

Análise da avaliação locomotora de lesões da medula espinhal utilizando modelo animal: uma revisão sistemática

Analysis of spinal cord injury locomotor assessment using animal models: a systematic review

Análisis de la evaluación locomotora de lesiones de la médula espinal utilizando modelos animales: una revisión sistemática

DOI:10.34119/bjhrv7n2-445

Originals received: 03/25/2024

Acceptance for publication: 04/15/2024

Fernanda de Castro Vasconcelos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: fernandafcv00@gmail.com

Décio Fragata da Silva

Mestre em Ciências

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: dfragata@yahoo.com.br

Juliana Cordeiro Cardoso

Doutora em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: juliana.cordeiro@souunit.com.br

Gabriel Guimarães Mellara

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: gabrielmellara10@gmail.com

Fenelon Mendonça Santos Sobrinho

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: fenelonmendoncas@gmail.com

Maria Clara Nole Brandão Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: claranole@gmail.com

José Vinicius Lima Santana
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil
E-mail: jose.vini.lima@hotmail.com

RESUMO

A lesão da medula espinhal (LME) é uma condição complexa que afeta todos os aspectos da vida do ser acometido. Para criar-se um plano terapêutico eficaz é necessário fazer uma avaliação acurada da recuperação locomotora após a injúria, de forma padronizada e de amplo acesso a todos os pesquisadores, em ensaios pré clínicos em modelo animal. Com esse intuito, tem-se observado na literatura uma gama de modelos os quais visam avaliar esse aspecto, entretanto, deve-se discutir os pontos positivos e negativos a fim de determinar o melhor modelo de avaliação. Este trabalho analisou as avaliações da regeneração motora de uma LME, usando-se o Basso, Beattie e Bresnahan (BBB) como parâmetro, com o intuito de padronizar e comparar os resultados na recuperação locomotora. Trata-se de uma revisão sistemática apoiada em artigos científicos obtidos nas bases de dados Pubmed, Scielo, Google acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Science director, utilizando os termos “lesão da medula espinhal” e “avaliação locomotora em modelos animais”. Foram obtidos resultados dos anos de 2019 a 2024, na língua portuguesa e inglesa, sendo selecionados 22 artigos em sua totalidade e excluídos os artigos indisponíveis e os que não atendiam o objetivo da pesquisa. Conclui-se que, apesar de existirem diversos métodos de análise, a escala BBB é uma medida fácil e sensível para avaliar a recuperação locomotora, que fornece uma escala expandida para demonstrar os comportamentos nas fases de recuperação após uma lesão medular. Podendo-se ser reprodutível com confiança em diferentes laboratórios e sendo superior na literatura às outras analisadas.

Palavras-chave: lesão da medula espinhal, avaliação locomotora em modelos animais, Basso, Beattie e Bresnahan.

ABSTRACT

Spinal cord injury (SCI) is a complex condition that affects all aspects of the affected person's life. In order to create an effective therapeutic plan, it is necessary to carry out an accurate assessment of locomotor recovery after injury, in a standardized way that is widely accessible to all researchers, in pre-clinical trials in animal models. To this end, a range of models have been published in the literature which aim to evaluate this aspect, but the positive and negative points must be discussed in order to determine the best evaluation model. This study analyzed assessments of motor regeneration in an SCI, using the Basso, Beattie and Bresnahan (BBB) as a parameter, with the aim of standardizing and comparing results in locomotor recovery. This is a systematic review based on scientific articles obtained from the Pubmed, Scielo, Google Scholar, Virtual Health Library (VHL) and Science Director databases, using the terms “spinal cord injury” and “locomotor assessment in animal models”. Results were obtained from the years 2019 to 2024, in Portuguese and English. 22 articles were selected in their entirety and unavailable articles and those that did not meet the research objective were excluded. It was concluded that, although there are several methods of analysis, the BBB scale is an easy and sensitive measure for assessing locomotor recovery, which provides an expanded scale to demonstrate behaviors in the phases of recovery after a spinal cord injury. It can be reliably reproduced in different laboratories and is superior in the literature to the others analyzed.

Keywords: spinal cord injury, locomotor assessment in animal models, Basso, Beattie and Bresnahan.

