

Universidade Estadual do Ceará
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas

Michele Alencar Martins Fernandes Alves

**EFEITO DA CASTRAÇÃO SOBRE O POTENCIAL DE
AÇÃO COMPOSTO DO NERVO CIÁTICO DE RATAS**

Fortaleza - Ceará

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Estadual do Ceará
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas

Michele Alencar Martins Fernandes Alves

**EFEITO DA CASTRAÇÃO SOBRE O POTENCIAL DE
AÇÃO COMPOSTO DO NERVO CIÁTICO DE RATAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Ciências Fisiológicas.

**Orientador: Prof. Dr. José Henrique Leal
Cardoso**

Fortaleza – Ceará
2006

A474e Alves, Michele Alencar Martins Fernandes
Efeito da castração sobre o potencial de ação composto do nervo ciático de ratas/ Michele Alencar Martins Fernandes Alves – Fortaleza, 2006.
87p. ; il.
Orientador: Prof. Dr. José Henrique Leal Cardoso
Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas) – Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde.
1.Estrogênio. 2. Progesterona. 3. Nervo ciático. 4. Potencial de ação composto. I. Universidade Estadual do
Ceará, Centro de Ciências da Saúde.

Universidade Estadual do Ceará
Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas

**Título do trabalho: Efeito da castração sobre o potencial de ação composto do
nervo ciático de ratas**

Autora: Michele Alencar Martins Fernandes Alves

Defesa em: 27/04/2006

Conceito: Satisfatório/ Distingção e Louvor

Nota Obtida: 10,0

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Henrique Leal Cardoso
(orientador)

Prof^a. Dr^a. Andrelina Noronha Coelho de Souza

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

“A tribulação produz a paciência.
A paciência prova a fidelidade.
A fidelidade produz a esperança
e, a esperança não engana.”

Autor desconhecido

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de energia em toda a minha caminhada;

Aos meus pais, exemplo de vida e fonte de inspiração;

Às minhas irmãs, Aline e Camila, pela ternura e incentivo;

À minha tia Nailma, por fazer-me maior a cada dia;

Ao meu cunhado, Jardel, por fazer-se um eterno irmão;

Ao meu orientador, José Henrique Leal Cardoso, pelo seu sim à pesquisa;

**Aos queridos bolsistas, Marcelle, Tiago, Suyane e Yuri pela
disponibilidade e dedicação;**

Aos professores doutores Andreлина e Nilberto pela grande colaboração;

**Aos professores do Curso de Mestrado em Ciências Fisiológicas, exemplo
de profissionalismo;**

**Aos colegas do Curso de Mestrado em Ciências Fisiológicas e, em
especial, à Andrezza, Kátia, Paulo Marcelo, Fernanda, Rosângela e Kalina;**

A todos meus companheiros de laboratório;

Ao Pedro Militão por sua amizade e colaboração;

Ao Frank pela colaboração;

A todos que incentivam o enriquecimento científico.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	8
Lista de figuras	9
Lista de tabelas e quadro	12
Resumo	13
Abstract	14
Introdução	15
1 Hormônios	15
1.1 Aspectos gerais	15
1.2 Hormônios esteróides	
.....	16
1.3 Mecanismo de regulação dos hormônios esteróides femininos	
.....	16
2 Estrogênio	18
2.1 Aspectos gerais	18
2.2 Ovário e sua função estrogênica	19
2.3 Estudos realizados sobre a ação estrogênica no sistema nervoso ...	20
3 Progesterona	23
3.1 Aspectos gerais	23
3.2 Estudos realizados sobre a ação da progesterona no sistema nervoso	
periférico	24
4 Ciclo estral	26
4.1 Proestro	27
4.2 Estro	27
4.3 Diestro.....	27
4.4 Anestro.....	28
5 Potencial de ação composto.....	28
5.1 Fluxo iônico.....	29
5.2 Fibras nervosas.....	29

5.3 Propriedades condutivas das fibras nervosas segundo Berne & Levy.....	31
5.4 Parâmetros eletrofisiológicos.....	32
6 Nervo ciático.....	33
Objetivos	36
Materiais e Métodos	37
1 Grupos experimentais.....	37
2 Registro e análise dos parâmetros eletrofisiológicos.....	39
3 Análise estatística.....	42
Resultados	43
1 Amplitude do potencial de ação composto.....	43
1.1 Amplitude pico a pico.....	43
1.2 Amplitude positiva do primeiro componente.....	46
1.3 Amplitude positiva do segundo componente.....	49
1.4 Amplitude positiva do terceiro componente.....	52
2 Velocidade de condução do potencial de ação composto.....	55
2.1 Velocidade de condução do primeiro componente.....	55
2.2 Velocidade de condução do segundo componente.....	58
2.3 Velocidade de condução do terceiro componente.....	60
3 Reobase e Cronaxia.....	62
4 Nível hormonal circulante.....	67
Discussão	68
Conclusões	74
Referências bibliográficas	75

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP + 1C – amplitude positiva do primeiro componente

AMP + 2C – amplitude positiva do segundo componente

AMP + 3C – amplitude positiva do terceiro componente

APP – amplitude pico a pico

FSH – hormônio folículo estimulante

GnRH – hormônio liberador de gonadotrofina

LH – hormônio luteinizante

K⁺ – íon potássio

Na⁺ – íon sódio

PAC – potencial de ação composto

RFN – ratas com produção de estrogênio e progesterona

RL – ratas com produção de estrogênio e progesterona e com ligadura ciática

RL 1Q – ratas com ligadura ciática há uma quinzena

RL 2Q – ratas com ligadura ciática há duas quinzenas

RL 3Q – ratas com ligadura ciática há três quinzenas

RNA m – ácido ribonucléico mensageiro

RO – ratas ooforectomizadas e sem ligadura ciática

RO 45D – ratas ooforectomizadas há quarenta e cinco dias

RO 60D – ratas ooforectomizadas há sessenta dias

RO 75D – ratas ooforectomizadas há setenta e cinco dias

ROL – ratas ooforectomizadas com ligadura de ciático

ROL 45D – ratas ooforectomizadas há quarenta e cinco dias e com ligadura ciática há quinze dias

ROL 60D – ratas ooforectomizadas há sessenta dias e com ligadura ciática há trinta dias

ROL 75D – ratas ooforectomizadas há setenta e cinco dias e com ligadura ciática há quarenta e cinco dias

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura molecular dos principais tipos de estrogênio plasmáticos.....	18
Figura 2.	Desenho esquemático da síntese de progesterona a partir do colesterol.....	25
Figura 3.	Desenho esquemático dos principais grupos experimentais.....	38
Figura 4.	Foto do SETUP extracelular, onde se realiza o registro dos parâmetros eletrofisiológicos.....	40
Figura 5.	Ilustração da medida da amplitude pico a pico (APP)	40
Figura 6.	Ilustração das medidas das amplitudes positivas do 1º, 2º e 3º componentes (AMP +1C, AMP +2C e AMP + 3C).....	41
Figura 7.	Ilustração das medidas das velocidades de condução nervosa do 1º, 2º e 3º componentes (VEL 1C, VEL 2C e VEL 3C).....	41
Figura 8.	Representação gráfica da amplitude pico a pico do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....	45
Figura 9.	Representação gráfica da amplitude pico a pico do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL)	45
Figura 10.	Representação gráfica da amplitude positiva do 1º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....	48
Figura 11.	Representação gráfica da amplitude positiva do 1º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....	48
Figura 12.	Ocorrência do segundo componente (2C) do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL)	50

Figura 13. Representação gráfica da amplitude positiva do 2º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....	51
Figura 14. Representação gráfica da amplitude positiva do 2º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....	51
Figura 15. Ocorrência do terceiro componente (3C) do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....	53
Figura 16. Representação gráfica da amplitude positiva do 3º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....	54
Figura 17. Representação gráfica da amplitude positiva do 3º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....	54
Figura 18. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 1º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....	57
Figura 19. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 1º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....	57
Figura 20. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 2º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura	

(ROL).....
.....59

Figura 21. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 2º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática(ROL).....59

Figura 22. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 3º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura c i á t i c a (ROL).....
.....61

Figura 23. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 3º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....61

Figura 24. Representação gráfica da reobase de ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), de ratas com ligadura ciática (RL) e de ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....64

Figura 25. Representação gráfica da reobase de ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), de ratas ooforectomizadas (RO) e de ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....64

Figura 26. Representação gráfica da cronaxia de ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), de ratas com ligadura ciática (RL) e de ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....66

Figura 27. Representação gráfica da cronaxia de ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), de ratas ooforectomizadas (RO) e de ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL).....66

Figura 28. Representação gráfica do nível plasmático de 17β-estradiol (E2) e de progesterona (P) em RFN, RL, RO e ROL.....67

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1. Amplitude pico a pico do potencial de ação composto do nervo ciático de RFN, RL, RO e ROL.....	44
Tabela 2. Amplitude positiva do primeiro componente do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL.....	47
Tabela 3. Amplitude positiva do segundo componente do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL.....	50
Tabela 4. Amplitude positiva do terceiro componente do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL.....	53
Tabela 5. Velocidade de condução nervosa do primeiro componente do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL.....	56
Tabela 6. Velocidade de condução nervosa do segundo componente do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL	58
Tabela 7. Velocidade de condução nervosa do terceiro componente do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL	60
Tabela 8. Valor da Reobase em RFN, RL, RO e ROL.....	63
Tabela 9. Valor da Cronaxia em RFN, RL, RO e ROL.....	65

QUADRO

Quadro 1. Classificação das fibras nervosas de mamíferos.....	30
--	----

RESUMO

O estrogênio e a progesterona são os principais hormônios sexuais ovarianos. Esses hormônios são responsáveis por diversas atividades biológicas. Neste estudo, nós verificamos os efeitos do estrogênio e da progesterona no PAC dos nervos ciáticos de ratas no grupo de ratas com ligadura ciática (RL), ratas ooforectomizadas (RO) e ratas ooforectomizadas com ligadura ciática (ROL). Para o registro extracelular do Potencial de ação composto (PAC), nervos ciáticos de ratas *Wistar* foram dissecados e montados em uma câmara de Havard e foram estimulados a uma frequência de 0,2 Hz, com pulsos elétricos de 20-40 V e 50-100 μ s de duração e, o PAC evocado foi monitorado no osciloscópio e registrado no computador. Em RL, a amplitude positiva do 1º componente apresentou redução progressiva em seu valor médio. A amplitude positiva do 2º componente mostrou-se, significativamente, reduzida em ratas com ligadura de ciático há trinta dias e a amplitude positiva do 3º componente foi totalmente abolida. Nesse grupo, a velocidade de condução nervosa do 2º componente mostrou-se reduzida com a evolução do tempo após a lesão. Também, observamos aumento na excitabilidade celular no grupo. Em RO, a ocorrência da amplitude positiva do 3º componente foi, significativamente, reduzida aos quarenta e cinco dias de ooforectomia (RO 45D). Constatamos aumento na excitabilidade celular com sessenta dias de ooforectomia (RO 60D). Nas ROL, observamos ausência do do 3º componente . A amplitude positiva do 1º componente apresentou-se elevada em ratas ooforectomizadas à quarenta e cinco dias e com lesão ciática há quinze dias (ROL 45D) em relação ao sub-grupo de ratas com ligadura ciática há três quinzenas (RL 3Q) e, em ratas ooforectomizadas há setenta e cinco dias e com ligadura de ciático há quarenta e cinco dias (ROL 75D) em relação aos sub-grupos de ratas com ligadura ciática há duas quinzenas (RL 2Q) e ratas com ligadura ciática há três quinzenas (RL 3Q). A ocorrência da amplitude positiva do 2º componente apresentou-se reduzida em ratas ooforectomizadas há quarenta e cinco dias e com ligadura ciática há quinze dias (ROL 45D) e o 3º componente ausente. Sua reobase encontrou-se significativamente reduzida.após setenta e cinco dias de ooforectomia e quarenta e cinco dias de ligadura ciática (ROL 75D). Os dados sugerem que a lesão constrictiva (ligadura) modifica a excitabilidade neuronal de maneira diferenciada para os vários tipos de fibras do nervo ciático, o mesmo ocorre em relação à ooforectomia. A ooforectomia associada à ligadura modifica os efeitos da lesão constrictiva.

PALAVRAS CHAVES

Estrogênio, nervo ciático, potencial de ação composto e progesterona

ABSTRACT

Estrogen and progesterone are the main sexual ovarian hormones. These hormones are responsible for different biological activities. In this study, we verify the estrogen and progesterone effects in the CAP of the sciatic nerves of female mice in the groups of: female mice with sciatic ligature (RL), with oophorectomy (RO) and with oophorectomy and sciatic ligature (ROL). For the extracellular record of the CAP, sciatic nerves of *Wistar* female mice were dissected and built in a Havard chamber and they were stimulated at a 0,2Hz frequency, with 20-40V electric pulses, 50-100 μ s duration, and that mentioned CAP was monitored on oscilloscope and recorded in the computer. In RL, the positive amplitude of the 1st component showed progressive reduction on its average value. The positive amplitude of 2nd component was reduced in female mice with sciatic ligature done thirty days before and the positive amplitude of 3rd component was abolished. In this last group, the nervous conduction speed of 2nd component was reduced as time went by after the lesion. Also, it was observed the increase in the cellular excitability of that group. In RO, the positive amplitude of 3rd component was lowered within 45 days of oophorectomy (RO 45D). It was also found that the neuronal excitability was increased within 60 days of oophorectomy (RO 60D). In the ROL, it was observed the absence of 3rd component. The positive amplitude of 1st component was high in female mice oophorectomized seventy-five days before (ROL 45D), comparing to the female mice sub-groups with sciatic ligature done thirty days before (RL 3Q) and female mice with sciatic ligature done forty-five days before (RL 3Q). The positive amplitude in 2nd component was reduced in female mice oophorectomized forty-five days before and with sciatic done fifteen days before (ROL 45D) and 3rd component's absence. Its rebase was significantly reduced after being oophorectomized seventy-five days before, and forty-five days after done sciatic ligature (ROL 75D). The data suggest that the constrictive lesion (ligature) changes differently the neuronal excitability in different sciatic nerves fibers types, the same occurs in oophorectomy. Oophorectomy with ligature changes the effects of constrictive lesion.

KEYS WORDS

Estrogen, progesterone, sciatic nerve and compound action potential

INTRODUÇÃO

1 HORMÔNIOS

1 Aspectos gerais

Os hormônios endócrinos são agentes químicos secretados por glândulas endócrinas. Após essa secreção, o sangue age como veículo, direcionando o hormônio para o interior de células-alvo específicas, onde este mesmo hormônio regulará uma atividade fisiológica específica (BEARDEN & FUNQUAY, 1997).

Além da função endócrina realizada por hormônios endócrinos que agirão sobre células a longa distância através da corrente sangüínea, existem outros três tipos de função hormonal: (BERNE & LEVY, 2000).

- a) Função neurócrina, que propicia a transmissão de um sinal molecular a partir de um neurônio em direção a uma célula-alvo distante, utilizando-se da corrente sangüínea;
- b) Função parácrina, que leva à transmissão do sinal de uma célula para outro tipo celular vizinho por difusão através dos canais do líquido intercelular ou de junções abertas;
- c) Função autócrina, que promove o transporte do sinal molecular para células idênticas vizinhas ou, de volta, para sua própria célula secretória.

A ação hormonal sobre as células-alvo dependerá da concentração do hormônio, da quantidade de receptores, que varia de acordo com o desenvolvimento endócrino do animal (BEARDEN & FUNQUAY, 1997; BERNE & LEVY, 2000), do tempo de exposição do hormônio a seus receptores, dos intervalos entre exposições consecutivas, das condições intracelulares, como concentrações enzimáticas,

co-fatores ou substratos e dos efeitos simultâneos de hormônios antagonistas ou sinérgicos (BERNE & LEVY, 2000).

Os hormônios subdividem-se em três tipos: protéico e peptídico, amina e esteróide (BERNE, & LEVY, 2000). Os hormônios de reprodução podem ter origem peptídica e protéica ou esteróide. Os primeiros são formados pela junção de uma série de aminoácidos com o tamanho molecular sendo o determinante para classificá-los e diferenciá-los entre peptídico e protéico. Hormônios peptídicos e protéicos são solúveis em água, desnaturam-se na presença de ácidos e bases fortes ou no calor, o que leva à inatividade desses hormônios. Já os hormônios esteróides são insolúveis em água (BEARDEN & FUNQUAY, 1997).

1.2 Hormônios esteróides

Hormônios de origem esteróide são constituídos por uma classe especial de lipídeos, tendo uma configuração tetracíclica (BEARDEN & FUNQUAY, 1997). O colesterol é precursor comum dessa classe (BEARDEN & FUNQUAY, 1997, BERNE & LEVY, 2000 e GUYTON & HALL, 2002).

O mecanismo intracelular de ação dos hormônios esteróides sexuais (estradiol, progesterona e testosterona) não envolve receptores de membrana ou um sistema de segundo mensageiro. O hormônio esteróide passa através da membrana celular e liga-se a um receptor protéico no núcleo da célula-alvo (BEARDEN & FUNQUAY, 1997, BERNE & LEVY, 2000 e MAURICE, 1993).

Como alternativa, os hormônios esteróides podem fixar-se primeiro a receptores no citoplasma, e os complexos resultantes são transferidos, a seguir, para o núcleo (BEARDEN & FUNQUAY, 1997).

1.3 Mecanismo de regulação dos hormônios esteróides femininos

A comunicação vascular, conhecida como sistema porta-hipofisário, interliga o hipotálamo à hipófise, pois não há uma conexão nervosa direta entre o

hipotálamo e a hipófise (MONTENEGRO, 1999). Quando os hormônios liberadores e inibidores hipotalâmicos atingem a adeno-hipófise, ligam-se a receptores específicos da membrana celular, estimulando ou inibindo a liberação de hormônios hipofisários para a circulação geral (MARK, *et al.*, 2000).

O fator ou hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), produzido no hipotálamo, estimula a secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) pela hipófise anterior. A supressão do FSH e do LH se dá pela produção e liberação de estrogênio pelos ovários (MARK, *et al.*, 2000 e BERNE & LEVY, 2000).

No sexo feminino, o LH age nas gônadas estimulando as células tecais a secretarem, principalmente, androgênios. O LH também aumenta a captação e a mobilização do colesterol e sua conversão para pregnelona (BERNE & LEVY, 2000).

O FSH atua sobre as células da granulosa ovariana, fixando-se a um receptor de membrana plasmática. A ligação FSH-receptor é acompanhada pelo aumento na concentração de cAMP. Este eleva a transcrição do gene da aromatase favorecendo à síntese de estrogênios. Além disso, é responsável pelo aumento do número de receptores de LH nas células da granulosa (BERNE & LEVY, 2000).

O estradiol e progesterona exercem *feedback* negativo ao nível hipofisário, bloqueando a ação de GnRH e, ao nível hipotalâmico, inibindo a liberação de GnRH. Produtos protéicos gonádicos possuem ação individual tanto na supressão através da inibina e folistatina quanto na estimulação da liberação de FSH a partir da ativina. Esta pode ter origem hipofisária, o que possibilita sua ação autócrina e parácrina (BERNE & LEVY, 2000).

Uma das ações importantes do estradiol consiste em aumentar a síntese de receptores para estrogênio e para progesterona (GOODMAN, HEDGE & COLBY, 1987 e BERNE & LEVY, 2000). Inversamente, a progesterona reduz a síntese de receptores estrogênicos (BERNE & LEVY, 2000).

2 ESTROGÊNIO

2.1 Aspectos gerais

Os principais hormônios sexuais ovarianos são os estrogênios, a progesterona e, em menor proporção, os andrógenos, relaxina, inibina e outros fatores (BERNE & LEVY, 2000).

A estrona (E1), o 17 β -estradiol (E2) e o estriol (E3) correspondem aos três estrogênios presentes em quantidades significativas no plasma da mulher (GUYTON & HALL, 2002 e RAVEL, 1997) (Figura1). Esses estrogênios são derivados de precursores androgênicos, sintetizados no córtex supra-renal, nos ovários e nos testículos. No entanto, a conversão de androgênios em estrogênios se dá ao nível de ovários e testículos e, ao nível de tecidos periféricos, como o fígado, o tecido adiposo e a pele. Os estrogênios dos tecidos periféricos derivam, principalmente, de androgênios supra-renais (RAVEL, 1997).

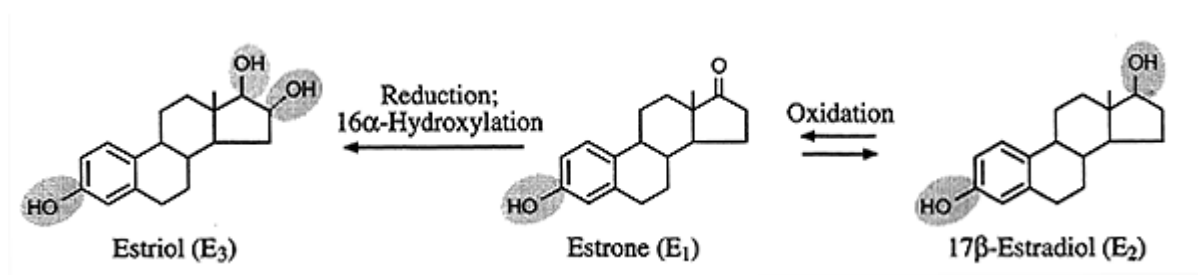


Figura 1 . Estrutura molecular dos principais tipos de estrogênio plasmáticos

Estrona, em sua maior parte, é secretada em tecidos periféricos a partir dos androgênios provenientes do córtex adrenal e das células tecais do ovário. O estriol trata-se de um derivado do estradiol e da estrona e sua conversão ocorre,

principalmente, no fígado, onde se dá a degradação metabólica do estrogênio (GUYTON & HALL, 2002).

