

# ***Fisioterapia na atrofia muscular espinal pós implante de células-tronco fetais bulbo olfativas: Relato de caso***

Danize Aparecida Rizzetti<sup>1</sup> Ana Lucia Cervi Prado<sup>2</sup>

## **RESUMO**

A terapia por células-tronco vem se colocando como uma alternativa para amenizar a evolução de doenças genéticas como a Atrofia Muscular Espinal (AME), e, mesmo que seu uso seja proibido em muitos países, um centro de neurociências chinês já a utiliza para tratar essas desordens. Verificar o efeito da fisioterapia nas desordens motoras e respiratórias decorrentes da AME em um sujeito que se submeteu ao implante celular foi a finalidade desse estudo. A coleta dos dados obedeceu a protocolos de avaliação da atividade motora e mecânica respiratória, através de registros em formulários de evolução específicos. As sessões ocorreram entre os meses de julho e dezembro de 2008. Como resultado, observou-se que a combinação dos tratamentos – implante celular e fisioterapia – ofereceu a possibilidade de melhora no quadro físico-motor do sujeito, para uma doença cuja resposta ao tratamento costuma ser de manutenção do estado motor funcional e respiratório como prevenção ao seu agravamento.

**Descritores:** Atrofia Muscular Espinal; Células-tronco; Atividade Motora; Mecânica Respiratória; Fisioterapia.

## ***Physiotherapy in spinal muscular atrophy after implantation of fetal stem cells olfactory bulb – Case report***

## **ABSTRACT**

The stem cell therapy has been considered as an alternative to alleviate the progression of genetic diseases such as Spinal Muscular Atrophy (SMA), and even though its use is still banned in many countries, a center of neuroscience Chinese already used to treat these disorders. To verify the effect of physiotherapy on motor and respiratory disorders resulting from SMA in a subject who underwent the cell implantation was the purpose of this study. Data collection followed the protocols for the assessment of motor activity and respiratory mechanics, and the recordings were made through notes in specific forms of evolution. The physiotherapy sessions occurred between July and December 2008. As a result, it was found that the combination treatments - cell implantation and physiotherapy - offered the possibility of improvement in the physical engine subject to a disease whose treatment response is usually to maintain the state motor function and respiratory as preventing its deterioration.

**Descriptors:** Spinal Muscular Atrophy; Stem Cells; Motor Activity; Respiratory Mechanics; Physical Therapy Specialty.

<sup>1</sup> Doutoranda em Bioquímica na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Uruguaiana, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UNB), Brasília, DF, Brasil.

## Introdução

A Atrofia Muscular Espinal (AME) é uma doença de caráter autossômico recessivo, caracterizada por fraqueza muscular progressiva resultante da degeneração do corpo celular dos neurônios motores inferiores, localizados no corno anterior da medula espinhal.<sup>1-5</sup> Pode ser classificada em quatro subtipos, de acordo com a época de surgimento e o grau de acometimento no sujeito, porém o mais comum é o subtipo II, o qual se manifesta entre seis e 18 meses de vida da criança, causando atraso no seu desenvolvimento motor.<sup>5</sup>

A AME não apresenta cura, pois é uma desordem genética que compromete o Sistema Nervoso Central (SNC), o qual possui capacidade limitada de auto-reparação. As células nervosas maduras apresentam-se incapazes para regeneração, e as células-tronco neurais, embora existam, têm uma limitada habilidade para gerar neurônios funcionais em resposta a uma lesão.<sup>6</sup> Assim, a AME, juntamente com a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), é considerada uma das principais doenças neurodegenerativas fatais aos pacientes.<sup>7</sup> Os principais tratamentos da AME até o momento são o fisioterapêutico e o cirúrgico, realizados de forma paliativa, o primeiro objetivando a prevenção de complicações respiratórias (infecções e pneumonias) e ortopédicas (contraturas e deformidades articulares), e o segundo objetivando a correção de deformidades ósseas já instaladas, principalmente as localizadas na coluna, como, por exemplo, a escoliose.<sup>8</sup>

A inabilidade de o tecido nervoso em reparar danos causados por traumas ou doenças degenerativas, associada ao fato de os tratamentos existentes para a AME até o momento serem apenas paliativos, evidenciaram a necessidade de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.<sup>9-13</sup> Dessa forma, o transplante celular para substituir neurônios perdidos ou reparar lesões degenerativas apresenta-se como uma opção promissora de tratamento para doenças do SNC.<sup>9,11,14,15</sup> Células-tronco são um grupo diverso de células multipotentes indiferenciadas e não-especializadas que podem dar origem a células diferenciadas e especializadas do corpo.<sup>14-16</sup> Para as lesões que envolvem o SNC, as células-tronco fetais são potencialmente as mais indicadas, porém, questões éticas e de biossegurança, tornam seu uso proibido em muitos países, entre eles, o Brasil.<sup>16-19</sup>

