

Aspectos Histopatológicos da Lesão do Nervo Periférico: Uma Abordagem ao Sistema Nervoso Somático .

Histopathological Aspects of Peripheral Nerve Injury: An Approach to the Somatic Nervous System

Xellen Cunha Muniz¹; Jacqueline Garcia Duarte², Rodolfo Duarte Nascimento¹

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

²Univeraidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil..

Resumo

Introdução: Os traumas podem resultar em lesões dos nervos periféricos e conseqüentemente, acarretar perda momentânea ou permanente da função motora e/ou sensorial do membro afetado, além de gerar dor neuropática. De forma geral, essas alterações fisiológicas são resultado da intensidade da lesão e da ativação de células presentes no microambiente lesionado. **Objetivo:** Compilar informações relacionadas à classificação e às alterações histopatológicas da lesão do nervo periférico, com enfoque nos componentes do Sistema Nervoso Somático. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento de artigos na base de dados PubMed, e considerados, apenas, estudos publicados em língua inglesa, nos últimos 25 anos (1995-2020). **Resultados:** As lesões dos nervos periféricos são classificadas com base no grau de acometimento dos componentes histológicos. Em resposta à lesão, são ativadas vias moleculares nos neurônios relacionadas com a sobrevivência, regeneração e morte celular. Além disso, as células não neuronais, como as células de Schwann, os macrófagos e os neutrófilos, quando ativadas, promovem a limpeza do microambiente lesionado para que o nervo possa se regenerar. Nesse contexto, o infiltrado inflamatório presente no local da lesão e no segmento distal do axônio são considerados eventos importantes, respectivamente, para formar a ponte celular e promover a Degeneração Walleriana. Por outro lado, a presença de mediadores inflamatórios produzidos localmente pode resultar na incidência de dor neuropática. **Conclusão:** Os eventos celulares e moleculares descritos neste trabalho explicam em parte, de forma temporal, o estabelecimento do processo patológico em diferentes locais do nervo lesionado e auxilia no entendimento da origem da dor decorrente da lesão.

Palavras-chave: Lesão de Nervo Periférico; Degeneração Walleriana; Cromatólise; Dor Neuropática; Sistema Nervoso Somático.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a complex neurodegenerative disorder. Mechanisms such as the mutation of genes that encode a precursor amyloid protein (APP) and Tau protein are involved in the disease, evidenced by the increased production of β -amyloid protein, the main component of senile plaques, and the presence of intraneuronic and tangled neurofibrillaries aggregates, both derived from these proteins. Recent studies have shown that RNA interference (RNAi) technology, such as the CRISPR/Cas9 system, can potentially control an AD, inhibit the protein expression of altered genes, such as an APP and the Tau protein affected in the disease, activating a process degradation of a specific genetic sequence. **Objective:** To investigate the physiological effects of AD, as well as to gather updated information on RNAi and CRISPR/Cas9, and to evaluate the same therapeutic uses in this disease. **Methods:** A literature review was carried out, looking for academic articles related to AD and its new treatment possibilities involving the RNA interference mechanism and CRISPR/Cas9. **Results:** Both RNAi and CRISPR/Cas9 showed great potential for reversing the genetic mutation of AD, being able to provide an efficient method for clinical applications in this pathology. While the primary use of the CRISPR/Cas9 system is to induce direct genetic editing in DNA, RNAi is a process for modifying post-transcriptional gene expression. **Conclusion:** These genetic silencing and editing tools can use those that can be used for AD by controlling the expression of genes related to their pathogenesis.

Keywords: Neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; Gene therapies; RNAi; CRISPR-Cas system.

Recebido em: 13-01-2021

Publicado em: 22-12-2021

Autor correspondente

Rodolfo Duarte Nascimento

Avenida Dr. Raimundo Monteiro Rezende, 330 (Prédio da Faculdade Pitágoras), sala 301
– Centro - Governador Valadares/MG – CEP 35010-177

rodolfo.duarte@ufjf.edu.br

1. Introdução

As lesões traumáticas causam a morte de cerca de 5,8 milhões de pessoas, anualmente, em todo o mundo¹. De maneira geral, vários são os traumas que

podem resultar em lesões dos nervos periféricos, como: fraturas ósseas, aplicação incorreta de anestesia, procedimentos cirúrgicos, esportes de alto impacto, acidentes veiculares, objeto perfurocortante, quedas e ferimentos por

arma de fogo²⁻¹³. Dependendo do tipo e da intensidade do trauma, a lesão do nervo periférico pode se dar por compressão, esmagamento ou transecção¹⁴⁻¹⁷.

Dos traumas que acometem os membros superiores, 3,3% tem lesão nervosa, e os nervos digital, ulnar, radial e mediano são os mais acometidos. Por outro lado, dos traumas que acometem os membros inferiores, 1,8% tem lesão nervosa, e o mais acometido é o nervo isquiático, incluindo seus ramos: nervo tibial, fibular, femoral e perineal (ramo do nervo pudendo)¹⁸⁻²². A maior incidência da lesão nervosa nos membros superiores pode ser justificada por sua maior demanda de uso. As mãos são a principal ferramenta de interação com o ambiente e, conseqüentemente, são facilmente lesionadas, durante o trabalho manual²³⁻²⁷.

Curiosamente, essas lesões ocorrem com mais frequência em indivíduos adultos, com idade média de 20 a 60 anos, e, na sua maioria, do sexo masculino^{28,29}. Apesar das lesões nervosas periféricas serem pouco frequentes nos traumas dos membros, quando presentes podem resultar em perda da função motora e/ou sensitiva do membro. As alterações motoras podem incluir fraqueza e atrofia muscular, enquanto as alterações sensoriais podem incluir alodinia, hiperestesia, hipoestesia e parestesia³⁰⁻³³.

Como observado, as lesões representam vários desafios para os pacientes, variando de um leve desconforto a uma deficiência permanente. Neste último caso, as conseqüências são substancialmente incapacitantes, afetando sua capacidade de trabalhar, fazer exercícios e desfrutar de atividades de lazer. Além do comprometimento funcional, a dor neuropática, aguda ou crônica, pode acometer vários indivíduos. Nesse caso, o uso da medicação, além de ser utilizado para reduzir a dor, pode resultar em efeitos colaterais sistêmicos e cognitivos^{27,34,35}.

Para um melhor entendimento das alterações fisiológicas resultantes da lesão, faz-se necessário investigar o microambiente danificado. Do ponto de vista histopatológico, estudos têm mostrado intensa resposta de células locais as quais, quando ativadas, são capazes de promover o recrutamento de células inflamatórias para o sítio da lesão. Nesse sentido, além de desencadear um processo inflamatório local, essas células são fundamentais para remover os resíduos teciduais decorrentes da lesão, e, quando acumulados, podem comprometer o sucesso da regeneração^{36,37}. Considerando que a maioria dos estudos celulares e moleculares são realizados *in vitro*, isso acaba limitando a construção de um

entendimento temporal e local (no nervo) da instalação do processo patológico. Mediante a esses fatos, essa revisão tem como objetivo descrever as classificações das lesões com ênfase nos componentes histológicos acometidos e descrever os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na lesão do nervo periférico, com enfoque nos componentes do Sistema Nervoso Somático (SNS).

2. Metodologia

Este trabalho é uma revisão narrativa. Para tal, foi realizado um levantamento de artigos na base de dados PubMed, e foram considerados, apenas, estudos publicados em língua inglesa, nos últimos 25 anos (1995-2020). Com exceção do tópico “Classificação das lesões dos nervos periféricos” em que foram considerados artigos referentes aos anos de 1942, 1951 e 1988.

Foram utilizados os descritores em inglês “*nerve injury*”, “*epidemiology nerve injury*”, “*lower extremity nerve injury*”, “*upper extremity nerve injury*”, “[neurapraxia](#)”, “*axonotmesis*”; “*neurotmesis*”; “*wallerian degeneration*”, “*axonal degeneration*”, “*schwann cell dedifferentiation*”, “*schwann cell*

phagocytosis”, “*endothelial cells nerve injury*”, “*endoneurial fibroblasts*”, “*mast cells wallerian degeneration*”, “*neutrophils wallerian degeneration*”, “*macrophage wallerian degeneration*”, “*macrophage nerve injury*”, “*macrophage polarization*”, “*repair schwann cell*”; “*chromatolysis*”, “*sensitive nerve injury*”, “*motor nerve injury*” e “*neuropathic pain*” incluindo trabalhos originais e revisões bibliográficas relacionadas ao tema “tipos de lesões dos nervos” e “as alterações histopatológicas relacionadas à lesão do nervo”. Foram excluídos trabalhos que abordaram lesões no Sistema Nervoso Central (SNC).

A seleção dos estudos foi realizada em cinco etapas: 1ª etapa - leitura dos títulos; 2ª etapa - leitura dos resumos dos artigos selecionados na 1ª etapa; 3ª etapa - leitura na íntegra dos artigos selecionados na 2ª etapa, 4ª etapa - inclusão de trabalhos sugeridos no tópico “Estudos Similares” no PubMed, seguindo as três primeiras etapas; e 5ª etapa - inclusão de trabalhos referenciados nos artigos selecionados, seguindo as três primeiras etapas. O levantamento bibliográfico foi realizado por três pesquisadores, no período entre os meses de maio e dezembro de 2020.

3. Resultados e Discussão

1. Classificação das lesões dos nervos periféricos

As lesões dos nervos periféricos são classificadas, de acordo com danos nos componentes histológicos dos nervos, como axônios, bainha de mielina e envoltórios de tecido conjuntivo. Já foram descritas na literatura duas classificações para as lesões (**FIGURA 1**).

Na classificação de Seddon (1942), essas lesões são divididas em três categorias: neurapraxia (também conhecida como neuropraxia), axonotmese e neurotmese. A forma mais branda de lesão é chamada neurapraxia, definida pela desmielinização, sem danificar os axônios e os tecidos conjuntivos. O próximo nível é chamado axonotmese, que envolve desmielinização e dano direto aos axônios, porém mantendo a sua continuidade. Nesse caso, os tecidos conjuntivos estão preservados. A forma grave de lesão é chamada neurotmese, que é uma transecção completa dos axônios e camadas do tecido conjuntivo, em que é observada a descontinuidade completa do nervo³⁸.

Posteriormente, Sunderland (1951) propôs outra classificação embasada nas características histológicas, incluindo cinco graus de lesão para distinguir a extensão dos danos nos tecidos conjuntivos. Nesse esquema de classificação, as lesões de grau I são equivalentes à neurapraxia. As lesões de grau II, III e IV são equivalentes à axonotmese com quantidades crescentes de danos no tecido conjuntivo. As lesões de grau II, apresentam danos axonais e endoneuro intacto; as de grau III apresentam danos axonais e danos no endoneuro e; as de grau IV apresentam danos axonais e danos no endoneuro e perineuro. As lesões de grau V correspondem à neurotmese³⁹. Essa classificação tem utilidade clínica limitada, pois a maioria das lesões nervosas é de grau misto e não há teste diagnóstico para discriminar entre os graus II, III e IV⁴⁰. Mais tarde, foi proposto por Dellon e Mackinnon (1988) o grau VI para denotar combinações de lesões de grau III, IV e V, ao longo de um nervo lesionado, embora seu uso não tenha sido amplamente aceito⁴¹.