O principal estrogênio secretado pelo ovário é o beta-estradiol. A principal via de síntese do estradiol consiste na conversão da androstenediona em estrona e, a seguir, da estrona em estradiol através de uma reação reversível (RAVEL, 1997).

A síntese de estradiol exige um mecanismo de retroalimentação que envolva o hipotálamo, a hipófise e os ovários (BEARDEN & FUNQUAY, 1997, BERNE & LEVY, 2000, GUYTON & HALL, 2002, MAURICE, 1993 e RAVEL, 1997).

2.2 Ovário e sua função estrogênica

O ovário, através de seus hormônios, modula os processos que envolvem a ovulação, além de promover a secreção e liberação de hormônios na circulação. Estes hormônios atuam sobre diversos órgãos-alvo, como os anteriormente citados (hipotálamo e hipófise), além do útero, do tecido adiposo, das mamas, das trompas de Falópio e da vagina (BERNE & LEVY, 2000).

Os ossos, o rim e a árvore vascular também são tecidos-alvo dos estrogênios (BERNE & LEVY, 2000 e GENUTH, 2000). Estes inibem diretamente a reabsorção óssea, por seus efeitos sobre os osteoclastos e, indiretamente, por suprimirem as citocinas reabsortivas. A formação óssea pode ser aumentada pelos estrogênios, via indução dos fatores focais de crescimento. A reabsorção de sódio pelos túbulos renais é estimulada pelo estradiol que pode contribuir para a retenção hídrica cíclica observada em algumas mulheres (GENUTH, 2000).

Além disso, o estradiol ainda promove o desenvolvimento das características sexuais femininas primárias e secundárias. O endométrio é formado mediante ação do estradiol. O canal vaginal é revestido por epitélio pavimentoso estratificado, altamente sensível ao estradiol. Os estrogênios promovem a ação

seletiva do tecido adiposo da mama, dando forma feminina característica. O crescimento dos ductos lobulares é acelerado e a aréola aumenta. Esse hormônio também é responsável pelo desenvolvimento puberal dos grandes e pequenos lábios. O crescimento linear é acelerado pelo estradiol. Durante a puberdade, a ação do estradiol representa para o sexo feminino o mesmo que a ação da testosterona para o masculino. Entretanto, deve-se levar em consideração que os centros de crescimento epifisários são mais sensíveis ao estradiol que a testosterona, seu fechamento é mais precoce. Sendo esse um dos fatores pelos quais as mulheres possuem uma altura média menor que a dos homens (GENUTH, 2000).

Durante a menopausa, a baixa concentração de estradiol é mantida principalmente pela conversão periférica dos precursores androgênicos provenientes das supra-renais. A sensibilidade folicular à estimulação por gonadotropina diminui e, em compensação, os níveis plasmáticos de FSH e LH aumentam gradualmente. Após a menopausa, a perda do *feedback* negativo, garantido pelo estradiol e pela inibina promove a elevação dos níveis de gonadotropina (BERNE & LEVY, 2000).

As características hormonais do período pós-menopáusico são de primordial importância para a saúde. A ausência de estrogênio produz período de maior reabsorção óssea, com perda acelerada de osso (osteoporose pós-menopáusica). A redução significativa de estrogênio, após a menopausa, faz aumentar o risco de coronariopatia. Por volta dos sessenta anos, a morte por coronariopatia torna-se cada vez mais prevalente entre as mulheres. Ocorre a perda do efeito benéfico do estrogênio sobre o padrão dos lipídios séricos. Além disso, o desaparecimento do efeito vasodilatador dos estrogênios sobre o endotélio da circulação coronariana pode elevar o risco de eventos coronarianos (GENUTH , 2000).

2.3 Estudos realizados sobre a ação estrogênica no sistema nervoso

Os efeitos do estrogênio na ação fisiológica reguladora do organismo são diversos. O estrogênio favorece o aprendizado, a memória, o comportamento e a cognição (McEWEN & ALVES, 1999). Além disso, estudos foram realizados, *in vivo*, com modelos experimentais de axotomia (TANZER & JONES, 1997), isquemia (SIMPKINS *et al.*, 1997), doença de Alzheimer (HENDERSON, 1997) e Parkinson (DLUZEN, McDERMOTT & LIU, 1996), através dos quais se constatou a importância do papel do estrogênio no SNC e SNP. Esse hormônio pode reduzir o risco de doenças neurológicas e seqüelas de lesão no sistema nervoso (GARCIA-SEGURA, AZCOITIA & DON CARLOS, 2001 e WISE *et al.*, 2001B). Assim como afirma DESHPANDE (2000), o estrogênio é capaz de prevenir ou reduzir o processo neurodegenerativo e também de elevar a regeneração dos neurônios no núcleo motor facial em hamster (TANZER, SENGELAUB & JONES, 1999).

Sabe-se também que o decréscimo de estrogênio associado à menopausa deve contribuir para o declínio na função neural do gânglio da raiz dorsal e na exacerbação de processos neuropáticos (LIUZZI, SCOVILLE & BUFTON, 1999). O tratamento com estradiol atenua mecanismos apoptóticos, sugerindo exercício neuroprotetor por suprimir fatores que medeiam a morte celular por apoptose (JOVER, *et al.*, 2002). O efeito do estrogênio na regeneração de nervos periféricos foi constatado quando administrado em altas doses em camundongos ooforectomizados, o que acelerou o crescimento e a maturação da regeneração de fibras nervosas e elevou o registro motor funcional. Essa regeneração de nervos periféricos baseou-se nas informações de ações intercelulares entre diferentes tipos de células do sistema nervoso central e periférico. Durante a regeneração dos neurônios motores espinhais, há o crescimento axonal, que depende de diversos sinais extracelulares (ISLAMOV, *et al.*, 2002). O que se propõem é que neurotrofinas, citocinas, componentes da matriz extracelular produzidos por células de Schwann (KUBO *et al.*, 2002 e ZOCHODNE & CHENG, 2000), macrófagos (HUGHES *et al.*, 2002 e SHAMASH, REICHERT & ROTSHENKER, 2002) e fibroblastos (PU *et al.*, 1999 e SIIRONEN *et al.*, 1996) são moléculas promotoras de regeneração.

O efeito neuroprotetor do estrogênio pode ser exercido através de mecanismos dependentes e independentes de estrógeno. Para o primeiro, existem

dois sub-tipos de receptores estrogênicos, o Er_{α} e o Er_{β} , este último, recentemente, descoberto. Os mecanismos e ações independentes de receptores não envolvem transcrição de novos genes. Além disso, o estrogênio pode influenciar membros da família da síntese de óxido nítrico por induzir ação vasodilatadora nos vasos sanguíneos cerebrais. O estrogênio pode agir como potente anti-oxidante e inibir a peroxidação lipídica (WISE, 2002)

SVENNINGSEN & KANJE (1999), referem em seu estudo, que células de *Schwann* possuem receptores distintos para estrogênio e progesterona, estando esses receptores envolvidos no controle de proliferação destas células e, conseqüentemente, na mielinização.

Buscando compreender melhor a regeneração nervosa, ISLAMOV, *et al.* (2002), realizaram ooforectomia em ratas de dois meses de vida. Uma semana após, um entalhe foi realizado no nervo ciático direito, dando-se a implantação de cápsulas, com 24 μ g de 17 β -estradiol, administradas sub-cutâneo logo após a ooforectomia, apresentando nas três primeiras semanas após a cirurgia, resultado supra-fisiológico para esse hormônio e, na quarta semana, o nível de estrogênio decresceu. Outro grupo fez uso de placebo. Em ambos grupos tratados, no quarto dia após a lesão do nervo ciático, foi registrado a expressão de genes conhecidos por regular apoptose, células de proliferação e crescimento. Através de imunohistoquímica, constatou-se presença de receptores estrogênicos, α e β , no cordão da espinha lombar e no nervo ciático em processo regenerativo ao nível de neurônios motores. No entanto, detectou-se um aumento significativo, cerca de três vezes maior, de receptores tipo β em nervos lesados em relação a nervos intactos.

Nesse mesmo estudo, com a reposição de 17 β -estradiol após a ooforectomia, constatou-se estimulação rápida da regeneração do nervo ciático em fêmeas de camundongos a partir do quarto dia após a lesão. No mesmo período, camundongos que não fizeram uso de estrogênio ainda não haviam iniciado tal processo regenerativo. Uma semana após a lesão, camundongos que fizeram a reposição hormonal apresentaram grande número de fibras regeneradas, diferentemente, do grupo que fez uso de placebo. Também foi visualizado aumento na média do diâmetro axonal (ISLAMOV *et al.*, 2002).

O efeito do LY117018, um modelador seletivo do receptor estrogênico na regeneração do nervo periférico foi estudado, utilizando-se, para isso, do modelo de compressão (entalhe) do nervo ciático de camundongos. O índice ciático funcional e mostrou-se significativamente elevado em nervos em processo de regeneração em camundongos que foram tratados com LY117018. Na análise histológica foi revelado aumento, nesse grupo, do número total de fibras nervosas regeneradas no sétimo dia após a lesão ciática e na área média axonal de fibras mielinizadas nos dias 7, 14 e 21 após a lesão nervosa. Com isso, tal estudo sugere que LY117018 acelera a regeneração de nervo periférico e o registro funcional através da ativação de receptores de estrogênio (McMURRAY, ISLAMOV & MURASHOV, 2003). Embora o mecanismo pelo qual o estrogênio exerça sua neuroproteção seja ainda desconhecido, sabe-se que o estradiol promove neuroproteção em ambos os sexos. Desta forma, pode ser utilizado em terapias para homens e mulheres (GREEN & SIMPKINS, 2000 e ROOF & HALL, 2000).

3 PROGESTERONA

1 Aspectos gerais

Outro hormônio ovariano é a progesterona que também modula a liberação de LH. Para tanto, o efeito de *feed-back* negativo da progesterona sobre a secreção de gonadotrofina torna necessária a presença de quantidades adequadas de estrogênio. O LH estimula as células da granulosa a produzirem progesterona, parte da qual se difunde de volta para as células tecais, a fim de funcionar como substrato para a síntese de androgênios (BERNE & LEVY, 2000).

Durante a gestação, a progesterona estimula as glândulas tubárias e endometriais a secretarem os nutrientes de que depende o zigoto nas duas primeiras semanas gestacionais e faz parte da manutenção do revestimento do útero após esse período. Além disso, a progesterona inibe as contrações uterinas, em parte por inibir a produção de prostaglandinas e, em outra, por reduzir a sensibilidade à ocitocina. Ainda na mãe, esse hormônio estimula o desenvolvimento de bolsas alveolares das glândulas mamárias, favorecendo a secreção de leite, além de estimular o centro respiratório materno a aumentar sua ventilação (GOLDFIEN; MONROE, 1997 e BERNE & LEVY, 2000).

As ações sistêmicas conhecidas da progesterona são poucas. Sabe-se que esse hormônio é responsável pela elevação de 0,5°C na temperatura corporal que ocorre logo após a ovulação. Também é capaz de atuar sobre o sistema nervoso central, produzindo aumento no apetite, tendência à sonolência e sensibilidade exagerada do centro respiratório à estimulação pelo dióxido de carbono. No feto, participa da inibição das respostas imunes maternas aos antígenos do feto (BERNE & LEVY, 2000).

Estudos mais recentes referem a importância da progesterona como neuroprotetor. ROOF & HALL (2000), sugerem que a progesterona juntamente com

o estrogênio medeiam essa atividade neuroprotetora diante de um trauma cerebral agudo, sendo a progesterona ainda capaz de reduzir a hiperexcitabilidade neuronal. Também, em quadros de isquemia permanente e transiente, a progesterona é capaz de suprimir a resposta inflamatória (GIBSON *et al.*, 2005). Além disso, possui importante papel no desempenho cognitivo (STEIN, 2005).

2 Estudos realizados sobre a ação da progesterona no sistema nervoso periférico

A síntese de progesterona pode dar-se a partir de pregnenolona no sistema nervoso central e periférico, sendo, assim, designada como um neuroesteróide (BAULIEU, 1991). Nesses sistemas, a progesterona é produzida por neurônios e por células gliais (BAULIEU, ROBEL & SCHUMACHER, 1999). Dentre essas últimas, destacam-se as células de *Schwann*, que mielinizam a extensão dos axônios de fibras nervosas sensoriais e motoras (SCHUMACHER *et al.*, 2001.)

Progestinas sintetizadas devem regular a mielinização em nervos periféricos por sinais autócrinos (JUNG-TESTAS *et al.*, 1996; MELCANGI, MAGNAGHI, & MARTINI, 1999 e MAGNAGHI *et al.*, 2001). Desta maneira, a progesterona encontra-se envolvida na formação da nova bainha de mielina, que é necessária para a condução rápida e eficiente dos potenciais de ação (SCHUMACHER *et al.*, 2001). A presença de receptores de progesterona foi também evidenciada *in vivo*, primeiramente, em nervos ciáticos regenerados de ratos adultos (JUNG-TESTAS, 1996), certamente, induzindo a remielinização nervosa.

Em estudo realizado com cordão espinhal de ratas, foram verificados níveis de pregnenolona e de progesterona 40 e 10 vezes, respectivamente, mais elevadas no cordão espinhal de ratas que no sangue; permanecendo elevados após castração e adrenalectomia, o que reforça a hipótese de síntese local (COIRINI *et al.*, 2002).

As enzimas responsáveis pela síntese de progesterona são citocromo P450_{scc}, que converte colesterol a pregnenolona e 3β-hidroiesteroide dehidrogenase (3β-HSD), que converte pregnenolona a progesterona. (Figura 2) Ambas foram identificadas no cérebro e no cordão espinhal de ratos (BAULIEU & ROBEL, 1990). Outra pesquisa foi realizada com o intuito de estudar a síntese da progesterona em células de *Schwann* e neurônios sensoriais, constatando-se presença de RNA m da 3β-HSD em nervo ciático intacto, embora esta não tenha sido detectada três dias após a lesão, quando os axônios foram degenerados, tendo sido novamente evidenciada quinze dias após a lesão. Em nervos transeccionados, onde não ocorre a regeneração axonal, os níveis de RNA m permanecem indetectáveis em células de *Schwann* privadas de contato axonal (ROBERT *et al.*, 2001).

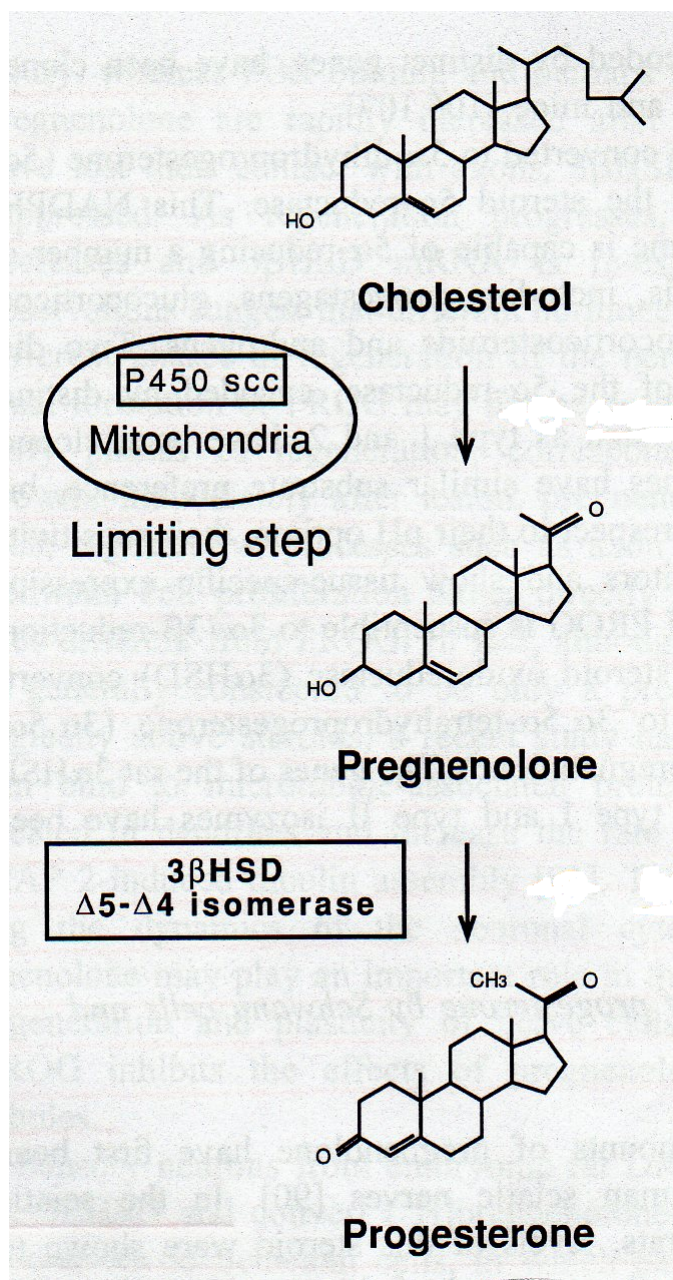


Figura 2. Desenho esquemático da síntese de progesterona a partir de colesterol

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar o efeito neuroprotetor da progesterona (STEIN, 2001 e GONZALEZ DENISELLE, 2002). Primeiramente, a progesterona deve atenuar a peroxidação lipídica e a deteriorização de membranas celulares por radicais livres (ROOF, HOFFMAN & STEIN, 1997 e ROOF & HALL, 2000). Segundo, a progesterona e seus metabólitos têm sido conhecidos pelo decréscimo na excitabilidade neuronal por modulação da atividade de receptores de neurotransmissores e pela proteção de neurônios da excitotoxicidade proveniente da morte celular após lesão nervosa (SMITH, 1991 e OGATA *et al.*, 1993). Terceiro, a progesterona regula a expressão de genes específicos em neurônios e células gliais que devem iniciar a sensibilidade hormonal após lesão (DE NICOLA *et al.*, 2003). Esses relatos demonstram a necessidade de se realizar ainda mais pesquisas no intuito de melhor esclarecer o processo neuroprotetor dos hormônios esteróides.

4 CICLO ESTRAL

A citologia vaginal reflete os níveis de estrógeno circulante a partir da identificação das fases do ciclo estral nos animais. Através de análise, pode-se observar, de maneira indireta, a função folicular ovariana devido ao epitélio vaginal responder de forma distinta aos diversos tipos de influências hormonais, permitindo que cada fase do ciclo seja identificada pela presença dos diferentes tipos celulares (VANNUCCHI, SATZINGER & SANTOS, 1997). Sendo assim, a verificação de fases distintas sequenciadas no ciclo estral leva o pesquisador a acreditar na possível regularidade do ciclo.

Os períodos do ciclo estral ocorrem de modo cíclico e seqüencial, exceto para o período anestro, tal qual durante a gestação do animal e o pós-parto imediato (BEARDEN & FUNQUAY, 1997). Na rata, o ciclo estral varia de quatro a cinco dias e compreende quatro fases: proestro, estro, diestro e anestro segundo VANNUCCHI, SATZINGER & SANTOS, (1997).

4.1 Proestro

A fase inicial do proestro é marcada pela presença de hemácias. O aspecto da lâmina é “sujo”, pois, durante esta fase inicial, há uma elevada produção de secreções cervical e vaginal. Células parabasais, intermediárias, neutrófilos e bactérias estão presentes. Em sua fase intermediária, o proestro não apresenta neutrófilos. As células parabasais e intermediárias vão sendo substituídas por células superficiais nucleadas e anucleadas. As hemácias podem estar ausentes. Já a fase final caracteriza-se pela ausência de neutrófilos e pela possibilidade da ausência de hemácias. O proestro é a fase em que ocorre o aumento progressivo dos níveis de estrógeno (VANNUCCHI, SATZINGER & SANTOS, 1997).

4.2 Estro

O estro é a fase onde se pode verificar a presença de células superficiais totalmente queratinizadas (máxima influência estrogênica) e de algumas hemácias. Neutrófilos não são identificados. Após a máxima influência estrogênica, há decréscimo na taxa de estrógeno e aumento dos níveis de progesterona (VANNUCCHI, SATZINGER & SANTOS, 1997).

4.3 Diestro

No diestro, há o predomínio de células parabasais e intermediárias. Estas apresentam-se, freqüentemente, agrupadas. Hemácias podem estar excessivamente presentes. Os neutrófilos reaparecem. Células vacuolizadas podem ser verificadas (VANNUCCHI, SATZINGER e SANTOS, 1997). O aumento na concentração de progesterona caracteriza essa fase (VANNUCCHI, SATZINGER & SANTOS, 1997 e BEARDEN & FUNQUAY, 1997). Ratas ooforectomizadas bilateralmente podem apresentar características histológicas dessa fase.

4.4 Anestro

O anestro caracteriza-se pela presença de células parabasais e intermediárias. Neutrófilos e bactérias da flora normal, hemácias estão ausentes. A quantidade de células é pequena, além de mostrarem-se bastante espaçadas, sendo possível encontrar células com citoplasma rompido. Quando se observa a extensão dessa fase, pode-se suspeitar de hipotireoidismo ou da ação permanente da prolactina, período pós-gestacional. De um modo geral, nesse período, as concentrações de hormônios hipofisários e sexuais mantêm certa constância basal (VANNUCCHI, SATZINGER & SANTOS, 1997).

5 POTENCIAL DE AÇÃO COMPOSTO

O potencial de ação é uma alteração abrupta do potencial de repouso da membrana celular de um estado de eletronegatividade na face interna da membrana para um estado de eletropositividade uma vez que a fibra nervosa seja excitada química, elétrica, térmica ou mecanicamente (MAYER & PRICE, 2001).