Apesar de este debate estar longe de alcançar um consenso sob o ponto de vista ético e de biossegurança, o sujeito deste estudo, proveniente de terapia celular realizada em um centro de estudos chinês, *Beijing Hongtianji Neurocience Academy*, recebeu células-tronco fetais do bulbo olfativo no 5º nível cervical e no 4º nível torácico da medula espinhal (C5 e T4), sendo o segundo caso no mundo com esta patologia a passar por este procedimento e o primeiro e único que se submeteu à reeducação neurofuncional e respiratória através da fisioterapia.<sup>20</sup> Acredita-se teoricamente, que um programa de reabilitação que estimule as funções motoras e respiratórias poderá direcionar a diferenciação das células-tronco implantadas, especializando-as em neurônios (motores) capazes de desempenhar funções normais.<sup>14,21-22</sup> Assim, o objetivo do estudo foi observar o efeito da fisioterapia nas desordens motoras e respiratórias decorrentes da AME tipo II pós implante de células-tronco fetais bulbo olfativas.

## Metodologia

### Relato do Caso

FSS, 27 anos, portador de AME tipo II, apresenta fraqueza, flacidez generalizada e contraturas musculares que o impossibilitam à marcha e à manutenção da postura em pé, necessitando de cadeira de rodas motorizada para sua locomoção. Nas porções distais dos membros superiores, nas articulações do punho e das falanges, percebe-se uma mobilidade parcial, porém não funcional. Déficits no equilíbrio de tronco e de cabeça são observados pela pobreza de movimentos nessas regiões devido à fraqueza localizada com maior severidade nos músculos proximais, o que leva ao prejuízo das funções respiratórias. Fez redução cirúrgica de 60º para 40º da escoliose, mantidos até hoje por haste metálica. No ano de 2006, iniciou seu interesse pela terapia celular como possibilidade de melhora para sua condição físico-motora e em 30 de maio de 2008 foi admitido no *Beijing Hongtianji Neurocience Academy*, centro de neurociências localizado na China, para realizar o implante de células-tronco fetais do bulbo olfativo, nos níveis medulares C5 e T4, eleitos com base no desejo do sujeito em melhorar a capacidade respiratória, o equilíbrio e a musculatura do tronco e dos membros superiores, com vistas a adquirir movimento funcional.

### Descrição do estudo

O estudo constituiu-se de um relato de caso, com análise descritiva, baseado na realização de atendimentos fisioterapêuticos realizados ao paciente portador de AME submetido ao implante de células-tronco, o qual iniciou, após seu retorno da China, o atendimento no Serviço de Fisioterapia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) pelos acadêmicos do curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), na disciplina de Estágio Supervisionado em Fisioterapia Neurológica. O paciente foi esclarecido previamente a respeito dos objetivos e procedimentos que seriam realizados durante os atendimentos, bem como de sua total liberdade para abandono do tratamento sem qualquer penalidade, tendo sua identidade preservada em todas as etapas do mesmo. Dessa forma, aceitou a realização do estudo e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido autorizando a publicação de seu caso clínico e dos dados obtidos durante as avaliações fisioterapêuticas para fins científicos.

As sessões de fisioterapia ocorreram no mencionado serviço, e os dados de interesse deste estudo foram coletados em duas etapas, uma inicial, antes da intervenção fisioterapêutica (avaliação fisioterapêutica inicial) e outra final, após 60 sessões de fisioterapia (avaliação fisioterapêutica final). Foram utilizados como instrumentos de medida uma ficha de avaliação da atividade motora, criada pelas autoras do estudo a partir de adaptações ao protocolo de avaliação descrito por Rocco et al. (2005)<sup>23</sup>, um goniômetro de plástico (FisioStore®), um manovacuômetro digital (modelo MVD 300, Globalmed®) e uma fita métrica (Avon®) de 150 centímetros de comprimento.

