and grey matter volume. **J Neurotrauma**, 2019. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6205>

WHO - World Health Organization, International Spinal Cord Society. World Health Organization, 2013.

WILKINSON, I.; LENNOX, G.. **Essential neurology**. 4th ed., Wiley, Oxford, 2005ISBN 10: 1405118679

WILSON, J. R.; FORGIONE, N.; FEHLINGS, M. G. Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury. **CMAJ**, v. 185, n. 6, p. 485-92, Apr 2 2013. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121206>

WRIGLEY, P. J.; GUSTIN, S. M.; MACEY, P. M. Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury. **Cerebral Cortex**, v. 19, n. 1, p. 224-232, 2009. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn072>

WYNDAELE, M.; WYNDAELE, J. J. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? **Spinal Cord.**, v. 44, n. 9, p. 523-9, 2006. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101893>

ZHENG, W.; CHEN, Q.; CHEN, X.; WAN, L.; QIN, W.; QI, Z.; NAN, C.; KUNCHENG, L. Brain white matter impairment in patients with spinal cord injury. **Neural Plast.**, v. 2017, ID 4671607, 8 p., 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4671607>