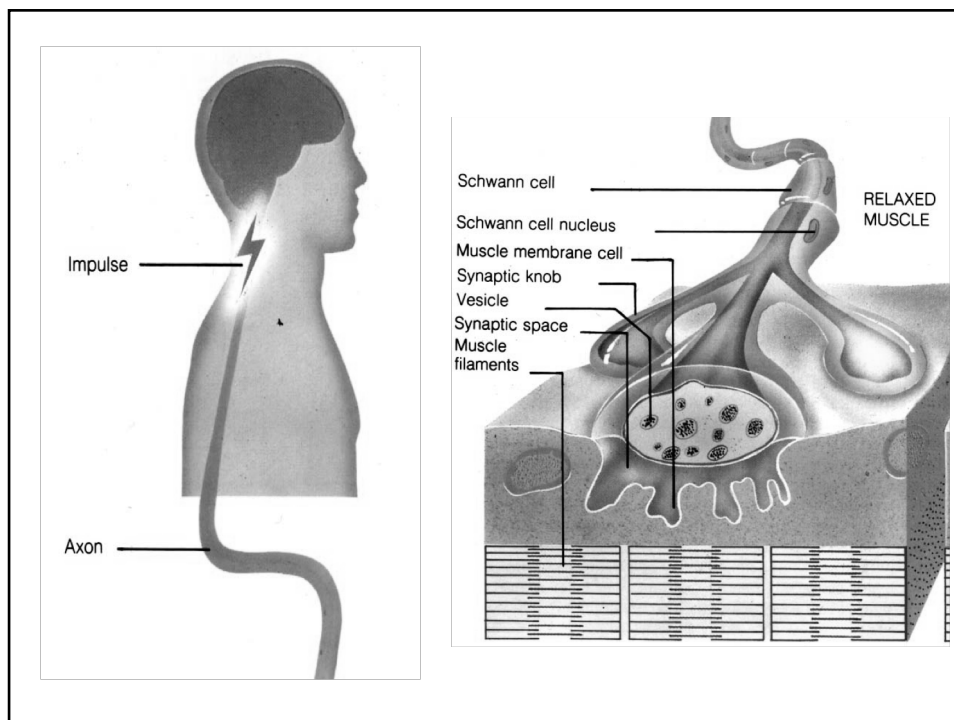


# PLASTICIDADE PERIFÉRICA

Prof. Dr. JOÃO EDUARDO DE ARAUJO



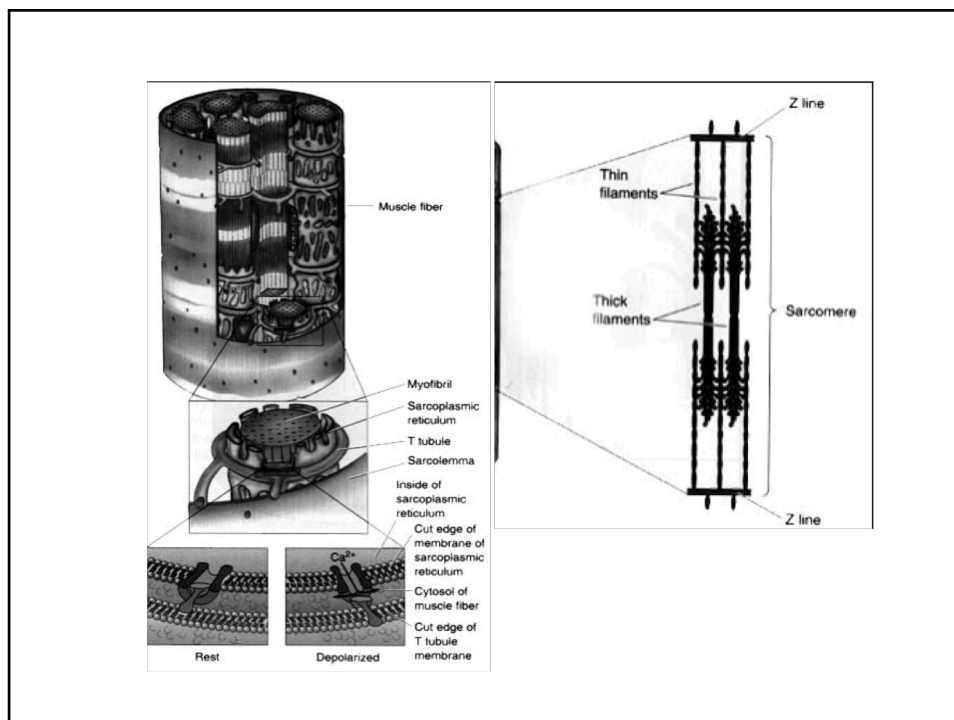
# **PLASTICIDADE MUSCULAR**

**As fibras podem modificar suas característica em resposta a uma grande variedade de estímulos que conduzem a plasticidade muscular.**

**A plasticidade muscular é intimamente relacionada e altamente dependente das modificações de concentrações do  $\text{Ca}^{2+}$ .**

