

Plasticidade pode ser referida como a flexibilidade e mutabilidade do sistema nervoso central (SNC), a qual sublinha alterações de estrutura e função ao longo do tempo, em resposta a variações ambientais. Diversos mecanismos foram definidos no nível molecular e celular que podem produzir a médio ou longo prazo, por exemplo, alterações na expressão de genes, na atividade de enzimas que sintetizam neurotransmissores, na formação de conexões neurais, contribuindo para a provável resposta plástica adaptativa. Contudo, um dos grandes desafios para os neurobiologistas continua sendo como o fenótipo de uma célula pode ser persistentemente alterado após breve exposição a um estímulo extracelular. O presente projeto pretende estudar modificações na expressão de genes, por meio da detecção de proteínas e/ou neurotransmissores, em condições nas quais ocorrem diferentes graus de estimulação neuronal, correlacionando modificações celulares com parâmetros comportamentais e fisiológicos. Serão utilizadas três condições para modelar variações plásticas de longa duração no SNC: 1) a estimulação repetitiva sublimiar ou paradigma de *kindling*, obtido com a injeção crônica de doses subconvulsivantes de pentilenotetrazol (PTZ, *kindling* químico); 2) exposição a estresses repetidos, obtidos por meio de estresses de imobilização diários ou por isolamento social (modelos de depressão), que também têm sido propostos como uma situação que leva a alterações a longo prazo no SNC; 3) o bloqueio farmacológico do óxido nítrico (NO), composto com provável função neurotrófica, além de neurotransmissor/neuromodulador no SNC. As abordagens utilizadas para detectar evidências de modificações plásticas neuronais serão a avaliação da expressão gênica utilizando a hibridização *in situ* e a imunocitoquímica, *Northern* e *Dot blot*, analisar o conteúdo de terminais sinápticos contendo Zn⁺⁺ e neurônios NO positivos. Concomitantemente, serão analisados parâmetros comportamentais e fisiológicos em cada modelo animal de estudo, relacionando-os com as modificações celulares.

FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL

838

Efeitos comportamentais e alterações apoptóticas neuronais eliciadas pelo campo magnético contínuo em diferentes regiões do sistema nervoso central após lesões experimentalmente induzidas

João Eduardo de Araújo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo (USP)

Processo 2007/04560-0

Vigência: 1/11/2008 a 31/10/2012

Diversas condições patológicas no sistema nervoso central (SNC) são frequentemente associadas com uma

perda significativa em células neurais. Desordens agudas acontecem de minutos a horas, como o acidente vascular cerebral (AVC). Porém desordens crônicas, como a doença de Parkinson (DP) e a doença de Huntington (DH), se desenvolvem durante anos ou décadas e produzem degeneração neuronal relativamente lenta (Gorman et al., 1996). Em ambas as afecções, a morte neuronal apoptótica é um dos principais fatores de disfunções comportamentais. Embora sendo objetos de extensas pesquisas, tanto para o AVC, DP e DH, os tratamentos são meramente paliativos e sintomáticos. Nesse sentido, modelos animais são uma importante ajuda para a ciência experimental, porque possibilitam o estudo dos princípios terapêuticos para a abordagem das perturbações funcionais das doenças humanas. A influência de campos magnéticos (CMs) em sistemas biológicos é um tópico de grande investigação na literatura científica. Vários mecanismos têm sido considerados para explicar os efeitos biológicos de CMs. Uma década de pesquisas produziu dados suficientes para implicar o envolvimento de vias de sinalização por meio do Ca⁺⁺ como o alvo primário de campos magnéticos. Pela íntima relação dos CMs com o metabolismo do Ca⁺⁺, a interferência de CMs com o programa de apoptose está intimamente relacionada e já foi relatada, mostrando um aumento de sobrevivência celular por inibição de apoptose por modulação de influxo capacitativo de Ca⁺⁺. Dessa maneira, o objetivo desse trabalho é avançar no conhecimento referente à interação de campos magnéticos e o tecido neural com disfunções apoptóticas e, ainda, verificar seus efeitos no que diz respeito à melhora da produção motora em três importantes modelos animais de doenças que acometem o SNC. Para a realização de três experimentos, serão utilizados 48 *Meriones unguiculatus* com peso entre 50 e 70 gramas e 144 ratos Wistar, machos, com peso entre 280 e 300 g. Os gerbilos farão parte do experimento que utilizará um modelo animal de isquemia cerebral global e os ratos Wistar de outros dois experimentos para a produção de modelo animais da doença de Parkinson e Huntington. Após técnicas cirúrgicas específicas, nos três experimentos, todos os animais dos grupos “campo magnético” serão estimulados por ímãs de neodímio e subdivididos em estimulações “polo norte” e “polo sul”. Da mesma maneira, todas as precauções com os grupos controle, falsa cirurgia (se for o caso) e falsa estimulação magnética, serão tomadas, e esses constituirão a amostra individual de cada experimento. Serão utilizados como sistemas de avaliação do comportamento motor um monitor de atividade com células fotoelétricas, no qual se pode avaliar a resposta motora espontânea dos animais, um equipamento Rota Rod para a avaliação da resposta motora forçada e também equilíbrio e uma caixa de alcance, que permite avaliar os movimentos finos nas patas anteriores. O projeto com isquemia cerebral utilizará o monitor de atividade e o Rota Rod; o projeto com o modelo experimental da DP, além