### Técnicas de avaliação

Para verificar a atividade motora foi realizada a avaliação goniométrica da amplitude ativa dos movimentos das articulações, seguindo protocolo descrito por Rocco et al. (2005)<sup>23</sup> e adaptado ao caso, onde foram mensurados apenas os movimentos realizados ativamente pelo sujeito. Utilizando um goniômetro manual, foram mensuradas as amplitudes dos movimentos da cabeça (rotações), tronco (flexão e extensão), das articulações dos ombros (rotação interna e externa) e cotovelos (extensão). As contraturas musculares presentes em membros superiores e inferiores também foram avaliadas através da goniometria, por meio da qual se mensurou os graus de contraturas em punhos (flexão e desvio ulnar) e joelhos (flexão). Os dados obtidos foram registrados em uma ficha de avaliação criada pelas autoras seguindo as adaptações do referido protocolo.

Para avaliar a força da musculatura respiratória foi utilizado o manovacuômetro, através da análise das pressões inspiratória (PI<sub>máx.</sub>) e expiratória (PE<sub>máx.</sub>) máxima realizadas. O posicionamento e o procedimento para realização do teste foram os mesmos descritos por Simões et al. (2007)<sup>24</sup>. Previamente à realização das manobras, o sujeito foi orientado a sentar-se em sua cadeira de rodas e foi feita uma demonstração de como deveria ser efetuada a manobra; em seguida foi solicitada a colocação do clipe nasal e, com os lábios bem fechados em torno do bocal para não permitir escape de ar, solicitou-se a realização da manobra de inspiração forçada a partir do volume residual, repetindo-a três vezes com intervalo de um minuto entre cada repetição. Posteriormente foi realizada a expiração forçada a partir da capacidade pulmonar total, utilizando-se a mesma metodologia aplicada na manobra de inspiração. Para a obtenção dos valores de PIM e PEM, o sujeito sustentou a manobra de esforço respiratório em seu máximo durante aproximadamente dois segundos; o maior valor obtido das três repetições em cada manobra foi o registrado.

A fita métrica foi usada durante a medida da cirtometria torácica e abdominal, para verificar a expansão pulmonar e a mobilidade torácica do sujeito. A medida foi averiguada em três locais, ao nível axilar, ao nível do processo xifóide do osso esterno e ao nível umbilical durante a fase inspiratória e expiratória do seu ciclo respiratório.

### Delineamento do estudo

As sessões de fisioterapia ocorreram entre os meses de julho e dezembro de 2008, numa frequência semanal de três vezes, totalizando 60 encontros. O treino da função respiratória era precedido pela reeducação físico-motora em uma mesma sessão de aproximadamente noventa minutos. A fisioterapia motora propunha a mobilização dos músculos flexores, extensores, abdutores e adutores de membros superiores, inferiores e tronco, através de alongamentos, exercícios passivos, ativo-assistidos e ativos para aqueles movimentos que o sujeito possuía habilidade de realizar sem auxílio (movimentos de rotação de cabeça, flexão e extensão de tronco, rotação interna e externa de ombros e flexão e extensão de cotovelos). Estes movimentos foram realizados em todos os decúbitos, com um volume de três séries de dez repetições cada um, intercalados com atividades de prática mental, onde o sujeito era estimulado a imaginar a seqüência dos movimentos com o objetivo de ativar as áreas de representação do cérebro para as respectivas funções. A sessão de fisioterapia respiratória foi constituída por técnicas de higiene brônquica, utilizando ciclo ativo respiratório, vibração,

compressão, punho percussão e oscilador expiratório Shaker (NCS<sup>®</sup>), exercícios de fortalecimento diafragmático, através do uso de treinador muscular inspiratório Threshold IMT (Respironics<sup>®</sup>) e exercícios de reexpansão pulmonar, com o uso de inspirômetro de incentivo Voldyne (NCS<sup>®</sup>). Todos os exercícios foram realizados no volume de três séries com dez repetições cada. A carga inicial para o fortalecimento muscular respiratório foi aplicada de acordo com os resultados obtidos na avaliação da Plmáx. inicial, sendo o valor de 30% desta e aumentada semanalmente, de acordo com o relato do sujeito de facilidade em realizar o exercício, seguindo orientações descritas no estudo de Ribeiro et al. (2007)<sup>25</sup>.

## Resultados e discussão

### Análise dos resultados após intervenção da Fisioterapia Motora

A análise dos valores de ADM através da goniometria mostrou um incremento pós-intervenção para a maior parte dos movimentos de cabeça, tronco e membros superiores, bem como a redução de contraturas musculares. O movimento de rotação de cabeça, para a direita, em decúbito dorsal, teve um aumento três vezes maior que o valor inicial e, para a esquerda, teve um aumento de 18,8% (tabela 1). Com relação à mobilidade do tronco, quando posicionado sentado no tatame, houve ganhos tanto na flexão, com incremento de 60%, como na extensão, com 46,7% (tabela 1).

