

8

Neurônios: propriedades celulares e de rede

O futuro da neurologia clínica e da psiquiatria está intimamente ligado ao da neurociência molecular.

Eric R. Kandel, James H. Schwartz e Thomas M. Jessell, no prefácio do seu livro, *Principles of Neural Science*, 2000.

TÓPICOS ABORDADOS E OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

Organização do sistema nervoso 227

8.1 Mapear detalhadamente a organização do sistema nervoso.

Células do sistema nervoso 229

8.2 Desenhar e descrever as partes de um neurônio e citar as suas funções.

8.3 Descrever as partes de uma sinapse e as suas funções.

8.4 Citar os tipos e as funções das células da glia.

Sinalização elétrica nos neurônios 236

8.5 Explicar com as suas palavras como a equação de Goldman-Hodgkin-Katz se relaciona com o potencial de membrana de uma célula.

8.6 Explicar as relações entre os seguintes termos: fluxo corrente, condutância, resistência, lei de Ohm.

8.7 Comparar e diferenciar os potenciais graduados e os potenciais de ação.

8.8 Explicar as mudanças na permeabilidade iônica e no fluxo de íons que ocorrem durante um potencial de ação.

8.9 Descrever e comparar os períodos refratários absoluto e relativo.

8.10 Explicar o papel da mielina na condução de potenciais de ação.

Comunicação célula a célula no sistema nervoso 253

8.11 Caracterizar as diferenças entre as sinapses elétrica e química.

8.12 Listar e dar exemplos dos sete grupos de secreções neurócrinas.

8.13 Descrever os diferentes padrões de síntese, reciclagem, liberação e término da ação dos neurotransmissores.

Integração da transferência de informação neural 260

8.14 Descrever o papel dos seguintes termos na comunicação sináptica: receptores ionotrópicos e metabotrópicos, neurotransmissores e neuromoduladores, potenciais sinápticos rápidos e lentos, potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibidores.

8.15 Comparar as somações espacial e temporal.

8.16 Comparar as inibições pré-sináptica e pós-sináptica.

8.17 Explicar o mecanismo de potenciação de longa duração mediada pelos receptores AMPA e NMDA.

CONHECIMENTOS BÁSICOS

183 Vias reflexas

16 Retroalimentação positiva

65 Organelas

72 Matriz

139 Canais controlados

74 Junções comunicantes

148 Excitose

168 Neuro-hormônios

184 Controle antagonista

154 Potencial de membrana em equilíbrio

155 Potencial de equilíbrio

153 Bioeletricidade

Células de Purkinje e células da glia (em verde) no cerebelo.

Em uma cena misteriosa de um filme de ficção científica, técnicos vestidos de branco movem-se silenciosamente por uma sala repleta de tanques cilíndricos borbulhantes para peixes. À medida que a câmera se aproxima de um dos tanques, nenhum peixe é visto se movimentando entre as plantas aquáticas. O solitário ocupante do tanque é uma massa cinzenta com uma superfície convoluta como uma noz e que possui uma longa cauda que parece ter contas nas bordas. A partir das contas, fluem centenas de fibras finas que ondulam suavemente à medida que as bolhas de oxigênio passam entre elas. Essa não é uma criatura marinha... É um encéfalo e uma medula espinal, removidos do seu proprietário original, aguardando transplante para outro corpo. Isso pode ser real? Esse cenário é possível? Ou isso é apenas uma criação de um roteirista de cinema criativo?

O encéfalo é considerado a sede da alma, a fonte misteriosa das características que nós acreditamos que distinguem os seres humanos dos outros animais. O encéfalo e a medula espinal são também centros integradores da homeostasia, do movimento e de muitas outras funções corporais. Eles são o centro de controle do **sistema nervoso**, uma rede de bilhões ou trilhões de células nervosas ligadas umas às outras de modo extremamente organizado para formar o sistema de controle rápido do corpo.

As células nervosas, ou **neurônios**, conduzem rapidamente sinais elétricos e, em alguns casos, por longas distâncias. Eles têm um formato único e muitos têm extensões longas e finas, ou **processos**, que podem se estender até um metro de comprimento. Na maioria das vias, os neurônios liberam sinais químicos, denominados **neurotransmissores**, no líquido extracelular, para gerar a comunicação com células vizinhas. Em algumas vias, os neurônios estão interligados pelas *junções comunicantes* (p. 74), que permitem a passagem de sinais elétricos diretamente de uma célula à outra.

O uso de sinais elétricos para a liberação de compostos químicos de uma célula não é exclusivo dos neurônios. Por exemplo, as células β pancreáticas geram um sinal elétrico para iniciar a exocitose das vesículas armazenadoras de insulina (p. 159). Protozoários unicelulares e plantas também utilizam mecanismos de sinalização elétrica, em muitos casos usando os mesmos tipos de canais iônicos que os vertebrados. Sequenciando as proteínas dos canais iônicos, os cientistas descobriram que muitas dessas proteínas foram conservadas durante a evolução, indicando a sua importância fundamental.

Embora a sinalização elétrica seja universal, as redes neurais sofisticadas são exclusivas do sistema nervoso animal. As vias reflexas no sistema nervoso não seguem necessariamente uma linha reta de um neurônio para o outro. Um neurônio pode influenciar múltiplos neurônios, ou muitos neurônios podem afetar a função de um único neurônio. A complexidade da rede neural e de seus componentes determina as propriedades emergentes do sistema nervoso. As **propriedades emergentes** são processos complexos, como: consciência, inteligência e emoções, que não podem ser previstos a partir do conhecimento que temos sobre as propriedades individuais das células nervosas e suas conexões específicas. A busca para explicar as propriedades emergentes torna a neurociência uma das áreas de estudo mais ativas da fisiologia atual.

A neurociência, assim como várias outras áreas da ciência, tem sua linguagem especializada própria. Em muitos casos, vários termos descrevem uma única estrutura ou função, o que, potencialmente, pode levar à confusão. A **TABELA 8.1** lista alguns termos utilizados na neurociência citados neste livro, juntamente com os seus sinônimos mais comuns, que você pode encontrar em outras publicações.

ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso pode ser dividido em duas partes (**FIG. 8.1**). O **sistema nervoso central (SNC)** consiste no **encéfalo** e na **medula espinal**. O **sistema nervoso periférico (SNP)** é composto por **neurônios sensoriais (aférentes)** e **neurônios eferentes**. O fluxo da informação pelo sistema nervoso central segue um padrão de reflexo básico. Estímulo → receptor sensorial → sinal

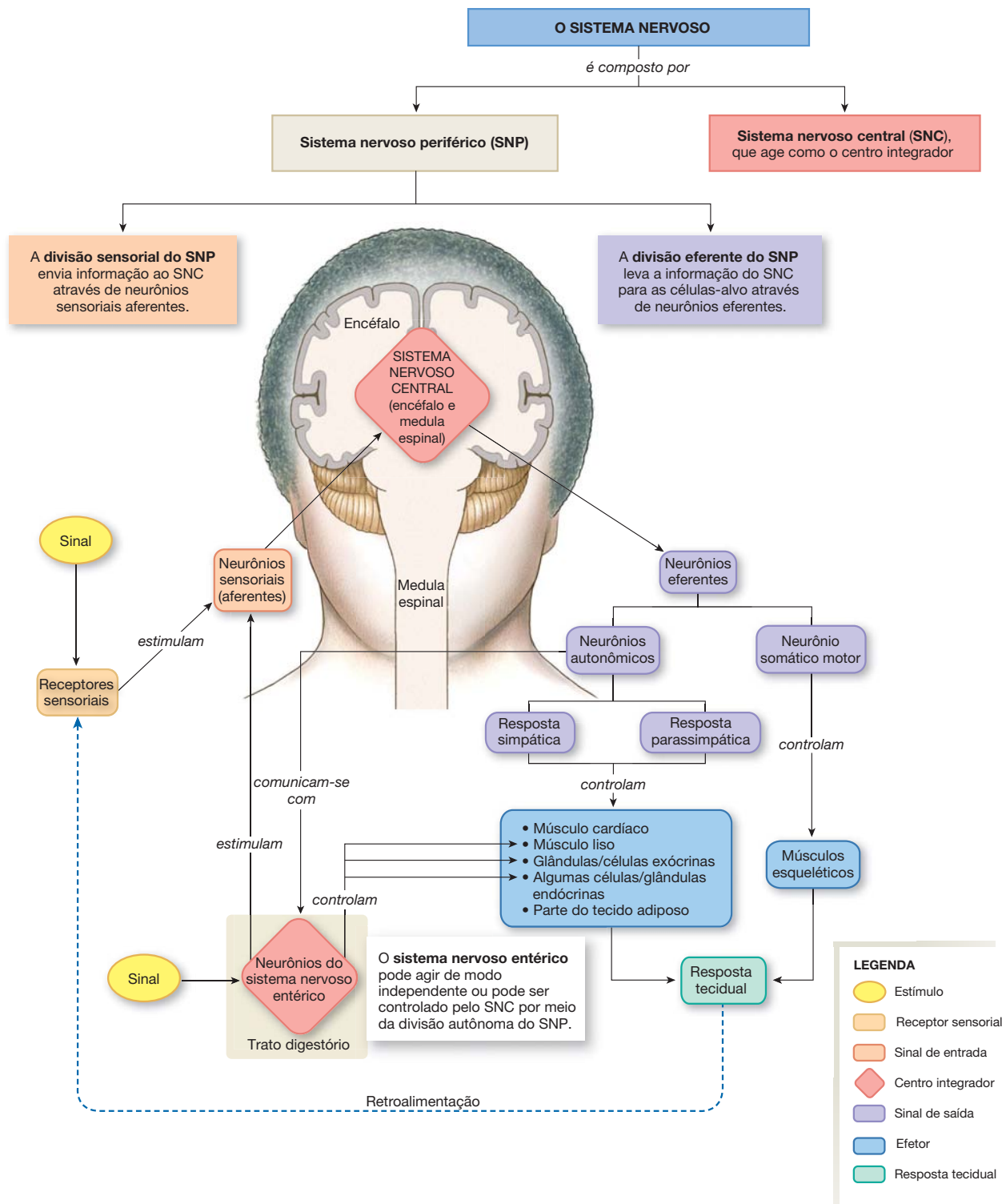
TABELA 8.1 Sinônimos na neurociência

Termo utilizado neste livro	Sinônimo(s)
Potencial de ação	Impulso nervoso, potencial em ponta, sinal conduzido, PA
Sistema nervoso autônomo	Sistema nervoso visceral
Axônio	Fibra nervosa
Transporte axonal	Fluxo axoplasmático
Terminal axonal	Botão sináptico, terminal axonal, terminal pré-sináptico
Axoplasma	Citoplasma do axônio
Corpo celular	Soma celular, corpo do neurônio
Membrana celular do axônio	Axolema
Células da glia	Neuroglia, glia
Interneurônio	Neurônio de associação
Reticulo endoplasmático rugoso	Substância de Nissl, corpo de Nissl
Neurônio sensorial	Neurônio aferente, aferente

SOLUCIONANDO O PROBLEMA | Paralisia misteriosa

“Como uma enfermaria de pólio dos anos 1950” foi como o neurologista Guy McKhann, da Johns Hopkins School of Medicine, descreveu uma ala do Hospital de Beijing que ele visitou quando viajou para a China, em 1986. Dezenas de crianças paralisadas, algumas usando respiradores artificiais, lotavam a enfermaria. Os médicos chineses pensavam que as crianças tinham a síndrome de Guillain-Barré, uma condição rara de paralisia, mas o Dr. McKhann não estava convencido. Existia simplesmente um número muito grande de crianças para ser uma doença rara como a síndrome de Guillain-Barré. Seria alguma poliomielite, como parte da equipe de médicos de Beijing temia? Ou seria outra doença talvez ainda não descoberta?

A organização do sistema nervoso



de entrada → centro integrador → sinal de saída → efetor → resposta (p. 183).

Os receptores sensoriais espalhados pelo corpo monitoram continuamente as condições dos meios interno e externo. Esses receptores enviam informação ao longo dos neurônios sensoriais para o SNC, que é o centro integrador dos reflexos neurais. Os neurônios do SNC integram a informação proveniente da divisão sensorial do SNP e determinam se uma resposta é necessária ou não.

Se uma resposta for necessária, o SNC envia sinais de saída via neurônios eferentes, até as células-alvo, que geralmente são músculos e glândulas. Os neurônios eferentes se subdividem em **divisão motora somática**, que controla os músculos esqueléticos, e **divisão autônoma**, que controla os músculos liso e cardíaco, as glândulas exócrinas, algumas glândulas endócrinas e alguns tipos de tecido adiposo. A terminologia utilizada para descrever neurônios eferentes pode ser confusa. A expressão *neurônio motor*, às vezes, é utilizada como referência a todos os neurônios eferentes. Entretanto, clinicamente, o termo *neurônio motor* (ou *motoneurônio*) é frequentemente utilizado para descrever neurônios motores somáticos que controlam os músculos esqueléticos.

A divisão autônoma do SNP também é chamada de *sistema nervoso visceral*, uma vez que controla a contração e a secreção em vários órgãos internos. Os neurônios autonômicos são subdivididos em **ramos simpático e parassimpático**, os quais podem ser distinguidos por sua organização anatômica e pelas substâncias químicas que eles utilizam para se comunicar com as suas células-alvo. Muitos órgãos internos recebem inervação de ambos os tipos de neurônios autonômicos, sendo comum as duas divisões exercerem *controle antagonista* sobre uma única célula-alvo (p. 184).

Em anos recentes, uma terceira divisão do sistema nervoso recebeu considerável atenção. O **sistema nervoso entérico** é uma rede de neurônios presente na parede do trato digestório. Ele frequentemente é controlado pela divisão autônoma do sistema nervoso, mas também é capaz de funcionar de maneira independente como seu próprio centro integrador. Você aprenderá mais sobre o sistema nervoso entérico quando estudarmos o sistema digestório.

É importante citar que o SNC pode iniciar uma atividade sem nenhum sinal sensorial de entrada, como, por exemplo, quando você decide enviar uma mensagem de texto a um amigo. Além disso, o SNC não precisa criar um sinal de saída mensurável para as divisões eferentes. Por exemplo, os pensamentos e os sonhos são funções encefálicas superiores complexas que podem ocorrer totalmente dentro do SNC.

REVISANDO CONCEITOS

1. Organize em um mapa ou esquema os seguintes termos que descrevem tipos funcionais de neurônios: aferente, autonômico, encefálico, central, eferente, entérico, parassimpático, periférico, sensorial, somático motor, espinal, simpático.

CÉLULAS DO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso é constituído primariamente por dois tipos de células: os neurônios – as unidades sinalizadoras básicas do sistema nervoso – e as células de suporte, conhecidas como *células da glia* (glia ou neuroglia).

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

A síndrome de Guillain-Barré é uma condição relativamente rara de paralisia que ocorre após uma infecção viral ou uma imunização. Não existe cura, mas, em geral, a paralisia desaparece lentamente, e a sensibilidade perdida retorna aos poucos, conforme o corpo vai se recuperando. Na síndrome clássica de Guillain-Barré, os pacientes perdem a sensibilidade e não podem mexer os músculos.

P1: Qual(is) divisão(ões) do sistema nervoso pode(m) estar envolvida(s) na síndrome de Guillain-Barré?

227 229 231 251 253 257 267 268

Os neurônios conduzem sinais elétricos

O neurônio, ou a célula nervosa, é a unidade funcional do sistema nervoso. (Uma *unidade funcional* é a menor estrutura que pode realizar as funções de um sistema.) Os neurônios possuem uma estrutura celular única, com longos processos que se estendem para longe do *corpo celular*.

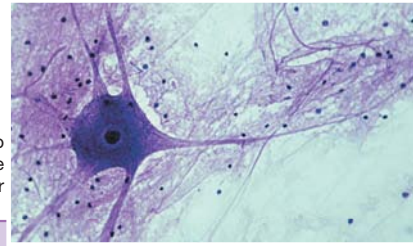
Esses processos geralmente são classificados como **dendritos**, que recebem sinais de entrada, ou **axônios**, que conduzem informações de saída. A forma, o número e o comprimento dos axônios e dendritos variam de um neurônio para o outro, mas essas estruturas são uma característica essencial dos neurônios, permitindo que eles se comuniquem entre si e com outras células. Os neurônios podem ser classificados tanto estrutural quanto funcionalmente (FIG. 8.2).

Estruturalmente, os neurônios são classificados pelo número de processos originados no corpo celular. O neurônio modelo comumente utilizado para ensinar o funcionamento do neurônio é *multipolar*, com vários dendritos e axônios ramificados (Fig. 8.2e). Os neurônios multipolares no SNC possuem uma estrutura diferente do que a dos neurônios multipolares eferentes (Fig. 8.2d). Em outros tipos estruturais de neurônios, os axônios e os dendritos podem estar ausentes ou modificados. Os neurônios *pseudounipolares* possuem o corpo celular localizado lateralmente em um único processo longo, denominado axônio (Fig. 8.2a). (Durante o desenvolvimento, os dendritos fundiram-se, tornando-se parte do axônio.) Os neurônios *bipolares* possuem apenas um axônio e um dendrito estendendo-se do corpo celular (Fig. 8.2b). Os neurônios *anaxônicos* não possuem um axônio identificável, mas possuem inúmeros dendritos ramificados (Fig. 8.2c).

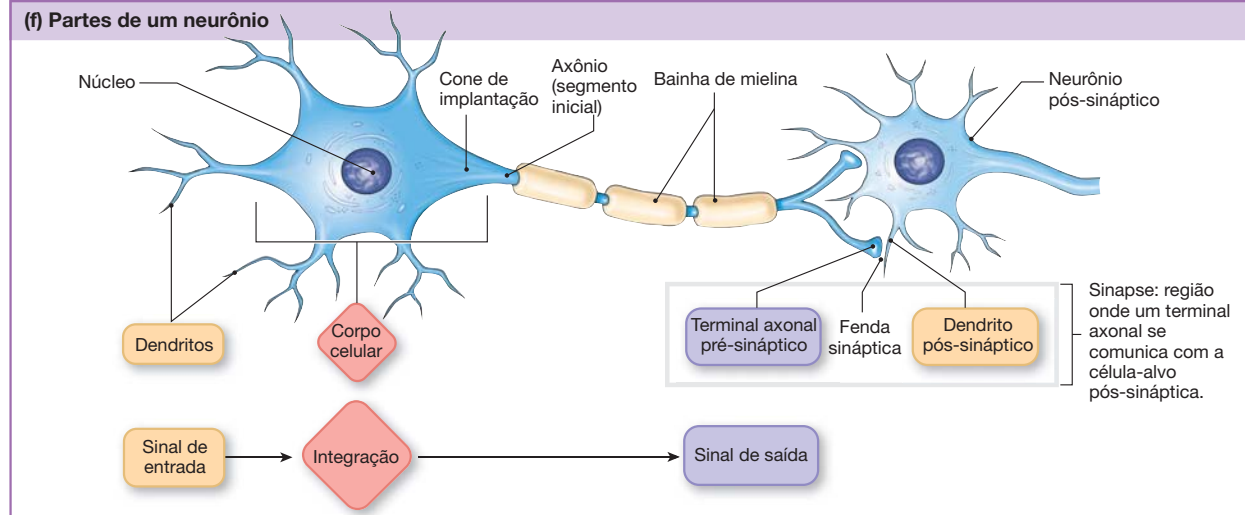
Entretanto, como a principal preocupação da fisiologia é a função, classificaremos os neurônios de acordo com as suas funções: neurônios sensoriais (aferentes), interneurônios e neurônios eferentes (motor somático e autonômico). Os neurônios sensoriais conduzem informação sobre temperatura, pressão, luz e outros estímulos dos receptores sensoriais para o SNC. Os neurônios sensoriais periféricos são pseudounipolares, com corpos celulares localizados próximo ao SNC e com longos processos que se estendem até os receptores localizados nos membros e órgãos internos. Nesses neurônios, o corpo celular está fora da via direta de sinais que passam ao longo do axônio (Fig. 8.2a). Em contrapartida, os neurônios sensoriais no nariz e nos olhos são neurônios bipolares muito pequenos. Os sinais que iniciam nos dendritos viajam através do corpo celular para o axônio (Fig. 8.2b).

Anatomia do neurônio

Neurônio eferente multipolar



Categorias funcionais				
Neurônios sensoriais		Interneurônios do SNC		Neurônios eferentes
Categorias estruturais				
Pseudounipolar	Bipolar	Anaxônico	Multipolar	
(a) Os neurônios pseudounipolares têm um único processo, chamado de axônio. Durante o desenvolvimento, o dendrito fundiu-se com o axônio.	(b) Os neurônios bipolares têm duas fibras relativamente iguais se estendendo a partir do corpo celular central.	(c) Os interneurônios anaxônicos do SNC não têm nenhum axônio aparente.	(d) Os interneurônios multipolares do SNC são muito ramificados, mas não têm extensões longas. (e) Um neurônio eferente multipolar típico tem de 5 a 7 dendritos, cada um se ramificando de 4 a 6 vezes. Um único axônio longo pode ramificar-se diversas vezes e terminar nos terminais axonais alargados.	



Os neurônios localizados apenas dentro do SNC são chamados de **interneurônios** (abreviação para *neurônios interconectores*). Eles têm diversas formas, mas frequentemente possuem ramificação bastante complexa dos processos, o que permite que se comuniquem com muitos outros neurônios (Fig. 8.2c, d). Alguns interneurônios são bastante pequenos, se comparados com o neurônio modelo.

Os neurônios eferentes, tanto motores somáticos quanto autonômicos, são frequentemente bastante similares, se comparados com o neurônio mostrado na Figura 8.2e. Os axônios podem se dividir várias vezes em ramos denominados **colaterais**. Os neurônios eferentes possuem terminações espessas, chamadas de **terminal axonal**. Muitos neurônios autônomos também possuem regiões espessas ao longo do axônio, denominadas **varicosidades** (ver Fig. 11.7; p. 365). Tanto o terminal axonal quanto as varicosidades armazenam e liberam os neurotransmissores.

Os axônios longos dos neurônios periféricos aferentes e eferentes são agrupados junto com tecido conectivo, formando fibras que parecem cordas, denominadas **nervos**, que se estendem a partir do SNC para os alvos desses neurônios. Os nervos que conduzem apenas sinais aferentes são chamados de **nervos sensoriais**, e aqueles que conduzem apenas sinais eferentes são chamados de **nervos motores**. Os nervos que conduzem o sinal em ambas as direções são chamados de **nervos mistos**. Muitos nervos são grandes o suficiente para serem vistos a olho nu e recebem nomes anatômicos. Por exemplo, o *nervo frênico* percorre da medula espinal até o diafragma.

O corpo celular é o centro de controle O **corpo celular** (*soma celular*) de um neurônio é semelhante a uma célula típica, com um núcleo e as organelas necessárias para direcionar a atividade celular (p. 65). Um citoesqueleto extenso se estende para o interior do axônio e dos dendritos. A posição do corpo celular varia nos diferentes tipos de neurônios, mas, na maioria deles, o corpo celular é pequeno, geralmente tendo um décimo ou menos do volume celular total. Apesar do tamanho pequeno, o corpo celular com o seu núcleo é essencial para o bem-estar da célula, pois ele contém o DNA que é o molde para a síntese proteica (p. 112).

Os dendritos recebem os sinais de chegada Dendritos são processos finos e ramificados que recebem a informação proveniente de células vizinhas (Fig. 8.2f). Os dendritos aumentam a área de superfície de um neurônio, permitindo que este se comunique com muitos outros neurônios. Os neurônios mais simples têm apenas um dendrito. No outro extremo, os neurônios no encéfalo podem ter múltiplos dendritos com uma incrível complexidade de ramificação (Fig. 8.2d). A área de superfície do dendrito pode se expandir ainda mais pela presença de **espinhos dendríticos**, que podem variar de espinhos finos até botões com formato de cogumelo (ver Fig. 8.24c, p. 264).

A função primária dos dendritos no sistema nervoso periférico é receber a informação de entrada e transferi-la para uma região integradora dentro do neurônio. Dentro do SNC, a função dos dendritos é mais complexa. Os espinhos dendríticos podem funcionar como compartimentos independentes, enviando sinais de ida e volta para outros neurônios no encéfalo. Muitos espinhos dendríticos contêm polirribossomos e podem produzir suas próprias proteínas.

Os espinhos dendríticos podem alterar o seu tamanho e seu formato em resposta a um sinal de uma célula vizinha.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

Na síndrome clássica de Guillain-Barré, a doença afeta tanto os neurônios sensoriais quanto os neurônios motores somáticos. O Dr. McKhann observou que, apesar das crianças de Beijing não poderem mover seus músculos, elas podiam sentir uma picada de agulha.

P2: Você acha que a paralisia observada nas crianças chinesas afetou tanto os neurônios sensoriais (aferentes) quanto os neurônios motores somáticos? Justifique a sua resposta.

227 229 231 251 253 257 267 268

As alterações na morfologia dos espinhos são associadas tanto a processos de aprendizagem e memória quanto a várias patologias, incluindo alterações genéticas que ocasionam deficiência intelectual e doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Devido a essas associações, os espinhos dendríticos são um tema atual na pesquisa de neurociência.

Os axônios conduzem os sinais de saída A maioria dos neurônios periféricos possui um único axônio que se origina de uma região especializada do corpo celular, denominada **cone axonal** (Fig. 8.2f). Os axônios variam em comprimento de mais de um metro até apenas alguns micrometros. Eles geralmente se ramificam de maneira esparsa para as laterais, formando os neurônios colaterais. No nosso neurônio modelo, cada neurônio colateral termina em uma região arredondada do terminal axonal contendo mitocôndrias e vesículas membranosas que armazenam as moléculas *neurocrinas* (p. 168).

A função primária de um axônio é a de transmitir sinais elétricos de saída do centro integrador do neurônio para as células-alvo, localizadas no final do axônio. Na porção distal do axônio, o sinal elétrico geralmente ocasiona a secreção de uma molécula química mensageira. Em alguns neurônios do SNC, os sinais elétricos passam de um neurônio para o outro diretamente através das junções comunicantes que conectam as duas células.

REVISANDO CONCEITOS

2. Onde terminam os neurônios que secretam os neuro-hormônios?
3. Qual é a diferença entre um nervo e um neurônio?

Os axônios são especializados em conduzir sinais químicos e elétricos. O citoplasma do axônio é composto por vários tipos de fibras e filamentos, mas não possui ribossomos e retículo endoplasmático. Por essa razão, qualquer proteína destinada ao axônio ou ao terminal axonal deve ser sintetizada no retículo endoplasmático rugoso do corpo celular. As proteínas são, então, transportadas através do axônio por um processo chamado de **transporte axonal**.

O **transporte axonal lento** transporta o material através do **fluxo axoplasmático ou citoplasmático** do corpo celular para o terminal axonal. O material é transportado em uma velocidade de apenas 0,2 a 2,5 mm/dia, ou seja, o transporte lento pode ser utilizado apenas por componentes que não são consumidos rapidamente pela célula, como as enzimas e proteínas do citoesqueleto.

O **transporte axonal rápido** transporta organelas em velocidades de até 400 mm (aproximadamente 15,75 polegadas)

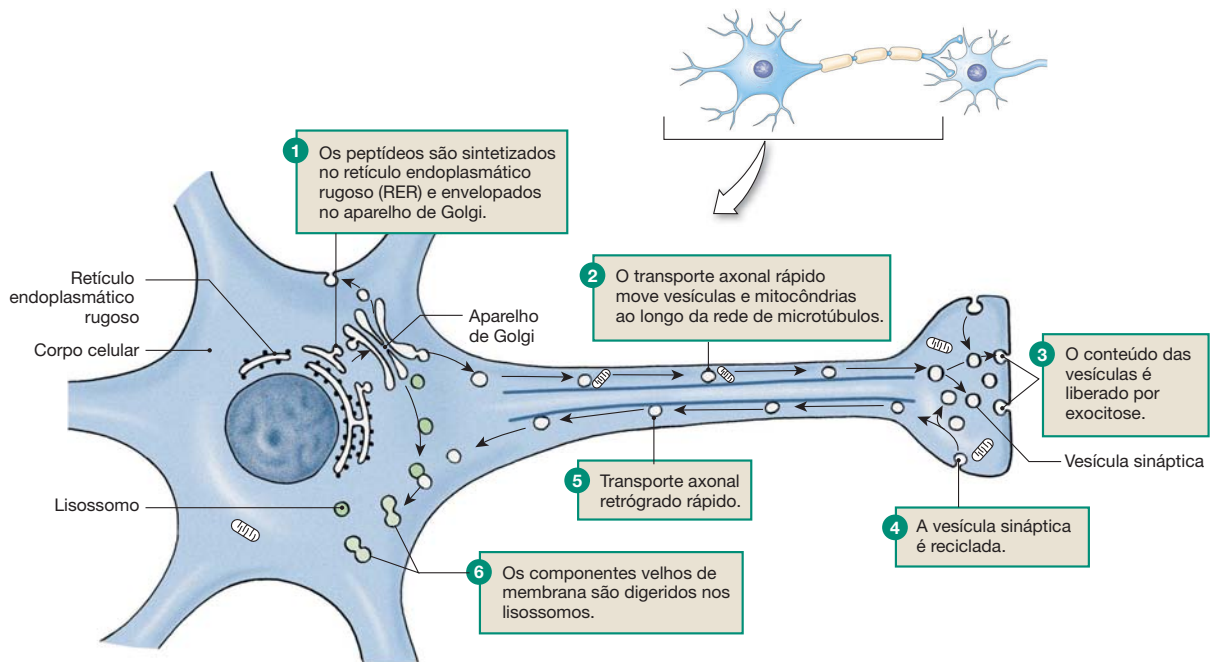


FIGURA 8.3 Transporte axonal rápido. O transporte axonal move proteínas e organelas entre o corpo celular e o terminal axonal.

por dia (**FIG. 8.3**). Os neurônios utilizam microtúbulos estacionários como trilhos, ao longo dos quais as vesículas e as mitocôndrias transportadas “caminham” com a ajuda de proteínas motoras semelhantes a “pés” (p. 69). Essas proteínas motoras alternadamente se ligam e se desligam dos microtúbulos com a ajuda do ATP, transportando as suas organelas ao longo do axônio passo a passo (param e se deslocam, param e se deslocam). O transporte axonal rápido ocorre em duas direções. O transporte *anterógrado* (para a frente) transporta vesículas e mitocôndrias do corpo celular para o terminal axonal. O transporte *retrógrado* (para trás) transporta componentes celulares velhos para reciclagem, do terminal axonal para o corpo celular. Existem evidências de que fatores de crescimento neuronal e alguns vírus também chegam ao corpo celular por transporte retrógrado.

Estabelecer sinapses depende de sinais químicos

A região onde o terminal axonal encontra a sua célula-alvo é chamada de **sinapse**. O neurônio que transmite um sinal para a sinapse é denominado **célula pré-sináptica**, e o neurônio que recebe o sinal é chamado de **célula pós-sináptica** (Fig. 8.2f). O espaço estreito entre duas células é a **fenda sináptica**. Apesar de as ilustrações caracterizarem a fenda sináptica como um espaço vazio, ela é preenchida por uma matriz extracelular com fibras que ancoram as células pré e pós-sinápticas no lugar.

A grande maioria das sinapses no corpo são *sinapses químicas*, em que a célula pré-sináptica libera sinais químicos que se difundem através da fenda sináptica e se ligam a um receptor de membrana localizado na célula pós-sináptica. O SNC humano também possui **sinapses elétricas**, em que a célula pré-sináp-

tica e a célula pós-sináptica estão conectadas através de junções comunicantes (p. 74). As junções comunicantes permitem que correntes elétricas fluam diretamente de uma célula à outra. A transmissão de uma sinapse elétrica além de ser bidirecional também é mais rápida do que uma sinapse química.

Durante o desenvolvimento embrionário, como podem os bilhões de neurônios do cérebro encontrarem seus alvos corretos e fazerem sinapses? Como um neurônio motor somático na medula espinal encontra o caminho correto para formar uma sinapse com o seu músculo-alvo no dedão do pé? A resposta encontra-se nos sinais químicos utilizados pelo embrião em desenvolvimento, que vão desde fatores que controlam a diferenciação de células-tronco em neurônios e células da glia até aqueles que direcionam um longo axônio ao seu alvo.

Os axônios das células nervosas embrionárias enviam pontas especializadas, denominadas **cones de crescimento**, que se estendem pelo compartimento extracelular até encontrarem as suas células-alvo (**FIG. 8.4**). Em experimentos em que as células-alvo foram transferidas para regiões incomuns do embrião, inúmeras vezes os axônios foram capazes de encontrar o seu alvo “farejando” o odor químico da célula. Os cones de crescimento dependem de muitos tipos diferentes de sinalização para encontrar seu caminho: fatores de crescimento, moléculas na matriz extracelular e proteínas da membrana nos cones de crescimento e nas células ao longo do caminho. Por exemplo, as *integrinas* (p. 74) presentes na membrana do cone de crescimento ligam-se às *lamininas*, que são fibras proteicas presentes na matriz extracelular. As *moléculas de adesão de células nervosas* (NCAMs) (p. 72) interagem com proteínas de membrana de outras células.

Uma vez que um axônio alcança a sua célula-alvo, uma sinapse é formada. Entretanto, a formação das sinapses deve ser

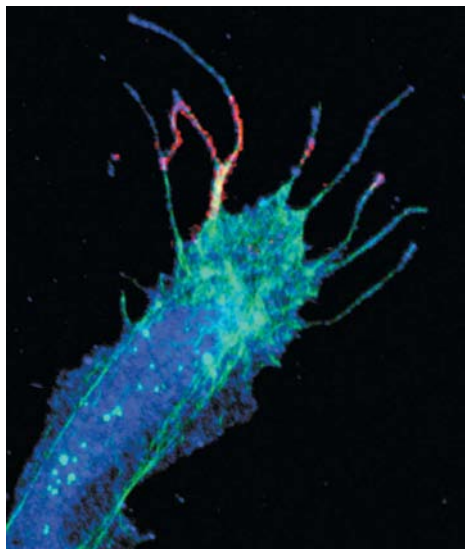


FIGURA 8.4 O cone de crescimento de um axônio em desenvolvimento. A extremidade em desenvolvimento do axônio (em azul) é uma região achatada, repleta de microtúbulos (em verde) e filamentos de actina (em vermelho e amarelo), que, continuamente, une as suas porções distais, estendendo a ponta do axônio enquanto ele procura o seu alvo.

seguida de atividades elétrica e química, ou a sinapse desaparecerá. A sobrevivência das vias neuronais depende de **fatores neurotróficos** secretados pelos neurônios e pelas células da glia. Ainda há muito para aprender sobre esse processo complicado, e esta é uma área ativa da pesquisa fisiológica.

Este cenário de “use ou perca” é bem representado pelo fato de o encéfalo do bebê ter apenas um quarto do tamanho do encéfalo adulto. O desenvolvimento adicional do encéfalo não é resultante do aumento no número de células, mas sim da maior quantidade e tamanho de axônios, dendritos e sinapses. Esse desenvolvimento depende da sinalização elétrica entre as vias sensoriais, interneurônios e neurônios eferentes.

Os bebês que são negligenciados ou privados de informações sensoriais podem sofrer um retardo no desenvolvimento (“*failure to thrive*”), devido à falta de estímulos no sistema nervoso. Por outro lado, não existem evidências de que a estimulação extra na infância melhore o desenvolvimento intelectual, apesar do movimento popular de expor bebês à arte, à música e a línguas estrangeiras antes mesmo de eles aprenderem a andar.

Uma vez que as sinapses se formam, elas não são fixas por toda a vida. Variações na atividade elétrica podem ocasionar o rearranjo das conexões sinápticas, um processo que continua ao longo da vida. A manutenção das sinapses é uma das razões pela qual pessoas idosas são incentivadas a desenvolver novas habilidades e aprender novas informações.

REVISANDO CONCEITOS

- Desenhe uma cadeia de três neurônios que fazem sinapse um com o outro em sequência. Identifique as extremidades pré e pós-sinápticas de cada neurônio, seus corpos celulares, dendritos, axônios e terminais axonais.