RESUMEN

La lesión medular (LME) es una enfermedad compleja que afecta a todos los aspectos de la vida de la persona afectada. Para crear un plan terapéutico eficaz, es necesario llevar a cabo una evaluación precisa de la recuperación locomotora tras la lesión, de forma estandarizada y ampliamente accesible para todos los investigadores, en ensayos preclínicos en modelos animales. Para ello, se han publicado en la literatura diversos modelos que pretenden evaluar este aspecto, pero es necesario debatir los puntos positivos y negativos para determinar el mejor modelo de evaluación. En este estudio se analizaron las evaluaciones de la regeneración motora en una LME, utilizando como parámetro el Basso, Beattie y Bresnahan (BBB), con el objetivo de estandarizar y comparar los resultados en la recuperación locomotora. Se trata de una revisión sistemática basada en artículos científicos obtenidos de las bases de datos Pubmed, Scielo, Google Scholar, Virtual Health Library (BVS) y Science Director, utilizando los términos «spinal cord injury» y «locomotor assessment in animal models». Se obtuvieron resultados de los años 2019 a 2024, en portugués e inglés. Se seleccionaron 22 artículos en su totalidad y se excluyeron los artículos no disponibles y los que no cumplían el objetivo de la investigación. Se concluyó que, aunque hay varios métodos de análisis, la escala BBB es una medida fácil y sensible para evaluar la recuperación locomotora, que proporciona una escala ampliada para demostrar comportamientos en las fases de recuperación después de una lesión de la médula espinal. Puede reproducirse con fiabilidad en diferentes laboratorios y es superior en la literatura a las demás analizadas.

Palabras clave: lesión medular, evaluación locomotriz en modelos animales, Basso, Beattie y Bresnahan.

1 INTRODUÇÃO

A lesão da medula espinal (LME) é um grande problema de saúde pública e define-se como a interrupção permanente ou temporária da função medular, que resulta em uma disfunção a nível motor, sensitivo e/ou autonômico (Clares et al., 2021). O entendimento sobre essa lesão pode determinar a eficácia terapêutica com impacto positivo naqueles que foram acometidos por esse problema (Silva et al., 2023). Dessa forma, busca-se aprofundar o conhecimento acerca dessas escalas pré clínicas em modelo animal com o intuito de diminuir essa problemática em humanos já que ainda é um desafio para o avanço da medicina atualmente.

Quando trata-se de lesão da medula espinal (LME), entende-se pela deterioração progressiva das funções neurológicas, atribuída à inflamação crônica, ou, em especial, aos linfócitos T CD8+, que por sua vez, quando ativados, infiltram a medula espinal por um longo período após a lesão traumática, promovendo a diferenciação de células-tronco neurais (NSCs) em astrócitos, prejudicando a recuperação funcional e motora da LME. (Wang et al., 2023).

Isso se deve a patologia da LME, na qual o trauma mecânico primário leva rapidamente à ruptura da barreira hemato-medula espinhal e resulta em um sangramento intralesional sendo liberado um infiltrado de células inflamatórias (Yoshizaki et al., 2019).

Já pela American Spinal Injury Association (ASIA) de 2019, entende-se a LME como qualquer dano aos elementos neuronais que pode resultar em disfunções motoras, sensoriais e/ou autonômicas abaixo do segmento danificado. Trata-se de uma condição incapacitante e devastadora que pode resultar em incapacidade funcional temporária ou permanente, afetando a qualidade de vida de quase 27 milhões de indivíduos ao redor do mundo.

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a incidência de trauma raquimedular é de 16 a 26 por milhão, por ano, com predominância no gênero masculino, com faixa etária entre 20 e 60 anos. Trata-se de uma patologia de alto impacto socioeconômico no qual o custo para a sociedade por paciente permanece alto (Brangioni et al., 2022).

Em geral, sua origem é de etiologia traumática, correspondendo a cerca de 80% dos tipos de LME registrados no Brasil (Castro e Silva., 2023). Dentre eles, a etiologia mais frequente são os acidentes automobilísticos e motociclísticos seguidos por queda (Brangioni et al., 2022). Dentre as LME de origem traumática, destacam-se também os acidentes por arma de fogo, no qual demonstra um problema de segurança pública evidenciando um aumento da violência urbana como aponta a BBC News Brasil (2019), referindo-se ao Atlas da Violência - levantamento de homicídios relatados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Além disso, a LME pode ser classificada como completa (total) quando ocorre secção completa da medula, ou incompleta quando o acometimento é parcial. Essa é a classificação da International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI) de 2019, que utiliza com base a análise sensorial e motora do acometido. Além disso, ela pode ser subclassificada em 5 níveis que variam de A-E, onde “A” é quando tem a secção total da medula e “E”, quando há restituição completa das funções sensoriais e motoras (Wahlgren et al., 2021).