Os movimentos de rotação interna e externa do ombro e extensão de cotovelo, quando os membros superiores foram posicionados em 90° de abdução de ombros e 90° de flexão de cotovelos também apontaram aumentos na ADM (tabela 1). Para o membro superior direito houve um incremento de 30% na extensão de cotovelo; já a ADM dos movimentos de rotação interna e externa de ombro para este membro permaneceu inalterada. Para o membro superior esquerdo, houve um aumento de 20% na extensão de cotovelo, além de um incremento duas vezes acima do valor inicial na rotação interna de ombro e de 22,2% na rotação externa. Vale ressaltar que na primeira avaliação o sujeito conseguia realizar o retorno à posição inicial desses movimentos propostos apenas com o membro superior esquerdo. Já na segunda avaliação, conseguiu, também com o membro superior direito, retornar à posição inicial após a execução dos movimentos de extensão de cotovelo e rotação interna e externa de ombro.

Tabela 1 – Valores (em graus) de ADM de cabeça, tronco e membros superiores obtidos em cada etapa da avaliação para o sujeito.

ADM de Cabeça e Tronco (em graus)		
Cabeça		
Movimento	Avaliação	Reavaliação
Rotação D	5	19
Rotação E	32	38
Tronco		
Movimento	Avaliação	Reavaliação
Flexão	30	48
Extensão	15	22
ADM de Membros Superiores (em graus)		
Ombro		
Movimentação	Avaliação	Reavaliação
Membro direito	2	2
Membro esquerdo	3	9
Rotação Externa		
Membro direito	3	3
Membro esquerdo	9	11
Cotovelo		
Movimento	Avaliação	Reavaliação
Extensão		
Membro direito	10	13
Membro esquerda	50	60

As contraturas musculares em flexão presentes nos punhos foram reduzidas em 55% no membro superior direito e 24% no esquerdo, bem como foi reduzida a contratura em desvio ulnar em ambos os membros, em 93,5% para o punho direito e 30% para o esquerdo. Houve também redução do grau de contratura muscular em flexão dos joelhos de 34,6% para o membro inferior direito e 30% para o esquerdo (tabela 2).

Tabela 2 – Valores (em graus) de contraturas musculares dos membros obtidos em cada etapa da avaliação para o sujeito.

Contraturas Musculares dos Membros (em graus)		
Punho		
Contratura		
Flexão		
Membro direito	40	18
Membro esquerdo	25	19
Desvio Ulnar		
Membro direito	31	2
Membro esquerdo	30	21
Joelho		
Contratura		
Flexão		
Membro direito	107	70
Membro esquerdo	100	70

#### Análise dos resultados após intervenção da Fisioterapia Respiratória

A análise dos valores de PImáx. e PEmáx. através da manovacuometria mostrou um incremento pós-intervenção de 2 cmH<sub>2</sub>O na PImáx. e de 6 cmH<sub>2</sub>O na PEmáx., os quais correspondem a um incremento de 3,4% e 33,3%, respectivamente. Com relação aos valores da cirtometria torácica e abdominal, notou-se um aumento do diâmetro torácico em todos os níveis mensurados durante a fase inspiratória quando comparados aos valores iniciais. Na aferição realizada na inspiração, ao nível axilar, houve um incremento de 2,2 cm no diâmetro torácico. Já ao nível do processo xifóide, houve um aumento de 5 cm e ao nível umbilical, observou-se 10,5 cm de incremento no diâmetro abdominal. Na mensuração realizada durante a fase expiratória, ao nível axilar, ocorreu uma diminuição de 0,5 cm no diâmetro torácico e também ao nível do processo xifóide. A mensuração realizada ao nível umbilical demonstrou uma redução de 2,5 cm no diâmetro abdominal (tabela 3).

Tabela 3 – Valores (em centímetros) da cirtometria torácica e abdominal obtidos em cada etapa da avaliação para o sujeito.