As células da glia dão suporte aos neurônios

As **células da glia** são os heróis não reconhecidos do sistema nervoso, ultrapassando o número de neurônios de 10 a 50 para 1. Durante muitos anos, os cientistas acreditaram que a função da glia era fornecer suporte físico, e que as células da glia possuíam baixa influência no processamento das informações. Essa visão mudou. Apesar de as células da glia não participarem diretamente na transmissão dos sinais elétricos por longas distâncias, elas comunicam-se com os neurônios e fornecem um importante suporte físico e bioquímico.

O sistema nervoso periférico possui dois tipos de células da glia – as células de Schwann e as células satélite –, já o SNC possui quatro tipos de células diferentes: oligodendrócitos, microglia, astrócitos e células endoteliais (FIG. 8.5a).

Glia produtora de mielina O tecido neural secreta pouca quantidade de matriz extracelular (p.72), então as células da glia se amarram aos neurônios, fornecendo, assim, estabilidade estrutural. As **células de Schwann** no SNP e os **oligodendrócitos** no SNC mantêm e isolam os axônios por meio da formação da **mielina**, uma substância composta por várias camadas concêntricas de fosfolípidos de membrana (Fig. 8.5c). Além de fornecer suporte, a mielina atua como isolante em torno dos axônios e acelera a sua transmissão de sinais.

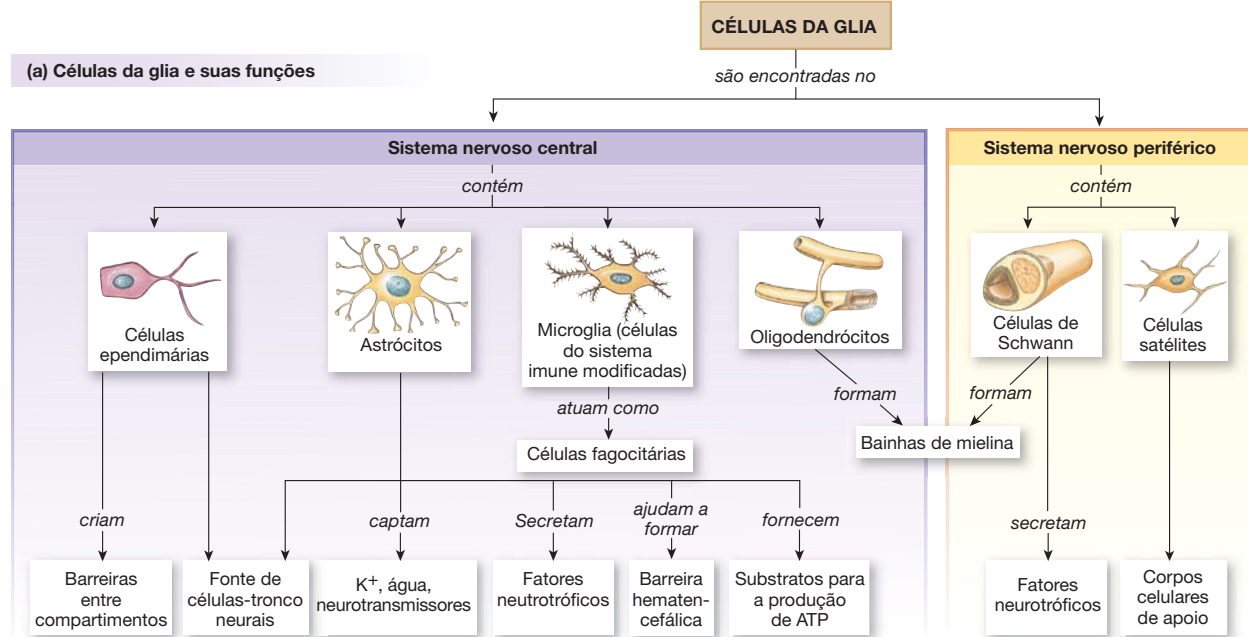
A mielina é formada quando a célula da glia se enrola ao redor do axônio, espremendo o citoplasma glial para fora da célula, de modo que cada local enrolado se transforme em duas camadas de membrana (Fig. 8.5d). Como uma analogia, pense em enrolar um balão desinflado bem apertado ao redor de um lápis. Alguns neurônios possuem até 150 envoltórios (300 camadas de membrana) na bainha de mielina que circunda seus axônios. As junções comunicantes conectam as camadas da membrana e permitem o fluxo de nutrientes e de informações de uma camada à outra.

Uma diferença entre oligodendrócitos e células de Schwann é o número de axônios que cada célula envolve. No SNC, um oligodendrócito ramifica-se e forma mielina ao redor de uma porção contendo vários axônios (Fig. 8.5b). No sistema nervoso periférico, uma célula de Schwann associa-se com um axônio.

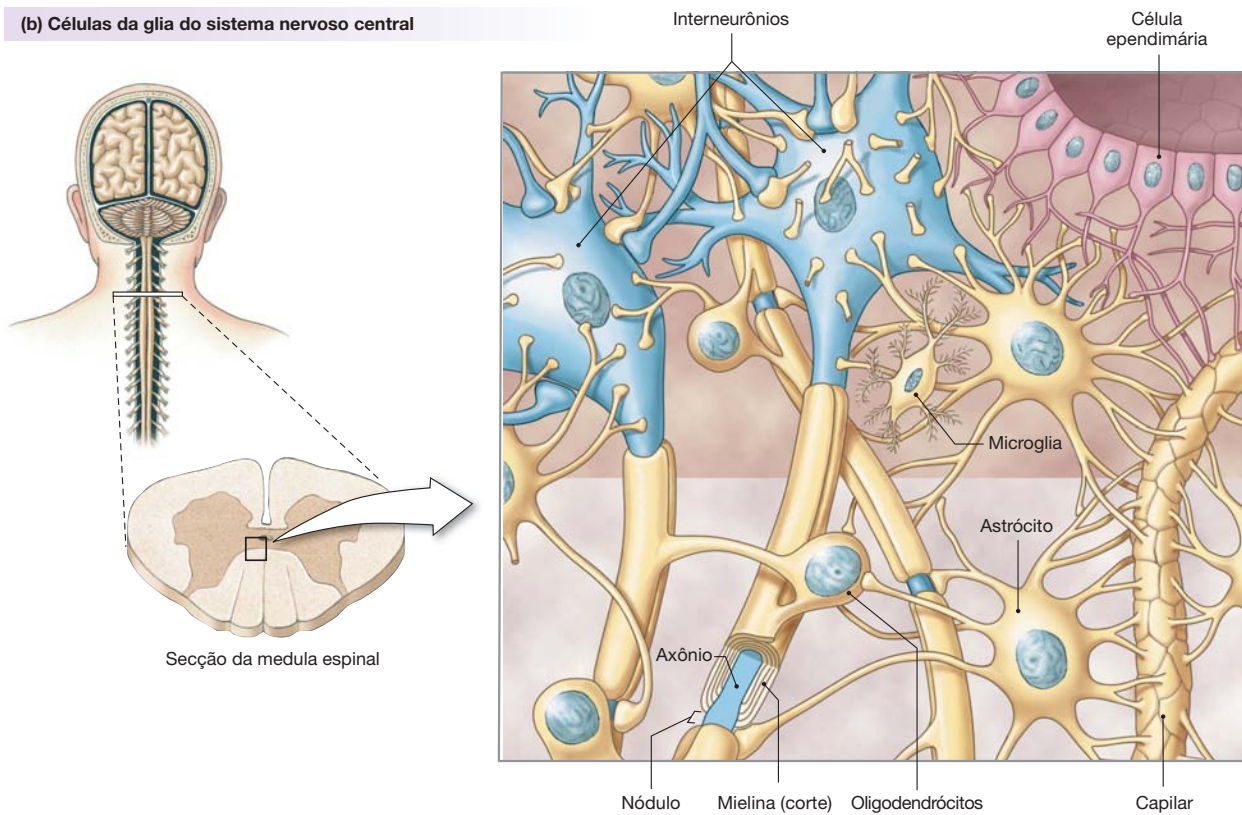
Células de Schwann Um único axônio pode possuir mais de 500 células de Schwann diferentes ao longo do seu comprimento. Cada célula de Schwann envolve um segmento de cerca de 1 a 1,5 mm, deixando espaços muito pequenos, chamados de **nódulos de Ranvier**, entre as áreas isoladas com mielina (Fig. 8.5c). Em cada nódulo, uma pequena porção da membrana axonal permanece em contato direto com o líquido extracelular. Os nódulos possuem um papel importante na transmissão de sinais elétricos ao longo do axônio, algo que você aprenderá depois.

Células satélite O segundo tipo de célula glial no SNP, a **célula satélite**, é uma célula de Schwann não mielinizadora (Fig. 8.5a). As células satélites formam cápsulas de suporte ao redor dos corpos dos neurônios localizados nos gânglios. Um **gânglio** é um agrupamento de corpos celulares dos neurônios encontrado fora do SNC. Os gânglios aparecem como nódulos ou dilatações ao longo de um nervo. (O agrupamento de células nervosas dentro do SNC, equivalente a um gânglio periférico, é chamado de **núcleo**.)

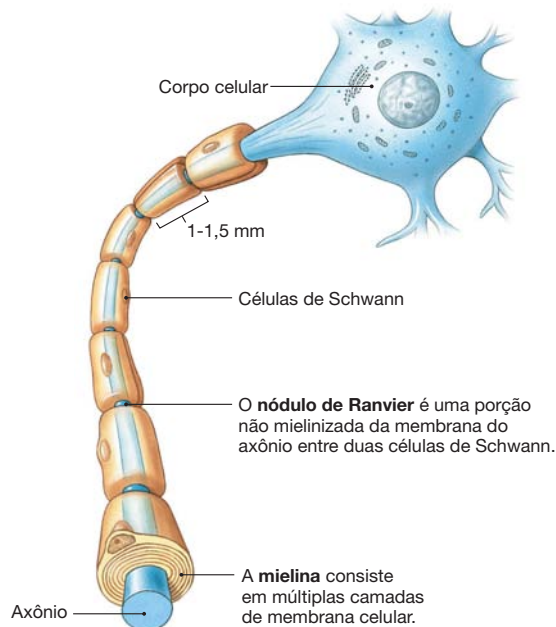
Células da glia



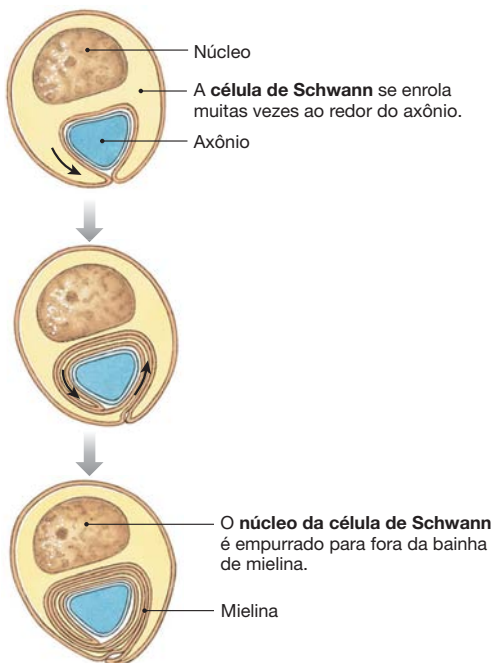
(b) Células da glia do sistema nervoso central



(c) Cada célula de Schwann forma mielina ao redor de um pequeno segmento de um axônio.



(d) Formação de mielina no sistema nervoso periférico



Astrócitos Os astrócitos são células da glia altamente ramificadas, e estima-se que eles constituam cerca de metade das células do encéfalo (Fig. 8.5a, b). Eles têm vários subtipos e formam uma rede funcional, comunicando-se uns com os outros através de junções comunicantes. Os astrócitos desempenham vários papéis. Alguns astrócitos são fortemente associados às sinapses, onde eles capturam e liberam substâncias químicas. Os astrócitos também abastecem os neurônios com substratos para a produção de ATP, e ajudam a manter a homeostasia do líquido extracelular do SNC captando K^+ e água. Por fim, as extremidades de alguns processos astrocitários cercam os vasos sanguíneos e fazem parte da *barreira hematoencefálica*, que regula o transporte de materiais entre o sangue e o líquido extracelular.

Microglia As células da glia, conhecidas como **microglia**, na verdade, não são tecidos neurais. Elas são células especializadas do sistema imune que residem permanentemente no SNC (Fig. 8.5a, b). Quando ativadas, elas removem células danificadas e invasores. Entretanto, parece que a microglia nem sempre é útil. Às vezes, quando ativada, a microglia libera *espécies reativas de oxigênio (ERO)* danosas, pois elas formam radicais livres. Acredita-se que o estresse oxidativo causado pelas ERO contribui para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a *esclerose lateral amiotrófica (ELA)*, também conhecida como doença de Lou Gehrig.

Células endodimárias A última classe de células da glia é composta pelas **células endodimárias**, um tipo celular especializado que cria uma camada epitelial com permeabilidade seletiva, o *epêndima*, o qual separa os compartimentos líquidos do SNC (Fig. 8.5a, b). O epêndima é uma fonte de **células-tronco neurais** (p. 85), células imaturas que podem diferenciar-se em neurônios e em células da glia.

Todas as células da glia se comunicam com os neurônios e uma com as outras, principalmente por sinais químicos. Os fatores de crescimento e *tróficos* (nutritivos), derivados de células da glia, auxiliam na manutenção dos neurônios e os guiam durante o seu reparo e desenvolvimento. As células da glia, por sua vez, respondem aos neurotransmissores e neuromoduladores secretados pelos neurônios. As funções das células da glia são uma área de pesquisa ativa em neurociências, e os cientistas ainda estão investigando o papel que essas importantes células desempenham no sistema nervoso.

REVISANDO CONCEITOS

- Qual é a função principal da mielina, da microglia e das células endodimárias?
- Cite os dois tipos de células da glia que formam a mielina. Como elas diferem entre si?

As células-tronco podem reparar neurônios danificados?

Os neurônios crescem quando somos jovens, mas o que acontece quando os neurônios adultos são lesionados? As respostas dos neurônios maduros ao dano são similares em muitos aspectos ao crescimento dos neurônios durante o desenvolvimento. Ambos os processos dependem de uma combinação de sinais químicos e elétricos.

Quando um neurônio é lesionado, caso todo o corpo celular morrer, todo o neurônio morre. Entretanto, se o corpo celular estiver intacto e apenas o axônio foi rompido, tanto o corpo celular quanto o segmento axonal ligado a ele sobrevivem (FIG. 8.6). A porção do axônio que foi separada do corpo celular normalmente se degenera lentamente e morre, uma vez que os axônios não apresentam as organelas celulares necessárias para a síntese de proteínas essenciais.

Quais são os eventos celulares que seguem após um neurônio ser lesionado? Primeiramente, o citoplasma axonal vaza no local da lesão para o meio externo, até que a membrana seja recrutada para fechar a abertura. O segmento do axônio que ainda está conectado ao corpo celular começa a ficar inchado, conforme organelas e filamentos transportados via transporte axonal se acumulam. As células de Schwann próximas ao local da lesão enviam sinais químicos para o corpo celular, informando que ocorreu um dano à célula.

No segmento distal do axônio, as transmissões sinápticas encerram-se quase imediatamente. O axônio, privado de fontes proteicas, começa a colapsar lentamente. A bainha de mielina ao redor da porção distal do axônio também começa a se desfazer. Células fagocíticas da microglia ou fagócitos ingerem e limpam os detritos celulares. Esse processo pode demorar um mês ou mais.

Se o neurônio danificado for um neurônio motor somático, a morte da porção distal do axônio resulta em paralisia permanente dos músculos esqueléticos *inervados* por esse neurônio. (O termo *inervado* significa “controlado por um neurônio”.) Se o neurônio danificado é um neurônio sensorial, o sujeito pode apresentar perda da sensibilidade (insensibilidade ou formigamento) na região previamente innervada pelo neurônio.

Sob algumas condições, os axônios no SNP podem se regenerar e restabelecer suas conexões sinápticas. As células de Schwann secretam fatores neurotróficos que mantêm o corpo celular vivo e que estimulam o crescimento do axônio. A porção em crescimento do neurônio se comporta, de maneira muito similar, como o cone de crescimento de um axônio em desenvolvimento, seguindo sinais químicos na matriz extracelular ao longo do seu caminho anterior até o axônio formar uma nova sinapse com a sua célula-alvo. Entretanto, algumas vezes, a perda do axônio distal é permanente, e a via é destruída.

É menos provável que a regeneração de axônios no SNC ocorra naturalmente. As células da glia do SNC tendem a selar e a cicatrizar a região danificada, e as células danificadas do SNC secretam fatores que inibem o novo crescimento axonal. Muitos cientistas estão estudando estes mecanismos de crescimento e inibição axonal na esperança de encontrar tratamentos que possam restaurar as funções de vítimas de danos na medula espinal e de doenças neurodegenerativas.

Os cientistas costumavam acreditar que, quando um neurônio morria, ele nunca poderia ser substituído. A descoberta das células-tronco neurais mudou essa visão. Durante o desenvolvimento inicial, uma camada de células indiferenciadas, chamada de *neuroepitélio*, reveste o lúmen do tubo neural, uma estrutura que, posteriormente, formará o encéfalo e a medula espinal. À medida que o desenvolvimento continua, algumas células migram para fora do neuroepitélio e se diferenciam em neurônios. Entretanto, algumas células-tronco neurais permanecem não especializadas, aguardando até que sejam recrutadas para reparar células lesionadas. As células-tronco neurais se demonstram mais concentradas em áreas específicas do encéfalo (hipocampo e paredes dos ventrículos laterais).

Quando as células-tronco neurais recebem os sinais corretos, elas transformam-se em neurônios e em células da glia. Os cientistas estão trabalhando intensamente para aprender como controlar essa transformação, na esperança de que o transplante de células-tronco possa reverter a perda de função associada a doenças neurodegenerativas.

SINALIZAÇÃO ELÉTRICA NOS NEURÔNIOS

As células nervosas e musculares são descritas como *tecidos excitáveis* devido à sua habilidade de propagar sinais elétricos rápidos como resposta a um estímulo. Agora, sabemos que muitos outros tipos de células geram sinais elétricos para iniciar processos celulares (ver secreção da insulina, p. 159), mas a habilidade das células musculares e neurônios de enviar um sinal elétrico constante por uma longa distância é característico da sinalização elétrica nesses tecidos.

A equação de Nernst calcula o potencial de membrana para um único íon

Lembre-se que todas as células vivas possuem uma diferença de potencial de membrana de repouso (V_m) (p. 154) que representa a separação de cargas elétricas através da membrana celular. Dois fatores influenciam o potencial de membrana:

1. *A distribuição desigual de íons através da membrana celular.* Em geral, o sódio (Na^+), o cloreto (Cl^-) e o cálcio (Ca^{2+}) estão mais concentrados no líquido extracelular do que no citosol. O potássio (K^+) é mais concentrado no citosol do que no líquido extracelular.
2. *Diferenças de permeabilidade de membrana para esses íons.* A membrana celular em repouso é muito mais permeável ao K^+ do que ao Na^+ ou ao Ca^{2+} . Isso torna o K^+ o íon que mais contribui para a manutenção do potencial de membrana em repouso.

A equação de Nernst descreve o potencial de membrana resultante, se a membrana for permeável a apenas um íon (p. 156). Para o gradiente de concentração de qualquer íon, esse potencial de membrana é chamado de *potencial de equilíbrio* do íon (E_{ion}):

$$E_{\text{ion}} (\text{em mV}) = \frac{61}{z} \log \frac{[\text{íon}]_{\text{fora}}}{[\text{íon}]_{\text{dentro}}}$$

em que:

61 é $2,303 RT/F$ a 37°C

z é a carga elétrica no íon (+ 1 para K^+), e

$[\text{íon}]_{\text{fora}}$ e $[\text{íon}]_{\text{dentro}}$ são as concentrações dos íons fora e dentro da célula.

(R é a constante ideal do gás, T é a temperatura absoluta e F é a constante de Faraday. Para informação adicional sobre esses valores, ver Apêndice B.)

Quando utilizamos as concentrações estimadas de K^+ , tanto intracelular quanto extracelularmente na equação de Nernst, a equação prevê um potencial de equilíbrio para o potássio (TAB. 8.2), ou E_K de -90 mV. Entretanto, o valor médio do potencial de membrana em repouso dos neurônios é de -70 mV

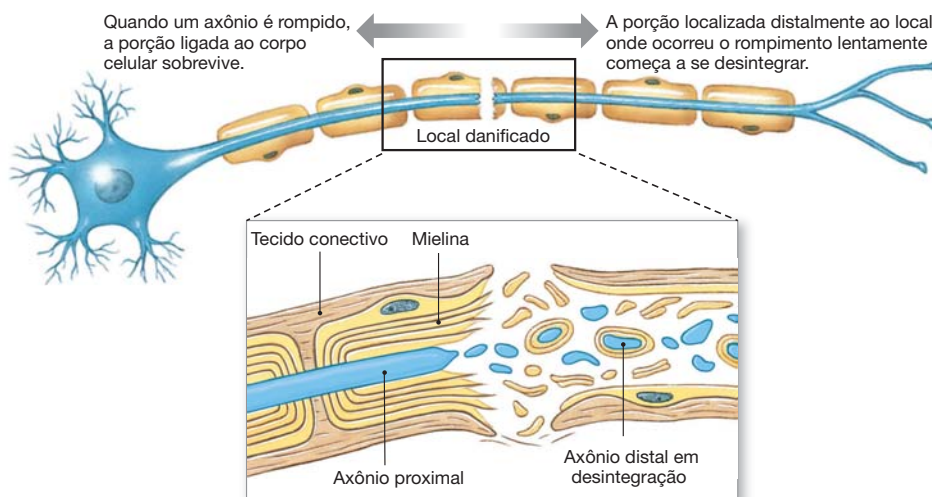


FIGURA 8.6 Lesões dos neurônios. Sob algumas circunstâncias, o coto proximal pode voltar a crescer através da bainha existente de células de Schwann e reformar a sinapse com seu alvo adequado.

(dentro da célula, em relação ao lado externo), sendo mais positivo do que o previsto pelo potencial de equilíbrio do potássio. Isso significa que outros íons devem estar contribuindo para o potencial de membrana. Os neurônios em repouso são levemente permeáveis ao Na^+ , e o vazamento de íons positivos de Na^+ torna o potencial de repouso um pouco mais positivo, em relação ao o que aconteceria caso a célula fosse permeável apenas ao K^+ .

REVISANDO CONCEITOS

- Utilizando os valores da Tabela 8.2, use a equação de Nernst para calcular o potencial de equilíbrio para o Ca^{2+} . Expresse as concentrações como poderes de 10 e use o seu conhecimento sobre logaritmos (p. A-38) para tentar realizar os cálculos sem o uso de uma calculadora.

A equação de GHK calcula o potencial de membrana utilizando vários íons

Em sistemas vivos, vários íons diferentes contribuem para o potencial de membrana da célula. A equação de **Goldman-Hodgkin-Katz (GHK)** calcula que o potencial de membrana é resultante da contribuição de todos os íons que podem atravessar a membrana. A equação de GHK inclui os valores de permeabilidade da membrana, uma vez que a permeabilidade de um íon influencia a sua contribuição para o potencial de membrana. Se a

membrana não é permeável a um íon em particular, esse íon não afeta o potencial de membrana.

Nas células de mamíferos, presumimos que Na^+ , K^+ e Cl^- são os três íons que influenciam o potencial de membrana das células em repouso. A contribuição de cada íon para o potencial de membrana é proporcional à sua habilidade de cruzar a membrana. A equação GHK para células que são permeáveis a Na^+ , K^+ e Cl^- é:

$$V_m = 61 \log \frac{P_K [\text{K}^+]_{\text{fora}} + P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_{\text{fora}} + P_{\text{Cl}} [\text{Cl}^-]_{\text{dentro}}}{P_K [\text{K}^+]_{\text{dentro}} + P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_{\text{dentro}} + P_{\text{Cl}} [\text{Cl}^-]_{\text{fora}}}$$

em que:

V_m é o potencial de membrana em repouso em mV a 37°C

61 é $2,303 RT/F$ a 37°C

P é a permeabilidade relativa da membrana ao íon subscrito, e

$[\text{íon}]_{\text{fora}}$ e $[\text{íon}]_{\text{dentro}}$ são as concentrações dos íons fora e dentro da célula.

Apesar de essa equação parecer bastante intimidadora, ela pode ser simplificada em palavras para dizer que: o potencial de membrana em repouso (V_m) é determinado pela contribuição combinada do (gradiente de concentração $\times$ permeabilidade da membrana) para cada íon.

TABELA 8.2 Concentração iônica e potenciais de equilíbrio			
Íon	Líquido extracelular (mM)	Líquido intracelular (mM)	E_{ion} a 37°C
K^+	5 mM (normal: 3,5-5)	150 mM	- 90 mV
Na^+	145 mM (normal: 135-145)	15 mM	+ 60 mV
Cl^-	108 mM (normal: 100-108)	10 mM (normal: 5-15)	- 63 mV
Ca^{2+}	1 mM	0,0001 mM	Ver Revisando conceitos, questão 7

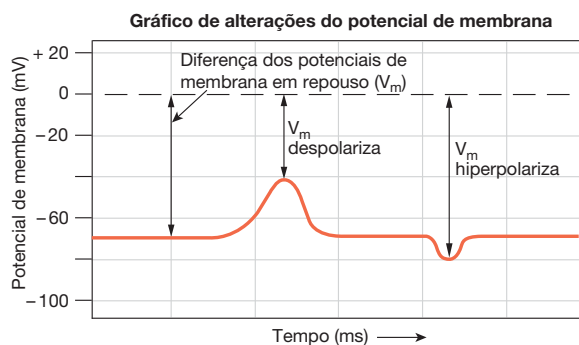
Se a membrana não é permeável a um íon, o valor de permeabilidade daquele íon é zero, e o íon sai da equação. Por exemplo, células em repouso normalmente não são permeáveis ao Ca^{2+} e, portanto, o cálcio não faz parte da equação GHK.

A equação prevê que o potencial de membrana em repouso é baseado em determinadas concentrações iônicas e permeabilidades de membrana. Observe que, se as permeabilidades para o Na^+ e o Cl^- forem 0, a equação reverte novamente à equação de Nernst para o K^+ . A equação de GHK explica como a leve permeabilidade da célula ao sódio torna o potencial de membrana em repouso mais positivo do que o E_K determinado com a equação de Nernst. A equação de GHK também pode ser usada para prever o que acontece com o potencial de membrana quando as concentrações dos íons ou a permeabilidade da membrana mudam.

O movimento dos íons gera sinais elétricos

O potencial de membrana em repouso das células vivas é determinado primeiramente pelo gradiente de concentração do K^+ e a permeabilidade em repouso da célula ao K^+ , Na^+ e Cl^- . Uma mudança tanto no gradiente de concentração de K^+ como na permeabilidade iônica altera o potencial de membrana. Se você sabe os valores numéricos para as concentrações e permeabilidades iônicas, pode utilizar a equação de GHK para calcular o novo potencial de membrana.

Na medicina, você normalmente não terá os valores numéricos, contudo, é importante conseguir pensar conceitualmente sobre a relação entre as concentrações e permeabilidades iônicas e o potencial de membrana. Por exemplo, em repouso, a membrana celular de um neurônio é levemente permeável ao Na^+ . Se a membrana aumentar subitamente a sua permeabilidade ao Na^+ , o sódio entra na célula, a favor do seu gradiente eletroquímico (p. 156). A adição do Na^+ positivamente carregado ao líquido intracelular *despolariza* a membrana celular e gera um sinal elétrico.



O movimento de íons através da membrana também pode *hiperpolarizar* a célula. Se a membrana celular subitamente se torna mais permeável ao K^+ , sua carga positiva é perdida de dentro da célula e esta se torna mais negativa (hiperpolariza). Uma célula também pode hiperpolarizar, se íons carregados negativamente, como o Cl^- , entrarem na célula a partir do líquido extracelular.

REVISANDO CONCEITOS

8. Uma célula com potencial de membrana em repouso de -70 mV seria despolarizada ou hiperpolarizada nos seguintes casos? (Você deve considerar tanto o gradiente de concentração quanto o gradiente elétrico do íon para determinar o movimento resultante do íon.)
 - (a) A célula fica mais permeável ao Ca^{2+} .
 - (b) A célula fica menos permeável ao K^+ .
9. A membrana celular despolarizaria ou hiperpolarizaria se uma pequena quantidade de Na^+ vazasse para dentro da célula?

É importante saber que uma mudança no potencial de membrana de -70 mV para um valor positivo, como $+30$ mV, *não significa que os gradientes de concentração dos íons se invertem*. Uma mudança significativa no potencial de membrana ocorre com o movimento de pouquíssimos íons. Por exemplo, para mudar o potencial de membrana em 100 mV, apenas 1 de cada 100 mil íons K^+ precisam entrar ou sair da célula. Essa é uma fração muito pequena do número total de K^+ presente na célula, que a concentração intracelular de potássio permanece essencialmente inalterada mesmo com a alteração do potencial de membrana em 100 mV.

Para conseguir avaliar como uma mudança tão pequena pode ter um efeito tão grande, imagine um grão de areia entrando no seu olho. Existem milhares de grãos de areia na praia, então a perda de um grão não é significativa, assim como a movimentação de um único K^+ através da membrana não altera significativamente a concentração de potássio. Entretanto, o sinal elétrico criado pelo movimento de poucos íons K^+ através da membrana tem um efeito significativo no potencial de membrana da célula, assim como um único grão de areia em seu olho causa um desconforto significativo.

Canais com portão controlam a permeabilidade iônica do neurônio

Como uma célula muda a sua permeabilidade iônica? A maneira mais simples é abrir ou fechar canais existentes na membrana. Os neurônios contêm uma grande variedade de canais iônicos com portão que alternam entre os estados aberto e fechado, dependendo das condições intracelulares e extracelulares (p. 139). Um método mais lento de mudar a permeabilidade da membrana é inserir novos canais na membrana ou remover alguns canais existentes.

Os canais iônicos, em geral, são denominados de acordo com os principais íons que passam através deles. Existem quatro tipos principais de canais iônicos seletivos no neurônio: (1) canais de Na^+ , (2) canais de K^+ , (3) canais de Ca^{2+} e (4) canais de Cl^- . Outros canais são menos seletivos, como, por exemplo, os *canais catiônicos monovalentes* que permitem a passagem de Na^+ e K^+ .

A facilidade com que os íons fluem através um canal é denominada **condutância** do canal (G). A condutância de um canal varia com o estado de abertura deste e com a isoforma

da proteína do canal. Alguns canais iônicos, como os *canais de vazamento* de potássio, que são o maior determinante do potencial de membrana em repouso, permanecem a maior parte do tempo abertos. Outros canais têm portões que abrem ou fecham em resposta a um estímulo em particular. A grande maioria dos canais com portão é classificada dentro de uma destas três categorias (p. 139):

1. Os **canais iônicos controlados mecanicamente** são encontrados em neurônios sensoriais e se abrem em resposta a forças físicas, como pressão ou estiramento.
2. Os **canais iônicos dependentes de ligante** da maioria dos neurônios respondem a uma grande variedade de ligantes, como neurotransmissores e neuromoduladores extracelulares ou moléculas sinalizadoras intracelulares.
3. Os **canais iônicos dependentes de voltagem** respondem a mudanças no potencial de membrana da célula. Os canais de Na^+ e K^+ dependentes de voltagem possuem um importante papel na inicialização e na condução dos sinais elétricos ao longo do axônio.

Nem todos os canais dependentes de voltagem se comportam da mesma forma. A voltagem necessária para a abertura do canal varia de um tipo de canal para outro. Por exemplo, alguns canais que pensamos ser canais de vazamento são, na verdade, canais com portão dependentes de voltagem que permanecem abertos na faixa de voltagem do potencial de membrana em repouso.

A velocidade com que o portão de um canal abre e fecha também difere entre os diferentes tipos de canais. A abertura de canal que permite a passagem do fluxo de íons é chamada de *ativação* do canal. Por exemplo, os canais de Na^+ e K^+ presentes nos axônios são ambos ativados pela despolarização celular. O canal de Na^+ se abre rapidamente, mas os canais de K^+ são mais lentos. O resultado é um fluxo inicial de Na^+ pela membrana, posteriormente seguido pelo fluxo de K^+ .

Muitos canais que abrem em resposta à despolarização se fecham somente quando a célula repolariza. O portão da proteína canal tem uma carga elétrica que muda as posições do portão entre aberto e fechado quando o potencial de membrana é modificado. É como se fosse uma porta com mola: ela se abre quando você empurra e, então, se fecha quando você larga.

Alguns canais também são *inativados* espontaneamente. Mesmo que o estímulo ativador que os abriu continue, o canal “pausa” e fecha-se. Esse processo é similar a uma porta com um mecanismo abre e fecha cronometrado. A porta abre quando você pressiona o botão, e ela fecha após um certo período de tempo, se você ainda estiver parado na soleira da porta ou não. Um canal inativado retorna ao seu estado normal fechado rapidamente após a membrana repolarizar. Os mecanismos específicos de inativação do canal variam com os diferentes tipos de canal.

Cada tipo principal de canal tem vários subtipos com propriedades variadas, e a lista de subtipos torna-se mais longa a cada ano. Dentro de cada subtipo podem existir múltiplas isoformas que expressam diferentes *cinéticas* de abertura e fechamento, bem como diferentes proteínas associadas que modificam as propriedades do canal. Além disso, a atividade do canal pode ser modulada por fatores químicos que se ligam à proteína canal, como os grupamentos fosfato.

FOCO CLÍNICO



Canais mutantes

Os canais iônicos são proteínas e, como as outras proteínas, eles podem perder ou alterar a sua função se sua sequência de aminoácidos for alterada. As **canalopatias** são doenças hereditárias ocasionadas por mutações nas proteínas dos canais iônicos. A canalopatia mais comum é a fibrose cística, que resulta de defeitos na função de canais de cloreto (ver Solucionando o problema, Capítulo 5). Como os canais iônicos estão intimamente associados à atividade elétrica das células, muitas canalopatias se manifestam como disfunções nos tecidos excitáveis (nervo e músculo). Ao estudar canais iônicos defeituosos, os cientistas demonstraram que algumas doenças são, na verdade, famílias de doenças relacionadas com diferentes causas, mas sintomatologia similar. Por exemplo, a condição conhecida como *síndrome do Q-T Longo* (LQTS; nomeada por alterações no exame de eletrocardiograma), é um problema cardíaco caracterizado por batimentos cardíacos irregulares, desmaios e, às vezes, morte súbita. Os cientistas identificaram oito mutações gênicas diferentes em canais de K^+ , Na^+ ou Ca^{2+} que resultam em vários subtipos de LQTS. Outras canalopatias bem conhecidas incluem algumas formas de epilepsia e a hipertermia maligna.

O fluxo corrente obedece à lei de Ohm

Quando os canais iônicos se abrem, os íons podem mover-se para dentro ou para fora da célula. O fluxo de carga elétrica carregada por um íon é chamado de **corrente** de um íon, abreviada como I_{ion} . A direção do movimento iônico depende do gradiente *eletroquímico* do íon (combinação do elétrico com a concentração). Íons potássio, em geral, movem-se para fora da célula. O Na^+ , o Cl^- e o Ca^{2+} geralmente fluem para dentro da célula. O fluxo de íons através da membrana despolariza ou hiperpolariza a célula, gerando um sinal elétrico.

O fluxo corrente, seja através de uma membrana ou dentro de uma célula, obedece a uma regra, chamada de **lei de Ohm**. A lei de Ohm diz que o fluxo corrente (I) é diretamente proporcional à diferença do potencial elétrico (em volts, V) entre dois pontos e inversamente proporcional à resistência (R) do sistema ao fluxo corrente: $I = V \times 1/R$ ou $I = V/R$. Em outras palavras, conforme a resistência R aumenta, o fluxo corrente I diminui. (Você encontrará uma variação da lei de Ohm quando estudar o fluxo de fluidos nos sistemas circulatório e respiratório.)

A **resistência** em fluxos biológicos é a mesma resistência do dia a dia: uma força que se opõe ao fluxo. A eletricidade é uma forma de energia e, como todas as outras formas de energia, ela se dissipa conforme encontra resistência. Como uma analogia, imagine uma bola rolando pelo chão. Uma bola que rola em um piso liso de maneira encontra menos resistência do que uma bola rolando em um piso com carpete. Se você jogar a bola com a mesma quantidade de energia, aquela que encontrar menor resistência retém energia por mais tempo e percorre uma distância maior.