Deve-se considerar a origem deste fenômeno a partir da permeabilidade seletiva da membrana a alguns íons (HODGKIN & HUXLEY, 1939 e HODGKIN & KATZ, 1949).

5.1 Fluxo iônico

A membrana citoplasmática, em repouso, é mais permeável aos íons K^+ , onde os valores de potencial de membrana aproximam-se do valor do potencial eletroquímico deste íon (HODGKIN & HUXLEY, 1939 e HODGKIN & KATZ, 1949). Quando a membrana é excitada, ocorre o aumento de sua condutância ao Na^+ , direcionando esse íon para o interior da célula a favor de um gradiente eletroquímico. Esse processo caracteriza uma despolarização. Esta, ao atingir o limiar de excitabilidade, desencadeia o potencial de ação, considerado como a resposta tudo ou nada, que se propaga por toda a fibra nervosa (BEST & TAYLOR, 1999 e BERNE & LEVY, 2000). O potencial de ação permite que haja uma inversão no potencial de membrana, aproximando-o do valor do potencial eletroquímico do Na^+ (HODGKIN & HUXLEY, 1939 e HODGKIN & KATZ, 1949).

No entanto, a condutância aumentada aos íons Na^+ logo cessa e a permeabilidade aos íons K^+ é rapidamente restaurada, fazendo com que o potencial de membrana retorne ao seu estado original de negatividade através da abertura dos canais de K^+ e, principalmente, através de um processo chamado inativação do canal de Na^+ . O potencial de ação nervoso é um fenômeno muito rápido, da ordem de apenas alguns milissegundos. A amplitude do potencial de ação demonstrou ser amplamente dependente da concentração externa de Na^+ e insensível à diminuição do K^+ extracelular para valores inferiores aos fisiológicos (BEST & TAYLOR, 1999).

O potencial é definido como composto, PAC, quando o seu registro ocorre, abrangendo várias fibras nervosas, as quais conduzem a resposta ao estímulo aplicado com diferentes amplitudes e velocidades.

5.2 Fibras nervosas

Um tronco nervoso contém fibras de diferentes diâmetros e velocidades de condução, caracterizando os diferentes componentes do potencial de ação composto (PAC). O registro deste resulta de atividades simultâneas que ocorrem em um grande número de axônios com diferentes limiares de excitabilidade (AIDLEY, 1998).

ERLANGER e GASSER (1937), demonstraram que o registro do potencial de ação composto revelava a presença de até três componentes α , β e γ , que refletiam a atividade de diferentes tipos de fibras nervosas. Essas fibras foram denominadas como grupos A, B e C (Quadro1), considerando-se os aspectos relacionados à velocidade de condução, diâmetro da fibra e amplitude de resposta.

Quadro 1. Classificação das fibras nervosas de mamíferos. A classificação em grupos refere-se, somente, a fibras sensoriais.

TIPO	GRUPO	DIÂMETRO (μm)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (m/s)	FUNÇÃO
A α		15-20	50-120	Fibras motoras para músculo esquelético
A α	I a	15-20	70-120	Terminações primárias no fuso muscular
A α	I b	12-20	70-120	Aferentes no órgão tendinoso de Golgi
A β	II	5-10	30-70	Terminações secundárias nos fusos musculares, tato, pressão
A γ		3-6	15-30	Inervação motora dos fusos musculares
A δ	III	2-5	5-25	Receptores de pressão e dor
B		3	3-15	Pré-ganglionares autonômicas
C		0,5-1	0,5-2	Pós-ganglionares autonômicas (não-mielinizadas)
C	IV	0,5-1	0,5-2	Dor (não-mielinizada)

Fonte: AIDLEY, 1998

As fibras do tipo A são todas mielinizadas, apresentando diâmetros de 1 a 20 μm e velocidades de condução entre 5 e 120 m/s, com valores mais elevados

para fibras de maiores diâmetros. Essas, por sua vez, possuem menor limiar de excitação e maior amplitude de resposta. Podem ocorrer em nervos somáticos como o ciático. As fibras do tipo B são mielinizadas, apresentam diâmetros de 1 a 3 μm e velocidade de condução entre 3 e 15 m/s, presentes, apenas, em nervos autonômicos pré-ganglionares. As fibras do tipo C não são mielinizadas, apresentam diâmetros inferiores a 1 μm e velocidades de condução em torno de 2 m/s, estando presente, predominantemente, na constituição de nervos cutâneos e viscerais. No potencial de ação composto, as fibras tipo A são as de maior contribuição em termos quantitativos (BEST & TAYLOR, 1999).

5.3 Propriedades condutivas das fibras nervosas segundo Berne e Levy

Quando se compara uma fibra nervosa amielínica a um cabo elétrico, a membrana plásmática é o isolamento, enquanto o citoplasma é o condutor central. A membrana possui uma resistência (r_m) muito maior que a resistência do citoplasma (r_{in}). Quanto maior for a proporção entre r_m / r_{in} , menos corrente será perdida através da membrana.

A velocidade de propagação de um potencial de ação é determinada pelas propriedades elétricas do citoplasma e da membrana plasmática que reveste a fibra.

O maior diâmetro da fibra favorece o aumento na velocidade de condução nervosa. Esse efeito é causado, principalmente, pela redução da resistência à condução. Com isso, conclui-se que o potencial de ação será conduzido com maior velocidade ao longo de fibras com grandes diâmetros.

Um outro aspecto que se deve considerar quando se estuda a velocidade de condução nervosa é o revestimento mielínico da fibra. A mielina é formada pelas membranas plasmáticas das células de *Schwann*, que se enrolam em torno do axônio, formando uma capa isolante. A cada 1 a 2 mm, há um espaço entre duas

células de *Schwann* consecutivas. Esses espaços são conhecidos como nodos de Ranvier. Por alterar as propriedades elétricas da fibra nervosa, a mielina atua no sentido de aumentar a velocidade de condução dessas fibras. As muitas voltas da membrana em torno do axônio aumentam a resistência efetiva da membrana, de modo que r_m / r_{in} torna-se maior.

A resistência ao fluxo de íons em fibras mielínicas é elevada, restringindo as correntes iônicas aos nodos de Ranvier. Assim, o potencial de ação é propagado nodo a nodo, configurando uma condução saltatória.

5.4 Parâmetros eletrofisiológicos

Os principais parâmetros eletrofisiológicos a serem analisados no potencial de ação composto são: velocidade de condução, amplitude pico a pico, reobase, cronaxia e período refratário absoluto e relativo.

Como já foi explicado, anteriormente, as fibras com maior diâmetro têm maior velocidade de condução e, conseqüentemente, conduzem mais velozmente o impulso nervoso (BERNE & LEVY, 2000 e HURSH, 1939). Esse efeito é causado principalmente por redução da resistência interna à condução. À medida que a área de secção de uma fibra aumenta, o citoplasma ao longo da fibra torna-se menos resistente à condução .

A velocidade de condução dependerá, também, do tipo de fibra nervosa. Caso seja mielinizada, a condução dar-se-á de forma saltatória com fluxo de íons apenas nos nodos de Ranvier, o que favorecerá a velocidade (BERNE & LEVY, 2000)..

A amplitude pico a pico reflete a quantidade de fibras que estão sendo despolarizadas simultaneamente.

Denomina-se reobase a intensidade mínima necessária para se obter uma despolarização da fibra com um impulso retangular de longa duração. Já a cronaxia, é o tempo mínimo de excitação da fibra com a intensidade da reobase duplicada (DAMIANE & DAMIANE, 1998).

Período refratário absoluto é o período em que um novo potencial de ação não poderá ser gerado devido à permanência de um grande número de canais de Na^+ inativados pela voltagem. Estes não podem ser abertos até que a membrana seja repolarizada. O período refratário corresponde ao período final do potencial de ação anterior em que é necessário um estímulo muito intenso para que abra o mínimo de canais de Na^+ necessários para desencadear um novo potencial da ação.

Durante este período, a condutância ao K^+ eleva-se, opondo-se à despolarização da membrana e contribuindo para o período de refratariedade (BERNE & LEVY, 2000).

6 NERVO CIÁTICO

O nervo ciático é o maior nervo do corpo humano. É formado pela união dos ramos primários anteriores de L4, L5, S1, S2 e S3. Este nervo é constituído de duas divisões independentes, fibular comum e tibial, que geralmente estão unidas por tecido conjuntivo, formando apenas um nervo até a porção inferior da coxa, quando então se dividem e percorrem trajetos diferentes na perna e no pé (FERREIRA, 1999).

Lesões parciais do nervo ciático na região glútea afetam, principalmente, a divisão fibular. Isso decorre devido à divisão fibular conter um menor número de fascículos, que são de maior tamanho, e possuir menos tecido conjuntivo que a divisão tibial, predispondo essa porção do nervo a sofrer lesão axonal difusa (FERREIRA, 1999).

THEOPHILIDIS e PAVLIDOU (1993), referiram que o nervo ciático com porção imersa em soluções fisiológicas, apresenta em uma extremidade um par de eletrodos de estímulo e, em outra, um par de eletrodos de registro, tem sido modelo de preparo *in vitro* para estudos neurofarmacológicos e neurofisiológicos. MONTROYA *et al.* (2002), indica que o nervo ciático é um dos mais utilizados para estudo do sistema nervoso periférico.

O nervo ciático, por apresentar fibras motoras e sensitivas, torna-se um bom modelo para estudo quando dissecado e mantido em solução nutritiva à temperatura de 37° C, conservando suas características condutivas durante, aproximadamente, 3 horas. Quando mantido em temperatura de 32°C, é capaz de manter essas características por 6 horas (THEOPHILIDIS & PAVLIDOU, 1993). CRUZ (2000), em nosso laboratório, comprovou que o nervo ciático de rato permanece viável por até 8 horas, permitindo-nos o registro do PAC à temperatura de 25° C.

Em nosso modelo de estudo, realizamos uma constricção ciática ao nível da região glútea em ambos os nervos do animal. Os nervos foram enlaçados por um fio de sutura 4.0, tipo seda. Esse procedimento gerou uma lesão crônica bilateral do nervo ciático, induzindo a degeneração Walleriana.

A degeneração Walleriana mostra evidência de degeneração axonal e mielínica que se desenvolve distalmente à interrupção do axônio, em geral mecânica (secção, compressão) ou isquêmica (DUARTE *et. al.*, 1994).

Em análise eletrofisiológica, o evento de degeneração Walleriana gera inabilidade axonal para continuar conduzindo o potencial de ação composto; contudo, permanecendo a morfologia, relativamente, preservada (TSAO *et. al.*, 1994). Na fase inflamatória do nervo, comprimido em quatro pontos e distantes 1 mm um do outro, suas velocidades de condução nervosa sensorial e motora, na região proximal à lesão, decrescem gradualmente. Já na fase de regeneração nervosa, as velocidades de condução tanto sensorial quanto motora são mínimas, embora, com o tempo, retornem aos valores do grupo controle (BAI *et al.*, 1999).

No estudo realizado por GUPTA (2004), a compressão nervosa crônica do nervo ciático promoveu desmielinização sem grandes alterações na velocidade de condução nervosa motora. Axônios com espessas bainhas de mielina são reduzidos, substancialmente; enquanto, o número de axônios com estreita bainha de mielina tornou-se elevado.

Além dos dados expostos acima, ROBINSON & KELLOGG (2001) referem que a compressão nervosa excessiva, por estiramento ou por inflamação podem levar à compressão de proteínas dos canais de membrana ou à oclusão de nodos de Ranvier devido à invaginação da membrana axonal. Também sugerem que se a condução for bloqueada em um número significativo de axônios sensoriais ou motores, as amplitudes dos potenciais de ação compostos evocados podem estar reduzidos.

O tecido danificado resulta em uma sensibilização anormal dos aferentes nociceptivos primários manifestados como limiares diminuídos, respostas

exageradas para os estímulos nociceptivos supralimíares e descarga de impulso espontânea (MAYER & PRICE, 2001).

A hiperexcitabilidade em axônios lesados deve resultar de mudanças nos canais iônicos e propriedades de receptores na região proximal ao lado do dano (WALL & DEVOR, 1983). Há evidência de aumento de condutância de íons sódio de corrente rápida em neurônio do gânglio da raiz dorsal de ratas com axotomia de ciático (RIZZO, KOCSIS & WAXMAN, 1995).

Conforme a explanação, consideramos o nervo ciático de ratas um bom modelo para averiguarmos aspectos relativos à excitabilidade celular, à condução nervosa e à atividade de fibras nervosas componentes desse nervo em diversas situações, tais como: em ratas não castradas, em ratas com lesão ciática crônica, em ratas castradas e em ratas castradas e com lesão ciática.

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Estudar a ação dos hormônios sexuais femininos sobre os parâmetros eletrofisiológicos do nervo ciático de ratas.

Objetivos específicos

- Caracterizar o efeito dos hormônios sexuais femininos sobre a amplitude pico a pico, a velocidade de condução nervosa, reobase e cronaxia de nervos ciáticos íntegros ;
- Estudar a influência da constrição sobre a amplitude pico a pico, a velocidade de condução nervosa, a reobase e a cronaxia de nervos ciáticos íntegros;
- Observar o efeito dos hormônios sexuais femininos sobre a amplitude pico a pico, a velocidade de condução nervosa, a reobase e a cronaxia de nervos ciáticos submetidos à constrição;
- Realizar a análise comparativa, correspondente ao registro eletrofisiológico, entre os diversos grupos: ratas com produção de estrogênio e progesterona, ratas ooforectomizadas, ratas com constrição ciática e ratas ooforectomizadas com lesão ciática constrictora;

- Realizar a análise comparativa dos níveis de E₂ e de Progesterona individualmente e entre si nos seguintes grupos: ratas com produção de estrogênio e de progesterona, ratas ooforectomizadas, ratas com constrição ciática e ratas ooforectomizadas e com lesão ciática constrictora.

MATERIAIS E MÉTODOS

1 Grupos experimentais

Utilizamos, neste trabalho, ratas Wistar adultas (faixa etária entre 90 e 120 dias), com peso compreendido entre 150 a 250g, adquiridas junto ao Biotério Central da Universidade Federal do Ceará e mantidas no Biotério da Universidade Estadual do Ceará.

Nossa pesquisa objetivou estudar diferentes grupos. O grupo I constou de ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN); o II, ratas com produção de estrogênio e progesterona e com ligadura ciática (RL); o III, ratas ooforectomizadas, sem ligadura ciática (RO) e o IV, ratas ooforectomizadas e com ligadura do ciática (ROL) (Figura 3). Os grupos foram mantidos com livre acesso à água e à ração apropriada para este tipo de animal.

A ação dos hormônios sexuais, em todas as ratas, foi identificada através da variação citológica apresentada no esfregaço vaginal durante todo o período do ciclo estral. A amostra foi coletada com escovinha endo-cervical nos cinco dias que antecederam o início do procedimento experimental e corada com hematoxilina-eosina. Ratas com ciclo irregular foram excluídas.

Após esse período, uma parcela das ratas sofreu ooforectomia bilateral para composição dos grupos III e IV. Essa data foi considerada o dia zero do experimento.

Realizou-se ligadura ciática bilateral em ratas não castradas e em algumas ratas castradas, por volta do dia 31, para composição dos grupos II e IV, respectivamente.

Amostras de sangue foram coletadas submetidas à dosagem dos hormônios progesterona e 17β -estradiol para quantificação da concentração hormonal circulante no plasma sanguíneo em RFN; em RL, 13 dias após a cirurgia de constrição nervosa; em RO e em ROL, 43 dias após a ooforectomia.

Todas as ratas foram sacrificadas e submetidas à dissecação bilateral dos nervos ciáticos, os quais foram avaliados através do estudo realizado em cima das variáveis do potencial de ação, como a velocidade de condução (VEL), amplitude pico a pico (APP), amplitude positiva de cada componente (AMP), reobase e cronaxia. Esse estudo eletrofisiológico dos nervos ciáticos foi feito a cada quinzena com ratas de cada grupo. Em ratas com ligadura ciática, o estudo foi realizado com uma quinzena de lesão (RL 1Q), duas quinzenas de lesão (RL 2Q)) e três quinzenas de lesão (RL 3Q). Nas ratas ooforectomizadas, o estudo se deu após quarenta e cinco dias de ooforectomia (RO 45D), após sessenta dias de ooforectomia (RO 60D) e após setenta e cinco dias de ooforectomia (RO 75D). No grupo de ratas ooforectomizadas e com ligadura de ciático bilateralmente, o registro eletrofisiológico foi conferido em ratas ooforectomizadas há quarenta e cinco dias e com ligadura ciática há quinze dias (ROL 45D), em ratas ooforectomizadas há sessenta dias e com ligadura ciática há trinta dias (ROL 60D) e em ratas ooforectomizadas há setenta e cinco dias e com ligadura ciática há quarenta e cinco dias (ROL 75D).

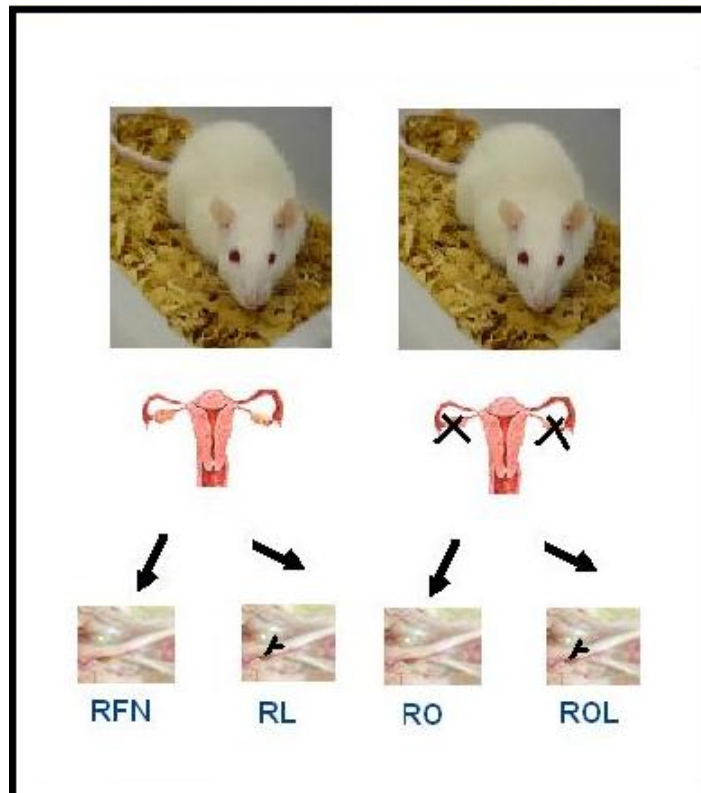


Figura 3 .Desenho esquemático dos principais grupos experimentais

2 Registro e análise dos parâmetros eletrofisiológicos

Após o sacrifício do animal, o nervo removido de sua inserção foi imediatamente acondicionado em solução de Locke modificada, sendo esta constituída pela seguinte composição (em mM): NaCl: 140, KCl: 5.6, MgCl₂: 1.2, CaCl₂: 2.2, Tris-Hidroximetil-Aminometano: 10.0, Glicose: 10.0 à temperatura ambiente (aproximadamente 25^o C), havendo ajuste do pH em valores compreendidos entre 7.39 a 7.41. Em seguida, foi posicionado transversalmente sobre os eletrodos de platina da câmara de Harvard. A câmara esteve hermeticamente fechada com o propósito de se evitar a desidratação da preparação. Uma pequena parte do nervo ciático, 20 milímetros, foi submersa na solução.

O estímulo elétrico, o qual evocou o potencial de ação composto foi gerado por um estimulador Grass, modelo S-48 (Grass Instrument Co., Quincy, MA, USA). Utilizamos um pulso do tipo onda quadrada, com amplitude de 20 a 40 Volts, duração de 50 a 100 µs, aplicado a uma frequência de 0.2 Hertz. O pulso, ao sair do estimulador, passava a uma unidade isoladora de estímulos Grass, modelo SIU 4678 (Grass Instrument Co.), alcançando à preparação. Nesta, originou-se a um potencial de ação composto que se propagou ao longo do nervo ciático. A leitura do potencial de ação composto foi realizada pela passagem deste nos eletrodos responsáveis pelo registro. O sinal foi incrementado por um amplificador (AM 01/UECE) especialmente configurado e produzido no nosso laboratório para satisfazer às necessidades da pesquisa.

Em seguida, este sinal dirigiu-se a um osciloscópio (KENWOOD, modelo CS4125) e para uma placa de interface Análogo-Digital (Digidata 1200 A/B), a qual permitiu a transformação, leitura e armazenamento do sinal pelo computador através de um software (AxonScope, da Axon Instruments Inc., Foster City, CA, USA). Desta forma, os dados foram armazenados após duas horas sob observação. Este período de duas horas corresponde ao tempo de estabilização necessário para que o

potencial de ação composto do nervo adquira sua real conformação, possibilitando, mais claramente, uma fiel análise de suas variáveis (Figura 4).

