

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta  
tese será disponibilizado  
somente a partir de 16/08/2026.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Felipe Cantore Tibúrcio**

**Aspectos morfológicos, funcionais e  
moleculares da interação neuromuscular após  
neurorrafia associada ao biopolímero  
heterólogo de fibrina**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional, Área de Morfologia.

**Orientadora:** Profa. Associada Selma Maria Michelin Matheus  
**Coorientadora:** Profa. Dra. Cintia Yuri Matsumura

**Botucatu - SP  
2024**

Felipe Cantore Tibúrcio

Aspectos morfológicos, funcionais e moleculares da interação neuromuscular após neurorrafia associada ao biopolímero heterólogo de fibrina

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional, Área de Morfologia.

Orientadora: Profa. Associada Selma Maria Michelin Matheus  
Coorientadora: Profa. Dra. Cintia Yuri Matsumura

Botucatu - SP  
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Tibúrcio, Felipe Cantore.

Aspectos morfológicos, funcionais e moleculares da interação neuromuscular após neurraxia associada ao biopolímero heterólogo de fibrina / Felipe Cantore Tibúrcio. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),  
Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Selma Maria Michelin Matheus

Coorientador: Cintia Yuri Matsumura


Capes: 20600003

1. Biopolímeros - Adesivo tecidual de fibrina. 2. Junção Neuromuscular. 3. Traumatismos dos Nervos Periféricos. 4. Músculo esquelético. 5. Regeneração Nervosa.

Palavras-chave: Biopolímero de fibrina; Junção neuromuscular; Lesão nervosa periférica; Músculo esquelético; Regeneração nervosa.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE FELIPE CANTORE TIBÚRCIO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E MEDICINA TRANSLACIONAL, DA FACULDADE DE MEDICINA.**

Aos 16 dias do mês de agosto do ano de 2024, às 09:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de FELIPE CANTORE TIBÚRCIO, intitulada **Aspectos morfológicos, funcionais e moleculares da interação neuromuscular após neurorrafia associada ao biopolímero heterólogo de fibrina.** A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. SELMA MARIA MICHELIN MATHEUS (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Biologia Estrutural e Funcional / IB/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LUCIANA POLITTI CARTAROZZI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Biologia Estrutural e Funcional / IB/Campinas - Unicamp, Prof. Dr. RENATO FERRETTI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Biologia Estrutural e Funcional / IB/Botucatu - Unesp. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: **APROVADO** . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Documento assinado digitalmente  
 gov.br SELMA MARIA MICHELIN MATHEUS  
Data: 19/08/2024 14:46:39-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. SELMA MARIA MICHELIN MATHEUS

## IMPACTO ESPERADO NA SOCIEDADE

O tratamento das lesões de nervo, sendo eficaz, tem um impacto significativo e positivo na sociedade, possibilitando melhorias substanciais na qualidade de vida dos pacientes afetados. Lesões nervosas, que podem resultar de traumas, acidentes, cirurgias ou doenças, frequentemente levam a dor crônica, perda de movimentos e sensibilidade, e comprometimento da capacidade de realizar atividades diárias. Com avanços na neurociência e nas técnicas de regeneração nervosa, como terapias com células-tronco, enxertos, medicamentos neuroprotetores e biomateriais, como o biopolímero heterólogo de fibrina, espera-se uma recuperação mais rápida e completa dos pacientes. Isso não apenas reduz a carga sobre os sistemas de saúde, devido a tratamentos prolongados e reabilitação, mas também promove a reintegração social e profissional dos indivíduos afetados, contribuindo para uma sociedade mais inclusiva, saudável e produtiva.

Esta tese está em acordo com o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3 (ODS - ONU): Saúde e Bem-Estar, que busca garantir o acesso à saúde de qualidade e promover o bem-estar para todos, em todas as idades.

## ***EXPECTED IMPACT ON SOCIETY***

---

Effective treatment of nerve injuries has a significant and positive impact on society, offering substantial improvements in the quality of life of affected patients. Nerve injuries, which can result from trauma, accidents, surgery, or illness, often lead to chronic pain, loss of movement and sensation, and impaired ability to perform daily activities. With advances in neuroscience and nerve regeneration techniques, such as stem cell therapies, grafts, neuroprotective medications, and biomaterials, such as heterologous fibrin biopolymer, faster and more complete recovery for patients is expected. This reduces the burden on healthcare systems due to prolonged treatments and rehabilitation and promotes the social and professional reintegration of affected individuals, contributing to a more inclusive, healthy, and productive society.

This thesis is in accordance with Sustainable Development Goal 3 (SDG - UN): Health and Well-Being, which seeks to guarantee access to quality healthcare and promote well-being for everyone, at all ages.

## DEDICATÓRIA

---

*A Todos Os Pacientes Acometidos Por  
Lesões Nervosas Periféricas:  
Que a Ciência e a Medicina um dia encontrem um  
tratamento que garanta a recuperação total e a  
devolução de uma vida justa e digna a eles.*

*“A medicina é uma luta pela vida boa,  
da qual a morte faz parte”*

*Rubem Alves.*

## AGRADECIMENTOS

---

A **Deus**, por ser meu refúgio, minha fortaleza e meu guia nos momentos bons e ruins desta jornada. Por me permitir sempre ir mais além e nunca desistir.

*“Vosso é o reino, o poder e a glória para sempre”*

A minha **família**, aos meus pais **Rosemeire Cantore** e **Oswaldo Tibúrcio**, aos meus avós **Maria Neuza Cantore** e **Deonísio Cantore** (*in memoriam*), a minha tia **Ana Cristina Cantore**, aos meus “primos-irmãos” **Caio Cantore**, **Maria Laura Cantore** e **Maria Beatriz Cantore**, e a minha “sobrinha” **Amora Cantore** (que ainda nem nasceu, mas que já traz consigo todo o amor e alegria para completar essa família). Obrigado estarem sempre ao meu lado, me apoiarem, confiarem e acreditarem em mim. Obrigado por todo o amor, carinho e união, que estejamos sempre juntos para o que der e vier.