A escala de classificação da American Spinal Injury Association (ASIA) de 2019, padronizou a classificação da lesão medular para a avaliação da motricidade e sensibilidade em humanos, entre os limiares de A a E, sendo: ASIA A (lesão medular completa); ASIA B (lesão motora completa e sensitiva incompleta); ASIA C (lesão sensitiva e motora incompletas); e ASIA D (lesão incompleta com função motora preservada abaixo do nível da lesão).

Desse modo, apesar de não apresentar um consenso nas literaturas sobre qual melhor ferramenta de avaliação comportamental e motora é a mais eficaz em modelo animal, este estudo fez uma avaliação crítica e comparativa sobre os testes de avaliação da recuperação

funcional. Com base nesses estudos, os resultados variam desde simples descrições qualitativas do ato de andar até a elaboração de combinações de testes com a intenção de detectar manifestações diversas no funcionamento do sistema nervoso central como por exemplo a escala de Tarlov, CatWalk gait, Grid Walk test, Wrathall e Basso, Beattie e Bresnahan que serão discutidos posteriormente. Logo, a sensibilidade dos testes elaborados pode torná-los mais adequados para investigação detalhada dos mecanismos de recuperação.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo de revisão sistemática, qualitativo e descritivo, realizado no período de março-abril de 2024 pela busca das palavras chaves através das bases eletrônicas de dados: Pubmed, Scielo, Google acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Science Direct, na língua portuguesa e inglesa.

Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos entre os anos de 2019 a 2024, abrangendo somente modelos animais, sem restrição geográfica, contendo os descritores acima. Como critérios de exclusão, foram descartados artigos e trabalhos realizados antes de 2019 e os que não se encaixavam nos critérios da pesquisa.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, utilizando os termos "lesão da medula espinal" e "avaliação locomotora em modelos animais", foram selecionados 22 artigos relevantes dentre os 124 achados ao total nas bases de dados supracitadas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um dos primeiros testes para avaliação comportamental foi desenvolvido por Tarlov em 1954. Seu estudo avalia a recuperação funcional de uma lesão medular secundária a uma compressão da mesma. O critério utilizado para o estudo da função motora das patas traseiras foi classificado em uma escala de 0 a 4, no qual 0 representa nenhum movimento voluntário e 4 a completa recuperação (Cizkova et al., 2020).

Além disso, também encontra-se como método de análise locomotora o Tarlov modificado que avalia o movimento de 0-5 onde 1, é leve movimento, 2, senta com auxílio, 3, senta-se sozinho, 4, salto fraco e 5, salto normal (Naganuma et al., 2020). Dessa maneira, a escala de Tarlov foi uma das avaliações pioneiras que contribuíram para o desenvolvimento de escalas mais seguras e eficazes. Entretanto, esse método possui algumas ressalvas devido à subjetividade já que ele é operador dependente, não é sensível o suficiente para detectar

mudanças sutis e possui limitações na abrangência dos sintomas avaliados. Já no estudo de Wrathall, na tentativa de melhorar essas limitações, foi utilizado uma escala modificada do modelo de Tarlov, onde foi utilizada técnica de queda de peso para produzir uma lesão contusa na medula espinal do rato (Cizkova et al., 2020).

Em outro estudo, chamado CatWalk gait, é analisada a marcha do animal que é uma ferramenta para avaliar resultados funcionais de modelo de lesão da medula espinal. Seu nome deve-se à sua forma distinta de capturar a locomoção dos roedores, onde os animais caminham por uma pista de vidro transparente fechada com câmeras de alta velocidade. Posteriormente, esse estudo foi aprimorado a fim de minimizar erros humanos, sendo criado o CatWalk XT no qual fornece dados objetivos e quantificáveis de pegada e perfil corporal para avaliar o desempenho locomotor dos roedores (Liu et al., 2024).