Cirtometria Inicial (em centímetros)			
Momento Resp.	Axilar	Xifóide	Umbilical
Inspiração	92	95,5	101
Expiração	92	96	95
Cirtometria Final (em centímetros)			
Momento Resp.	Axilar	Xifóide	Umbilical
Inspiração	94,2	100,5	111,5
Expiração	91,5	95,5	92,5

Após a reabilitação motora no sujeito do estudo, com a utilização da cinesioterapia e prática mental, verificou-se, por meio da goniometria, aumentos na ADM para a maior parte dos movimentos de cabeça, tronco e membros superiores, assim como a redução das contraturas musculares. Os ganhos em ADM foram, em algumas articulações, até três vezes superiores aos valores pré-tratamento, assim como para as contraturas musculares, as quais foram, em alguns casos, reduzidas em até duas vezes o valor inicial. Apesar da fisioterapia motora, estudos demonstraram ser essa abordagem terapêutica um fator de extrema importância na conduta da AME, atuando na prevenção e no tratamento

de contraturas musculares e deformidades ósseas, o que resultou em melhoria da qualidade de vida dos sujeitos analisados.<sup>2</sup>

Muitas pesquisas sobre AME referem que seu tratamento baseia-se no controle dos sintomas e na reabilitação preventiva, através da fisioterapia.<sup>5,26</sup> Esses estudos evidenciaram que a realização de alongamentos e exercícios passivos e ativos foram fundamentais para a manutenção da mobilidade das articulações dos sujeitos analisados e para amenizar a instalação de contraturas musculares, rigidez e deformidade articular. As contraturas em flexão do quadril e do joelho foram bastante comuns nesses sujeitos pelo uso da cadeira de rodas para locomoção. Para as contraturas em flexão plantar e em flexão e desvio ulnar de punho, também comuns em portadores de AME, órteses posicionadas nos tornozelos, pés, punhos e mãos, mantidas por um período diário (4-6 horas), mostraram auxiliar na manutenção da ADM dos sujeitos da pesquisa pelo alongamento passivo sustentado.<sup>5,26</sup>

A literatura pesquisada mostra que os principais efeitos da fisioterapia motora na AME resumem-se na manutenção do quadro físico-motor e na prevenção de complicações ortopédicas. O primeiro caso de AME, precedente da Turquia, que se submeteu ao implante de células-tronco há cinco anos, não realizou tratamento fisioterapêutico visando à estimulação físico-motora e respiratória após a terapia celular e hoje permanece com o mesmo quadro clínico anterior à cirurgia.<sup>20</sup> Nesse sujeito, portanto, as células-tronco, isoladamente, não proporcionaram ganhos físico-motores e respiratórios, porém permitiram o estacionamento da evolução da doença, fato que também pode ser verificado pela atuação da fisioterapia isoladamente, como os estudos citados anteriormente evidenciaram. No presente estudo, no entanto, observou-se não apenas a manutenção do estado funcional do sujeito, como também a melhora de sua condição, com ganhos em ADM e redução de contraturas dos membros. Diante disso, percebe-se, com relação aos incrementos motores encontrados, que a combinação da fisioterapia e da terapia celular parece ter potencializado a resposta do sujeito ao tratamento, observando-se não apenas manutenção do seu estado funcional, como também ganhos físico-motores.

Após a reabilitação respiratória no sujeito do estudo, com a utilização de higiene brônquica, de técnicas de fortalecimento muscular respiratório e de reexpansão pulmonar, verificou-se, por meio da manovacuometria e da cirtometria torácica e abdominal, aumentos na força dessa musculatura, na expansibilidade pulmonar e mobilidade da caixa torácica. Com relação à prática de fisioterapia respiratória, não foram encontrados estudos utilizando esta técnica e analisando seus efeitos em sujeitos portadores de AME, sendo que a maior parte das pesquisas faz referência apenas à realização de reabilitação motora.<sup>4,8,26</sup> Contudo, estudos realizados em indivíduos portadores de lesão medular, os quais, embora não apresentando doença neurológica progressiva, possuem flacidez e fraqueza da musculatura respiratória, assim como os portadores de AME, demonstraram benefícios da fisioterapia respiratória no incremento da ventilação pulmonar, da força da musculatura respiratória, da expansibilidade pulmonar e da mobilidade torácica<sup>8,24,27-29</sup>, assim como no presente estudo. Dessa forma, observou-se, em termos respiratórios, não apenas a manutenção, como também a melhoria das funções normais desse sistema, em sujeitos com danos nervosos, os quais não foram submetidos à terapia celular. Isto pode indicar que a reabilitação respiratória, por si só, é suficiente para promover incrementos, mesmo sem a regeneração de vias nervosas proporcionadas pelas células-tronco. Porém, há de se considerar que, nos estudos citados anteriormente, os sujeitos apresentavam lesões nervosas decorrentes de traumas e não de distúrbios genéticos progressivos. Por isso, possivelmente, para o sujeito da presente pesquisa, a fisioterapia respiratória não resultaria nos mesmos ganhos observados atualmente, caso não tivesse sido submetido ao implante celular. Mais uma vez ressalta-se o fato de que a combinação entre essas duas formas de tratamento – terapia por células-tronco e fisioterapia – terem sido as responsáveis por potencializar as respostas motoras e respiratórias encontradas no sujeito do estudo.