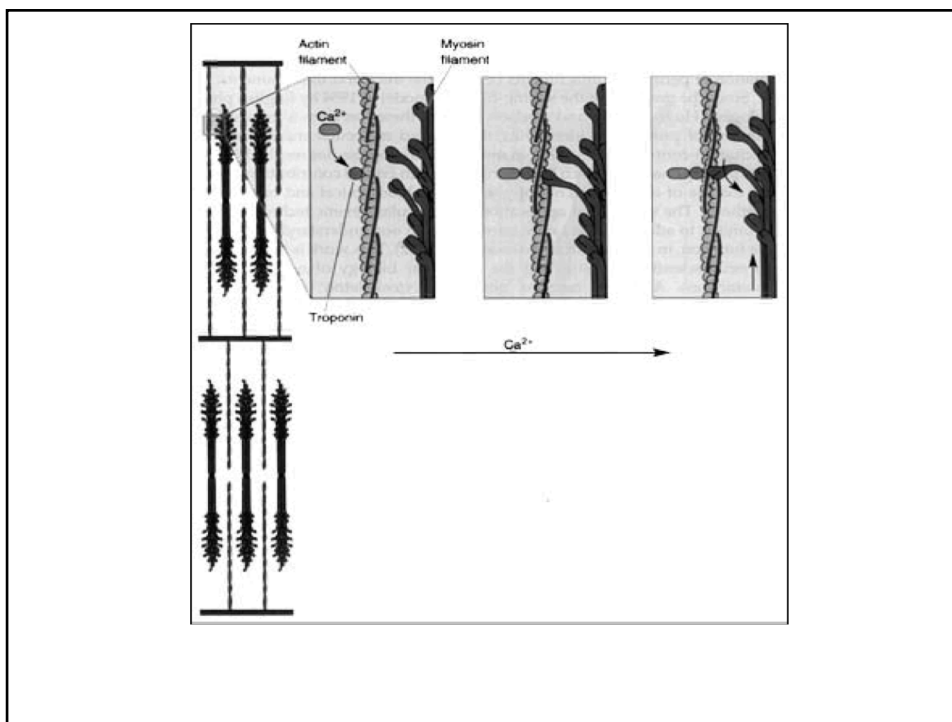
## EXCITAÇÃO

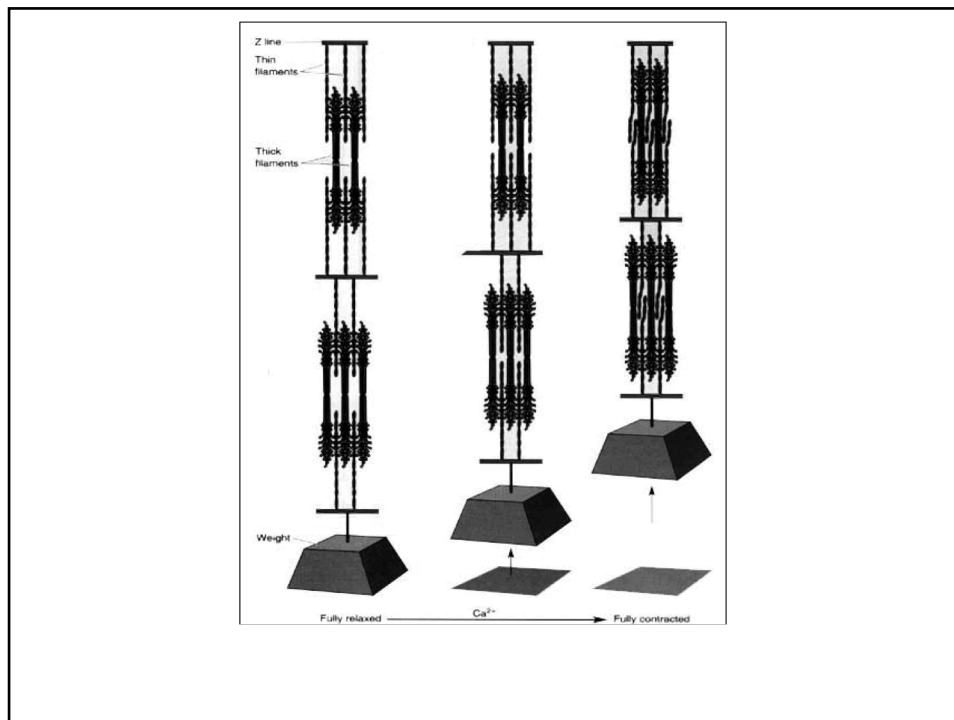
1. UM POTENCIAL DE AÇÃO ACONTECE EM UM AXON NEURÔNIO MOTOR ALFA.
2. ACH É LIBERADA
3. CANAIS NOS RECEPTORES NICOTINICOS ABREM-SE, DEPOLARIZAM O SARCOLEMA PÓS-SINÁPTICO (EPSP).
4. UM POTENCIAL DE AÇÃO É GERADO NA FIBRA MUSCULAR
5. DEPOLARIZAÇÃO DOS TUBULOS T, LANÇAMENTO DE  $Ca^{2+}$  DO RETÍCULO SARCOPLASMÁTICO



## CONTRAÇÃO

1.  $Ca^{2+}$  LIGA-SE COM A TROPONINA.
2. SÍTIOS DE MIOSINA E ACTINA ESTÃO EXPOSTOS.
3. MIOSINA ENCABEÇA LIGAÇÃO COM ACTINA
4. CABEÇAS DE MIOSINA GIRAM.
5. CABEÇAS DE MIOSINA DESPRENDEM-SE ÀS CUSTAS DE ATP.
6. O CICLO CONTINUA CONTANTO QUE  $Ca^{2+}$  E ATP ESTEJAM PRESENTES.





### RELAXAMENTO

1.  $Ca^{2+}$  É SEQÜESTRADO PELO RETICULO SARCOPLASMÁTICO POR UMA BOMBA DE ATP
2. SÍTIOS DE ACTINA SÃO COBERTOS ATRAVÉS DA TROPONINA.

<b>Tipo I</b>	<b>Tipo II (A e B)</b>
<b>ATPase low</b>	<b>ATPase high</b>
<b>Tônica</b>	<b>Fásica</b>
<b>Baixa atividade de ATPase em miosina</b>	<b>Alta atividade de ATPase em miosina</b>
<b>Lenta, essencialmente oxidativa</b>	<b>Rápida, essencialmente oxidativa (A) Rápida, oxidativa e glicolítica (AB) Rápida, essencialmente glicolítica (B)</b>
<b>Contração Lenta resistente a fadiga</b>	<b>Contração Rápida, resistente a fadiga (A) Contração rápida, rápida fadiga (B)</b>

- **Mais de 10 tipos intermediários de fibras foram descritos em diferentes espécies.**
- **Muitos destes sub ou tipos intermediários estão em fibras híbridas, onde existem diferentes tipos de miosina.**
- **Em fibras musculares normais e maduras a coexistência de diferentes fibras (MHC isomorfos), lentas e rápidas, é frequentemente observado em um único músculo.**

*ANDERSEN JL et al. Muscle Nerve, 1999.*

## **ADAPTAÇÕES DO SISTEMA MUSCULO ESQUELÉTICO**

## **ADAPTAÇÃO MUSCULAR**

***Os músculos são plásticos, ou seja,  
capazes de se modificar em função de sua  
contingência de utilização.***

## **ADAPTAÇÕES PELA IDADE**

- **Em roedores “idosos”, perda progressiva de fibras musculares em paralelo e conversão de fibras do tipo II pelas do tipo I.**
- **Em humanos, as alterações geradas pela idade diferem músculo a músculo, a atrofia seletiva de fibras do tipo II (A e B) é bem documentado**

- **Estudos com fibras musculares de jovens (23-31) e velhos (68-70) - com o aumento da idade, aumenta o número de fibras musculares com coexistência de diferentes *MHC* (Tipo I, IIA e IIB).**
- **Sujeitos muito velhos (acima de 88 anos) apresentam 52,6% fibras musculares com duas ou três *MHC*.**
- **Atrofia das fibras e a prevenção do aparecimento de diferentes *MHC* pode ser atenuada pelo exercício.**

*Physiol. Rev, 2000.*



## **Inervação Muscular**

**O padrão de disparo dos motoneurônios determina o tipo de fibra muscular predominante**

**Reinervação de um músculo por um motoneurônio com padrão de disparo diferente, conduz em alguns meses, a alteração do tipo de fibra muscular**

*Muscle Nerve. 1993*

## **Estimulação Elétrica**

**Os efeitos da reinervação podem ser produzidos e revertidos por estimulação elétrica crônica**

**Transformação de fibras rápidas em lentas através de baixa frequência 10Hz.**

**Transformação de fibras lentas em rápidas através de 60 pulsos a 100Hz, ou 40 pulsos a 40 Hz.**

*J Neurosci. 1985 ; J Muscle Res Cell Motil, 1997*

## **Exercícios Físicos**

**Por muitos anos esteve bem estabelecido que os treinamentos de resistência conduziam um aumento de fibras do tipo I.**

*Acta Physiol Scand, 1977 e 1998.*

**Mais recentemente foi demonstrado que as fibras poderiam mudar em direção oposta II [A + B(X)] em consequência de repetidos sprints de 30s.**

*Acta Physiol Scand, 1990 e 1993; Eur J Appl Physiol, 1996*

## **HIPOGRAVIDADE**

**Exposição a hipogravidade diminui a força muscular em humanos e animais, esta redução é mais frequente para os músculos posturais.**