Utiliza-se também para avaliação locomotora o teste de caminhada na grade ou grid walk teste (GWT). Ele é uma medida sensível da coordenação sensório-motora no qual possui um aparelho que possui uma grade suspensa que conecta duas paredes altas com uma abertura da grade para ratos de cerca de 2–3 cm. Os ratos normais agarraram com precisão a estrutura de arame para se equilibrarem quando colocados na malha, enquanto as patas dos ratos que possuem a lesão podem deslizar através da grelha aberta, definindo-se como uma “falha no pé”. Para o teste, os animais são colocados na tela por 3 minutos enquanto são registrados o número de “falhas nas patas” de cada membro e o total de passos. O valor médio do teste da falha do pé em ratos normais é de cerca de 20 vezes. Um índice de falha no pé [(falhas contralaterais - falhas ipsilaterais)/total de passos] é calculado. 0 representa ausência de assimetria; uma pontuação positiva indica aumento de falhas contralaterais no pé e implica comprometimento da função motora contralateral (Shi et al., 2021).

Ademais, utiliza-se também a escala comportamental em campo aberto de Basso, Beattie e Bresnahan, introduzida em 1995 na qual estabelece transparência, preditividade e sensibilidade para medir a recuperação locomotora após uma LME. A escala BBB tem algumas vantagens sobre outros testes locomotores. Por exemplo, não há necessidade de treinamento para esta avaliação. Além disso, este teste não requer nenhum aparelho especial e, portanto, os ratos podem incorporar uma ampla gama de funções (Ahmed et al., 2019). Hoje, esta é a escala mais utilizada em modelos animais com lesão medular para avaliar a locomoção. Nesse score, observa-se tórax, cauda e as patas traseiras direita e esquerda, na qual é utilizada para descrever a lesão medular e caracterizá-la em níveis (Fouad et al., 2020). Desse modo, a escala em questão envolve a observação de pontos de zero a 21, sendo zero o correspondente à ausência total de movimentos e 21 à presença de movimentos normais (Nagarajan et al., 2021).

Com o devido entendimento sobre o processo e fisiopatologia de lesões medulares, é necessário uma avaliação comportamental para determinar uma melhor eficácia terapêutica e identificar os mecanismos potenciais de recuperação funcional. Com esse intuito, vários investigadores desenvolveram testes para medir a função do reflexo sensorial e locomotor na lesão medular em animais (Ahmed et al., 2019).

Assim, com o objetivo de padronizar essas lesões, esses métodos de avaliação da locomoção motora em modelo animal vem sendo cada vez mais estudados. E entre eles, o Basso, Beattie e Bresnahan (BBB) se destaca pois é considerado a escala padrão-ouro na avaliação da injúria medular. A escala BBB é uma medida preditiva objetiva, na qual consegue-se padronizar a avaliação das lesões medulares com base na movimentação do animal durante a marcha e atribuindo uma pontuação sequencial de melhor reprodutibilidade para as futuras pesquisas envolvendo LME e suas variações terapêuticas.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que, para o avanço nas medidas terapêuticas em relação à lesão da medula espinhal, é necessário um entendimento de qualidade das medidas avaliativas da locomoção em animais. Por tratar-se de um assunto abordado desde 1985 com a criação de um dos primeiros métodos de análise, existem inúmeras escalas nas quais podem se observar a melhora ou piora locomotora após uma injúria medular. Entretanto, apesar de não haver um consenso na literatura, este trabalho demonstra que a escala de Basso, Beattie e Bresnahan se destaca.

Um ponto forte deste score que o diferencia dos outros é que um único sistema de classificação pode ser usado para comparar a locomoção dentro da normalidade até aquele com a locomoção gravemente prejudicada. Além disso, ele se baseia em definições operacionais que fornecem uma linguagem universal entre os pesquisadores na análise da função locomotora. Isto aumenta efetivamente a transparência da investigação da lesão medular, permitindo que um cientista compreenda facilmente o sistema de pontuação do outro. Com isso, esta escala destaca-se e se torna superior no conceito de avaliação locomotora na análise após lesão da medula espinhal em modelo animal.

Com base no que foi discutido, entende-se que trata-se de um assunto de grande importância devido ao seu alto impacto socioeconômico na sociedade e da qualidade de vida de indivíduos acometidos, sendo extremamente necessário o entendimento acerca deste tópico para alcançar-se o avanço terapêutico da lesão medular de modo geral.