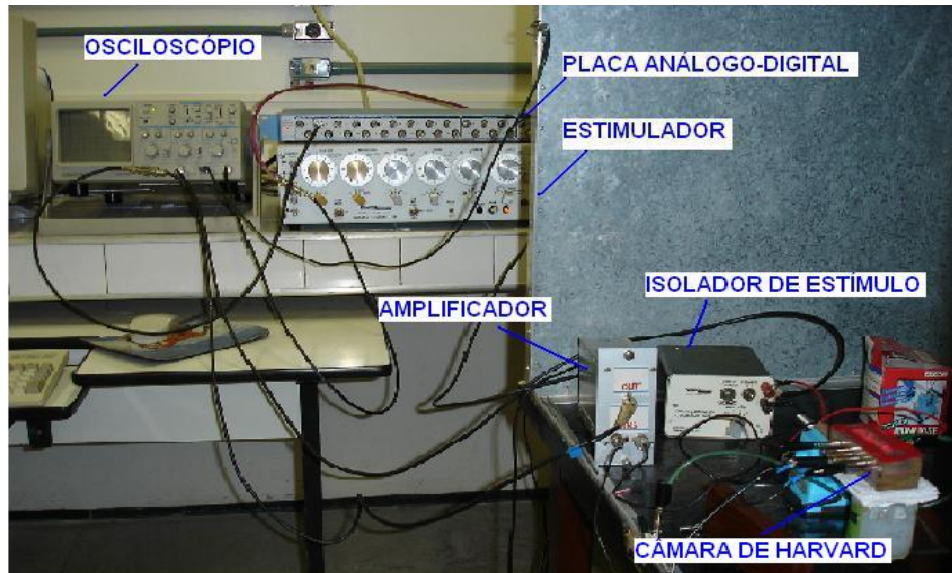


Figura 4. Foto do SETUP extracelular, onde se realiza o registro dos parâmetros eletrofisiológicos

O registro extracelular e armazenagem foi realizado de acordo com técnicas descritas na literatura (WEINREICH *et al.*, 1995m & ALBUQUERQUE *et al.*, 1996). A análise dos dados foi realizada pelo “software” Clampift, da Axon Instruments Inc., Foster City, CA, USA. O programa Sigma Plot, versão 9.0 auxiliou-nos na plotagem dos dados e na execução gráfica.

A amplitude pico a pico foi estabelecida através da soma da maior amplitude positiva com o módulo da maior amplitude negativa atingidas no registro do potencial de ação composto (Figura 5).

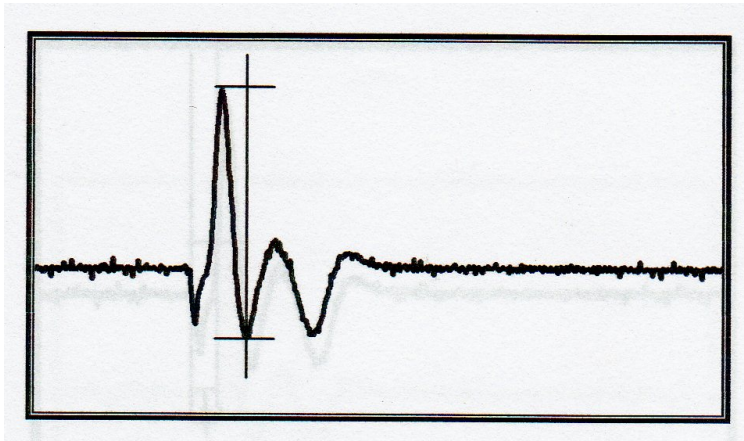


Figura 5. Ilustração da medida da amplitude pico a pico (APP).

A amplitude positiva de cada componente foi constatada a partir do pico de máxima positividade (Figura 6).

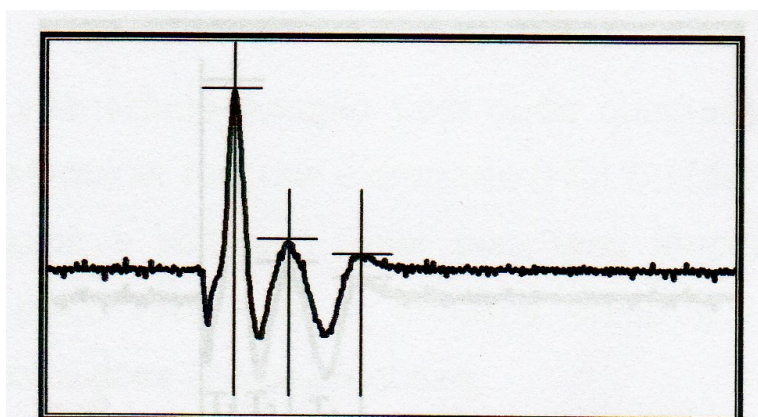


Figura 6. Ilustração das medidas das amplitudes positivas do 1º, 2º e 3º componente (AMP + 1C, AMP + 2C e AMP + 3C)

Para o cálculo da velocidade de condução nervosa, utilizamos a proporção entre a distância percorrida pelo potencial de ação composto, desde o eletrodo de estimulação que estivesse mais próximo do ponto de imersão do nervo na solução até o eletrodo de registro e o tempo decorrido até a finalização deste trajeto (Figura 7). O tempo utilizado durante a análise foi considerado como a latência entre o início do artefato ao ponto de maior amplitude positiva de cada componente.

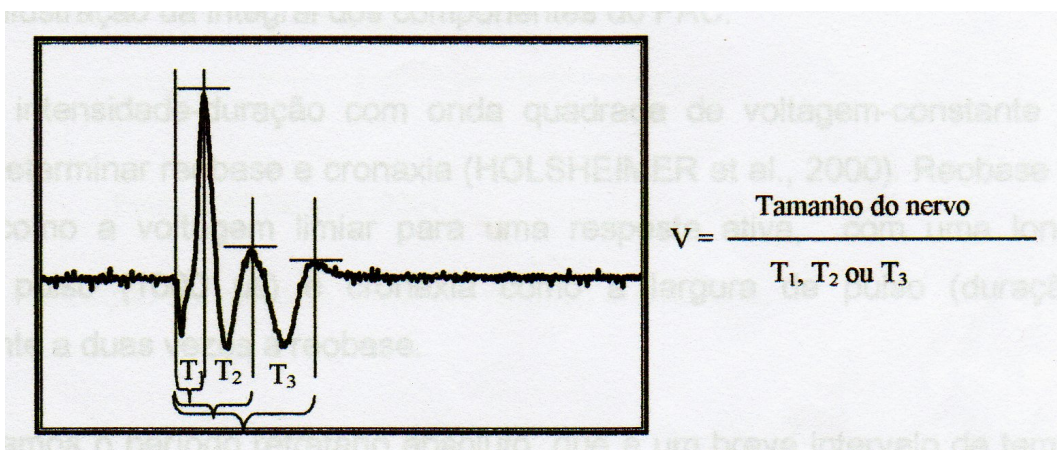


Figura 7. Ilustração das medidas das velocidades de condução nervosa do 1º, 2º e 3º componente (VEL 1C, VEL 2C e VEL 3C)

A reobase foi constatada a partir do aumento do pulso de onda quadrada, através do qual estabeleceu-se a menor voltagem capaz de desencadear o potencial de ação.

Já a cronaxia, foi mensurada a partir de um estímulo correspondente ao dobro do valor da reobase, através do qual verificou-se a menor duração desse estímulo capaz de desencadear o potencial de ação.

3 Análise estatística

Os dados foram expressos como a média \pm erro padrão da média, obtidos a partir do programa Sigma Stat, versão 9.0. Múltiplas comparações foram realizadas com os testes não paramétricos One Way RM ANOVA (Holm-Sidak) ou com o Kruskal-Wallis One Way ANOVA (Dunn's Method) devido aos dados não apresentarem homocedasticidade ou normalidade da distribuição. Foi realizada Regressão Linear entre alguns dados que possuíam uma suposta resposta dependente do curso temporal. Além disso, para os dados de ocorrência, foi realizado o Teste Exato de Fisher. As médias foram consideradas diferindo significativamente quando o valor de p, para a ocorrência da hipótese, foi menor ou igual a 0.05.

RESULTADOS

1 Amplitude do potencial de ação composto

1 Amplitude pico a pico

Em nossas condições experimentais, ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), que constituíram o grupo controle, apresentaram, após período de estabilização, valor médio de amplitude pico a pico do potencial de ação composto do nervo ciático igual a $6,10 \pm 0,49$ (Tabela 2 e Figuras 8 e 9).

A amplitude pico a pico em ratas com constrição ciática crônica apresentou valores de $5,24 \pm 0,45$; $4,90 \pm 0,37$ e $4,47 \pm 0,43$ mV na primeira quinzena (RL 1Q), na segunda (RL 2Q) e na terceira quinzena (RL 3Q) de lesão ciática, respectivamente. Essa redução não foi estatisticamente significativa quando comparada ao grupo controle (RFN) como podemos observar na Tabela 2 e Figura 8.

A ooforectomia bilateral (grupo RO), também, não causou alteração estatisticamente significativa na APP do PAC quando comparado ao grupo controle. Neste grupo de animais, a APP foi de $7,43 \pm 1,07$; $6,04 \pm 0,72$ e $7,31 \pm 0,72$ mV aos 45 (RO 45D), 60 (RO 60D) e 75 (RO 75D) dias após a ooforectomia (Tabela 2 e Figura 9).

Quando a constrição ciática for associada à ooforectomia (grupo ROL), não foi observada a alteração significativa da APP em relação ao grupo controle. Entretanto, a ooforectomia associada à lesão ciática no subgrupo de ratas ROL 45D apresentou o valor de $6,89 \pm 0,80$ mV para amplitude pico a pico, estatisticamente maior do que a APP do subgrupo de ratas RL 3Q ($4,47 \pm 0,43$ mV) como indicam a Tabela 2 e Figura 8.

Tabela 1. Amplitude pico a pico do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL, representadas como a média \pm erro padrão da média. **A3** Diferença estatisticamente significativa quando comparada ao grupo RL 3Q ($p = 0,013$; One Way RM ANOVA: Holm-Sidak).

	<i>APP (mV)</i>
RFN	6,10 \pm 0,49 (n = 32)
RL 1Q	5,24 \pm 0,45 (n = 19)
RL 2Q	4,90 \pm 0,37 (n = 27)
RL 3Q	4,47 \pm 0,43 (n = 27)
RO 45D	7,43 \pm 1,07 (n = 14)
RO 60D	6,04 \pm 0,72 (n = 19)
RO 75D	7,31 \pm 0,72 (n = 23)
ROL 45D	6,89 \pm 0,80 (n = 16) A3
ROL 60D	5,40 \pm 0,52 (n = 21)
ROL 75D	5,77 \pm 0,29 (n = 23)

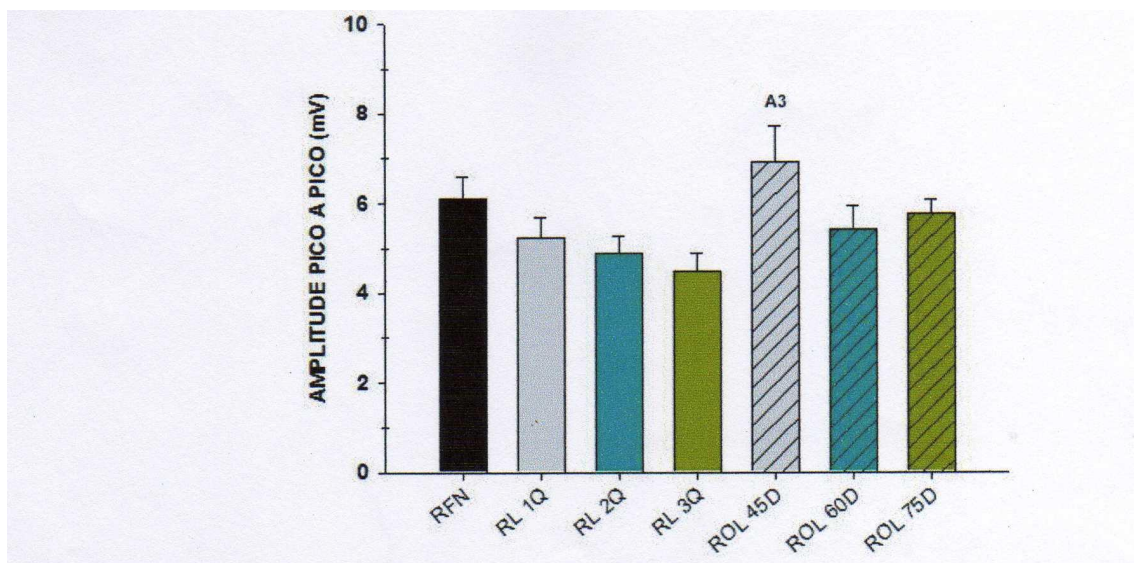


Figura 8. Representação gráfica da amplitude pico a pico do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados expressos em valores absolutos, estão representadas como média \pm erro padrão da média. **A3** Diferença estatisticamente significante quando comparada aos grupos RL 3Q ($p = 0,013$; One Way RM ANOVA: Holm-Sidak).

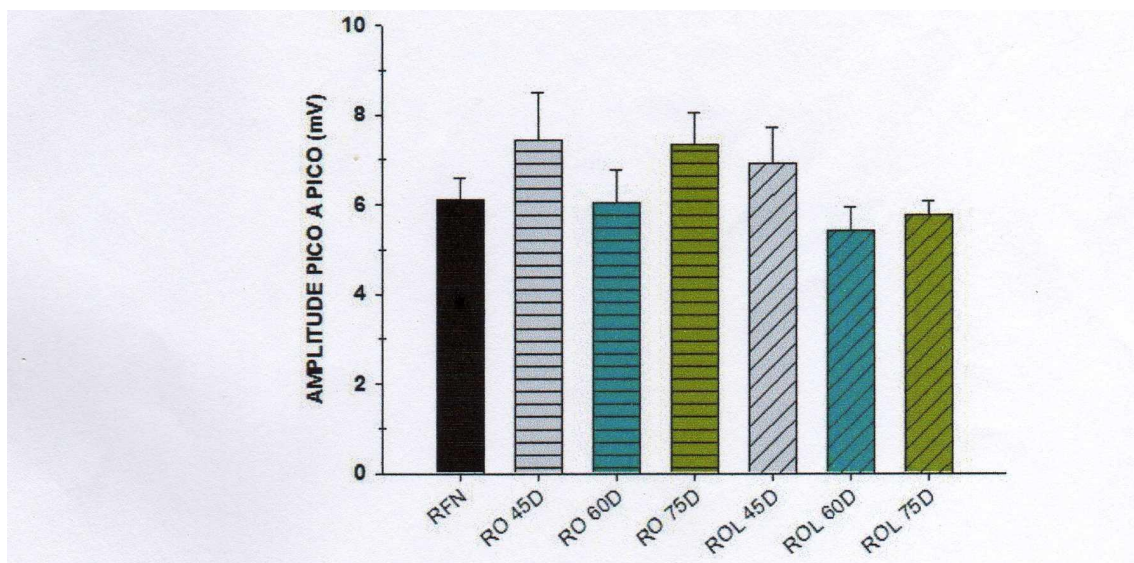


Figura 9. Representação gráfica da amplitude pico a pico do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados, expressos em valores absolutos, estão representados como a média \pm erro padrão da média. Não há diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p = 0,0488$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA).

Amplitude positiva do primeiro componente

O primeiro componente do PAC ocorreu em todos os grupos de animais. Em ratas fisiologicamente normais, a amplitude positiva do primeiro componente (AMP + 1C) apresentou um valor médio de $4,55 \pm 0,43$ mV (Tabela 3 e Figuras 10 e 11).

A ligadura ciática, embora não tenha proporcionado uma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos valores da amplitude positiva do primeiro componente de cada subgrupo, RL 1Q, RL 2Q e RL 3Q, em relação à amplitude do grupo controle, promoveu uma redução progressiva dessa amplitude com a evolução do tempo após a lesão (Tabela 3 e Figura 10). O carácter progressivo dessa redução foi significativa (Reta de Regressão Linear: Amplitude = $5,235 - (0,0363 * \text{dias})$, coeficiente angular (0,0363), com $p = 0,034$).

A amplitude do primeiro componente, em ratas ooforectomizadas (RO), não apresentou nenhuma diferença em relação à média do valor obtido no grupo controle (Tabela 3 e Figura 11). Em compensação, os subgrupos ROL 45D e ROL 75D de ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática apresentaram um aumento dessa medida, $5,82 \pm 0,60$ e $6,00 \pm 0,28$ mV, respectivamente, em relação ao subgrupo RL 3Q, $3,61 \pm 0,27$ mV. Além disso, o valor dessa medida no subgrupo de ROL 75D encontrou-se elevado em relação ao subgrupo RL 2Q, $4,26 \pm 0,35$ mV (Tabela 3 e Figura 10).

Tabela 2. Amplitude positiva do primeiro componente do potencial da ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL, representada como a média \pm erro padrão da média. **A2** e **A3** Diferença estatisticamente significativa, respectivamente, aos grupos RL 2Q e RL 3Q ($p < 0,001$; One Way RM ANOVA: Holm-Sidak).

	AMP+ 1C (mV)
RFN	4,55 \pm 0,43 (n = 32)
RL 1Q	4,48 \pm 0,34 (n = 19)
RL 2Q	4,26 \pm 0,35 (n = 27)
RL 3Q	3,61 \pm 0,27 (n = 27)
RO 45D	5,37 \pm 0,74 (n = 14)
RO 60D	4,91 \pm 0,52 (n = 19)
RO 75D	5,47 \pm 0,51 (n = 23)
ROL 45D	5,82 \pm 0,60 (n = 16) A3
ROL 60D	4,68 \pm 0,45 (n = 21)
ROL 75D	6,00 \pm 0,28 (n = 23) A2 A3

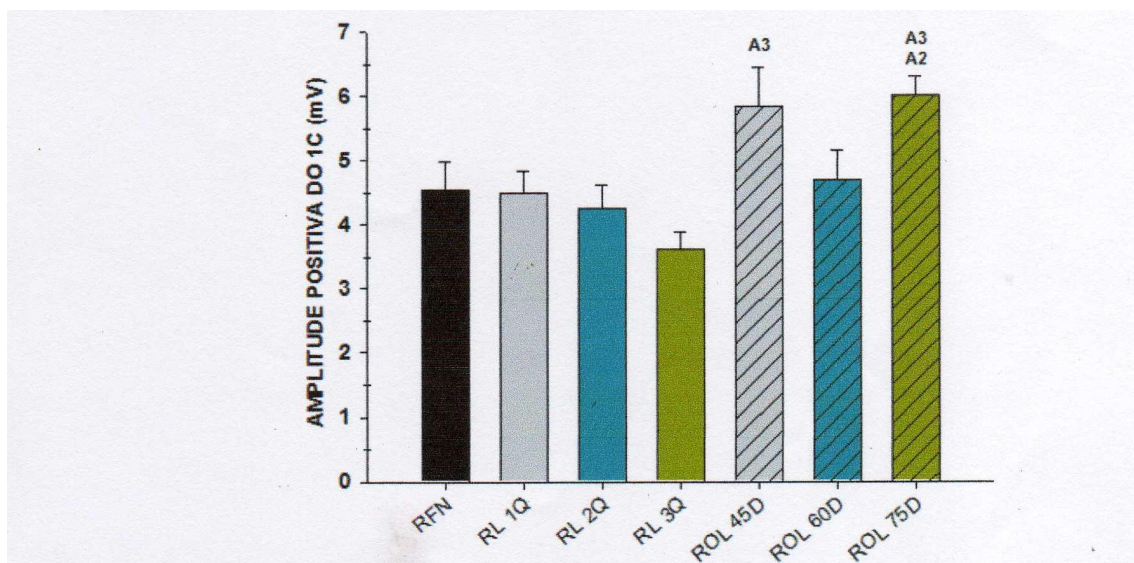


Figura 10. Representação gráfica da amplitude positiva do 1º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos, em valores absolutos, como a média \pm erro padrão da média. **A2 e A3** Diferença estatisticamente significativa quando comparada, respectivamente, aos grupos RL 2Q e RL 3Q ($p < 0,001$); One Way RM ANOVA: Holm-Sidak).

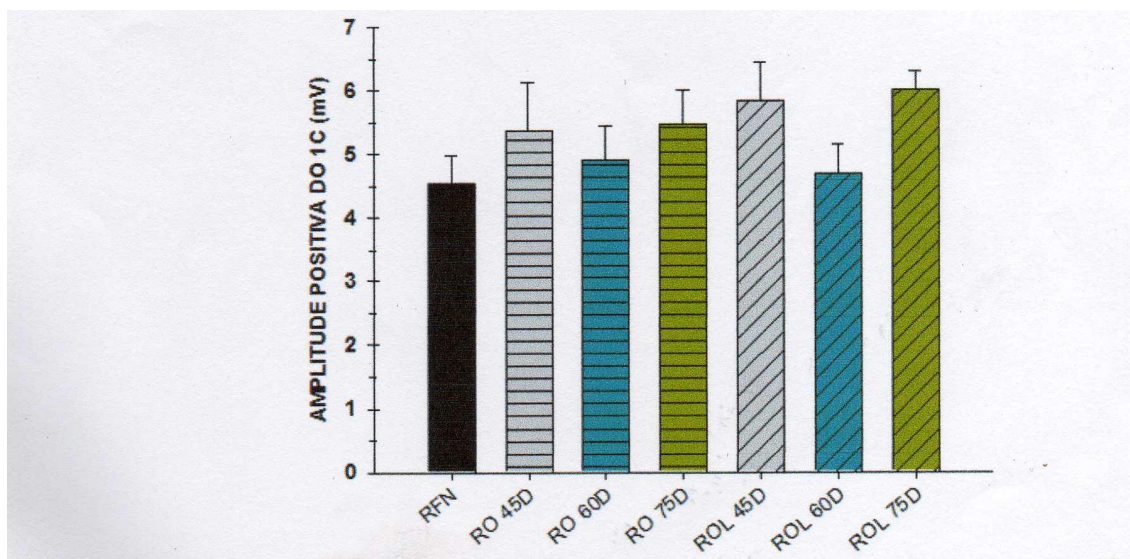


Figura 11. Representação gráfica da amplitude positiva do 1º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. Não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,155$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA).

1.3 Amplitude positiva do segundo componente

Cerca de 96,87% (n = 31/32) das ratas com produção de estrogênio e de progesterona (RFN) apresentaram o segundo componente do PAC, cuja média da amplitude positiva (AMP + 2C) foi de $2,07 \pm 0,26$ mV.