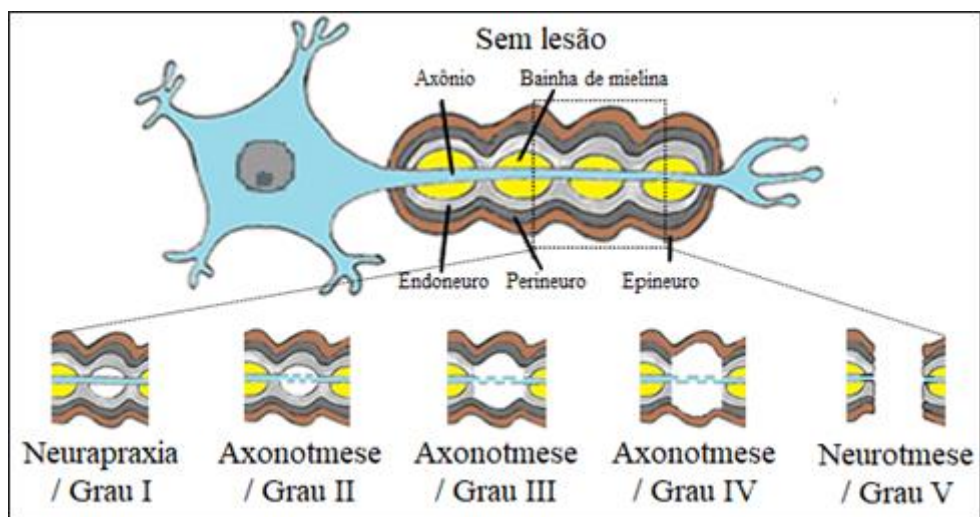


FIGURA 1 – Representação ilustrativa dos tipos de lesões dos nervos periféricos. As imagens inferiores mostram as alterações histológicas que podem ocorrer na área demarcada do neurônio não lesionado, em resposta aos diferentes graus de lesões. **Fonte:** Ilustração feita pela colaboradora Ana Elisa Silva Pauli e os autores com base na descrição das referências 38,39.

2. Alterações histopatológicas da lesão no nervo periférico

Durante a lesão do nervo, alterações intrínsecas ocorrem ao longo do corpo neuronal e dos segmentos proximal e distal do axônio. Em resposta à lesão, tem sido observado aumento na síntese de fatores relacionados à sobrevivência, como fatores neurotróficos e proteínas associadas ao crescimento. Por outro lado, há redução na síntese de fatores relacionados com a neurotransmissão, como a síntese de neurotransmissores e das proteínas relacionadas ao transmissor. Ao mesmo tempo,

alterações extrínsecas também são observadas e incluem mudança de perfil das células de Schwann; ativação de células locais, como macrófagos, fibroblastos, mastócitos, células endoteliais e células da glia do gânglio da raiz dorsal (DRG) e da medula espinhal; além do recrutamento de neutrófilos e macrófagos para a região⁴²⁻⁴⁹.

3. Degeneração Walleriana

3.1 Resposta molecular e celular à lesão do nervo

A alteração histopatológica que ocorre, especificamente, no segmento distal do

axônio é chamada de Degeneração Walleriana^{36,37}. A fase inicial da Degeneração Walleriana corresponde a um processo intrínseco ativo de autodestruição iniciada pela ruptura da membrana axonal e pelo aumento de cálcio (Ca^{2+}) intracelular (FIGURA 2). O aumento desse íon, no meio intracelular, ocorre devido ao seu constante influxo do meio extracelular e do seu efluxo do retículo endoplasmático liso. O Ca^{2+} é responsável por promover a ativação das proteínas calpaínas, que ao clivar a Proteína Mediadora de Resposta de Colapsina (CRMP) -2 induz, no citoplasma, a desorganização dos elementos do citoesqueleto⁵⁰⁻⁵⁴.

Além disso, o Ca^{2+} promove a perda do potencial de membrana mitocondrial, resultando no aumento da produção de Espécie Reativa de Oxigênio (ROS) e na depleção do Trifosfato de Adenosina (ATP). A baixa produção de ATP compromete o funcionamento da bomba de sódio/potássio (Na^+/K^+) permitindo o aumento de Na^+ intracelular que, por sua vez, inverte a função do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e, assim, contribui, ainda mais, para o influxo de Ca^{2+} 51,55-57.

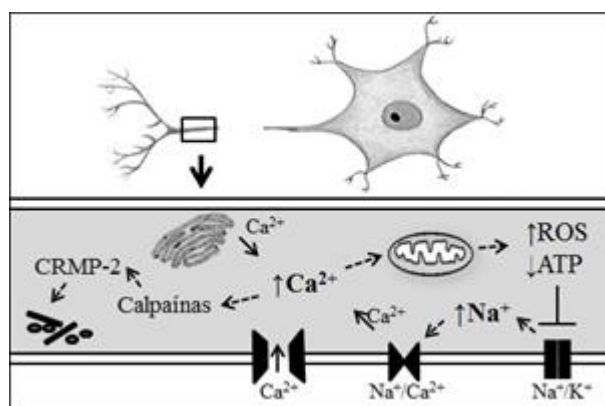


FIGURA 2 – Representação ilustrativa dos eventos moleculares relacionados à degeneração da porção distal do axônio. O aumento de íons Ca^{2+} , no citoplasma axonal, promove a desorganização dos componentes do citoesqueleto, via calpaínas, e aumento de Na^+ intracelular, via alteração no potencial de membrana mitocondrial. O aumento de Na^+ intracelular contribui ainda mais para o aumento de Ca^{2+} intracelular por inverter o funcionamento do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Abreviações: Cálcio (Ca^{2+}), Sódio (Na^+), Potássio (K^+), Proteína Mediadora de Resposta de Colapsina (CRMP)-2, Espécie Reativa de Oxigênio (ROS) e Trifosfato de Adenosina (ATP). **Fonte:** Ilustração feita pela colaboradora Ana Elisa Silva Pauli e os autores com base nas referências 51,55,56,57.

Uma das primeiras células não neuronais a responder à lesão, no segmento distal do axônio, são as células de Schwann mielinizante e não mielinizante (ou Remak). Essa resposta é induzida pela interação das moléculas Jagged 1, Neuregulina (NRG)-1 e ligantes endógenos (ex: citocromo c, DNA mitocondrial, ATP e peróxido de hidrogênio) derivados dos axônios lesionados, respectivamente, com o receptor Notch, receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (ErbB) e o receptor tipo Toll (TLR) expressos nas células de Schwann^{48,58-63}.

A ativação desses receptores induz o aumento na expressão de fatores de transcrição, como c-Jun, Sox2 e Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição (STAT)3 nas células de Schwann. Esse processo de reprogramação celular é fundamental para promover a diferenciação das células de Schwann mielinizante e Remak em células de Schwann de reparo^{48,64,65}.

Os fatores de transcrição c-Jun e Sox2 e a ativação da via mediada por Notch promovem a inativação de genes pró-mielinizantes, como EGR2 (krox-20), Pou3f1 (ou Oct-6), Sox10, proteína zero da mielina (MPZ) e proteína básica da mielina (MBP)^{48,66,67}. Consequentemente, as células de Schwann de reparo perdem

o contato com os axônios dos nervos lesionados e proliferam^{48,67-71}. Mais especificamente, c-Jun é responsável por induzir uma modificação fenotípica na célula de Schwann de reparo, fazendo com que seu comprimento aumente de 2 a 3 vezes em relação às células de Schwann mielinizante e Remak e de 7 a 10 vezes, em relação às células de Schwann imaturas. Esse alongamento é acompanhado de ramificações que formam processos longos e paralelos⁷². Adicionalmente, c-Jun também induz a ativação de genes de reparo que codificam os marcadores de células imaturas, como o receptor p75 e a Proteína Ácida Fibrilar da Glia (GFAP)⁷³⁻⁷⁵ e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral (TNF)- α , Interleucina (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6 e o Fator Inibidor da Leucemia (LIF), além da quimiocina Proteína Quimiotática dos Monócitos (MCP)-1, também conhecida como CCL2^{42,76-80}.

Além das células de Schwann, outras células locais também respondem à lesão (**FIGURA 3A e 3B**). Os mastócitos aumentam em número, enquanto os macrófagos residentes fagocitam parte dos detritos locais. Além das citocinas e quimiocinas produzidas pelas células de Schwann de reparo; os fibroblastos, por meio da síntese de IL-6 e do fator estimulador de colônias de granulócitos e

macrófagos (GM-CSF); e as células endoteliais, por meio da síntese de quimiocinas MCP-1 e das Proteínas Inflamatórias de Macrófagos (MIP) -1 α , são fundamentais para promover uma mudança no perfil inflamatório local e, conseqüentemente, contribuir para o recrutamento de leucócitos^{43-45,81-83}.

3.2 Recrutamento de células inflamatórias no nervo lesionado

Somado à rápida concentração de citocinas pró-inflamatórias, outras moléculas, como os padrões moleculares associados a danos (DAMPs), são liberados pelas próprias células danificadas. Os DAMPs incluem DNA, histonas, proteína B1 do grupo de alta mobilidade (HMGB1), peptídeos N-formil, ATP, IL-1 α e outras moléculas que interagem com receptores acoplados à proteína G (GPCRs)⁸⁴⁻⁸⁷. Os DAMPs e as citocinas contribuem para o aumento da expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, como a P-selectina e a molécula de adesão intercelular (ICAM) -1 e, conseqüentemente, facilitam a migração de leucócitos para o nervo lesionado⁸⁸⁻⁹⁰.

Além disso, alterações estruturais nos vasos sanguíneos também têm favorecido o aumento da inflamação no nervo. A desorganização da barreira

hematoneural causada pelo aumento na produção de metaloproteinases (MMP) - 7, MMP-9 e MMP-12 pelas células endoteliais adicionado ao aumento da permeabilidade vascular, induzido pela baixa expressão de proteínas da zona de oclusão (ex: ocludina e claudina-5) e/ou pela liberação de heparina pelos mastócitos, são alguns exemplos^{45,91-93}.

As primeiras células recrutadas são os neutrófilos. Seu aumento é observado por volta do terceiro dia após a lesão e com redução significativa já no sétimo dia⁴⁷. No tecido lesionado, os neutrófilos amplificam a resposta inflamatória por meio da liberação de efetores tóxicos como ROS e diversos grânulos^{47,94-97}.

O aumento de macrófagos também é observado por volta do terceiro dia após a lesão, porém, atingindo um pico por volta do 14^o dia⁹⁸⁻¹⁰⁰. Os macrófagos residentes e recrutados, estimulados pelo microambiente pró-inflamatório, sofrem polarização e adquirem o perfil M1 (perfil pró-inflamatório)^{42,78,79,83,101-104}. Com esse perfil, os macrófagos passam a expressar CD86 e Óxido Nítrico Sintase induzida (iNOS) e são induzidos, via TLR, a secretar diversos mediadores como TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , Óxido Nítrico (NO), metaloproteinases e ROS que, por sua vez, contribuem, ainda mais, para o aumento da inflamação¹⁰⁵⁻¹¹².