A minha orientadora e “mãe científica” **Profa. Dra. Selma Matheus**, por ser uma orientadora excepcional e a melhor que eu poderia ter, apaixonada pelo que faz, um exemplo pessoal e profissional no qual eu me espelho. Por todas as oportunidades, aprendizados, conhecimento e experiência compartilhados, pela paciência, confiança e dedicação. Por todos os risos e choros e por estarmos sempre juntos na saúde e na doença, literalmente. Por me apoiar e me auxiliar em todas as minhas decisões acadêmicas e pessoais, que me permitiram chegar até aqui. Por sempre me encorajar a seguir a carreira da docência como anatomista e por despertar cada vez mais o meu amor pelo estudo e ensino da Anatomia.

*“Minha decisão de ser anatomista foi para servir à humanidade através do meu trabalho não só como cientista, mas também como educador”*

*Liberato DiDio*

A minha coorientadora **Profa. Dra. Cintia Matsumura**, por toda ajuda que possibilitaram o desenvolvimento deste trabalho. Por todo apoio e ensinamentos, amizade, carinho e dedicação. Por ser também minha orientadora didática, um exemplo pessoal e profissional, obrigado por toda ajuda, dicas e conhecimentos anatômicos compartilhados, que foram imprescindíveis para que eu pudesse chegar até aqui.

Ao meu companheiro de laboratório e amigo **Kevin Muller** e as minhas ICs e amigas **Manuela Silva** e **Stephanye Moreira**, por toda amizade, parceria e ajuda na realização de todas as etapas deste trabalho, sem vocês eu não teria conseguido, muito obrigado.

E a minha ex-parceira de laboratório amiga **Ana Paula Leite**, que mesmo já tendo terminado suas atividades e estando longe, me auxiliou na realização das análises de JNM. Obrigado por toda experiência e conhecimento compartilhados e por toda ajuda e dedicação.

Aos alunos, docentes e técnicos do **Setor de Anatomia** do Departamento de Biologia Estrutural e Funcional do IBB/Unesp/Botucatu, por todo auxílio, companheirismo, incentivo e amizade.

Em especial ao **Rinaldo Ortiz** e **Gelson Rodrigues**, técnicos do laboratório de histologia; e ao **Luciano Cunha**, **Paulo Silva** e **Marcos Pavan**, técnicos do laboratório didático de Anatomia, por todo o apoio técnico e aprendizado, e por toda a amizade construída ao longo desses anos.

E a todos os **Professores do Setor de Anatomia** que de alguma forma contribuíram para minha formação como anatomista, obrigado por todo aprendizado, confiança e oportunidade de ser Professor Bolsista durante os meus 3 anos de Doutorado.

*“Ao cadáver que, jacente na fria lousa do laboratório, me permitiu aprender Anatomia”*

Valdemar de Freitas

A todos os **meus alunos** dos cursos de Graduação do IBB e da FMB da Unesp. Em especial aos meus alunos da disciplina de Anatomia Humana do curso de Nutrição turma XXVI, minha última turma como Professor e como doutorando da Unesp. Quando assumimos o papel de professor devemos não só ensinar, mas também aprender, e eu aprendi muito com vocês.

Ao **Jorge Barros**, meu companheiro de vida, obrigado por todos os momentos que vivemos e que ainda vamos viver e por estar sempre comigo nas alegrias e tristezas, na saúde e na doença, literalmente. Por toda convivência, dedicação e por me apoiar sempre. Por sempre me ajudar e me aguentar, e por fazer os meus dias e a minha vida mais feliz. Que em nosso novo ciclo que iniciaremos em breve, nunca deixemos de lembrar que nosso lar será sempre onde estivermos juntos.

*“Então o destino trouxe sua recompensa, um novo mundo para chamarmos de casa”*

A minha amiga **Fernanda France**, que acabou se tornando uma irmã que Botucatu me deu, obrigado por todo apoio, companheirismo, preocupação, paciência, diversão... Obrigado por todos os momentos que vivemos juntos nesses quase 10 anos de amizade e pelos outros mais que ainda vamos viver. Sou muito grato e honrado por ter você em minha vida.

As minhas amigas **Lorraine Requena**, **Victória Mokarzel** e **Joyce Rizzi**, amigas especiais que começaram em Botucatu e vou levar para a vida toda. Obrigado por todo apoio e companheirismo, pelas infinitas risadas e conversas, pelos cafés e reflexões, por me entenderem e me ajudarem a sempre a seguir em frente nesta jornada chamada pós-graduação.

A minha amiga **Thamiris Figueiredo**, que passou de amiga, a vizinha, a colega de casa, e agora é uma das saudades que Botucatu nos deixa. Obrigado por todo companheirismo e apoio, pelos momentos divertidos, conversas e risadas que tivemos e que ainda teremos nesses vastos anos da nossa vida.

Aos **Profs. Drs. José de Anchieta Horta-Júnior** e **Carla Machado**, pela participação em minhas Bancas de Acompanhamento e em minha Qualificação, que permitiram melhorar substancialmente este trabalho. E por serem meus grandes mestres da Neuroanatomia, obrigado por todo ensinamento, parceria e por acentuarem ainda mais minha paixão pelo estudo do Sistema Nervoso.

*“Provavelmente, o mais bonito, elegante, e complexo sistema do corpo”*

*Hal Blumenfeld*

Ao **Dr. André Luís Bombeiro**, obrigado pela dedicação e paciência para aprovação da minha bolsa de doutorado sanduíche no exterior, mesmo não tendo sido implementada.

Aos **Profs. Drs. Renato Ferretti e Luciana Cartarozzi**, membros titulares da minha banca de defesa, e aos **Profs. Drs. Tais Harumi de Castro Sasahara, Patrícia Villela e Silva e Bruno Cesar Schimming**, membros suplentes, por terem aceitado este convite e pelas contribuições.

Aos **animais** que doaram involuntariamente suas vidas para a realização deste trabalho e para o desenvolvimento da Ciência.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional** da FMB/Unesp, que me permitiu realizar este Doutorado.

Em especial a **Márcia Cruz**, secretária do Programa, por todo auxílio burocrático e por estar sempre pronta a nos atender e ajudar.

E a minha colega de pós-graduação **Mariana Santesso**, por toda amizade e parceria nesses anos de representação discente, pelas conversas burocráticas e pessoais. Sobrevivemos juntos a essa etapa.

A **Unidade de Pesquisa Experimental (Unipex)** da FMB/Unesp e seus servidores, pela estrutura e auxílio físico e instrumental, que foram indispensáveis para realização deste estudo.