No grupo de animais com ligadura ciática (RL), foi verificada uma redução significativa na ocorrência desse segundo componente para 73,68% (n = 14/19), p = 0,020661 e para 51,85% (n = 14/27), p = 0,0000483 (Teste Exato de Fisher) na primeira e terceira quinzena, respectivamente (Figura 12). A ocorrência do segundo componente nesse grupo, após a segunda quinzena de lesão nervosa, foi de 92,59% (n = 25/27), p = 0,345504, não tendo sido diferentemente significativa em relação ao grupo controle (Teste Exato de Fisher). Dentre as ratas deste grupo que apresentaram o segundo componente do PAC, a amplitude média do pico positivo também foi reduzida para $0,91 \pm 0,12$; $0,64 \pm 0,13$ e $0,96 \pm 0,14$ mV na primeira, segunda e terceira quinzena, respectivamente, encontrando-se o valor médio da amplitude positiva desse componente para RL 2Q, significativamente diferente para o grupo controle (Tabela 4 e Figura 13).

A ooforectomia, isoladamente, não alterou significativamente a ocorrência do segundo componente nos subgrupos RO 45D, RO 60D e RO 75D, em que verificamos a ocorrência de 85,71% (n = 12/14), p = 0,191831, 94,73% (n = 18/19), p = 0,476863 e 100% (n = 23/23), p = 0,581818, respectivamente (Teste Exato de Fisher) (Figura 12). Os valores de AMP + 2C obtidos foram de $2,55 \pm 0,67$; $2,96 \pm 0,59$ e $3,07 \pm 0,45$ mV para 45, 60 e 75 dias, respectivamente (Tabela 4 e Figura 13).

Quando associada à constrição ciática, a ooforectomia apresentou diferença estatisticamente significativa no percentual de ocorrência do segundo componente da amplitude do segundo componente para ROL 45D quando a ocorrência foi de 75% (n = 12/16), p = 0,034013 em relação ao grupo controle, não ocorrendo o mesmo com ROL 60D e com ROL 75D, que apresentaram 85,71% (n = 18/21) de ocorrência, p = 0,145343 e 82,60% (n = 19/23) de ocorrência, p = 0,081454 em relação ao grupo controle (Teste Exato de Fisher) (Figura 12). Nas ratas com presença desse componente, obtivemos as seguintes médias para amplitude positiva do segundo componente: $0,88 \pm 0,16$; $1,04 \pm 0,16$ e $1,38 \pm 0,18$

mV para ROL 45D, ROL 60D e ROL 75D, respectivamente (Tabela 4 e Figuras 13 e 14).

Tabela 3. Amplitude positiva do segundo componente do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL, representada como a média \pm erro padrão de média. *, **A2**, **B2** e **B3** Diferença estatisticamente significativa quando comparada aos grupos RFN, RL 2Q, RO 60D e RO 75D respectivamente ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

	AMP+ 2C (mV)
RFN	2,07 \pm 0,26 (n = 31)
RL 1Q	0,91 \pm 0,12 (n = 14)
RL 2Q	0,64 \pm 0,13 (n = 25) *
RL 3Q	0,96 \pm 0,14 (n = 14)
RO 45D	2,55 \pm 0,67 (n = 12)
RO 60D	2,96 \pm 0,59 (n = 18)
RO 75D	3,07 \pm 0,45 (n = 23)
ROL 45D	0,88 \pm 0,16 (n = 12) B2 B3
ROL 60D	1,04 \pm 0,16 (n = 18) B3
ROL 75D	1,38 \pm 0,18 (n = 19) A2

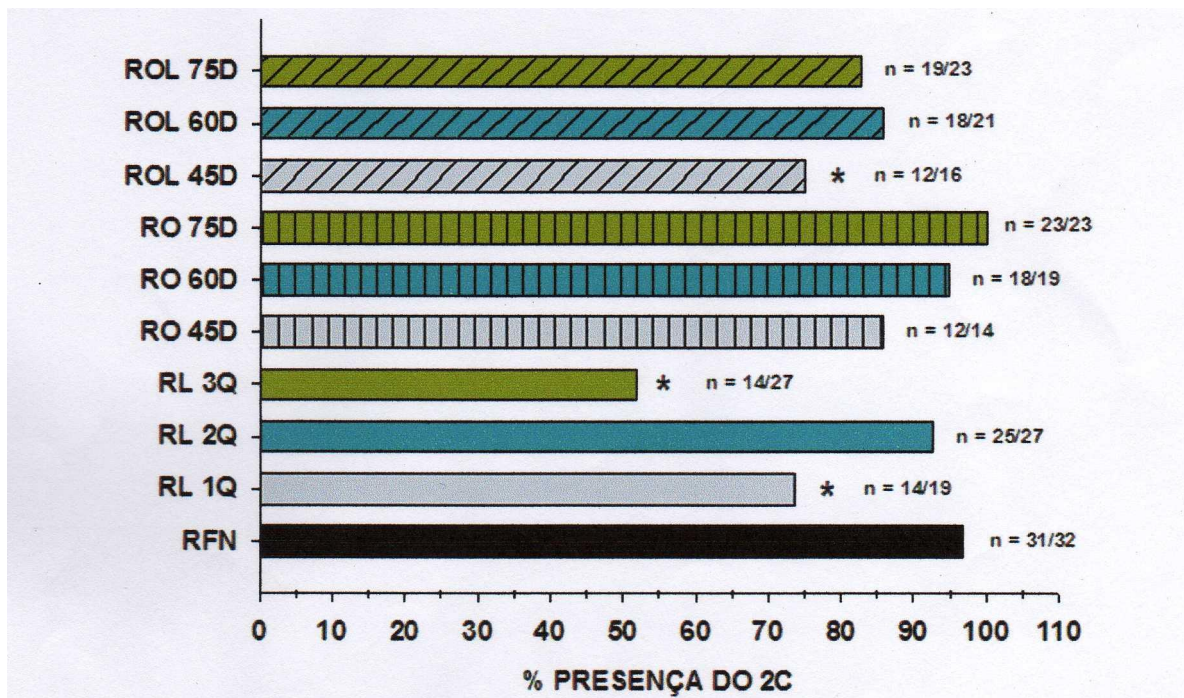


Figura 12. Ocorrência do segundo componente (2C) do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos em percentual (%). * Diferença estatisticamente significante quando comparada ao grupo RFN (Teste Exato de Fisher).

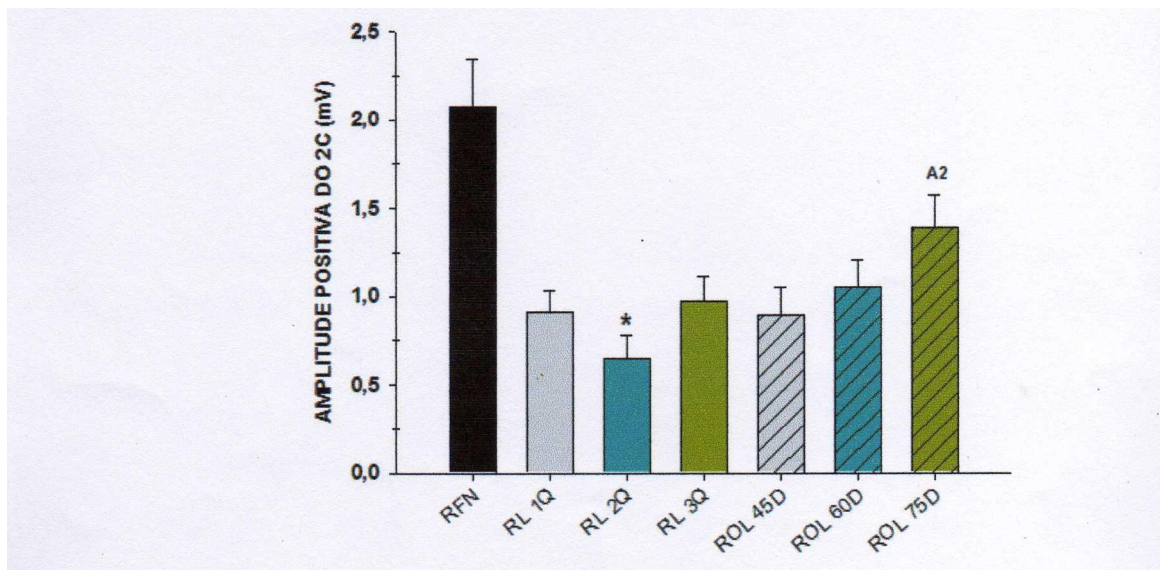


Figura 13. Representação gráfica da amplitude positiva do 2º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. * e **A2** Diferença estatisticamente significativa quando comparada aos grupos RFN e RL 2Q ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

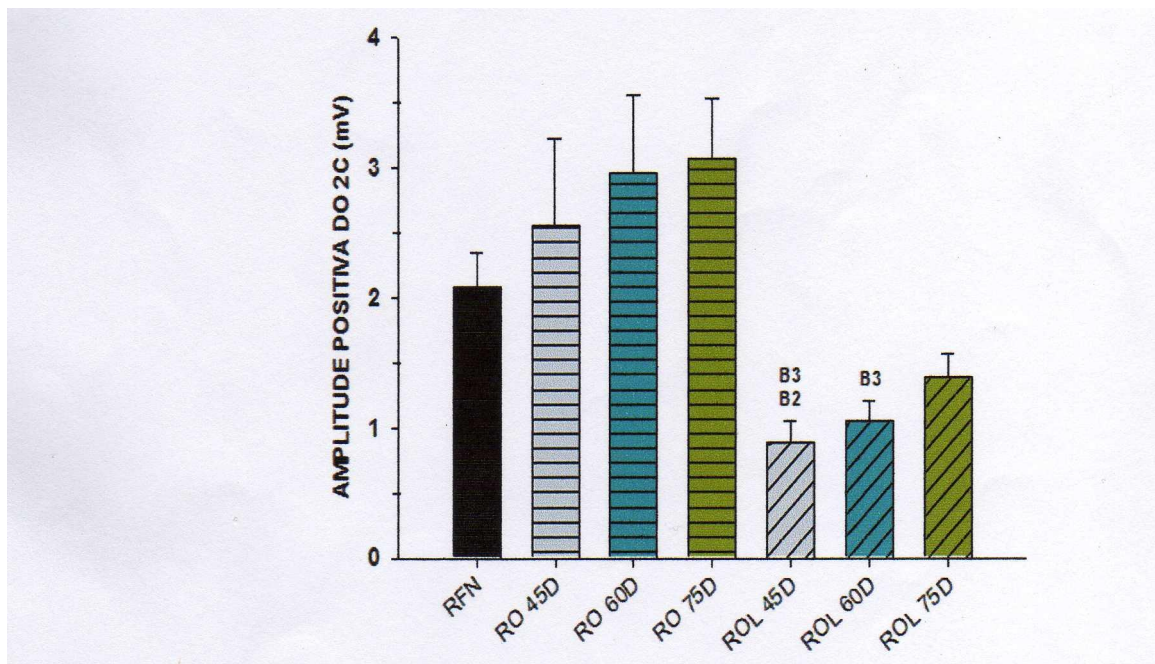


Figura 14. Representação gráfica da amplitude positiva do 2º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. **B2** e **B3** Diferença estatisticamente significativa quando comparada, respectivamente, aos grupos RO 60D e RO 75D ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

1.4 Amplitude positiva do terceiro componente

Em ratas com produção de estrogênio e progesterona , a ocorrência do terceiro componente do PAC foi de 46,87% (n = 15/32), com amplitude positiva média de $0,76 \pm 0,16$ mV (Tabela 5 e figura 15).

Embora a ocorrência do terceiro componente do PAC, após 45 dias de ooforectomia, tenha sido mínima, 7,14% (n = 1/14), p = 0,007988 em relação ao controle, este ocorreu em 52,63% (n = 10/19), p = 0,210762 e 56% (n = 9/25), p = 0,185769 após 60 e 75 dias, respectivamente (Teste Exato de Fisher) (Tabela 5 e Figura 17). Os valores da amplitude, obtidos nesse grupo, foram os seguintes: $0,92 \pm 0,00$; $0,81 \pm 0,20$ e $0,49 \pm 0,09$ mV para RO 45D, RO 60D e RO 75D respectivamente.

Nas ratas com constrição do ciático, essa lesão nervosa aboliu completamente a ocorrência do terceiro componente em todos os subgrupos (0/19, p = 0,000177; 0/27, p = 0,0000142 e 0/27, p = 0,0000142 em RL 1Q, RL 2Q e RL 3Q, respectivamente. Esse efeito da constrição não foi revertido quando a mesma foi associada à ooforectomia (ocorrência: 0/16, p = 0,000517; 0/21, p = 0,0000905 e 0/23, p = 0,0000475, ROL 45D, ROL 60D e ROL 75D, respectivamente) (Tabela 5 e Figura 16).

Tabela 4. Amplitude positiva do terceiro componente do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL, representada \pm erro padrão da média. * Diferença estatisticamente significativa quando comparada ao grupo RFN ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

	<i>AMP+ 3C (mV)</i>
RFN	0,76 \pm 0,16 (n = 15)
RL 1Q	0,00 \pm 0,00 (n = 19) *
RL 2Q	0,00 \pm 0,00 (n = 27) *
RL 3Q	0,00 \pm 0,00 (n = 27) *
RO 45D	0,92 (n = 1)
RO 60D	0,81 \pm 0,20 (n = 10)
RO 75D	0,49 \pm 0,09 (n = 9)
ROL 45D	0,00 \pm 0,00 (n = 16) *
ROL 60D	0,00 \pm 0,00 (n = 21) *
ROL 75D	0,00 \pm 0,00 (n = 23) *

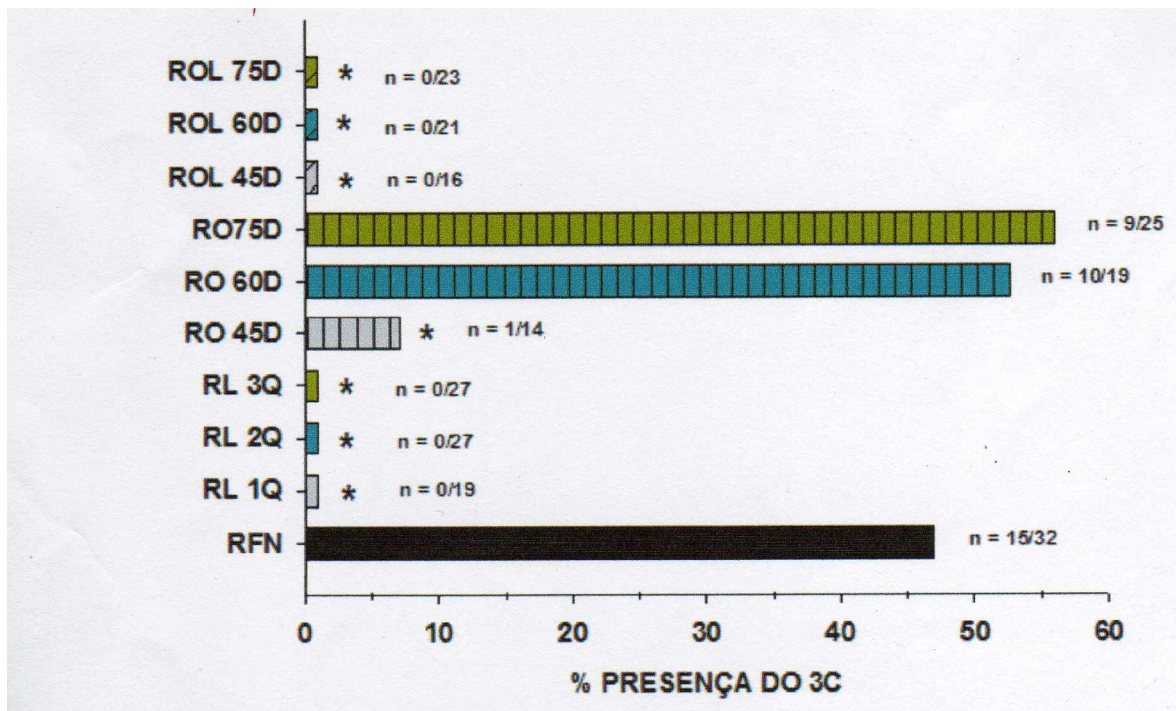


Figura 15. Ocorrência do terceiro componente (3C) do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos em percentual (%). * Diferença estatisticamente significativa quando comparada ao grupo RFN (Teste Exato de Fisher).

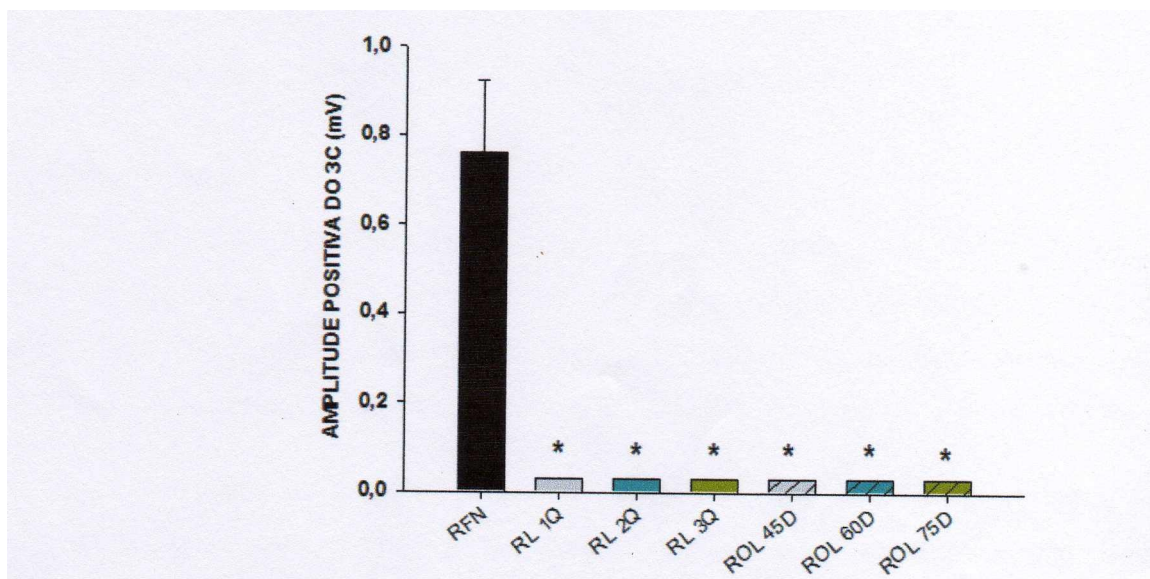


Figura 16. Representação gráfica da amplitude positiva do 3º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. * Diferença estatisticamente significativa com o grupo RFN ($p < 0,01$); Kruskal-Wallis One Way: Dunn's Method).

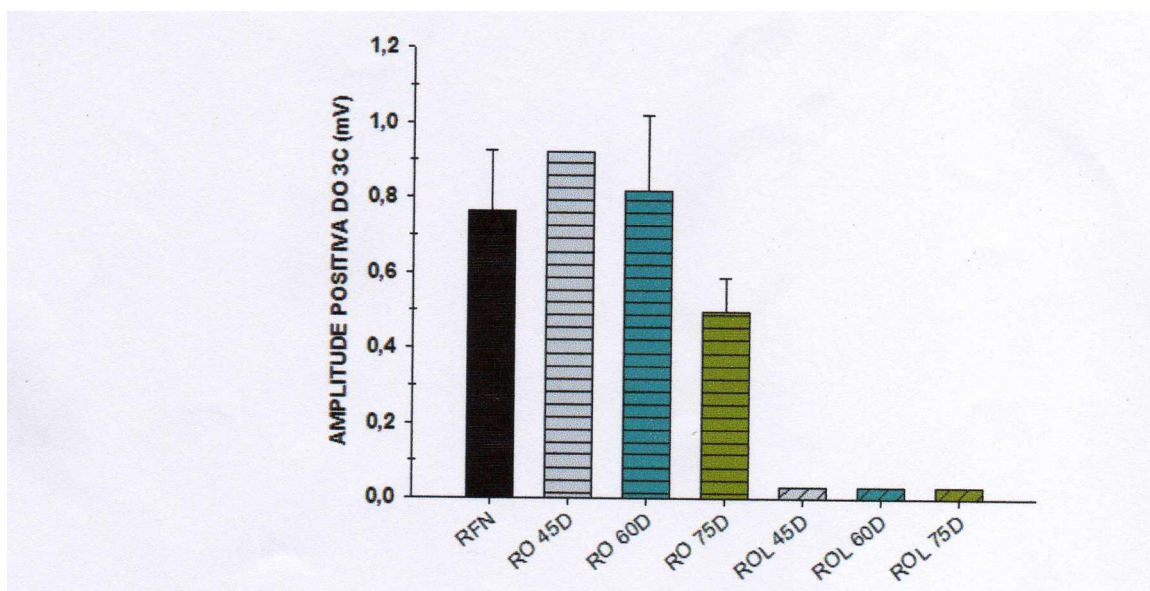


Figura 17. Representação gráfica da amplitude positiva do 3º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis One Way: Dunn's Method).

2 Velocidade de condução do potencial de ação composto

2.1 Velocidade de condução do primeiro componente

A Tabela 6 mostra os valores médios para velocidade de condução do primeiro componente (VEL 1C) do PAC nos diferentes grupos estudados. Conforme pode ser observado, este parâmetro não foi significativamente alterado, em nenhum dos tempos de observação, após qualquer procedimento experimental aqui utilizado.

