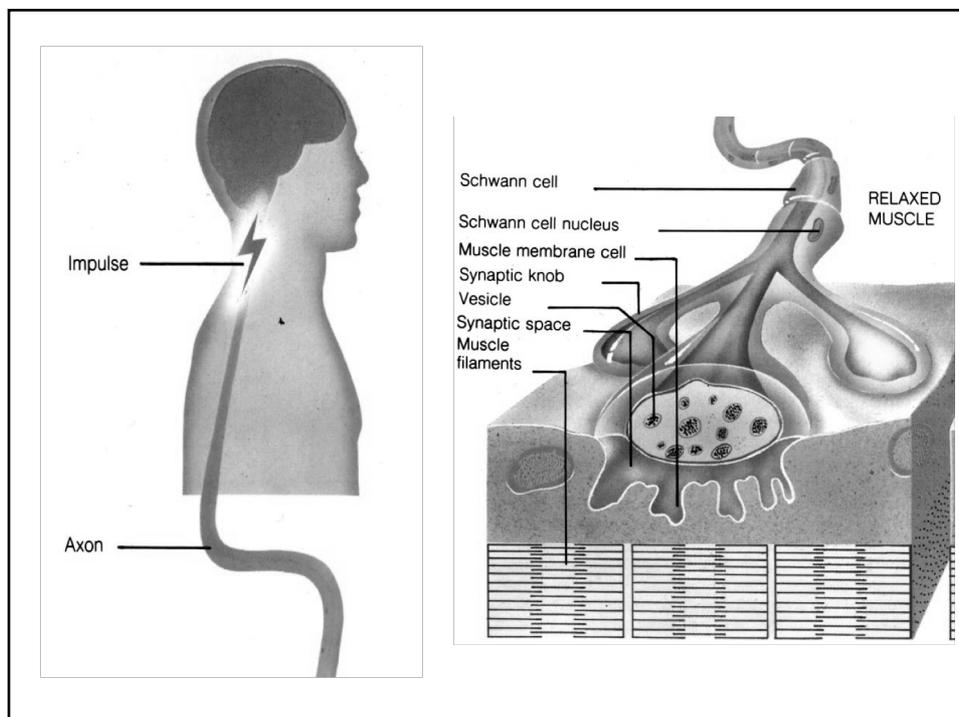


PLASTICIDADE PERIFÉRICA

Prof. Dr. JOÃO EDUARDO DE ARAUJO



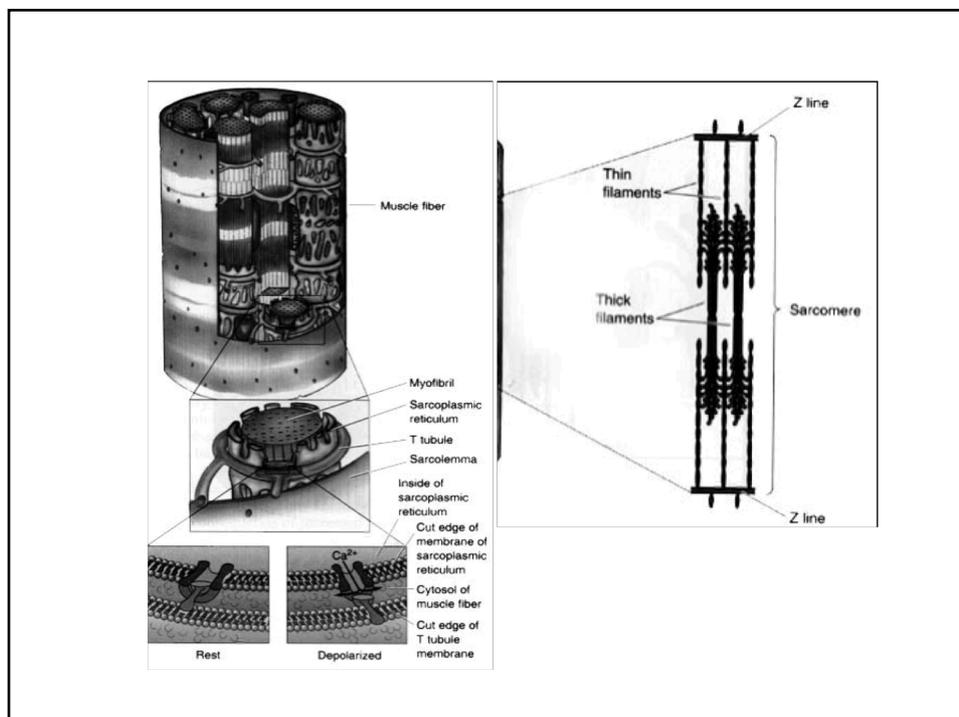
PLASTICIDADE MUSCULAR

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 Ca^{2+} .