No nervo lesionado, os neutrófilos e os macrófagos migram para o segmento distal do axônio (para auxiliar na Degeneração Walleriana) e para o local da lesão (FIGURA 3C). No local da lesão, os neutrófilos, os macrófagos, os fibroblastos e a matriz extracelular formam a ponte celular, uma estrutura que interliga os segmentos proximal e distal do axônio. A ponte celular é uma estrutura transitória

e inicialmente não é vascularizada e, por isso, se torna hipóxica. Essa condição estimula os macrófagos a secretar o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), o que é necessário para induzir a vascularização local da ponte. Os vasos sanguíneos recém-formados fornecem nutrição e oxigênio aos componentes celulares do microambiente¹¹³.

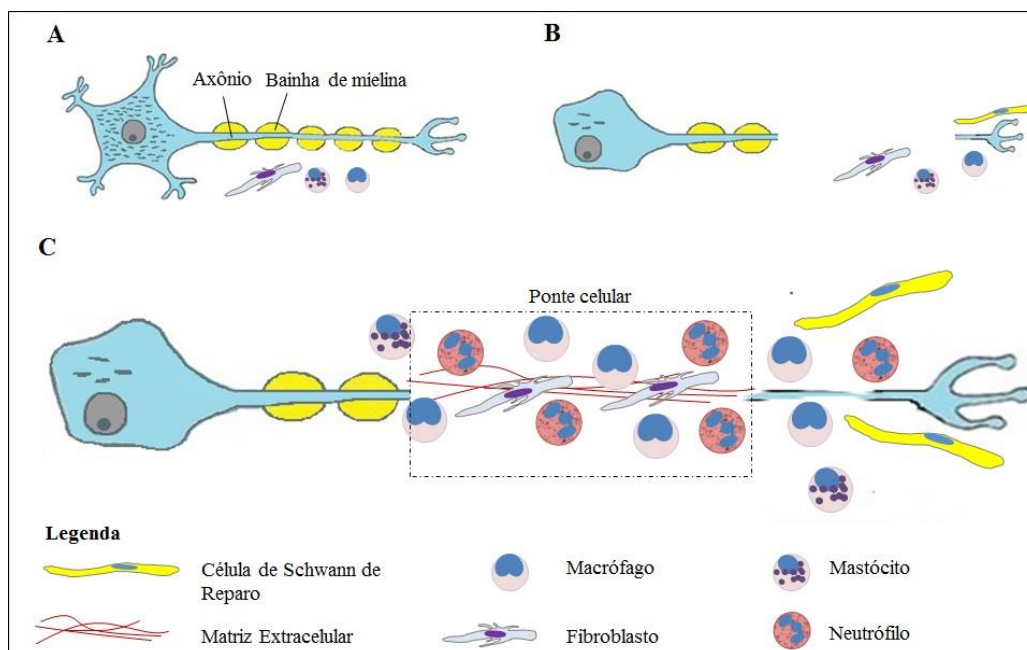


FIGURA 3 – Representação ilustrativa do processo histopatológico durante a lesão axonal do nervo periférico. A – Componentes celulares associados ao neurônio (azul) não lesionado. B – Neurônio lesionado com presença de cromatólise e de células de Schwann de reparo no segmento distal do axônio. C - Aumento do processo inflamatório no segmento distal do axônio e no local da lesão. **Fonte:** Ilustração feita pela colaboradora Ana Elisa Silva Pauli e os autores com base nas referências 43-45,113.

3.3 Remoção e degradação dos detritos no nervo lesionado

Os restos de mielina e axônio, resultantes da lesão do nervo, são considerados

inibitórios para o crescimento axonal. A degradação extracelular da mielina, por exemplo, ocorre por meio das hidrolases ácidas e proteases (ex: quimase e triptase) produzidas pelos mastócitos^{45,93,114}. Os derivados do metabolismo da mielina (ex: ácidos graxos e glicerol) em degeneração, podem ser incorporados pelos fibroblastos a partir da apolipoproteína-D (ApoD), uma proteína transportadora de lipídios que tem sua produção aumentada em resposta à lesão. Dentro do citoplasma dos fibroblastos, essas moléculas são convertidas em glicerolipídeos e armazenadas em vesículas que participam do ciclo de renovação da membrana da célula¹¹⁵.

Considerando a presença e a função dos macrófagos residentes no tecido, é importante destacar que essas células por si só não removem todos os fragmentos do nervo lesionado. A potencialidade do processo fagocítico de restos de mielina e axônio no segmento distal e no local da lesão ocorre, apenas, após a formação das células de Schwann de reparo que, por influência do fator de transcrição c-Jun, é capaz de fagocitar e degradar a mielina por autofagia^{48,67-71,116-119}. Além disso, o recrutamento dos neutrófilos associado ao recrutamento e diferenciação dos macrófagos no perfil M1 contribuem, significativamente, para a remoção dos detritos gerados pela lesão^{43,47,94-100,110,120-122}.

Por volta da primeira semana após a lesão, sob estímulo das citocinas IL-4, IL-10, IL-13 e do fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) e, após fagocitar neutrófilos apoptóticos, os macrófagos adquirem um perfil M2 (anti-inflamatório)^{102,123-130}. Os macrófagos M2 expressam CD206 e arginase e secretam citocinas IL-5, IL-10, e o Fator de Crescimento Transformador (TGF)- β e VEGF, promovendo mudanças no perfil inflamatório do microambiente^{112, 130-137}.

Com essas mudanças, os macrófagos M2 podem se diferenciar nos subtipos M2a (promove a migração e a proliferação celular, além da remoção de células apoptóticas), M2b (promove a maturação celular e síntese de matriz extracelular), M2c (promove a resolução da inflamação, síntese de matriz extracelular e produção de fatores de crescimento) e M2d (promove a angiogênese e a cicatrização de feridas)^{99,110,132,137-140}. Além disso, os macrófagos M2 também podem se diferenciar em macrófagos M1, enfatizando, assim, sua natureza dinâmica¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

4 Alterações no segmento proximal do axônio em resposta à lesão do nervo

A primeira observação relacionada à alteração intrínseca, no segmento proximal do axônio, também é

caracterizada pelo aumento de Ca^{2+} intracelular, logo após a lesão (FIGURA 4). O aumento desse íon desencadeia diversas respostas, dentre elas a ativação das vias mediadas pela: Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAPK), responsável pela ativação de genes associados à regeneração; e STAT3, responsável pela sobrevivência; além da ativação local das proteínas calpaínas¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. As calpaínas são responsáveis por promover o resselamento da membrana axonal, o que é importante para favorecer a formação do cone de crescimento; além

de induzir a liberação do Fator Indutor de Apoptose (AIF) pelas mitocôndrias, o que pode levar à morte celular^{146,149-152}.

Além da ativação das vias retrógradas e das calpaínas locais, estudos têm sugerido que algumas proteínas podem ser traduzidas localmente no segmento proximal do axônio, a partir de mRNAs e de ribossomos transferidos diretamente das células de Schwann mielinizadas e/ou pelo transporte anterógrado. A síntese de proteínas locais parece contribuir para a ativação de vias regenerativas e de sobrevivência¹⁵³⁻¹⁵⁷.

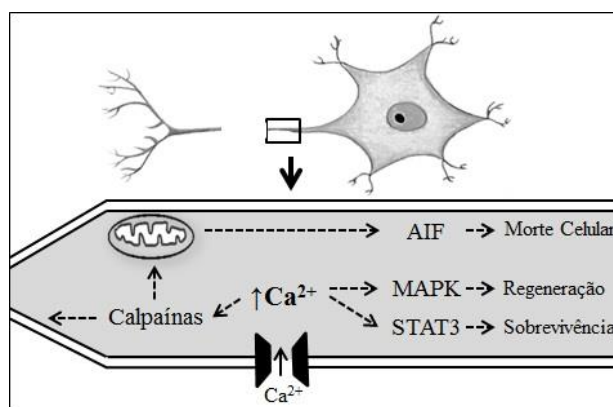


FIGURA 4 – Representação ilustrativa dos eventos moleculares relacionados à porção proximal do axônio. O aumento de íons Ca^{2+} desencadeia a ativação das vias MAPK e STAT3 resultando, respectivamente, na ativação de genes relacionados à regeneração e sobrevivência celular. A ativação de proteínas calpaínas pelo aumento de íons Ca^{2+} promove o resselamento da membrana axonal e induz a liberação do AIF pelas mitocôndrias, o que pode levar à morte celular. Abreviações: Cálcio (Ca^{2+}), Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAPK), Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição (STAT)3 e Fator Indutor de Apoptose (AIF). **Fonte:** Ilustração feita pela colaboradora Ana Elisa Silva Pauli e os autores com base nas referências 145-147,149-152.

5. Alterações no corpo dos neurônios sensoriais e motores em resposta à lesão do nervo

A reação inicial do corpo neuronal à lesão corresponde a uma mudança adaptativa para garantir a sobrevivência da célula e compensar a interrupção completa ou parcial da conexão entre o SNC e órgãos alvo. Em resposta às vias de sinalização retrógrada desencadeadas pela lesão, têm sido observadas, em alguns casos, alterações morfológicas no corpo neuronal caracterizadas por inchaço, retração dos dendritos, aumento nuclear e nucleolar, excentricidade nuclear e cromatólise (FIGURA 3B e 3C)^{158,159}.

A cromatólise é a alteração mais estudada, uma vez que é a primeira a ocorrer, após a lesão. Ela corresponde a um processo responsável por modificar o funcionamento da maquinaria de síntese de proteínas nos neurônios em resposta à lesão. Esse processo é caracterizado pela dissolução dos corpúsculos de Nissl, ou seja, ruptura do retículo endoplasmático rugoso (RER), frequentemente, acompanhado pela desmontagem dos polirribossomos em monorribossomos¹⁶⁰.

Estudos têm destacado que os fatores responsáveis por desencadear o estresse

no RER no corpo neuronal podem ocorrer por meio das ribonucleases ativas (enzimas que degradam RNAs); pelo aumento nos níveis de Ca^{2+} intracelular e/ou pela estimulação do receptor N-metil D-aspartato (NMDA) por glutamato¹⁶¹⁻¹⁶³. O distúrbio na homeostase do RER pode resultar na ativação de vias de sinalização pró-apoptótica, mediada pela Proteína Homóloga C/EBP (CHOP); ou de sobrevivência, mediada pela Proteína X Box (XBP)-1¹⁶⁴⁻¹⁶⁸.

Fatores como gravidade da lesão, proximidade da lesão ao corpo neuronal, incapacidade de remoção dos detritos pelas células fagocíticas, comprometimento no fornecimento retrógrado de neurotrofinas pelos órgãos-alvo e/ou pelas células locais podem determinar respostas apoptóticas mais significativas no neurônio^{169,170}. Nesse contexto, tem sido sugerido que, quanto maior for o estímulo para regeneração, maior será a capacidade de reestabelecimento da homeostase do RER e conseqüentemente, menor será a resposta das vias pró-apoptóticas^{161,162,171}.