Na eletricidade biológica, a resistência ao fluxo corrente possui duas fontes: a resistência da membrana celular (R_m) e a resistên-

cia interna do citoplasma (R_i). A bicamada fosfolipídica da membrana celular geralmente é um ótimo isolante, e a membrana sem nenhum canal iônico aberto possui alta resistência e baixa condutância. Se os canais iônicos abrirem, íons (corrente) fluem através da membrana se houver um gradiente eletroquímico para eles. Portanto, a abertura dos canais iônicos reduz a resistência da membrana.

A resistência interna da maioria dos neurônios é determinada pela composição do citoplasma e pelo diâmetro da célula. A composição citoplasmática é relativamente constante. A resistência interna diminui conforme o diâmetro da célula aumenta. Juntamente, a resistência da membrana e a resistência interna determinam o quão longe a corrente fluirá através de uma célula, antes que a energia se dissipe e a corrente morra. A combinação dessas duas resistências é chamada de *constante de comprimento* para um determinado neurônio.

As alterações de voltagem ao longo da membrana podem ser classificadas em dois tipos básicos de sinais elétricos: potenciais graduados e potenciais de ação (TAB. 8.3). Os **potenciais graduados** são sinais de força variável que percorrem distâncias curtas e perdem força à medida que percorrem a célula. Eles são utilizados para a comunicação por distâncias curtas. Se um potencial graduado despolarizante é forte o suficiente quando atinge a região integradora de um neurônio, ele inicia um potencial de ação. Os **potenciais de ação** são grandes despolarizações muito breves que percorrem longas distâncias por um neurônio sem perder força. A sua função é a rápida sinalização por longas distâncias, como do seu dedo do pé até o seu cérebro.

Os potenciais graduados refletem a intensidade do estímulo

Os potenciais graduados nos neurônios são despolarizações ou hiperpolarizações que ocorrem nos dendritos e no corpo celular,

ou, menos frequentemente, perto dos terminais axonais. Essas mudanças no potencial de membrana são denominadas “graduas” devido ao fato de que seu tamanho, ou *amplitude*, é diretamente proporcional à força do estímulo. Um grande estímulo causa um grande potencial graduado, e um estímulo pequeno vai resultar em um potencial graduado fraco.

Nos neurônios do SNC e da divisão eferente, os potenciais graduados ocorrem quando sinais químicos de outros neurônios abrem canais iônicos dependentes de ligante, permitindo que os íons entrem ou saiam do neurônio. Estímulos mecânicos (como estiramento) ou estímulos químicos ocasionam a abertura de canais iônicos em alguns neurônios sensoriais. Os potenciais graduados também podem ocorrer quando um canal aberto se fecha, diminuindo o movimento de íons através da membrana celular. Por exemplo, se os canais de vazamento de K^+ se fecharem, menos potássio sai da célula. A retenção de K^+ despolariza a célula.

REVISANDO CONCEITOS

10. Relacione o movimento de cada íon com o tipo de potencial graduado que ele cria.
- | | |
|---------------------|---------------------|
| (a) Na^+ entra | 1. despolarização |
| (b) Cl^- entra | 2. hiperpolarização |
| (c) K^+ sai | |
| (d) Ca^{2+} entra | |

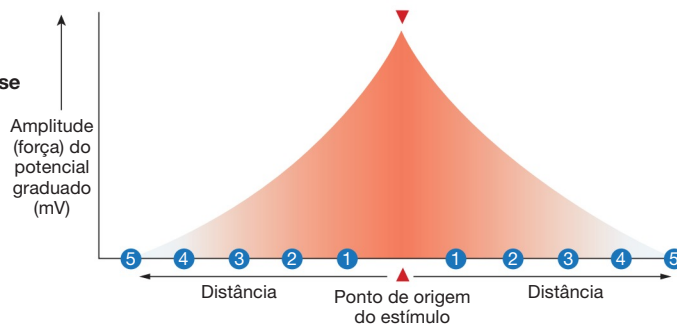
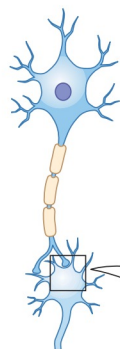
A FIGURA 8.7a mostra um potencial graduado que inicia quando um estímulo resulta na abertura de canais de cátions monovalentes, presentes no corpo celular de um neurônio. Os íons sódio movem-se para dentro do neurônio, introduzindo energia elétrica. A carga positiva levada para dentro pelo Na^+ se espalha como uma onda de despolarização através do citoplasma, do mesmo modo que uma pedra jogada na água cria ondas que se espalham a partir do seu ponto de entrada. A onda de despo-

TABELA 8.3 Comparação entre os potenciais graduados e os potenciais de ação

	Potencial graduado	Potencial de ação
Tipo de sinal	Sinal de entrada	Sinal de condução regenerativo
Onde ocorre?	Geralmente nos dendritos e no corpo celular	Zona de gatilho no axônio
Tipos de canais iônicos envolvidos	Canais controlados mecanicamente, dependentes de ligante ou de voltagem	Canais dependentes de voltagem
Íons envolvidos	Em geral, Na^+ , K^+ , Ca^{2+}	Na^+ e K^+
Tipo de sinal	Despolarizante (p. ex., Na^+) ou hiperpolarizante (p. ex., Cl^-)	Despolarizante
Força do sinal	Depende do estímulo inicial; pode ser somado	Fenômeno tudo ou nada; não pode ser somado
O que inicia o sinal?	Entrada de íons através de canais dependentes	Potenciais graduados supralimiares na zona de gatilho abrem os canais iônicos
Características únicas	Não há nível mínimo necessário para iniciar	Estímulo acima do limiar é necessário para iniciar
	Dois sinais que chegam ao mesmo tempo vão se somar	Período refratário: dois sinais que chegam quase ao mesmo tempo não podem se somar
	A intensidade do estímulo inicial é indicada pela frequência de uma série de potenciais de ação	

Potencial graduado

(a) Potenciais graduados perdem força ao se distanciarem do ponto de origem.



Neurônio pós-sináptico

Estímulo

Terminal axonal

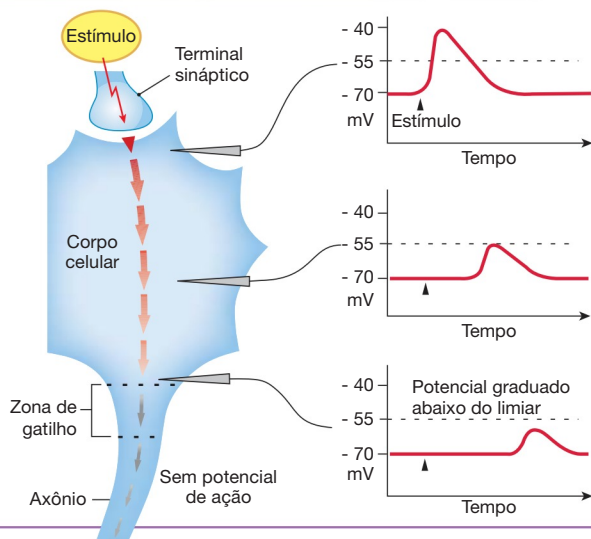
Na⁺

Q QUESTÃO DA FIGURA

Em qual porção do neurônio o potencial graduado será mais forte, (A) ou (B)? No gráfico acima, marque e nomeie a localização aproximada de (A) e (B).

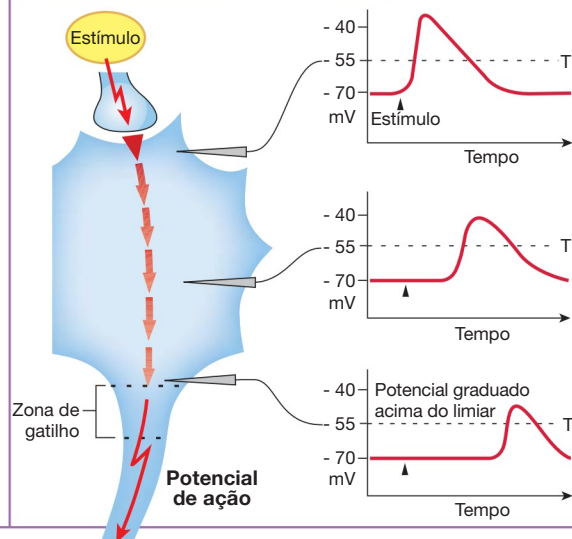
(b) Potencial graduado sublimiar

Um potencial graduado começa acima do limiar (T) no seu ponto de iniciação, mas diminui sua força enquanto percorre o corpo celular. Na zona de gatilho, ele está abaixo do limiar e, portanto, não inicia um potencial de ação.



(c) Potencial graduado supralimiar

Um estímulo mais forte no mesmo ponto do corpo celular gera um potencial graduado que ainda está acima do limiar no momento em que ele chega à zona de gatilho, resultando em um potencial de ação.



larização que se move através da célula é chamada de **fluxo de corrente local**. Por convenção, o fluxo nos sistemas biológicos é o movimento líquido de cargas elétricas *positivas*.

A força da despolarização inicial em um potencial graduado é determinada pela quantidade de carga que entra na célula, assim como o tamanho das ondas causadas pela pedra jogada na água é determinado pelo tamanho da pedra. Se mais canais de Na^+ abrirem, mais Na^+ entra, e o potencial graduado possui uma maior amplitude inicial. Quanto maior a amplitude inicial, mais longe o potencial graduado pode se espalhar através do neurônio antes de se extinguir.

Por que os potenciais graduados perdem força à medida que se movem através do citoplasma? Dois fatores são importantes:

1. **Vazamento de corrente.** A membrana do corpo celular do neurônio possui canais de vazamento abertos que permitem que cargas positivas saiam para o líquido extracelular. Alguns íons positivos vazam através da membrana para fora da célula enquanto a onda de despolarização atravessa o citoplasma, reduzindo a força do sinal que está se movendo pela célula.
2. **Resistência citoplasmática.** O próprio citoplasma gera resistência ao fluxo de eletricidade, assim como a água causa a resistência que diminui as ondas geradas a partir da pedra. A combinação do vazamento de corrente e da resistência citoplasmática indica que a força do sinal dentro da célula diminui com a distância.

Os potenciais graduados que são fortes o suficiente finalmente atingem a região do neurônio conhecida como **zona de gatilho**. Nos neurônios eferentes e interneurônios, a zona de gatilho é o *cone de implantação* e a porção inicial do axônio, uma região chamada de **segmento inicial**. Nos neurônios sensoriais, a zona de gatilho localiza-se imediatamente adjacente ao receptor, onde os dendritos encontram o axônio (ver Fig. 8.2).

REVISANDO CONCEITOS

11. Identifique as zonas de gatilho dos neurônios ilustrados na Figura 8.2, se possível.

A zona de gatilho é o centro integrador do neurônio, e a sua membrana possui uma alta concentração de canais de Na^+ dependentes de voltagem. Se os potenciais graduados que chegam à zona de gatilho despolarizarem a membrana até o limiar, os canais de Na^+ dependentes de voltagem abrem-se, e o potencial de ação é iniciado. Se a despolarização não atinge o limiar, o potencial graduado simplesmente desaparece à medida que se move pelo axônio.

Como a despolarização torna mais provável que o neurônio dispare um potencial de ação, os potenciais graduados despolarizantes são considerados *excitatórios*. Um potencial graduado hiperpolarizante move o potencial de membrana para mais longe do valor limiar, tornando menos provável que o neurônio dispare um potencial de ação. Como resultado, potenciais graduados hiperpolarizantes são considerados *inibidores*.

A Figura 8.7b mostra um neurônio com três eletrodos de registro colocados em intervalos ao longo do corpo celular e na zona de gatilho. Um único estímulo dispara um potencial graduado *sublimiar*, que é abaixo do limiar, quando chega à zona de gatilho. Apesar de a célula ser despolarizada até -40 mV no lugar onde o potencial graduado inicia, a corrente diminui à me-

da que percorre o corpo celular. Como resultado, o potencial graduado está abaixo do limiar quando atinge a zona de gatilho. (Para um neurônio típico de mamíferos, o limiar é de cerca de -55 mV.) O estímulo não é forte o suficiente para despolarizar a célula até o limiar na zona de gatilho, e o potencial graduado desaparece sem desencadear um potencial de ação.

A Figura 8.7c representa um potencial graduado *supralimiar*, que é suficientemente forte para ocasionar um potencial de ação. Um estímulo inicial mais forte no corpo celular do neurônio resulta em uma despolarização mais intensa e no aumento do fluxo corrente. Apesar desse potencial graduado também perder força ao longo do trajeto pelo neurônio, a sua força inicial maior garante que ele chegue à zona de gatilho com um valor acima do limiar. Nesse exemplo, o potencial graduado dispara um potencial de ação. A habilidade de um neurônio de responder ao estímulo e disparar um potencial de ação é chamada de **excitabilidade** celular.

Os potenciais de ação percorrem longas distâncias

Os potenciais de ação, também conhecidos como *picos*, são sinais elétricos que possuem força uniforme e atravessam da zona de gatilho de um neurônio até a porção final do seu axônio. Nos potenciais de ação, os canais iônicos dependentes de voltagem presentes na membrana axonal se abrem sucessivamente enquanto a corrente elétrica viaja pelo axônio. Como consequência, a entrada adicional de Na^+ na célula reforça a despolarização, e é por isso que, diferentemente do potencial graduado, o potencial de ação não perde força ao se distanciar do seu ponto de origem. Pelo contrário, o potencial de ação no final do axônio é idêntico ao potencial de ação iniciado na zona de gatilho: uma despolarização com uma amplitude de aproximadamente 100 mV. O movimento em alta velocidade de um potencial de ação ao longo do axônio é chamado de **condução** do potencial de ação.

Os potenciais de ação são, muitas vezes, chamados de fenômenos **tudo ou nada**, pois ou ocorrem como despolarização máxima (se o estímulo atinge o limiar) ou não ocorrem (se o estímulo está abaixo do limiar). A força do potencial graduado que inicia um potencial de ação não influencia a amplitude do potencial de ação.

Quando falamos em potenciais de ação, é importante compreender que não se trata de um único potencial de ação que se move ao longo da célula. O potencial de ação que ocorre na zona de gatilho é similar ao movimento do primeiro dominó de vários dominós alinhados em sequência (**FIG. 8.8a**). Quando o primeiro cai, ele atinge o próximo, passando a sua energia cinética. Quando o segundo cai, este passa a sua energia para o terceiro dominó, e assim por diante. Se você tirasse uma foto da fila de dominós em queda, você veria que quando o primeiro dominó está caído, o segundo está quase deitado, o terceiro está no meio da queda, e assim por diante, até chegar ao dominó que acabou de ser atingido e está começando a cair.

Em um potencial de ação, uma onda de energia elétrica se move ao longo do axônio. Em vez de perder força com o aumento da distância, os potenciais de ação são reabastecidos ao longo do caminho, de modo que eles consigam manter uma amplitude constante. Conforme o potencial de ação passa de uma parte do axônio para a próxima, o estado energético da membrana é refletido no potencial de membrana de cada região. Se nós inserísse-

(a) A condução de um potencial de ação ao longo do axônio é similar à energia que passa através da série de dominós que estão caindo. Nesta imagem, cada dominó está caindo em diferentes etapas. No axônio, cada seção da membrana está em diferentes fases do potencial de ação.



(b) Uma onda de corrente elétrica passa pelo axônio.

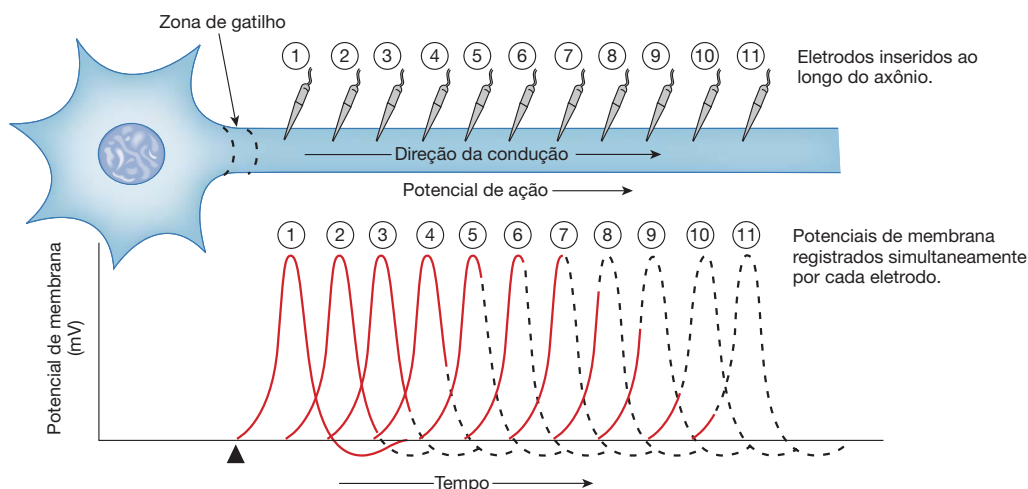


FIGURA 8.8 Condução de um potencial de ação. Registros simultâneos mostram que cada segmento do axônio está em uma fase diferente do potencial de ação.

mos uma série de eletrodos de registro ao longo do comprimento do axônio e iniciássemos um potencial de ação na zona de gatilho, observaríamos uma série de potenciais de ação sobrepostos, cada um em uma parte diferente da onda, assim como os dominós que estão congelados em posições diferentes (Fig. 8.8b).

REVISANDO CONCEITOS

12. Qual é a diferença entre condutância e condução nos neurônios?

O Na^+ e o K^+ movem-se através da membrana durante os potenciais de ação

O que está acontecendo na membrana axonal quando um potencial de ação ocorre? Como você pode observar na Figura 8.8b, um estímulo supralimiar (acima do limiar) na zona de gatilho inicia o potencial de ação. A condução do impulso elétrico ao longo do axônio requer apenas alguns tipos de canais iônicos: canais Na^+ dependentes de voltagem e canais de K^+ dependentes de voltagem mais alguns canais de vazamento que auxiliam na manutenção do potencial de repouso da membrana. A próxima explicação sobre a geração de um potencial de ação é baseada nas características de um neurônio não mielinizado do SNP. Em 1963, A. L. Hodgkin e A. F. Huxley receberam um Prêmio Nobel pela descrição desse mecanismo simples, mas elegante.

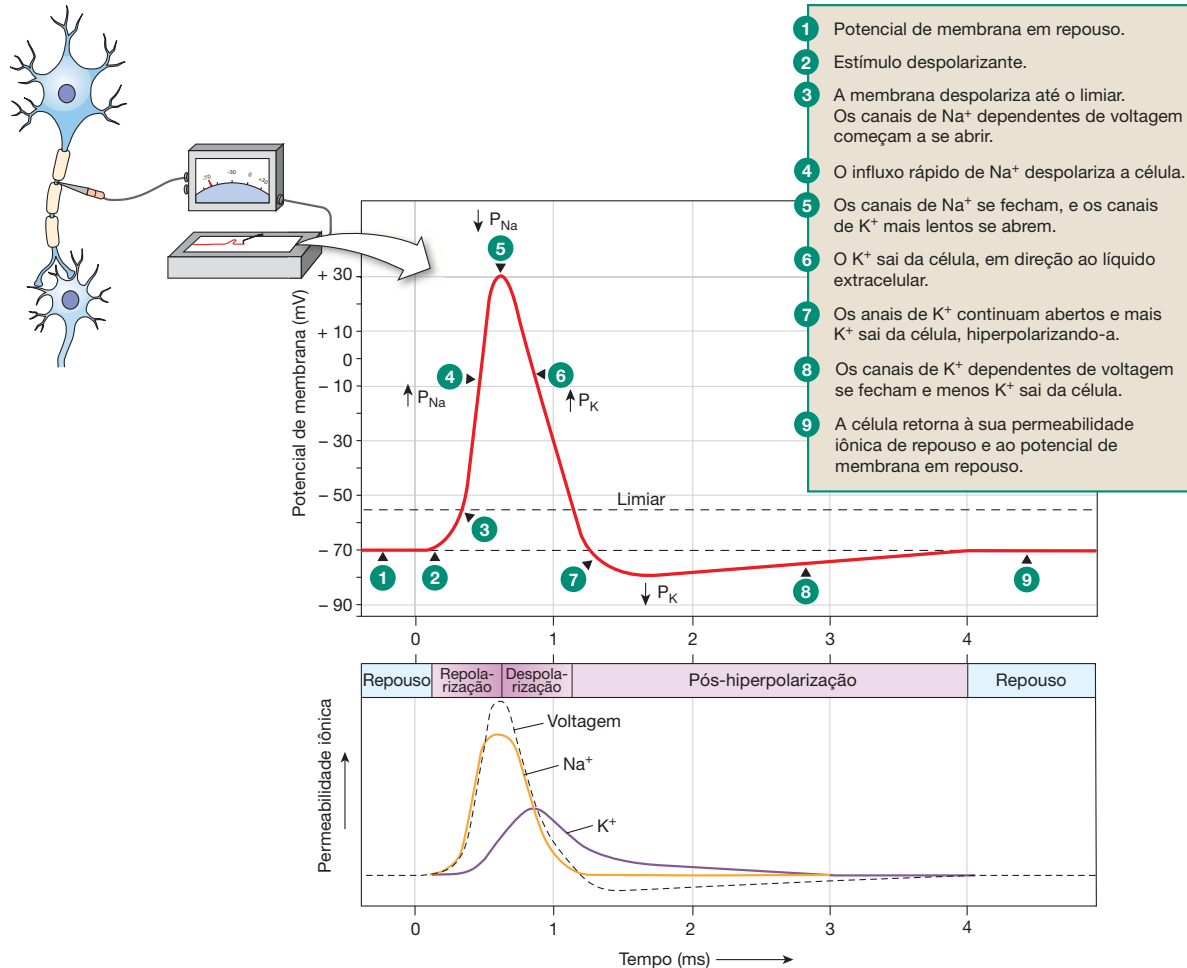
Os potenciais de ação iniciam quando os canais iônicos dependentes de voltagem se abrem, alterando a permeabilidade da membrana (P) para Na^+ (P_{Na}) e K^+ (P_{K}). A **FIGURA 8.9** mostra as mudanças na voltagem e na permeabilidade iônica que ocorrem em um segmento da membrana durante um potencial de ação. Antes e depois do potencial de ação, em 1 e 2, o neurônio está no potencial de membrana em repouso de -70 mV. O potencial de ação propriamente dito pode ser dividido em três fases: ascendente, descendente e pós-hiperpolarização.

Fase ascendente do potencial de ação A fase ascendente ocorre devido a um aumento súbito e temporário da permeabilidade da célula para Na^+ . Um potencial de ação inicia quando um potencial graduado que atinge a zona de gatilho despolariza a membrana até o limiar (-55 mV) 3. Conforme a célula despolariza, canais de Na^+ dependentes de voltagem abrem-se, tornando a membrana muito mais permeável ao sódio. Então, Na^+ flui para dentro da célula, a favor do seu gradiente de concentração e atraído pelo potencial de membrana negativo dentro da célula.

O aumento de cargas positivas no líquido intracelular despolariza ainda mais a célula (representado no gráfico pelo aumento abrupto da fase ascendente 4). No terço superior da fase ascendente, o interior da célula tornou-se mais positivo do que o exterior, e o potencial de membrana reverteu a sua polaridade. Essa reversão é representada no gráfico pelo *overshoot* (ultrapassagem), a porção do potencial de ação acima de 0 mV.

O potencial de ação

Alterações na permeabilidade iônica (P_{ion}) ao longo do axônio geram um fluxo iônico e ocasionam mudanças na voltagem.



Assim que o potencial de membrana da célula fica positivo, a força elétrica direcionando o Na^+ para dentro da célula desaparece. Entretanto, o gradiente de concentração do Na^+ se mantém, e o sódio continua se movendo para dentro da célula. Enquanto a permeabilidade ao Na^+ continuar alta, o potencial de membrana desloca-se na direção do *potencial de equilíbrio* do sódio (E_{Na}) de +60 mV. (Lembre-se que o E_{Na} é o potencial de membrana no qual o movimento de Na^+ para dentro da célula a favor do seu gradiente de concentração é contraposto pelo potencial de membrana positivo (p. 155)). O potencial de ação atinge seu pico em +30 mV quando os canais de Na^+ presentes no axônio se fecham e os canais de potássio se abrem (5).

Fase descendente do potencial de ação A fase descendente corresponde ao aumento da permeabilidade ao K^+ . Canais de K^+ dependentes de voltagem, semelhantes aos canais de Na^+ , abrem-se em resposta à despolarização. Contudo, os canais de K^+ abrem-se muito mais lentamente, e o pico da permeabilidade ocorre mais tarde do que o do sódio (Fig. 8.9, gráfico inferior). No mo-

mento em que os canais de K^+ finalmente se abrem, o potencial de membrana da célula já alcançou +30 mV, devido ao influxo de sódio através de canais de Na^+ que se abrem muito mais rapidamente.

Quando os canais de Na^+ se fecham durante o pico do potencial de ação, os canais de K^+ recém se abriram, tornando a membrana altamente permeável ao potássio. Em um potencial de membrana positivo, os gradientes de concentração e elétrico do K^+ favorecem a saída do potássio da célula. À medida que o K^+ se move para fora da célula, o potencial de membrana rapidamente se torna mais negativo, gerando a fase descendente do potencial de ação (6) e levando a célula em direção ao seu potencial de repouso.

Quando o potencial de membrana atinge -70 mV, a permeabilidade ao K^+ ainda não retornou ao seu estado de repouso. O potássio continua saindo da célula tanto pelos canais de K^+ dependentes de voltagem quanto pelos canais de vazamento de potássio, e a membrana fica hiperpolarizada, aproximando-se do E_{K} de -90 mV. Essa pós-hiperpolarização (7) também é chamada de *undershoot* (subpassagem).

Por fim, os canais de K^+ controlados por voltagem lentos se fecham, e uma parte do vazamento de potássio para fora da célula cessa (8). A retenção de K^+ e o vazamento de Na^+ para dentro do axônio faz o potencial de membrana retornar aos -70 mV (9), valor que reflete a permeabilidade da célula em repouso ao K^+ , Cl^- e Na^+ .

Em resumo, o potencial de ação é uma alteração no potencial de membrana que ocorre quando canais iônicos dependentes de voltagem se abrem, inicialmente aumentando a permeabilidade da célula ao Na^+ (que entra) e posteriormente ao K^+ (que sai). O *influxo* (movimento para dentro da célula) de Na^+ despolariza a célula. Essa despolarização é seguida pelo *efluxo* (movimento para fora da célula) de K^+ , que restabelece o potencial de membrana de repouso da célula.

Um potencial de ação não altera os gradientes de concentração iônica

Como você já aprendeu, um potencial de ação resulta do movimento de íons através da membrana de um neurônio. Inicialmente, o Na^+ move-se para dentro da célula e, então, o K^+ sai. Entretanto, é importante entender que poucos íons se movem através da membrana em um único potencial de ação, logo, as *concentrações relativas de Na^+ e K^+ dentro e fora da célula continuam essencialmente inalteradas*. Por exemplo, apenas 1 em cada 100 mil íons K^+ precisa sair da célula para trocar o potencial de membrana de $+30$ para -70 mV , equivalente à fase descendente do potencial de ação. O pequeno número de íons que atravessa a membrana durante um potencial de ação não interrompe os gradientes de concentração do Na^+ e do K^+ .

Em geral, os íons que se movem para dentro ou para fora da célula durante os potenciais de ação são rapidamente transportados para seus compartimentos originais pela Na^+-K^+ ATPase (também conhecida como bomba Na^+-K^+). A bomba utiliza a energia proveniente do ATP para trocar o Na^+ que entra na célula pelo K^+ que vazou para fora (p. 143). *Entretanto, esta troca não precisa ocorrer antes que o próximo potencial de ação dispare, uma vez que o gradiente de concentração iônica não foi significativamente alterado por um potencial de ação!* Um neurônio sem uma bomba Na^+-K^+ funcional poderia disparar mil ou mais potenciais de ação antes que ocorresse uma alteração significativa nos gradientes iônicos.

Os canais de Na^+ no axônio possuem dois portões

Uma questão que intrigou os cientistas durante muitos anos era como os canais de Na^+ dependentes de voltagem conseguiam se fechar durante o pico do potencial de ação, quando a célula estava despolarizada. Por que esses canais deveriam se *fechar* quando a despolarização era o estímulo para a *abertura* dos canais de Na^+ ? Após muitos anos de estudo, eles encontraram a resposta. Esses canais de Na^+ dependentes de voltagem possuem não apenas um, mas dois portões envolvidos na regulação do transporte de íons. Esses dois portões, conhecidos como **portões de ativação e inativação**, movem-se para a frente e para trás para abrir e fechar o canal de Na^+ .

Quando um neurônio está no seu potencial de membrana em repouso, o portão de ativação do canal de Na^+ fecha-se

e nenhum íon Na^+ consegue atravessar pelo canal (FIG. 8.10a). O portão de inativação é formado por uma sequência de aminoácidos que se comporta como uma bola ligada a uma corrente ancorada na porção citoplasmática do canal, está aberto. Quando a membrana celular próxima ao canal despolariza, o portão de ativação abre-se (Fig. 8.10b). Isso abre o canal e permite que o Na^+ seja transportado para dentro da célula em favor do seu gradiente de concentração (Fig. 8.10c).

O aumento de mais cargas positivas despolariza o interior da célula ainda mais e inicia um *ciclo de retroalimentação positiva* (p.16) (FIG. 8.11). Mais canais de Na^+ se abrem, e mais sódio entra na célula, despolarizando-a mais. Enquanto a célula estiver despolarizada, os portões de ativação dos canais de Na^+ continuarão abertos.

O ciclo de retroalimentação positiva necessita de uma intervenção externa para ser finalizado. Nos axônios, os portões de inativação dos canais lentos de Na^+ são a intervenção externa que encerra a despolarização celular em ascensão. Tanto os portões de ativação quanto os de inativação se movem em resposta à despolarização, porém os portões de inativação retardam o seu movimento durante 0,5 ms. Durante o retardo, o canal de Na^+ está aberto, permitindo que o influxo de sódio gere a fase ascendente do potencial de ação. Quando os portões lentos de inativação finalmente se fecham, o influxo de Na^+ cessa, e o potencial de ação atinge o seu ápice (Fig. 8.10d).

Enquanto o neurônio repolariza durante o efluxo de K^+ , os portões dos canais de Na^+ retornam à sua conformação original, para que eles possam responder à próxima despolarização (Fig. 8.10e). A presença desse mecanismo com dois portões nos canais de Na^+ dependentes de voltagem dos axônios permite que os sinais elétricos sejam transportados apenas em uma direção, como você verá na próxima seção.

REVISANDO CONCEITOS

13. Se você colocar ouabaina, um inibidor da bomba Na^+/K^+ , em um neurônio e, então, estimulá-lo repetidamente, o que você espera que acontecerá aos potenciais de ação gerados nesse neurônio?
 - (a) Eles cessam imediatamente.
 - (b) Não ocorre nenhum efeito imediato, mas eles diminuem com a estimulação repetida e, eventualmente, desaparecem.
 - (c) Eles diminuem imediatamente, e então se estabilizam com uma menor amplitude.
 - (d) A ouabaina não possui nenhum efeito sobre os potenciais de ação.
14. Os inseticidas piretroides, derivados dos crisântemos, deixam os portões de inativação dos canais de Na^+ incapacitados, de modo que eles permaneçam abertos. Em neurônios intoxicados com piretrinas, o que acontece com o potencial de membrana? Justifique a sua resposta.
15. Quando portões dos canais de Na^+ estão retornando à sua conformação original, o portão de ativação está se abrindo ou se fechando? E o portão de inativação, está aberto ou fechado?

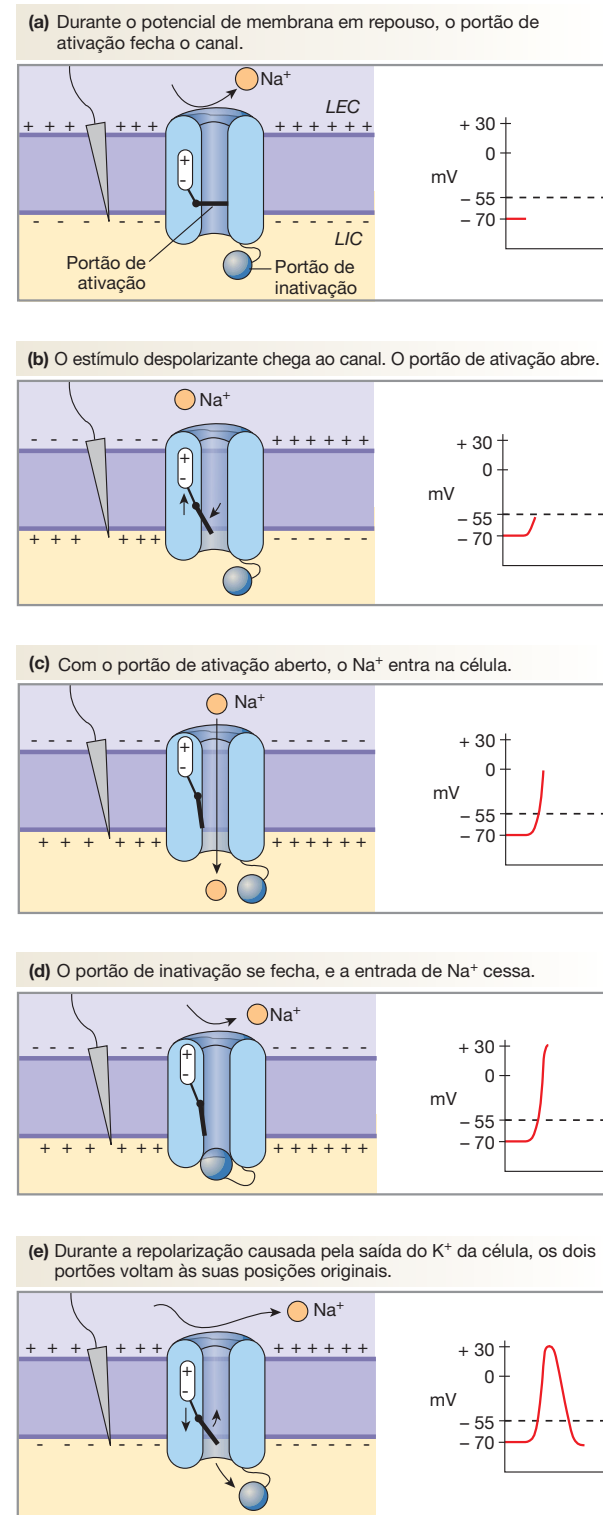


FIGURA 8.10 O canal de Na^+ dependente de voltagem. A característica distinta desse canal é a presença de dois portões: um portão de ativação que se abre rapidamente, e um portão de inativação que demora a se fechar.

Os potenciais de ação não são disparados durante o período refratário absoluto

A presença de dois portões nos canais de Na^+ possui um importante papel no fenômeno conhecido como **período refratário**. O adjetivo *refratário* provém de uma palavra em Latim que significa “teimoso”. A inflexibilidade do neurônio refere-se ao fato de que, uma vez que um potencial de ação tenha iniciado, um segundo potencial de ação não pode ser disparado durante cerca de -2 ms, independentemente da intensidade do estímulo. Esse retardo, denominado **período refratário absoluto**, representa o tempo necessário para os portões do canal de Na^+ retornarem à sua posição de repouso (FIG. 8.12). Devido ao período refratário absoluto, um segundo potencial de ação não ocorrerá antes de o primeiro ter terminado. Como consequência, *os potenciais de ação não podem se sobrepor e não podem se propagar para trás*.

O **período refratário relativo** segue o período refratário absoluto. Durante o período refratário relativo, alguns dos portões dos canais de Na^+ já retornaram à sua posição original. Além disso, durante o período refratário absoluto, os canais de K^+ ainda estão abertos.