O uso clínico das células-tronco já encontra resultados positivos em várias doenças neuromusculares degenerativas e inúmeras outras doenças sistêmicas sem cura até o presente momento<sup>17</sup>. Neurônios, cardiomiócitos, células endoteliais,  $\beta$ -células de Langerhans, precursores hematopoéticos, queratinócitos, hepatócitos e células fotorreceptoras da retina já foram produzidos utilizando-se estas células.<sup>10-11, 30</sup> Além disso, seu potencial terapêutico tem sido estudado em modelos animais de doenças neurológicas humanas, tais como a doença de Parkinson, acidente vascular cerebral, distrofia muscular, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, paralisia cerebral, lesões medulares e disfunções orgânicas, como a insuficiência hepática e o infarto cardíaco.<sup>10-11,13,31-35</sup>

Estudos em modelos animais (ratos) submetidos à lesão medular demonstraram que as células-tronco embrionárias transplantadas diferenciaram-se em astrócitos, oligodendrócitos e neurônios, migrando oito milímetros de distância da

borda da lesão. Clinicamente, os animais transplantados mostraram uma recuperação acelerada das lesões da medula espinhal.<sup>9-11,36</sup> Para a doença de Parkinson, pesquisas evidenciaram a produção de neurônios dopaminérgicos após o implante de células-tronco embrionárias em ratos submetidos à doença.<sup>36-37</sup> Células-tronco embrionárias também foram utilizadas em modelos animais para a observação dos seus efeitos sobre o acidente vascular cerebral e mostraram sobreviver por até 12 dias dentro do núcleo infartado, além disso, diferenciaram-se em células da glia e em neurônios de diversos subtipos de neurotransmissores.<sup>9-10,33</sup>

Para a AME, ainda não foram realizados estudos científicos em humanos comprovando a regeneração dos neurônios motores afetados. Mesmo assim, alguns pacientes portadores desta patologia já buscaram auxílio através da terapia celular no centro chinês referido anteriormente, evidenciando a necessidade imediata de pesquisas que analisem os reais efeitos do implante de células-tronco para esta patologia, através de técnicas específicas e complexas. Alguns estudos em modelos animais já foram desenvolvidos e sugerem que, para a AME, a reposição celular é uma tarefa difícil na medida em que os axônios das células transplantadas seriam obrigados a crescer a longas distâncias da medula espinhal através de terrenos avessos a sinapses com os músculos na periferia. A eficácia do suporte neurotrófico depende da capacidade das células transplantadas para secretar neurotrofinas apropriadas para a degeneração de neurônios motores na medula espinhal ou do desenvolvimento e/ou estabilidade da junção neuromuscular na periferia.<sup>21, 38</sup>

Estudo recente mostrou que células-tronco pluripotentes oriundas de células-tronco embrionárias apresentam os mesmos efeitos terapêuticos potenciais que as derivadas da medula espinhal e constituem-se em uma grande promessa de fonte ilimitada de células-tronco neurais para transplante em pacientes com AME.<sup>38</sup> Neste estudo foi observado que células-tronco embrionárias derivadas de células-tronco neurais podem se diferenciar em neurônios motores *in vitro* e *in vivo*. Além disso, após a sua transplantação intratecal em ratos com fenótipo de AME, as células-tronco neurais, como as derivadas de medula espinhal, sobreviveram e migraram para áreas apropriadas, melhorando parâmetros comportamentais, de vida e exibindo capacidade de neuroproteção. Em outro estudo, o mesmo autor, ao isolar células-tronco neurais da medula espinhal de camundongos e enxertá-las em animais com fenótipo de AME, verificou que estas células migraram e geraram uma pequena porção de neurônios motores. Estes camundongos apresentaram melhora da função neuromuscular, aumento da expectativa de vida e melhora da unidade motora.<sup>39</sup> Estes achados indicaram que o transplante de células-tronco neurais pode ser um possível tratamento para a AME.