*J Fla Med Assoc, 1992*

**Redução de fibras do tipo I, mas não do tipo II no músculo vasto lateral em 11 dias no espaço.**

*J Appl Physiol, 1995*

**Mudança adaptativa da falta de peso é dependente da função muscular (em músculos posturais) do que do tipo de fibra.**

*Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol, 1993*

**Hipogravidade induzida pela marcha com muleta e período acamado, reduz massa e força muscular. A redução da força é mais pronunciada nos extensores do que nos flexores.**

*Physiological Reviews, 2000.*

## **ADAPTAÇÕES A HIPOMOBILIDADE OU A IMOBILIDADE**

***O músculo deve ser considerado como uma unidade ativa e outra passiva. É contrátil e constituído de elementos elásticos que transmitem a força ativa da contração***

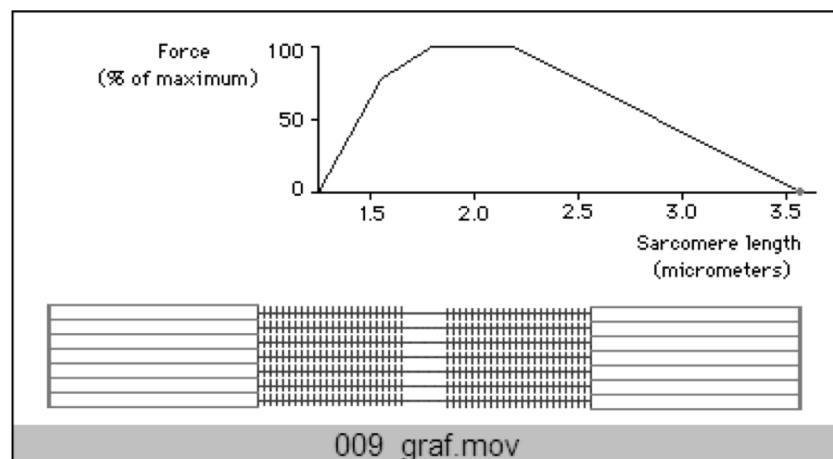
*(Hill, A. V., 1953)*

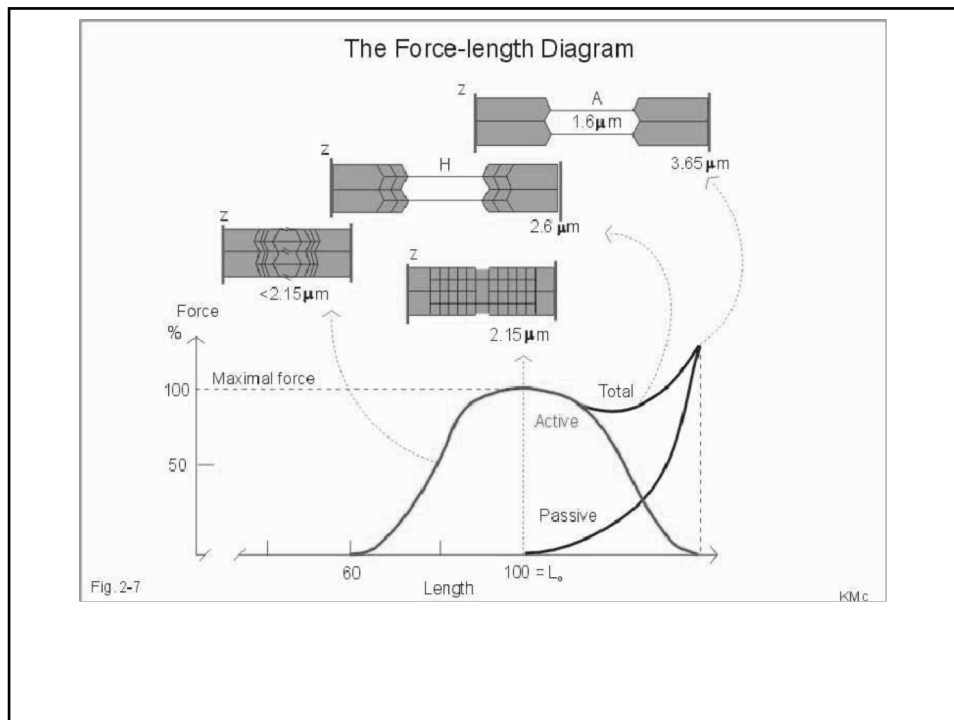
- **Durante o crescimento pós-natal existe um crescimento dos sarcômeros em série**  
(Goldspink, G., 1968).
- **A ativação contrátil, durante o desenvolvimento e na vida adulta, é um importante fator para a maturação e manutenção do sarcômero**  
(Deyne, P. G., 2000).
- **Imobilização de músculos jovens na posição encurtada diminui seu crescimento**  
(Alder et al., 1959).

- **O número de sarcômeros em indivíduos adultos pode ser alterado pela imobilização**  
(Tabary et al., 1972; Williams e Goldspink, 1973).
- **Imobilização pós-cirúrgica do joelho leva a perda de massa muscular e diminuição na geração de força**  
(Mac Dougal et al., 1997).

**Quando um músculo trabalha ou é imobilizado em posição encurtada, apresenta perda de sarcômeros em série, redução do seu comprimento, aumento da resistência ao alongamento passivo e perda da força contrátil máxima**

**(Williams e Goldspink, 1973, 1978, 1988).**





- **Imobilização na posição alongada produz alterações celulares distintas**

(Hortobágy et al., 2000).

- **Aumento do número dos sarcômeros em série**

(Williams e Goldspink, 1984).

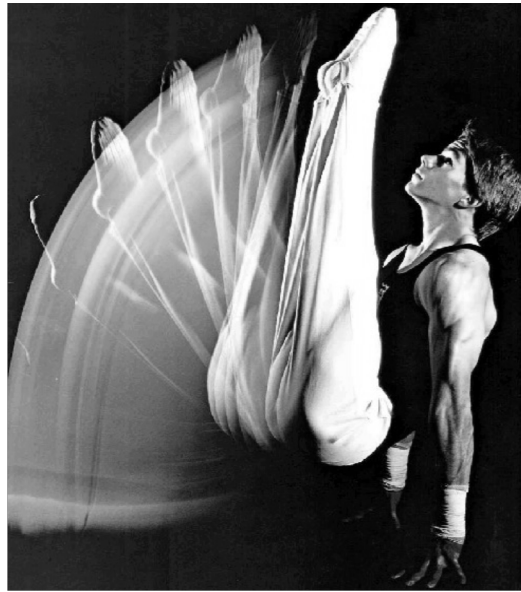
# **ADAPTAÇÃO DO TECIDO CONJUNTIVO**

- **Imobilização muscular na posição encurtada produz alterações nos tecidos conjuntivos, quantitativas (aumento) e qualitativas (distribuição na região de perda de sarcômeros), resultando em uma diminuição na elasticidade**

**(Williams e Goldspink, 1984, 1988).**

- **Imobilização na posição alongada não produz alterações**

**(Williams e Goldspink, 1988).**



Fonte: Clark, 1999.

# HISTERESE

**Em um material visco-elástico maior energia é absorvida durante a carga e dissipada durante a ausência desta**

(Taylor et al., 1990).

**A histerese é a área de troca, representa a energia perdida como calor e a energia recuperada no recuo elástico**

(Butler et al., 1978).