Os canais de Na^+ que ainda não retornaram completamente à posição de repouso podem ser reabertos por um potencial gradual mais intenso do que o normal. Em outras palavras, o valor do limiar temporariamente se moveu próximo a zero, o que requer uma despolarização mais forte para atingi-lo. Apesar de o Na^+ entrar através de canais de sódio recentemente reabertos, a despolarização decorrente do influxo de Na^+ é contrabalanceada pela perda de K^+ pelos canais de potássio que ainda estão ativados. Como resultado, qualquer potencial de ação disparado durante o período refratário relativo possuirá uma amplitude menor do que o normal.

O período refratário é uma característica-chave que distingue os potenciais de ação dos potenciais graduados. Se dois estímulos alcançam os dendritos de um neurônio em um curto espaço de tempo, os potenciais graduados sucessivos criados por esses estímulos podem ser somados. Se, entretanto, dois potenciais graduados supralimiares alcançarem a zona de gatilho durante o período refratário absoluto do potencial de ação, o segundo potencial graduado não tem efeito, uma vez que os canais de Na^+ estão inativados e não podem abrir de novo tão rapidamente.

Os períodos refratários limitam a velocidade com que os sinais podem ser transmitidos em um neurônio. O período refratário absoluto também garante o trajeto unidirecional de um potencial de ação do corpo celular para o terminal axonal, impedindo o potencial de ação de retornar.

Os potenciais de ação são conduzidos

Uma característica distinta dos potenciais de ação é que eles podem percorrer distâncias iguais ou maiores que um metro sem perder energia, um processo chamado de *condução*. O potencial de ação que atinge o final do neurônio é idêntico ao potencial de ação que iniciou na zona de gatilho. Para visualizar como isso ocorre, consideraremos a condução do potencial de ação a nível celular.

A despolarização de um segmento do axônio faz uma corrente elétrica positiva se espalhar pelo citoplasma, em todas as direções, via fluxo de corrente local (FIG. 8.13). Simultaneamente, do lado externo da membrana do axônio, a corrente flui de volta, em direção ao segmento despolarizado. O fluxo corrente local

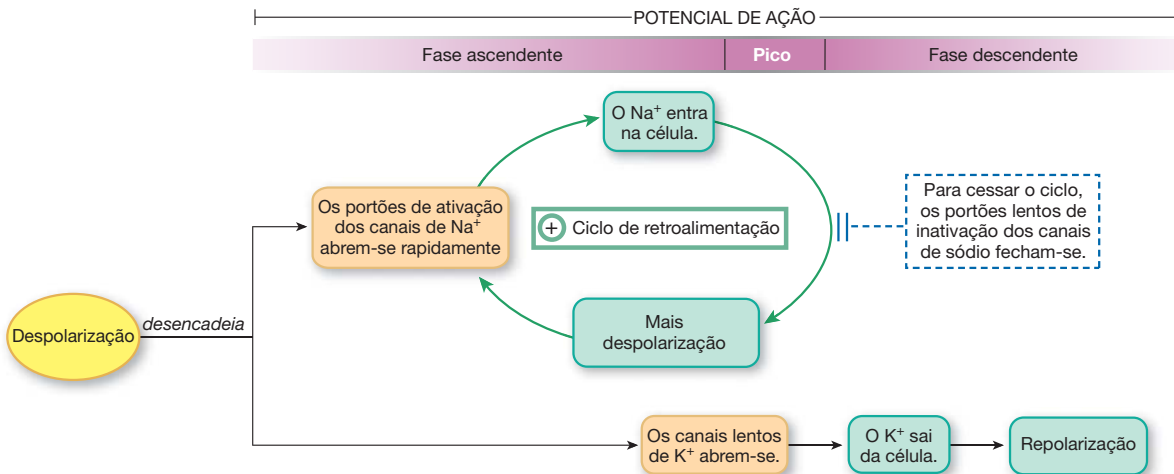


FIGURA 8.11 Retroalimentação positiva. A entrada de sódio durante um potencial de ação cria um ciclo de retroalimentação positiva. Esse ciclo positivo cessa quando os portões de inativação dos canais de Na⁺ se fecham.

no citoplasma reduz em distância, conforme a energia se dissipa. O fluxo corrente para a frente ao longo do axônio eventualmente morreria se não fosse pelos canais dependentes de voltagem.

O axônio possui um grande número de canais de Na⁺ dependentes de voltagem. Sempre que uma despolarização atinge esses canais, eles abrem-se, permitindo que mais sódio entre na célula e reforce a despolarização – o ciclo de retroalimentação positiva demonstrado na Figura 8.11. Veremos como isso funciona quando um potencial de ação começa na zona de gatilho do axônio.

Inicialmente, um potencial graduado acima do limar chega à zona de gatilho (FIG. 8.14 1). A despolarização abre os canais de Na⁺ dependentes de voltagem, o sódio entra no axônio e o segmento inicial do axônio despolariza 2. As cargas positivas provenientes da zona de gatilho despolarizada se espalham por um fluxo corrente local para porções adjacentes da membrana 3, repelidas pelos íons Na⁺ que entraram no citoplasma e atraídas pelas cargas negativas do potencial de membrana em repouso.

O fluxo corrente local em direção ao terminal axonal (à direita na Fig. 8.14) inicia a condução do potencial de ação. Quando a membrana localizada distalmente à zona de gatilho despolariza devido ao fluxo de corrente local, os seus canais de Na⁺ abrem-se, permitindo a entrada de sódio na célula 4. Isso inicia o ciclo de retroalimentação positiva: a despolarização abre os canais de sódio, Na⁺ entra na célula, ocasionando uma maior despolarização e abrindo mais canais de Na⁺ na membrana adjacente.

A entrada contínua de Na⁺ durante a abertura dos canais de sódio ao longo do axônio significa que a força do sinal não reduzirá enquanto o potencial de ação se propaga. (Em contrapartida com os potenciais graduados na Fig. 8.7, em que o Na⁺ entra apenas no local do estímulo, resultando em uma alteração no potencial de membrana que perde força ao distanciar-se do ponto de origem.)

Quando cada segmento do axônio atinge o pico do potencial de ação, os seus canais de Na⁺ são inativados. Durante a fase descendente do potencial de ação, os canais de K⁺ estão abertos, permitindo que o potássio deixe o citoplasma. Por fim, os canais de K⁺ fecham-se, e a membrana desse segmento axonal retorna ao seu potencial de repouso.

Apesar de a carga positiva de um segmento despolarizado da membrana poder voltar em direção à zona de gatilho 5, a despolarização nessa direção não tem efeito no axônio. A porção do axônio que recentemente finalizou um potencial de ação está no período refratário absoluto, com os seus canais de Na⁺ inativados. Por essa razão, o potencial de ação não pode se mover para trás.

O que acontece com o fluxo de corrente retrógrado que vem da zona de gatilho para o corpo celular? Os cientistas acreditavam que apenas poucos canais iônicos dependentes de voltagem existiam no corpo celular, de modo que os fluxos de corrente retrógrados eram ignorados. Todavia, hoje se sabe que o corpo celular e os dendritos possuem canais iônicos dependentes de voltagem e podem responder a fluxos de corrente local originados na zona de gatilho. Esses sinais retrógrados podem influenciar e modificar o próximo sinal que atingir a célula. Por exemplo, a despolarização fluindo retrogradamente no axônio poderia abrir canais dependentes de voltagem nos dendritos, tornando o neurônio mais excitável.

REVISANDO CONCEITOS

- Um eletrodo estimulador posicionado na metade do axônio artificialmente despolariza a célula acima do limiar. Em qual direção o potencial de ação percorrerá: para o terminal axonal, para o corpo celular ou em ambas as direções? Justifique a sua resposta.

Neurônios maiores conduzem potenciais de ação mais rapidamente

Dois parâmetros-chave físicos influenciam a velocidade de condução de potenciais de ação em um neurônio de mamífero: (1) o diâmetro do axônio e (2) a resistência do axônio ao vazamento de íons para fora da célula (a constante de comprimento). Quanto maior o diâmetro do axônio ou maior a resistência da membrana ao vazamento, mais rápido um potencial de ação se moverá.

Para compreender a relação entre o diâmetro e a condução, pense em um cano com água fluindo por ele. A água que toca as paredes do cano encontra resistência devido à fricção das moléculas de água em movimento e as paredes imóveis. A água

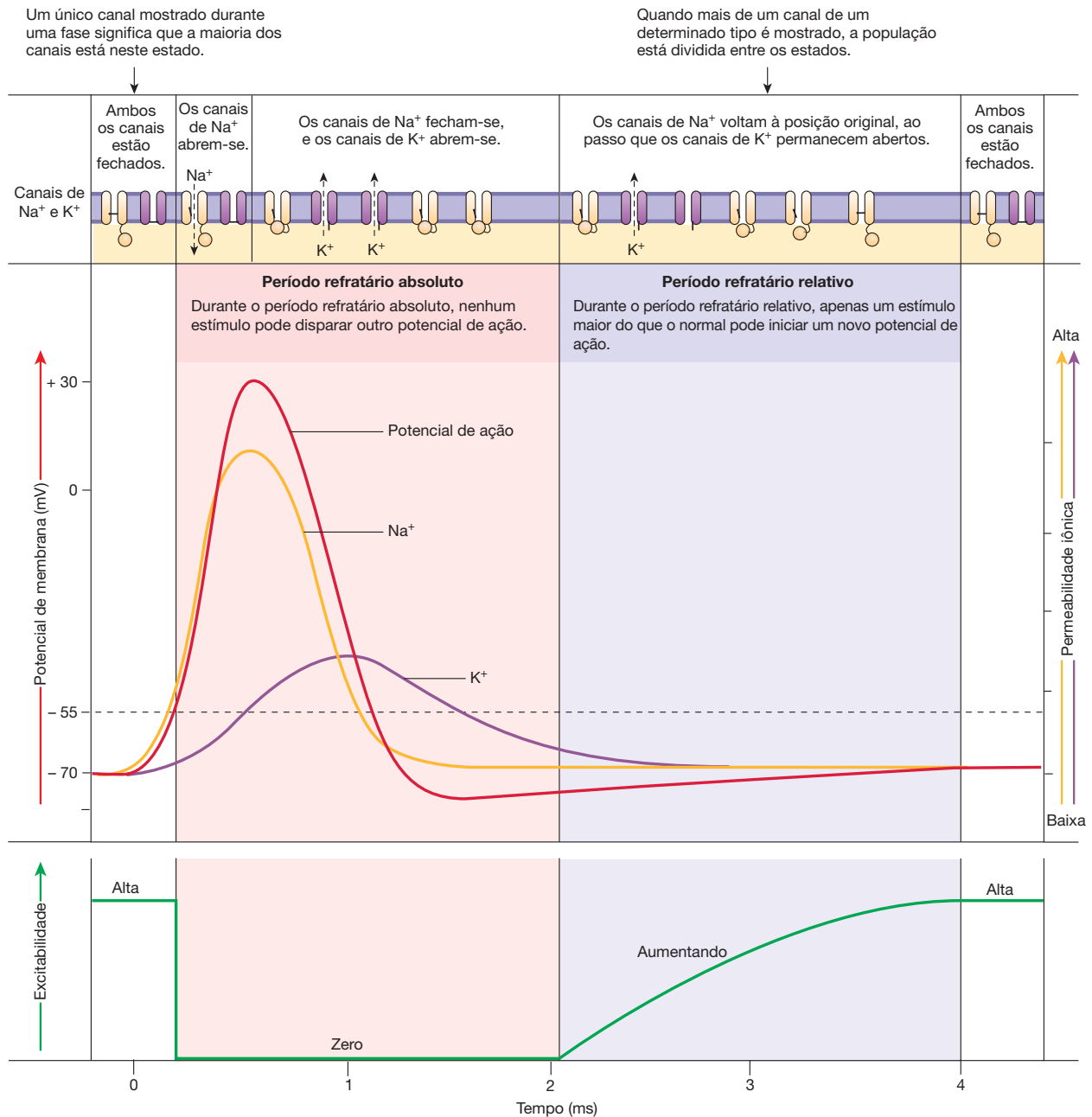


FIGURA 8.12 Os períodos refratários que seguem um potencial de ação.

no centro do cano não encontra resistência direta das paredes e, portanto, flui mais rápido. Em um cano de diâmetro maior, uma fração menor de água está em contato com as paredes, tornando a resistência total menor.

Da mesma maneira, as cargas fluindo dentro de um axônio encontram resistência da membrana. Assim, quanto maior o diâmetro do axônio, menor sua resistência ao fluxo de íons. A conexão entre o diâmetro do axônio e a velocidade de condução é especialmente evidente nos axônios gigantes que certos organismos, como lulas, minhocas e peixes, usam para respostas rápidas de fuga. Esses axônios gigantes podem ter um diâmetro

de até 1 mm. Devido ao seu grande diâmetro, eles podem ser facilmente perfurados com eletrodos (FIG. 8.15). Por esse motivo, essas espécies são muito importantes para a pesquisa de sinalização elétrica.

Se você comparar uma seção transversal de um axônio de uma lula gigante a uma seção transversal de um nervo mamífero, saberá que o nervo de mamífero possui aproximadamente 200 axônios na mesma área do corte. Sistemas nervosos complexos contêm mais axônios em um nervo pequeno, utilizando axônios de menor diâmetro envoltos por membranas isolantes de mielina no lugar de axônios de grande diâmetro não mielinizados.

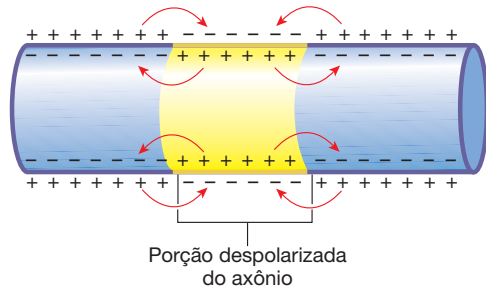


FIGURA 8.13 Fluxo corrente local. Quando uma porção do axônio despolariza, cargas positivas movem-se pelo fluxo de corrente local para as porções adjacentes do citoplasma. Na superfície extracelular, a corrente flui em direção à região despolarizada.

A condução é mais rápida em axônios mielinizados

A condução dos potenciais de ação ao longo do axônio é mais rápida em fibras nervosas que possuem membranas altamente resistentes, assim minimizando o vazamento do fluxo corrente para fora da célula. O axônio não mielinizado mostrado na Figura 8.14 possui uma baixa resistência ao vazamento de corrente, uma vez que toda a membrana do axônio está em contato com o líquido extracelular e contém canais iônicos pelos quais a corrente pode vazar.

Em contrapartida, os axônios mielinizados limitam a quantidade de membrana em contato com o líquido extracelular. Nesses axônios, pequenas porções da membrana exposta – os nódulos de Ranvier – alternam-se com segmentos mais longos envoltos por múltiplas camadas de membrana (bainha de mielina). A bainha de mielina cria uma barreira de alta resistência que impede o fluxo de íons para fora do citoplasma. As membranas de mielina são análogas às capas de plástico que envolvem os fios elétricos, uma vez que elas aumentam a espessura efetiva da membrana do axônio em até 100 vezes.

Quando um potencial de ação viaja ao longo do axônio da zona de gatilho até o terminal axonal, ele passa alternando entre os axônios mielinizados e os nódulos de Ranvier (**FIG. 8.16a**). O processo de condução é similar ao descrito anteriormente para o axônio não mielinizado, exceto que ele ocorre apenas nos nódulos dos axônios mielinizados. Cada nó possui uma grande concentração de canais de Na^+ dependentes de voltagem, que se abrem com a despolarização e permitem a entrada de sódio no axônio. Os íons de sódio que entram em um nódulo reforçam a despolarização e restabelecem a amplitude do potencial de ação quando ele passa de nódulo em nódulo. O salto visível do potencial de ação que ocorre quando ele passa de um nódulo para o outro é chamado de **condução saltatória**, proveniente da palavra em Latim *saltare*, que significa “pular”.

O que torna a condução mais rápida em axônios mielinizados? Parte dessa resposta se encontra nas *propriedades de cabo* dos neurônios (ver Biotecnologia, p. 251). Além disso, a abertura lenta dos canais reduz levemente a condução. Em axônios não mielinizados, os canais devem abrir-se sequencialmente em toda

a membrana do axônio para manter a amplitude do potencial de ação. Um estudante comparou esse processo com o ato de pressionar repetidamente a barra de espaço do teclado para mover o cursor pela tela do computador.

Entretanto, em neurônios mielinizados, apenas os nódulos necessitam de canais de Na^+ , devido às propriedades isolantes da bainha de mielina. Assim, quando o potencial de ação passa pelos segmentos mielinizados, a sua condução não é retardada pela abertura de canais. Na analogia do estudante, isso é como percorrer rapidamente a tela do computador usando a tecla TAB.

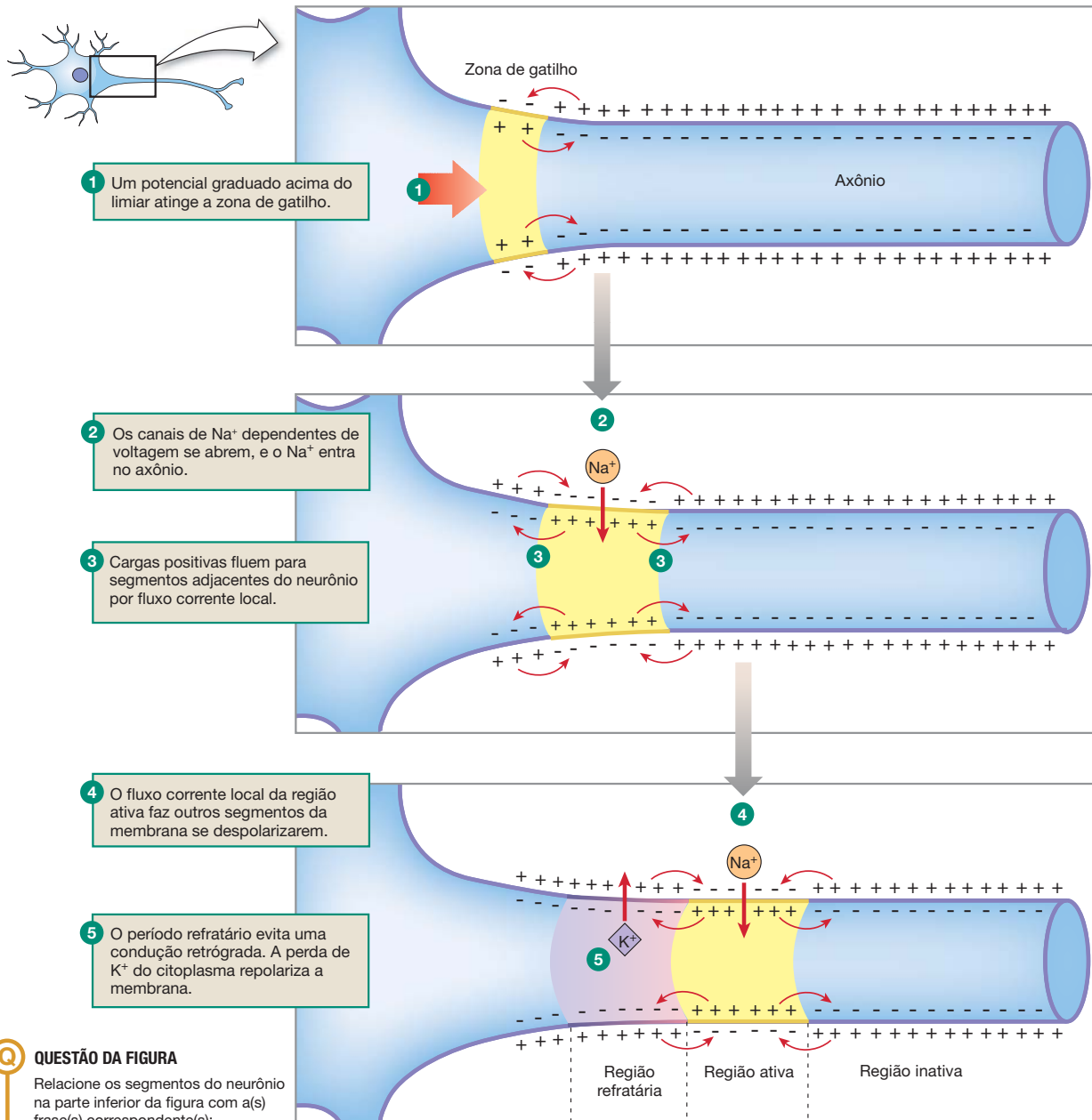
A condução saltatória é, então, uma alternativa eficaz para os axônios de grande diâmetro e permite a condução rápida de potenciais de ação nos axônios pequenos. Um axônio mielinizado de ra com 10 μm de diâmetro conduz potenciais de ação na mesma velocidade que um axônio não mielinizado de lula que tem 500 μm de diâmetro. Um neurônio mielinizado de um mamífero com 8,6 μm de diâmetro conduz potenciais de ação em uma velocidade de 120 m/s (432 km/hr ou 268 milhas por hora), ao passo que o potencial de ação em uma fibra de dor não mielinizada e pequena de 1,5 μm em diâmetro a velocidade é de apenas 2 m/s (7,2 km/h ou 4,5 milhas por hora). Em resumo, os potenciais de ação percorrem diferentes axônios a velocidades diferentes, dependendo dos dois parâmetros de diâmetro do axônio e mielinização.

REVISANDO CONCEITOS

17. Coloque os seguintes neurônios em ordem de velocidade de condução, do mais rápido para o mais lento:
 - (a) axônio mielinizado, diâmetro de 20 μm .
 - (b) axônio não mielinizado, diâmetro de 20 μm .
 - (c) axônio não mielinizado, diâmetro de 200 μm .

Em *doenças desmielinizantes*, a perda da mielina dos neurônios dos vertebrados pode ter efeitos devastadores na sinalização neural. Nos sistemas nervosos central e periférico, a perda da mielina retarda a condução dos potenciais de ação. Além disso, quando a corrente extravasa pelas regiões da membrana que agora estão sem isolamento, entre os nódulos de Ranvier repletos de canais de Na^+ , a despolarização que chega ao nódulo talvez não esteja mais acima do limiar, e a condução pode falhar (**Fig. 8.16b**).

A **esclerose múltipla** é a doença desmielinizante mais comum e mais conhecida. É caracterizada por uma grande variedade de queixas neurológicas, incluindo fadiga, fraqueza muscular, dificuldade ao caminhar e perda de visão. A síndrome de Guillain-Barré, descrita no “Solucionando o problema” deste capítulo, também é caracterizada pela destruição da mielina. Hoje em dia, pode-se tratar alguns dos sintomas, mas não as causas das doenças desmielinizantes, que são principalmente doenças hereditárias ou autoimunes. Atualmente, os pesquisadores estão utilizando a tecnologia do DNA recombinante para estudar as doenças desmielinizantes em camundongos.



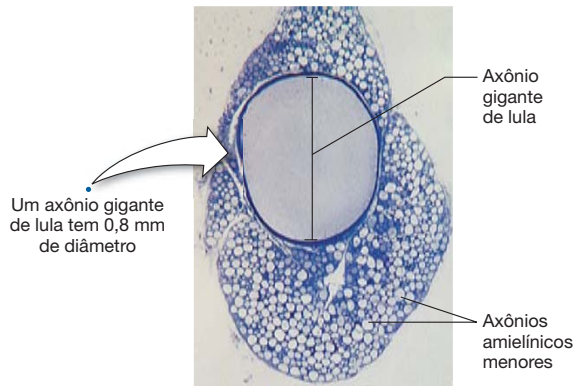
QUESTÃO DA FIGURA

Relacione os segmentos do neurônio na parte inferior da figura com a(s) frase(s) correspondente(s):

- (a) axônio proximal (em azul)
- (b) período refratário absoluto (em cor-de-rosa)
- (c) região ativa (em amarelo)
- (d) período refratário relativo (em lilás)
- (e) região inativa distal (em azul)

- 1. fase ascendente do potencial de ação
- 2. fase descendente do potencial de ação
- 3. pós-hiperpolarização
- 4. potencial de repouso

FIGURA 8.14 Condução de potenciais de ação. Durante a condução, a entrada constante de Na^+ ao longo do axônio enquanto os canais de sódio se abrem cria um sinal elétrico cuja força permanece constante em relação à distância.

**QUESTÃO DA FIGURA**

O axônio de uma lula gigante possui um diâmetro de 0,8 mm. Um axônio mielinico de um mamífero tem um diâmetro de 0,002 mm. Qual seria o diâmetro de um nervo mamífero caso ele contivesse 100 axônios, cada um com o tamanho de um axônio de lula? (Dica: a área do círculo é $\pi \times \text{raio}^2$ e $\pi = 3,1459$.)

FIGURA 8.15 Diâmetro e resistência. Axônios com maior diâmetro oferecem menor resistência para a corrente de fluxo.

Fatores químicos alteram a atividade elétrica

Várias substâncias químicas alteram a condução do potencial de ação ao se ligarem aos canais de Na^+ , K^+ ou Ca^{2+} presentes na membrana neuronal. Por exemplo, algumas *neurotoxinas* se ligam e bloqueiam os canais de Na^+ . Os anestésicos locais, como a procaína, que bloqueiam a sensibilidade, funcionam da mesma maneira. Se os canais de Na^+ não estiverem funcionais, o sódio não consegue entrar na célula. Consequentemente, uma despolarização que se inicia na zona de gatilho não pode ser restaurada e perde força à medida que se move pelo axônio, semelhante ao que ocorre com um potencial graduado normal. Se a onda de despolarização consegue alcançar o terminal axonal, ela pode ser fraca demais para liberar neurotransmissores. Como resultado,

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

A síndrome de Guillain-Barré clássica, encontrada na Europa e na América do Norte, é uma doença em que a mielina que isola os axônios é destruída. Uma maneira de diagnosticar a síndrome de Guillain-Barré, a esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes é pelo teste de condução nervosa. Esse teste mede a força combinada dos potenciais de ação de muitos neurônios e a velocidade em que são conduzidos quando percorrem os axônios.

P3: Na síndrome de Guillain-Barré, qual é o resultado esperado de um teste de condução nervosa?

BIOtecnologia



A fiação do corpo

Vários aspectos da sinalização celular no corpo possuem paralelos com o mundo da física. O fluxo de eletricidade ao longo do axônio ou através de uma fibra muscular é similar ao fluxo de eletricidade dos cabos de energia. Tanto nas células quanto nos cabos, o fluxo de corrente elétrica é influenciado pelas propriedades físicas do material, também conhecidas como *propriedades de cabo*. Nas células, dois fatores alteram o fluxo corrente: a resistência (discutida no texto) e a capacitância.

A *capacitância* refere-se à habilidade da membrana celular de armazenar cargas (como uma bateria). Um sistema com alta capacitância requer mais energia para o fluxo corrente, pois uma parte da energia é desviada e “armazenada” no *capacitor* do sistema. Na física, um capacitor é composto por duas placas de material condutor separadas por uma camada isolante. No organismo, os líquidos extracelular e intracelular são os materiais condutores, e os fosfolípidos da membrana celular são os isolantes.

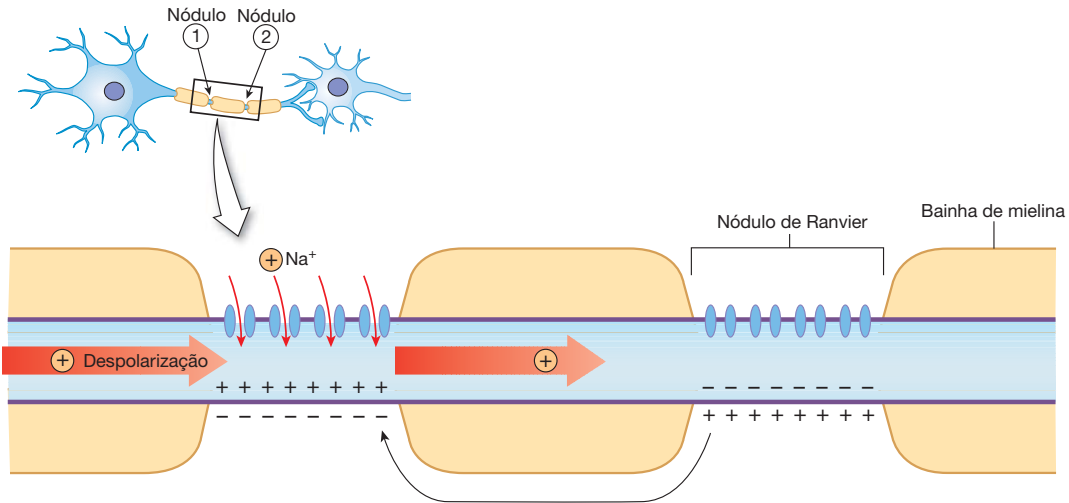
Então, o que isso tem a ver com a sinalização elétrica no corpo? Uma resposta simples é que as propriedades de cabo das membranas celulares determinam o quão rapidamente a voltagem pode mudar ao longo de um segmento de membrana (a *constante de tempo*). Por exemplo, as propriedades de cabo influenciam a velocidade na qual um neurônio se despolariza para iniciar um potencial de ação. A constante de tempo τ (tau) é diretamente proporcional à resistência da membrana celular R_m e à capacitância da membrana C_m , em que $\tau = R_m \times C_m$. Antes que a corrente possa fluir pela membrana para alterar a voltagem, o capacitor precisa estar totalmente carregado. O tempo gasto carregando ou descarregando o capacitor diminui as mudanças de voltagem pela membrana.

A capacitância da membrana geralmente é constante em membranas biológicas. Entretanto, a capacitância torna-se importante para a comparação entre a sinalização elétrica de axônios mielinizados e não mielinizados. A capacitância é inversamente relacionada à distância: quando a distância entre os compartimentos condutores aumenta, a capacitância diminui. A sobreposição de camadas de mielina aumenta a distância entre o LEC e o LIC e, portanto, reduz a capacitância naquela região do axônio. A redução da capacitância da membrana faz as mudanças de voltagem ao longo da membrana tornarem-se mais rápidas – parte do motivo de a condução ser mais rápida nos axônios mielinizados. Quando a mielina é destruída nas doenças desmielinizantes, a capacitância da membrana aumenta e as mudanças de voltagem ao longo da membrana celular são mais demoradas. Isso contribui para redução da condução do potencial de ação, algo que ocorre na doença da esclerose múltipla.

a mensagem do neurônio pré-sináptico não é repassada para a célula pós-sináptica, e a comunicação falha.

As alterações nas concentrações de K^+ e Ca^{2+} no líquido extracelular também são associadas a atividades elétricas anormais no sistema nervoso. A relação entre os níveis do líquido extracel-

(a) Os potenciais de ação aparentemente saltam de um nódulo de Ranvier para o outro. Apenas os nódulos possuem canais de Na^+ dependentes de voltagem.



(b) Doenças desmielinizantes reduzem ou bloqueiam a condução quando a corrente vaza para fora das regiões previamente isoladas entre os nódulos.

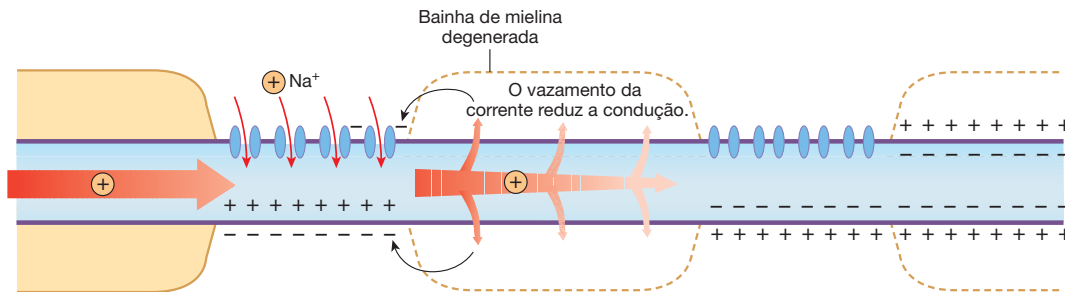


FIGURA 8.16 Condução saltatória.

lular de potássio e a condução de um potencial de ação é a mais direta e fácil de entender, além de possuir alta significância clínica.

A concentração sanguínea e intersticial de K^+ é o maior determinante do potencial de membrana em repouso de todas as células (p. 158). Se a concentração sanguínea de K^+ sair do seu valor de referência de 3,5 a 5 mmol/L, o resultado é a alteração do potencial de membrana em repouso das células (**FIG. 8.17**). Essa mudança não é importante para a maioria das células, mas pode ter consequências sérias para o corpo como um todo devido à relação entre o potencial de repouso e a excitabilidade dos tecidos nervoso e muscular.

Em níveis normais de K^+ , potenciais graduados subliminares não disparam um potencial de ação, mas os potenciais supraliminares, sim (**Fig. 8.17a, b**). Um aumento na concentração sanguínea de potássio – **hipercalemia** – altera o potencial de membrana em repouso de um neurônio a valores próximos ao limiar e faz a célula disparar potenciais de ação em resposta a potenciais graduados menores (**Fig. 8.17c**).

Se a concentração plasmática de K^+ ficar muito baixa – uma condição denominada **hipocalemia** – o potencial de mem-

brana em repouso da célula hiperpolariza, distanciando-se do limiar. Nesse caso, um estímulo forte o suficiente para disparar um potencial de ação quando o potencial de repouso é o normal de -70 mV não alcança o valor limiar (**Fig. 8.17d**). Essa condição se apresenta como fraqueza muscular, pois os neurônios que controlam os músculos esqueléticos não estão disparando potenciais de ação normalmente.

A hipocalemia e a redução da força muscular, como consequência, são o motivo pelo qual as bebidas suplementadas com Na^+ e K^+ foram desenvolvidas. Quando as pessoas suam excessivamente, elas perdem sais e água. Se elas repuserem essa perda de líquidos com água pura, o K^+ remanescente no organismo é diluído, ocasionando a hipocalemia.

Ao repor a perda de líquidos com uma solução salina diluída, o indivíduo pode prevenir potenciais reduções perigosas dos níveis de potássio no sangue. Devido à importância do K^+ para o funcionamento normal do sistema nervoso, os mecanismos da homeostasia do potássio mantêm os níveis sanguíneos de K^+ dentro de valores de referência estreitos.

Q QUESTÃO DA FIGURA

O E_K de -90 mV é baseado em $LEC [K^+] = 5$ mM e $LIC [K^+] = 150$ mM. Utilize a equação de Nernst para calcular o E_K quando $LEC [K^+]$ é (a) $2,5$ mM e (b) 6 mM.

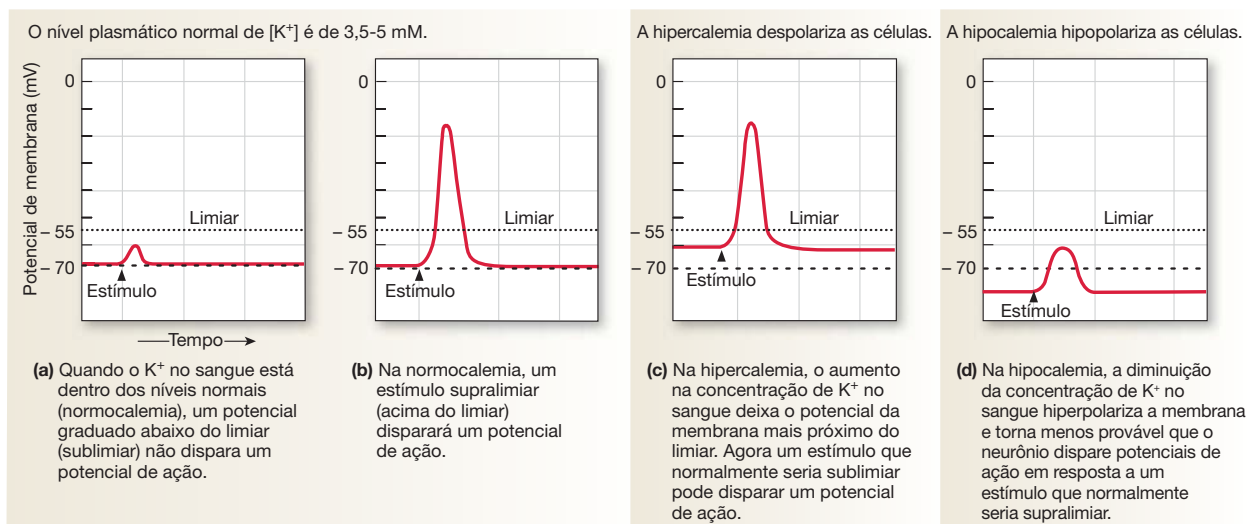


FIGURA 8.17 Potássio e excitabilidade celular. O potássio é o principal responsável pelo potencial de membrana em repouso.