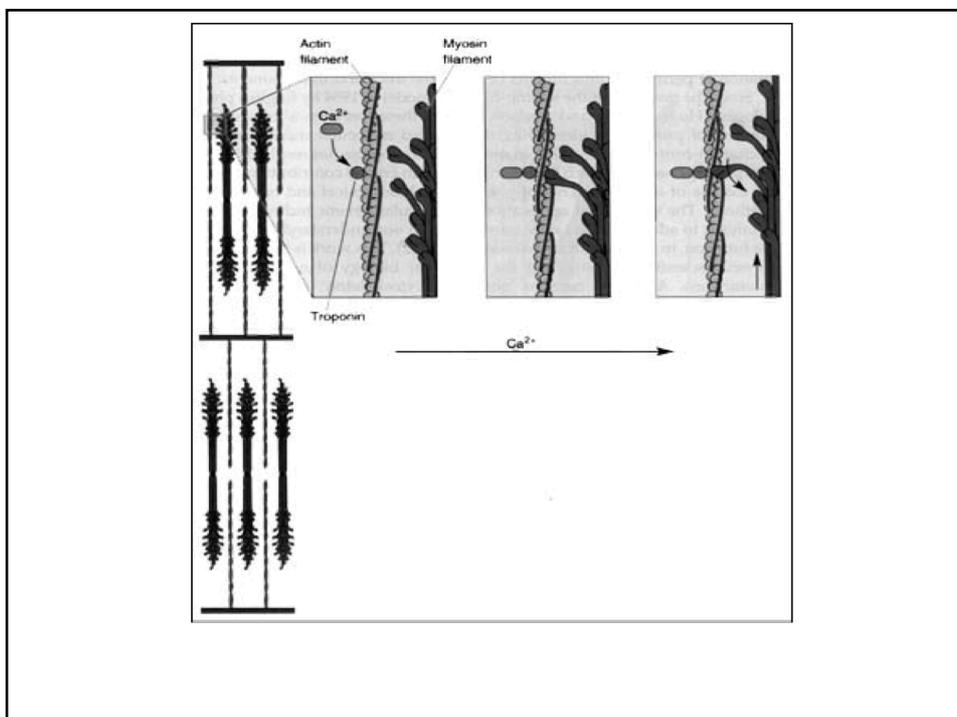
EXCITAÇÃO

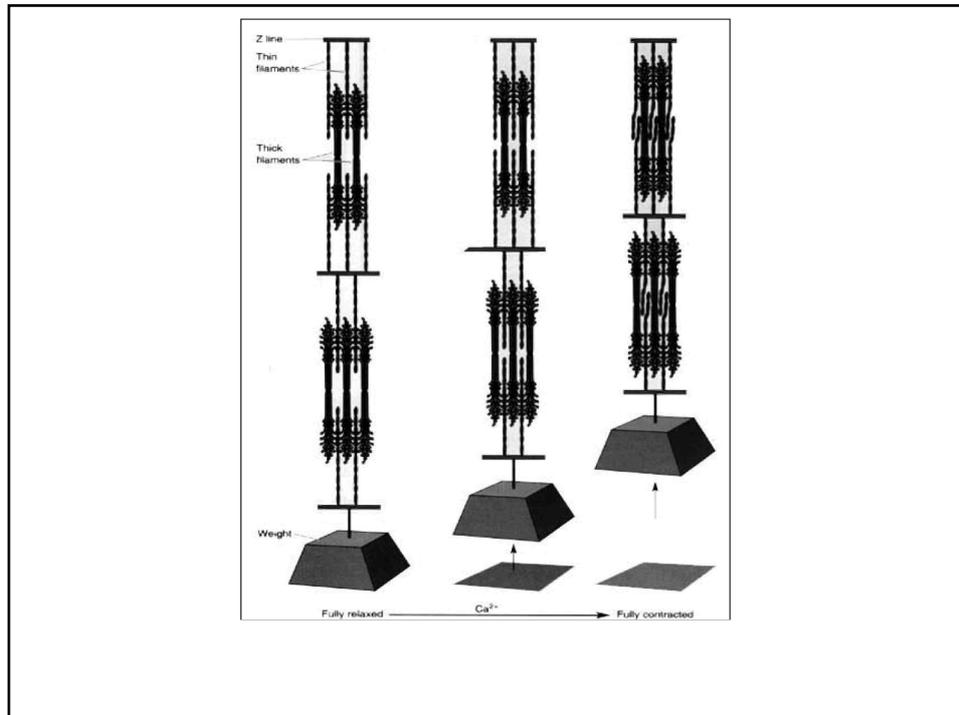
1. UM POTENCIAL DE AÇÃO ACONTECE EM UM AXON NEURÔNIO MOTOR ALFA.
2. ACH É LIBERADA
3. CANAIS NOS RECEPTORES NICOTINICOS ABREM-SE, DEPOLARIZAM O SARCOLEMA PÓS-SINÁPTICO (EPSP).
4. UM POTENCIAL DE AÇÃO É GERADO NA FIBRA MUSCULAR
5. DEPOLARIZAÇÃO DOS TUBULOS T, LANÇAMENTO DE Ca^{2+} DO RETÍCULO SARCOPLASMÁTICO



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.

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

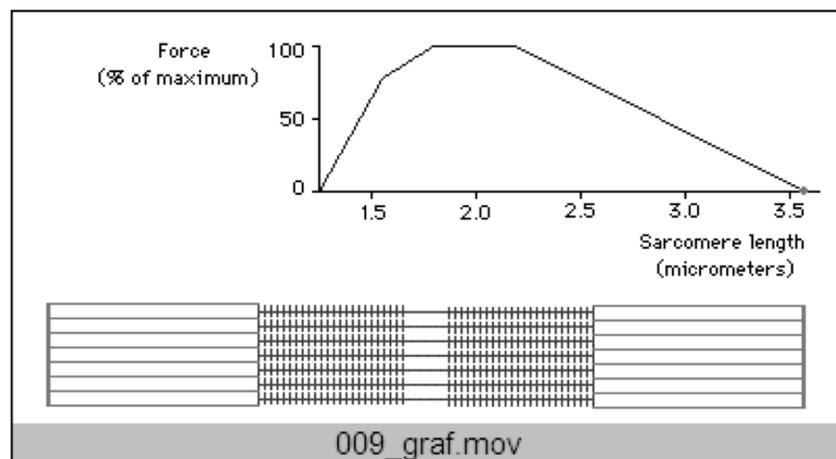
(Hill, A. V., 1953)