Mesmo que os achados desta pesquisa evidenciem melhoras, as quais a fisioterapia, por si só, não demonstrou em outros casos de AME sem o implante celular, não podemos afirmar se os ganhos obtidos se deveram à diferenciação das novas células implantadas ou se ao estímulo recebido através da reeducação neurofuncional e respiratória, pois não utilizamos exames de imagem e técnicas modernas para comprovar a regeneração e o restabelecimento das vias nervosas afetadas pela doença. Porém, podemos observar que a combinação da fisioterapia e da terapia celular parece ter acelerado a resposta à reabilitação, possivelmente por direcionar a diferenciação das células implantadas no sentido de estimular o amadurecimento e especialização desses neurônios na função desejada.

## **Conclusão**

Com relação aos ganhos motores e respiratórios do participante, o estudo demonstrou que houve melhorias em termos de ADM, de contraturas musculares, assim como de força muscular respiratória, de expansibilidade pulmonar e mobilidade torácica. Observou-se, assim, que a combinação da fisioterapia e do implante celular ofereceu essa possibilidade para uma doença cuja resposta ao tratamento costuma ser, no máximo, de manutenção do estado funcional como prevenção ao seu agravamento. Sugere-se para o futuro que outros casos em humanos venham a ser acompanhados e descritos para que a reabilitação se torne ainda mais efetiva em seus propósitos.

## **Referências bibliográficas**

1. Diz MAR, Diz MCR. Hipotonia na infância. *Acta Médica*. 1995; 1:679-94.
2. Ferraz MEMR, Zanoteli E, Oliveira ASB, Gabbai AA. Atrofia muscular progressiva. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62(1):119-26.
3. Chieia MAT. Doenças do neurônio motor. *Rev Neurociências*. 2005; 3(3):26-30.

4. Soares JA, Silva NLS, Leite SO, Parisi MT. Fisioterapia e qualidade de vida de paciente com amiotrofia espinal progressiva tipo I – Relato de caso. *Arq Ciênc Saúde*. 2006; 13(1):44-7.
5. Tsao B, Armon C. Spinal muscular atrophy. 2011. Disponível em: <<http://www.medscape.com>>. Acesso em: 14 mar. 2012.
6. Gebrin AS, Cunha AS, Da Silva CF, Barros Filho TEP, Azze RJ. Perspectivas de recuperação do lesado medular. *Rev Bras Ortop*. 1997; 32(2):103-8.
7. O'Connor DM, Boulis NM. Cellular and molecular approaches to motor neuron therapy in amyotrophic lateral sclerosis and spinal muscular atrophy. *Neurosci Lett*. 2012; 527(2):78-84.
8. Côrrea D, Ribeiro R, Carvalho RL. Abordagem fisioterapêutica na atrofia espinhal do tipo II. Estudo de caso. *Rev Neurociências*. 2005; 3(3):31-5.
9. Karussis D, Kassis I. Use of stem cells for treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2007; 7(9):1189-201.
10. Guillaume DJ, Su-Chun Z. Human embryonic stem cells: a potential source of transplantable neural progenitor cells. *Neurosurg Focus*. 2008; 24(3-4):1-13.
11. Lavdas AA, Matsas R. Towards personalized cell-replacement therapies for brain repair. *Personalized Medicine*. 2009; 6(3):293-313.
12. Aboody K, Capela A, Niazi N, Stern JH, Temple S. Translating stem cell studies to the clinic for CNS repair: current state of the art and the need for a rosetta stone. *Neuron*. 2011; 70(4):597-613.
13. Thomson SR, Wishart TM, Patani R, Chandran S, Gillingwater TH. Using induced pluripotent stem cells (iPSC) to model human neuromuscular connectivity: promise or reality? *J Anat*. 2012; 220(2):122-30.
14. De Paula S, Pedroso M, Dalbem A, Zaquer SMC, Vitola A, Baes CVW, et al. O potencial terapêutico das células-tronco em doenças do sistema nervoso. *Scientia Medica*. 2005; 15(4):263-9.
15. Bowers WJ, Breakefield XO, Sena-Esteves M. Genetic therapy for the nervous system. *Hum Mol Genet*. 2011; 20(R1):R28-41.
16. Okamoto OK, Holthausen AC. Perspectivas em terapia celular: células-tronco. *Einstein*. 2004; 4(4):355-8.
17. Pranke P. A importância de discutir o uso de células-tronco embrionárias para fins terapêuticos. *Ciência e Cultura*. 2004; 56(3):33-8.
18. Ebert AD, Svendsen CN. Stem cell model of spinal muscular atrophy. *Arch Neurol*. 2010; 67(6):665-9.
19. Lunn JS, Sakowski SA, Federici T, Glass JD, Boulis NM, Feldman EL. Stem cell technology for the study and treatment of motor neuron diseases. *Regen Med*. 2011; 6(2):201-13.
20. Neuro-Regeneration, Repair and Functional Recovery. 2010. Disponível em: <<http://www.nrrfr.com>>. Acesso em: 25 nov. 2012.
21. Wyatt TJ, Keirstead HS. Stem cell-derived neurotrophic support for the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy. *Expert Opin Biol Ther*. 2010; 10(11):1587-94.
22. Du H, Lim SL, Grob S, Zhang K. Induced pluripotent stem cell therapies for geographic atrophy of age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*. 2011; 26(3):216-24.
23. Rocco FM, Luz FHG, Rossato AJ, Fernandes AC, Oliveira ASB, Beteta JT, et al. Avaliação da função motora em crianças com distrofia muscular congênita com deficiência da merosina. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63(2-A):298-306.
24. Simões RP, Auad MA, Dionísio J, Mazzonetto M. Influência da idade e do sexo na força muscular respiratória. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2007; 14(1):36-41.
25. Ribeiro RN, Menezes AMN, Goretti LC, Lanshi JMA. Efeitos do treinamento muscular inspiratório em pacientes tetraplégicos: uma revisão da literatura. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2007; 14(1):72-8.
26. Herrera-Soto JA, Crawford AH, Mehlman CT. Spinal muscle atrophy: treatment and medication. 2011. Disponível em: <<http://www.medscape.com>>. Acesso em: 8 mar. 2013.
27. Pereira VC, Fontes SV, Perez JA, Fukujima MM. Protocolo de tratamento fisioterápico da dinâmica respiratória em pacientes com lesão medular completa. *Rev Neurociências*. 1998; 6(2):81-5.
28. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1999; 32:719-727.
29. De Almeida MSCC. Uso do incentivador no fortalecimento da mecânica respiratória em indivíduos obesos. Livro de Memórias do III Congresso Científico Norte-Nordeste – CONAFF; Ceará; 2007.
30. Karl MO. The potential of stem cell research for the treatment of neuronal damage in glaucoma. *Cell Tissue Res*. 2013 May 25. [Epub ahead of print].