COMUNICAÇÃO CÉLULA A CÉLULA NO SISTEMA NERVOSO

O fluxo de informação pelo sistema nervoso utilizando as sinalizações elétrica e química é uma das áreas de pesquisa mais ativas da neurociência atualmente, uma vez que muitas doenças devastadoras afetam esse processo. A especificidade da comunicação neural depende de vários fatores: as moléculas sinalizadoras secretadas pelos neurônios, os receptores nas células-alvo para estas substâncias químicas e as conexões anatômicas entre os neurônios e seus alvos, as quais ocorrem em regiões conhecidas como sinapses.

Os neurônios comunicam-se nas sinapses

Cada sinapse tem duas partes: (1) o terminal axonal da *célula pré-sináptica* e (2) a membrana da *célula pós-sináptica* (Fig. 8.2f). Em um reflexo neural, a informação move-se da célula pré-sináptica à célula pós-sináptica.

As células pós-sinápticas podem ser neurônios ou não. Na maioria das sinapses entre neurônios, os terminais axonais pré-sinápticos estão próximos dos dendritos ou do corpo celular do neurônio pós-sináptico.

Em geral, neurônios pós-sinápticos com muitos dendritos também têm muitas sinapses. Um número moderado de sinapses é 10 mil, mas estima-se que algumas células no encéfalo possuam mais de 150 mil sinapses em seus dendritos. As sinapses também podem ocorrer no axônio ou até mesmo no terminal axonal da célula pós-sináptica.

As sinapses são classificadas como químicas ou elétricas dependendo do tipo de sinal que passa da célula pré-sináptica à célula pós-sináptica.

Sinapses elétricas As **sinapses elétricas** transmitem um sinal elétrico, ou corrente, diretamente do citoplasma de uma célula para outra através de poros presentes nas proteínas das junções comunicantes. A informação pode fluir em ambas as direções em quase todas as junções comunicantes, porém, em alguns casos, a corrente pode fluir em apenas uma direção (uma *sinapse retificadora*).

As sinapses elétricas existem principalmente em neurônios do SNC. Elas também são encontradas nas células da glia, em músculos cardíaco e liso e em células não excitáveis que usam sinais elétricos, como a célula β -pancreática. A principal vantagem das sinapses elétricas é a condução rápida e bidirecional dos sinais célula a célula para sincronizar as atividades de uma rede celular. As junções comunicantes também permitem que as moléculas sinalizadoras químicas se difundam entre células vizinhas.

Sinapses químicas A maior parte das sinapses no sistema nervoso são **sinapses químicas**, as quais utilizam moléculas neu-

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

O Dr. McKhann decidiu realizar testes de condução nervosa em algumas das crianças paralisadas no Hospital de Beijing. Ele descobriu que, apesar da velocidade de condução ao longo dos nervos das crianças ser normal, a força somada dos potenciais de ação que percorriam o nervo estavam bastante diminuídas.

P4: A doença paralítica que afetava as crianças chinesas é uma condição desmielinizante? Justifique a sua resposta.

227

229

231

251

253

257

267

268

rócrinas para transportar a informação de uma célula à outra. Nas sinapses químicas, o sinal elétrico da célula pré-sináptica é convertido em um sinal neurócrino que atravessa a fenda sináptica e se liga a um receptor na sua célula-alvo.

Os neurônios secretam sinais químicos

O número de moléculas identificadas como sinais neurócrinos é grande e cresce diariamente. A composição química neurócrina é variada, e essas moléculas podem funcionar como neurotransmissores, neuromoduladores ou neuro-hormônios (p. 168). Os neurotransmissores e os neuromoduladores atuam como *sinais parácrinos*, com as suas células-alvo localizadas perto do neurônio que as secreta. Em contrapartida, os neuro-hormônios são secretados no sangue e distribuídos pelo organismo.

A distinção entre um neurotransmissor e um neuromodulador depende de a qual receptor a molécula química se liga, tendo em vista que várias substâncias neurócrinas conseguem realizar ambos os papéis. Em geral, se uma molécula atua principalmente em uma sinapse e gera uma resposta rápida, ela é chamada de neurotransmissor, mesmo ela também atuando como um neuromodulador. Os neuromoduladores agem tanto em áreas sinápticas quanto em áreas não sinápticas e produzem ação mais lenta. Alguns neuromoduladores também agem nas células que os secretam, tornando-os tanto sinais *autócrinos* quanto sinais parácrinos.

Receptores neurócrinos Os receptores neurócrinos encontrados nas sinapses químicas podem ser divididos em duas categorias: receptores de canal, que são canais iônicos dependentes de ligante, e receptores acoplados à proteína G (RPG) (p. 174). Os receptores de canais medeiam a resposta rápida, alterando o fluxo de íons através da membrana, por isso eles são chamados de **receptores ionotrópicos**. Alguns receptores ionotrópicos são específicos para apenas um íon, como o Cl^- , mas outros podem ser menos específicos, como, por exemplo, os *canais catiônicos monovalentes inespecíficos*.

Os receptores acoplados à proteína G medeiam uma resposta mais lenta, pois é necessária uma transdução do sinal mediada por um sistema de segundos mensageiros. Os RPGs para os neuromoduladores são descritos como **receptores metabotrópicos**. Alguns dos RPGs metabotrópicos regulam a abertura ou o fechamento de canais iônicos.

Todos os neurotransmissores, exceto o óxido nítrico, ligam-se a tipos específicos de receptores. Cada tipo de receptor pode ter múltiplos subtipos, permitindo que um neurotransmissor tenha efeitos diferentes em tecidos diferentes. Os subtipos de receptores são distinguidos pela combinação de letras e números subscritos. Por exemplo, a serotonina (5-HT) possui, no mínimo, 20 subtipos de receptores que já foram identificados, incluindo o 5-HT_{1A} e o 5-HT_4 .

O estudo dos neurotransmissores e de seus receptores tem sido bastante simplificado por dois avanços da biologia molecular. Os genes de muitos subtipos de receptores foram clonados, permitindo aos pesquisadores construir receptores mutantes e estudar as suas propriedades. Além disso, os pesquisadores já descobriram ou sintetizaram uma gama de moléculas agonistas e antagonistas (p. 49) que mimetizam ou inibem a atividade dos neurotransmissores ao se ligarem aos seus receptores (TAB. 8.4).

Os neurotransmissores possuem grande variedade

A gama de moléculas neurócrinas presentes no organismo e seus principais tipos de receptores é surpreendente (Tab. 8.4). As moléculas neurócrinas podem ser agrupadas informalmente em sete classes diferentes, de acordo com a sua estrutura: (1) acetilcolina, (2) aminas, (3) aminoácidos, (4) peptídeos, (5) purinas, (6) gases e (7) lipídeos. Os neurônios do SNC liberam vários tipos diferentes de sinais químicos, incluindo alguns polipeptídeos conhecidos principalmente pela sua atividade hormonal, como os hormônios hipotalâmicos ocitocina e vasopressina (p. 209). Em contrapartida, o SNP secreta apenas três substâncias neurócrinas importantes: os neurotransmissores acetilcolina e noradrenalina e o neuro-hormônio adrenalina. Alguns neurônios do SNP cossecreta moléculas adicionais, como o ATP, que explicaremos quando eles possuírem importância funcional.

Acetilcolina A **acetilcolina (ACh)** possui uma classificação química específica e é sintetizada a partir da colina e da acetil-coenzima A (acetil-CoA). A colina é uma molécula pequena também encontrada em fosfolipídeos de membrana. A acetil-CoA é o intermediário metabólico que liga a glicólise ao ciclo do ácido cítrico (p. 108). A síntese de ACh a partir desses dois precursores é realizada em uma reação enzimática simples, que ocorre no terminal axonal. Os neurônios que secretam ACh e os receptores que se ligam à ACh são descritos como **colinérgicos**.

Os **receptores colinérgicos** possuem dois subtipos principais: **nicotínicos**, assim denominados porque a *nicotina* é um agonista, e **muscarínicos**, da palavra *muscarina*, um composto agonista encontrado em alguns tipos de fungos. Os receptores colinérgicos nicotínicos são encontrados no músculo esquelético, na divisão autônoma do SNP e no SNC. Os receptores nicotínicos são canais de cátions monovalentes, pelos quais tanto Na^+ quanto K^+ atravessam. A entrada de sódio na célula excede a saída de K^+ , uma vez que o gradiente eletroquímico para o Na^+ é mais forte. Como resultado, a quantidade de Na^+ que entra despolariza a célula pós-sináptica e a probabilidade de ocorrer um potencial de ação é maior.

Os receptores colinérgicos muscarínicos possuem cinco subtipos relacionados. Todos são receptores acoplados à proteína G ligados a sistemas de segundos mensageiros. A resposta do tecido à ativação dos receptores muscarínicos varia conforme o subtipo do receptor. Esses receptores estão presentes no SNC e em células-alvo da divisão autônoma do SNP.

Aminas Os neurotransmissores do tipo aminas são todos ativos no SNC. Assim como os hormônios aminas (p. 206), esses neurotransmissores são derivados de um único aminoácido. A **serotonina**, também chamada de *5-hidroxitriptamina* ou 5-HT, é derivada do aminoácido triptofano. A **histamina**, sintetizada a partir da histidina, possuiu um papel nas respostas alérgicas, além de atuar como um neurotransmissor.

O aminoácido tirosina é convertido em **dopamina**, **noradrenalina** e **adrenalina**. A noradrenalina é o principal neurotransmissor da divisão simpática autônoma do SNP. Todas as três moléculas derivadas do triptofano podem agir como neuro-hormônios.

TABELA 8.4		Principais substâncias neurócrinas*		
Composto químico	Receptor	Tipo	Localização do receptor	Principais agonistas, antagonistas e potenciadores**
Acetilcolina (ACh)	Colinérgico			
	Nicotínico (nAChR)	RCI [†] (Na ⁺ , K ⁺)	Músculos esqueléticos, neurônios autonômicos, SNC	Agonista: nicotina Antagonistas: curare, α-bungarotoxina
	Muscarínico (M)	RPG	Músculos liso e cardíaco, glândulas endócrinas e exócrinas, SNC	Agonista: muscarina Antagonista: atropina
Aminas				
Noradrenalina (NA) Adrenalina (A)	Adrenérgico (α, β)	RPG	Músculos lisos e cardíaco, glândulas, SNC	Antagonistas: receptores α: ergotamina, fentolamina receptores β: propranolol
Dopamina (DA)	Dopamina (D)	RPG	SNC	Agonista: bromocriptina Antagonistas: fármacos antipsicóticos
Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT)	Serotonérgico (5-HT)	RCI (Na ⁺ , K ⁺), RPG	SNC	Agonista: sumatriptano Antagonista: LSD
Histamina	Histamina (H)	RPG	SNC	Antagonistas: riantidina (Zantac [®]) e cimetidina (Tagamet [®])
Aminoácidos				
Glutamato	Glutaminérgico ionotrópico (iGluR)			
	AMPA	RCI (Na ⁺ , K ⁺)	SNC	Agonista: quisqualato
	NMDA	RCI (Na ⁺ , K ⁺)	SNC	Potenciador: serina
	Glutaminérgico metabotrópico (mGluR)	RPG	SNC	Potenciador: glicina
GABA (ácido γ-aminobutírico)	GABA	RCI (Cl ⁻), RPG	SNC	Antagonista: picrotoxina Potenciadores: álcool, barbitúricos
Glicina	Glicina (GlyR)	RCI (Cl ⁻)	SNC	Antagonista: estriquinina
Purinas				
Adenosina	Purina (P)	RPG	SNC	
Gases				
Óxido nítrico (NO)	Nenhuma	N/A	N/A	

*Esta tabela não inclui os inúmeros peptídeos que atuam como neurócrinos.

**Esta lista não inclui muitas substâncias químicas que são utilizadas como agonistas e antagonistas em pesquisas fisiológicas.

[†]RCI, receptor de canal iônico; RPG, receptor acoplado à proteína G; AMPA, ácido propiônico α-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4; NMDA, N-metil-D-aspartato; LSD, ácido lisérgico dietilamina; N/A = não aplicável.

FOCO CLÍNICO



Miastenia grave

O que haveria de errado se, de repente, as suas pálpebras começassem a cair, você começasse a ter dificuldade em acompanhar objetos em movimento e ficasse com dificuldade de mastigar, engolir e falar? Que doença ataca estes músculos esqueléticos, mas não ataca os músculos maiores dos braços e das pernas? A resposta é miastenia grave, uma doença autoimune na qual o corpo deixa de reconhecer os receptores de acetilcolina da musculatura esquelética como “seus”. Então, o sistema imune produz anticorpos contra os receptores. Os anticorpos ligam-se às proteínas dos receptores de ACh e os alteram, de modo que as células musculares removam os receptores da membrana e os destruam. Essa destruição deixa o músculo com menos receptores de ACh na membrana. Mesmo que a liberação de neurotransmissor seja normal, o músculo-alvo tem uma resposta diminuída, que se apresenta como fraqueza muscular. Atualmente, a ciência médica não possui cura para a miastenia grave, apesar de vários fármacos ajudarem a controlar os sintomas. Para aprender mais sobre essa doença, visite o website da Myasthenia Gravis Foundation of America (Fundação Americana de miastenia grave) no site www.myasthenia.org.

Os neurônios que secretam a noradrenalina são denominados **neurônios adrenérgicos**, ou **neurônios noradrenérgicos**. O adjetivo *adrenérgico* não possui a mesma relação lógica com o neurotransmissor da mesma forma que *colinérgico* tem em relação à *acetilcolina*. Em vez disso, o adjetivo deriva do nome britânico para epinefrina, *adrenalina*. No início do século XX, os pesquisadores britânicos pensavam que os neurônios simpáticos secretavam adrenalina (epinefrina), daí o nome *adrenérgico*. Apesar de o nosso entendimento ter mudado, o nome persiste. Sempre que encontrar referências ao “controle adrenérgico” de uma função, você deve pensar em um neurônio secretando noradrenalina.

Os **receptores adrenérgicos** são divididos em duas classes: α (alfa) e β (beta), cada uma com vários subtipos. Como os receptores muscarínicos, os receptores adrenérgicos são acoplados à proteína G. Cada subtipo dos receptores adrenérgicos atua por meio de diferentes cascatas de segundos mensageiros. A ação da adrenalina nos receptores β em fígado de cães foi o que levou E. W. Sutherland à descoberta do AMP cíclico e do conceito de sistemas de segundo mensageiros como transdutores de mensageiros extracelulares (p. 173).

REVISANDO
CONCEITOS

- Quando as indústrias farmacêuticas criam medicamentos, elas tentam produzir um dado fármaco o mais específico possível para um determinado subtipo de receptor tido como alvo. Por exemplo, um fármaco pode ter como alvo os receptores β_1 -adrenérgicos, em vez de todos os receptores α e β . Qual a vantagem dessa especificidade?

Aminoácidos Vários aminoácidos atuam como neurotransmissores no SNC. O **glutamato** é o principal neurotransmissor

excitatório do SNC, já o **aspartato** é um neurotransmissor excitatório apenas em algumas regiões do cérebro. Os *neurotransmissores excitatórios* despolarizam as suas células-alvo, geralmente abrindo canais iônicos que permitem a entrada de íons positivos na célula.

O principal neurotransmissor inibidor no encéfalo é o **ácido gama-aminobutírico (GABA)**. Os *neurotransmissores inibidores* hiperpolarizam as suas células-alvo, abrindo canais de Cl^- e permitindo a entrada de cloreto na célula.

O glutamato também age como um neuromodulador. A ação do glutamato em uma sinapse em particular depende dos tipos de receptores presentes na célula-alvo. Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos atuam por meio de RPGs. Dois receptores ionotrópicos para o glutamato são receptores-canais.

Os **receptores AMPA** são canais de cátions monovalentes dependentes de ligante similares aos receptores-canais nicotínicos de acetilcolina. A ligação do glutamato abre o canal, e a célula despolariza devido ao influxo de Na^+ . Os receptores AMPA levam o nome do seu agonista, o *ácido propriônico α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4*.

Os **receptores NMDA** têm o nome do seu agonista, o glutamatérgico *N-metil-D-aspartato*. Eles são incomuns por várias razões. Primeiro, eles são receptores catiônicos não seletivos que permitem a passagem de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} pelo canal. Segundo, a abertura do canal requer a ligação do glutamato e uma mudança no potencial de membrana. A ação do canal-receptor de NMDA é descrita na seção de potenciação de longa duração, mais adiante neste capítulo.

A glicina e o aminoácido *D-serina* potencializam, ou aumentam, os efeitos excitatórios do glutamato em um dos receptores glutamatérgicos. A D-serina é sintetizada e liberada tanto pelas células da glia quanto pelos neurônios, ilustrando o papel que a glia pode ter na alteração da comunicação sináptica.

Peptídeos O sistema nervoso secreta uma grande variedade de peptídeos que atuam como neurotransmissores e neuromoduladores, além de funcionar como neuro-hormônios. Entre esses peptídeos existe a **substância P**, envolvida em algumas vias da dor, e os **peptídeos opioides (encefalina e endorfinas)**, substâncias que medeiam o alívio da dor, ou *analgesia*. Os peptídeos que agem tanto como neuro-hormônios quanto como neurotransmissores incluem a *colecistocinina (CCK)*, a *arginina vasopressina (AVP)* e o *peptídeo natriurético atrial (ANP)*. Muitos peptídeos neurotransmissores são cossecretados com outros neurotransmissores.

Purinas A *adenosina*, a *adenosina monofosfato (AMP)* e a *adenosina trifosfato (ATP)* podem atuar como neurotransmissores. Essas moléculas, conhecidas coletivamente como *purinas* (p. 35), ligam-se a receptores *purinérgicos* no SNC e a outros tecidos excitáveis, como o coração. Todas as purinas se ligam a receptores acoplados à proteína G.

Gases Um dos neurotransmissores mais interessantes é o *óxido nítrico (NO)*, um gás instável sintetizado a partir do oxigênio e do aminoácido L-arginina. O óxido nítrico quando atua como neurotransmissor se difunde livremente para a célula-alvo, em vez de ligar-se a um receptor na membrana (p. 178). Uma vez dentro da célula-alvo, o óxido nítrico liga-se a proteínas-alvo. Com uma meia-vida de apenas 2 a 30 segundos, o óxido nítrico é difícil de ser estudado. Ele também é liberado de outras células que não os neurônios e muitas vezes age como uma substância parácrina.

BIOTECNOLOGIA

**Sobre cobras, caracóis, aranhas e sushi**

O que cobras, caracóis marinhos e aranhas têm a ver com neurofisiologia? Todos esses animais fornecem aos cientistas substâncias para o estudo da transmissão sináptica, extraídos dos venenos neurotóxicos que eles utilizam para matar suas presas. A cobra asiática *Bungarus multicinctus* nos fornece a α -bungarotoxina, um veneno de longa duração que se liga fortemente aos receptores nicotínicos para a acetilcolina. O caracol cone caçador de peixes, *Conus geographus*, e a aranha teia-de-funil, *Agelenopsis aperta*, utilizam toxinas que bloqueiam diferentes tipos de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Entretanto, um dos venenos mais potentes conhecidos vem do peixe baiacu japonês, uma iguaria muito apreciada, cuja carne é consumida como sushi. O baiacu possui tetrodotoxina (TTX) em suas gônadas. Essa neurotoxina bloqueia os canais de Na^+ nos axônios e impede a transmissão de potenciais de ação, de modo que a ingestão de apenas uma quantidade muito pequena pode ser fatal. Os chefes japoneses que preparam o peixe baiacu, ou *fugu*, para consumo são cuidadosamente treinados para evitar que a pele do peixe não seja contaminada enquanto eles removem as gônadas. No entanto, sempre existe algum risco envolvido ao comer *fugu* – uma das razões é que, tradicionalmente, a pessoa mais jovem da mesa é a primeira a experimentar o prato.

Estudos recentes sugerem que o *monóxido de carbono* (CO) e o sulfeto de hidrogênio (H_2S), ambos conhecidos como gases tóxicos, são produzidos pelo organismo em pequenas quantidades para serem utilizados como neurotransmissores.

Lípidos As moléculas lipídicas neurócrinas incluem vários eicosanoides (p. 30), que são ligantes endógenos para *receptores canabinoides*. O receptor canabinoide CB_1 é encontrado no cérebro, e o CB_2 é localizado nas células imunes. Esses receptores possuem esse nome devido a um dos seus ligantes externos, Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC), proveniente da planta *Cannabis sativa*, mais conhecida como maconha. Todos os sinais lipídicos neurócrinos se ligam a receptores acoplados à proteína G.

Os neurotransmissores são liberados de vesículas

Quando examinamos o terminal axonal de uma célula pré-sináptica com um microscópio eletrônico, encontramos várias **vesículas sinápticas** pequenas preenchidas com neurotransmissores, que são liberadas quando necessário (FIG. 8.18). Algumas vesículas estão “ancoradas” às zonas ativas ao longo da membrana mais próxima da fenda sináptica, esperando por um sinal para liberar seu conteúdo. Outras vesículas atuam como um reservatório, aglomerando-se perto dos sítios de ancoragem. Os terminais axonais também possuem mitocôndrias que produzem ATP para o metabolismo e transporte. Nesta seção, discutiremos os padrões gerais de síntese, armazenamento, liberação e término da ação dos neurotransmissores.

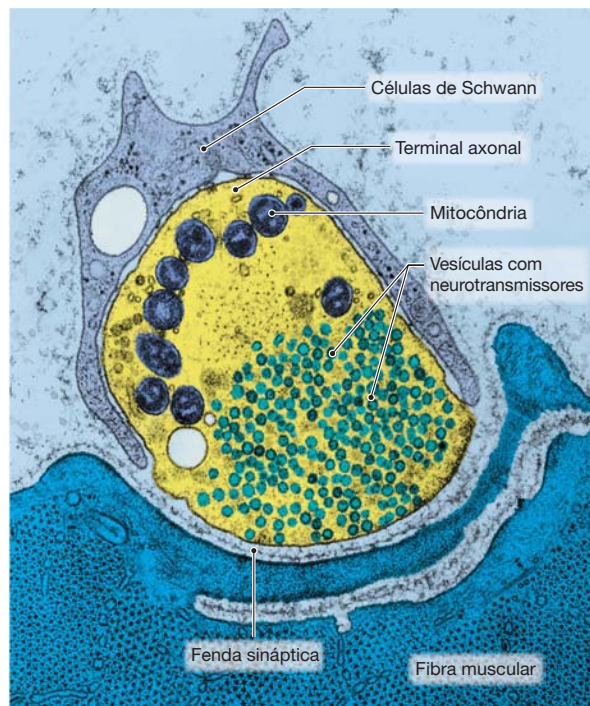


FIGURA 8.18 Uma sinapse química.

Síntese de neurotransmissores A síntese de neurotransmissores ocorre tanto no corpo celular quanto no terminal axonal. Os polipeptídeos devem ser sintetizados no corpo celular, pois os terminais axonais não possuem as organelas necessárias para a síntese proteica. A síntese proteica segue as vias tradicionais (p. 112). O grande *propeptídeo* resultante é empacotado em vesículas, juntamente às enzimas necessárias para o modificar. As vesículas, então, movem-se do corpo celular para o terminal axonal via transporte axônico rápido. Dentro da vesícula, o propeptídeo é clivado em peptídeos ativos de menor tamanho – um padrão similar ao processo pré-pró-hormônio-pró-hormônio ativo das células endócrinas (p. 202). Por exemplo, um propeptídeo contém a sequência de aminoácidos para três peptídeos ativos que são cossecretados: ACTH, (γ)-lipotrofina e (β)-endorfina.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

O Dr. McKhann, então, pediu para ver os relatórios das autópsias de algumas das crianças que morreram de paralisia no Hospital de Beijing. Os patologistas perceberam que os pacientes possuíam a mielina normal, porém os axônios estavam danificados. Em alguns casos, o axônio foi completamente destruído, deixando apenas uma casca vazia de mielina.

P5: Os resultados da investigação do Dr. McKhann sugerem que as crianças chinesas possuíam a síndrome de Guillain-Barré clássica? Justifique a sua resposta.

Neurotransmissores pequenos, como acetilcolina, aminas e purinas, são sintetizados e empacotados em vesículas no terminal axonal. As enzimas necessárias para a sua síntese são produzidas no corpo celular e liberadas no citosol. Posteriormente, as enzimas dissolvidas são levadas ao terminal axonal via transporte axonal lento.

REVISANDO CONCEITOS

19. Quais organelas são necessárias para sintetizar proteínas e armazená-las em vesículas?
20. Qual é a função das mitocôndrias nas células?
21. Como as mitocôndrias chegam ao terminal axonal?

Liberação dos neurotransmissores Os neurotransmissores no terminal axonal são armazenados em vesículas, então sua liberação para a fenda sináptica ocorre via exocitose (p. 14). Até onde conseguimos observar, a exocitose nos neurônios é similar à exocitose em outros tipos celulares, porém ocorre mais rapidamente. As neurotoxinas que bloqueiam a liberação de neurotransmissores, incluindo as toxinas botulínica e tetânica, exercem a sua ação inibindo proteínas específicas do mecanismo de exocitose da célula.

A **FIGURA 8.19a** demonstra como os neurotransmissores são liberados via exocitose. Quando a despolarização de um potencial de ação alcança o terminal axonal, a mudança no potencial de membrana dá início a uma sequência de eventos **1**. A membrana do terminal axonal possui canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem que se abrem em resposta à despolarização **2**. Como os íons cálcio são mais concentrados no líquido extracelular do que no citosol, eles movem-se para dentro da célula.

O Ca^{2+} entrando na célula se liga a proteínas reguladoras e inicia a exocitose **3**. A membrana da vesícula sináptica funde-se à membrana celular, com o auxílio de várias proteínas de membrana. A área fundida abre-se, e os neurotransmissores movem-se de dentro da vesícula sináptica para a fenda sináptica **4**. As moléculas do neurotransmissor difundem-se através da fenda para se ligarem com receptores na membrana da célula pós-sináptica. Quando os neurotransmissores se ligam aos seus receptores, uma resposta é iniciada na célula pós-sináptica **5**. Cada vesícula sináptica contém a mesma quantidade de neurotransmissor, logo, mensurar a magnitude da resposta da célula-alvo é um indicativo de quantas vesículas liberaram o seu conteúdo.

No modelo clássico de exocitose, a membrana da vesícula torna-se parte da membrana do terminal axonal (Fig. 5.19, p. 149). Para prevenir um grande aumento da área de superfície da membrana, ela é reciclada via endocitose das vesículas em regiões distantes das zonas ativas (Fig. 8.3). As vesículas recicladas, então, são recarregadas com neurotransmissores recém-sintetizados.

Os neurotransmissores são concentrados nas vesículas sinápticas por um antiporte dependente de H^+ (p. 141). As vesículas usam H^+ -ATPases para concentrar o H^+ dentro das vesículas e, então, trocam o hidrogênio pelo neurotransmissor.

Recentemente, foi descoberto um segundo modelo de secreção. Nesse modelo, denominado “*kiss and run pathway*”, as vesículas sinápticas fundem-se à membrana pré-sináptica e formam um complexo, denominado **poro de fusão**. Esta fusão abre um pequeno canal que é grande o suficiente apenas para a passagem do neurotransmissor. Então, em vez de a área fundida se ampliar e incorporar a membrana da vesícula à membrana celular, a vesícula separa-se do poro de fusão e retorna ao *pool* de vesículas no citoplasma.

REVISANDO CONCEITOS

22. Em um experimento sobre transmissão sináptica, uma sinapse foi colocada em um meio equivalente ao líquido extracelular, mas que não possuía Ca^{2+} . Um potencial de ação foi iniciado no neurônio pré-sináptico. Apesar de o potencial de ação ter alcançado o terminal axonal na sinapse, a resposta normal da célula pós-sináptica não ocorreu. Qual conclusão os pesquisadores obtiveram a partir desses resultados?
23. Classifique a troca de H^+ -neurotransmissor como difusão facilitada, transporte ativo primário ou transporte ativo secundário. Explique o seu raciocínio.

Término da atividade dos neurotransmissores Uma característica-chave da sinalização neural é a sua curta duração, devido à rápida remoção ou à inativação dos neurotransmissores na fenda sináptica. Lembre-se que a ligação do ligante com uma proteína é reversível e atinge um estado de equilíbrio, com uma razão constante entre neurotransmissor ligado e não ligado (p. 47). Se o neurotransmissor não ligado é removido da sinapse, os receptores liberam o neurotransmissor ligado, finalizando a sua atividade e mantendo constante a razão neurotransmissor não ligado/neurotransmissor ligado.

A remoção de neurotransmissores não ligados da fenda sináptica pode ser realizada de várias maneiras (Fig. 8.19b). Algumas moléculas neurotransmissoras simplesmente se difundem para longe da sinapse, separando-se dos seus receptores. Outros neurotransmissores são inativados por enzimas na fenda sináptica. Por exemplo, a acetilcolina (ACh) presente no líquido extracelular é rapidamente clivada em colina e acetil-CoA pela enzima **acetilcolinesterase (AChE)** na matriz extracelular e na membrana da célula pós-sináptica (**FIG. 8.20**). A colina proveniente da degradação da ACh é transportada de volta para o terminal axonal da membrana pós-sináptica através de um cotransportador dependente de Na^+ . Uma vez de volta ao terminal axonal, ela pode ser reutilizada na formação de uma nova molécula de acetilcolina.

Muitos neurotransmissores são removidos do líquido extracelular por transporte de volta para a célula pré-sináptica, ou para neurônios adjacentes ou para a glia. Por exemplo, a ação da noradrenalina é encerrada quando o neurotransmissor intacto é transportado de volta para o terminal axonal pré-sináptico. A recaptação da noradrenalina utiliza um cotransportador dependente de Na^+ . Uma vez de volta ao terminal axonal, ou a noradrenalina é transportada para uma vesícula sináptica, ou é clivada por enzimas intracelulares, como a *monoaminaoxidase (MAO)*, localizada nas mitocôndrias. Os neurotransmissores e seus componentes podem ser reciclados para reabastecer vesículas sinápticas vazias.

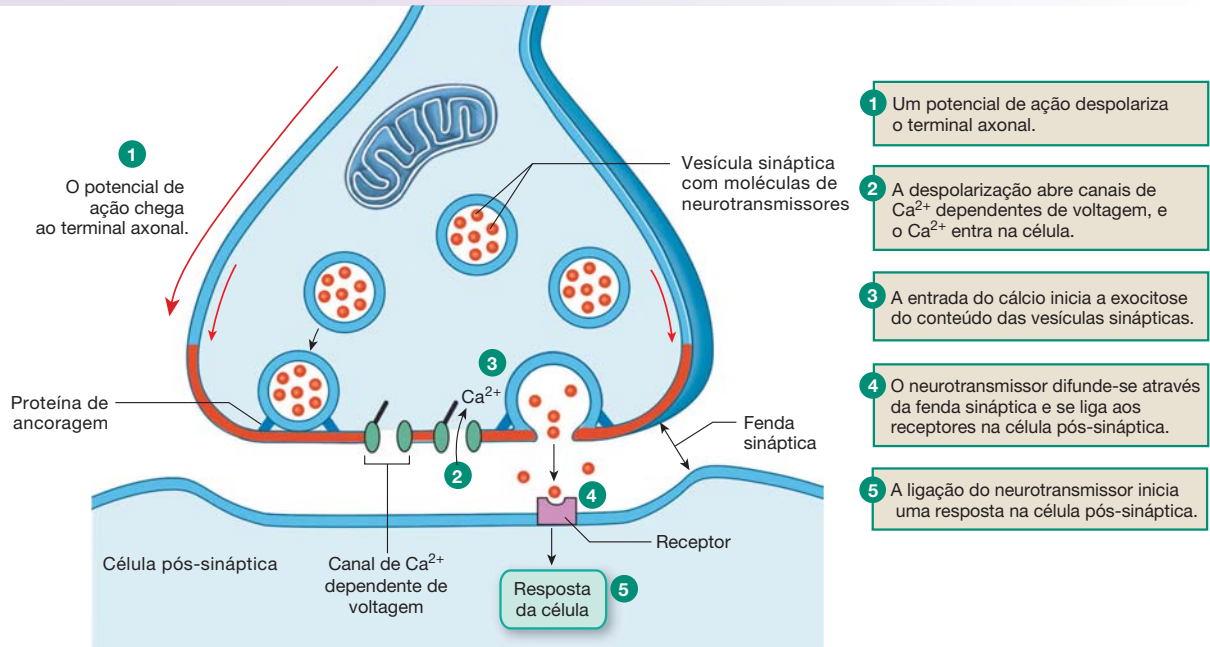
REVISANDO CONCEITOS

24. Uma das classes de antidepressivos são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs). O que eles fazem com a atividade da serotonina na sinapse?
25. Como o terminal axonal produz a acetil-CoA para a síntese de acetilcolina? (*Dica*: p. 108.)
26. A recaptação de neurotransmissores dependentes de Na^+ ocorre via difusão facilitada, transporte ativo primário ou transporte ativo secundário? Explique o seu raciocínio.

Comunicação sináptica

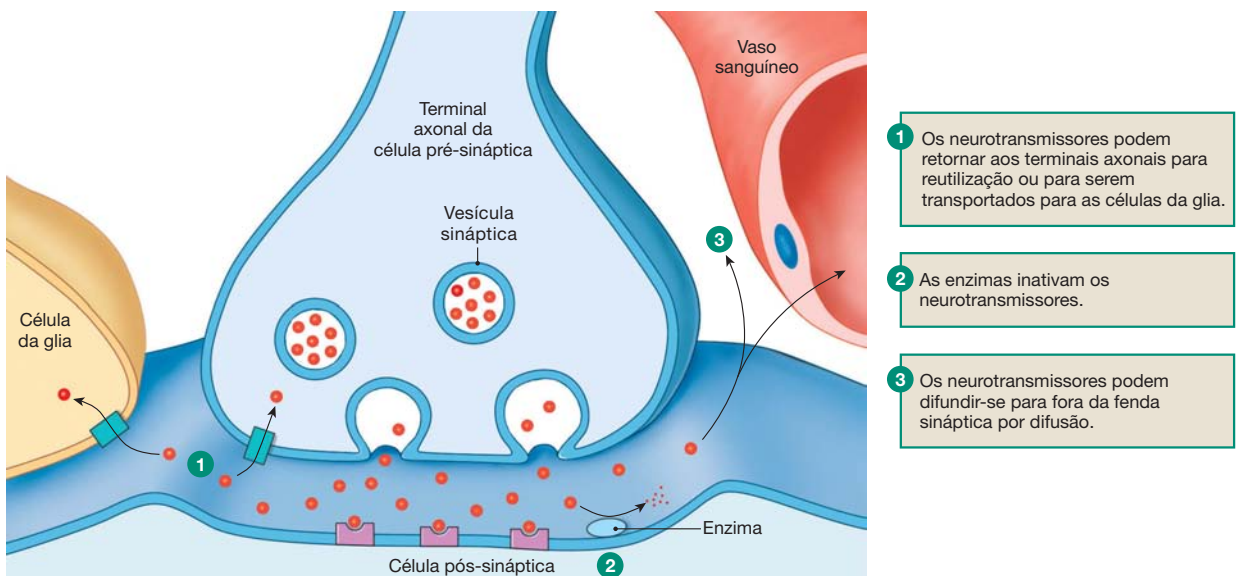
A comunicação célula a célula utiliza sinalização química e elétrica para coordenar a função e manter a homeostasia.

(a) Liberação de neurotransmissores



(b) Término da ação dos neurotransmissores

A ação neurotransmissora encerra quando os compostos químicos são clivados, recaptados para dentro da célula ou se difundem para longe da sinapse.