Em especial aos técnicos do Laboratório de Cirurgia Experimental, **Zé e Bardella**; aos bioteristas, **Robson e Sílvio**; ao veterinário responsável, **Diego Generoso**; e ao técnico do Laboratório de Microscopia Confocal, **Leandro Alves**.

Ao **Centro de Microscopia Eletrônica** do IBB/Unesp, pelo uso dos equipamentos. Em especial a **Shelly Carvalho**, técnica do microscópio confocal, por todo auxílio com a obtenção das imagens, e pelas longas conversas, amizade e parceria de sempre.

Ao **Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos (CEVAP)** e ao **Centro de Ciência Translacional e Desenvolvimento de Biofármacos (CTS)** da Unesp de Botucatu, pela colaboração científica e por ceder o biopolímero de fibrina para a realização deste trabalho.

As agências de fomento **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pela concessão da bolsa de Doutorado; a **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pela concessão da bolsa de iniciação científica vinculada a este estudo (processo nº 23/16239-4); e a **Coordenadoria de Permanência Estudantil (COPE-UNESP)**, pela bolsa COPE Conecta vinculada a este trabalho.

A todos que fizeram parte da minha vida acadêmica e pessoal nesses quase 10 anos de UNESP, que agora me recordo e que não cabem nestas poucas linhas, mas que sempre estarão nas entrelinhas da minha vida.

*RECORDAR: do latim "re-cordis", voltar a passar pelo coração...*

*Eduardo Galeano*

*Muito Obrigado!*

## *EPÍGRAFE*

---

*“Dos nossos medos nascem as nossas coragens,  
e em nossas dúvidas, vivem as nossas certezas.  
Os sonhos anunciam outra realidade possível, e  
os delírios, outra razão”  
Eduardo Galeano*

## *LISTA DE ILUSTRAÇÕES*

---

- Figura 1.** Representação esquemática de um nervo em corte transversal (página 18).
- Figura 2.** Representação esquemática da inervação do músculo estriado esquelético (página 19).
- Figura 3.** Representação dos compartimentos da junção neuromuscular (pré-sináptico, fenda sináptica e pós-sináptico) (página 20).
- Figura 4.** Estrutura do receptor nicotínico de acetilcolina (página 21).
- Figura 5.** Representação dos compartimentos da junção neuromuscular, AChR e proteínas associadas (Agrina/Lrp4/MusK/Rapsina) (página 22).
- Figura 6.** Representação da classificação das lesões nervosas periféricas de acordo com Seddon (1943) e Sunderland (1951) (página 23).
- Figura 7.** Representação esquemática da degeneração Walleriana (página 24).
- Figura 8.** Representação esquemática das repercussões da lesão nervosa periférica na junção neuromuscular (página 25).
- Figura 9.** Fotografias das técnicas cirúrgicas realizadas em todos os grupos experimentais (página 33).
- Figura 10.** Embalagem e frascos do biopolímero heterólogo de fibrina (página 34).
- Figura 11.** Polimerização do biopolímero heterólogo de fibrina, formando um biocomplexo constituído por uma rede de fibrina (página 34).
- Figura 12.** Equipamento para análise funcional da marcha (CatWalk XT) (página 36).
- Figura 13.** Fluxograma da análise da JNM e dos AChR utilizando o plugin NMJ-morph (página 39).
- Figura 14.** Ilustrações e gráficos da análise funcional da marcha (CatWalk XT) para os grupos experimentais nos diferentes momentos de avaliação (página 42).
- Figura 15.** Gráficos de peso corpóreo e peso do músculo sóleo (página 43).
- Figura 16.** Fotomicrografias de secções transversais e gráficos da morfometria do nervo isquiático de acordo com os grupos experimentais (página 45).
- Figura 17.** Fotomicrografias de cortes transversais e gráficos da morfometria do músculo sóleo de acordo com os grupos experimentais (página 47).
- Figura 18.** Microscopia confocal dos receptores de acetilcolina e terminais nervosos (página 49).
- Figura 19.** Gráficos das análises da JNM por meio do NMJ-morph (página 50).

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACh** – Acetilcolina
- AChE** – Acetilcolinesterase
- ANOVA** – Análise de variância
- BHF** – Biopolímero Heterólogo de Fibrina
- C** – Grupo Controle
- CEVAP** – Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos
- D** – Grupo Desnervado
- FMB** – Faculdade de Medicina de Botucatu
- HE** – Hematoxilina e Eosina
- IFF** – Índice funcional do Fibular
- IBB** – Instituto de Biociências de Botucatu
- IR** – Índice de Regularidade
- JNM** – Junção neuromuscular
- LNP** – Lesão nervosa periférica
- LRP4** – Receptor lipoproteico relacionado a proteína 4
- MMP3** – Metaloproteinase de matriz 3
- MRFs** – Fatores de regulação miogênica
- MuSK** – Receptor tirosina quinase músculo-específico
- N** – Grupo Neurorrafia
- AChR** – Receptores nicotínicos de acetilcolina
- NB** – Grupo Neurorrafia + BHF
- NCAMs** – Moléculas de adesão de células neurais
- NSSP** – Número de padrões normais de sequência de passos
- PBS** – Tampão fosfato salino
- PP** – Número total de colocações de patas
- SEM** – Erro padrão da média
- SN** – Sistema nervoso
- SNC** – Sistema nervoso central
- SNP** – Sistema nervoso periférico
- TBS-T** – Tampão tris salino com Tween 20
- UNESP** – Universidade Estadual Paulista
- v** – Versão