31. Mendez-Otero R, Mello LEAM. O uso de células-mãe para reparação tissular no sistema nervoso. *Ciência e Cultura*. 2004; 56(1):28-9.
32. Santos RR, Soares MBP, Carvalho ACC. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2004; 37(6):490-5.
33. Del Carlo RJ, Monteiro BS, Argôlo Neto, NM. Células-tronco e fatores de crescimento na reparação tecidual. *Ciênc. Vet. Tróp.* 2008; 11(1):167-9.
34. Mandana MB, Maryam M, Ali SM, Mahboubeh Y, Aida A, Ali F, Behrooz N. Evaluation of Cytokines in Multiple Sclerosis Patients Treated with Mesenchymal Stem Cells. *Arch Med Res*. 2013 May 14. [Epub ahead of print].
35. Ruff CA, Faulkner SD, Fehlings MG. The potential for stem cell therapies to have an impact on cerebral palsy: opportunities and limitations. *Dev Med Child Neurol*. 2013 May 16. [Epub ahead of print].
36. Willaime-Morawek S, Van Der Kooy D. Cortex- and striatum-derived neural stem cells produce distinct progeny in the olfactory bulb and striatum. *Eur J Neurosci*. 2008; 27(9):2354-62.
37. Hayakawa H, Hayashita-Kinoh H, Nihira T, Seki T, Mizuno Y, Mochizuki H. The isolation of neural stem cells from the olfactory bulb of Parkinson's disease model. *Neurosci Res*. 2007; 57(3):393-8.
38. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S, Ronchi D, et al. Embryonic stem cell-derived neural stem cells improve spinal muscular atrophy phenotype in mice. *Brain*. 2010; 133(Pt 2):465-81.
39. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S, Ronchi D, et al. Neural stem cell transplantation can ameliorate the phenotype of a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest*. 2008; 118(10):3316-30.

**Denize Aparecida Rizzetti**

Endereço para correspondência – Rua General Câmara, 2082, apto 202. Bairro centro, CEP 97500-282, Uruguaiana, RS, Brasil.

E-mail: danize.rizzetti@gmail.com

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0163307776523169>

Ana Lucia Cervi Prado – [a.lucia@terra.com.br](mailto:a.lucia@terra.com.br)

**Recebido em 04 de junho de 2013.**

**Publicado em 27 de fevereiro de 2014.**