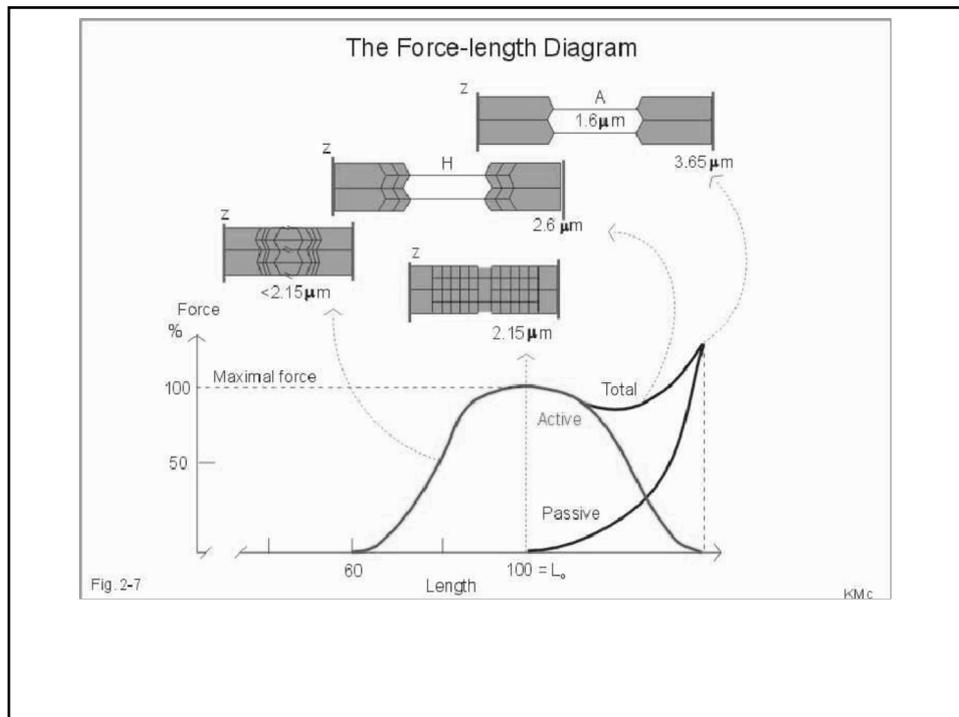
- **Durante o crescimento pós-natal existe um crescimento dos sarcômeros em série**
(Goldspink, G., 1968).
- **A ativação contrátil, durante o desenvolvimento e na vida adulta, é um importante fator para a maturação e manutenção do sarcômero**
(Deyne, P. G., 2000).
- **Imobilização de músculos jovens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

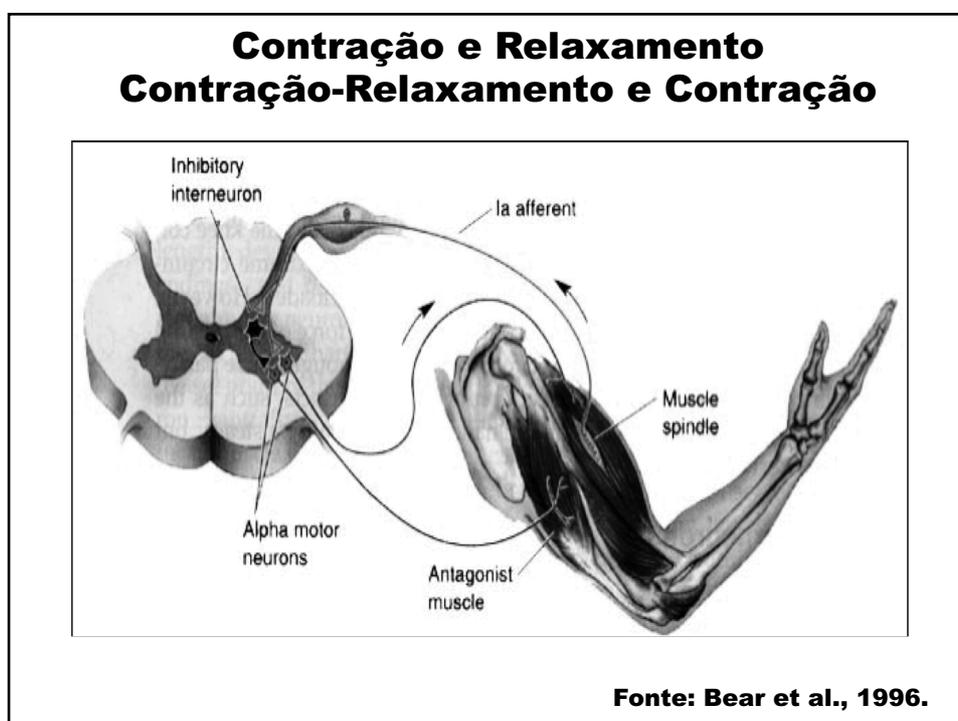
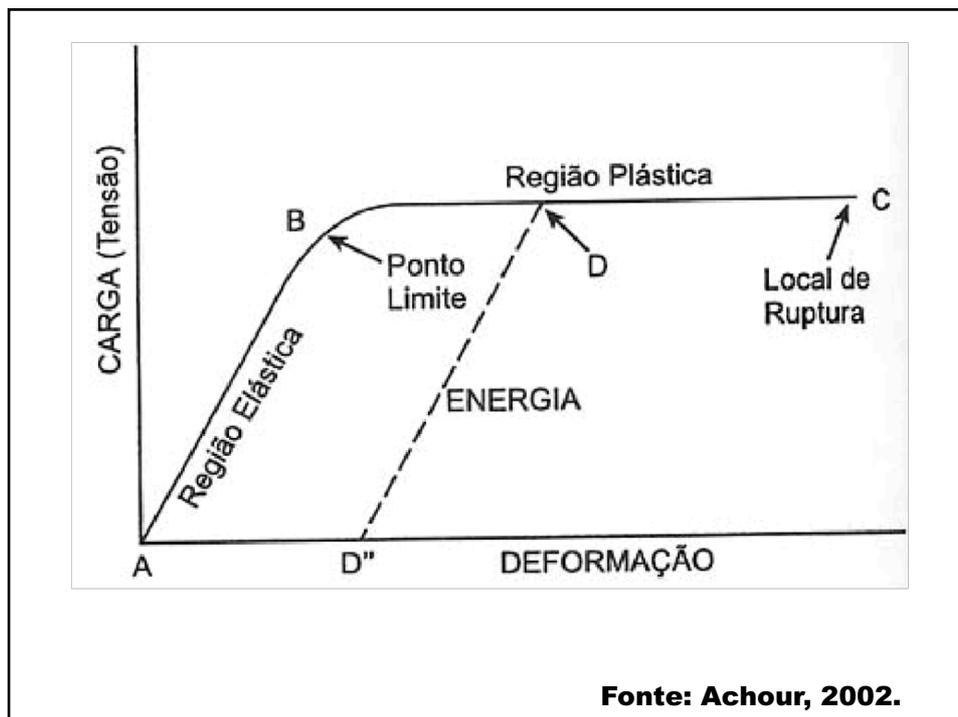
- **Quanto menor a histerese melhor é a relação de geração de força em um músculo.**
- **Vários trabalhos demonstraram diminuição de histerese através de alongamentos agudos (45 segundos) e crônicos (10 minutos).**