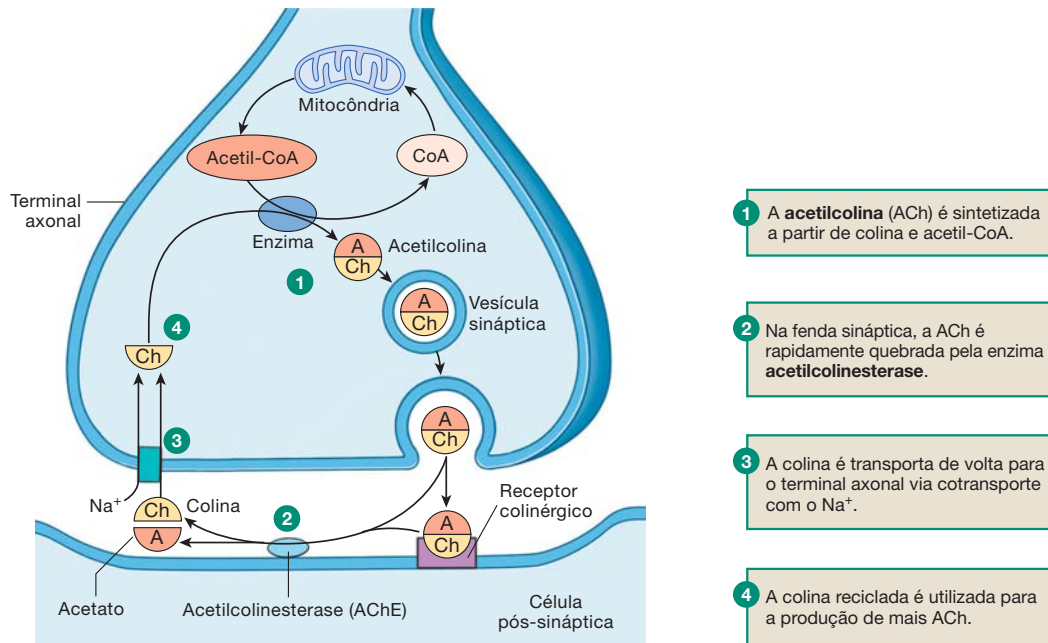


FIGURA 8.20 Síntese e reciclagem da acetilcolina.

Um estímulo mais intenso libera mais neurotransmissor

Um único potencial de ação que chega ao terminal axonal libera uma quantidade constante de neurotransmissores. Portanto, os neurônios podem utilizar a frequência dos potenciais de ação para transmitir informações sobre a duração e força do estímulo que os ativou. A duração do estímulo é codificada pela duração de uma série de potenciais de ação repetidos. Um estímulo maior faz mais potenciais de ação por segundo chegarem ao terminal axonal, o que, em retorno, pode resultar em uma maior liberação de neurotransmissores.

Consideraremos, por exemplo, como um neurônio sensorial informa ao SNC a intensidade da chegada de um estímulo. Um potencial graduado supralimiar atingindo a zona de gatilho de um neurônio sensorial não ativa apenas um potencial de ação. Em vez disso, mesmo um potencial graduado pequeno acima do limiar dispara uma explosão de potenciais de ação (**FIG. 8.21a**). Se os potenciais graduados aumentam em força (amplitude), a frequência dos potenciais de ação disparados aumenta (**Fig. 8.21b**).

Os padrões de sinalização elétrica no SNC são mais variados. Os neurônios cerebrais demonstram características elétricas diferentes ao dispararem os potenciais de ação em padrões altamente variados, às vezes espontaneamente, sem a presença de um estímulo externo para alcançar o limiar. Por exemplo, alguns neurônios são *tonicamente ativos* (p. 183), disparando regularmente potenciais de ação sucessivos (*beating pacemakers*). Outros neurônios apresentam *erupções*, ou explosões de potenciais de

ação que, ritmicamente, alternam-se com intervalos de silêncio (marca-passos rítmicos).

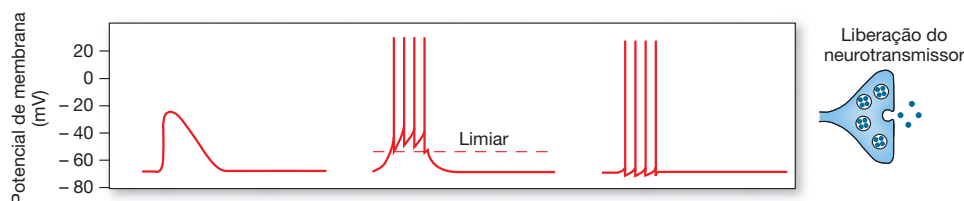
Esses diferentes padrões de gatilho nos neurônios do SNC são criados por variantes dos canais iônicos que se diferem na sua voltagem de ativação e inativação, velocidade de abertura e fechamento e sensibilidade a neuromoduladores. Essa variabilidade faz os neurônios cerebrais serem mais dinâmicos e complexos do que o neurônio motor somático simples que utilizamos como modelo.

INTEGRAÇÃO DA TRANSFERÊNCIA DE INFORMAÇÃO NEURAL

A comunicação entre os neurônios nem sempre é um evento um-para-um, como estávamos descrevendo. Frequentemente, o axônio de um neurônio pré-sináptico ramifica-se, e os seus ramos colaterais fazem sinapse com múltiplos neurônios-alvo. Esse padrão é chamado de **divergência** (**FIG. 8.22a**). Por outro lado, quando um número maior de neurônios pré-sinápticos fornece informação para um número menor de neurônios pós-sinápticos, o padrão é chamado de **convergência** (**Fig. 8.22d**).

A combinação de convergência e divergência no SNC pode resultar em um único neurônio pós-sináptico fazendo sinapses com mais de 10 mil neurônios pré-sinápticos (**Fig. 8.22c**). Por exemplo, os neurônios de Purkinje no SNC possuem dendritos altamente ramificados para que eles possam receber informação de vários neurônios (**Fig. 8.22d**).

(a) Estímulos fracos liberam pouco neurotransmissor.



(b) Estímulos fortes geram mais potenciais de ação e liberam mais neurotransmissores.

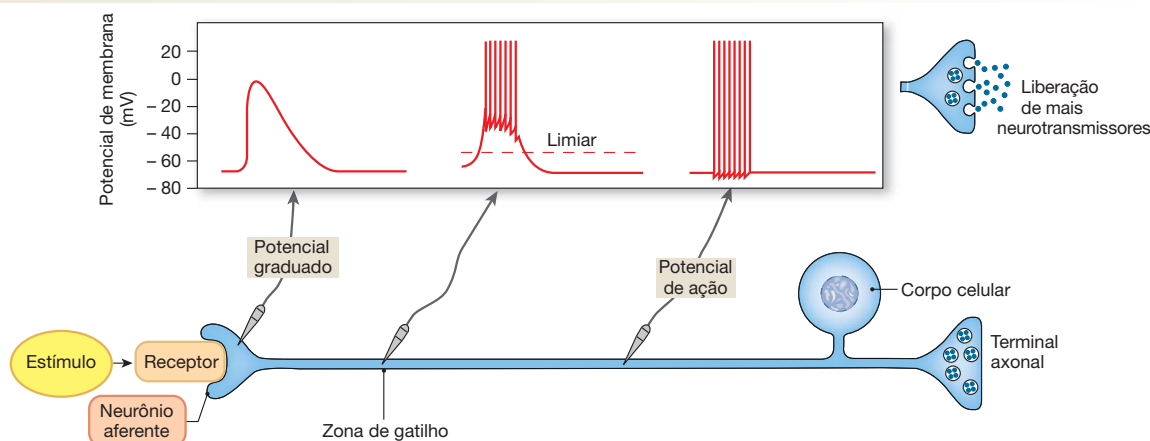


FIGURA 8.21 Codificando a força de um estímulo. A frequência de disparos dos potenciais de ação indica a força de um estímulo.

Além disso, agora sabemos que a visão tradicional das sinapses químicas como locais de comunicação unidirecional, com todas as mensagens movendo-se de uma célula pré-sináptica para uma pós-sináptica, não está sempre correta. No encéfalo, existem algumas sinapses em que as células de ambos os lados da fenda sináptica liberam neurotransmissores que agem na célula oposta. Talvez mais importante ainda foi a descoberta de que muitas células pós-sinápticas se comunicam com seus neurônios pré-sinápticos enviando neuromoduladores que se ligam a receptores pré-sinápticos. Variações na atividade sináptica têm um papel importante para determinar como a comunicação ocorre no sistema nervoso.

A habilidade do sistema nervoso de mudar a atividade nas sinapses é denominada **plasticidade sináptica**. A plasticidade de curta duração pode aumentar a atividade na sinapse (facilitação) ou reduzi-la (depressão). Por exemplo, em alguns casos de atividade prolongada em uma sinapse, a liberação de neurotransmissores diminui ao longo do tempo porque o axônio não consegue reabastecer o seu estoque de moléculas neurotransmissoras tão rapidamente, resultando em depressão sináptica.

Às vezes, mudanças na sinapse persistem por um período de tempo significativo (depressão de longa duração ou potenciação

de longa duração). Nas próximas seções, examinaremos algumas formas de como a comunicação nas sinapses pode ser modificada.

A resposta pós-sináptica pode ser rápida ou lenta

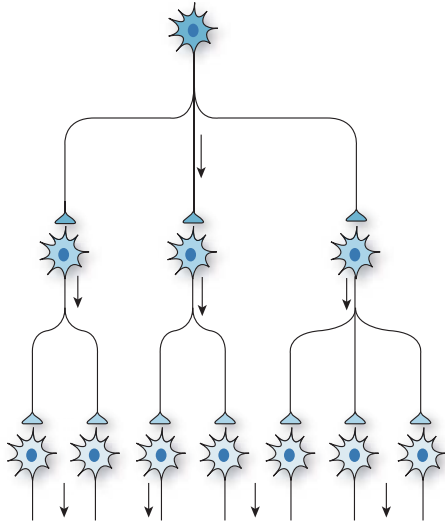
A ligação do neurotransmissor ao seu receptor inicia uma série de respostas na célula pós-sináptica (**FIG. 8.23**). Os neurotransmissores que se ligam a receptores acoplados à proteína G associados a sistemas de segundos mensageiros iniciam respostas pós-sinápticas lentas.

Alguns tipos de segundos mensageiros atuam do lado citoplasmático da membrana celular, para abrir ou fechar canais iônicos. As mudanças no potencial de membrana, resultantes dessas alterações no fluxo de íons, são chamadas de **potenciais sinápticos lentos**, pois a resposta da via dos segundos mensageiros leva mais tempo para direcionar a abertura ou o fechamento do canal. Além disso, a resposta dura mais, geralmente de segundos a minutos.

As respostas pós-sinápticas lentas não estão limitadas a alterar o estado de abertura dos canais iônicos. Os neurotransmissores que atuam em RPGs também podem modificar proteínas celulares existentes ou regular a produção de novas

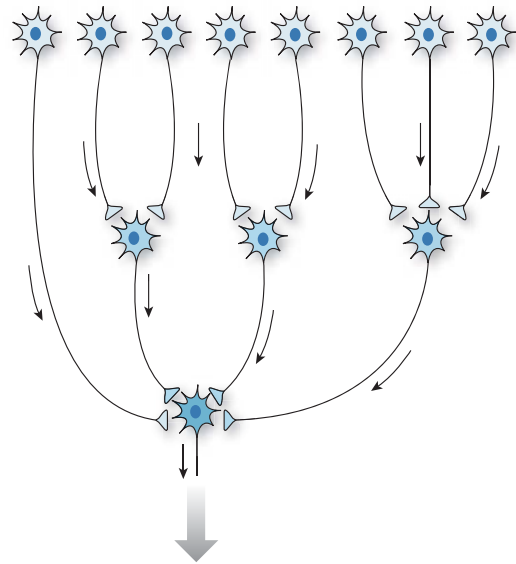
Divergência e convergência

(a) Em uma **via divergente**, um neurônio pré-sináptico ramifica-se para afetar um maior número de neurônios pós-sinápticos.

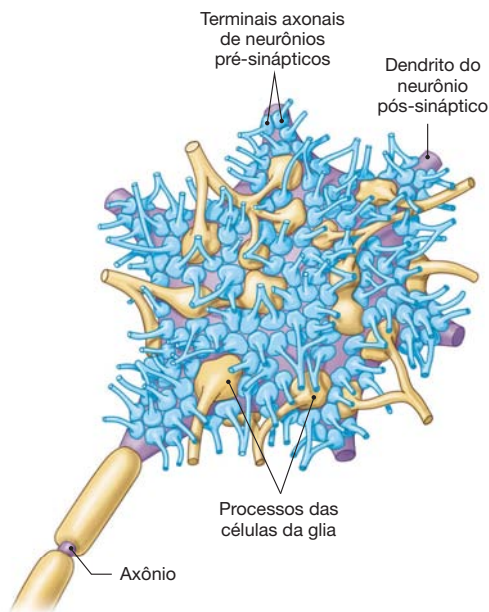


Q **QUESTÃO DA FIGURA**
O padrão da divergência é similar à _____ em um sistema de segundo mensageiro.

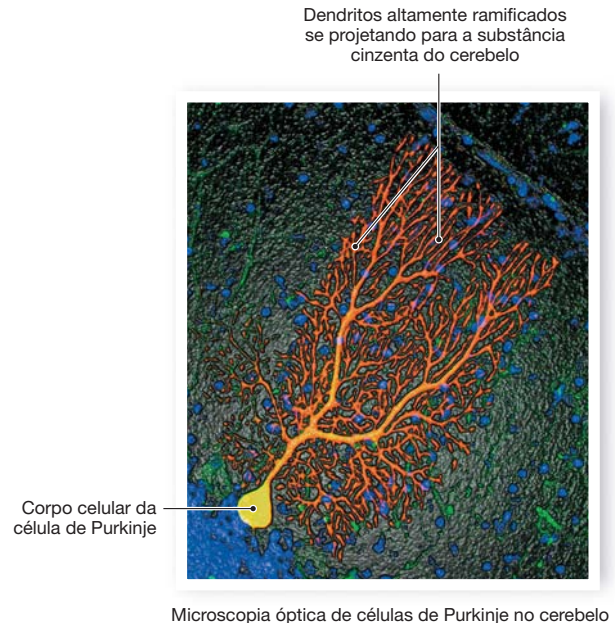
(b) Em uma **via convergente**, muitos neurônios pré-sinápticos fornecem sinais de entrada para influenciar um número menor de neurônios pós-sinápticos.



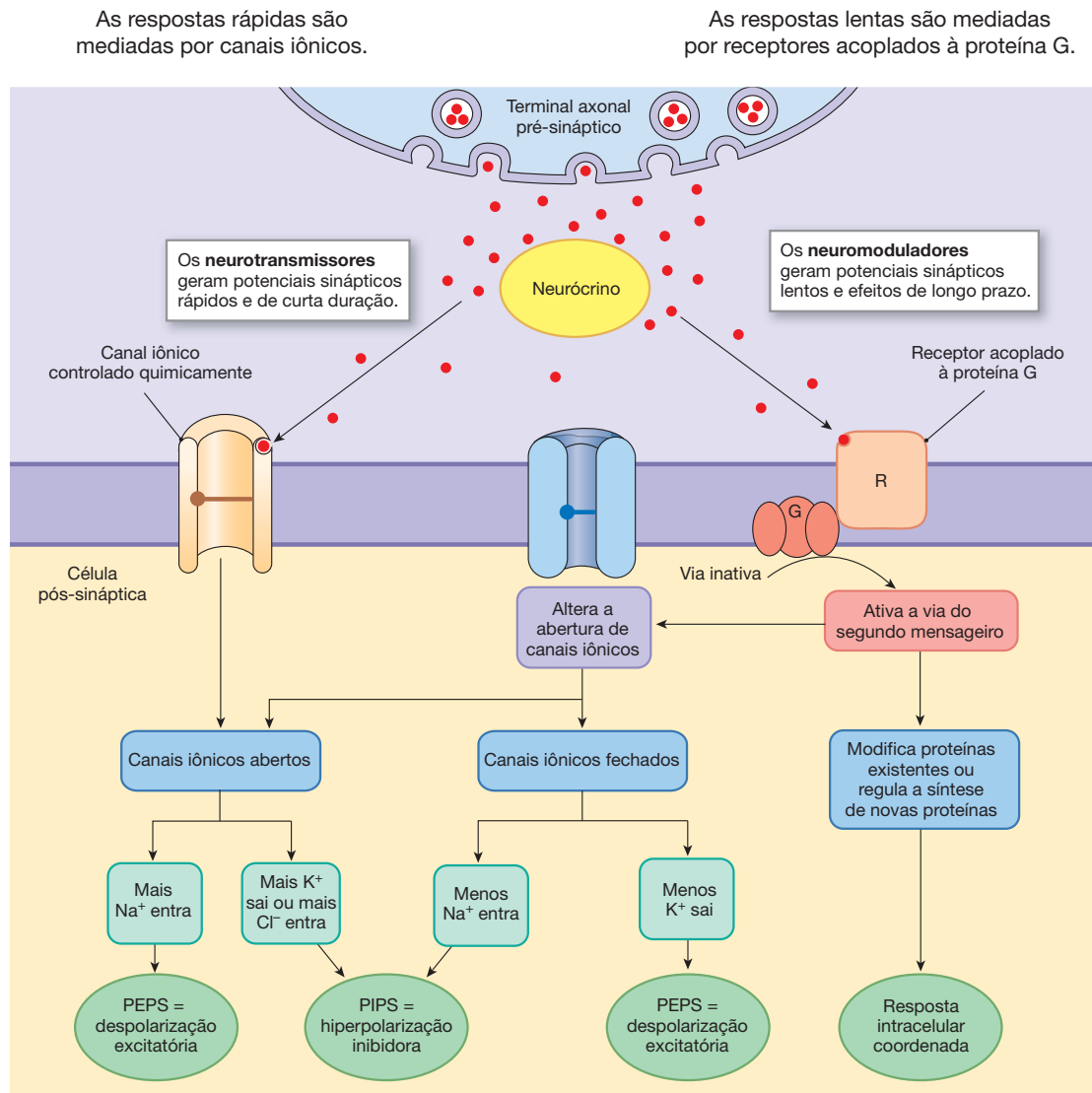
(c) O corpo celular de um neurônio motor somático é revestido com sinapses que fornecem sinais de entrada de outros neurônios.



(d) Os dendritos altamente ramificados das células de Purkinje (neurônio) demonstram sinais de convergência de várias sinapses em um corpo celular.



Respostas pós-sinápticas rápidas e lentas



proteínas celulares. Esses tipos de resposta lenta foram relacionados com o crescimento e desenvolvimento dos neurônios e com os mecanismos básicos da memória de longo prazo.

As respostas sinápticas rápidas sempre são associadas à abertura de um canal iônico. Na resposta mais simples, o neurotransmissor liga-se e abre um receptor-canál na célula pós-sináptica, permitindo que os íons se movam entre a célula pós-sináptica e o líquido extracelular. A mudança resultante no potencial de membrana é chamada de **potencial sináptico rápido**, uma vez que inicia rapidamente e dura apenas alguns milissegundos.

Se o potencial sináptico é despolarizante, ele é chamado de **potencial excitatório pós-sináptico (PEPS)**, uma vez que aumenta as chances de a célula disparar um potencial de ação. Se o potencial sináptico é hiperpolarizante, ele é chamado de **potencial inibidor pós-sináptico (PIPS)**, uma vez que a hiperpo-

larização move o potencial de membrana para longe do limiar e torna menos provável que a célula dispare um potencial de ação.

As vias integram informações de múltiplos neurônios

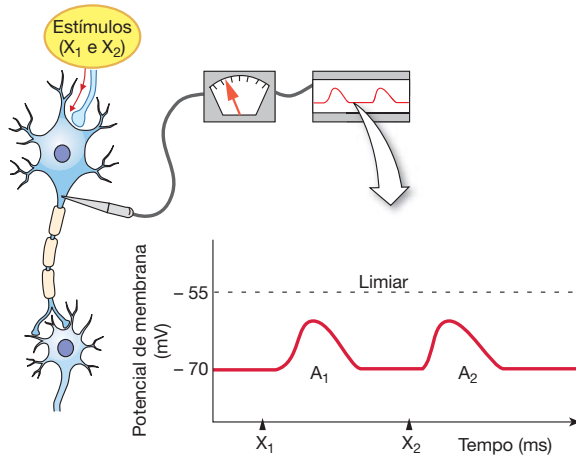
Quando dois ou mais neurônios pré-sinápticos convergem nos dendritos ou no corpo celular de uma única célula pós-sináptica, a resposta da célula é determinada pela soma dos sinais de entrada dos neurônios pré-sinápticos. A FIGURA 8.24c demonstra uma reconstrução tridimensional de espinhos dendríticos de um neurônio pós-sináptico, com numerosas sinapses excitatórias e inibidoras fornecendo sinais de entrada. Os sinais de entrada dessas sinapses somados determinam a atividade do neurônio pós-sináptico.

Integração da sinalização sináptica

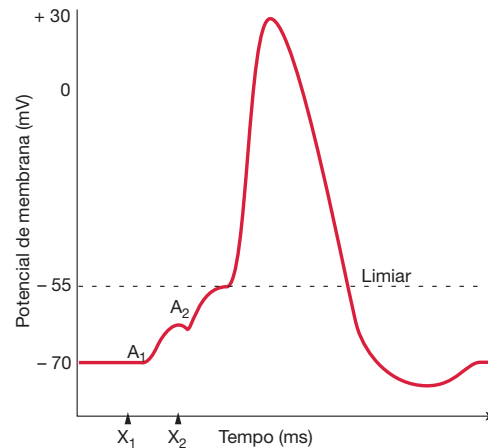
Somação temporal

A somação temporal ocorre quando dois potenciais de ação de um neurônio pré-sináptico ocorrem em um curto intervalo de tempo.

(a) **Sem somação.** Dois potenciais graduados sublimiares não iniciarão um potencial de ação se estão distantes no tempo.



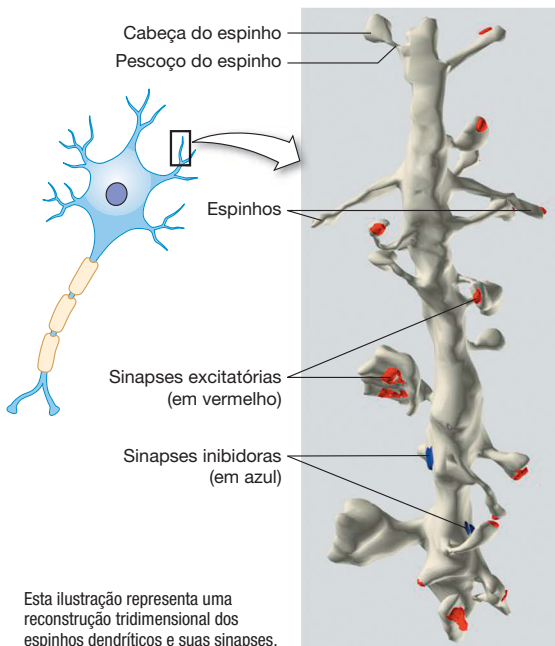
(b) **Somação causando um potencial de ação.** Se dois potenciais sublimiares atingem a zona de gatilho em um curto período de tempo, eles podem se somar e gerar um potencial de ação.



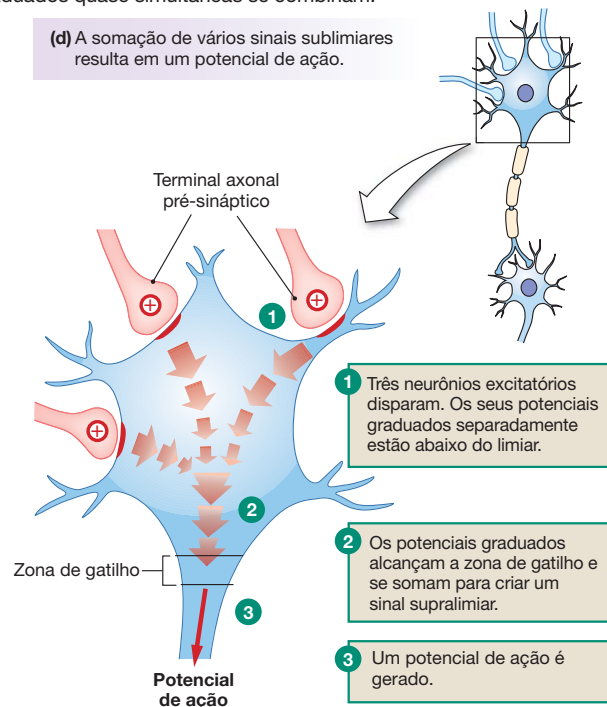
Somação espacial

A somação espacial ocorre quando as correntes de potenciais graduados quase simultâneas se combinam.

(c) Vários neurônios pré-sinápticos fornecem sinais de entrada para os dendritos e para o corpo celular dos neurônios pós-sinápticos.

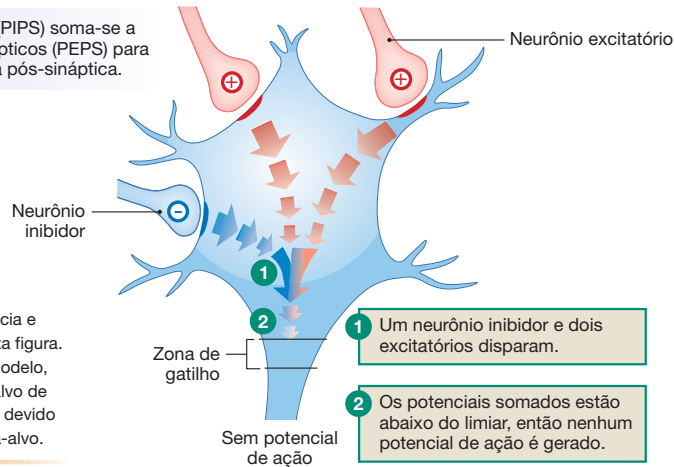


(d) A somação de vários sinais sublimiares resulta em um potencial de ação.



Inibição sináptica

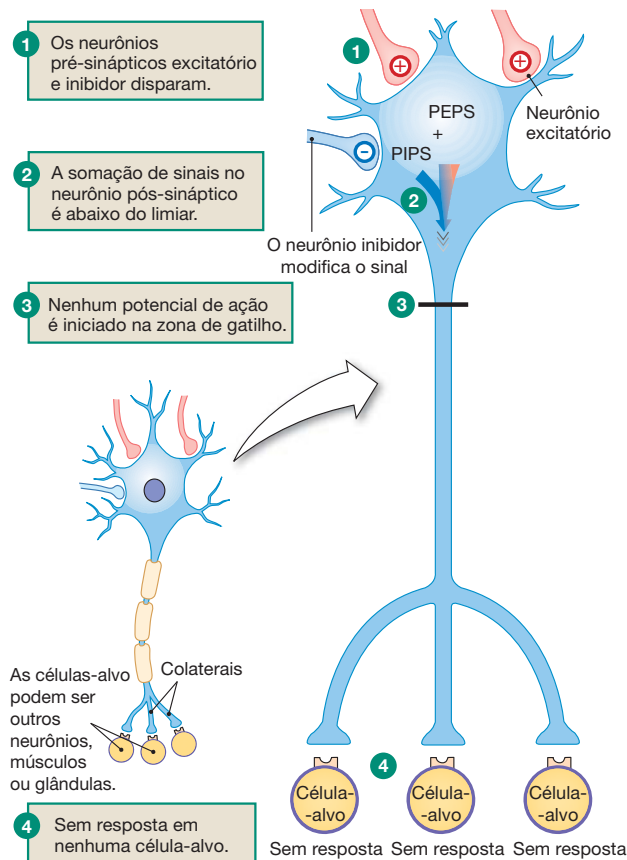
(e) Um potencial inibidor pós-sináptico (PIPS) soma-se a dois potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) para evitar um potencial de ação na célula pós-sináptica.



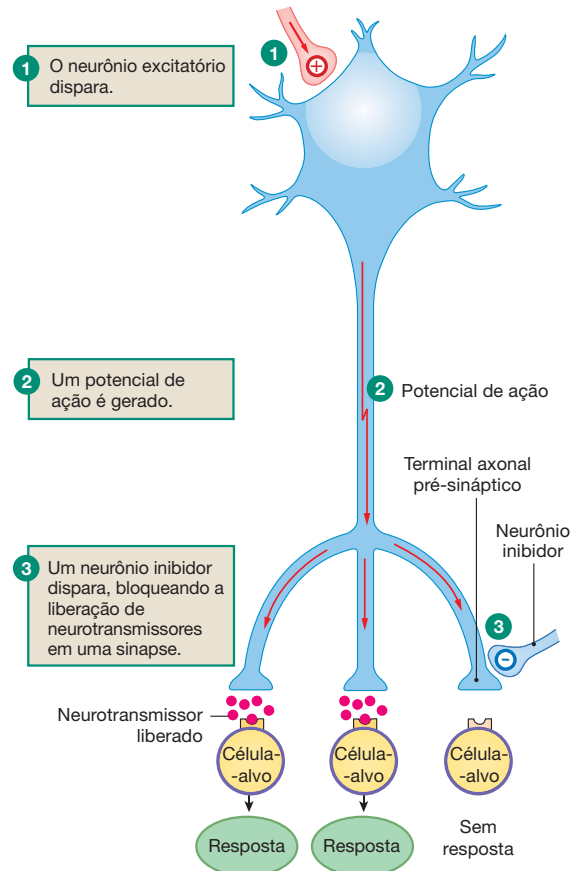
Q QUESTÕES DA FIGURA

1. Identifique exemplos de divergência e convergência em cada parte desta figura.
2. Utilizando a parte (g) como um modelo, desenhe um exemplo em que o alvo de um colateral não possui resposta devido à inibição pós-sináptica da célula-alvo.

(f) Na **inibição pós-sináptica global**, todos os alvos do neurônio pós-sinápticos são inibidos igualmente.



(g) Na **inibição pré-sináptica seletiva**, um neurônio inibidor faz uma sinapse no colateral do neurônio pré-sináptico e seletivamente inibe um alvo.



A combinação de vários potenciais graduados quase simultâneos é chamada de **somação espacial**. A palavra *espacial* refere-se ao fato de que os potenciais graduados se originam em locais (espaços) diferentes no neurônio.

A Figura 8.24d ilustra uma somação espacial de três neurônios pré-sinápticos que liberam neurotransmissores excitatórios (“neurônios excitatórios”) e se convergem em um neurônio pós-sináptico. Os PEPSs de cada neurônio são muito fracos para iniciar um potencial de ação, porém se os três neurônios pré-sinápticos dispararem ao mesmo tempo, a soma dos três PEPSs é supraliminar e gera um potencial de ação.

A somação espacial nem sempre é excitatória. Se a somação evitar um potencial de ação na célula pós-sináptica, essa somação é denominada **inibição pós-sináptica**. Isso ocorre quando neurônios pré-sinápticos liberam neurotransmissores inibidores. Por exemplo, a Figura 8.24e mostra três neurônios pré-sinápticos, dois excitatórios e um inibidor, convergindo em uma célula pós-sináptica. Os neurônios disparam, gerando um PIPS e dois PEPSs, que se somam quando eles chegam à zona de gatilho. O PIPS neutraliza os dois PEPSs, criando um sinal integrado que está abaixo do limiar. Como resultado, nenhum potencial de ação é gerado na zona de gatilho.

Somação temporal A somação de potenciais graduados nem sempre necessita de sinais de entrada de mais de um neurônio pré-sináptico. Dois potenciais graduados abaixo do limiar vindos do mesmo neurônio pré-sináptico podem ser somados se chegarem à zona de gatilho suficientemente próximos no tempo. A somação que ocorre a partir de potenciais de ação que se sobrepõem no tempo é denominada **somação temporal**. Veremos como isso ocorre.

A Figura 8.24a mostra o registro obtido de um eletrodo colocado na zona de gatilho de um neurônio. Um estímulo (X_1) inicia no corpo celular, um potencial graduado sublimiar no tempo marcado no eixo x. O potencial graduado alcança a zona de gatilho e a despolariza, como mostrado no gráfico (A1), mas não o suficiente para disparar um potencial de ação. Posteriormente, ocorre um segundo estímulo (X_2), e o seu potencial graduado sublimiar (A_2) atinge a zona de gatilho um tempo após o primeiro potencial. O intervalo entre os dois estímulos é tão grande que os dois potenciais graduados não se sobrepõem. Nenhum dos potenciais está acima do limiar, então nenhum potencial de ação é disparado.

Na Figura 8.24b, os dois estímulos ocorrem em tempos próximos. Como resultado, os dois potenciais graduados sublimiares atingem a zona de gatilho quase ao mesmo tempo. O segundo potencial graduado adiciona a sua despolarização à do primeiro, fazendo a zona de gatilho despolarizar até o limiar.

Em muitas situações, os potenciais graduados em um neurônio incorporam somas temporais e espaciais. A somação de potenciais graduados demonstra uma característica-chave dos neurônios: a **integração pós-sináptica**. Quando múltiplos sinais atingem um neurônio, a integração pós-sináptica gera um sinal com base na força e na duração relativa dos sinais. Se o sinal integrado está acima do limiar, o neurônio dispara um potencial de ação. Se o sinal integrado está abaixo do limiar, o neurônio não dispara.

REVISANDO CONCEITOS

27. Na Figura 8.24e, assumimos que o potencial de membrana em repouso do neurônio pós-sináptico é de -70 mV, e o limiar é de -55 mV. Se o neurônio pré-sináptico inibidor gera um PIPS de -5 mV e os dois neurônios pré-sinápticos excitatórios geram PEPSs de 10 e 12 mV, o neurônio pós-sináptico vai ou não disparar um potencial de ação?
28. Nos gráficos da Figura 8.24a, b, por que o potencial da membrana não se altera no mesmo momento do estímulo?

A atividade sináptica pode ser modificada

Todos os exemplos de integração sináptica que acabamos de discutir aconteceram no lado pós-sináptico de uma sinapse, porém a atividade das células pré-sinápticas também pode ser alterada, ou *modulada*. Quando um neurônio modulador termina em uma célula pré-sináptica, os PIPSs ou PEPSs gerados pelo neurônio podem alterar o potencial de ação que está chegando ao terminal axonal da célula pré-sináptica e modular a liberação de neurotransmissores. Na **facilitação pré-sináptica**, os sinais de entrada de um neurônio excitatório aumentam a liberação de neurotransmissores pela célula pré-sináptica.

Se a modulação de um neurônio diminui a liberação de neurotransmissores, essa modulação é chamada de **inibição pré-sináptica**. A inibição pré-sináptica pode ser global ou seletiva. Na inibição pré-sináptica global (Fig. 8.24f), os sinais de entrada nos dendritos e no corpo celular de um neurônio reduzem a liberação de neurotransmissores de todos os colaterais e todas as células-alvo são afetadas igualmente.

Já na modulação seletiva, um colateral pode ser inibido, ao passo que outros permanecem sem ser afetados. A modulação da liberação dos neurotransmissores realizada pela inibição pré-sináptica seletiva fornece um controle mais preciso do que a inibição global. Por exemplo, a Figura 8.24g demonstra uma modulação pré-sináptica seletiva de um único terminal axonal de um colateral, em que apenas a sua célula-alvo falha em responder.

A atividade sináptica também pode ser alterada através da modificação da responsividade da célula-alvo pós-sináptica aos neurotransmissores. Isso pode ser feito ao se alterar a identidade, a afinidade ou o número de receptores de neurotransmissores. Os moduladores podem alterar todos esses parâmetros, influenciando a síntese de enzimas, de transportadores de membrana e de receptores. A maior parte dos neuromoduladores atua usando sistemas de segundo mensageiro que alteram proteínas existentes, e seus efeitos duram muito mais do que os dos neurotransmissores. Uma molécula sinalizadora pode atuar como neurotransmissor ou como neuromodulador dependendo do seu receptor (Fig. 8.23).

REVISANDO CONCEITOS

29. Por que os terminais axonais, às vezes, são chamados de “transdutores biológicos”?

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

O Dr. McKhann suspeita que a doença que afetou as crianças chinesas – a qual ele denominou polineuropatia axonal motora aguda (AMAN) – pode ter sido causada por uma infecção bacteriana. Ele também inferiu que a doença iniciou os danos aos axônios na junção neuromuscular, que são as sinapses entre os neurônios motores somáticos e músculos esqueléticos.