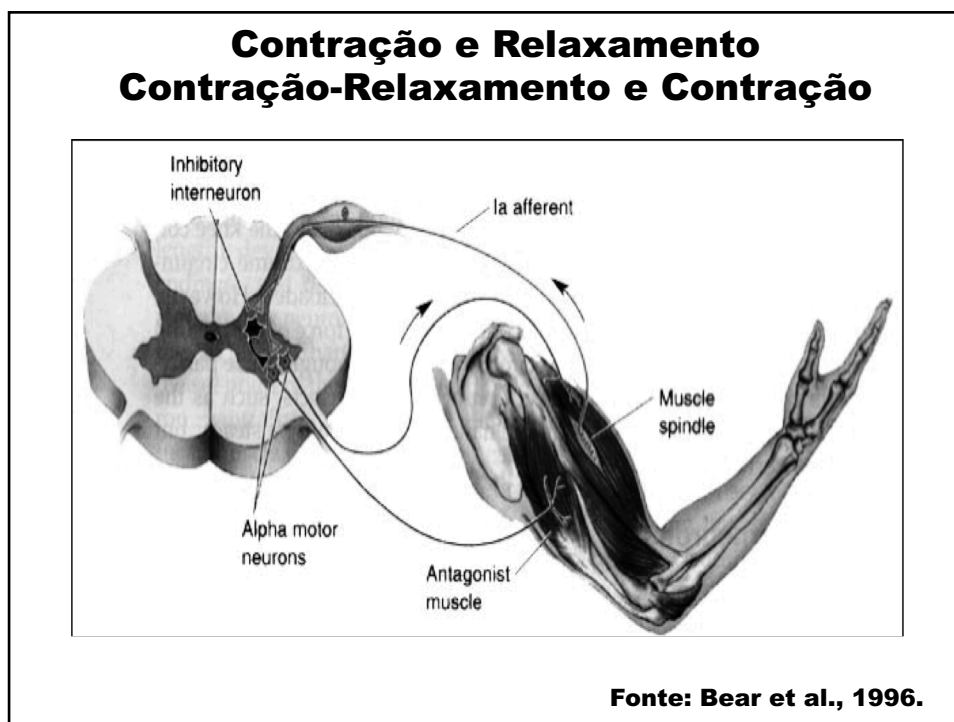
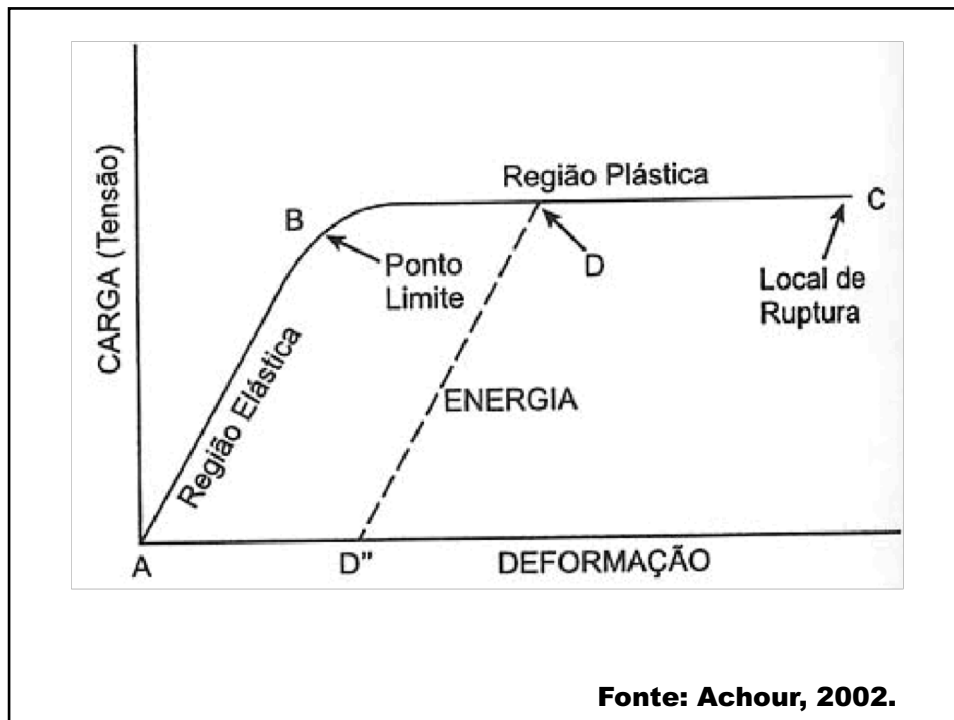
- **Quanto menor a histerese melhor é a relação de geração de força em um músculo.**
- **Vários trabalhos demonstraram diminuição de histerese através de alongamentos agudos (45 segundos) e crônicos (10 minutos).**

**Frisen e cols. (1969), Viidik e cols. (1972) e Kubo e cols. (2001).**

## **A INTERVENÇÃO**

***O alongamento muscular tem sido recomendado para prevenir lesões, melhorar o desempenho, recuperar a amplitude do movimento e aumentar a flexibilidade***

***(Hortobagyi et al., 1985; Taylor et al., 1990 e Willson et al., 1991.).***



# **SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO**

## **VISÃO GERAL**

**LESÕES QUE DESTROEM O CORPO  
CELULAR DE UM NEURÔNIO  
CONDUZEM À MORTE DA CÉLULA.**

**A MORTE NEURONAL TAMBÉM  
PODE SER PROVOCADA POR  
LESÕES QUE CORTAM O AXÔNIO  
DE UM NEURÔNIO.**

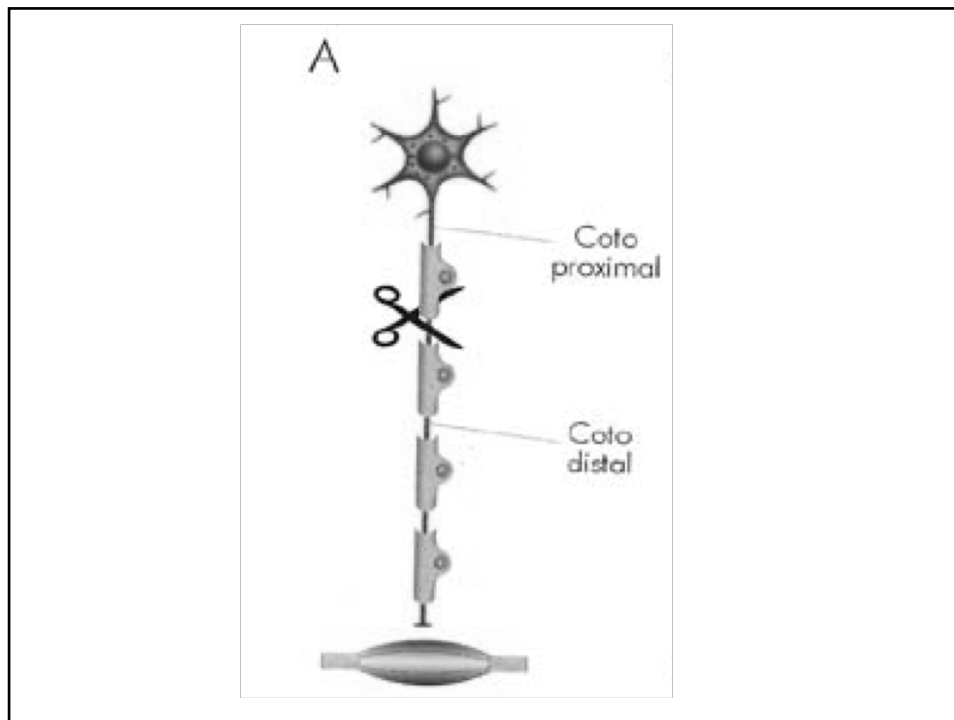
## **ROMPIMENTO AXONAL**

### **MUDANÇAS DEGENERATIVAS NO NEURÔNIO**

**CORTANDO-SE UM AXÔNIO,  
TEMOS DUAS PARTES  
DISTINTAS:**

**SEGMENTO PROXIMAL**  
**parte conectada ao corpo celular**

**SEGMENTO DISTAL**  
**parte isolada do resto da célula**



## **EVENTOS APÓS A LESÃO:**

- **O axoplasma extravasa**
- **Os segmentos proximais e distais retraem e começam a inchar**
- **O inchaço da porção proximal é maior, porque o corpo celular continua sintetizando os componentes do citoesqueleto, neurofilamentos, microtúbulos e microfilamentos**