## RESUMO

---

Os nervos são estruturas frágeis propensas a danos causados por traumas que interrompem a condução nervosa. As lesões nervosas periféricas (LNPs) afetam, além do nervo, os músculos inervados e as junções neuromusculares (JNMs) a eles associadas, levando a diversas alterações morfofuncionais e moleculares. Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, a neurorrafia (sutura) ainda é considerada o “padrão ouro”, mas a recuperação após LNP raramente é completa. Métodos adjuvantes vêm sendo utilizados para acelerar a regeneração e melhorar a recuperação neuromuscular, entre eles, o biopolímero heterólogo de fibrina (BHF). O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da neurorrafia associada ao BHF na regeneração nervosa e nos aspectos morfofuncionais da interação neuromuscular. Foram utilizados 60 ratos Wistar machos adultos (CEUA-FMB: 1402/2021), distribuídos em quatro grupos (n=15/grupo): Grupo Controle (C): dissecação e localização do nervo isquiático direito. Grupo Desnervado (D): transecção do nervo (neurotmeze) e remoção de fragmento de 6 mm, com os cotos nervosos invertidos e fixados na tela subcutânea adjacente. Grupo Neurorrafia (N): neurotmeze seguida de neurorrafia término-terminal. Grupo Neurorrafia + BHF (NB): neurotmeze seguida de neurorrafia, com adição do BHF. Um dia antes e 120 dias após as cirurgias, foi realizada a análise funcional da marcha (CatWalk XT) de todos os animais. Aos 120 dias após a cirurgia, os animais foram eutanasiados, e os nervos isquiáticos e músculos sóleos foram coletados para análises morfológicas e morfométricas. Na análise funcional, o grupo NB foi o único a apresentar resultados semelhantes ao grupo C e diferentes do grupo D em relação a parâmetros de coordenação (índice de regularidade e número de passos). Em relação ao peso do músculo sóleo, os grupos N e NB apresentaram valores intermediários, maiores que o grupo D e menores que o grupo C, mas iguais entre si. Na morfometria do nervo, todos os parâmetros foram menores nos grupos reconstruídos (N e NB), semelhantes entre si e diferentes do grupo C. A morfometria das fibras musculares mostrou no grupo NB resultados mais próximos do grupo C, nos parâmetros de área, perímetro e diâmetro das fibras. Quanto à porcentagem de colágeno intramuscular, o grupo NB foi o único semelhante ao grupo C, sendo diferente dos grupos N e D. A análise morfométrica das JNMs e AChR evidenciou que o grupo NB apresentou resultados semelhantes ao grupo C e diferentes dos grupos N e D em relação à área dos AChR e da placa motora e número de clusters; nos demais parâmetros, o grupo NB mostrou maior proximidade ao grupo C. Esses resultados demonstram que o BHF contribuiu para a recuperação funcional parcial, a restauração morfológica das JNMs e dos AChR aos padrões normais, além de promover a reinervação das placas motoras e a regeneração das fibras musculares. Esses efeitos contribuem para uma melhora global na regeneração neuromuscular. Em conclusão, a combinação de neurorrafia e BHF surge como uma abordagem médica emergente e economicamente viável, vantajosa no reparo de nervos periféricos.

**Palavras-chave:** biopolímero heterólogo de fibrina, junção neuromuscular, lesão nervosa periférica, músculo esquelético, neurorrafia, regeneração nervosa.

## ABSTRACT

---

Nerves are fragile structures prone to damage caused by trauma that interrupts nerve conduction. Peripheral nerve injuries (PNIs) affect, in addition to the nerve, the innervated muscles and associated neuromuscular junctions (NMJs), leading to several morpho-functional and molecular alterations. Despite advances in surgical techniques, neurorrhaphy (suture) is still considered the “gold standard”, but recovery after PNI is rarely complete. Adjuvant methods have been used to accelerate regeneration and improve neuromuscular recovery, including heterologous fibrin biopolymer (HFB). This study aimed to evaluate the effects of neurorrhaphy associated with HFB on nerve regeneration and the morphofunctional aspects of neuromuscular interaction. Sixty adult male Wistar rats (CEUA-FMB: 1402/2021) were distributed into four groups (n = 15/group): Control Group (C): dissection and location of the right sciatic nerve. Denervated Group (D): nerve transection (neurotmesis) and removal of a 6 mm fragment, with the nerve stumps inverted and fixed to the adjacent subcutaneous tissue. Neurorrhaphy Group (N): neurotmesis followed by end-to-end neurorrhaphy. Neurorrhaphy + HFB Group (NB): neurotmesis followed by neurorrhaphy, with the addition of HFB. One day before and 120 days after surgeries, functional gait analysis (CatWalk XT) was performed on all animals. At 120 days after surgery, the animals were euthanized, and the sciatic nerves and soleus muscles were collected for morphological and morphometric analyses. In the functional analysis, the NB group was the only one to present results like group C and different from group D concerning coordination parameters (regularity index and number of steps). Regarding the weight of the soleus muscle, groups N and NB presented intermediate values, greater than group D and smaller than group C, but equal. In the nerve morphometry, all parameters were lower in the reconstructed groups (N and NB), like each other, and different from group C. The morphometry of the muscle fibers showed that group NB obtained results closer to group C, in terms of the fibers' area, perimeter, and diameter. Regarding the percentage of intramuscular collagen, group NB was the only one like group C, being different from groups N and D. The morphometric analysis of the NMJs and AChR showed that group NB presented results like group C and different from groups N and D about the area of the AChR and motor endplate and number of clusters; In the other parameters, the NB group showed greater proximity to group C. These results demonstrate that HFB contributes to partial functional recovery, and morphological restoration of NMJs and AChRs to normal patterns, in addition to promoting reinnervation of motor endplates and regeneration of muscle fibers. These effects contribute to an overall improvement in neuromuscular regeneration. In conclusion, the combination of neurorrhaphy and HFB emerges as an emerging and economically viable medical approach advantageous in peripheral nerve repair.

**Keywords:** heterologous fibrin biopolymer, neuromuscular junction, peripheral nerve injury, neurorrhaphy, nerve regeneration, skeletal muscle.

# SUMÁRIO

---

Introdução .....	17
Justificativa .....	29
Objetivos .....	31
Material e Métodos .....	32
Resultados .....	42
Discussão .....	52
Conclusões .....	58
Referências .....	59
Artigo (Manuscrito em Inglês) .....	66
Anexo I (Certificado CEUA) .....	93
Anexo II (Artigo de Revisão) .....	96

# INTRODUÇÃO

---

## ORGANIZAÇÃO GERAL DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O sistema nervoso (SN) é formado por uma complexa rede de células altamente especializadas que transmitem sinais elétricos (impulsos nervosos) de e para as diferentes regiões do corpo, coordenando todas as suas funções (HUSSAIN et al., 2020). Este sistema pode ser dividido anatomicamente em duas partes: sistema nervoso central (SNC), constituído pelo encéfalo e pela medula espinal; e o sistema nervoso periférico (SNP), composto por nervos, gânglios e terminações nervosas (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2020; MURTAZINA; ADAMEYKO, 2023).