No grupo controle, RFN, a VEL 1C do PAC foi de $64,98 \pm 3,73$ m/s. Em ratas com constricção do nervo ciático, a velocidade de condução desse componente foi de $75,47 \pm 3,86$; $66,87 \pm 3,52$ e $68,42 \pm 4,40$ m/s; respectivamente, na primeira, segunda e terceira quinzena da ligação do nervo. Em animais ooforectomizados, subgrupos RO 45D, RO 60D e RO 75D, a VEL 1C foi de $74,32 \pm 6,51$, $72,14 \pm 5,39$ e $72,19 \pm 3,85$ m/s nos tempos de 45, 60 e 75 dias respectivamente. Animais ooforectomizados e com constricção dos nervo ciático, subgrupos ROL 45D, ROL 60D e ROL 75D, apresentaram uma velocidade de condução, desse componente, de $76,67 \pm 4,09$; $63,44 \pm 2,04$ e $64,36 \pm 2,38$ m/s, respectivamente, para os tempos de 45, 60 e 75 dias (Tabela 6 e Figuras 18 e 19).

Tabela 5. Velocidade de condução nervosa do primeiro componente do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO, ROL, representada como a média \pm erro padrão da média. Não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos RFN, RL e ROL ($p=0,061$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA) e entre os grupos RFN, RO e ROL ($p= 0,080$); Kruskal-Wallis One Way ANOVA).

	VEL 1C (m/s)
RFN	64,98 \pm 3,73 (n = 32)
RL 1Q	75,47 \pm 3,86 (n = 19)
RL 2Q	66,87 \pm 3,52 (n = 27)
RL 3Q	68,42 \pm 4,40 (n = 27)
RO 45D	74,32 \pm 6,51 (n = 14)
RO 60D	72,14 \pm 5,39 (n = 19)
RO 75D	72,19 \pm 3,85 (n = 23)
ROL 45D	76,67 \pm 4,09 (n = 16)
ROL 60D	63,44 \pm 2,04 (n = 21)
ROL 75D	64,36 \pm 2,38 (n = 23)

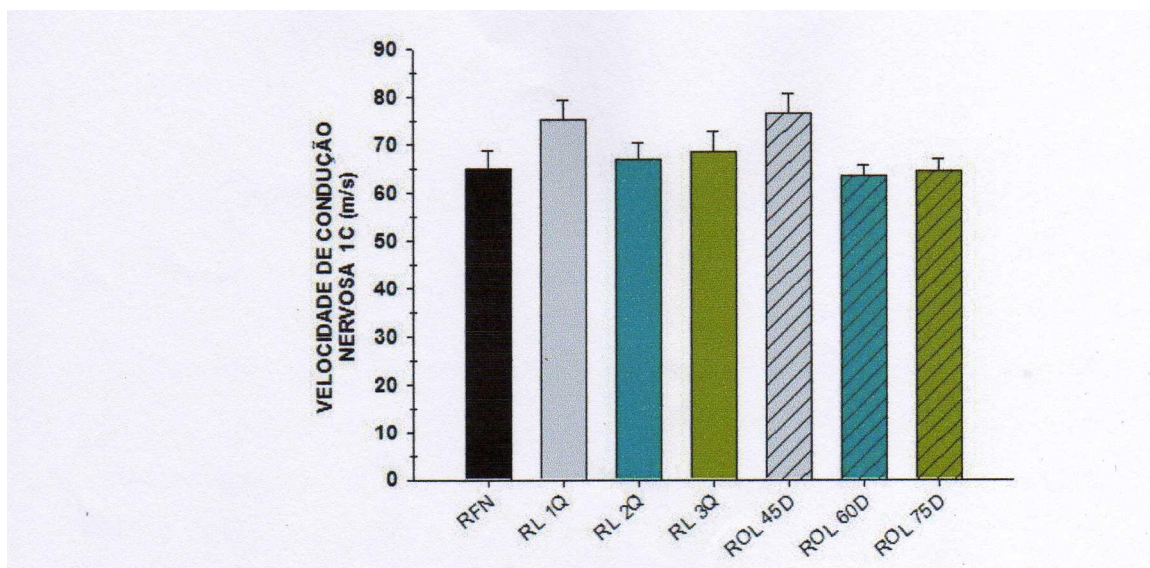


Figura 18. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 1º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas com lesão ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos em a média \pm erro padrão da média. Não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,061$: Kruskal-Wallis One Way ANOVA).

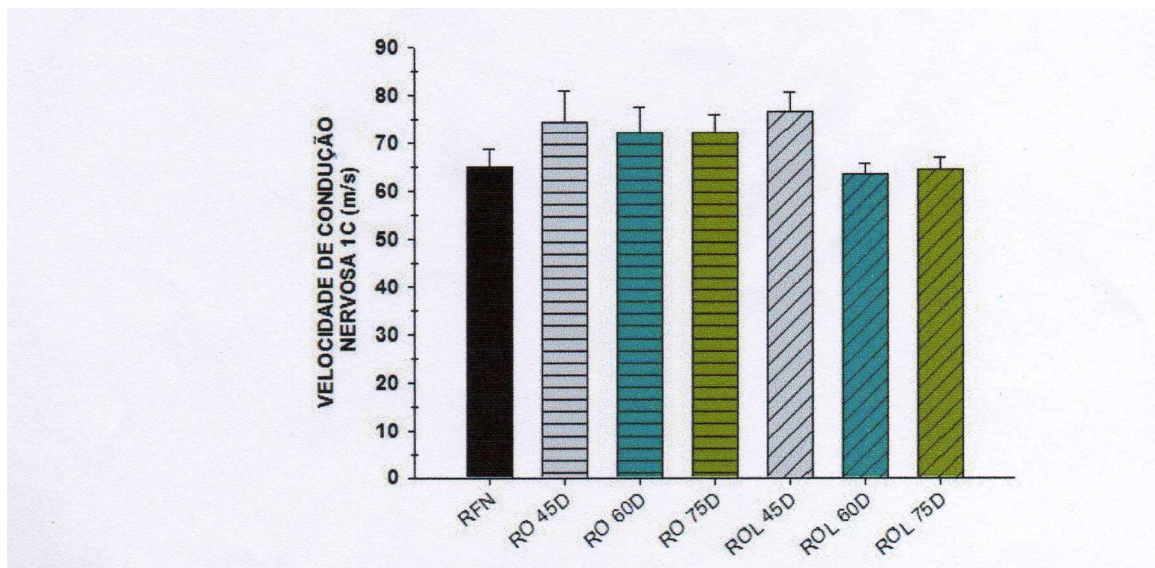


Figura 19. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 1º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos em a média \pm erro padrão da média. Não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,080$: Kruskal-Wallis One Way ANOVA).

2.2 Velocidade de condução do segundo componente

A velocidade de condução do segundo componente (VEL 2C) do PAC em ratas com produção de estrogênio e progesterona foi de $23,92 \pm 1,27$ m/s (Tabela 7 e Figuras 20 e 21).

Conforme pode ser observado da Tabela 7 e Figura 20, a lesão nervosa por constricção ciática reduziu, progressivamente, a VEL 2C para $19,68 \pm 1,04$; $16,39 \pm 1,31$ e $14,56 \pm 1,65$ m/s na primeira, segunda e terceira semana, respectivamente. O caráter progressivo dessa redução foi significativo (Reta de Regressão Linear: $VEL\ 2C = 21,881 - (0,170 \cdot \text{dias})$, coeficiente angular (0,170) com $p < 0,024$).

A ooforectomia “per si” não alterou, significativamente, a VEL 2C em nenhum tempo após seu procedimento, sub-grupos RO 45D, RO 60D e RO 75D (Tabela 7 e Figura 21). Entretanto, quando associada à constricção ciática, impediu o efeito de progressiva redução por essa constricção (Tabela 7 e Figuras 20 e 21).

Tabela 6 Velocidade de condução nervosa do segundo componente do potencial de ação composto do nervo ciático em RFN, RL, RO e ROL, representada como a média \pm erro padrão da média. * e A3 Diferença estatisticamente significativa quando comparada, respectivamente, aos grupos RFN e RL 3Q ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis Way ANOVA: Dunn’s Method)

	VEL 2C (m/s)
RFN	$23,92 \pm 1,27$ (n = 31)
RL 1Q	$19,68 \pm 1,04$ (n = 14)
RL 2Q	$16,39 \pm 1,31$ (n = 25) *
RL 3Q	$14,56 \pm 1,65$ (n = 14) *
RO 45D	$24,84 \pm 1,39$ (n = 12)
RO 60D	$23,60 \pm 1,28$ (n = 18)
RO 75D	$24,37 \pm 1,57$ (n = 23)
ROL 45D	$22,39 \pm 1,97$ (n = 12) A3
ROL 60D	$18,67 \pm 1,13$ (n = 18)
ROL 75D	$23,03 \pm 1,41$ (n = 19) A3

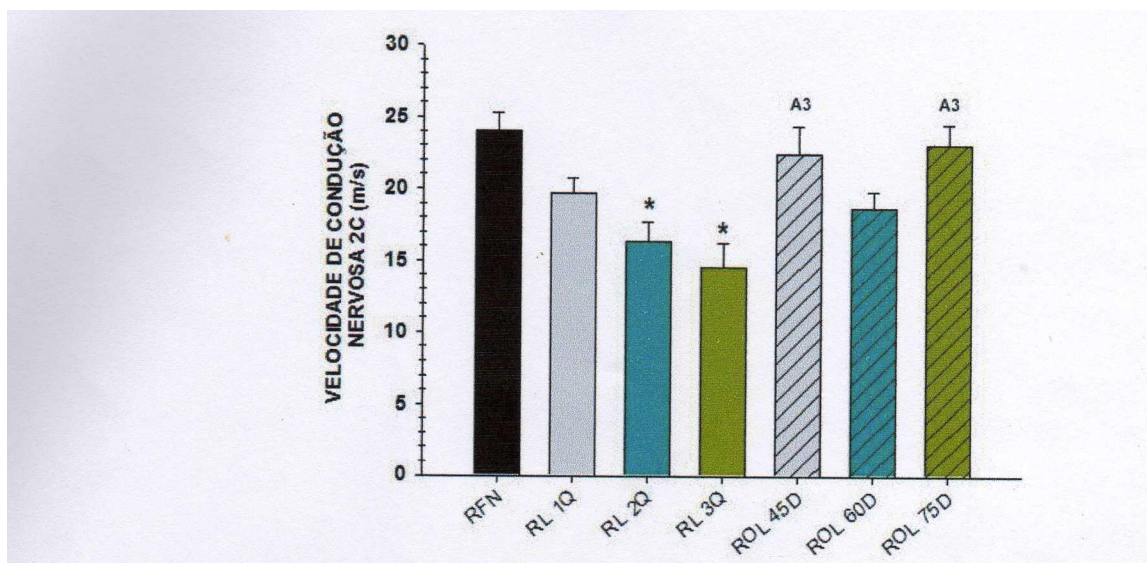


Figura 20. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 2º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e de progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. * e **A3** Diferença estatisticamente significativa quando comparadas, respectivamente, aos grupos RFN e RL 3Q ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

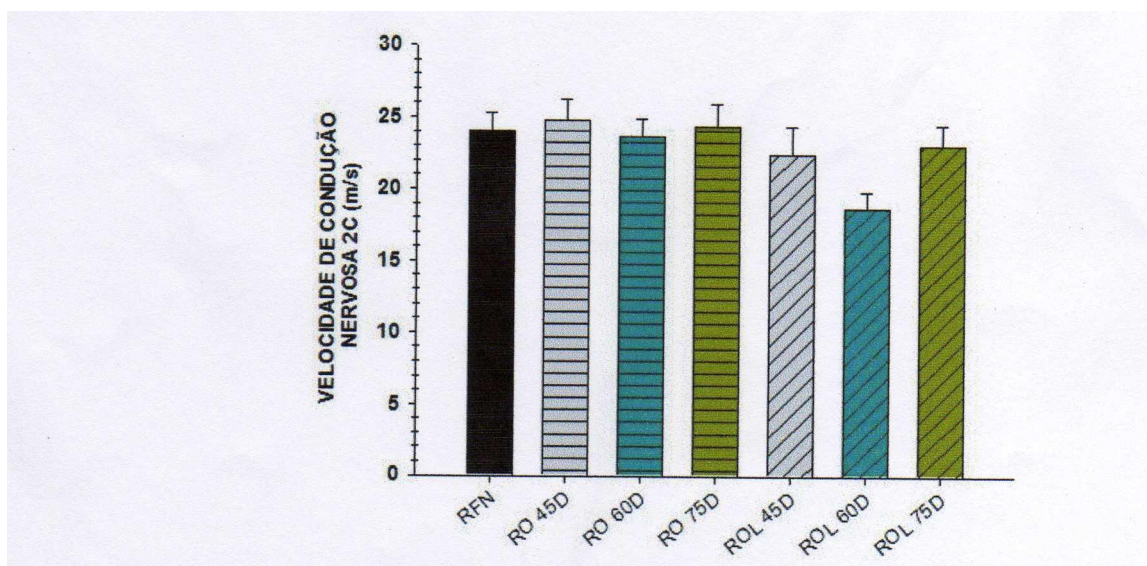


Figura 21. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 2º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e de progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. Não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,070$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

2.3 Velocidade de condução do terceiro componente

A velocidade do terceiro componente, VEL 3C, do PAC, no grupo controle, foi de $13,74 \pm 1,14$ m/s (Tabela 8 e Figuras 22 e 23).

A ooforectomia, isoladamente, embora tenha reduzido significativamente a ocorrência do terceiro componente após 45 dias da castração, não interferiu significativamente nessa medida aos 60 e 75 dias de cirurgia quando as velocidades de condução foram de $13,78 \pm 1,57$ m/s e $11,66 \pm 0,61$ m/s, respectivamente (Tabela 8 e Figura 23).

A constrição ciática aboliu completamente o terceiro componente do PAC sendo que este efeito não foi revertido, durante o nosso período de observação, quando a ooforectomia fora associada à constrição (Tabela 8 e Figuras 22 e 23).

Tabela 7. Velocidade de condução nervosa do terceiro componente do potencial de ação composto de RFN, RL, RO e ROL, representada como a média \pm erro padrão da média. * Diferença estatisticamente significativa quando comparada ao grupo RFN ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

	VEL 3C (m/s)
RFN	13,74 ± 1,14 (n = 15)
RL 1Q	0,00 ± 0,00 (n = 19)*
RL 2Q	0,00 ± 0,00 (n = 27) *
RL 3Q	0,00 ± 0,00 (n = 27) *
RO 45D	12,62 ± 0,00 (n = 1)
RO 60D	13,78 ± 1,57 (n = 10)
RO 75D	11,66 ± 0,61 (n = 9)
ROL 45D	0,00 ± 0,00 (n = 16) *
ROL 60D	0,00 ± 0,00 (n = 21) *
ROL 75D	0,00 ± 0,00 (n = 23) *

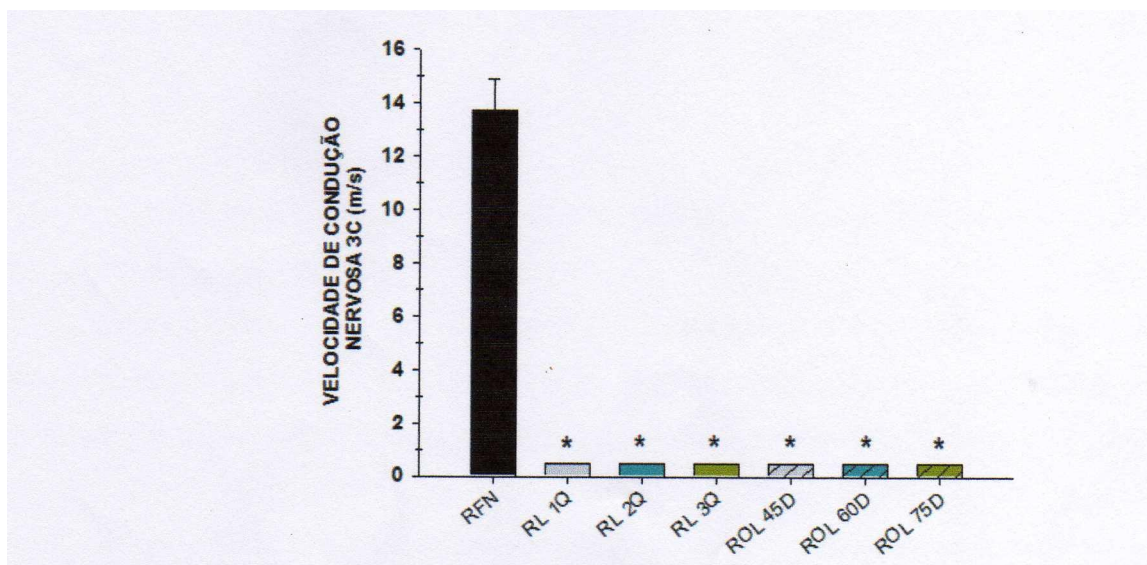


Figura 22. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 3º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e de progesterona (RFN), em ratas com ligadura ciática (RL) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. * Diferença estatisticamente significativa quando comparada ao grupo RFN ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

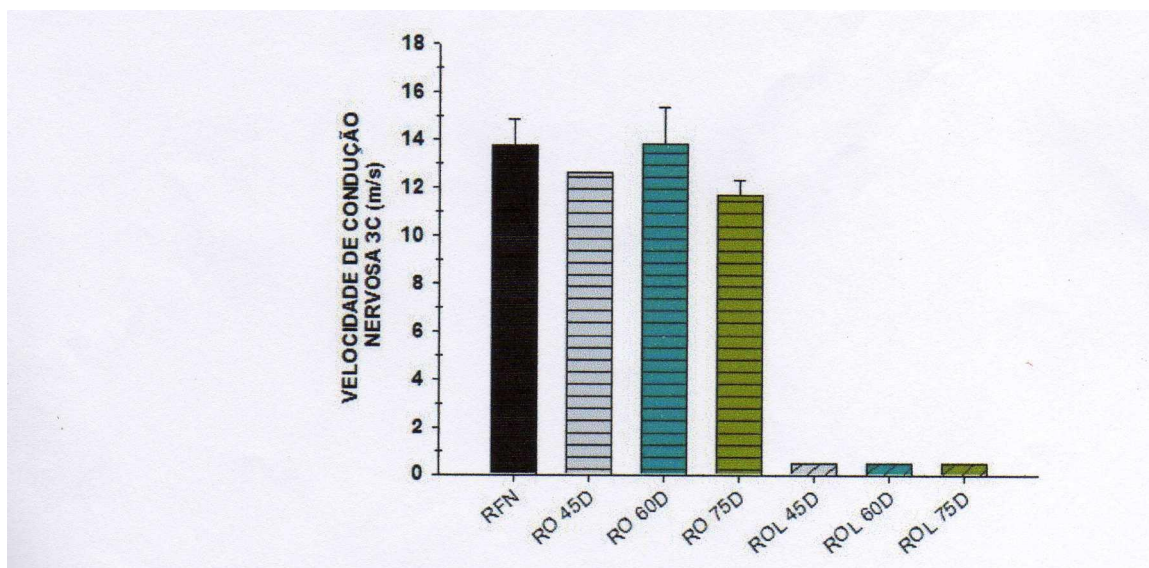


Figura 23. Representação gráfica da velocidade de condução nervosa do 3º componente do PAC em ratas com produção de estrogênio e de progesterona (RFN), em ratas ooforectomizadas (RO) e em ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

Reobase e Cronaxia

Para averiguar a excitabilidade neuronal, os parâmetros analisados foram a reobase e a cronaxia.

Conforme pode ser observado na Tabela 9 e Figura 24, o valor da reobase no grupo controle, RFN, foi de $2,91 \pm 0,14$ V. Em ratas que foram submetidas à constricção do nervo ciático, esse valor diminuiu significativamente para $2,35 \pm 0,13$ V na primeira quinzena. Os valores de reobase na segunda quinzena ($2,54 \pm 0,09$ V) e na terceira quinzena ($2,62 \pm 0,12$ V) não foram estatisticamente significantes em relação ao valor médio obtido no grupo controle.

Quando a constricção ciática fora associada à ooforectomia, os valores decresceram conforme o tempo de permanência da lesão (Reta de Regressão Linear: $\text{Reobase} = 2,696 - (0,0116 \cdot \text{dias})$, coeficiente angular (0,0116) com $p < 0,021$), tornando-se diferentemente significativa em ROL 75D na sua relação com o grupo controle, caracterizando, portanto, estado de hiperexcitabilidade neuronal. Os valores em ROL 45D, ROL 60D e ROL 75D foram $2,52 \pm 0,18$ V; $2,35 \pm 0,08$ e $2,17 \pm 0,05$ V, respectivamente, aos 45, 60 e 75 dias. Da mesma forma, observou-se diferença estatisticamente significativa dessa medida de ROL 75D em relação a RO 45D (Tabela 9 e Figura 25).

Em relação à cronaxia, o grupo controle apresentou valor médio de $55,08 \pm 3,63$ μs . Os valores médios referentes aos demais grupos, RL, RO e ROL não se distanciam dessa média (Tabela 10 e Figuras 26 e 27).