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.**

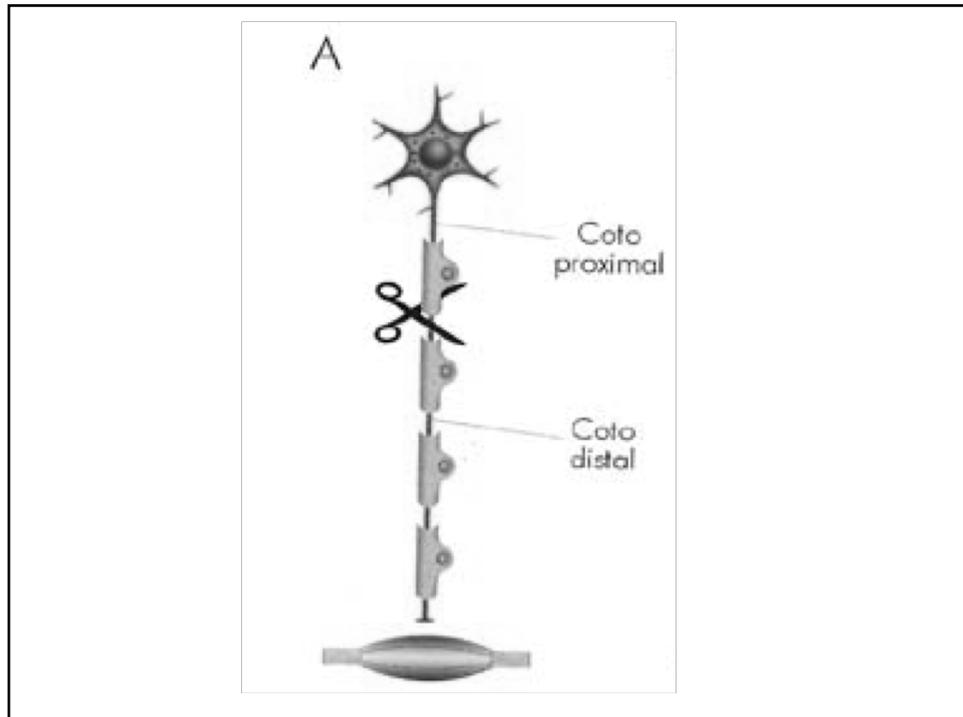
ROMPIMENTO AXONAL

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 Ca_2^+ - importante mediador dos efeitos prejudiciais da lesão axonal por ativação de proteases 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**