As células que compõem o SN são divididas em dois grupos: neurônios e células da glia (neuroglia). Os neurônios são constituídos por um corpo celular, do qual tem origem os dendritos e o axônio. Estas células são responsáveis pela recepção, processamento e transmissão de estímulos, por meio da geração e condução de impulsos nervosos. As células da glia possuem papel de sustentação e defesa dos neurônios, e incluem, no SNP, células de Schwann e células satélites (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2020; MURTAZINA; ADAMEYKO, 2023).

Os axônios, no SNP, associam-se a células de Schwann, que emitem projeções da sua membrana plasmática, envolvendo os axônios. Essa associação pode formar as bainhas de mielina, cuja função é o isolamento elétrico, visando o aumento da velocidade de condução do impulso nervoso. Os axônios mais o seu envoltório glial são denominados de fibras nervosas, que podem ser mielinizadas ou não (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2020; MURTAZINA; ADAMEYKO, 2023).

A maioria das fibras nervosas do SNP é mielinizada, nas quais a célula de Schwann se enrola em volta do axônio e da origem à bainha de mielina (Figura 1), um complexo lipoproteico constituído por diversas camadas de membrana celular modificada, possuindo maior quantidade de lipídeos do que as membranas celulares em geral. A bainha de mielina não se estende continuamente ao longo de todo o comprimento do axônio, essa bainha se interrompe em intervalos regulares formando espaços sem mielinização, denominados de nodos de Ranvier. Esses nodos são recobertos por expansões laterais das células de Schwann, que vão garantir a condição saltatória dos sinais elétricos, aumentando a velocidade de condução do impulso nervoso (GEUNA et al., 2009; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2020; MURTAZINA; ADAMEYKO, 2023).

## CONCLUSÕES

---

Este estudo demonstrou que o biopolímero heterólogo de fibrina, em estágios prolongados de recuperação, contribui para a recuperação funcional parcial, para a restauração morfológica das junções neuromusculares e dos receptores de acetilcolina aos padrões normais, além de promover a reinervação das placas motoras e a regeneração das fibras musculares. Esses efeitos contribuem para uma melhora global na regeneração neuromuscular. Além disso, o BHF, sendo um produto biológico não humano, oferece vantagens como a retardo da fibrinólise, ausência de risco de transmissão de doenças infecciosas e a não ocorrência de efeitos adversos. A combinação de neurografia com o BHF surge como uma abordagem médica emergente e economicamente viável, que merece investigação mais aprofundada. Ensaios clínicos futuros são necessários para otimizar a dose e estabelecer um protocolo padronizado para o reparo de nervos periféricos.

## REFERÊNCIAS

---

- ABBADE, L. P. F. et al. Treatment of Chronic Venous Ulcers With Heterologous Fibrin Sealant: A Phase I/II Clinical Trial. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.
- ALVITES, R. D. et al. Biomaterials and Cellular Systems at the Forefront of Peripheral Nerve Regeneration. Em: **Peripheral Nerve Disorders and Treatment**. [s.l.] IntechOpen, 2020.
- ARAÚJO, M. R. et al. Transgenic human embryonic stem cells overexpressing FGF2 stimulate neuroprotection following spinal cord ventral root avulsion. **Experimental Neurology**, v. 294, p. 45–57, ago. 2017.
- ARNOLD, W. D.; CLARK, B. C. Neuromuscular junction transmission failure in aging and sarcopenia: The nexus of the neurological and muscular systems. **Ageing Research Reviews**, v. 89, p. 101966, 1 ago. 2023.
- ARSLANTUNALI, D. et al. Peripheral nerve conduits: technology update. **Medical Devices (Auckland, N.Z.)**, v. 7, p. 405–424, 2014.
- BAIN, J. R.; MACKINNON, S. E.; HUNTER, D. A. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 83, n. 1, p. 129–138, jan. 1989.
- BARALDO, M. et al. Skeletal muscle mTORC1 regulates neuromuscular junction stability. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 11, n. 1, p. 208–225, fev. 2020.
- BARBIZAN, R. et al. Motor recovery and synaptic preservation after ventral root avulsion and repair with a fibrin sealant derived from snake venom. **PloS One**, v. 8, n. 5, p. e63260, 2013.
- BARIK, A. et al. Schwann Cells in Neuromuscular Junction Formation and Maintenance. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 36, n. 38, p. 9770–9781, 21 set. 2016.
- BARROS, L. C. et al. A new fibrin sealant from *Crotalus durissus terrificus* venom: applications in medicine. **Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews**, v. 12, n. 8, p. 553–571, out. 2009.
- BEAR, M.; CONNORS, B.; PARADISO, M. A. **Neuroscience: Exploring the Brain, Enhanced Edition: Exploring the Brain, Enhanced Edition**. [s.l.] Jones & Bartlett Learning, 2020.
- BHATNAGAR, D. et al. Fibrin glue as a stabilization strategy in peripheral nerve repair when using porous nerve guidance conduits. **Journal of Materials Science. Materials in Medicine**, v. 28, n. 5, p. 79, maio 2017.
- BISCOLA, N. P. et al. Multiple uses of fibrin sealant for nervous system treatment following injury and disease. **The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 23, p. 13, 14 mar. 2017.
- BOEHM, I. et al. Comparative anatomy of the mammalian neuromuscular junction. **Journal of Anatomy**, v. 237, n. 5, p. 827–836, nov. 2020.
- BOMBEIRO, A. L.; FERNANDES, R. G. Q.; RIBOT, J. C. New immune regulators of sciatic nerve regeneration? Lessons from the neighborhood. **Neural Regeneration Research**, v. 19, n. 4, p. 705–706, abr. 2024.
- BRAGA SILVA, J. et al. End-to-side neurorrhaphy in peripheral nerves: Does it work? **Hand Surgery & Rehabilitation**, v. 41, n. 1, p. 2–6, fev. 2022.