6. Alterações das células da glia no DRG e na medula espinhal, em resposta à lesão do nervo

Como consequência das alterações morfológicas no corpo neuronal, têm sido observadas uma redução no número de sinapses e uma rápida resposta das células gliais do DRG e da medula espinhal (FIGURA 5). Essas alterações levam ao isolamento dos neurônios não funcionais lesados com o resto do circuito neural⁴⁹.

Como forma de reestabelecer a homeostase nos DRGs, os corpos dos neurônios sensoriais e as células Satélites (cSats) aumentam a comunicação entre si. Esse processo pode ser mediado por NO, ATP ou, até mesmo, por fluxos bidirecionais de Ca^{2+} envolvendo as junções gap¹⁷². O aumento de Ca^{2+} , no corpo neuronal, ativa a NOS para produzir NO que difunde do corpo neuronal até as cSats circundantes, tornando-as reativas. As cSats, quando reativas, proliferam; aumentam a expressão de GFAP, do

receptor p75 e das junções gap (entre cSat-cSat e cSat-Corpo Neuronal); aumentam a síntese do Fator de Crescimento do Nervo (NGF) e Neurotrofina (NT)-3 e diminuem a expressão de canais de potássio¹⁷³⁻¹⁷⁵.

Na medula espinhal, os neurônios motores produzem e liberam calpaínas que ativam a micróglia. Essa ativação resulta em proliferação; alteração morfológica, caracterizada pelo aspecto amebóide, devido ao encurtamento de seus prolongamentos; e aumento na produção de IL-6^{176,177}. Além da micróglia, os astrócitos também se tornam reativos em resposta à lesão, a partir do aumento na expressão de GFAP. A ativação dos astrócitos favorece o aumento da formação dos processos astrocíticos ao redor do corpo neuronal e a expressão de STAT3, os quais são fundamentais para manutenção da integridade neuronal¹⁷⁸.

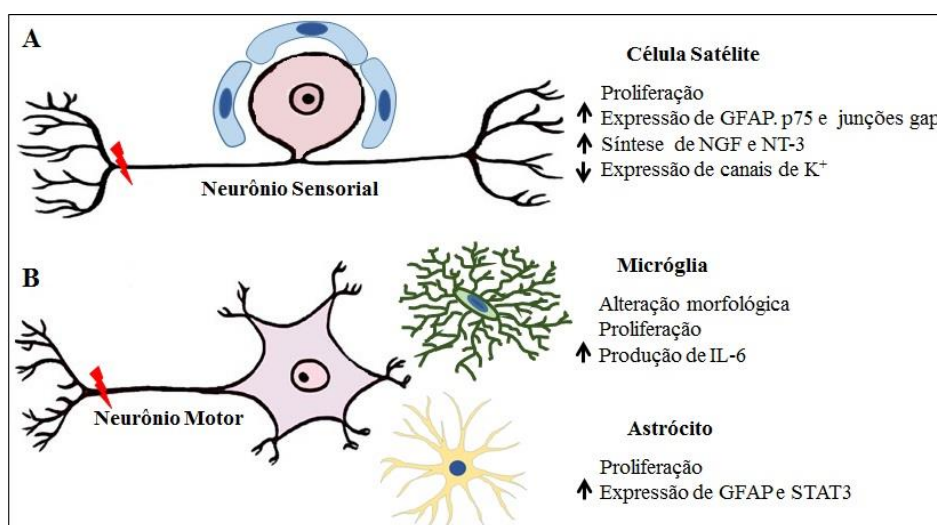


FIGURA 5 – Representação ilustrativa das células gliais do Gânglio da Raiz Dorsal (DRG) e da medula espinhal em decorrência da lesão do nervo. A – Comunicação entre o corpo do neurônio sensorial e as células Satélites (azul). B – Comunicação entre o corpo do neurônio motor e a micróglia (verde) e o astrócito (amarelo). Abreviações: Proteína Ácida Fibrilar da Glia (GFAP), Fator de Crescimento do Nervo (NGF), Neurotrofina (NT)-3, Potássio (K⁺), Interleucina (IL)-6 e Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição (STAT) 3. Fonte: Ilustração feita pela colaboradora Ana Elisa Silva Pauli e os autores com base nas referências 47,172-178.

7. Dor neuropática

A dor neuropática é uma dor crônica causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial. Ela é resultante da diminuição na expressão dos canais de K⁺ nos neurônios e do aumento da expressão de mediadores inflamatórios, como IL-1 β , TNF- α e IL-6 produzidos pelos macrófagos, células de Schwann, cSats, fibroblastos e micróglia. Esses fatores somados causam hiperexcitabilidade neuronal que leva a um quadro de alodinia e hiperalgesia^{176,179-184}.

4. Conclusão

Este trabalho reuniu informações acerca dos aspectos histopatológicos relacionados à lesão do nervo periférico, com ênfase nos componentes do SNS. Em resposta à gravidade da lesão, diferentes vias de sinalização são ativadas

no citoplasma neuronal que podem culminar na sobrevivência ou morte do neurônio. A definição dessas vias não depende apenas do neurônio, mas também das respostas das células não neuronais.

É importante ressaltar que nos casos mais críticos, quando se observa a separação dos segmentos proximal e distal do axônio, a presença do infiltrado inflamatório é essencial para formar a ponte celular e induzir a Degeneração Walleriana. Adicionalmente, os mediadores inflamatórios produzidos por diversas células no microambiente podem, além de contribuir para o aumento da inflamação, induzir a dor neuropática.

Posto isso, a descrição de todo o processo celular e molecular envolvido na lesão do nervo periférico revisado neste trabalho explica, em parte, de forma temporal, o processo patológico se instalando em diferentes locais do nervo lesionado. Além

disso, esse estudo descritivo pode auxiliar no entendimento das alterações funcionais que ocorrem em decorrência da lesão.

5. Declaração de conflito de interesses

Os autores do artigo declaram que não houve nenhum conflito de interesse que pudesse influenciar no desenvolvimento do trabalho.

6. Agradecimentos

Agradecemos a colaboração de Ana Elisa Silva Pauli pela produção das ilustrações apresentadas nesse trabalho.

7. Referências

1. OPAS, Brasil. Traumas matam mais que as três grandes endemias: malária, tuberculose e AIDS. Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde. [S.d.]. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=2989:traumas-matam-mais-que-as-tres-grandes-endemias-malaria-tuberculose-e-aids&Itemid=839>. Acesso em: 10 dez. 2020.
2. BRULL, R.; MCCARTNEY, C. J. L.; CHAN, V. W. S.; EL-BEHEIRY, H. Neurological complications after regional anesthesia: Contemporary estimates of risk. *Anesthesia and Analgesia*, v. 104, n. 4, p. 965–974, 2007.
3. SERPELL, J. W.; LEE, J. C.; YEUNG, M. J.; GRODSKI, S.; JOHNSON, W.; BAILEY, M. Differential recurrent laryngeal nerve palsy rates after thyroidectomy. *Surgery*, v. 156, n. 5, p. 1157–1166, 2014.
4. ALROWAILI, M. Transient superficial peroneal nerve palsy after anterior cruciate ligament reconstruction. *Clinics and Practice*, v. 6, n. 2, p. 40–41 2016.
5. BALL, C. M. Neurologic complications of shoulder joint replacement. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, v. 26, n. 12, p. 2125–2132, 2017.
6. KOUYOUMDJIAN, J. A.; GRAÇA, C. R.; FERREIRA, V. F. M. Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 1124 cases. *Neurology India*, v. 65, n. 3, p. 551–555, 2017.
7. ABEL, N. A.; JANUSZEWSKI, J.; VIVAS, A. C.; URIBE, J. S. Femoral nerve and lumbar plexus injury after minimally invasive lateral retroperitoneal transpsoas approach: electrodiagnostic prognostic indicators and a roadmap to recovery. *Neurosurgical Review*, v. 41, n. 2, p. 457–464, 2018.

8. KERN, M. J.; MURRAY, R. S.; SHERMAN, T. I.; POSTMA, W. F. Incidence of nerve injury after hip arthroscopy. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, v. 26, n. 21, p. 773–778, 2018.
9. HEWSON, D. W.; BEDFORTH, N. M.; HARDMAN, J. G. Peripheral nerve injury arising in anaesthesia practice. *Anaesthesia*, v. 73, n. Suppl 1, p. 51–60, 2018.
10. VAQUERO-PICADO, A.; GONZÁLEZ-MORÁN, G.; MORALEDA, L. Management of supracondylar fractures of the humerus in children. *EFORT Open Reviews*, v. 3, n. 10, p. 526–540, 2018.
11. LOLIS, A. M.; FALSONE, S.; BERIC, A. *Handbook of Clinical Neurology: Sports Neurology*. Amsterdam: Elsevier B.V., 2018.
12. ZUCKERMAN, S. L.; KERR, Z. Y.; PIERPOINT, L.; KIRBY, P.; THAN, K. D.; WILSON, T. J. An 11-year analysis of peripheral nerve injuries in high school sports. *Physician and Sportsmedicine*, v. 47, n. 2, p. 167–173, 2019.
13. GUTKOWSKA, O.; MARTYNKIEWICZ, J.; URBAN, M.; GOSK, J. Brachial plexus injury after shoulder dislocation: a literature review. *Neurosurgical Review*, v. 43, n. 2, p. 407–423, 2020.
14. ROBINSON, L. R. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle and Nerve*, v. 23, n. 6, p. 863–873, 2000.
15. MENORCA, R. M. G.; FUSSELL, T. S.; ELFAR, J. C. Nerve physiology. Mechanisms of injury and recovery. *Hand Clinics*, v. 29, n. 3, p. 317–330, 2013.
16. CUELLO, C. M. C.; DE JESUS, O. Neurapraxia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809336/>>. Acesso em: 20 dez. 2020.
17. BISO, G. M. N. R.; MUNAKOMI, S. Neuroanatomy, Neurapraxia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491678/>>. Acesso em: 20 dez. 2020.
18. HUCKHAGEL, T.; NÜCHTERN, J.; REGELSBERGER, J.; GELDERBLOM, M.; LEFERING, R.; TRAUMAREGISTER DGU®. Nerve trauma of the lower extremity: evaluation of 60,422 leg injured patients from the TraumaRegister DGU® between 2002 and 2015. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, v. 26, n. 40, p. 1–8, 2018.
19. HUCKHAGEL, T.; NÜCHTERN, J.; REGELSBERGER, J.; LEFERING, R.;