- **Entrada de  $\text{Ca}_2^+$  - importante mediador dos efeitos prejudiciais da lesão axonal por ativação de proteases  $\text{Ca}_2^+$  dependentes ou a geração de radicais livres como superóxidos que possuem ações tóxicas nos neurônios.**
- **Lesão axonal ativa outras alterações no neurônio danificado e eventualmente afetam as células que fazem contato sináptico com o neurônio danificado**

## **EFEITOS DA LESÃO**

- **Falha da transmissão sináptica dentro das primeiras horas, até mesmo antes dos primeiros sinais morfológicos de degeneração do terminal ficarem aparentes.**
- **A transmissão falha mais rapidamente se o corte está perto do terminal sináptico de que se está próximo o corpo celular.**

**Depois de aproximadamente uma semana, o contato entre o terminal e os neurônios pós-sinápticos ou células alvo periféricas são rompidas por invasão de células gliais.**

- **Durante a segunda semana os terminais formados pelo segmento distal retiram-se completamente da célula pós-sináptica.**

**O SEGMENTO AXONAL  
DISTAL DEGENERA-SE  
LENTAMENTE**

## **DEGENERAÇÃO WALERIANA**

**Mudanças no segmento distal do axônio tornam-se aparente aproximadamente 1 semana depois do terminal começa a se degenerar, e continua durante 1-2 meses ou até que o segmento de distal inteiro seja destruído**

**No SNP os fragmentos são degradado dentro de um período de dias a semanas, considerando que no sistema nervoso central este processo comumente ocorre durante vários meses.**



## **CROMATÓLISE**

**O NÚCLEO DO CORPO CELULAR INCHA  
E MOVE-SE A UMA POSIÇÃO  
EXCÊNTRICA, LOGO, O RETÍCULO  
ENDOPLASMÁTICO RUGOSO QUEBRA-  
SE E MOVE-SE À PERIFERIA DO CORPO  
CELULAR INCHADO.**

**Aumento no número de polisomos livres no corpo celular como também um aumento no RNA e síntese de proteínas. Estas mudanças metabólicas refletem a necessidade da célula ferida reconstruir a parte cortada do axônio.**

**Nem todos os neurônios exibem cromatólise ou mudanças regenerativas depois de axotomia.**

**CÉLULAS QUE POSSUEM  
CONEXÕES SINÁPTICAS  
COM NEURÔNIOS LESADOS  
TAMBÉM SE DEGENERAM**

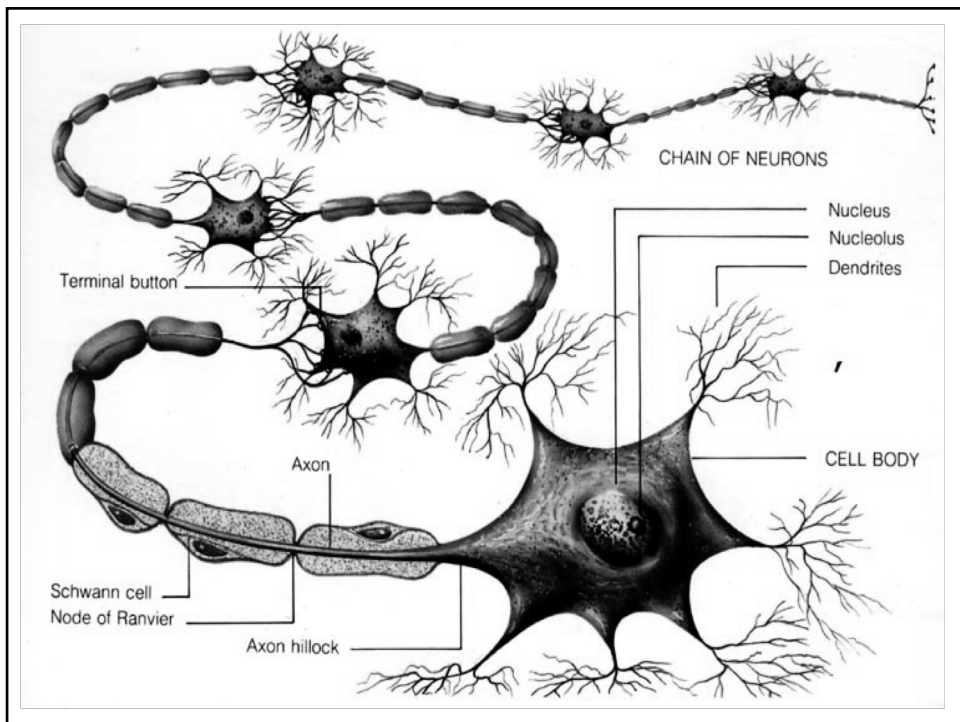
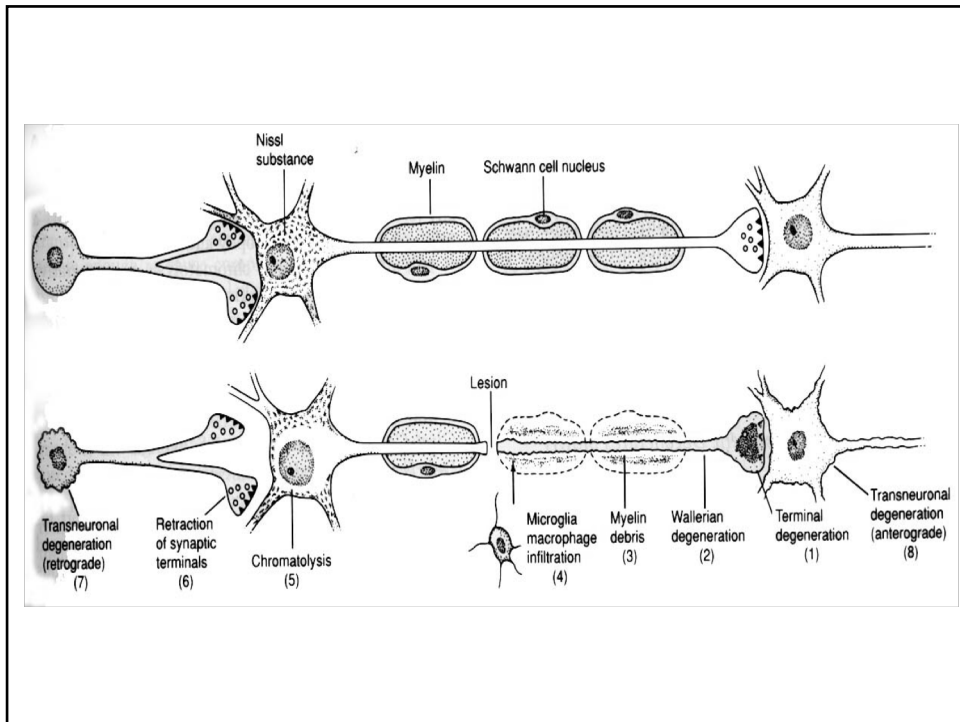
**MUDANÇAS  
TRANSNEURONAIIS OU  
TRANSSINÁPTICAS**