- BUCHAIM, D. V. et al. Unique heterologous fibrin biopolymer with hemostatic, adhesive, sealant, scaffold and drug delivery properties: a systematic review. **The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 25, p. e20190038, 2019.
- BUCHAIM, D. V. et al. A biocomplex to repair experimental critical size defects associated with photobiomodulation therapy. **The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 28, p. e20210056, 2022.
- BUCHAIM, R. L. et al. Effect of low-level laser therapy (LLLT) on peripheral nerve regeneration using fibrin glue derived from snake venom. **Injury**, v. 46, n. 4, p. 655–660, abr. 2015.
- BUENO, C. R. DE S. et al. Morphofunctional Improvement of the Facial Nerve and Muscles with Repair Using Heterologous Fibrin Biopolymer and Photobiomodulation. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 16, n. 5, p. 653, 27 abr. 2023.
- BUENO, C. R. DE S. et al. Delayed repair of the facial nerve and its negative impacts on nerve and muscle regeneration. **The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 30, p. e20230093, 2024.
- CARRARO, U. et al. Persistent Muscle Fiber Regeneration in Long Term Denervation. Past, Present, Future. **European Journal of Translational Myology**, v. 25, n. 2, p. 4832, 11 mar. 2015.
- CARTAROZZI, L. P. et al. Mesenchymal stem cells engrafted in a fibrin scaffold stimulate Schwann cell reactivity and axonal regeneration following sciatic nerve tubulization. **Brain Research Bulletin**, v. 112, p. 14–24, mar. 2015.
- CHEN, M. et al. P2Y2 promotes fibroblasts activation and skeletal muscle fibrosis through AKT, ERK, and PKC. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 22, p. 680, 11 ago. 2021.
- CHEN, Y.-J. et al. Detection of subtle neurological alterations by the Catwalk XT gait analysis system. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, v. 11, n. 1, p. 62, 16 abr. 2014.
- CHHABRA, A. et al. Peripheral nerve injury grading simplified on MR neurography: As referenced to Seddon and Sunderland classifications. **The Indian Journal of Radiology & Imaging**, v. 24, n. 3, p. 217–224, 2014.
- CHIANG, C.-Y. et al. Comprehensive analysis of neurobehavior associated with histomorphological alterations in a chronic constrictive nerve injury model through use of the CatWalk XT system. **Journal of Neurosurgery**, v. 120, n. 1, p. 250–262, jan. 2014.
- CONTI-FINE, B. M.; MILANI, M.; KAMINSKI, H. J. Myasthenia gravis: past, present, and future. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 11, p. 2843–2854, nov. 2006.
- CRESTE, C. F. Z. et al. Highly Effective Fibrin Biopolymer Scaffold for Stem Cells Upgrading Bone Regeneration. **Materials**, v. 13, n. 12, p. 2747, 17 jun. 2020.
- DESCHENES, M. R. et al. Adaptive Remodeling of the Neuromuscular Junction with Aging. **Cells**, v. 11, n. 7, p. 1150, 29 mar. 2022.
- DIVAC, N. et al. Pharmacology of repair after peripheral nerve injury. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 59, n. 6, p. 447–462, jun. 2021.
- ENGEL, A. G. The neuromuscular junction. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 91, p. 103–148, 2008.
- FERREIRA JR, R. S. et al. Heterologous fibrin sealant derived from snake venom: from bench to bedside – an overview. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 23, p. 21, 6 jul. 2017.

- GAUDET, A. D.; POPOVICH, P. G.; RAMER, M. S. Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. **Journal of Neuroinflammation**, v. 8, n. 1, p. 110, 30 ago. 2011.
- GEUNA, S. et al. Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. **International Review of Neurobiology**, v. 87, p. 27–46, 2009.
- GORDON, T. Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8652, 17 nov. 2020.
- GUIDI PINTO, C. et al. Cholecalciferol in ethanol-preferring rats muscle fibers increases the number and area of type II fibers. **Acta Histochemica**, v. 120, n. 8, p. 789–796, nov. 2018.
- HAMERS, F. P. et al. Automated quantitative gait analysis during overground locomotion in the rat: its application to spinal cord contusion and transection injuries. **Journal of Neurotrauma**, v. 18, n. 2, p. 187–201, fev. 2001.
- HAMERS, F. P. T.; KOOPMANS, G. C.; JOOSTEN, E. A. J. CatWalk-assisted gait analysis in the assessment of spinal cord injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 23, n. 3–4, p. 537–548, 2006.
- HEINZEL, J. et al. Use of the CatWalk gait analysis system to assess functional recovery in rodent models of peripheral nerve injury - a systematic review. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 345, p. 108889, 1 nov. 2020.
- HUANG, Z. et al. Skeletal Muscle Atrophy Was Alleviated by Salidroside Through Suppressing Oxidative Stress and Inflammation During Denervation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 997, 10 set. 2019.
- HUGHES, B. W.; KUSNER, L. L.; KAMINSKI, H. J. Molecular architecture of the neuromuscular junction. **Muscle & Nerve**, v. 33, n. 4, p. 445–461, abr. 2006.
- HUSSAIN, G. et al. Current Status of Therapeutic Approaches against Peripheral Nerve Injuries: A Detailed Story from Injury to Recovery. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 1, p. 116–134, 1 jan. 2020.
- ISAACS, J. E. et al. Comparative analysis of biomechanical performance of available “nerve glues”. **The Journal of Hand Surgery**, v. 33, n. 6, p. 893–899, 2008.
- JONES, R. A. et al. NMJ-morph reveals principal components of synaptic morphology influencing structure-function relationships at the neuromuscular junction. **Open Biology**, v. 6, n. 12, p. 160240, dez. 2016.
- JONES, R. A. et al. Cellular and Molecular Anatomy of the Human Neuromuscular Junction. **Cell Reports**, v. 21, n. 9, p. 2348–2356, 28 nov. 2017.
- JONES, S.; EISENBERG, H. M.; JIA, X. Advances and Future Applications of Augmented Peripheral Nerve Regeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 9, p. 1494, 7 set. 2016.
- KANG, J. R.; ZAMORANO, D. P.; GUPTA, R. Limb salvage with major nerve injury: current management and future directions. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 19 Suppl 1, p. S28-34, 2011.
- KEMPE, P. R. G. et al. Neuroprotection and immunomodulation by dimethyl fumarate and a heterologous fibrin biopolymer after ventral root avulsion and reimplantation. **The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 26, p. e20190093, 20 maio 2020.