- TRAUMAREGISTER DGU®. Nerve injury in severe trauma with upper extremity involvement: evaluation of 49,382 patients from the TraumaRegister DGU® between 2002 and 2015. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, v. 26, n. 76, p. 1–8, 2018.
20. MICLESCU, A.; STRAATMANN, A.; GKATZIANI, P.; BUTLER, S.; KARLSTEN, R.; GORDH, T. Chronic neuropathic pain after traumatic peripheral nerve injuries in the upper extremity: prevalence, demographic and surgical determinants, impact on health and on pain medication. *Scandinavian Journal of Pain*, v. 20, n. 1, p. 95–108, 2019.
21. TAPP, M.; WENZINGER, E.; TARABISHY, S.; RICCI, J.; HERRERA, F. A. The epidemiology of upper extremity nerve injuries and associated cost in the us emergency departments. *Annals of plastic surgery*, v. 83, n. 6, p. 676–680, 2019.
22. BERGMEISTER, K. D.; GROßE-HARTLAGE, L.; DAESCHLER, S. C.; RHODIUS, P.; BÖCKER, A.; BEYERSDORFF, M. *et al.* Acute and long-term costs of 268 peripheral nerve injuries in the upper extremity. *PLoS ONE*, v. 15, n. 4, p. 1–12, 2020.
23. ESER, F.; AKTEKIN, L. A.; BODUR, H.; ATAN, C. Etiological factors of traumatic peripheral nerve injuries. *Neurology India*, v. 57, n. 4, p. 434–437, 2009.
24. LAD, S. P.; NATHAN, J. K.; SCHUBERT, R. D.; BOAKYE, M. Trends in median, ulnar, radial, and brachiolexus nerve injuries in the United States. *Neurosurgery*, v. 66, n. 5, p. 953–960, 2010.
25. RIVERA, J. C.; GLEBUS, G. P.; CHO, M. S. Disability following combat-sustained nerve injury of the upper limb. *Bone and Joint Journal*, v. 96 B, n. 2, p. 254–258, 2014.
26. HUNDEPOOL, C. A.; ULTEE, J.; NIJHUIS, T. H. J.; HOUP, P.; RESEARCH GROUP 'ZERO'; HOVIUS, S. E. R. Prognostic factors for outcome after median, ulnar, and combined median-ulnar nerve injuries: a prospective study. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, v. 68, n. 1, p. 1–8, 2015.
27. DAHLIN, L. B.; WIBERG, M. Nerve injuries of the upper extremity and hand. *EFORT Open Reviews*, v. 2, n. 5, p. 158–170, 2017.
28. KOUYOUMDJIAN, J. A. Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 456 cases. *Muscle and Nerve*, v. 34, n. 6, p. 785–788, 2006.

29. BEKELIS, K.; MISSIOS, S.; SPINNER, R. J. Falls and peripheral nerve injuries: an age-dependent relationship. *Journal of Neurosurgery*, v.123, n. 5, p. 1223-1229, 2015.
30. TAYLOR, K. S.; ANASTAKIS, D. J.; DAVIS, K. D. Chronic pain and sensorimotor deficits following peripheral nerve injury. *Pain*, v. 151, n. 3, p. 582–591, 2010.
31. GIERTHMÜHLEN, J.; MAIER, C.; BARON, R.; TÖLLE, T.; TREEDE, R.; BIRBAUMER, N. *et al.* Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain*, v. 153, n. 4, p. 765–774, 2012.
32. GOSWAMI, R.; ANASTAKIS, D. J.; KATZ, J.; DAVIS, K. D. A longitudinal study of pain, personality, and brain plasticity following peripheral nerve injury. *Pain*, v. 157, n. 3, p. 729-739, 2016.
33. OSBORNE, N. R.; ANASTAKIS, D. J.; DAVIS, K. D. Peripheral nerve injuries, pain, and neuroplasticity. *Journal of Hand Therapy*, v. 31, n. 2, p. 184–194, 2018.
34. PÉREZ, C.; NAVARRO, A.; SALDAÑA, M. T.; WILSON, K.; REJAS, J. Modeling the predictive value of pain intensity on costs and resources utilization in patients with peripheral neuropathic pain. *Clinical Journal of Pain*, v. 31, n. 3, p. 273–279, 2015.
35. SHETTY, T.; NGUYEN, J. T.; SASAKI, M.; WU, A.; BOGNER, E.; BURGE, A. *et al.* Risk factors for acute nerve injury after total knee arthroplasty. *Muscle and Nerve*, v. 57, n. 6, p. 946–950, 2018.
36. FREGNAN, F.; MURATORI, L.; SIMÕES, A. R.; GIACOBINI-ROBECCHI, M. G.; RAIMONDO, S. Role of inflammatory cytokines in peripheral nerve injury. *Neural Regeneration Research*, v. 7, n. 29, p. 2259-2266, 2012.
37. TRICAUD, N.; PARK, H. T. Wallerian demyelination: chronicle of a cellular cataclysm. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 74, n. 22, p. 4049-4057, 2017.
38. SEDDON, H. J. A classification of nerve injuries. *British Medical Journal*, v. 2, n. 4260, p. 237-239, 1942.
39. SUNDERLAND, S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, v. 74, n. 4, p. 491-516, 1951.
40. GRINSELL, D.; KEATING, C. P. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *BioMed Research International*, v. 2014, p. 1-13, 2014.
41. DELLON A. L.; MACKINNON, S. E. Basic scientific and clinical applications of peripheral nerve regeneration. *Surgery Annual*, v. 20, p. 59-100, 1988.

42. SHAMASH, S.; REICHERT, F.; ROTSHENKER, S. The cytokine network of wallerian degeneration: tumor necrosis factor- α , interleukin- 1α , and interleukin- 1β . *Journal of Neuroscience*, v. 22, n. 8, p. 3052–3060, 2002.
43. MUELLER, M.; LEONHARD, C.; WACKER, K.; RINGELSTEIN, E. B.; OKABE, M.; HICKEY, W. F. *et al.* Macrophage response to peripheral nerve injury: the quantitative contribution of resident and hematogenous macrophages. *Laboratory Investigation*, v. 83, n. 2, p. 175–185, 2003.
44. CHEEPUDOMWIT, T.; GÜZELSU, E.; ZHOU, C.; GRIFFIN, J. W.; HÖKE, A. Comparison of cytokine expression profile during Wallerian degeneration of myelinated and unmyelinated peripheral axons. *Neuroscience Letters*, v. 430, n. 3, p. 230–235, 2008.
45. ESPOSITO, B.; DE SANTIS, A.; MONTEFORTE, R.; BACCARI, G. C. Mast cells in Wallerian degeneration: morphologic and ultrastructural changes. *Journal of Comparative Neurology*, v. 445, n. 3, p. 199–210, 2002.
46. CATTIN, A. L.; BURDEN, J. J.; VAN EMMENIS, L.; ENVER, T.; RUHRBERG, C.; LLOYD, A. C. Macrophage-induced blood vessels guide schwann cell-mediated regeneration of peripheral nerves. *Cell*, v. 162, n. 5, p. 1127–1139, 2015.
47. LINDBORG, J. A.; MACK, M.; ZIGMOND, R. E. Neutrophils are critical for myelin removal in a peripheral nerve injury model of Wallerian degeneration. *Journal of Neuroscience*, v. 37, n. 43, p. 10285–10277, 2017.
48. BOERBOOM, A.; DION, V.; CHARIOT, A.; FRANZEN, R. Molecular mechanisms involved in Schwann cell plasticity. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 10, n. 38, p. 1–18, 2017.
49. LIU, Y.; WANG, H. Peripheral nerve injury induced changes in the spinal cord and strategies to counteract/enhance the changes to promote nerve regeneration. *Neural Regeneration Research*, v. 15, n. 2, p. 189–198, 2020.
50. MA, M. Role of calpains in the injury-induced dysfunction and degeneration of the mammalian axon. *Neurobiology of Disease*, v. 60, p. 61–79, 2013.
51. VILLEGAS, R.; MARTINEZ, N. W.; LILLO, J.; PIHAN, P.; HERNANDEZ, D.; TWISS, J. L. *et al.* Calcium release from intra-axonal endoplasmic reticulum leads to axon degeneration through

- mitochondrial dysfunction. *Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 21, p. 7179-7189, 2014.
52. ZHANG, J.; MICHEL, U.; LENZ, C.; FRIEDEL, C. C.; KÖSTER, S.; D'HEDOUVILLE, Z. *et al.* Calpain-mediated cleavage of collapsin response mediator protein-2 drives acute axonal degeneration. *Scientific Reports*, v. 6, n. 1, p. 1-15, 2016.
53. ZHANG, J.; KOCH, J. C. Collapsin response mediator protein-2 plays a major protective role in acute axonal degeneration. *Neural Regeneration Research*, v. 12, n. 5, p. 692-695, 2017.
54. MÅRTENSSON, C. U.; DOAN, K. N.; BECKER, T. Effects of lipids on mitochondrial functions. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*, v. 1862, n. 1, p. 102-113, 2017.
55. PERSSON, A.; KIM, I.; ZHAO, P.; ESTACION, M.; BLACK, J. A.; WAXMAN, S. G. Sodium channels contribute to degeneration of dorsal root ganglion neurites induced by mitochondrial dysfunction in an in vitro model of axonal injury. *Journal of Neuroscience*, v. 33, n. 49, p. 19250-19261, 2013.
56. MISHRA, B.; CARSON, R.; HUME, R. I.; COLLINS, C. A. Sodium and potassium currents influence Wallerian degeneration of injured *drosophila* Axons. *Journal of Neuroscience*, v. 33, n. 48, p. 18728-18739, 2013.
57. SUMMERS, D. W.; DIANTONIO, A.; MILBRANDT, J. Mitochondrial dysfunction induces sarm1-dependent cell death in sensory neurons. *Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 28, p. 9338-9350, 2014.
58. BOIVIN, A.; PINEAU, I.; BARRETTE, B.; FILALI, M.; VALLIÈRES, N.; RIVEST, S. *et al.* Toll-Like receptor signaling is critical for wallerian degeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 46, p. 12565-12576, 2007.
59. WOODHOO, A.; ALONSO, M. B. D.; DROGGITI, A.; TURMAINE, M.; D'ANTONIO, M.; PARKINSON, D. B. *et al.* Notch controls embryonic Schwann cell differentiation, postnatal myelination and adult plasticity. *Nature Neuroscience*, v. 12, n. 7, p. 839-847, 2009.
60. SYED, N.; REDDY, K.; YANG, D. P.; TAVEGGIA, C.; SALZER, J. L.; MAUREL, P. *et al.* Soluble neuregulin-1 has bifunctional, concentration-dependent effects on Schwann cell myelination. *Journal of Neuroscience*, v. 30, n. 17, p. 6122-6131, 2010.