**Degeneração anterógrada**

**se a célula afetada receber uma  
sinapse do neurônio lesado**

**Degeneração retrógrada**

**se a célula afetada fizer uma sinapse  
com o neurônio lesado.**



## **CÉLULA GLIAL NO SNP**

**CÉLULA DE SCHWANN**  
**proeminentes no sistema nervoso**  
**periférico**

**PAPEL DA CÉLULA DE**  
**SCHWANN**  
**NA RECUPERAÇÃO**  
**FUNCIONAL**

**Macrófagos recrutados para o local da lesão onde eles ajudam a degradar o segmento distal do axônio, secretando proteases e engolfando os fragmentos.**

**Secreção de fatores que são requeridos para a proliferação das células de Schwann.**

**FATORES TRÓFICOS  
PREVINEM A DEGENERAÇÃO  
DE NEURÔNIOS PERIFÉRICOS  
DEPOIS DA AXOTOMIA**

*Algumas das moléculas envolvidas na recuperação dos neurônios depois de lesão podem ser as mesmas utilizadas por neurônios imaturos para seu desenvolvimento*

## **Fator de crescimento nervoso (NGF)**

**Neurônios sensíveis às ações tróficas**

- **simpáticos**
- **sensórios primários do gânglio da raiz dorsal**
- **colinérgicos do septo e do núcleo basal do prosencéfalo.**

## **Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e Neurotrofina-3.**

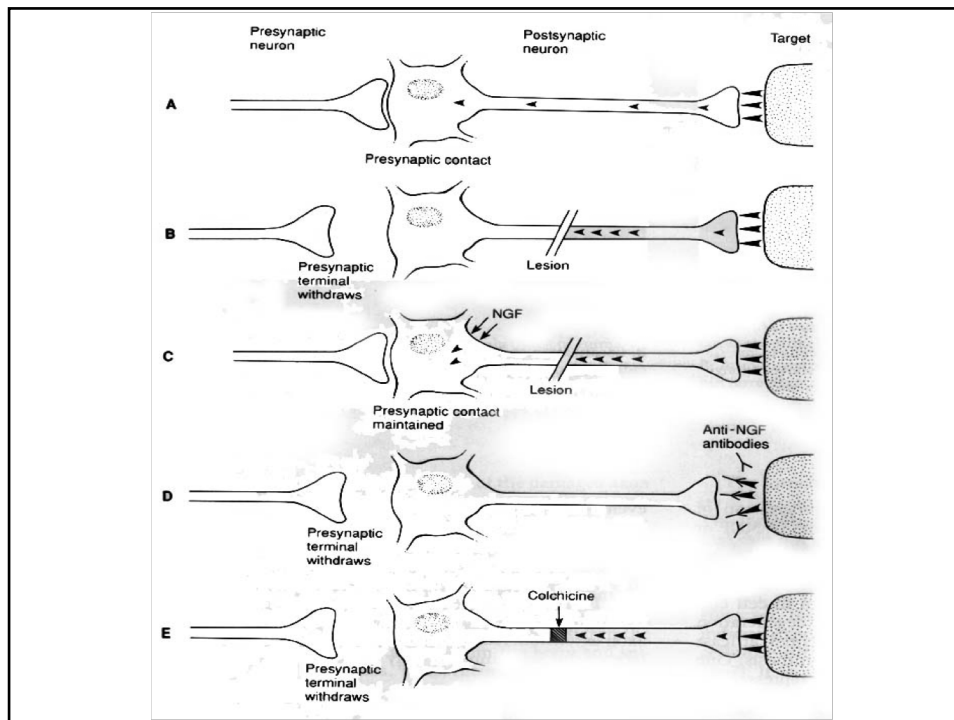
**Atuam em neurônios que não são sensível ao NGF**

**Tabela 1-3. Fatores neurotróficos:**

NGF	Fator de crescimento nervoso
p75	Receptores pró-apopticos
TrkA	Receptores antiapopticos
GDNF	Fatores neurotróficos derivados de linhagens de células da glia, incluindo neurturina, c-REF e R-alfa
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
NT-3, 4 e 5	Neurotrofinas 3, 4 e 5
CNTF	Fator neurotrófico ciliar
ILGF I e II	Fatores de crescimento insulina-símiles
FGF	Fator de crescimento fibroblástico (vem em formas ácida e básica)
EGF	Fator de crescimento epidérmico

***A disponibilidade de fatores tróficos determina se os neurônios lesados são mantidos.***

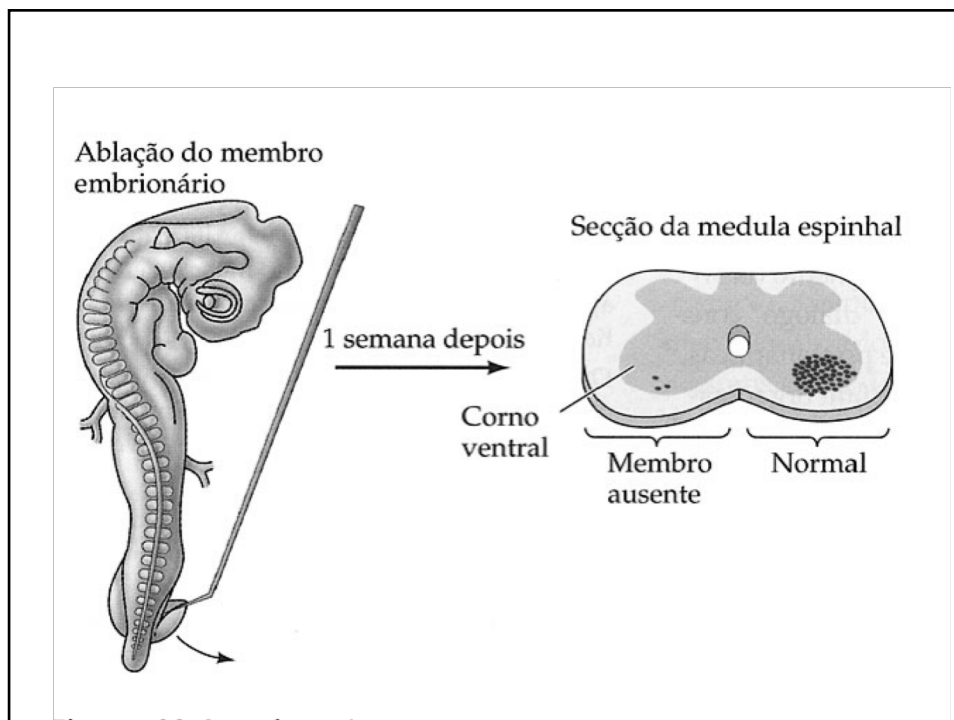
***As células alvo são responsáveis pela secreção do fator neurotrófico***