Tabela 8. Valor da reobase em RFN, RL, RO e ROL, representada como a média \pm erro padrão da média. * e **B1** Diferença estatisticamente significativa quando comparada, respectivamente, aos grupos RFN e RO 45D ($p = 0,001$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

	Reobase (V)
RFN	2,91 \pm 0,14 (n = 26)
RL 1Q	2,35 \pm 0,13 (n = 18) *
RL 2Q	2,54 \pm 0,09 (n = 20)
RL 3Q	2,62 \pm 0,12 (n = 21)
RO 45D	3,02 \pm 0,23 (n = 14)
RO 60D	2,24 \pm 0,09 (n = 17) * B1
RO 75D	2,53 \pm 0,10 (n = 23)
ROL 45D	2,52 \pm 0,18 (n = 15)
ROL 60D	2,35 \pm 0,08 (n = 21)
ROL 75D	2,17 \pm 0,05 (n = 23) * B1

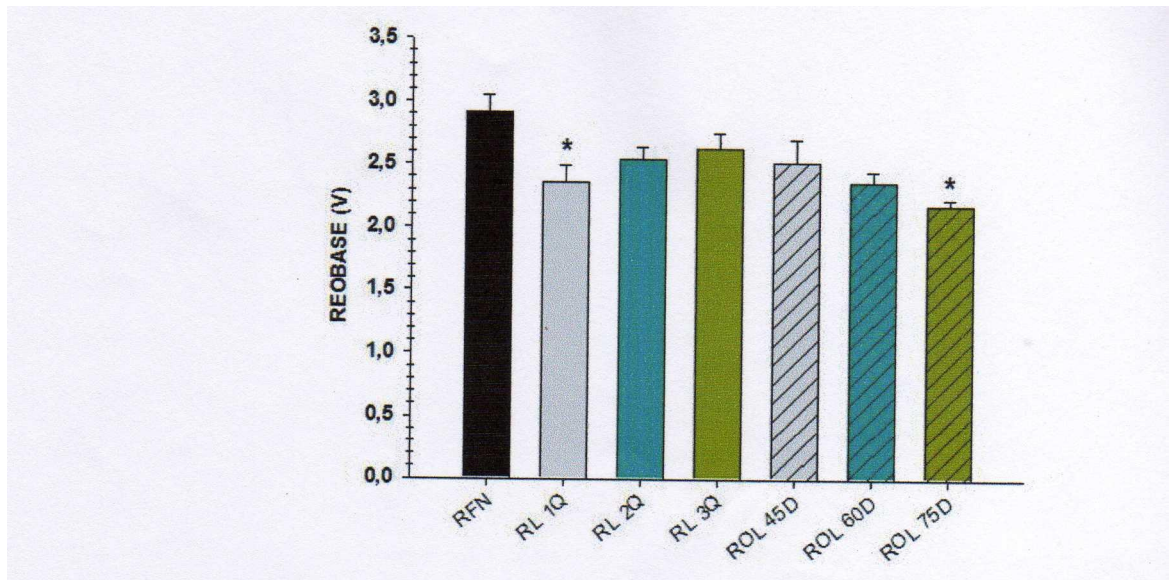


Figura 24. Representação gráfica da reobase de ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), de ratas com ligadura ciática (RL) e de ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. * Diferença estatisticamente significativa quando comparada ao grupo RFN ($p = 0,004$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

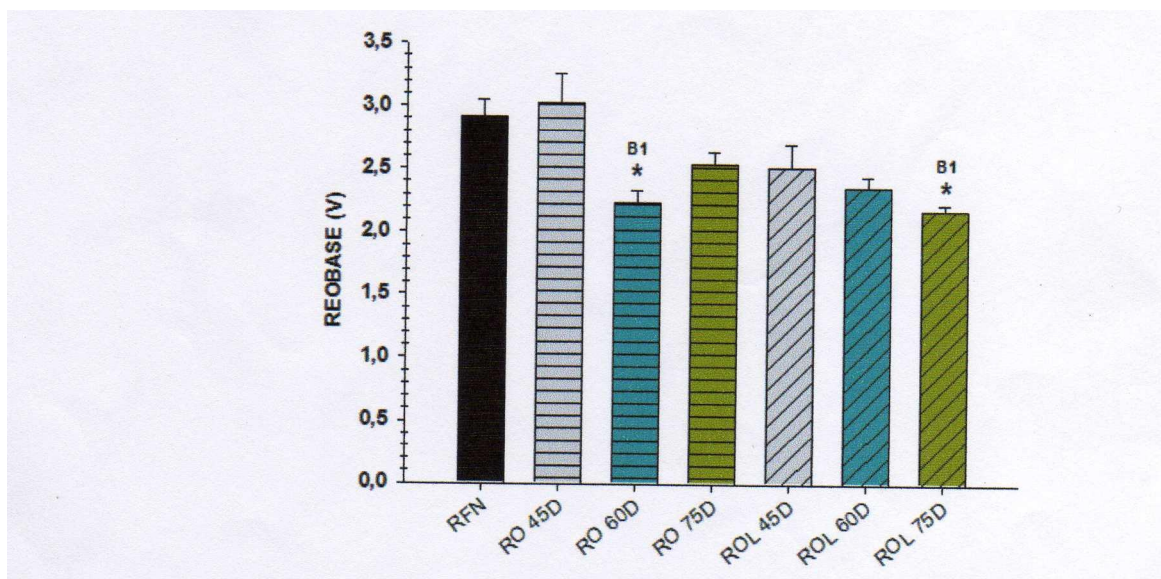


Figura 25. Representação gráfica da reobase de ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), de ratas ooforectomizadas (RO) e de ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. * e **B1** Diferença estatisticamente significante quando comparada, respectivamente, aos grupos RFN e RO 45D ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA: Dunn's Method).

Tabela 9. Valor da cronaxia em RFN, RL, RO e ROL, representada como a média \pm erro padrão da média. Não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos RFN, RL e ROL ($p = 0,153$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA) e entre os grupos RFN, RO e ROL ($p = 0,316$); Kruskal-Wallis One Way ANOVA).

	<i>Cronaxia (μs)</i>
RFN	55,08 \pm 3,63 (n = 24)
RL 1Q	60,18 \pm 5,47 (n = 17)
RL 2Q	52,90 \pm 3,27 (n = 20)
RL 3Q	65,00 \pm 3,62 (n = 20)
RO 45D	56,35 \pm 3,23 (n = 14)
RO 60D	51,00 \pm 2,98 (n = 17)
RO 75D	61,82 \pm 3,41 (n = 23)
ROL 45D	54,80 \pm 3,76 (n = 15)
ROL 60D	57,90 \pm 3,42 (n = 21)
ROL 75D	51,91 \pm 3,17 (n = 23)

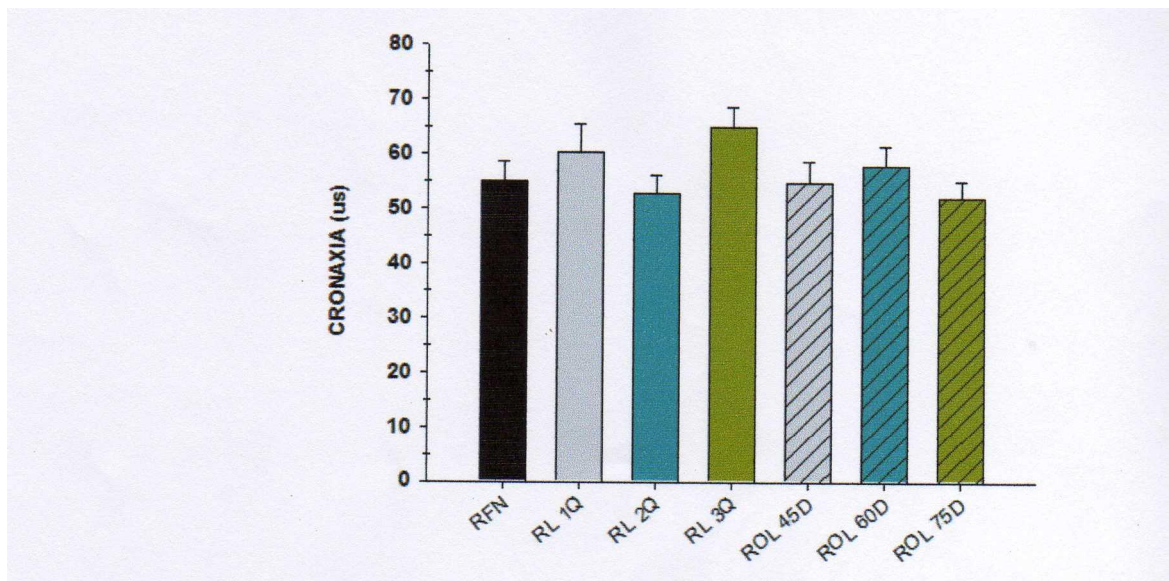


Figura 26. Representação gráfica da cronaxia de ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), de ratas com ligadura ciática (RL) e de ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. Não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,153$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA).

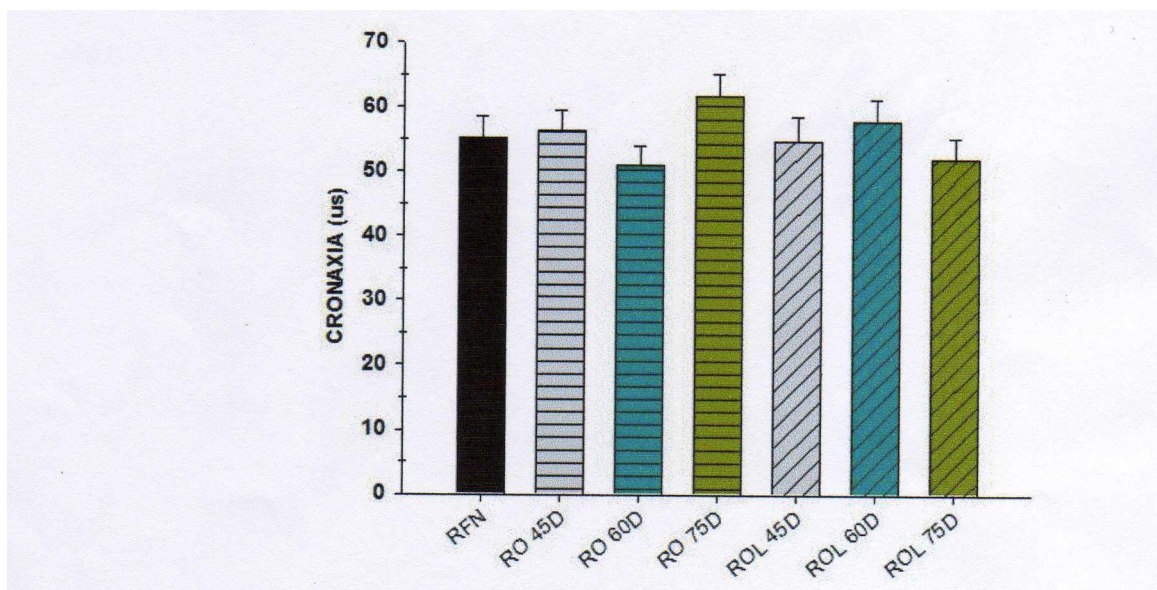


Figura 27. Representação gráfica da cronaxia de ratas com produção de estrogênio e progesterona (RFN), de ratas ooforectomizadas (RO) e de ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática (ROL). Os dados estão expressos como a média \pm erro padrão da média. Não há diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p = 0,316$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA).

4 Nível hormonal circulante

Através da dosagem hormonal, ratas com produção de hormônio ovariano e ratas com ligadura ciática apresentaram um nível maior de progesterona que nos grupos de ratas ooforectomizadas e de ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática. No grupo em que as ratas foram submetidas à ooforectomia, foi observado decréscimo significativo no nível de progesterona, aproximando-se do nível de 17 β -estradiol. Isso também foi observado em ratas ooforectomizadas submetidas à constricção ciática ($p < 0,001$; One Way RM: Holm-Sidak) (Figura 28).

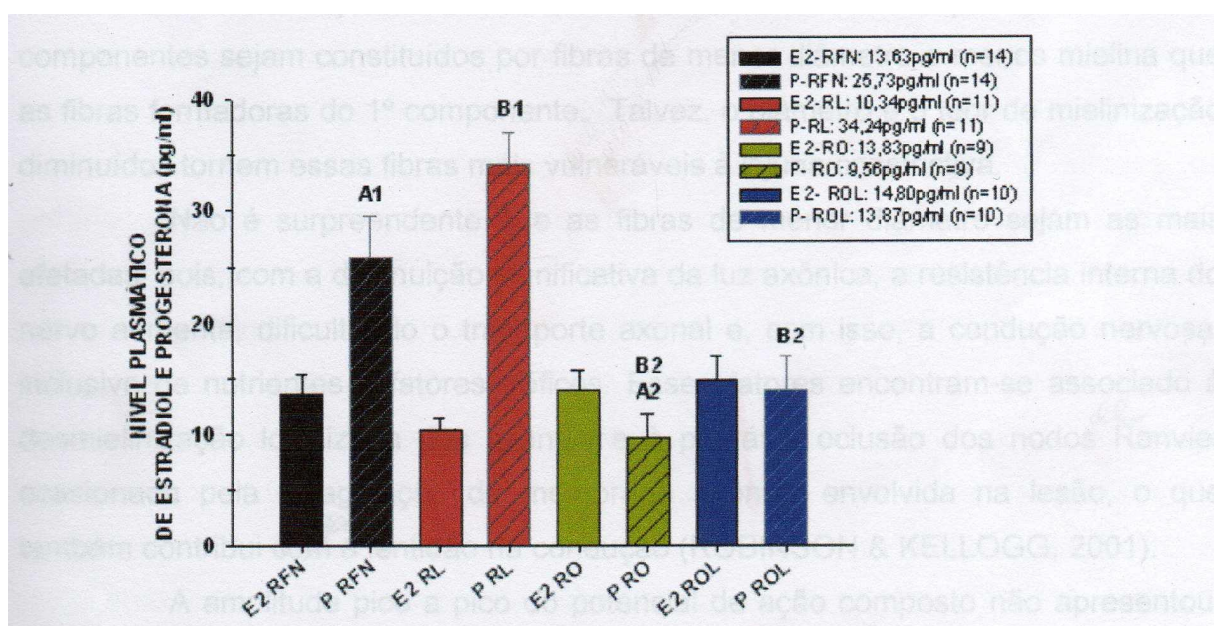


Figura 28. Representação gráfica do nível plasmático de 17 β -estradiol (E₂) e da progesterona (P) em RFN, RL, RO e ROL, representado como a média \pm erro padrão da média. **A1**, **B1**, **A2** e **B2** Diferença estatisticamente significativa quando comparada, respectivamente, ao nível de E₂ em RFN, E₂ em RL, P em RFN e P em RL ($p < 0,001$; One Way RM ANOVA: Holm-Sidak).

DISCUSSÃO

No presente estudo, demonstramos que a lesão constrictiva, a ooforectomia e a associação da lesão constrictiva à ooforectomia promovem alteração dos parâmetros do PAC que sugerem a importância dos hormônios sexuais femininos para a função nervosa periférica. Nossa discussão dará enfoque a cada grupo, individualmente, com o propósito de levantar hipóteses para a elucidação dos achados.

O grupo das ratas com constrictão ciática bilateral apresentou uma redução progressiva no valor médio de sua velocidade de condução para o 2º componente e abolição total do 3º componente do potencial de ação composto. Retomando a descrição das fibras nervosas, acreditamos que o 2º e o 3º componentes sejam constituídos por fibras de menor diâmetro e menos mielina que as fibras formadoras do 1º componente. Talvez o diâmetro e o teor de mielinização diminuídos tornem essas fibras mais vulneráveis à injúria constrictiva.

Não é surpreendente que as fibras de menor diâmetro as mais afetadas, pois, com a diminuição significativa da luz axônica, a resistência interna do nervo aumenta, dificultando o transporte axonal e, com isso, a condução nervosa, inclusive de nutrientes e fatores tróficos. Esses fatores encontram-se associados à desmielinização localizada dos axônios e à provável oclusão dos nodos de Ranvier ocasionada pela invaginação da membrana axônica envolvida na lesão, o que também contribui para a lentidão na condução (ROBINSON & KELLOGG, 2001).

A amplitude pico a pico do potencial de ação composto não apresentou, na constrictão ciática bilateral, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. Porém o valor médio da amplitude positiva do 1º componente decaiu gradualmente com a evolução do tempo após a lesão nervosa, e a amplitude positiva do 2º componente decaiu abruptamente em RL 2Q apesar de sua ocorrência mostrar-se próxima à ocorrência do grupo controle para esse mesmo componente. A amplitude positiva do 3º componente foi totalmente abolida. É sabido, segundo ROBINSON & KELLOGG (2001), que após constrictão nervosa, as proteínas da membrana axônica sofrem compressão, dificultando a despolarização axonal. Além disso sugerem que, quando a condução é bloqueada em um número significativo de

axônios sensoriais ou motores, as amplitudes do PAC evocado podem estar reduzidas ou abolidas, o que possivelmente mantém relação com o fenômeno aqui observado.

Durante a investigação da reobase, nas ratas que apenas sofreram lesão constrictiva, constatamos um aumento significativo na excitabilidade celular, principalmente, quinze dias após a constrictão do nervo. A hiperexcitabilidade em axônios lesados pode resultar de alteração da mielinização da fibra e/ ou de mudanças nos canais iônicos e em propriedades de receptores na região proximal ao dano (WALL & DEVOR, 1983).

O grupo de ratas submetidas à ooforectomia bilateral apresentou, para 1º e o 2º componente do potencial de ação composto, valores de velocidade de condução nervosa semelhantes ao do grupo controle. Para essa manutenção da velocidade de condução em níveis normais, é possível que tenha contribuído, de maneira relativamente importante, a concentração de pregnenolona e progesterona no SNP relativamente elevada, para a situação pós-castração, que, de acordo com literatura, presumivelmente ocorreria (COIRINI *et al.*, 2002). Tem-se atribuído essa relativa manutenção da concentração neural desses hormônios a síntese de pregnenolona e progesterona pelas células de *Schwann*. As células de *Schwann* possuem receptores intracelulares de progesterona, os quais captam o hormônio proveniente do próprio nervo (JUNG-TESTAS *et al.*, 1996; MAGNAGHI *et al.*, 2001; MELCANGI, MAGNAGHI & MARTINI, 1999) e, certamente, de outras vias periféricas. Essas células que mielinizam a extensão dos axônios de fibras sensoriais e motoras (SCHUMACHER *et al.*, 2001) apresentam receptores de estrogênio e progesterona, que estão envolvidos na proliferação delas e, conseqüentemente na mielinização (SVENNINGSEN & KANJE, 1999). Entretanto, deve-se suspeitar que a velocidade de condução nervosa do 3º componente foi afetada, uma vez que houve, uma redução na ocorrência desse componente em RO 45D. Esse fato pode, talvez, dever-se a uma maior fragilidade das fibras que promovem esse componente e à diminuição da produção e secreção local desses hormônios nesse meio tempo para maioria das fibras constituintes desse componente. A ausência de alteração da velocidade de condução do 2º componente, diferentemente da lesão por constrictão, onde há alteração, sugere que o dano da ooforectomia seja menor.

A amplitude pico a pico encontra-se similar em todos os subgrupos de ratas apenas ooforectomizadas, não diferindo da APP do grupo controle. Verificamos também que as amplitudes positivas do 1º e do 2º componentes permaneceram semelhantes (estatisticamente inalteradas) quando comparadas à amplitude do grupo controle. A amplitude positiva do 3º componente, contudo, apresentou considerável redução na sua ocorrência para o subgrupo RO 45D. No entanto, o único valor obtido dessa medida não diferiu do controle. Para esse fato, aplicam-se as mesmas conclusões elucidadas no parágrafo acima. Como discutido anteriormente, uma hipótese a ser sugerida para explicar a ausência de alteração em relação ao controle da maioria dos parâmetros do PAC na ooforectomia é um provável aumento na síntese local, isto é, no próprio nervo ciático, de hormônios ovarianos e na síntese de receptores para esses mesmos hormônios.

Pesquisas recentes têm comprovado que essa síntese de progesterona em células de *Schwann* (SCHUMACHER *et al.*, 2004) ocorre através da conversão de pregnenolona em progesterona pela 3 β -HSD, também presente nessas células. Tem-se sugerido que a progesterona é importante para a síntese de mielina (CHAN & GLASER, 1998) e, além disso, que, no nervo ciático, a produção e ação autócrina de progesterona é relevante para a condução nervosa efetiva. Assim, essa produção local, provavelmente, é importante para a manutenção dos parâmetros do PAC em níveis pouco afetados.

A reobase encontrou-se reduzida com sessenta dias de ooforectomia, indicando-nos excitabilidade celular aumentada, possivelmente, devido à alteração da mielinização ou ao aumento da condutância da membrana ao íon sódio. Para esse fato, ainda não temos explicação.

A velocidade de condução nervosa do 1º componente do potencial de ação composto do nervo ciático de ratas ooforectomizadas ligadas não foi alterada em relação ao grupo controle. Isso sugere que as fibras de diâmetro maior têm grande fator de segurança para a condução do PAC.

Além disso, constatamos abolição do 3º componente para esse grupo, o que sugere que a velocidade de condução desse componente pode sofrer alterações. Em relação a esse fato, esse grupo se assemelha ao grupo de ratas com apenas constrição ciática bilateral e difere do grupo de ratas ooforectomizadas.

Em ratas ooforectomizadas e com lesão ciática, foram detectados receptores de estrogênio α e β , apresentando-se esse último em maior número em nervo ciático em processo regenerativo a nível de neurônios motores (ISLAMOV *et al.*, 2002). Somando-se a este dado, destacamos a síntese de progesterona em células de *Schwann* que mielinizam a extensão dos axônios de fibras nervosas motoras e sensoriais (SCHUMACHER *et al.*, 2001). Em nosso modelo, o que foi observado é que, em ratas ooforectomizadas e com lesão ciática, o 1º componente do PAC, constituído, principalmente, de fibras motoras, mantém sua velocidade de condução nervosa, da mesma forma que a velocidade do 2º componente, constituído tanto de fibras motoras quanto sensoriais. Observa-se que a velocidade de condução nervosa do 2º componente foi significativamente alterada em relação ao controle em ratas submetidas, apenas, à lesão constrictiva. Isso sugere que a simultaneidade de lesão constrictiva com ooforectomia modifica a vulnerabilidade para a função neural periférica.