61. DUREGOTTI, E.; NEGRO, S.; SCORZETO, M.; ZORNETTA, I.; DICKINSON, B. C.; CHANG, C. J. *et al.* Mitochondrial alarmins released by degenerating motor axon terminals activate perisynaptic Schwann cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 112, n. 5, p. E497–E505, 2015.
62. NEGRO, S.; BERGAMIN, E.; RODELLA, U.; DUREGOTTI, E.; SCORZETO, M.; JALINK, K. *et al.* ATP released by injured neurons activates Schwann cells. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 10, n. 134, p. 1–8, 2016.
63. NEGRO, S.; STAZI, M.; MARCHIORETTO, M.; TEBALDI, T.; RODELLA, U.; DUREGOTTI, E. *et al.* Hydrogen peroxide is a neuronal alarmin that triggers specific RNAs, local translation of Annexin A2, and cytoskeletal remodeling in Schwann cells. *RNA*, v. 24, n. 7, p. 915–925, 2018.
64. PARKINSON, D. B.; BHASKARAN, A.; ARTHUR-FARRAJ, P.; NOON, L. A.; WOODHOO, A.; LLOYD, A. C. *et al.* c-Jun is a negative regulator of myelination. *Journal of Cell Biology*, v. 181, n. 4, p. 625–637, 2008.
65. CERVELLINI, I.; GALINO, J.; ZHU, N.; ALLEN, S.; BIRCHMEIER, C.; BENNETT, D. L. Sustained MAPK/ERK activation in adult Schwann cells impairs nerve repair. *Journal of Neuroscience*, v. 38, n. 3, p. 679–690, 2018.
66. JESSEN, K. R.; MIRSKY, R. Negative regulation of myelination: relevance for development, injury, and demyelinating disease. *Glia*, v. 56, n. 14, p. 1552–1565, 2008.
67. DODDRELL, R. D. S.; DUN, X.; MOATE, R. M.; JESSEN, K. R.; MIRSKY, R.; PARKINSON, D. B. Regulation of Schwann cell differentiation and proliferation by the Pax-3 transcription factor. *Glia*, v. 60, n. 9, p. 1269–1278, 2012.
68. GOMEZ-SANCHEZ, J. A.; CARTY, L.; IRUARRIZAGA-LEJARRETA, M.; PALOMO-IRIGOYEN, M.; VARELA-REY, M.; GRIFFITH, M. *et al.* Schwann cell autophagy, myelinophagy, initiates myelin clearance from injured nerves. *Journal of Cell Biology*, v. 210, n. 1, p. 153–168, 2015.
69. LUTZ, A. B.; CHUNG, W.; SLOAN, S. A.; CARSON, G. A.; ZHOU, L.; LOVELETT, E.; *et al.* Schwann cells use TAM receptor-mediated phagocytosis in addition to autophagy to clear myelin in a mouse model of nerve injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 114, n. 38, p. E8072–E8080, 2017.

70. JESSEN, K. R.; MIRSKY, R. The success and failure of the Schwann cell response to nerve injury. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 13, n.33, p. 1–14, 2019.
71. LI, R.; LI, D.; WU, C.; YE, L.; WU, Y.; YUAN, Y. *et al.* Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration. *Theranostics*, v. 10, n. 4, p. 1649–1677, 2020.
72. GOMEZ-SANCHEZ, J. A.; PILCH, K. S.; LANS, M. V.; FAZAL, S. V.; BENITO, C.; WAGSTAFF, L. J. *et al.* After nerve injury, lineage tracing shows that myelin and Remak Schwann cells elongate extensively and branch to form repair Schwann cells, which shorten radically on remyelination. *Journal of Neuroscience*, v. 37, n. 37, p. 9086–9099, 2017.
73. NAPOLI, I.; NOON, L. A.; RIBEIRO, S.; KERALI, A. P.; PARRINELLO, S.; ROSENBERG, L. H. *et al.* A central role for the erk-signaling pathway in controlling Schwann cell plasticity and peripheral nerve regeneration in vivo. *Neuron*, v. 73, n. 4, p. 729–742, 2012.
74. JESSEN, K. R.; MIRSKY, R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *Journal of Physiology*, v. 594, n. 13, p. 3521–3531, 2016.
75. SASAKI, Y.; HACKETT, A. R.; KIM, S.; STRICKLAND, A.; MILBRANDT, J. Dysregulation of NAD⁺ metabolism induces a Schwann cell dedifferentiation program. *Journal of Neuroscience*, v. 38, n. 29, p. 6546–6562, 2018.
76. TASKINEN, H. S.; RÖYTTÄ, M. The dynamics of macrophage recruitment after nerve transection. *Acta Neuropathologica*, v. 93, n. 3, p. 252–259, 1997.
77. LIEFNER, M.; SIEBERT, H.; SACHSE, T.; MICHEL, U.; KOLLIAS, G.; BRÜCK, W. The role of TNF- α during Wallerian degeneration. *Journal of Neuroimmunology*, v. 108, n. 1–2, p. 147–152, 2000.
78. TOFARIS, G. K.; PATTERSON, P. H.; JESSEN, K. R.; MIRSKY, R. Denervated Schwann cells attract macrophages by secretion of leukemia inhibitory factor (LIF) and monocyte chemoattractant protein-1 in a process regulated by interleukin-6 and LIF. *Journal of Neuroscience*, v. 22, n. 15, p. 6696–6703, 2002.
79. PERRIN, F. E.; LACROIX, S.; AVILÉS-TRIGUEROS, M.; DAVID, S. Involvement of monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-

- 1α and interleukin- 1β Wallerian degeneration. *Brain*, v. 128, n. 4, p. 854–866, 2005.
80. DUBOVÝ, P. Wallerian degeneration and peripheral nerve conditions for both axonal regeneration and neuropathic pain induction. *Annals of Anatomy*, v. 193, n. 4, p. 267–275, 2011.
81. SAADA, A.; DUNAEVSKY-HUTT, A.; AAMAR, A.; REICHERT, F.; ROTSHENKER, S. Fibroblasts that reside in mouse and frog injured peripheral nerves produce apolipoproteins. *Journal of Neurochemistry*, v. 64, n. 5, p. 1996–2003, 1995.
82. REICHERT, F.; ROTSHENKER, S. Deficient activation of microglia during optic nerve degeneration. *Journal of Neuroimmunology*, v. 70, n. 2, p. 153–161, 1996.
83. DESHMANE, S. L.; KREMLEV, S.; AMINI, S.; SAWAYA, B. E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, v. 29, n. 6, p. 313–325, 2009.
84. CHEN, G. Y.; NUÑEZ, G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nature Reviews Immunology*, v. 10, n. 12, p. 826–837, 2010.
85. RIDER, P.; CARMİ, Y.; GUTTMAN, O.; BRAİMAN, A.; COHEN, I.; VORONOV, E. et al. IL- 1α and IL- 1β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *Journal of Immunology*, v. 187, n. 9, p. 4835–4843, 2011.
86. NADEAU, S.; FILALI, M.; ZHANG, J.; KERR, B. J.; RIVEST, S.; SOULET, D. et al. Functional recovery after peripheral nerve injury is dependent on the pro-inflammatory cytokines IL- 1β and TNF: implications for neuropathic pain. *Journal of Neuroscience*, v. 31, n. 35, p. 12533–12542, 2011.
87. LÄMMERMANN, T.; AFONSO, P. V.; ANGERMANN, B. R.; WANG, J. M.; KASTENMÜLLER, W.; PARENT, C. A. et al. Neutrophil swarms require LTB 4 and integrins at sites of cell death in vivo. *Nature*, v. 498, n. 7454, p. 371–375, 2013.
88. AVELLINO, A. M.; DAILEY, A. T.; HARLAN, J. M.; SHARAR, S. R.; WINN, R. K.; MCNUTT, L. D. et al. Blocking of up-regulated ICAM-1 does not prevent macrophage infiltration during Wallerian degeneration of peripheral nerve. *Experimental Neurology*, v. 187, n. 2, p. 430–444, 2004.
89. LIOU, J.; LEE, C.; LIN, Y.; CHEN, C.; LIAO, C.; LEE, H. et al. P-selectin is required

- for neutrophils and macrophage infiltration into injured site and contributes to generation of behavioral hypersensitivity following peripheral nerve injury in mice. *Pain*, v. 154, n. 10, p. 2150–2159, 2013.
90. RELJA, B.; LAND, W. G. Damage-associated molecular patterns in trauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, v. 46, n. 4, p. 751–775, 2020.
91. HUGHES, P. M.; WELLS, G. M. A.; PERRY, V. H.; BROWN, M. C.; MILLER, K. M. Comparison of matrix metalloproteinase expression during Wallerian degeneration in the central and peripheral nervous systems. *Neuroscience*, v. 113, n. 2, p. 273–287, 2002.
92. LIM, T. K.Y.; SHI, X. Q.; JOHNSON, J. M.; RONE, M. B.; ANTEL, J. P.; DAVID, S. *et al.* Peripheral nerve injury induces persistent vascular dysfunction and endoneurial hypoxia, contributing to the genesis of neuropathic pain. *Journal of Neuroscience*, v. 35, n. 8, p. 3346–3359, 2015.
93. ILKHANIZADEH, B.; ZAREI, L.; FARHAD, N.; BAHRAMI-BUKANI, M.; MOHAMMADI, R. Mast cells improve functional recovery of transected peripheral nerve: a novel preliminary study. *Injury*, v. 48, n. 7, p. 1480–1485, 2017.
94. SOEHNLEIN, O.; KAI-LARSEN, Y.; FRITHIOF, R.; SORENSEN, O. E.; KENNE, E.; SCHARFFETTER-KOCHANNEK, K. *et al.* Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1-3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages. *Journal of Clinical Investigation*, v. 118, n. 10, p. 3491–3502, 2008.
95. SOEHNLEIN, O.; WEBER, C.; LINDBOM, L. Neutrophil granule proteins tune monocytic cell function. *Trends in Immunology*, v. 30, n. 11, p. 538–546, 2009.
96. DALLI, J.; MONTERO-MELENDZ, T.; NORLING, L. V.; YIN, X.; HINDS, C.; HASKARD, D. *et al.* Heterogeneity in neutrophil microparticles reveals distinct proteome and functional properties. *Molecular and Cellular Proteomics*, v. 12, n. 8, p. 2205–2219, 2013.
97. WILGUS, T. A.; ROY, S.; MCDANIEL, J. C. Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions. *Advances in Wound Care*, v. 2, n. 7, p. 379–388, 2013.
98. FANTIN, A.; VIEIRA, J. M.; GESTRI, G.; DENTI, L.; SCHWARZ, Q.; PRYKHOZHIIJ, S. *et al.* Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated