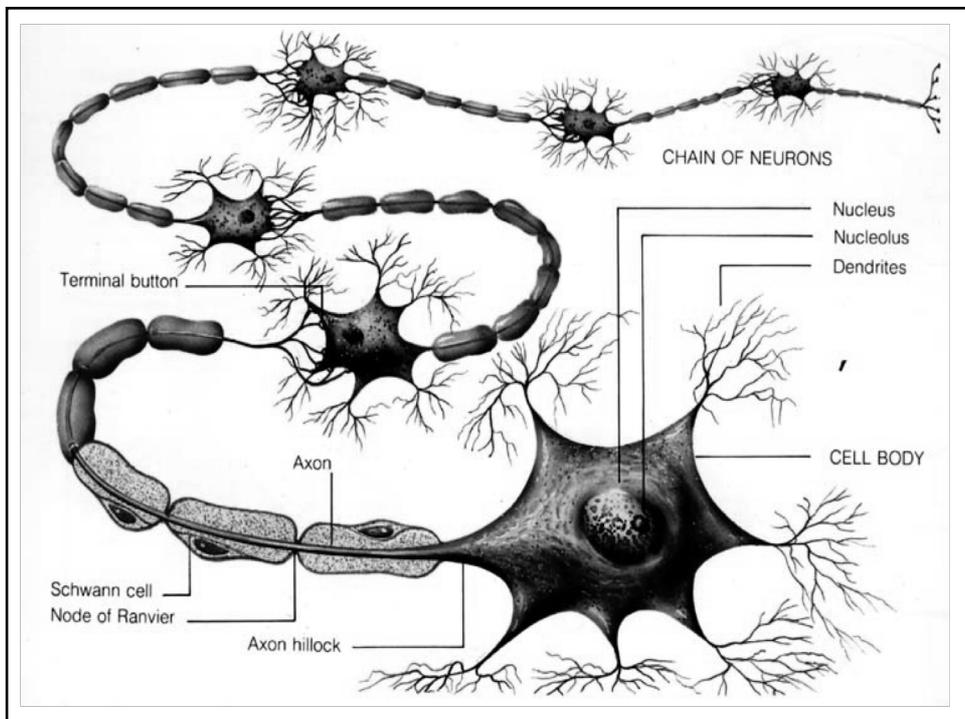
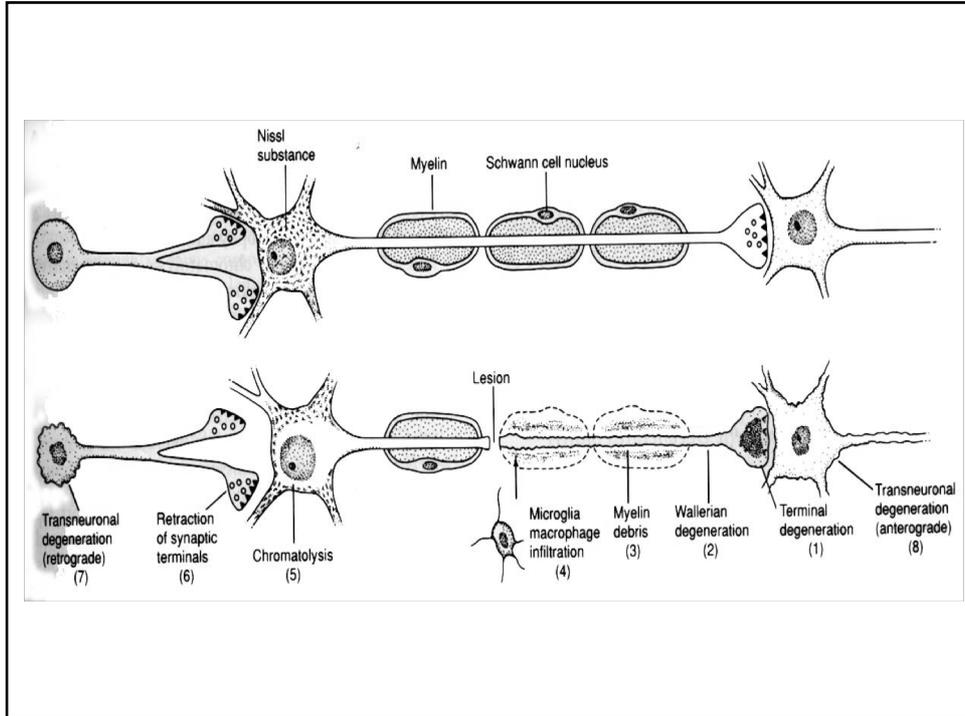
**MUDANÇAS
TRANSNEURONAIS OU
TRANSSINÁPTICAS**

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.

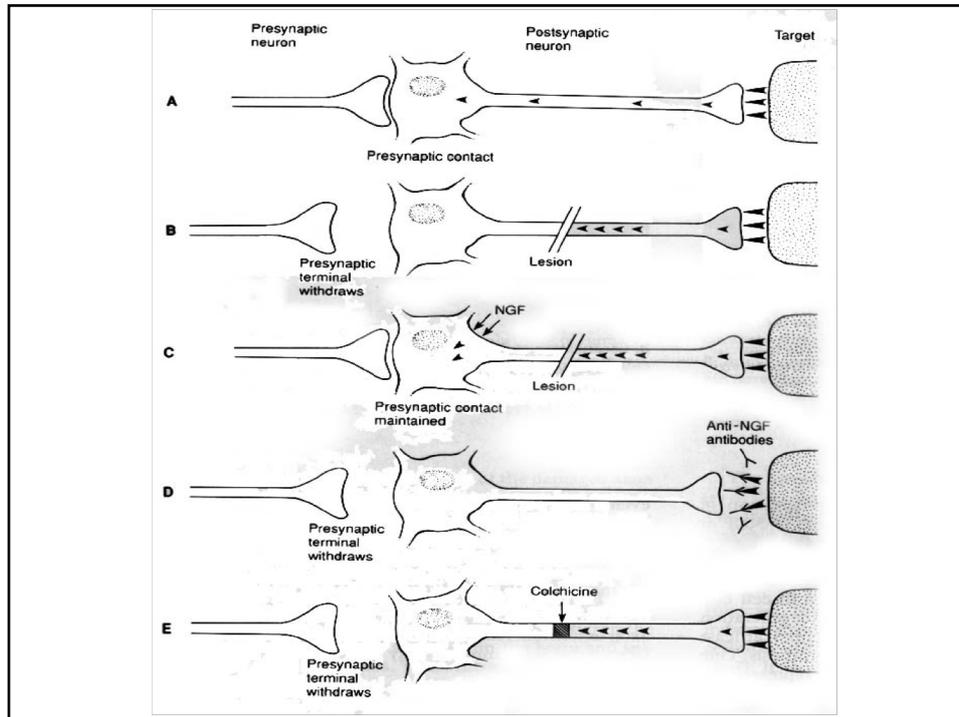
Atuam em neurônios que não são sensível ao NGF