Ao analisarmos a APP, verificamos que ratas ooforectomizadas e com constrictão ciática não apresentaram diferença estatisticamente significante nem com o grupo de ratas ooforectomizadas nem com o grupo controle. Em relação às ratas com os nervos ciáticos lesados, o subgrupo ROL 45D apresentou, para essa medida, valor médio significativamente maior que o apresentado pelo grupo RL 3Q. Isso muito provavelmente se deva ao fato do primeiro componente do PAC haver sido afetado em apenas os subgrupos de ratas com constrictão ciática, o que se dá de forma progressiva. Associada a esta hipótese, COIRINI *et al.* (2002) observaram que ratas ooforectomizadas passam a produzir grande quantidade de hormônios via sistema nervoso periférico e função autócrina, que agem sobre o próprio nervo, e verificaram níveis de pregnenolona e de progesterona mais elevados no cordão espinhal de ratas que no sangue, permanecendo elevados após castração e adrenalectomia, sendo assim, a progesterona é importante para a manutenção da função normal do nervo. Portanto, essas duas hipóteses ajudam a justificar a diferença estatisticamente significante existente entre os subgrupos em questão.

A amplitude positiva do 1º componente, em ROL, apresentou-se similar ao valor obtido no grupo RO, diferentemente do registrado em RL. ROL 45D apresentou valor médio significativamente maior que em RL 3Q e, ROL 75D apresentou média significativamente maior quando comparada aos subgrupos RL 2Q e RL 3Q. A

comparação desse dado com o fato discutido acima, da ausência de modificações importantes da amplitude pico a pico, mostra que apesar da amplitude pico a pico refletir muito o primeiro componente, ela não pode ser equacionada como a amplitude positiva do primeiro componente.

O grupo de ratas ooforectomizadas e com lesão nervosa apresentou ocorrência da amplitude positiva do 2º componente reduzida em ROL 45D em relação à medida obtida no grupo controle. Foi observada uma elevação do valor da amplitude positiva desse componente no subgrupo ROL 75D quando relacionado ao subgrupo de RL 2Q. Em compensação, o subgrupo ROL 45D apresenta-se significativamente menor que RO 60D e RO 75D, assim como, ROL 60D apresenta-se menor que RO 75D. Em relação a essa amplitude, evidenciamos uma influência maior da constrição ciática sobre as fibras nervosas que respondem por este componente, o que é nitidamente observado em ROL 45D e em ROL 60D. Isso talvez se deva a uma provável degeneração Walleriana, que gera inabilidade axonal para conduzir o PAC (TSAO *et al.*, 1994).

A amplitude positiva do 3º componente em ratas desse grupo apresentou-se ausente, diferindo do grupo controle e do grupo de ratas apenas ooforectomizadas. Assim como na amplitude do componente anterior, aqui também ocorreu provavelmente maior influência de lesão nervosa nessa amplitude por considerarmos que a condução de potencial de ação composto evocado tenha sido bloqueada em um número significativo de axônios na lesão constrictiva (ROBBINSON & KELLOGG, 2001).

Em relação à excitabilidade celular, a reobase no subgrupo ROL 75D encontrou-se bastante reduzida em relação ao valor obtido no grupo controle e no subgrupo RO 45D. Isso sugere a constrição nervosa como fator predominante para essa resposta, pois a hiperexcitabilidade em axônios lesados talvez resulte de alterações na mielinização da fibra e de mudanças na densidade e/ou no tipo dos canais iônicos e em propriedades de receptores na região proximal ao lado do dano (WALL & DEVOR, 1983) com aumento de condutância aos íons sódio.

Em todos esses grupos tornou-se importante determinar os níveis de hormônios estradiol e progesterona circulantes no plasma, com o intuito de verificar-se a possibilidade de correlação entre essas concentrações e os níveis de alteração da

função neural e identificarmos se os receptores hormonais existentes no nervo ciático estariam sendo supridos por hormônios provenientes do próprio nervo ou de outras fontes. A partir da dosagem, verificamos que o nível de 17β -estradiol mantém-se semelhante em todos os grupos estudados, porém o nível de progesterona decresceu, significativamente, em RO e em ROL. No entanto, como já implícito no que discutimos anteriormente, uma exacerbação da amplitude pico a pico, da amplitude positiva do 1º componente e da velocidade de condução nervosa do 2º componente em ROL em relação à RL, e da redução da amplitude positiva do 2º componente em ROL, quando comparada à RO, sugere que o nervo ciático dessas ratas apresenta-se receptivo às funções autócrinas desses hormônios ovarianos.

CONCLUSÃO

A lesão crônica constrictiva (ligadura) do nervo ciático possui efeito depressor da amplitude positiva dos componentes do PAC, que foi de uma maneira geral menos eficaz e intenso para o primeiro componente (componente α) e mais para o terceiro (componente γ), do qual promoveu abolição. Nas ratas ooforectomizadas e nas ratas ooforectomizadas e com ligadura ciática não houve alteração significativa das amplitudes do primeiro e do segundo componente. Foi deprimido o terceiro componente nas ratas ooforectomizadas ligadas, mas não naquelas apenas ooforectomizadas.

A velocidade de condução do primeiro componente do PAC não foi alterada em nenhum dos tratamentos. A lesão crônica constrictiva (ligadura), em nervos ciáticos, apresentou efeito depressor sobre a velocidade do segundo e do terceiro componentes do PAC, cuja eficácia e intensidade, quanto ao tipo de lesão, aumentou do segundo ao terceiro e, quanto ao curso temporal, aumentou com o tempo da lesão. Nas ratas ooforectomizadas e ooforectomizadas e ligadas, não houve alteração da velocidade de condução do segundo componente. Nas ratas ooforectomizadas e ligadas, o terceiro componente foi abolido.

A excitabilidade celular do nervo ciático, medida através da reobase, na lesão crônica constrictiva (ligadura) apresenta-se aumentada ao fim da primeira quinzena após instalação da lesão e, posteriormente, tende a decrescer. Em ratas ooforectomizadas, essa hiperexcitabilidade é perceptível após sessenta dias de ooforectomia e trinta dias de ligadura. No grupo de ratas ooforectomizadas e com lesão constrictiva, a excitabilidade neuronal apresenta-se com o curso temporal oposto, tornando-se, progressivamente, aumentada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIDLEY, D. J. (1998). *The physiology of excitable cells*. 4 ed. Cambridge: Cambridge University Press.

ALBUQUERQUE, A. A. C.; LEAL-CARDOSO, J. H.; WEINREICH, D. (1996). *Antigen-induced synaptic plasticity in sympathetic ganglia from actively and passively sensitized guinea pig*. *Journal of Autonomic Nervous System* 61 (2): 139-44.

BAI, Y-H.; TAKEMITSU, M.; ATSUTA, Y.; MATSUNO, T. (1999). *Peripheral mononeuropathy induced by loose ligation of sciatic nerve in the rat: behavioral, electrophysiological and histopathologic studies*. *Exp. Anim.* 48 (2), 87-94.

BAULIEU, E. E. (1991). *Neurosteroids: a new function in the brain*. *Biol. Cell.* 71: 3-10.

BAULIEU, E. E.; ROBEL, P.; SCHUMACHER, M., (1999). *Neurosteroids: a new regulatory function in the nervous system*. Humana Press, Totowa, NJ, p. 1-378.

BAULIEU, E. E.; ROBEL, P. (1990) *Neurosteroids: a new brain function?* *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 37:395-403.

BEARDEN, H. J.; FUNQUAY, J. W. (1997). *Applied animal reproduction*. 4 ed. USA: Prentice Hall.

- BENNETT, G. J. (1991). *Evidence from animal models on the patogenesis of painful neuropathy and its relevance for pharmacotherapy*. IN: BASBAUM, A. I.; BESSON, J-M. Chichester: John Wiley & Sons 365.
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N. (2000). *Fisiologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- BEST, C.; TAYLOR, N. (1999). *Physiological basis of medical practice*. 12 ed. Baltimore.. Williams & wilkins.
- CATTERALL, W.; MACKIE, K. (1996). Local Anesthetic. apud: GOODMAAN, L. S.; GILMAN, A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9 ed. USA, Mcgraw-Hill Companies Inc. p. 331-47.
- CHAN, J. R.; PHILLIPS II, L. J.; GLASER, M. (1998). Glucocorticoids and progestins signal the initiation and enhance the rate of myelin formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 10459-64.
- COIRINI, H.; GOUEZOU, M.; LIERE, P.; DELESPIERRE, B.; PIANOS, A.; EYCHENNE, B.; SCHUMACHER, M.; GUENNOUN, R., (2002). *3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in rat spinal cord*. *Neuroscience*, 113: 883-91.
- CRUZ, G. M. Efeito do eugenol e do metil-eugenol sobre o potencial de ação composto em nervo ciático de rato (2000). Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas) – Centro de Ciências da Saúde. Fortaleza: Universidade Estadual do Ceará.
- DAMIANE, C.; DAMIANE, G. (1998). Tens: eletroanalgesia. IN: RODRIGUES, E.M.; GUIMARÃES, C.S. *Manual de recursos terapêuticos*. Rio de Janeiro: Revinter. p. 53-80.

DE NICOLA, A. F.; LABOMBARDA, F.; GONZALEZ, S. L.; GONZALEZ DENISELLE, M. C.; GUENNOUN, R.; SCHUMACHER, M. (2003). *Steroid effects on glial cells: detrimental or protective for spinal cord injury?* Ann. N.Y. Acad. Sci. 1007: 317-28.

DESPHANDE, S. B. (2000). *Protective role of estrogen in the neurodegenerative disorders.* Indian J. Physiol. Pharmacol. 44 (1): 43-9.

DLUZEN, D. E.; McDERMOTT, J. L.; LIU, B. (1996). *Estrogen as a neuroprotectant against MPTP-induced neurotoxicity in C57/B1 mice.* Neurotoxicol. Teratol. 18:603-6.

DUARTE, F.; PITTELLA, J. E. H.; ÁVILA, C. M.; ROSEMBERG, S.; HAHN, M. D.; CHIMELLI, L.; PAOLA, D. (1994). Sistema nervoso. IN: BRASILEIRO FILHO, G., PITTELLA, J. E. H., PEREIRA, F. E. L., BAMBIRRA, E. A.; BARBOSA, A.J.A. *Bogliolo Patologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 723-825.

FERREIRA, A. S. (1999). *Lesões nervosas periféricas: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Santos

GARCIA-SEGURA, L. M.; AZCOITIA, I.; DON CARLOS, L. L. (2001) *Neuroprotection by estradiol.* Prog. Neurobiol. 63: 29-60.

GIBSON, C. L.; CONSTANTIN, D.; PRIOR M. J.; BATH, P. M.; MURPHY, S. P. (2005). *Progesterone supresses the inflammatory response and nitric oxide synthase-2 expression following cerebral ischemia.* Exp. Neurol. 193(2): 522-30.

GENUTH, S. M. (2000). As glândulas reprodutoras. IN: BERNE, R. M.; LEVY, M. N. Fisiologia. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 477-96.

GONZALEZ DENISELLE, M. C.; LOPEZ-COSTA, J. J.; SAAVEDRA, J. P.; PIETRANERA, L.; GONZALEZ, S. L.; GARAY, L.; GUENNOUN, R.; SCHUMACHER, M.; DE NICOLA, A. F. (2002). *Progesterone neuroprotection in the wobbler mouse, a genetic model of spinal cord motor neuron disease*. Neurobiol. Dis. 457-68.

GOLDFIEN, A.; MONROE, S. E. Ovaries. In GREENSPAN, F. S.; STREWLER, G. J. *Basic & clinical endocrinology*. 5 ed. USA: Appleton & Lange, 1997, cap. 13, p. 435-86.

GOODMAAN, I. S.; GIKMAN, A. (1996). *The pharmacological basis of therapeutics*. 9 ed. USA: Mcgraw-Hill Companies Inc., p. 331-47.

GREEN, P. S.; SIMPKINS, J. W. (2000). *Neuroprotective effects of estrogen: potential mechanisms of action*. *J. Dev. Neurosci.* 18, 347-58

GUPTA, R.; ROWSHAN, K.; CHAO, T.; MOZAFFAR, T.; STEWARD, O. (2004). *Chronic nerve compression induces local demyelination and remyelination in a rat model of carpal tunnel syndrome*. *Experimental Neurology* 187:500-8.

GUYTON, S. W.; HALL, R. A. (2002). Tratado de Fisiologia Médica. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

- HENDERSON, V. W. (1997). *The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease*. *Neurology* 48: S27-S35.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. (1939). *Action potentials recorded from inside a nerve fiber*. *Nature London*. 144: 710-11.
- HODGKIN, A. L.; KATZ, B. (1949). *The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid*. *Journal of Physiology*, 108: 37-77.
- HUGHES, P. M.; WELLS, G. M.; PERRY, V. H.; BROWN, M. C.; MILLER, K. M. (2002). *Comparison of matrix metalloproteinase expression during Wallerian degeneration in the central and peripheral nervous systems*. *Neuroscience* 113; 273-87.
- HUSH, J. B. (1939). *Conduction velocity and diameter of nerve fibers*. *American Journal of physiology* 127 (1): 131-9.
- ISLAMOVIĆ, R. R.; HENDRICKS, W. A.; KATWA, L. C.; McMURRAY, R. J.; PACK, E. S.; SPANIER, N. S.; MURASHOV, A. K. (2002). *Effect of 17 β -estradiol gene expression in lumbar spinal cord following sciatic nerve crush injury in ovariectomized mice*. *Brain Research* 966: 65-75.
- ISLAMOVIĆ, R. R.; HENDRICKS, W. A.; JONES, R. J.; LYALL, G. J.; SPANIER, N. S.; MURASHOV, A. K. (2002). *17 β -estradiol stimulates regeneration of sciatic nerve in female mice*. *Brain Research* 943(2): 283-6.
- JOVER, T.; (2002). *Estrogen protects against global ischemia-induced neuronal death and prevents activation apoptotic signaling cascades in the hippocampal CA1*. *J. neurosci.* 22: 2115-24.
- JUNG-TESTAS, I.; SCHUMACHER, M.; ROBEL, P.; BAULIEU, E. E. (1996). *Demonstration of progesterone receptors in rats Schwann cells*. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58: 77-82.

- KUBO, T. YAMASHITA, T. YAMAGUEHI, A.; KOSOKAWA, K.; TOHYAMA, M. (2002). *Analysis of genes induced in peripheral nerve after axotomy using cDNA microarrays*. J. Neurochem. 82:1129-36.
- LIUZZI, F. J.; SCOVILLE, S. A; BUFTON, S. M. (1999). *Effects of short-term estrogen replacement on trkA levels in axotomized dorsal root ganglion neurons*. Experimental Neurology 159: 433-40.
- MAGNAGHI, V.; CAVARRETTA, I.; GALBIAT, M.; MARTINI, L.; MELCANGI, R. C.(2001). *Neuroactive steroids and peripheral myelin proteins*. Brain Res. Ver. 37: 360-71.
- MARK, H. B.; ROBERT, B.; ROBERT, M. B.; ANDREW, J. F. (2000). Manual Merck: diagnóstico e tratamento. 17 ed. São Paulo: Roca.
- MAYER, D. J.; PRICE, D. D. Mecanismos neurais da dor. (2001). IN: ROBINSON, A. J. Eletrofisiologia clínica: eletroterapia e teste eletrofisiológico. 2 ed. São Paulo: Artmed.
- McEWEN, B. S.; ALVES, S. E. (1999). *Estrogen actions in the central nervous system*. Endocr. Rev. 20: 279-307.
- McMURRAY, R.; ISLAMOV, R.; MURASHOV, A. K. (2003). *Raloxifene anlog LY117018 enhances the regeneration of sciatic nerve in ovariectomized female mice*. Brain Research 980: 140-45.
- MELCANGI, R. C.; MAGNAGHI, V.; MARTINI, L. (1999). *Steroid metabolism and effects in central and peripheral glial cells*. J. Neurobiol. 40: 471-83.

- MONTENEGRO, R. (1999). *Obstetrícia fundamental*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- MONTOYA, J. V. G.; ARIZA, J.; SUTACHÁN, J. J.; HURTADO, H.(2002). *Relationship between functional deficiencies and the contribution of myelin nerve fibers derived from L-4, L-5 and L-6 spinolumbar branches in adult rat sciatic nerve*. *Experimental Neurology*, n. 173, p. 266-74.
- OGATA, T.; NAKAMURA, Y.; TSUJI, K.; SHIBATA, T.; KATAOKA, K. (1993). *Steroid hormones protect spinal cord neurons from glutamate toxicity*. *Neuroscience* 55:445-9.
- PU, S. F.; ZHUANG, H. X.; MARSH, D. J; ISHII, D. N. (1999). *Time-dependent alteration of insulin-like growth factor gene expression during nerve regeneration in regions of muscle enriched with neuromuscular junctions*. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 63: 207-16.
- RAVEL, R. (1997). *Distúrbios hipofisários e gonadais*. IN: _____. *Laboratório clínico: aplicações clínicas dos dados laboratoriais*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 455-72.
- RIZZO, M. A.; KOCSIS, J. D.; WAXMAN, S. G. (1995). *Selective loss of slow and enhancement of fast Na⁺ currents in cutaneous afferent dorsal root ganglion neurones following axotomy*. *Neurobiology of disease*, 2: 87-96.
- ROBERT, F.; GUENNOUN, R.; DÉSARNAUD, F.; DO-THI, A.; BENMESSAHEL, Y.; BAULIEU, E. E.; SCHUMACHER, M. (2001). *Synthesis of progesterone in Schwann cells: regulation by sensory neurons*. *Eur. J. Neurosci.* 13: 916-24.

ROBINSON A. J.; KELLOGG, R. Estudo clínico eletrofisiológico. IN: ROBINSON, A. J.; SNYDER-MACKLER, L. Eletrofisiologia clínica: eletroterapia e teste eletrofisiológico. 2 ed. Porto Alegre: artmed, 2001. Cap. 10, p. 319-81.

ROOF, R. L.; HOFFMAN, S. W.; STEIN, D.G. (1997). *Progesterone protects against lipid peroxidation following traumatic brain injury in rats*. Mol. Chem. Neuropathol. 31: 1-11.

ROOF, R. L.; HALL, E. D. (2000). *Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone*. J Neurotrauma. 17(5):367-88.

SCHUMACHER, M.; GUENNOUN, R.; MERCIER, G.; DESARNAUD, F.; LACOR, P.; BENAVIDES, J.; FERZAZ, B.; ROBERT, F.; BAULIEU, E. E. (2001). *Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves*. Brain Res. Ver. 37: 343-59.

SHAMASH, S.; REICHERT, F.; ROTSHENKER, S. (2002). *The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta*. J. Neurosci. 22: 3052-60.

SIIRONEN, J.; VUORIO, E.; SANDBERG, M.; ROYTTA., M. (1996). *Expression of type I and III collagen and laminin beta 1 after rat sciatic nerve crush injury*. J. Peripher. Nerv. Syst. 1: 209-21.

SMITH, S. S. (1991). *Progesterone administration attenuates excitatory amino acid responses of cerebellar Purkinje cells*. Neuroscience 42: 309-20.

- STEIN, D. G. (2001). *Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen?* Trends Neurosci. 24: 386-91.
- STEIN, D. G. *The case for progesterone.* (2005). Ann N Y Acad. Sci., 1052: 152-69.
- SVENNINGSSEN, A. F.; KANJE, M. (1999). *Estrogen and progesterone stimulate Schwann cell proliferation in a sex- and age dependent manner.* J. Neurosci. Res. 57 (1): 124-30.
- TANZER, L.; JONES, K. L. (1997). *Gonadal, steroid regulation of hamster regeneration facial nerve regeneration: effects of dihydrotestosterone and estradiol.* Exp. Neurol. 146: 258-64.
- TANZER, L.; SENGELAUB, D. R.; JONES, K. J. (1999). *Estrogen receptor expression in the facial nucleus of adult hamsters: does axotomy recapitulate development?* J. Neurobiol. 39: 438-46.
- THEOPHILIDIS, G.; PAVLIDOU, P. (1993). *The vitality of sciatic nerve of frog and rat in a chamber with allows maintained in vitro recording of compound nerve action.* Muscle nerve, v.16, n. 113-4.
- TSAO, J. W.; BROWN, M. C.; CARDEN, M. J.; MCLEAN, W. J.; PERRY, V. H. (1994). *Loss of compound action potential: an electrophysiological, biochemical and morphological study of early events in axonal degeneration.* Eur. J. Neurosci. 6: 516-24.
- VANNUCCHI, C. I., SATZINGER, S.; SANTOS, S. E. C. (1997). *Técnica de citologia vaginal como método de diagnóstico da fase do ciclo estral em cadelas.* Clínica Veterinária ano II (9).

WALL, P. D.; DEVOR, M. (1983). *Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats*. Pain 17: 321-39.

WEINREICH, D.; UNDEM, B. J.; TAYLOR, G.; BARRY, M. F.(1995). *Antigen-induced long-term potentiation of nicotinic synaptic transmission in the superior cervical ganglion of guinea pig*. J. Neurophysiol. 73: 2004-16.

WISE, P. M.; DUBAL, D. B.; WILSON, M. E.; RAU, S .W.; LIU, Y. (2001B). *Estrogen: trophic and protective factors in the adult brain*. Front. Neuro-endocrinol.22: 33-66.

WISE, P. M. (2002). *Estrogen and neuroprotection* . Trends in Endocrinology & Metabolism, vol.13, n 6. USA.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)