- endothelial tip cell induction. *Blood*, v. 116, n. 5, p. 829–840, 2010.
99. FERRANTE, C. J.; LEIBOVICH, S. J. Regulation of macrophage polarization and wound healing. *Advances in Wound Care*, v. 1, n. 1, p. 10–16, 2012.
100. CATTIN, A.; BURDEN, J. J.; VAN EMMENIS, L.; MACKENZIE, F. E.; HOVING, J. J. A.; CALAVIA, N. G. *et al.* Macrophage-induced blood vessels guide schwann cell-mediated regeneration of peripheral nerves. *Cell*, v. 162, n. 5, p. 1127–1139, 2015.
101. CHARO, I. F.; RANSOHOFF, R. M. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *New England Journal of Medicine*, v. 354, n. 6, p. 610–621, 2006.
102. MURRAY, P. J.; ALLEN, J. E.; BISWAS, S. K.; FISHER, E. A.; GILROY, D. W.; GOERDT, S. *et al.* Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, v. 41, n. 1, p. 14–20, 2014.
103. CHEN, P.; CESCO, M.; ZUCCOLOTTO, G.; NOBBIO, L.; COLOMBELLI, C.; FILAFERRO, M. *et al.* Collagen VI regulates peripheral nerve regeneration by modulating macrophage recruitment and polarization. *Acta Neuropathologica*, v. 129, n. 1, p. 97–113, 2015.
104. ZHAO, Y.; WANG, Y.; GONG, J.; YANG, L.; NIU, C.; NI, X. *et al.* Chitosan degradation products facilitate peripheral nerve regeneration by improving macrophage-constructed microenvironments. *Biomaterials*, v. 134, p. 64–77, 2017.
105. SIEBERT, H.; DIPPEL, N.; MÄDER, M.; WEBER, F.; BRÜCK, W. Matrix metalloproteinase expression and inhibition after sciatic nerve axotomy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 60, n. 1, p. 85–93, 2001.
106. SHUBAYEV, V. I.; MYERS, R. R. Endoneurial remodeling by TNF α and TNF α -releasing proteases. A spatial and temporal co-localization study in painful neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, v. 7, n. 1, p. 28–36, 2002.
107. PLATT, C. I.; KREKOSKI, C. A.; WARD, R. V.; EDWARDS, D. R.; GAVRILOVIC, J. Extracellular matrix and matrix metalloproteinases in sciatic nerve. *Journal of Neuroscience Research*, v. 74, n. 3, p. 417–429, 2003.
108. CHATTOPADHYAY, S.; MYERS, R. R.; JANES, J.; SHUBAYEV, V. Cytokine regulation of MMP-9 in peripheral glia: implications for pathological processes and pain in injured nerve.

- Brain, Behavior, and Immunity, v. 21, n. 5, p. 561-568, 2007.
109. MUELLER, C. K.; SCHULTZEMOSGAU, S. Histomorphometric analysis of the phenotypical differentiation of recruited macrophages following subcutaneous implantation of an allogeneous acellular dermal matrix. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 40, n. 4, p. 401-407, 2011.
110. GENSEL, J. C.; ZHANG, B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury. *Brain Research*, v. 1619, p. 1-11, 2015.
111. BARDI, G. T.; SMITH, M. A.; HOOD, J. L. Melanoma exosomes promote mixed M1 and M2 macrophage polarization. *Cytokine*, v. 105, p. 63-72, 2018.
112. LIU, P.; PENG, J.; HAN, G.; DING, X.; WEI, S.; GAO, G. *et al.* Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair. *Neural Regeneration Research*, v. 14, n. 8, p. 1335-1342, 2019.
113. CATTIN, A.; LLOYD, A. C. ScienceDirect the multicellular complexity of peripheral nerve regeneration. *Current Opinion in Neurobiology*, v. 39, p. 38-46, 2016.
114. WERNERSSON, S.; PEJLER, G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nature Reviews Immunology*, v. 14, n. 7, p. 478-494, 2014.
115. GANFORNINA, M. D.; DO CARMO, S.; MARTÍNEZ, E.; TOLIVIA, J.; NAVARRO, A.; RASSART, E. *et al.* ApoD, a glia-derived apolipoprotein, is required for peripheral nerve functional integrity and a timely response to injury. *Glia*, v. 58, n. 11, p. 1320-1334, 2010.
116. GORDON, T. The physiology of neural injury and regeneration: the role of neurotrophic factors. *Journal of Communication Disorders*, v. 43, n. 4, p. 265-273, 2010.
117. FONTANA, X.; HRISTOVA, M.; DA COSTA, C.; PATODIA, S.; THEI, L.; MAKWANA, M. *et al.* C-Jun in Schwann cells promotes axonal regeneration and motoneuron survival via paracrine signaling. *Journal of Cell Biology*, v. 198, n. 1, p. 127-141, 2012.
118. BRUSHART, T. M.; ASPALTER, M.; GRIFFIN, J. W.; REDETT, R.; HAMEED, H.; ZHOU, C., *et al.* Schwann cell phenotype is regulated by axon modality and central-peripheral location, and persists in vitro. *Experimental Neurology*, v. 247, p. 272-281, 2013.

119. WOOD, M. D.; MACKINNON, S. E. Pathways regulating modality-specific axonal regeneration in peripheral nerve. *Experimental Neurology*, v. 265, p. 171–175, 2015.
120. SUBANG, M. C.; RICHARDSON, P. M. Influence of injury and cytokines on synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA in peripheral nervous tissue. *European Journal of Neuroscience*, v. 13, n. 3, p. 521–528, 2001.
121. OMURA, T.; OMURA, K.; SANO, M.; SAWADA, T.; HASEGAWA, T.; NAGANO, A. Spatiotemporal quantification of recruit and resident macrophages after crush nerve injury utilizing immunohistochemistry. *Brain Research*, v. 1057, n. 1–2, p. 29–36, 2005.
122. BROWN, B. N.; RATNER, B. D.; GOODMAN, S. B.; AMAR, S.; BADYLAK, S. F. Macrophage polarization: an opportunity for improved outcomes in biomaterials and regenerative medicine. *Biomaterials*, v. 33, n. 15, p. 3792–3802, 2012.
123. HUYNH, M. L. N.; FADOK, V. A.; HENSON, P. M. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF- β 1 secretion and the resolution of inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, v. 109, n. 1, p. 41–50, 2002.
124. RIBEIRO-GOMES, F. L.; OTERO, A. C.; GOMES, N. A.; MONIZ-DE-SOUZA, M. C. A.; CYSNE-FINKELSTEIN, L.; ARNHOLDT, A. C. *et al.* Macrophage interactions with neutrophils regulate leishmania major infection. *The Journal of Immunology*, v. 172, n. 7, p. 4454–4462, 2004.
125. JOHANN, A. M.; BARRA, V.; KUHN, A.; WEIGERT, A.; VON KNETHEN, A.; BRÜNE, B. Apoptotic cells induce arginase II in macrophages, thereby attenuating NO production. *The FASEB Journal*, v. 21, n. 11, p. 2704–2712, 2007.
126. SIERRA-FILARDI, E.; VEGA, M. A.; SÁNCHEZ-MATEOS, P.; CORBÍ, A. L.; PUIG-KRÖGER, A. Heme Oxygenase-1 expression in M-CSF-polarized M2 macrophages contributes to LPS-induced IL-10 release. *Immunobiology*, v. 215, n. 9–10, p. 788–795, 2010.
127. MIETTO, B. S.; KRONER, A.; GIROLAMI, E. I.; SANTOS-NOGUEIRA, E.; ZHANG, J.; DAVID, S. Role of IL-10 in resolution of inflammation and functional recovery after peripheral nerve injury. *Journal of Neuroscience*, v. 35, n. 50, p. 16431–16442, 2015.
128. KIGUCHI, N.; KOBAYASHI, Y.; SAIKA, F.; SAKAGUCHI, H.; MAEDA, T.;

- KISHIOKA, S. Peripheral interleukin-4 ameliorates inflammatory macrophage-dependent neuropathic pain. *Pain*, v. 156, n. 4, p. 684–693, 2015.
129. KIGUCHI, N.; SAKAGUCHI, H.; KADOWAKI, Y.; SAIKA, F.; FUKAZAWA, Y.; MATSUZAKI, S. *et al.* Peripheral administration of interleukin-13 reverses inflammatory macrophage and tactile allodynia in mice with partial sciatic nerve ligation. *Journal of Pharmacological Sciences*, v. 133, n. 1, p. 53–56, 2017.
130. LV, D.; ZHOU, L.; ZHENG, X.; HU, Y. Sustained release of collagen VI potentiates sciatic nerve regeneration by modulating macrophage phenotype. *Journal of pharmacological sciences*, v. 133, n. 1, p. 53-56, 2017.
131. HESSE, M.; MODOLELL, M.; LA FLAMME, A. C.; SCHITO, M.; FUENTES, J. M.; CHEEVER, A. W. *et al.* Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type 1/type 2 cytokines in vivo: granulomatous pathology is shaped by the pattern of l-arginine metabolism. *The Journal of Immunology*, v. 167, n. 11, p. 6533–6544, 2001.
132. MANTOVANI, A.; SICA, A.; SOZZANI, S.; ALLAVENA, P.; VECCHI, A.; LOCATI, M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in Immunology*, v. 25, n. 12, p. 677–686, 2004.
133. EDWARDS, J. P.; ZHANG, X.; FRAUWIRTH, K. A.; MOSSER, D. M. Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations. *Comparative Study*, v. 80, n. 6, p. 1298–1307, 2006.
134. PESCE, J. T.; RAMALINGAM, T. R.; MENTINK-KANE, M. M.; WILSON, M. S.; EL KASMI, K. C.; SMITH, A. M. *et al.* Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis. *PLoS Pathogens*, v. 5, n. 4, p. 1-15, 2009.
135. BRIKEN, V.; MOSSER, D. M. Editorial: switching on arginase in M2 macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 90, n. 5, p. 839–841, 2011.
136. YDENS, E.; CAUWELS, A.; ASSELBERGH, B.; GOETHALS, S.; PEERAER, L.; LORNET, G.; *et al.* Acute injury in the peripheral nervous system triggers an alternative macrophage response. *Journal of Neuroinflammation*, v. 9, n. 176, p. 1–17, 2012.
137. CHEN, P.; PIAO, X.; BONALDO, P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve

- injury. *Acta Neuropathologica*, v. 130, n. 5, p. 605–618, 2015.
138. DAVID, S.; KRONER, A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 12, n. 7, p. 388–399, 2011.
139. NOVAK, M. L.; KOH, T. J. Macrophage phenotypes during tissue repair. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 93, n. 6, p. 875–881, 2013.
140. NOVAK, M. L.; KOH, T. J. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair. *American Journal of Pathology*, v. 183, n. 5, p. 1352–1363, 2013.
141. LOLMEDE, K.; CAMPANA, L.; VEZZOLI, M.; BOSURGI, L.; TONLORENZI, R.; CLEMENTI, E. *et al.* Inflammatory and alternatively activated human macrophages attract vessel-associated stem cells, relying on separate HMGB1- and MMP-9-dependent pathways. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 85, n. 5, p. 779–787, 2009.
142. BROWN, B. N.; LONDONO, R.; TOTTEY, S.; ZHANG, L.; KUKLA, K. A.; WOLF, M. T.; *et al.* Macrophage phenotype as a predictor of constructive remodeling following the implantation of biologically derived surgical mesh materials. *Acta Biomaterialia*, v. 8, n. 3, p. 978–987, 2012.
143. MOKARRAM, N.; MERCHANT, A.; MUKHATYAR, V.; PATEL, G.; BELLAMKONDA, R. V. Effect of modulating macrophage phenotype on peripheral nerve repair. *Biomaterials*, v. 33, n. 34, p. 8793–8801, 2012.
144. GAO, C.; DONG, H.; TAI, L.; GAO, X. Lactoferrin-containing immunocomplexes drive the conversion of human macrophages from M2-into M1-like phenotype. *Frontiers in Immunology*, v. 9, n. 37, p. 1–11, 2018.
145. LEE, N.; NEITZEL, K. L.; DEVLIN, B. K.; MACLENNAN, A. J. STAT3 phosphorylation in injured axons before sensory and motor neuron nuclei: potential role for STAT3 as a retrograde signaling transcription factor. *Journal of Comparative Neurology*, v. 474, n. 4, p. 535–545, 2004.
146. KILINC, D.; GALLO, G.; BARBEE, K. A. Mechanical membrane injury induces axonal beading through localized activation of calpain. *Experimental Neurology*, v. 219, n. 2, p. 553–561, 2009.
147. BEN-YAAKOV, K.; DAGAN, S. Y.; SEGAL-RUDER, Y.; SHALEM, O.; VUPPALANCHI, D.; WILLIS, D. E. *et al.*