P6: Com base nas informações disponibilizadas neste capítulo, cite outras doenças que envolvem alterações na transmissão sináptica.

227 229 231 251 253 257 267 268

A potenciação de longa duração altera as sinapses

Atualmente, dois “assuntos importantes” para a neurobiologia são a **potenciação de longa duração (LTP)** e a **depressão de longa duração (LTD)**, processos nos quais a atividade em uma sinapse ocasiona mudanças permanentes na qualidade ou na quantidade de conexões sinápticas. Muitas vezes, as alterações da transmissão sináptica, como a facilitação e a inibição, previamente discutidas, são de duração limitada. Contudo, se a atividade sináptica persiste por períodos maiores, os neurônios podem se adaptar por meio da LTP e da LTD. Nosso conheci-

mento sobre a LTP e a LTD está mudando rapidamente, e os mecanismos podem não ser os mesmos em diferentes regiões do encéfalo. As descrições a seguir mostram um pouco do que atualmente conhecemos sobre as adaptações de longo prazo da transmissão sináptica.

Um elemento-chave nas alterações de longo prazo no SNC é o aminoácido glutamato, o principal neurotransmissor excitatório no SNC. Como você aprendeu anteriormente, o glutamato possui dois receptores-canal: os receptores AMPA e os receptores NMDA. O receptor NMDA possui uma propriedade incomum. Primeiro, em potenciais de membrana de repouso, o canal do NMDA está bloqueado por um portão e um íon Mg^{2+} . A ligação do glutamato com o receptor abre o portão dependente de ligante, mas os íons não conseguem fluir além do Mg^{2+} . Todavia, se a célula despolarizar, o Mg^{2+} que está bloqueando o canal é expelido, e, então, os íons conseguem fluir pelo o canal. Portanto, o canal NMDA abre-se apenas quando o receptor está ligado ao glutamato e a célula está despolarizada.

Na potenciação de longa duração, quando neurônios pré-sinápticos liberam glutamato, o neurotransmissor pode ligar-se tanto ao receptor AMPA quanto ao NMDA da célula pós-sináptica (FIG. 8.25 1). A ligação a receptores AMPA abre um canal catiônico, e a entrada de Na^+ despolariza a célula 2. De forma simultânea, a ligação do glutamato ao receptor NMDA abre o portão do canal, e a despolarização da célula gera uma repulsão elétrica que expulsa o Mg^{2+} do canal NMDA 3. Uma vez que o canal NMDA está aberto, Ca^{2+} entra no citosol 4.

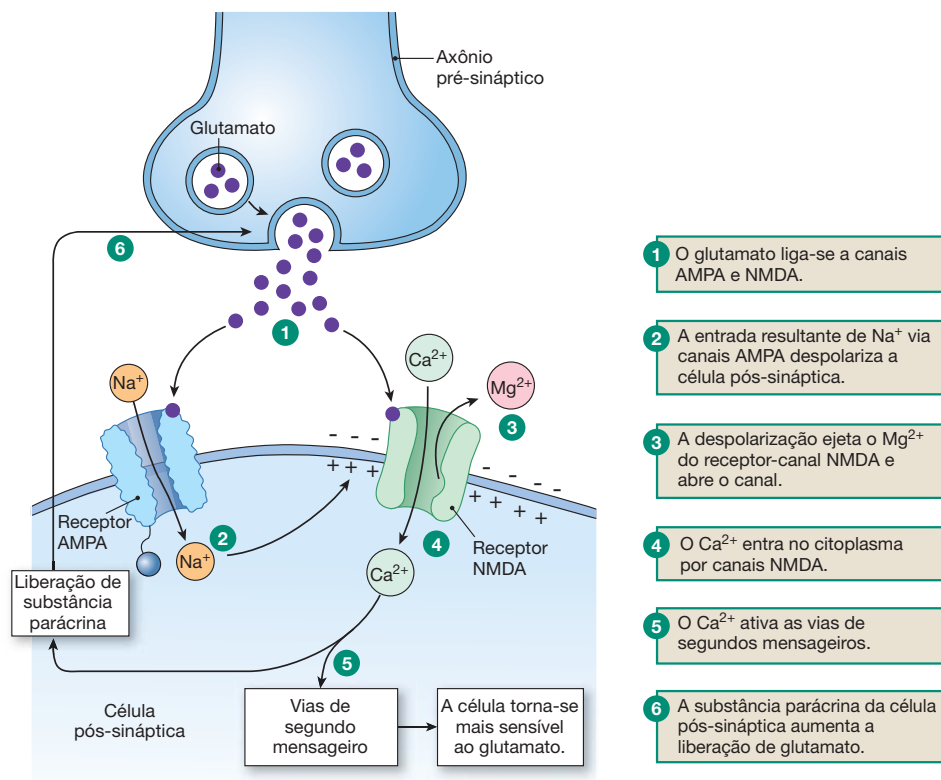


FIGURA 8.25 Potenciação de longa duração.

O sinal gerado pelo Ca^{2+} inicia as vias de segundos mensageiros **5**. Como resultado dessas vias intracelulares, a célula pós-sináptica fica mais sensível ao glutamato, possivelmente pela inserção de mais receptores glutamatérgicos na membrana pós-sináptica (regulação para cima, p. 51). Além disso, a célula pós-sináptica libera uma substância parácrina que age na célula pré-sináptica para aumentar a liberação de glutamato **6**.

A depressão de longa duração parece ter dois componentes: uma alteração no número de receptores pós-sinápticos e uma alteração nas isoformas das proteínas do receptor. Diante da liberação continuada de neurotransmissor dos neurônios pré-sinápticos, os neurônios pós-sinápticos removem receptores AMPA da membrana da célula por endocitose (p. 148), um processo similar à regulação para baixo de receptores, discutida no sistema endócrino (p. 51). Além disso, diferentes subunidades proteicas são inseridas nas proteínas do receptor AMPA, alterando o fluxo corrente através dos canais iônicos.

Os pesquisadores acreditam que a potenciação e a depressão de longa duração estão relacionadas aos processos neurais da aprendizagem e da memória e às alterações encefálicas que ocorrem durante a depressão clínica e outras doenças mentais. A associação clínica torna a LTP e a LTD temas “quentes” na pesquisa em neurociência.

REVISANDO CONCEITOS

- 30.** Por que a despolarização da membrana remove o Mg^{2+} do canal para o líquido extracelular?

As alterações na transmissão sináptica são responsáveis por muitas doenças

A transmissão sináptica é o passo mais vulnerável no processo de sinalização através do sistema nervoso. É o ponto onde muitas coisas dão errado, levando à perda da função normal. Contudo, ao mesmo tempo, os receptores nas sinapses estão expostos ao líquido extracelular, sendo mais acessíveis a fármacos do que os receptores intracelulares. Recentemente, foi descoberto que várias doenças do sistema nervoso são relacionadas a problemas na transmissão sináptica. Estas doenças incluem a doença de Parkinson, a esquizofrenia e a depressão. As doenças sinápticas mais bem compreendidas são aquelas que envolvem a *junção neuromuscular* entre os neurônios motores somáticos e os músculos esqueléticos. Um exemplo de patologia da junção neuromuscular é a *miastenia grave*. As doenças resultantes de problemas na transmissão sináptica dentro do SNC são mais difíceis de serem estudadas, uma vez que são mais difíceis de serem isoladas anatomicamente.

Os fármacos que atuam na atividade sináptica, particularmente nas sinapses do SNC, são os mais antigos e mais amplamente utilizados de todos os agentes farmacológicos. A cafeína, a nicotina e o álcool são drogas comuns em muitas culturas. Algumas drogas que utilizamos para tratar distúrbios, como esquizofrenia, depressão, ansiedade e epilepsia, agem influenciando eventos na sinapse. Em muitas doenças que afetam o SNC, ainda não compreendemos completamente a causa da doença ou o mecanismo de ação do fármaco. Esse assunto é uma das principais áreas da pesquisa farmacológica, e novas classes de fármacos estão sendo formuladas e aprovadas a cada ano.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA CONCLUSÃO

Paralisia misteriosa

Neste Solucionando o problema, você aprendeu sobre a polineuropatia axonal motora aguda (AMAN), uma paralisia desconcertante que os médicos pensam ser uma nova doença. Apesar de os seus sintomas serem parecidos com a síndrome de Guillain-Barré clássica, AMAN não é uma doença desmielinizante. Ela afeta apenas neurônios motores somáticos. Entretanto, tanto na forma clássica da GBS como na AMAN, o sistema imune do organismo produz anticorpos contra os componentes do sistema nervoso. Essa similaridade levou os especialistas a concluir que a AMAN é um subtipo da GBS. A forma clássica da GBS foi reno-

meada como polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP). A AIDP é mais comum na Europa e na América do Norte, ao passo que a AMAN é a forma predominante na China, no Japão e na América do Sul. Um número significativo de pacientes com AMAN desenvolve a doença após uma doença gastrointestinal causada pela bactéria *Campylobacter jejuni*, e os especialistas suspeitam que os anticorpos contra a bactéria também atacam os glicolípidos da membrana axonal, chamados de gangliosídeos. Para testar seu conhecimento, compare as suas respostas com as informações sintetizadas na tabela a seguir.

Pergunta	Fatos	Integração e análise
P1: Qual(is) divisão(ões) do sistema nervoso pode(m) estar envolvida(s) na síndrome de Guillain-Barré?	O sistema nervoso é dividido entre o sistema nervoso central (SNC) e as subdivisões aferente (sensorial) e eferente do sistema nervoso periférico. Os neurônios eferentes são neurônios motores somáticos, que controlam os músculos esqueléticos, ou neurônios autonômicos, que controlam as glândulas e os músculos liso e cardíaco.	Os pacientes que sofrem da síndrome de Guillain-Barré não têm sensibilidade nem movem os músculos. Isso sugere um problema nos neurônios aferentes e nos neurônios motores somáticos. Entretanto, também é possível que haja um problema no centro integrador do SNC. Você não tem informação suficiente para determinar qual divisão está afetada.
P2: Você acha que a paralisia observada nas crianças chinesas afetou tanto os neurônios sensoriais (aferentes) quanto os neurônios motores somáticos? Justifique a sua resposta.	As crianças chinesas podem sentir uma picada de agulha, mas não conseguem mover os músculos.	A função sensorial (aferente) é normal se elas podem sentir a picada da agulha. A paralisia dos músculos sugere um problema nos neurônios motores somáticos, nos centros do SNC que controlam o movimento ou nos próprios músculos.

(continua)

SOLUCIONANDO O PROBLEMA CONCLUSÃO

Continuação

Pergunta	Fatos	Integração e análise
P3: Na síndrome de Guillain-Barré, qual é o resultado esperado de um teste de condução nervosa?	Testes de condução nervosa medem a velocidade e a força da condução. Na síndrome de Guillain-Barré, a mielina ao redor dos neurônios é destruída.	A mielina isola os axônios e aumenta a velocidade de condução. Sem a mielina, os íons vazam para fora dos axônios. Portanto, na síndrome de Guillain-Barré, você esperaria uma redução na velocidade de condução ou um bloqueio na condução.
P4: A doença paralisante que afetava as crianças chinesas é uma condição desmielinizante? Justifique a sua resposta.	Os testes de condução evidenciaram velocidade normal de condução, porém redução na força dos potenciais de ação que foram somados.	A perda de mielina deveria não só reduzir a velocidade de condução, mas também ocasionar bloqueio na condução. Assim, esta doença provavelmente não é uma doença desmielinizante.
P5: Os resultados da investigação do Dr. McKhann sugerem que as crianças chinesas possuíam a síndrome de Guillain-Barré clássica? Justifique a sua resposta.	Os dados das autópsias das crianças que morreram da doença mostraram que os axônios estavam danificados, mas a mielina estava normal.	A síndrome de Guillain-Barré clássica é uma doença desmielinizante que afeta tanto os neurônios sensoriais quanto os motores. As crianças chinesas possuíam funções sensoriais normais, e os testes de condução nervosa e os estudos histológicos indicavam mielina normal. Portanto, foi racional concluir que a doença não era a síndrome de Guillain-Barré clássica.
P6: Com base nas informações disponibilizadas neste capítulo, cite outras doenças que envolvem alterações na transmissão sináptica.	A transmissão sináptica pode ser alterada bloqueando a liberação de neurotransmissor da célula pré-sináptica, interferindo na ação do neurotransmissor na célula-alvo, ou removendo o neurotransmissor da sinapse.	Doença de Parkinson, depressão, esquizofrenia e miastenia grave são doenças relacionadas a problemas na transmissão sináptica.

227 229 231 251 253 257 267 268

RESUMO DO CAPÍTULO



Este capítulo apresenta o sistema nervoso, um dos principais sistemas de controle responsáveis pela manutenção da *homeostasia*. As divisões do sistema nervoso estão correlacionadas com os passos em uma via reflexa. Os receptores sensoriais monitoram variáveis reguladas e enviam sinais de entrada para o SNC pelos neurônios sensoriais (aférentes). Os sinais de saída, tanto elétricos quanto químicos, percorrem as divisões eferentes (motora somática e autônoma) até os seus alvos em todo o corpo. A transferência da informação e *comunicação* dependem de sinais elétricos que passam ao longo dos neurônios, de *interações moleculares* entre moléculas sinalizadoras e seus receptores e da transdução do sinal nas células-alvo.

1. O **sistema nervoso** é uma rede complexa de neurônios que compõe o controle rápido dos sistemas do corpo. (p. 227)
2. As **propriedades emergentes** do sistema nervoso incluem a consciência, a inteligência e a emoção. (p. 227)

Organização do sistema nervoso

3. O sistema nervoso é dividido em **sistema nervoso central (SNC)**, composto pelo **encéfalo** e pela **medula espinal**, e em **sistema nervoso periférico (SNP)**. (p. 227; Fig. 8.1)
4. O sistema nervoso periférico possui **neurônios sensoriais (aférentes)**, que trazem a informação para o SNC, e **neurônios eferentes**,

que levam a informação do SNC de volta para várias outras partes do corpo. (p. 227)

5. Os neurônios eferentes são compostos pelos **neurônios motores somáticos**, que controlam a musculatura esquelética, e pelos **neurônios autonômicos**, que controlam os músculos liso e cardíaco, glândulas e alguns tecidos adiposos. (p. 229)
6. Os neurônios autonômicos são subdivididos em ramificações **simpáticas** ou **parassimpáticas**. (p. 229)

Células do sistema nervoso

7. Os neurônios possuem um **corpo celular** composto por um núcleo e organelas que direcionam a atividade celular, **dendritos** para receber sinais de chegada e um **axônio** para transmitir sinais elétricos do corpo celular para o **terminal axonal**. (pp. 229, 231; Fig. 8.2)
8. Os **interneurônios** são neurônios que se encontram inteiramente dentro do SNC. (p. 229; Fig. 8.2c, d)
9. O material é transportado entre o corpo celular e o terminal axonal via **transporte axonal**. (p. 232; Fig. 8.3)
10. A região onde o terminal axonal encontra a sua célula-alvo é chamada de **sinapse**. A célula-alvo é chamada de **célula pós-sináptica**, e o neurônio que libera o sinal químico é chamado de

célula pré-sináptica. A região entre as duas células é chamada de **fenda sináptica.** (p. 232; Fig. 8.2f)

11. Os neurônios em desenvolvimento encontram o seu caminho para os seus alvos utilizando sinais químicos. (p. 232)
12. As **células da glia** fornecem suporte físico e se comunicam com os neurônios. As **células de Schwann** e as **células satélite** são células da glia associadas ao sistema nervoso periférico. **Oligodendrócitos, astrócitos, microglia** e **células endodérmicas** são células da glia encontradas no SNC. A microglia são células imunes modificadas que agem como fagócitos. (pp. 233, 235; Fig. 8.5)
13. As células de Schwann e os oligodendrócitos formam uma camada isolante de **bainha de mielina** ao redor do neurônio. Os **nódulos de Ranvier** são as partes não isoladas da membrana que ocorrem em intervalos ao longo do axônio. (p. 233; Fig. 8.5c)
14. As **células-tronco neurais** que podem formar novos neurônios e glia são encontradas na camada endodérmica, bem como em outras partes do sistema nervoso. (p. 235)

Sinalização elétrica nos neurônios

15. A **equação de Nernst** descreve o potencial de membrana de uma célula que é permeável apenas a um íon. (p. 236)
16. O potencial de membrana é influenciado pelos gradientes de concentração de íons através da membrana e pela permeabilidade da membrana a esses íons. (p. 237)
17. A **equação de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK)** prevê o potencial de membrana baseando-se nos gradientes de concentração iônica e permeabilidade da membrana a múltiplos íons. (p. 237)
18. A permeabilidade iônica de uma célula muda quando os canais iônicos na membrana se abrem ou fecham. O movimento de apenas alguns íons altera de forma significativa o potencial de membrana. (p. 238)
19. Os canais iônicos com portão se abrem ou fecham em resposta a sinais químicos ou mecânicos ou em resposta à despolarização da membrana celular. Os canais também se fecham via inativação. (p. 238)
20. O fluxo corrente (I) obedece à **lei de Ohm**: $I = \text{voltagem/resistência}$. A **resistência** ao fluxo corrente provém do corpo celular, que é um bom isolante, e do citoplasma. A **condutância** (G) é recíproca da resistência: $G = 1/R$. (pp. 238, 239)
21. Os **potenciais graduados** são despolarizações ou hiperpolarizações, cuja força (amplitude) é diretamente proporcional à intensidade do evento que os inicia. Os potenciais graduados perdem força à medida que se movem pela célula. (p. 240; Tab. 8.3; Fig. 8.7)
22. A onda de despolarização que se move através da célula é chamada de **fluxo corrente local**. (p. 240)
23. **Potenciais de ação** são sinais elétricos rápidos que viajam sem perder a sua amplitude (força) enquanto se movem do corpo celular, ao longo do axônio, até os terminais axonais. (p. 240)
24. Os potenciais de ação iniciam na **zona de gatilho** se um único potencial graduado ou a soma de vários potenciais excederem a voltagem do **limiar**. (p. 242; Fig. 8.7c)
25. Os potenciais graduados despolarizantes tornam mais provável que o neurônio dispare um potencial de ação. Os potenciais graduados hiperpolarizantes tornam menos provável que o neurônio dispare um potencial de ação. (p. 242)
26. Os potenciais de ação são uniformes, despolarizações **tudo ou nada** que conseguem percorrer longas distâncias sem perder a sua força. (p. 242)
27. A fase ascendente do potencial de ação ocorre devido ao aumento da permeabilidade do Na^+ . A fase descendente do potencial de ação ocorre devido ao aumento da permeabilidade do K^+ . (p. 243; Fig. 8.9)
28. Os canais de Na^+ dependentes de voltagem do axônio possuem um **portão de ativação** rápido e um **portão de inativação** lento. (p. 245; Fig. 8.10)
29. Poucos íons atravessam a membrana durante um potencial de ação. A $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ eventualmente devolve o Na^+ e o K^+ para os seus compartimentos de origem. (p. 245)
30. Uma vez que um potencial de ação iniciou, existe um curto período de tempo, chamado de **período refratário absoluto**, durante o qual um segundo potencial de ação não pode ser iniciado, independentemente da intensidade do estímulo. Devido a isso, os potenciais de ação não podem ser somados. (p. 246; Fig. 8.12)
31. Durante o **período refratário relativo**, um potencial graduado com força acima do normal é necessário para disparar um potencial de ação. (p. 246)
32. A bainha de mielina em torno de um axônio acelera a condução, aumentando a resistência da membrana e diminuindo o vazamento de corrente. Os axônios de diâmetro maior conduzem mais rapidamente os potenciais de ação do que os axônios de diâmetro menor (p. 249).
33. Os saltos visíveis dos potenciais de ação de um nó para outro são chamados de **condução saltatória**. (p. 249; Fig. 8.16)
34. Alterações nas concentrações sanguíneas de K^+ afetam o potencial de membrana em repouso e a condução dos potenciais de ação. (p. 252; Fig. 8.17)

Comunicação célula a célula no sistema nervoso

35. Nas **sinapses elétricas**, um sinal elétrico passa diretamente do citoplasma de uma célula à outra através de junções comunicantes. As **sinapses químicas** utilizam neurotransmissores para transmitir a informação de uma célula à outra, uma vez que os neurotransmissores se difundem através da fenda sináptica para se ligarem aos seus receptores nas células-alvo. (pp. 253, 254)
36. Há vários tipos de neurotransmissores. Os neurônios **colinérgicos** secretam **acetilcolina**. Os **neurônios adrenérgicos** secretam **noradrenalina**. **Glutamato, GABA, serotonina, adenosina e óxido nítrico** são outros neurotransmissores importantes. (pp. 254, 255, 256; Tab. 8.4.)
37. Os receptores para neurotransmissores são ou canais iônicos dependentes de ligante (receptores ionotrópicos) ou receptores acoplados à proteína G (receptores metabotrópicos). (p. 254)
38. Os neurotransmissores são sintetizados no corpo celular ou no terminal axonal. Eles são armazenados nas **vesículas sinápticas** e liberados por exocitose quando um potencial de ação chega ao terminal axonal. (p. 257; Fig. 8.19a)
39. A ação dos neurotransmissores é rapidamente finalizada pela recaptação dos mesmos pela célula, pela difusão para longe da sinapse ou pela degradação enzimática. (p. 258; Fig. 8.19b)
40. A informação sobre a força e a duração de um estímulo é expressa pela quantidade de neurotransmissores que é liberada. O aumento da frequência dos potenciais de ação libera mais neurotransmissores. (p. 206; Fig. 8.21)

Integração da transferência de informação neural

41. Quando um neurônio pré-sináptico faz sinapse com um número maior de neurônios pós-sinápticos, o padrão é chamado de **divergência**. Quando vários neurônios pré-sinápticos fazem sinapse com um número menor de neurônios pós-sinápticos, o padrão é chamado de **convergência**. (p. 260; Fig. 8.22)
42. A transmissão sináptica pode ser modificada em resposta à atividade na sinapse, um processo denominado **plasticidade sináptica**. (p. 261)
43. Os receptores acoplados à proteína G ou geram **potenciais sinápticos lentos** ou modificam o metabolismo celular. Os canais iônicos geram **potenciais sinápticos rápidos**. (pp. 261, 263; Fig. 8.23)
44. A somação de potenciais graduados simultâneos de diferentes neurônios é denominada **somação espacial**. A somação de potenciais graduados que ocorrem em um curto intervalo de tempo é denominada de **somação temporal**. (p. 266; Fig. 8.24).
45. A **modulação pós-sináptica** de um terminal axonal permite a modulação seletiva dos colaterais e seus alvos. A **modulação pós-sináptica** ocorre quando um neurônio modulador faz sinapse com um corpo celular ou com dendritos pós-sinápticos. (p. 266; Fig. 8.24)
46. A **potenciação de longa duração** e a **depressão de longa duração** são mecanismos pelos quais os neurônios alteram a força das suas conexões sinápticas. (p. 267; Fig. 8.25)

QUESTÕES PARA REVISÃO



Além da resolução destas questões e da checagem de suas respostas na p. A-10, reveja os Tópicos abordados e objetivos de aprendizagem, no início deste capítulo.

Nível um Revisando fatos e termos

1. Liste as três classes funcionais de neurônios e explique como eles diferem estrutural e funcionalmente.
2. Os neurônios motores somáticos controlam _____, e os neurônios _____ controlam as musculaturas lisa e cardíaca, as glândulas e alguns tecidos adiposos.
3. Os neurônios autonômicos são classificados como neurônios _____ ou neurônios _____.
4. Relacione cada termo à sua descrição:

(a) axônio	1. processo neuronal que recebe sinais de entrada
(b) dendrito	2. neurônio sensorial, transmite informação ao SNC
(c) aferente	3. processo longo que transmite sinais às células-alvo
(d) eferente	4. região do neurônio onde inicia o potencial de ação
(e) zona de gatilho	5. neurônio que transmite informação do SNC para as demais partes do corpo

5. Cite os dois tipos principais de células encontradas no sistema nervoso.
6. Desenhe um neurônio típico e indique o corpo celular, o axônio, os dendritos, o núcleo, a zona de gatilho, o cone axônico, os colaterais e os terminais axonais. Desenhe as mitocôndrias, o retículo endoplasmático rugoso, o aparelho de Golgi e as vesículas nas partes apropriadas do neurônio.
7. O transporte axonal se refere a:
 - (a) liberação de neurotransmissores na fenda sináptica.
 - (b) utilização de microtúbulos para enviar secreções do corpo celular para o terminal axonal.
 - (c) movimento de organelas e de citoplasma para cima e para baixo do axônio.
 - (d) movimento do terminal axonal para a sinapse com uma nova célula pós-sináptica.
 - (e) nenhuma das anteriores.

8. Relacione as características apropriadas com os dois tipos de potenciais. As características podem se aplicar a um ou a ambos os tipos.

(a) potencial de ação	1. tudo ou nada
(b) potencial graduado	2. pode ser somado
	3. a amplitude diminui com a distância
	4. apresenta período refratário
	5. a amplitude depende da intensidade do estímulo
	6. não possui limiar

9. Organize os seguintes eventos na ordem correta:
 - (a) o neurônio eferente atinge o limiar e dispara um potencial de ação.
 - (b) o neurônio aferente atinge o limiar e dispara um potencial de ação.
 - (c) o órgão efector responde, gerando um sinal de saída.
 - (d) o centro integrador chega à decisão sobre a resposta.
 - (e) o órgão sensorial detecta alterações no ambiente.
10. Liste os quatro principais tipos de canais iônicos encontrados nos neurônios. Eles são dependentes de ligante, dependentes de voltagem ou controlados mecanicamente?
11. Relacione a(s) célula(s) da glia à direita às funções à esquerda. Pode haver mais de uma resposta correta para cada função.

(a) células imunes modificadas	1. astrócitos
(b) ajudam a formar a barreira hematoencefálica	2. células ependimárias
(c) forma mielina	3. microglia
(d) separa os compartimentos líquidos no SNC	4. oligodendrócitos
(e) encontrado(a) no sistema nervoso periférico	5. células satélite
(f) encontrado(a) nos gânglios	6. células de Schwann

12. Um potencial de ação é (marque todas as respostas corretas):
- uma inversão das concentrações de Na^+ e K^+ dentro e fora do neurônio.
 - mesmo tamanho e forma no início e no final do axônio.
 - iniciado por potenciais pós-sinápticos inibidores graduados.
 - transmitido até a região distal do neurônio, ocasionando a liberação de neurotransmissores.
13. Escolha entre os seguintes íons e preencha as lacunas corretamente: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- .
- A membrana celular em repouso é mais permeável ao _____ do que ao _____. Apesar de o _____ contribuir pouco para o potencial de membrana em repouso, ele tem um papel-chave na geração de sinais elétricos em tecidos excitáveis.
 - A concentração de _____ é 12 vezes maior no lado externo do que do lado interno da célula.
 - A concentração de _____ é 30 vezes maior do lado interno do que no lado externo da célula.
 - Um potencial de ação ocorre quando _____ entra na célula.
 - O potencial de membrana em repouso ocorre devido à alta permeabilidade da célula ao _____.
14. O que é a bainha de mielina?
15. Liste dois fatores que aumentam a velocidade de condução.
16. Liste três maneiras pelas quais um neurotransmissor pode ser removido da sinapse.
17. Desenhe um gráfico de um potencial de ação. Abaixo do gráfico, desenhe a posição dos canais de K^+ e Na^+ durante cada fase.
21. Organize os seguintes termos para descrever a sequência de eventos após a ligação de um neurotransmissor ao seu receptor no neurônio pós-sináptico. Os termos podem ser utilizados mais de uma vez ou nenhuma vez.
- O potencial de ação é disparado no cone axônico.
 - A zona de gatilho atinge o limiar.
 - Despolarização da célula.
 - Exocitose.
 - Ocorre potencial graduado.
 - Abertura dos canais iônicos dependentes de ligante.
 - Ocorre fluxo corrente local.
 - Ocorre condução saltatória.
 - Abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem.
 - Abertura dos canais de K^+ dependentes de voltagem.
 - Abertura dos canais de Na^+ dependentes de voltagem.

22. Relacione o melhor termo (hiperpolariza, despolariza, repolariza) aos seguintes eventos. A célula em questão possui um potencial de membrana em repouso de -70 mV .
- O potencial de membrana muda de -70 mV para -50 mV .
 - O potencial de membrana muda de -70 mV para -90 mV .
 - O potencial de membrana muda de $+20 \text{ mV}$ para -60 mV .
 - O potencial de membrana muda de -80 mV para -70 mV .
23. Um neurônio possui um potencial de membrana em repouso de -70 mV . Este neurônio hiperpolarizará ou despolarizará quando cada um dos eventos a seguir ocorrer? (Mais de uma resposta pode se aplicar; liste todas as que estão corretas.)
- Na^+ entra na célula.
 - K^+ sai da célula.
 - Cl^- entra na célula.
 - Ca^{2+} entra na célula.

Nível dois Revisando conceitos

18. O que causa a fase de despolarização de um potencial de ação? (Marque todas as que se aplicarem.)
- Saída do K^+ da célula através dos canais dependentes de voltagem.
 - Bombeamento do K^+ para dentro da célula pela $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$.
 - Bombeamento do Na^+ para dentro da célula pela $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$.
 - Entrada do Na^+ na célula através dos canais dependentes de voltagem.
 - Abertura do portão de inativação do canal de Na^+ .
19. Liste quatro neurotransmissores, seu(s) receptor(es) e diga se o receptor é um canal iônico ou um receptor acoplado à proteína G.
20. Crie um mapa mostrando a organização do sistema nervoso utilizando os seguintes termos mais quaisquer termos que você quiser adicionar:

- | | |
|---------------------------|---------------------|
| • alvo | • estímulo |
| • astrócito | • glândulas |
| • célula ependimal | • integração |
| • células da glia | • interneurônio |
| • células de Schwann | • medula espinal |
| • células satélite | • microglia |
| • cérebro | • músculos |
| • divisão autônoma | • neurônio |
| • divisão motora somática | • neurônio eferente |
| • divisão parassimpática | • neurotransmissor |
| • divisão periférica | • oligodendrócito |
| • divisão sensorial | • sinais aferentes |
| • divisão simpática | • SNC |

24. Se todos os potenciais de ação em um determinado neurônio são idênticos, como o neurônio transmite informação sobre a intensidade e a duração do estímulo?
25. A presença de mielina permite que o axônio (escolha todas as respostas corretas):
- produza potenciais de ação mais frequentes.
 - conduza os impulsos mais rapidamente.
 - produza potenciais de ação com maior amplitude.
 - produza potenciais de ação com maior duração.
26. Defina, compare e diferencie os seguintes conceitos:
- limiar, sublimiar, supralimiar, tudo ou nada, ultrapassagem (*overshoot*) e subpassagem (*undershoot*).
 - potencial graduado, PIPS, PEPS.
 - período refratário absoluto, período refratário relativo.
 - neurônio aferente, neurônio eferente, interneurônio.
 - neurônio sensorial, neurônio motor somático, neurônio simpático, neurônio autonômico, neurônio parassimpático.
 - potencial sináptico rápido, potencial sináptico lento.
 - somação temporal, somação espacial.
 - convergência, divergência.

Nível três Solucionando problemas

27. Se os músculos e os neurônios dos bebês estão completamente funcionais e desenvolvidos ao nascimento, por que eles não conseguem focar os olhos, sentar ou aprender a engatinhar dentro de horas após o nascimento? (*Dica:* o problema não é a força muscular.)
28. Os canais de Na^+ dependentes de voltagem de um neurônio se abrem quando a célula despolariza. Se a despolarização abre os canais, o que faz eles se fecharem quando o neurônio está na fase máxima da despolarização?

29. Um dos medicamentos que Jim toma para pressão alta faz o seu nível de K^+ no sangue diminuir de 4,5 mM para 2,5 mM. O que acontece com o potencial de membrana em repouso de suas células do fígado (hepatócitos)? (Marque todas as alternativas que estiverem corretas.)
- Reduz.
 - Aumenta.
 - Sem alteração.
 - Fica mais negativo.
 - Fica menos negativo.
 - Dispara um potencial de ação.
 - Despolariza.
 - Hiperpolariza.
 - Repolariza.
30. Caracterize cada um dos seguintes estímulos como mecânico, químico ou térmico:
- água do banho a 41°C.
 - acetilcolina.
 - um leve cheiro de perfume.
 - adrenalina.
 - suco de limão.
 - um soco no braço.
31. Um axônio não mielinizado tem necessidades de ATP muito maiores do que um axônio mielinizado de mesmo diâmetro e comprimento. Você pode explicar por quê?

Nível quatro Problemas quantitativos

32. A equação de GHK muitas vezes é abreviada para excluir o cloreto, que tem um papel mínimo no potencial de membrana na maioria das células. Além disso, devido ao fato de que é difícil determinar os valores da permeabilidade absoluta da membrana para os íons Na^+ e K^+ , a equação é revisada para que se possa utilizar a razão da permeabilidade de ambos os íons, expressa como $\alpha = P_{Na}/P_K$:

$$V_m = 61 \log \frac{[K^+]_{fora} + \alpha [Na^+]_{fora}}{[K^+]_{dentro} + \alpha [Na^+]_{dentro}}$$

Assim, se você souber as permeabilidades relativas da membrana para estes dois íons e suas concentrações intracelular (LIC) e extracelular (LEC), você poderá calcular o potencial de membrana de uma célula.

- (a) Uma célula em repouso possui um valor de alfa de 0,025 e as seguintes concentrações iônicas:

$$\begin{aligned} Na^+: LIC &= 5 \text{ mM}, LEC = 135 \text{ mM} \\ K^+: LIC &= 150 \text{ mM}, LEC = 4 \text{ mM} \end{aligned}$$

Qual é o potencial de membrana da célula?

- (b) A permeabilidade da célula em (a), aumenta subitamente, em que $\alpha = 20$. Agora, qual é o potencial de membrana da célula?
- (c) A Sra. Nguyen tem pressão alta, e sua médica inicia um tratamento com um fármaco que, como efeito colateral, reduz as concentrações plasmáticas de K^+ de 4 mM para 2,5 mM. Utilizando os outros valores em (a), qual é o potencial de membrana?
- (d) A médica receita um suplemento de potássio para a Sra. Nguyen, que decide que duas pílulas fazem bem, mas quatro são melhores. A sua concentração plasmática de K^+ agora é de 6 mM. O que acontece com o potencial de membrana?
33. Em cada um dos seguintes cenários, um potencial de ação será produzido? O neurônio pós-sináptico tem um potencial de membrana em repouso de -70 mV.
- Quinze neurônios fazem sinapse com um neurônio pós-sináptico. Na zona de gatilho, 12 dos neurônios produzem PEPs de 2 mV cada, e os outros três produzem PIPs de 3 mV cada. O limiar da célula pós-sináptica é de -50 mV.
 - Quatorze neurônios fazem sinapse com um neurônio pós-sináptico. Na zona de gatilho, 11 dos neurônios produzem PEPs de 2 mV cada, e os outros três produzem PIPs de 3 mV cada. O limiar da célula pós-sináptica é de -60 mV.
 - Quinze neurônios fazem sinapse com um neurônio pós-sináptico. Na zona de gatilho, 14 dos neurônios produzem PEPs de 2 mV cada, e um outro produz um PIPs de 9 mV. O limiar da célula pós-sináptica é de -50 mV.

9

O Sistema Nervoso Central

As redes neuronais possuem importantes propriedades que não são explicadas pela soma das qualidades de cada neurônio.

O. Hechter, em *Biology and Medicine into the 21st Century*, 1991.

TÓPICOS ABORDADOS E OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

Propriedades emergentes das redes neurais 275

9.1 Explicar e dar exemplos de propriedades emergentes de sistemas neurais em seres humanos e em outros organismos.

Evolução do sistema nervoso 275

9.2 Descrever como o sistema nervoso aumenta em complexidade dos cnidários aos mamíferos.

Anatomia do sistema nervoso central 277

9.3 Descrever como um tubo neural oco se desenvolve, transformando-se nos ventrículos e nas sete principais divisões do SNC.