- KEMPE, P. R. G. et al. Ultrastructural Evidence of Synapse Preservation and Axonal Regeneration Following Spinal Root Repair with Fibrin Biopolymer and Therapy with Dimethyl Fumarate. **Polymers**, v. 15, n. 15, p. 3171, 26 jul. 2023.
- KERNS, J. M. The microstructure of peripheral nerves. **Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management**, Anatomy in Regional Anesthesia. v. 12, n. 3, p. 127–133, 1 jul. 2008.
- KO, C.-P.; ROBITAILLE, R. Perisynaptic Schwann Cells at the Neuromuscular Synapse: Adaptable, Multitasking Glial Cells. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 10, p. a020503, out. 2015.
- LEITE, A. P. S. et al. Heterologous fibrin sealant potentiates axonal regeneration after peripheral nerve injury with reduction in the number of suture points. **Injury**, v. 50, n. 4, p. 834–847, abr. 2019.
- LEITE, A. P. S. et al. Acetylcholine receptors of the neuromuscular junctions present normal distribution after peripheral nerve injury and repair through nerve guidance associated with fibrin biopolymer. **Injury**, v. 54, n. 2, p. 345–361, fev. 2023.
- LEMOS, R. S. et al. End-to-side neurorrhaphy in the reconstruction of peripheral segmental neural loss: an experimental study. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 39, p. e394024, 2024.
- LEPORE, E. et al. Neuromuscular Junction as an Entity of Nerve-Muscle Communication. **Cells**, v. 8, n. 8, p. 906, 16 ago. 2019.
- LOPES, B. et al. Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 918, 14 jan. 2022.
- MA, J. et al. Gene expression of myogenic regulatory factors, nicotinic acetylcholine receptor subunits, and GAP-43 in skeletal muscle following denervation in a rat model. **Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society**, v. 25, n. 11, p. 1498–1505, nov. 2007.
- MARIEB, E. N.; WILHELM, P. B.; MALLATT, J. **Anatomia Humana**. [s.l.] Pearson Education do Brasil, 2014.
- MARTINELLI, A. et al. Photobiomodulation modulates the expression of inflammatory cytokines during the compensatory hypertrophy process in skeletal muscle. **Lasers in Medical Science**, v. 36, n. 4, p. 791–802, jun. 2021.
- MINTY, G. et al. aNMJ-morph: a simple macro for rapid analysis of neuromuscular junction morphology. **Royal Society Open Science**, v. 7, n. 4, p. 200128, 15 abr. 2020.
- MOIMAS, S. et al. Effect of vascular endothelial growth factor gene therapy on post-traumatic peripheral nerve regeneration and denervation-related muscle atrophy. **Gene Therapy**, v. 20, n. 10, p. 1014–1021, out. 2013.
- MOZAFARI, R. et al. Combination of heterologous fibrin sealant and bioengineered human embryonic stem cells to improve regeneration following autogenous sciatic nerve grafting repair. **The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 24, p. 11, 12 abr. 2018.
- MUKUND, K.; SUBRAMANIAM, S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. **Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine**, v. 12, n. 1, p. e1462, jan. 2020.
- MULLER, F. L. et al. Denervation-induced skeletal muscle atrophy is associated with increased mitochondrial ROS production. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 293, n. 3, p. R1159-1168, set. 2007.

- MURTAZINA, A.; ADAMEYKO, I. The peripheral nervous system. **Development (Cambridge, England)**, v. 150, n. 9, p. dev201164, 1 maio 2023.
- NEPTUNE, R. R.; KAUTZ, S. A.; ZAJAC, F. E. Contributions of the individual ankle plantar flexors to support, forward progression and swing initiation during walking. **Journal of Biomechanics**, v. 34, n. 11, p. 1387–1398, nov. 2001.
- NOCERA, G.; JACOB, C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, v. 77, n. 20, p. 3977–3989, out. 2020.
- ORSI, P. R. et al. A unique heterologous fibrin sealant (HFS) as a candidate biological scaffold for mesenchymal stem cells in osteoporotic rats. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 8, n. 1, p. 205, 29 set. 2017.
- PAIVA, G. R. et al. Stem cells in end-to-side neurorrhaphy. Experimental study in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 35, n. 12, p. e351207, 2021.
- PALISPIS, W. A.; GUPTA, R. Surgical repair in humans after traumatic nerve injury provides limited functional neural regeneration in adults. **Experimental Neurology**, v. 290, p. 106–114, abr. 2017.
- PAN, D.; MACKINNON, S. E.; WOOD, M. D. Advances in the repair of segmental nerve injuries and trends in reconstruction. **Muscle & Nerve**, v. 61, n. 6, p. 726–739, jun. 2020.
- PATTON, B. L. Basal lamina and the organization of neuromuscular synapses. **Journal of Neurocytology**, v. 32, n. 5–8, p. 883–903, 2003.
- PERRIN, F. E. et al. Involvement of monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-1alpha and interleukin-1beta in Wallerian degeneration. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 128, n. Pt 4, p. 854–866, abr. 2005.
- PINTO, C. G. et al. Heterologous fibrin biopolymer associated to a single suture stitch enables the return of neuromuscular junction to its mature pattern after peripheral nerve injury. **Injury**, v. 52, n. 4, p. 731–737, abr. 2021.
- POMINI, K. T. et al. Tissue Bioengineering with Fibrin Scaffolds and Deproteinized Bone Matrix Associated or Not with the Transoperative Laser Photobiomodulation Protocol. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 1, p. 407, 3 jan. 2023.
- RĂDUCAN, A. et al. Morphological and functional aspects of sciatic nerve regeneration after crush injury. **Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie**, v. 54, n. 3 Suppl, p. 735–739, 2013.
- RAY, W. Z.; MACKINNON, S. E. Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. **Experimental Neurology**, v. 223, n. 1, p. 77–85, maio 2010.
- RAZA, C. et al. Repair strategies for injured peripheral nerve: Review. **Life Sciences**, v. 243, p. 117308, 15 fev. 2020.
- REIS, C. H. B. et al. Effects of a Biocomplex Formed by Two Scaffold Biomaterials, Hydroxyapatite/Tricalcium Phosphate Ceramic and Fibrin Biopolymer, with Photobiomodulation, on Bone Repair. **Polymers**, v. 14, n. 10, p. 2075, 19 maio 2022.
- ROBINSON, L. R. Traumatic injury to peripheral nerves. **Muscle & Nerve**, v. 23, n. 6, p. 863–873, jun. 2000.
- RODRÍGUEZ CRUZ, P. M. et al. The Neuromuscular Junction in Health and Disease: Molecular Mechanisms Governing Synaptic Formation and Homeostasis. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 13, p. 610964, 2020.

- RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, D. N. et al. 3D-printed nerve guidance conduits multi-functionalized with canine multipotent mesenchymal stromal cells promote neuroregeneration after sciatic nerve injury in rats. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 12, n. 1, p. 303, 29 maio 2021.
- RUFF, R. L. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 998, p. 1–10, set. 2003.
- SAKUMA, M. et al. Lack of motor recovery after prolonged denervation of the neuromuscular junction is not due to regenerative failure. **The European Journal of Neuroscience**, v. 43, n. 3, p. 451–462, fev. 2016.
- SANES, J. R. The basement membrane/basal lamina of skeletal muscle. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 15, p. 12601–12604, 11 abr. 2003.
- SANES, J. R.; LICHTMAN, J. W. Development of the vertebrate neuromuscular junction. **Annual Review of Neuroscience**, v. 22, p. 389–442, 1999.
- SAVASTANO, L. E. et al. Sciatic nerve injury: a simple and subtle model for investigating many aspects of nervous system damage and recovery. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 227, p. 166–180, 30 abr. 2014.
- SEDDON, H. J. A Classification of Nerve Injuries. **British Medical Journal**, v. 2, n. 4260, p. 237–239, 29 ago. 1942.
- SHEN, J. et al. How muscles recover from paresis and atrophy after intramuscular injection of botulinum toxin A: Study in juvenile rats. **Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society**, v. 24, n. 5, p. 1128–1135, maio 2006.
- SPEJO, A. B. et al. Neuroprotection and immunomodulation following intraspinal axotomy of motoneurons by treatment with adult mesenchymal stem cells. **Journal of Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 230, 14 ago. 2018.
- STOLL, G.; JANDER, S.; MYERS, R. R. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. **Journal of the peripheral nervous system: JPNS**, v. 7, n. 1, p. 13–27, mar. 2002.
- SU, H.-L. et al. Late administration of high-frequency electrical stimulation increases nerve regeneration without aggravating neuropathic pain in a nerve crush injury. **BMC neuroscience**, v. 19, n. 1, p. 37, 25 jun. 2018.
- SUGIURA, Y.; LIN, W. Neuron–glia interactions: the roles of Schwann cells in neuromuscular synapse formation and function. **Bioscience reports**, v. 31, n. 5, p. 295–302, out. 2011.
- SULLIVAN, R. et al. Peripheral Nerve Injury: Stem Cell Therapy and Peripheral Nerve Transfer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 12, p. 2101, 14 dez. 2016.
- SUNDERLAND, S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 74, n. 4, p. 491–516, dez. 1951.
- TEN HOLTER, J. B.; VAN NIEUWSTADT, M. A. [Neurogenic muscle hypertrophy]. **Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde**, v. 137, n. 51, p. 2655–2658, 18 dez. 1993.
- TERESHENKO, V. et al. Peripheral neural interfaces: Skeletal muscles are hyper-reinnervated according to the axonal capacity of the surgically rewired nerves. **Science Advances**, v. 10, n. 9, p. ead3872, mar. 2024.
- TIBÚRCIO, F. C. et al. Neuroregeneration and immune response after neurorrhaphy are improved with the use of heterologous fibrin biopolymer in addition to suture repair alone. **Muscle & Nerve**, v. 67, n. 6, p. 522–536, jun. 2023a.

- TIBÚRCIO, F. C. et al. Effects of Nandrolone Decanoate on Skeletal Muscle and Neuromuscular Junction of Sedentary and Exercised Rats. **Medicina**, v. 59, n. 11, p. 1940, 1 nov. 2023b.
- TIMOTIUS, I. K. et al. CatWalk XT gait parameters: a review of reported parameters in pre-clinical studies of multiple central nervous system and peripheral nervous system disease models. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 17, p. 1147784, 2023.
- TUFFAHA, S. H. et al. Growth Hormone Therapy Accelerates Axonal Regeneration, Promotes Motor Reinnervation, and Reduces Muscle Atrophy following Peripheral Nerve Injury. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 137, n. 6, p. 1771–1780, jun. 2016.
- VIGLIAR, M. F. R. et al. Photobiomodulation Therapy Improves Repair of Bone Defects Filled by Inorganic Bone Matrix and Fibrin Heterologous Biopolymer. **Bioengineering (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 1, p. 78, 13 jan. 2024.
- VITERBO, F. et al. End-to-side versus end-to-end neurorrhaphy at the peroneal nerve in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 32, n. 9, p. 697–705, set. 2017.
- VITERBO, F.; MAGNANI, L. V.; NUNES, H. C. Zygomatic Muscle Neurotization with Nerve Grafts and End-to-Side Neurorrhaphies: A New Technique for Facial Palsy. **Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open**, v. 10, n. 7, p. e4288, jul. 2022.
- WALDRAM, M. Peripheral nerve injuries. **Trauma**, v. 5, n. 2, p. 79–96, 1 abr. 2003.
- WALKER, L. J. et al. Agrin/Lrp4 signal constrains MuSK-dependent neuromuscular synapse development in appendicular muscle. **Development (Cambridge, England)**, v. 148, n. 21, p. dev199790, 1 nov. 2021.
- WANG, Y. et al. Simvastatin Enhances Muscle Regeneration Through Autophagic Defect-Mediated Inflammation and mTOR Activation in G93ASOD1 Mice. **Molecular Neurobiology**, v. 58, n. 4, p. 1593–1606, abr. 2021.
- WILCOX, M. et al. Strategies for Peripheral Nerve Repair. **Current Tissue Microenvironment Reports**, v. 1, n. 2, p. 49–59, 1 jun. 2020.
- WU, P. et al. Key changes in denervated muscles and their impact on regeneration and reinnervation. **Neural Regeneration Research**, v. 9, n. 20, p. 1796–1809, 15 out. 2014.
- ZAR, J. H. **Biostatistical Analysis**. 5ª edição ed. Upper Saddle River, N.J: Prentice Hall, 2009.
- ZHANG, K.; JIANG, M.; FANG, Y. The Drama of Wallerian Degeneration: The Cast, Crew, and Script. **Annual Review of Genetics**, v. 55, p. 93–113, 23 nov. 2021.
- ZIGMOND, R. E.; ECHEVARRIA, F. D. Macrophage biology in the peripheral nervous system after injury. **Progress in Neurobiology**, v. 173, p. 102–121, fev. 2019.