- Axonal transcription factors signal retrogradely in lesioned peripheral nerve. *EMBO Journal*, v. 31, n. 6, p. 1350–1363, 2012.
148. ORDAZ, J. D.; WU, W.; XU, X. Optogenetics and its application in neural degeneration and regeneration. *Neural Regeneration Research*, v. 12, n. 8, p. 1197-1209, 2017.
149. POLSTER, B. M.; BASAÑEZ, G.; ETXEBARRIA, A.; HARDWICK, J. M.; NICHOLLS, D. G. Calpain I induces cleavage and release of apoptosis-inducing factor from isolated mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, v. 280, n. 8, p. 6447–6454, 2005.
150. RISHAL, I.; FAINZILBER, M. Axon-soma communication in neuronal injury. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 15, n. 1, p. 32–42, 2014.
151. YING, Z.; MISRA, V.; VERGE, V. M. K. Sensing nerve injury at the axonal ER: activated Luman/CREB3 serves as a novel axonally synthesized retrograde regeneration signal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 111, n. 45, p. 16142–16147, 2014.
152. HU, Y. Axon injury induced endoplasmic reticulum stress and neurodegeneration. *Neural Regeneration Research*, v. 11, n. 10, p. 1557-1559, 2016.
153. COURT, F. A.; HENDRIKS, W. T. J.; MACGILLAVRY, H. D.; ALVAREZ, J.; VAN MINNEN, J. Schwann cell to axon transfer of ribosomes: toward a novel understanding of the role of glia in the nervous system. *Journal of Neuroscience*, v. 28, n. 43, p. 11024–11029, 2008.
154. YOO, S.; VAN NIEKERK, E. A.; MERIANDA, T. T.; TWISS, J. L. Dynamics of axonal mRNA transport and implications for peripheral nerve regeneration. *Experimental Neurology*, v. 223, n. 1, p. 19–27, 2010.
155. SOTELO, J. R.; CANCLINI, L.; KUN, A.; SOTELO-SILVEIRA, J. R.; XU, L.; WALLRABE, H. *et al.* Myosin-dependent cell-to-cell transfer of RNA from schwann cells to axons. *PLoS ONE*, v. 8, n. 4, p.1-13, 2013.
156. SAHOO, P. K.; SMITH, D. S.; PERRONE-BIZZOZERO, N.; TWISS, J. L. Axonal mRNA transport and translation at a glance. *Journal of Cell Science*, v. 131, n. 8, p. 1-8, 2018.
157. CANCLINI, L.; FARIAS, J.; DI PAOLO, A.; SOTELO-SILVEIRA, J. R.; FOLLE, G.; KUN, A. *et al.* Association of microtubules and axonal RNA transferred from myelinating Schwann cells in rat sciatic nerve. *PLoS ONE*, v. 15, n. 5, p. 1–18, 2020.

158. SUN, Z.; WEI, W.; LIU, H.; MA, J.; HU, M.; HUANG, H. Acute response of neurons: an early event of neuronal cell death after facial nerve injury. *World Neurosurgery*, v. 109, p. e252-e257, 2018.
159. ALVAREZ, F. J.; ROTTERMAN, T. M.; AKHTER, E. T.; LANE, A. R.; ENGLISH, A. W.; COPE, T. C. Synaptic plasticity on motoneurons after axotomy: a necessary change in paradigm. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 13, n. 68, p. 1–23, 2020.
160. JOHNSON, I. P.; SEARS, T. A. Target-dependence of sensory neurons: an ultrastructural comparison of axotomised dorsal root ganglion neurons with allowed or denied reinnervation of peripheral targets. *Neuroscience*, v. 228, p. 163–178, 2013.
161. KUCHARZ, K.; KROGH, M.; NG, A. N.; TORESSON, H. NMDA receptor stimulation induces reversible fission of the neuronal endoplasmic reticulum. *PLoS ONE*, v. 4, n. 4, p. 1–15, 2009.
162. KUCHARZ, K.; WIELOCH, T.; TORESSON, H. Fission and fusion of the neuronal endoplasmic reticulum. *Translational Stroke Research*, v. 4, n. 6, p. 652–662, 2013.
163. MOON, L. D. F. Chromatolysis: do injured axons regenerate poorly when ribonucleases attack rough endoplasmic reticulum, ribosomes and RNA? *Developmental Neurobiology*, v. 78, n. 10, p. 1011–1024, 2018.
164. PUTHALAKATH, H.; O'REILLY, L. A.; GUNN, P.; LEE, L.; KELLY, P. N.; HUNTINGTON, N. D. ER stress triggers apoptosis by activating BH3-Only Protein Bim. *Cell*, v. 129, n. 7, p. 1337–1349, 2007.
165. HU, Y.; PARK, K. K.; YANG, L.; WEI, X.; YANG, Q.; THIELEN, P. *et al.* Differential effects of unfolded protein response pathways on axon injury-induced death of retinal ganglion cells. *Neuron*, v. 73, n. 3, p. 445–452, 2012.
166. ROSELLI, F.; CARONI, P. Life-or-death decisions upon axonal damage. *Neuron*, v. 73, n. 3, p. 405–407, 2012.
167. SYC-MAZUREK, S. B.; FERNANDES, K. A.; WILSON, M. P.; SHRAGER, P.; LIBBY, R. T. Together JUN and DDIT3 (CHOP) control retinal ganglion cell death after axonal injury. *Molecular Neurodegeneration*, v. 12, n. 1, p. 1–13, 2017.
168. MARTÍNEZ, G.; KHATIWADA, S.; COSTA-MATTIOLI, M.; HETZ, C. ER Proteostasis control of neuronal physiology and synaptic function. *Trends in Neurosciences*, v. 41, n. 9, p. 610–624, 2018.

169. STEENCKEN, A. C. C.; SMIRNOV, I.; STELZNER, D. J. Cell survival or cell death: differential vulnerability of long descending and thoracic propriospinal neurons to low thoracic axotomy in the adult rat. *Neuroscience*, v. 194, p. 359–371, 2011.
170. SWIECK, K.; CONTA-STEENCKEN, A.; MIDDLETON, F. A.; SIEBERT, J. R.; OSTERHOUT, D. J.; STELZNER, D. J. Effect of lesion proximity on the regenerative response of long descending propriospinal neurons after spinal transection injury. *BMC Neuroscience*, v. 20, n. 10, p. 1–20, 2019.
171. KRUKOV, K. I.; REVA, G. V.; IORDANOV, S. S.; KOTSYURBII, E. A. Dynamics of morphological changes in the trigeminal ganglion neurons in compression injury of the rat maxillary nerve. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, v. 145, n. 5, p. 656–659, 2008.
172. HANANI, M.; SPRAY, D. C. Emerging importance of satellite glia in nervous system function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 21, n. 9, p. 485–498, 2020.
173. ZHOU, X. F.; DENG, Y. S.; CHIE, E.; XUE, Q.; ZHONG, J. H.; MCLACHLAN, E. M. *et al.* Satellite-cell-derived nerve growth factor and neurotrophin-3 are involved in noradrenergic sprouting in the dorsal root ganglia following peripheral nerve injury in the rat. *European Journal of Neuroscience*, v. 11, n. 5, p. 1711–1722, 1999.
174. OHARA, P. T.; VIT, J.; BHARGAVA, A.; ROMERO, M.; SUNDBERG, C.; CHARLES, A. C. *et al.* Gliopathic pain: when satellite glial cells go bad. *The Neuroscientist*, v. 15, n. 5, p. 450–463, 2009.
175. TANG, X.; SCHMIDT, T. M.; PEREZ-LEIGHTON, C. E.; KOFUJI, P. Inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 is responsible for the native inward potassium conductance of satellite glial cells in sensory ganglia. *Neuroscience*, v. 166, n. 2, p. 397–407, 2010.
176. CHEN, S.; WANG, S.; YAO, P.; LIAO, G.; NA, X.; LI, Y. *et al.* Early CALP2 expression and microglial activation are potential inducers of spinal IL-6 up-regulation and bilateral pain following motor nerve injury. *Journal of Neurochemistry*, v. 145, n. 2, p. 154–169, 2018.
177. ROTTERMAN, T. M.; AKHTER, E. T.; LANE, A. R.; MACPHERSON, K. P.; GARCÍA, V. V.; TANSEY, M. G. *et al.* Spinal motor circuit synaptic plasticity after peripheral nerve injury depends on microglia activation and a CCR2 mechanism. *The Journal of*

- Neuroscience, v. 39, n. 18, p. 3412-3433, 2019.
178. TYZACK, G. E.; SITNIKOV, S.; BARSON, D.; ADAMS-CARR, K. L.; LAU, N. K.; KWOK, J. C. *et al.* Astrocyte response to motor neuron injury promotes structural synaptic plasticity via STAT3-regulated TSP-1 expression. *Nature Communications*, v. 5, n. 4294, p. 1-15, 2014.
179. GILRON, I.; WATSON, P. N.; CAHILL, C. M.; MOULIN, D. E. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, v. 175, n. 3, p. 265-275, 2006.
180. DUBOVÝ, P.; KLUSÁKOVÁ, I.; SVÍZENSKÁ, I.; BRÁZDA, V. Satellite glial cells express IL-6 and corresponding signal-transducing receptors in the dorsal root ganglia of rat neuropathic pain model. *Neuron Glia Biology*, v. 6, n. 1, p. 73-83, 2010.
181. VAN HECKE, O.; AUSTIN, S. K.; KHAN, R. A.; SMITH, B. H.; TORRANCE, N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*, v. 155, n. 4, p. 654-662, 2014.
182. GUI, W.; WEI, X.; MAI, C.; MURUGAN, M.; WU, L.; XIN, W. *et al.* Interleukin-1 β overproduction is a common cause for neuropathic pain, memory deficit, and depression following peripheral nerve injury in rodents. *Molecular Pain*, v. 12, n. 74, p. 1-15, 2016.
183. MEACHAM, K.; SHEPHERD, A.; MOHAPATRA, D. P.; HAROUTOUNIAN, S. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. *Current Pain and Headache Reports*, v. 21, n. 28, p. 1-11, 2017.
184. SMITH, P. A. K⁺ channels in primary afferents and their role in nerve injury-induced pain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 14, n. 566418, p. 1-75, 2020.