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

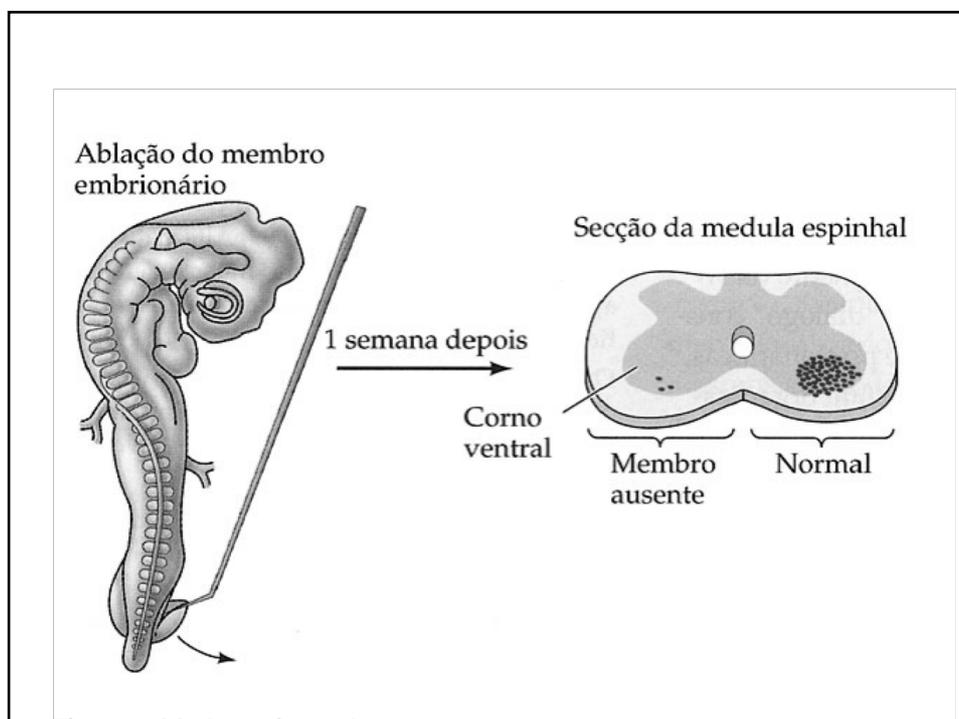
A disponibilidade de fatores tróficos determina se os neurônios lesados são mantidos.

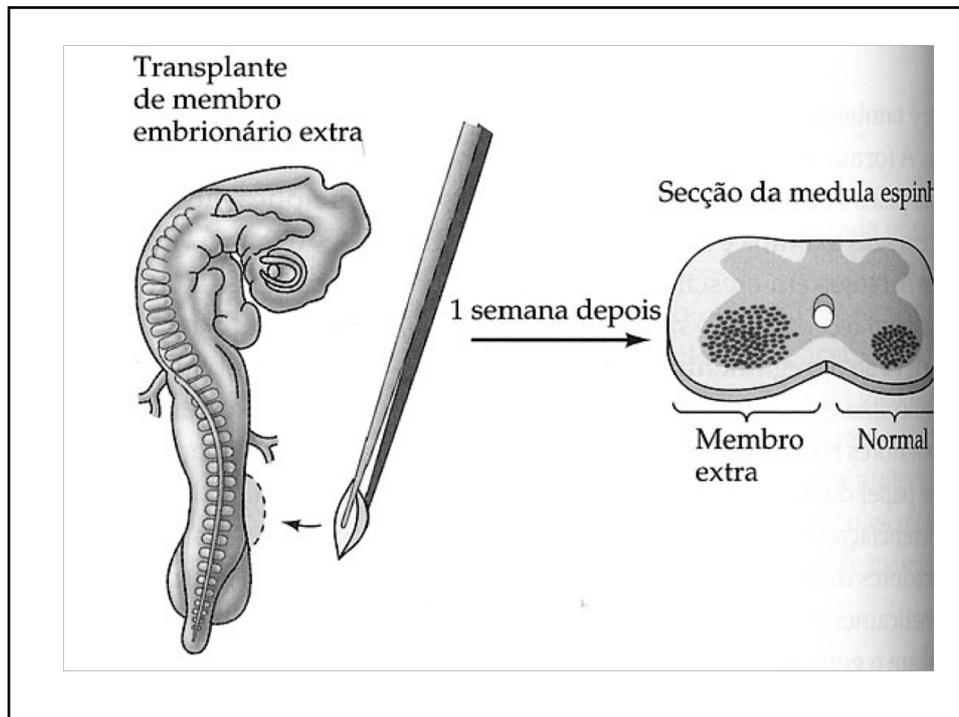
As células alvo são responsáveis pela secreção do fator neurotrófico