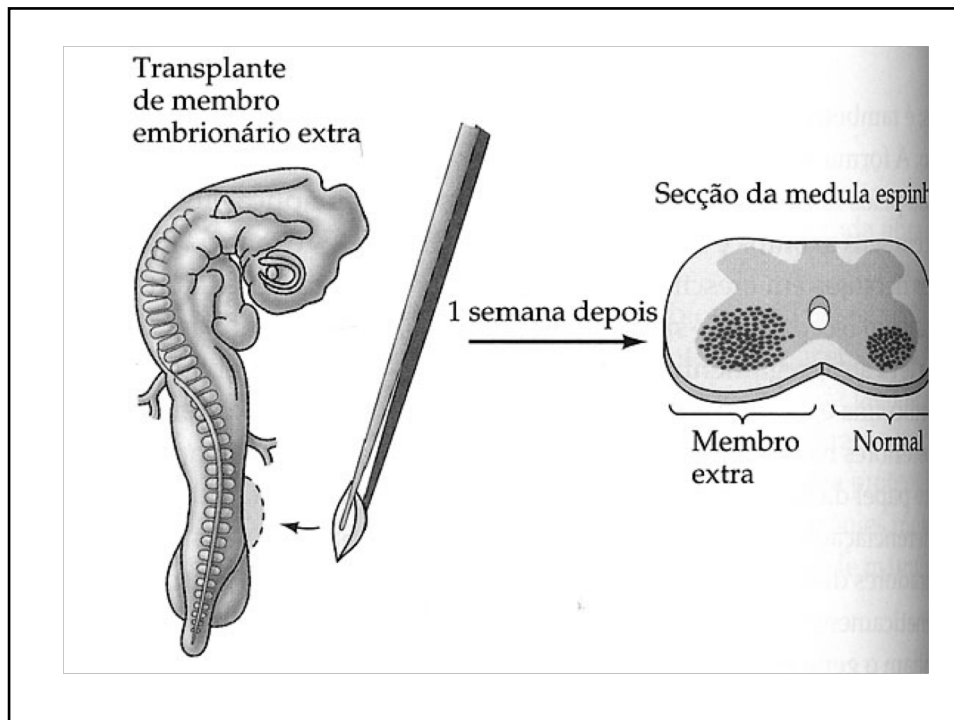


**Além de manter as conexões sinápticas, o NGF é mantêm sobrevivência de neurônios maduros depois de lesão.**



**O NGF reprime a síntese de proteínas que são tóxicas ao neurônio, por exemplo, proteases ou outras enzimas.**



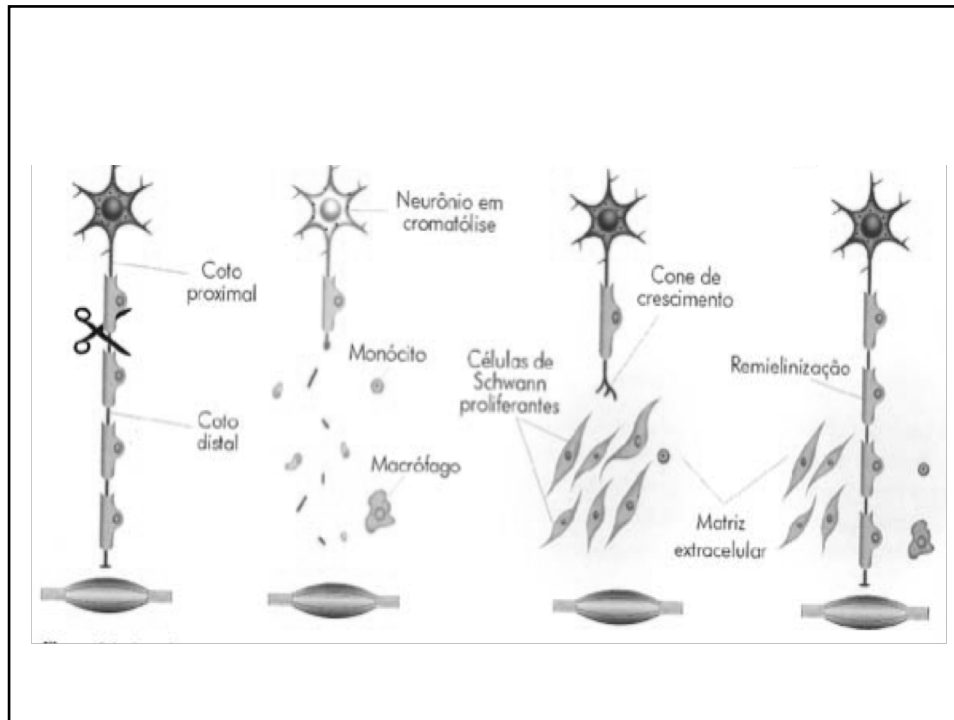


**CÉLULAS DE SCHWANN  
CONTRIBUEM PARA À  
REGENERAÇÃO DE  
AXÔNIOS PERIFÉRICOS**

## **Como a regeneração acontece**

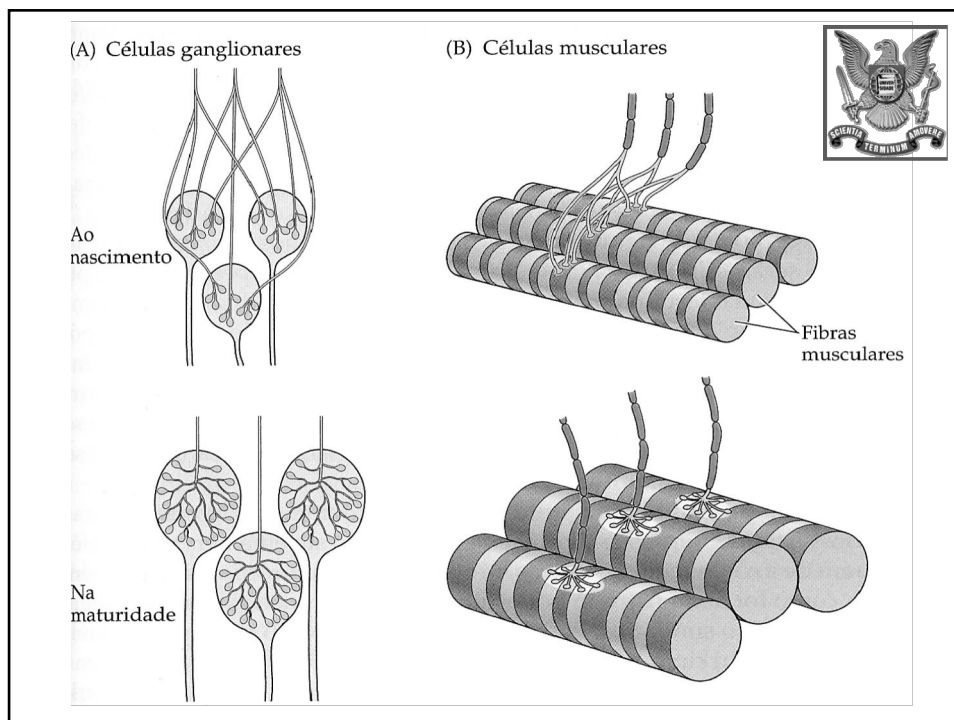
- 1º) Recrutamento de macrófagos circulantes para o local da lesão. Além de fagocitarem os fragmentos de mielina, os macrófagos estimulam a proliferação de células de Schwann na redondeza da lesão, provavelmente secretando fatores de crescimento mitogênico.**
- 2º) As células de Schwann proliferando secretam várias proteínas extracelulares, em particular laminina que promove extensão dos axônios.**