REFERÊNCIAS

- AHMED, R. U., ALAM, M., & ZHENG, Y.-P. (2019). Experimental spinal cord injury and behavioral tests in laboratory rats. *Heliyon*, 5(3), e01324. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01324>
- ALVES, O. A. L., FERREIRA DE SOUZA, G. L., GARCIA, W. F., RODRIGUES SOUZA, M. H., & SILVA, L. L. (2023). Terapias atuais com Células-Tronco para Lesões da Medula Espinhal. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 5(5), 3843–3854. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p3843-3854>
- American Spinal Injury Association. (2019). International standards for neurological classification of spinal cord injury. Richmond: American Spinal Injury Association.
- BRANGIONI, M. S. V., & REIS, M. N. DE S. (2022). Epidemiologia do trauma raquimedular nas emergências. *Revista Chronos Urgência*, 2(1), e2122.43. <https://chronos.samu.fortaleza.ce.gov.br/index.php/urgencia/article/view/43>
- CASTRO E SILVA, M., & CARRIJO BARBOSA, F. (2023). Sistema nervoso e a lesão medular: Uma revisão da literatura. *Revista Saúde Multidisciplinar*, 15(2). <http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/664>. DOI: 10.53740/rsm.v15i2.664
- CIZKOVA, D., MURGOCI, A. N., CUBINKOVA, V., HUMENIK, F., MOJZISOVA, Z., MALOVESKA, M., CIZEK, M., FOURNIER, I., & SALZET, M. (2020). Spinal Cord Injury: Animal Models, Imaging Tools and the Treatment Strategies. *Neurochemical Research*, 45(1), 134–143. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02800-w>
- CLARES, J. W. B., GUEDES, M. V. C., & FREITAS, M. C. (2021). Construção de diagnósticos de enfermagem para pessoas com lesão medular em reabilitação. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 55, e03750. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019012103750>
- FOUAD, K., NG, C., & BASSO, D. M. (2020). Behavioral testing in animal models of spinal cord injury. *Experimental Neurology*, 333, 113410. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113410>
- GRAY, N., SHAIKH, J., COWLEY, A., GOOSEY-TOLFREY, V., LOGAN, P., QURAIISHI, N., & BOOTH, V. (2024). The effect of early mobilization (< 14 days) on pathophysiological and functional outcomes in animals with induced spinal cord injury: A systematic review with meta-analysis. *BMC Neuroscience*, 25(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12868-024-00862-3>.
- International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). (2019). Retrieved from <https://asia-spinalinjury.org/international-standards-neurological-classification-sci-isncsci-worksheet/>
- JEFFERY, N. D., FULLER, D. D., CARAVACA, A. S., & GOLDBERGER, F. J. (2020). Variability in open-field locomotor scoring following force-defined spinal cord injury in rats: Quantification and implications. *Frontiers in Neurology*, 11, 650. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00650>

LIN, X. J., WEN, S., DENG, L. X., DAI, H., DU, X., CHEN, C., WALKER, M. J., ZHAO, T. B., & XU, X. M. (2020). Spinal cord lateral hemisection and asymmetric behavioral assessments in adult rats. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, (157). <https://doi.org/10.3791/57126>

LIU, S., WU, Q., WANG, L., XING, C., GUO, J., LI, B., MA, H., ZHONG, H., ZHOU, M., ZHU, S., ZHU, R., & NING, G. (2024). Coordination function index: A novel indicator for assessing hindlimb locomotor recovery in spinal cord injury rats based on catwalk gait parameters. *Behavioural Brain Research*, 459, 114765. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114765>

NAGARAJAN, P. P., LIU, S., LIU, X., CHEN, L., ZHANG, Y., WANG, H., & MA, W. (2021). Lentiviral-Induced Spinal Cord Gliomas in Rat Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12943. <https://doi.org/10.3390/ijms222312943>

NAGANUMA, M., NAKAMURA, T., SASAKI, T., & KOHMURA, E. (2020). Tecnologia de nanobolhas para tratar lesão isquêmica da medula espinhal. *JTCVS Open*, 3, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2020.07.005>

SHI, X., BAI, H., WANG, J., WANG, J., HUANG, L., HE, M., ZHENG, X., DUAN, Z., CHEN, D., ZHANG, J., CHEN, X., & WANG, J. (2021). Behavioral assessment of sensory, motor, emotion, and cognition in rodent models of intracerebral hemorrhage. *Frontiers in Neurology*, 12, 667511. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.667511>

SILVA, A. B. (2022). Perfil epidemiológico de indivíduos com lesão medular atendidos pelo Programa de Atividades Motoras para Deficientes na cidade de Manaus. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 15(3), 150–160. <https://doi.org/10.1234/rbf.2022.0123>

VERMA, R., ARYA, A., SAHU, R., & MISHRA, S. (2019). Animal models of spinal cord contusion injury. *The Korean Journal of Pain*, 32(1), 12–21. DOI: 10.3344/kjp.2019.32.1.12