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**

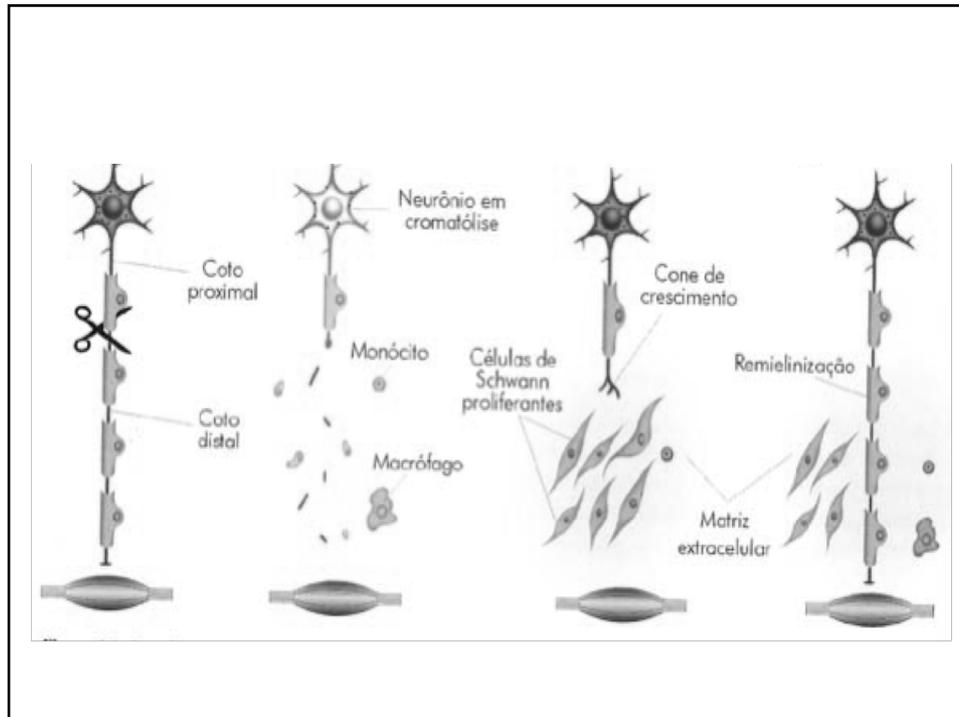
Como a regeneração acontece

- 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.**

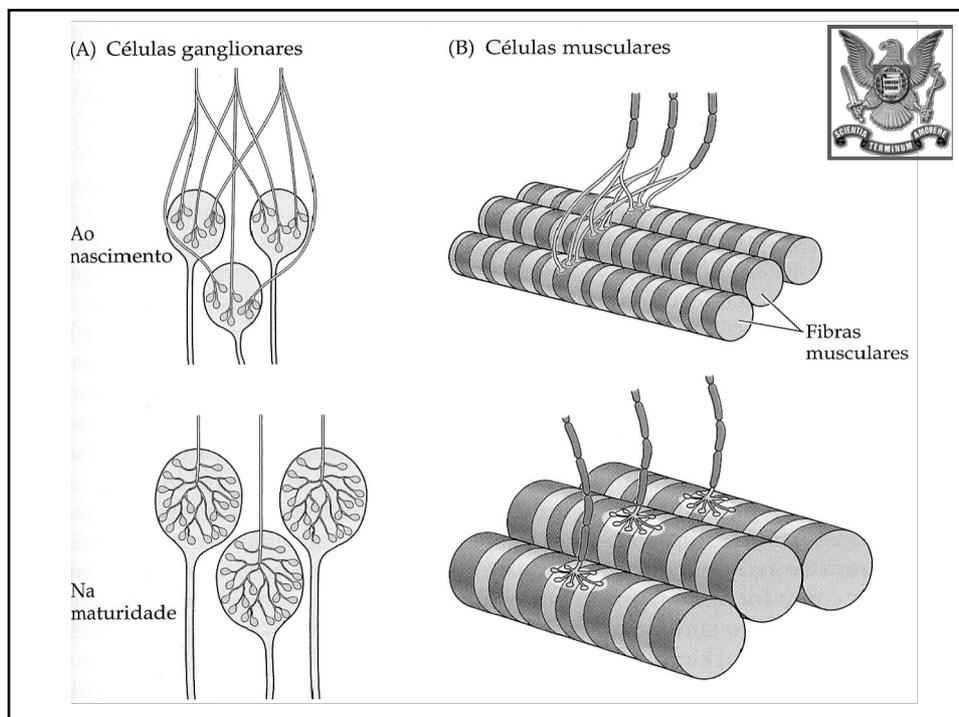
3º) As células de Schwann podem ser uma fonte de fator de trófico a neurônios lesados até que eles recuperem o contato funcional com as células alvo.

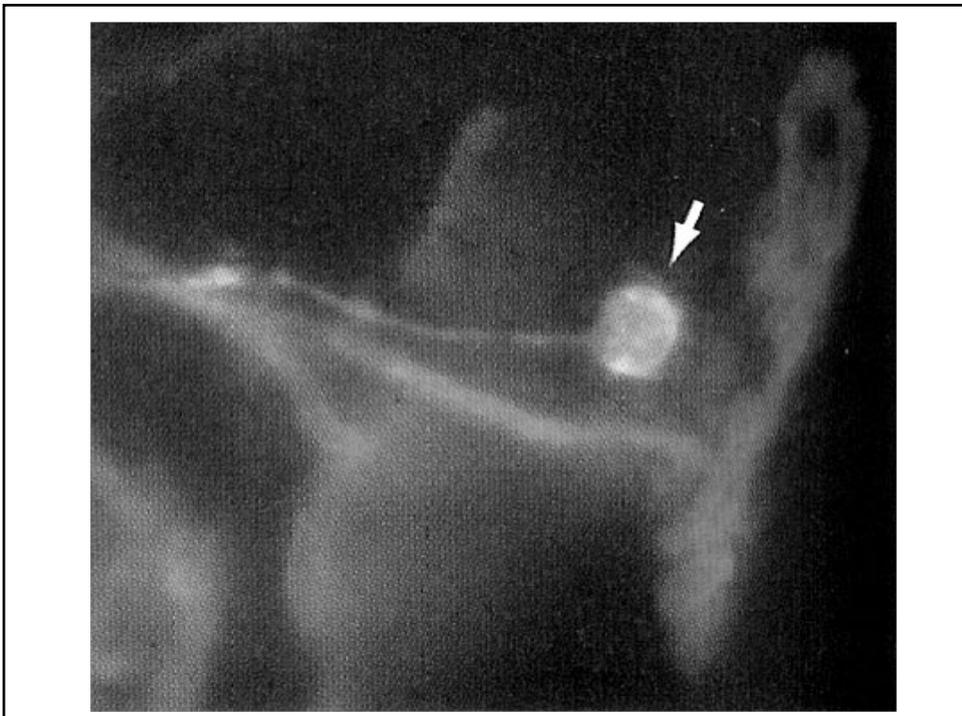
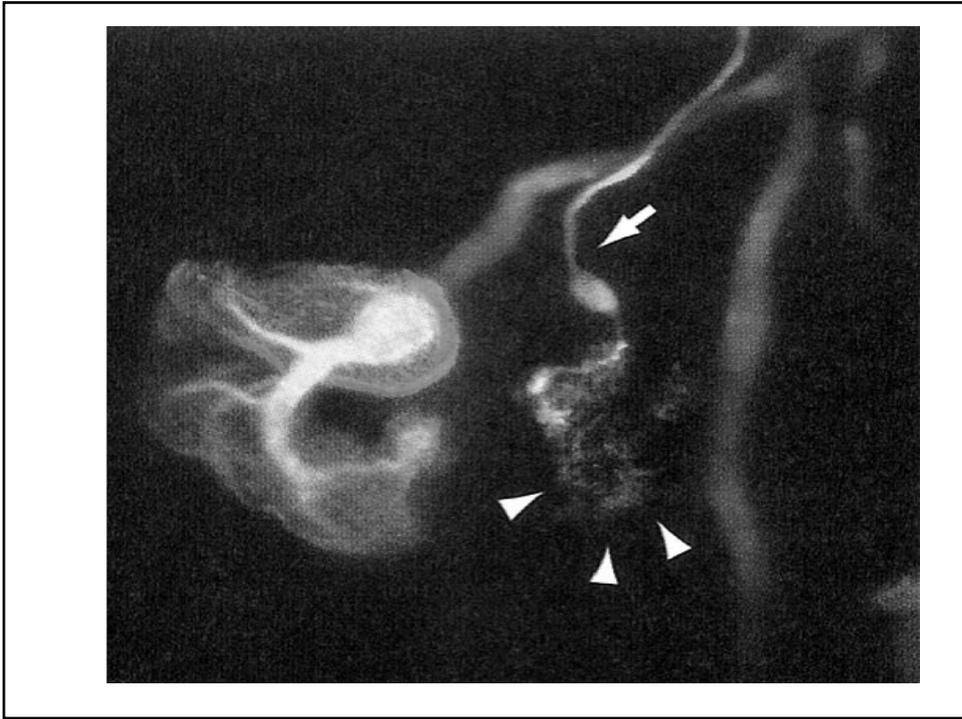
4º) o restabelecimento de contato entre axônios regenerados parecem suprimir a síntese de NGF pelas células de Schwann.