desses dois modelos, também utilizará a caixa de alcance; e o último experimento, com o modelo experimental da DH, utilizará apenas o monitor de atividade. Após a realização dos experimentos, os animais receberão uma dose excessiva de Zoletil (10 mg/kg), via intramuscular, e serão perfundidos intracardiacamente com solução salina, seguido de formalina. Os animais serão então decapitados e seus cérebros removidos, congelados e, posteriormente, os cortes serão preparados em lâminas de microscopia, utilizando-se a técnica de hematoxilina e eosina para a verificação dos sítios de lesão. Para a identificação de processos apoptóticos, será realizada uma imunistoquímica para células tunel positivas. Todos os dados obtidos com a ativação comportamental serão analisados por meio do emprego de uma anova; as diferenças entre os grupos serão evidenciadas pelo teste *post-hoc* de Dunnett.

839

Estudo biomecânico da locomoção de diabéticos neuropatas com e sem o uso do calçado habitual

Isabel de Camargo Neves Sacco

Faculdade de Medicina

Universidade de São Paulo (USP)

Processo 2004/09585-2

Vigência: 1/11/2004 a 30/11/2008

A neuropatia distal periférica é uma das complicações mais revelantes do *Diabetes mellitus*. O diabético neuropata apresenta uma perda progressiva de sensibilidade da porção distal para a proximal dos membros, parestesias, dor em queimação, alteração da sudorese, principalmente nos membros inferiores, que podem levar a modificações na estrutura óssea do pé, fraqueza dos músculos distais, limitação de mobilidade articular e instabilidade na postura bípede e na marcha. A prevalência da neuropatia diabética está diretamente relacionada com a duração da doença e aumenta progressivamente com a idade. A perda da sensibilidade faz com que os mecanismos de proteção contra microtraumas e dor estejam ausentes, predispondo o pé diabético à ulceração plantar, podendo evoluir para infecções e até mesmo para as amputações do membro inferior. É essa a razão para que a atenção sobre a formação de úlceras plantares esteja voltada para fatores biomecânicos durante a marcha. Propõe-se comparar variáveis dinâmicas como a distribuição de pressão plantar, força-reação do solo e suas variáveis correlacionadas durante a marcha entre pacientes diabéticos neuropatas que já apresentaram ulcerações recorrentes e aqueles pacientes que não apresentaram ainda ulcerações plantares. E avaliar ainda as diferenças entre essas respostas dinâmicas durante a marcha desses grupos de pacientes com o calçado de uso habitual e durante a situação descalça. Além disso, busca-se a descrição e correlação entre as característi-

cas dinâmicas e eletromiográficas durante o andar de adultos diabéticos neuropatas com e sem a presença de ulcerações. Busca-se também a descrição de características antropométricas dos pés desses pacientes e a comparação da eficiência de diferentes métodos de avaliação antropométrica do arco longitudinal plantar. Os objetivos do projeto permitirão a investigação em cooperação interdisciplinar do andar do paciente diabético neuropata para o aprimoramento dos modelos de intervenção propostos na literatura especializada, buscando maior conforto, segurança e, portanto, a prevenção da formação de úlceras plantares e a subsequente amputação. O presente projeto tem um perfil de pesquisa descritiva e investigativa não clínico-intervencional, muito embora esperemos que, com os resultados obtidos, possamos colaborar com profissionais da área clínica interventora para a transferência dos conhecimentos produzidos. Com este projeto, pretende-se nuclear um grupo de pesquisas na área da biomecânica para abordar a temática da locomoção em pacientes diabéticos.

840

Estudo do sono e da mecânica respiratória em pacientes portadores de respiração de Cheyne-Stokes associada à insuficiência cardíaca congestiva

Luís Vicente Franco de Oliveira

Centro Universitário Nove de Julho (Uninove)

Campus Memorial

Processo 2003/01810-4

Vigência: 1/4/2004 a 30/4/2006

Diante da dificuldade de prever a ocorrência da respiração de Cheyne-Stokes em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, os objetivos do presente estudo serão verificar se existe uma correlação entre a intensidade da resposta respiratória quimiossensiva ao dióxido de carbono e o índice de apneia/hipopneia (IAH) em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva associada à respiração de Cheyne-Stokes; descrever as características de mecânica respiratória referentes a tempo inspiratório (T_i), tempo expiratório (T_e), tempo inspiratório por tempo ventilatório total (T_i/T_{tot}), pressão inspiratória na boca no primeiro centésimo de segundo ($P_{0,1}$) e de força muscular, pressão expiratória máxima (P_{Emax}), pressão inspiratória máxima (P_{Imax}); e de individualizar o peso relativo das variáveis fisiológicas na etiopatogênese da respiração de Cheyne-Stokes na insuficiência cardíaca.

841

Desenvolvimento de um modelo experimental de lesão muscular por trauma direto não invasivo