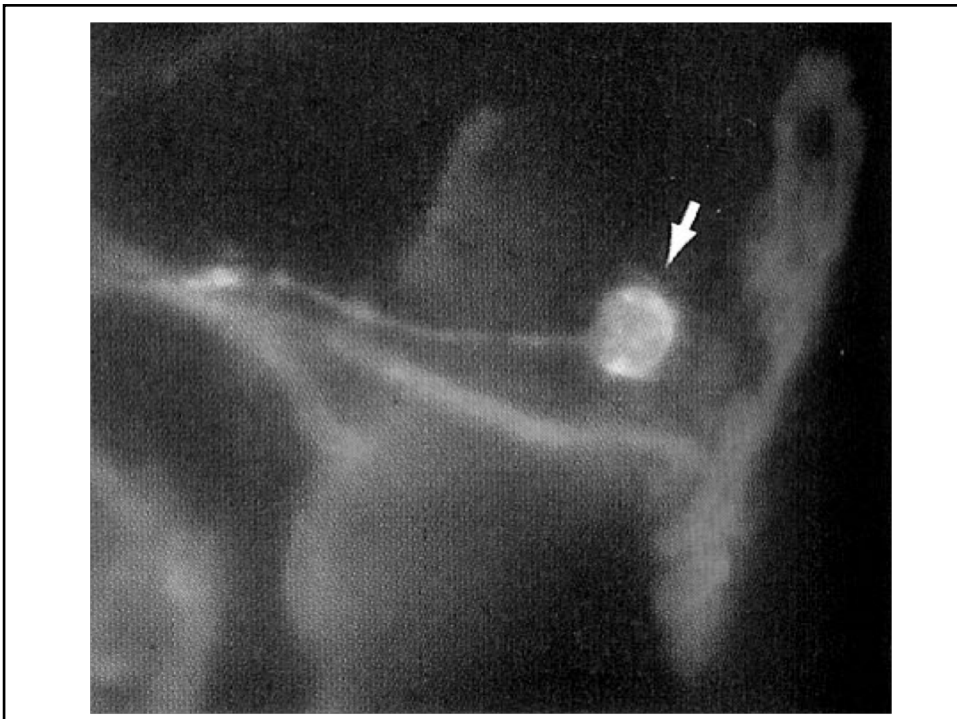
- 3º) As células de Schwann podem ser uma fonte de fator de trófico a neurônios lesados até que eles recuperem o contato funcional com as células alvo.**
- 4º) o restabelecimento de contato entre axônios regenerados parecem suprimir a síntese de NGF pelas células de Schwann.**



# TIPOS DE PLASTICIDADE PERIFÉRICA

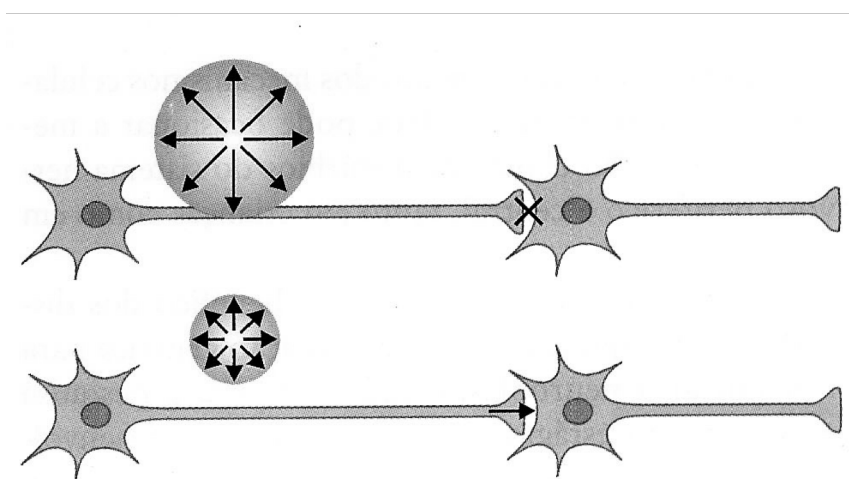
# ELIMINAÇÃO DE SINAPSES



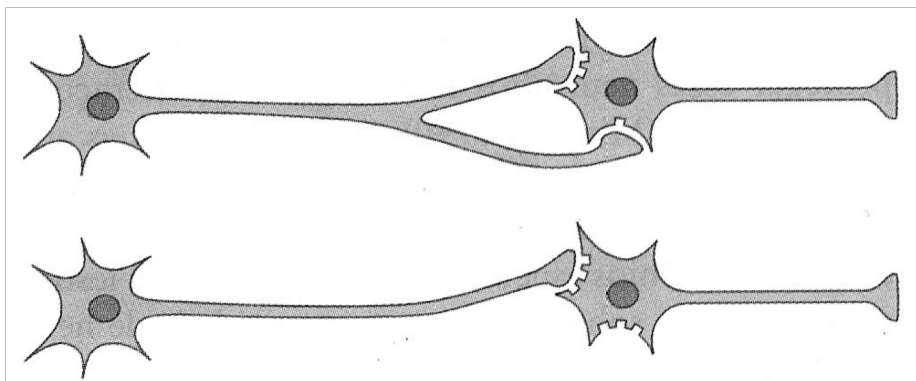


# ALTERAÇÕES SINÁPTICAS

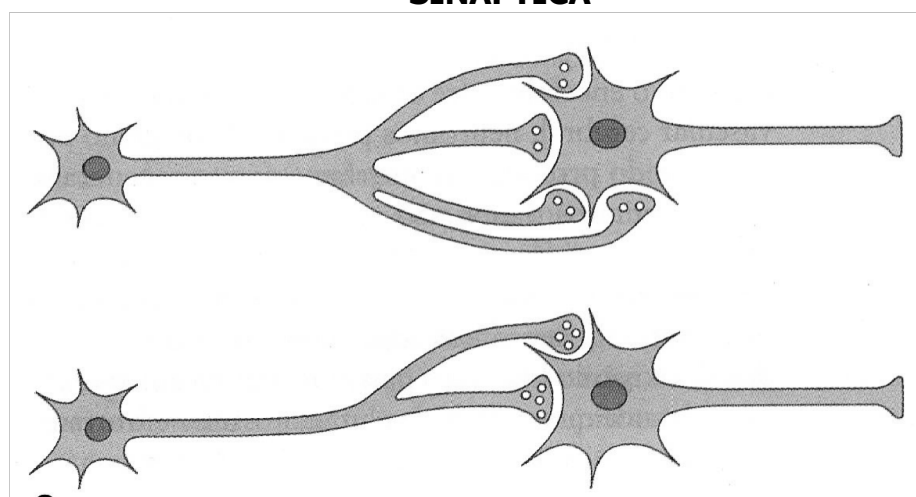
## EFICÁCIA SINÁPTICA



### HIPERSENSIBILIDADE SINÁPTICA



### HIPEREFICÁCIA SINÁPTICA





# REGENERAÇÃO AXONAL