TIPOS DE PLASTICIDADE PERIFÉRICA

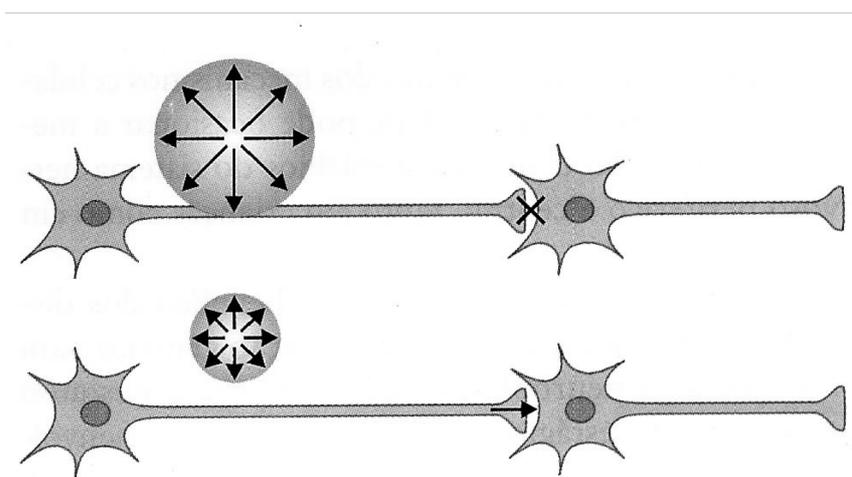
ELIMINAÇÃO DE SINAPSES



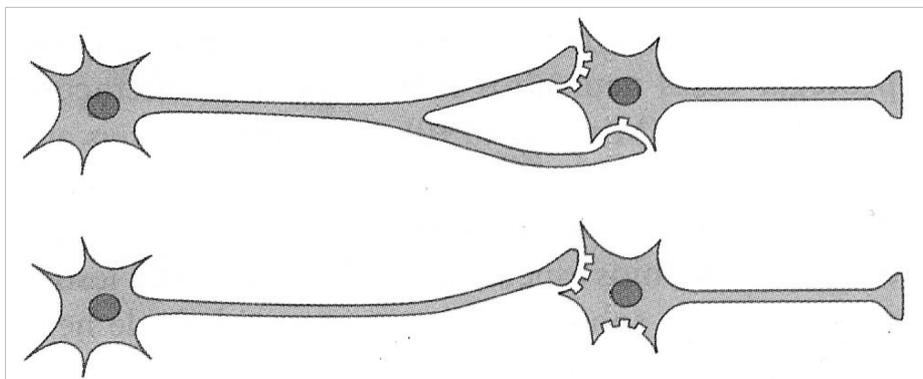


ALTERAÇÕES SINÁPTICAS

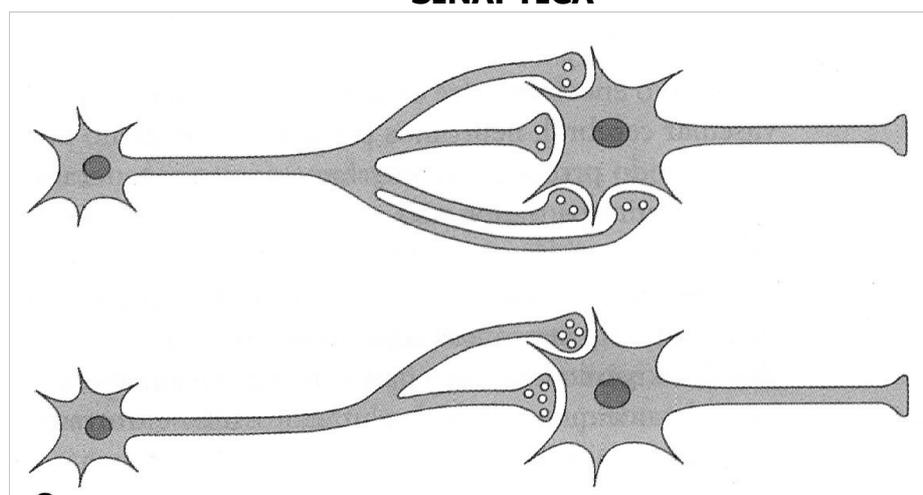
EFICÁCIA SINÁPTICA



HIPERSENSIBILIDADE SINÁPTICA



HIPEREFICÁCIA SINÁPTICA



REGENERAÇÃO AXONAL