9.4 Definir substância cinzenta, substância branca, tratos e núcleos no SNC.

9.5 Nomear as membranas e outras estruturas que envolvem o encéfalo, iniciando pelo crânio, de fora para dentro.

9.6 Explicar a formação, a distribuição e as funções do líquido cerebrospinal.

9.7 Descrever a estrutura e as funções da barreira hematoencefálica.

A medula espinal 284

9.8 Explicar como as seguintes estruturas são organizadas na medula espinal: tratos ascendente e descendente, colunas, gânglios da raiz dorsal, cornos dorsais e ventrais, raízes dorsais e ventrais, tratos propriospinais e nervos espinais.

O encéfalo 285

9.9 Nomear as principais subdivisões do cérebro, do cerebelo, do diencefalo e do tronco encefálico e descrever as suas principais funções.

Função encefálica 290

9.10 Nomear os quatro lobos do córtex cerebral e explicar quais áreas sensoriais, motoras ou associativas estão relacionadas a cada lobo.

9.11 Explicar o sistema de estado comportamental e como ele é relacionado aos sistemas moduladores difusos e ao sistema ativador reticular.

9.12 Descrever os estágios do sono.

9.13 Descrever motivação e emoção e como elas são relacionadas à função encefálica.

9.14 Explicar o papel dos seguintes processos na aprendizagem e na memória: memória de curto prazo, traços de memória, memória de trabalho, aprendizagens associativa e não associativa, habituação e sensibilização.

9.15 Explicar o papel das áreas de Wernicke e de Broca nas linguagens escrita e falada.

CONHECIMENTOS BÁSICOS

Direções do corpo: parte interna da quarta capa

51 Regulação para cima

136 Difusão através das membranas

72 Junções célula a célula

232 Sinapses

233 Células da glia

79 Epitélio de transporte

243 Bases iônicas dos potenciais de ação

168 Neurotransmissores e neuromoduladores

209 Neuro-hipófise

261 Potenciais sinápticos rápidos e lentos

267 Potenciação de longa duração

Neurônios de camundongos geneticamente modificados.

BRAIN (encéfalo, em inglês) não é apenas um órgão. Em 2013, BRAIN tornou-se a sigla de uma iniciativa para uma nova e ambiciosa investigação, Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (Pesquisa Sobre o Encéfalo Através de Avanços em Neurotecnologias Inovadoras), financiado pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH, National Institutes of Health) dos Estados Unidos. BRAIN, em conjunto ao Projeto Conectoma Humano, também financiado pelo NIH (www.humanconnectomeproject.org), são programas de investigação em grande escala, cujo objetivo é mapear a organização estrutural e funcional do encéfalo humano saudável e também do encéfalo doente. Ao entendermos melhor o funcionamento do encéfalo humano, as possibilidades para o tratamento de distúrbios encefálicos tornam-se ilimitadas. Os pesquisadores criaram eletrodos implantáveis que podem reduzir a depressão grave e até mesmo permitir que indivíduos paralisados controlem objetos externos. Por que não inventar dispositivos sem fio para restaurar a perda de memória ou para apagar memórias angustiantes no transtorno de estresse pós-traumático? Esses projetos estão anos no futuro, mas, à medida que os cientistas trabalham em sua direção, estamos aprendendo mais e mais sobre os complexos circuitos encefálicos e como eles funcionam.

PROPRIEDADES EMERGENTES DAS REDES NEURAIS

Os neurônios no sistema nervoso se conectam, formando circuitos para funções específicas. Os circuitos mais complexos são os do encéfalo, nos quais bilhões de neurônios são conectados em intrincadas redes que convergem e divergem, criando um número infinito de vias possíveis. A sinalização nessas vias produz o pensamento, a linguagem, o sentimento, o aprendizado e a memória – os comportamentos complexos que nos tornam seres humanos. Alguns neurocientistas têm proposto que a unidade funcional do sistema nervoso mudou de um único neurônio para redes neurais, uma vez que mesmo a função mais básica requer circuitos de neurônios.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA | Espasmos infantis

Aos 4 meses de idade, Ben conseguia rolar, sustentar a sua cabeça e alcançar as coisas. Aos 7 meses, ele estava quase paralisado e completamente apático, deitado em seu berço. Ben havia perdido as suas habilidades de forma tão gradual que era difícil lembrar quando cada uma foi se perdendo, mas a sua mãe podia lembrar exatamente quando tudo começou. Um dia, ela estava preparando o alimento para seu filho, quando ouviu um choro que vinha da cadeirinha onde Ben estava sentado. Ela observou a cabeça de Ben cair sobre o peito, voltar e, então, mover-se rapidamente para a frente, em direção ao colo, chocando-se com a mesa da sua cadeirinha. A mãe de Ben o apanhou em seus braços, sentindo que ele ainda convulsionava contra o seu ombro. Essa foi a primeira de muitas convulsões que aconteceram com frequência e duração crescentes.

Como é possível que combinações de neurônios que se interconectam, formando coletivamente cadeias ou redes, possuam propriedades emergentes não encontradas em um único neurônio? Ainda não temos uma resposta a essa pergunta. Alguns cientistas buscam respondê-la, tentando comparar o sistema nervoso com circuitos integrados de computadores.

Programas computacionais tentam simular os processos do pensamento humano. Este campo de estudo, chamado de *inteligência artificial*, tem desenvolvido alguns programas interessantes, como o “psiquiatra” programado para responder a queixas específicas, com comentários e sugestões apropriadas a esse propósito. No entanto, não estamos nem perto de criar um encéfalo tão complexo como o humano, ou mesmo um tão complexo como o de Hal, o computador do clássico filme, *2001: Uma Odisseia no Espaço*.

Provavelmente, uma razão dos computadores ainda não poderem modelar, com precisão, a função encefálica é a sua falta de *plasticidade*, a capacidade de modificar as conexões e as funções de circuitos em resposta a estímulos sensoriais e às experiências do passado (p. 261). Embora, em condições restritas, alguns programas computacionais possam modificar as suas respostas, nem de longe se aproximam da plasticidade das redes do encéfalo humano, que facilmente se reestrutura em função de estímulos sensoriais, da aprendizagem, da emoção e da criatividade. Além disso, agora sabemos que o encéfalo pode acrescentar novas conexões a partir da diferenciação das células-tronco neurais. Já os computadores, no entanto, não podem adicionar novos circuitos em si.

Como neurônios ligados entre si podem simplesmente criar **comportamentos afetivos**, os quais estão vinculados a sentimentos e emoções, e **comportamentos cognitivos** relacionados ao pensamento? Na busca de princípios organizacionais que levam a esses comportamentos, os cientistas procuram por pistas nos mais simples sistemas nervosos de animais.

EVOLUÇÃO DO SISTEMA NERVOSO

Todos os animais possuem a capacidade de detectar e responder a mudanças no seu hábitat. Mesmo organismos unicelulares, como o *Paramecium*, têm a capacidade de realizar tarefas básicas da vida: achar comida, evitar tornar-se comida e encontrar um parceiro. No entanto, esses organismos unicelulares não possuem um encéfalo ou um centro de integração evidente. Eles utilizam o potencial de membrana em repouso existente em células vivas e muitos dos mesmos canais iônicos de animais mais complexos para coordenar as suas atividades diárias.

Alguns dos primeiros animais multicelulares a desenvolverem neurônios foram os membros do filo Cnidaria, as águas-vivas e as anêmonas-do-mar. O sistema nervoso deles é uma *rede de nervos*, formada por neurônios sensoriais, interneurônios de conexão e neurônios motores que innervam músculos e glândulas (**FIG. 9.1a**). Esses animais respondem a estímulos, apresentando comportamentos complexos, sem, contudo, haver um comando de um centro de controle identificável. Se você observar uma mãe-d'água nadando ou uma anêmona-do-mar manejando um pedaço de camarão em sua boca, é difícil imaginar como uma rede difusa de neurônios pode criar movimentos coordenados tão complexos. Contudo, os mesmos princípios básicos de

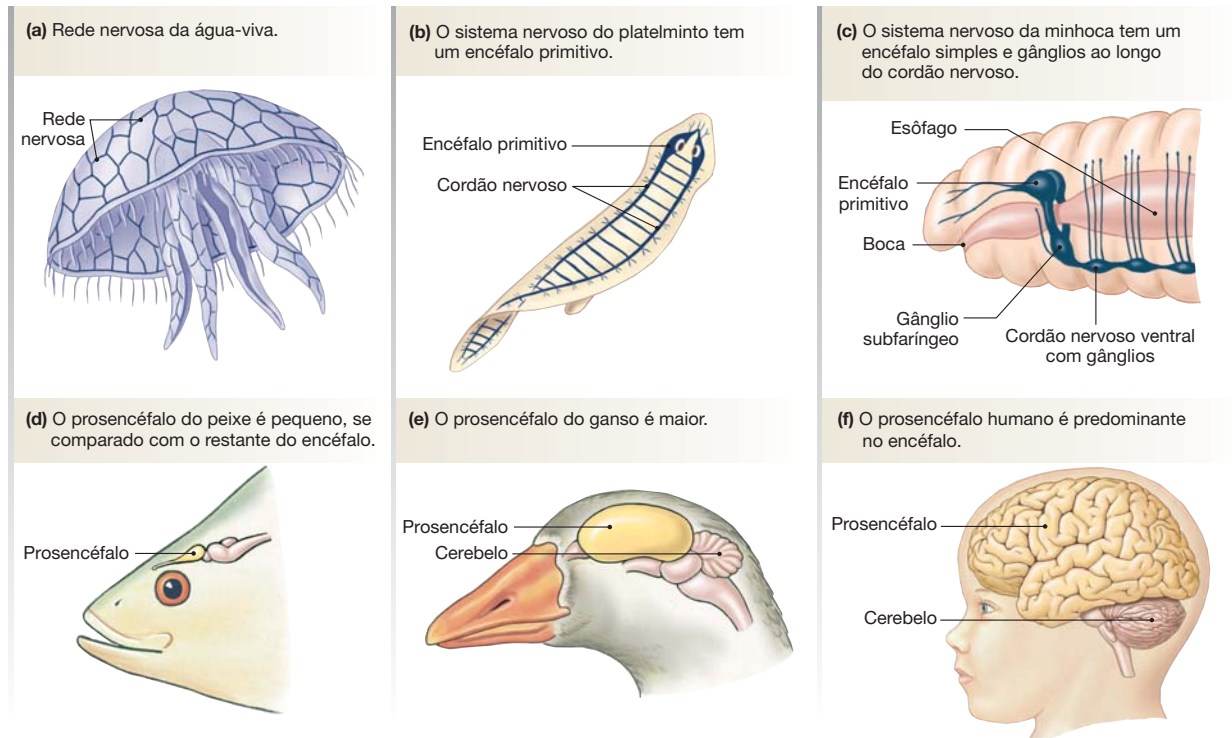


FIGURA 9.1 Evolução do sistema nervoso.

comunicação neural aplicam-se à mãe-d'água e a seres humanos. Sinais elétricos na forma de potenciais de ação e sinais químicos que atravessam as sinapses são os mesmos em todos os animais; é apenas no número e na organização dos neurônios que uma espécie difere de outra.

REVISANDO CONCEITOS

1. Relacione cada um dos seguintes termos com o(s) tipo(s) de neurônio correspondente(s):
 - (a) neurônio aferente
 - (b) sinal eferente
 - (c) centro integrador
 - (d) sinal aferente
 - (e) sinal eferente
1. interneurônio
2. neurônio
3. neurônio sensorial

Nos platelmintos primitivos, observamos os primórdios de um sistema nervoso como o conhecemos nos animais superiores, embora naqueles a distinção entre os sistemas nervosos central e periférico não seja clara. Os platelmintos possuem um cérebro rudimentar que consiste em um conjunto de corpos de células nervosas concentrados na cabeça, ou região *cefálica*. Dois grandes nervos, chamados de *cordões nervosos*, saem do cérebro primitivo, direcionando-se a uma rede de nervos das regiões distais do corpo do verme (Fig. 9.1b).

Os vermes segmentados, ou anelídeos, como as minhocas, têm um sistema nervoso central mais avançado (Fig. 9.1c). Aglomerados de corpos celulares não são restritos à região da cabeça, como nos platelmintos, mas também ocorrem em pares fundidos, denominados *gânglios* (p. 233), ao longo de um cordão

nervoso. Como cada segmento do verme contém um gânglio, reflexos simples podem ser integrados dentro de um segmento sem sinais enviados do encéfalo. Os reflexos que não requerem integração no encéfalo também ocorrem em animais superiores e são chamados de **reflexos espinais** nos seres humanos e em outros vertebrados.

Os anelídeos e os invertebrados superiores têm reflexos complexos controlados por redes neurais. Os pesquisadores utilizam sanguessugas, um tipo de anelídeo, e a *Aplysia*, um tipo de molusco sem concha, para estudar as redes neurais e a formação de sinapses, pois os neurônios nessas espécies são 10 vezes maiores do que os neurônios do encéfalo humano, e a organização de neurônios nas redes é a mesma de um animal para outro. A função neural desses invertebrados fornece um modelo simples que pode ser aplicado para redes mais complexas de vertebrados.

Os agrupamentos de corpos neuronais no encéfalo persistem ao longo da filogenia e se tornam cada vez mais complexos. Uma vantagem do encéfalo na posição cefálica é que, na maioria dos animais, a cabeça é a parte do corpo que primeiro estabelece contato com o ambiente à medida que o animal se move. Por isso, com a evolução do encéfalo, receptores cefálicos especializados foram anexados ao encéfalo, como os olhos para a visão e os quimiorreceptores para a olfação e a gustação.

Nos artrópodes superiores, como os insetos, regiões específicas do encéfalo estão associadas a funções específicas. Os encéfalos mais complexos estão associados a comportamentos complexos, como a capacidade dos insetos sociais, como formigas e abelhas, de organizar-se em colônias, dividir o trabalho e comunicar-se entre si. O polvo (um molusco cefalópode) tem o

desenvolvimento encefálico mais sofisticado entre os invertebrados, assim como seu comportamento.

Na evolução do encéfalo de vertebrados, a alteração mais impactante é vista na região do *prosencefalo*, o qual inclui o **cérebro**. Nos peixes, o prosencefalo é uma pequena saliência destinada principalmente ao processamento de informações olfatórias do ambiente (Fig. 9.1d). Em pássaros e roedores, parte do prosencefalo sofreu um aumento, formando um cérebro de superfície lisa (Fig. 9.1e).

Nos seres humanos, o cérebro é a parte mais desenvolvida e diferenciada do encéfalo, com sulcos e dobras profundas (Fig. 9.1f). Acima de tudo, o cérebro é o que nos faz humanos. Todas as evidências indicam que ele é a parte do encéfalo que permite o raciocínio e a cognição.

Outra estrutura encefálica nos vertebrados cuja evolução é marcante, é o *cerebelo*, uma região do *rombencéfalo* dedicada a coordenar os movimentos e o equilíbrio. Os pássaros (Fig. 9.1e) e os seres humanos (Fig. 9.1f) possuem estruturas cerebelares bem desenvolvidas. O cerebelo, assim como o cérebro, é facilmente identificado nesses animais por suas dobras e sulcos.

Neste capítulo, começamos com uma visão geral anatômica e funcional do sistema nervoso central. A seguir, veremos como as redes neurais geram as funções encefálicas superiores do pensamento e das emoções.

ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central (SNC) dos vertebrados consiste no encéfalo e na medula espinal. Como você aprendeu na seção anterior, o encéfalo aumenta em complexidade e grau de especialização à medida que sobe na árvore filogenética, desde os peixes até os seres humanos. No entanto, se observarmos o sistema nervoso dos vertebrados durante o desenvolvimento, um padrão anatômico básico emerge. Em todos os vertebrados, o SNC consiste em camadas de tecido nervoso que circundam uma cavidade central preenchida por um líquido e revestida por um epitélio.

O sistema nervoso central desenvolve-se a partir de um tubo oco

Em um período embrionário muito precoce, as células que formarão o sistema nervoso se dispõem em uma região achatada, chamada de **placa neural**. À medida que o desenvolvimento prossegue (em torno do 20º dia de gestação), as células da placa neural ao longo da borda migram em direção à linha central (Fig. 9.2a).

Aproximadamente no 23º dia do desenvolvimento humano, as células da placa neural fundem-se, formando o **tubo neural** (Fig. 9.2b). As *células da crista neural* originadas nas bordas laterais da placa neural agora se situam na superfície dorsal do tubo neural. O lúmen do tubo neural permanecerá oco e se tornará a cavidade central do SNC.

As células que revestem o tubo neural ou se diferenciarão em epitélio *ependimário* (p. 235) ou permanecerão *células-tronco neurais* indiferenciadas. As células das camadas externas do tubo

neural se tornam os neurônios e a glia do SNC. As células da crista neural se tornam neurônios sensoriais e motores do sistema nervoso periférico.

Na 4ª semana do desenvolvimento humano, a porção apical do tubo neural começa a se especializar nas regiões do encéfalo (Fig. 9.2c). Três divisões se destacam: o **prosencefalo**, o **mesencefalo** e o **rombencéfalo**. O tubo posterior ao rombencéfalo originará a medula espinal. Neste estágio, a porção do prosencefalo que originará o cérebro não é muito maior do que as outras regiões do encéfalo.

Com o desenvolvimento, o crescimento do cérebro ultrapassa o de outras regiões (Fig. 9.2d). Na 6ª semana, o SNC já formou as sete principais subdivisões presentes no nascimento. Seis dessas regiões estão no encéfalo – (1) telencefalo, (2) *diencéfalo*, (3) mesencefalo, (4) cerebelo, (5) *ponte* e (6) *bulbo* – e a sétima é a medula espinal. O telencefalo e o diencéfalo desenvolvem-se a partir do prosencefalo. O cerebelo, a ponte e o bulbo são divisões do rombencéfalo.

Na 6ª semana, a cavidade central (lúmen) do tubo neural começa a aumentar, formando os **ventrículos** ocos do cérebro. Há dois *ventrículos laterais* (o primeiro e o segundo) e dois *ventrículos descendentes* (o terceiro e o quarto). A cavidade central do tubo neural também se torna o *canal central* da medula espinal.

Na 11ª semana, o telencefalo está visivelmente expandido (Fig. 9.2e) e, ao nascimento, é a maior e mais evidente estrutura do encéfalo humano (Fig. 9.2f). O telencefalo completamente desenvolvido circunda o diencéfalo, o mesencefalo e a ponte, restando somente o cerebelo e o bulbo visíveis abaixo dele. Devido à flexão (dobra) do tubo neural em um período precoce do desenvolvimento (ver Fig. 9.2c), alguns termos direcionais têm significados diferentes quando aplicados ao encéfalo (Fig. 9.2g).

O SNC é dividido em substância cinzenta e substância branca

O sistema nervoso central, assim como o sistema nervoso periférico, é composto de neurônios e células da glia de sustentação. Os interneurônios são os neurônios inteiramente contidos no SNC. Os neurônios sensoriais (aférentes) e neurônios eferentes ligam interneurônios a receptores periféricos e a órgãos efetores, respectivamente.

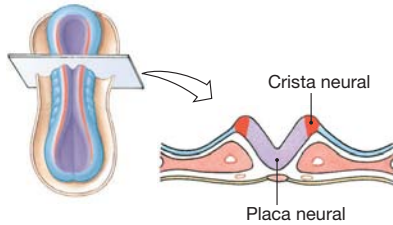
Observando-se macroscopicamente, os tecidos do SNC são divididos em substância cinzenta e substância branca (Fig. 9.3c). A **substância cinzenta** consiste em corpos, dendritos e axônios de células nervosas não mielinizadas. Os corpos celulares estão reunidos de maneira organizada tanto no encéfalo como na medula espinal. Em algumas regiões do encéfalo, eles formam camadas e, em outras, formam grupos de neurônios com funções similares. Conjuntos de corpos celulares no encéfalo e na medula espinal são chamados de **núcleos**. Os núcleos são geralmente identificados por nomes específicos – por exemplo, o *núcleo geniculado lateral*, onde a informação visual é processada.

A **substância branca** é constituída principalmente por axônios mielinizados e contém poucos corpos celulares. A sua cor pálida é devida às bainhas de mielina que envolvem os neurônios. Os feixes de axônios que conectam diferentes regiões do

Desenvolvimento do sistema nervoso humano

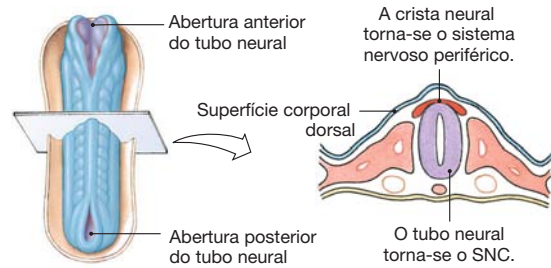
(a) 20º Dia

Pelo 20º dia embrionário (visão dorsal) as células da placa neural (em roxo) migram em direção à linha média. As células da crista neural migram com as células da placa neural.



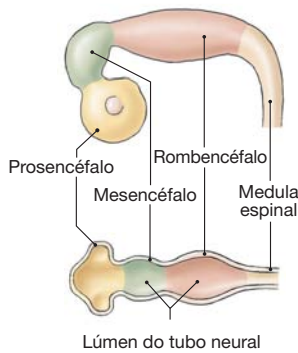
(b) 23º Dia

Pelo 23º dia do desenvolvimento embrionário, a formação do tubo neural está quase completa.



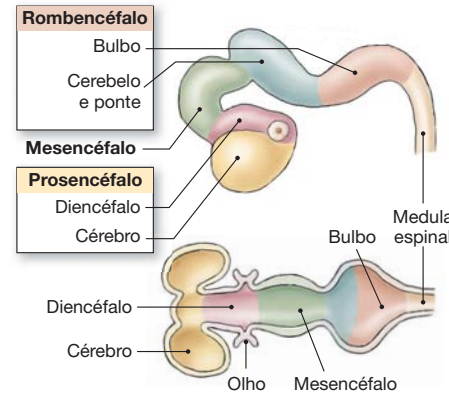
(c) 4ª Semana

Um embrião humano de quatro semanas mostrando a extremidade anterior do tubo neural, a qual se especializou em três regiões encefálicas.



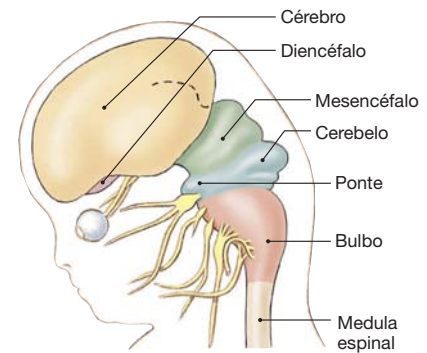
(d) 6ª Semana

Na 6ª semana, o tubo neural diferenciou-se nas regiões do encéfalo presentes no nascimento. A cavidade central (lúmen), mostrada em secção transversal, tornar-se-á os ventrículos encefálicos (ver Fig. 9.4).



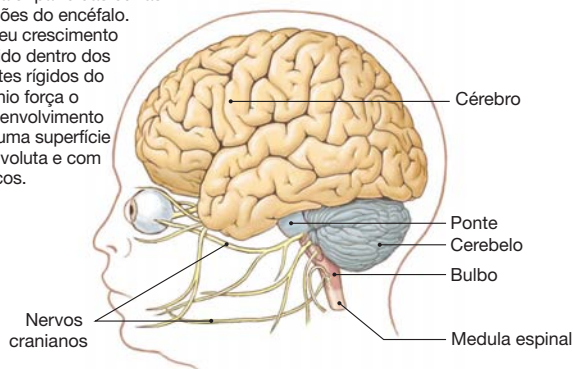
(e) 11ª Semana

Pela 11ª semana do desenvolvimento embrionário, o crescimento do cérebro é marcadamente mais rápido que o das outras divisões do encéfalo.



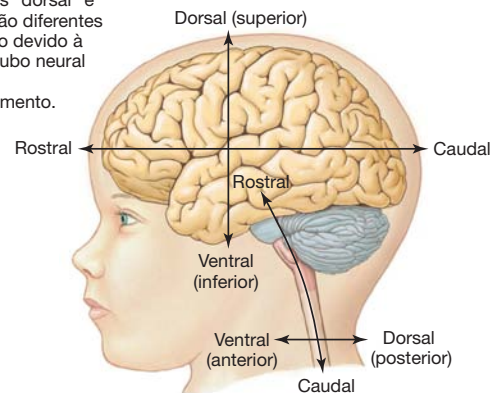
(f) 40ª Semana

No nascimento, o cérebro já encobriu a maior parte das outras regiões do encéfalo. O seu crescimento rápido dentro dos limites rígidos do crânio força o desenvolvimento de uma superfície convoluta e com sulcos.



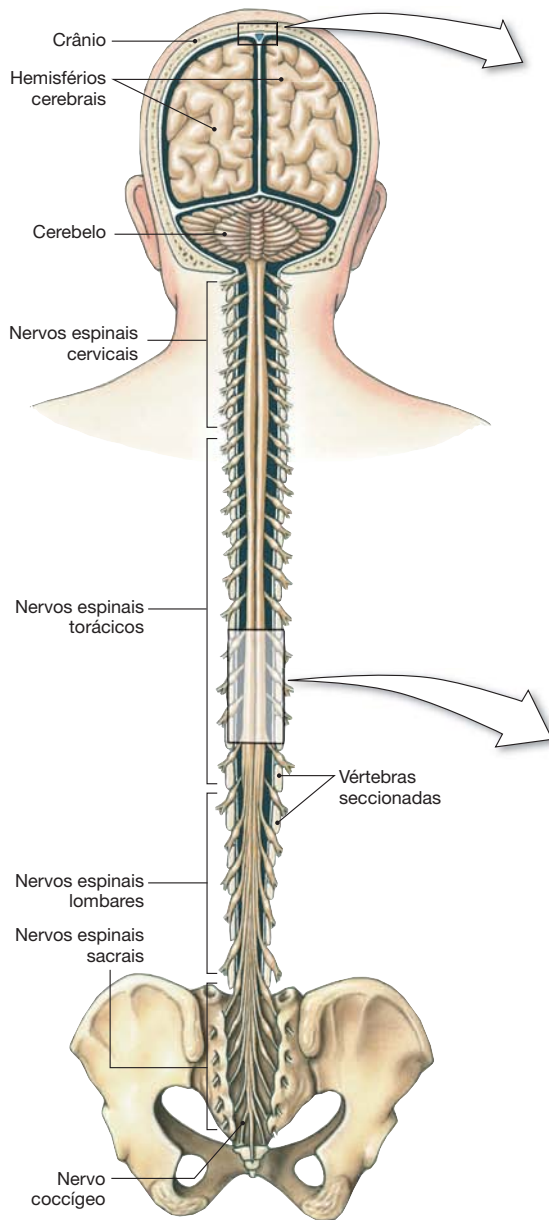
(g) Criança

As direções "dorsal" e "ventral" são diferentes no encéfalo devido à flexão do tubo neural durante o desenvolvimento.



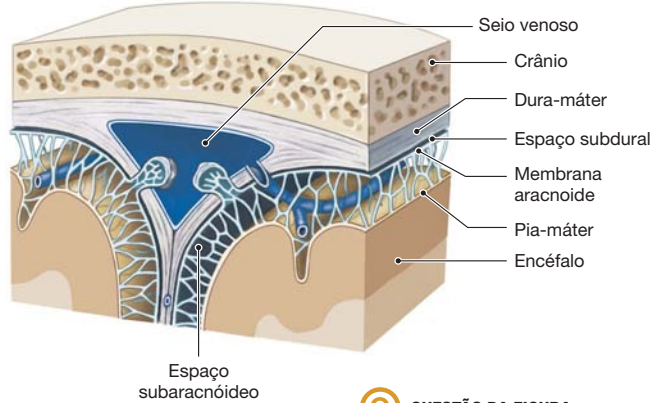
O sistema nervoso central

(a) Visão posterior do SNC



(b) Visão seccionada das meninges

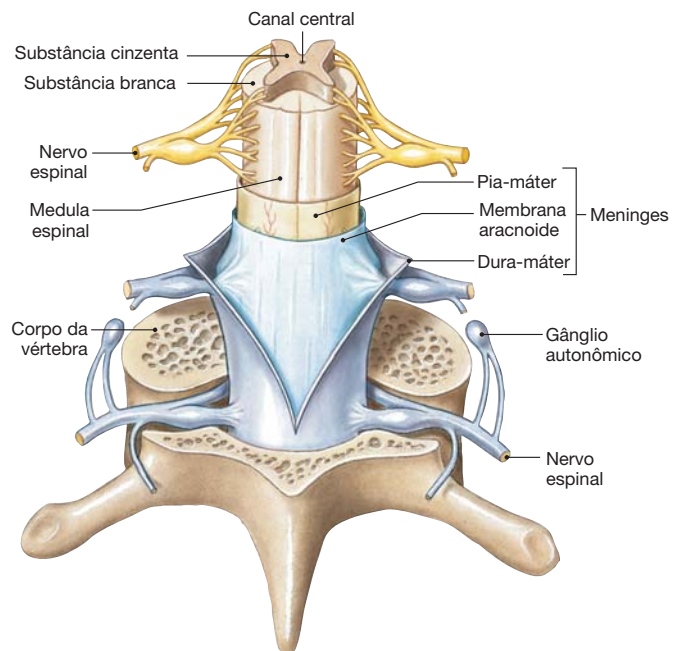
As meninges e o líquido extracelular amortecem o delicado tecido encefálico.



Q QUESTÃO DA FIGURA

A partir do crânio, denomine as meninges que formam os limites do seio venoso e dos espaços subdural e subaracnóideo.

(c) Visão posterior da medula espinhal e da vértebra



SNC são chamados de **tratos**. Os tratos no sistema nervoso central são equivalentes aos nervos no sistema nervoso periférico.

A consistência do encéfalo e da medula espinal é macia e gelatinosa. Embora cada neurônio e célula da glia tenha um citoesqueleto interno extremamente organizado que mantém a forma e a orientação da célula, o tecido neural possui uma matriz extracelular mínima e precisa contar com um suporte externo para se proteger de traumas. Esse suporte vem sob a forma de um invólucro exterior de osso, três camadas de membrana de tecido conectivo e fluido entre as membranas (Fig. 9.3b, c).

REVISANDO CONCEITOS

2. Cite o nome dos quatro tipos de células da glia do SNC e descreva a(s) função(ões) de cada uma (p. 233).

Os ossos e o tecido conectivo sustentam o sistema nervoso central

Nos vertebrados, o encéfalo está guardado em uma **caixa óssea**, o **crânio** (Fig. 9.3a), e a medula espinal segue ao longo do canal da **coluna vertebral**. A segmentação do corpo, característica de alguns invertebrados, ainda pode ser observada nas **vértebras**, as quais estão empilhadas umas sobre as outras e separadas por discos de tecido conectivo. Os nervos do sistema nervoso periférico entram e saem da medula espinal, passando através de forames localizados entre as vértebras (Fig. 9.3c).

Três camadas de membranas, chamadas de **meninges**, situam-se entre os ossos e os tecidos do sistema nervoso central. Estas membranas ajudam a estabilizar o tecido neural e a protegê-lo do impacto contra os ossos. A partir do osso até o tecido nervoso, as membranas são (1) a **dura-máter**, (2) a **aracnoide** e (3) a **pia-máter** (Fig. 9.3b, c).

A **dura-máter** é a mais grossa das três membranas (pense em *durável*). Ela está associada a veias que drenam o sangue do encéfalo através de vasos ou cavidades, chamadas de **seios**. A camada do meio, a **membrana aracnoide**, é frouxamente ligada à membrana mais interna, deixando um **espaço subaracnóideo** entre as duas camadas. A membrana interna, a **pia-máter**, é uma membrana fina que adere à superfície do cérebro e da medula espinal. As artérias que suprem o encéfalo estão associadas a essa camada.

O último componente protetor do SNC é o líquido extracelular, o qual ajuda a acolchoar o delicado tecido neural. O crânio tem um volume interno de 1,4 L, sendo cerca de 1 L ocupado por células. O volume restante é dividido em dois compartimentos extracelulares distintos: o sangue (100-150 mL), o **líquido cerebrospinal** e o líquido intersticial (250-300 mL). O líquido cerebrospinal e o líquido intersticial, juntos, formam o meio extracelular dos neurônios. O líquido intersticial circula abaixo da pia-máter. O líquido cerebrospinal é encontrado nos ventrículos e no espaço entre a pia-máter e a membrana aracnoide. Os compartimentos dos líquidos cerebrospinal e intersticial comunicam-se entre si através de junções permeáveis da mem-

brana pial e pela camada de células endoteliais que revestem os ventrículos.

REVISANDO CONCEITOS

3. O que é um gânglio? Qual é a estrutura equivalente no SNC?
4. Os nervos periféricos são equivalentes a qual estrutura do SNC?

O cérebro flutua no líquido cerebrospinal

O **líquido cerebrospinal (LCS)** é uma solução salina secretada continuamente pelo **plexo coroide**, uma região especializada nas paredes dos ventrículos (Fig. 9.4b). O plexo coroide é muito similar ao tecido renal e consiste em capilares e um epitélio de transporte (p. 79) derivado do epêndima. As células do plexo coroide bombeiam seletivamente sódio e outros solutos do plasma para dentro dos ventrículos, criando um gradiente osmótico que puxa água junto com os solutos (Fig. 9.4c).

O líquido cerebrospinal flui dos ventrículos para dentro do **espaço subaracnóideo**, entre a pia-máter e a aracnoide, envolvendo todo o encéfalo e a medula espinal com o líquido (Fig. 9.4b). O líquido cerebrospinal flui ao redor do tecido neural e, por fim, é absorvido de volta para o sangue por **vilosidades** especializadas na membrana aracnoide, dentro do crânio (Fig. 9.4d). A taxa de fluxo do líquido cerebrospinal no SNC é suficiente para renovar todo o seu volume cerca de três vezes ao dia.

O LCS serve a duas funções: proteção física e proteção química. O encéfalo e a medula espinal flutuam na delgada camada de líquido entre as membranas. A flutuabilidade do LCS reduz o peso do encéfalo em cerca de 30 vezes. Menos peso implica menos pressão sobre os vasos sanguíneos e os nervos conectados ao SNC.

O líquido cerebrospinal também promove proteção por amortecimento. Quando ocorre um choque na cabeça, o LCS deve ser comprimido antes que o encéfalo bata na parte interna do crânio. Entretanto, a água é minimamente compressível, o que ajuda o LCS a acolchoar o encéfalo. Como exemplo do poder de proteção do LCS, agite um pedaço de queijo tofu (representando o encéfalo) em uma jarra vazia. Depois agite outro pedaço de tofu em uma jarra completamente cheia de água para ver como o LCS protege o encéfalo.

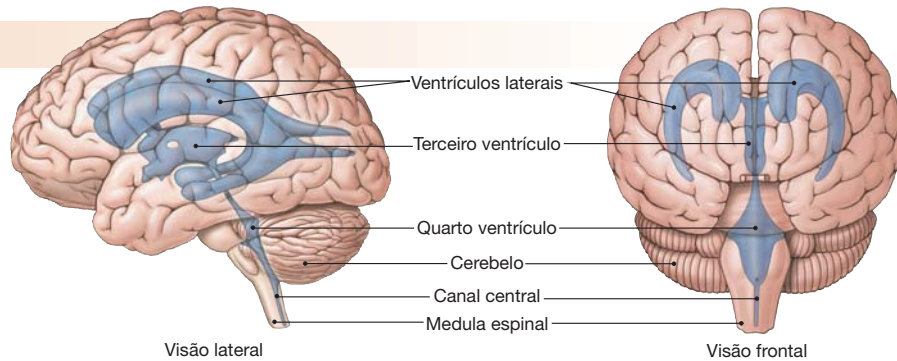
Além da proteção física aos delicados tecidos do SNC, o LCS cria um meio extracelular rigidamente regulado para os neurônios. O plexo coroide é seletivo para as substâncias que transporta aos ventrículos, o que resulta em uma composição do LCS diferente do plasma. A concentração de K^+ é menor no líquido cerebrospinal, e a concentração de H^+ é maior do que no plasma. A concentração de Na^+ no LCS é semelhante à do sangue. O líquido cerebrospinal normalmente contém pouca proteína e não há células sanguíneas.

O líquido cerebrospinal troca solutos com o líquido intersticial do SNC e fornece uma rota pela qual os resíduos

Líquido cerebrospinal

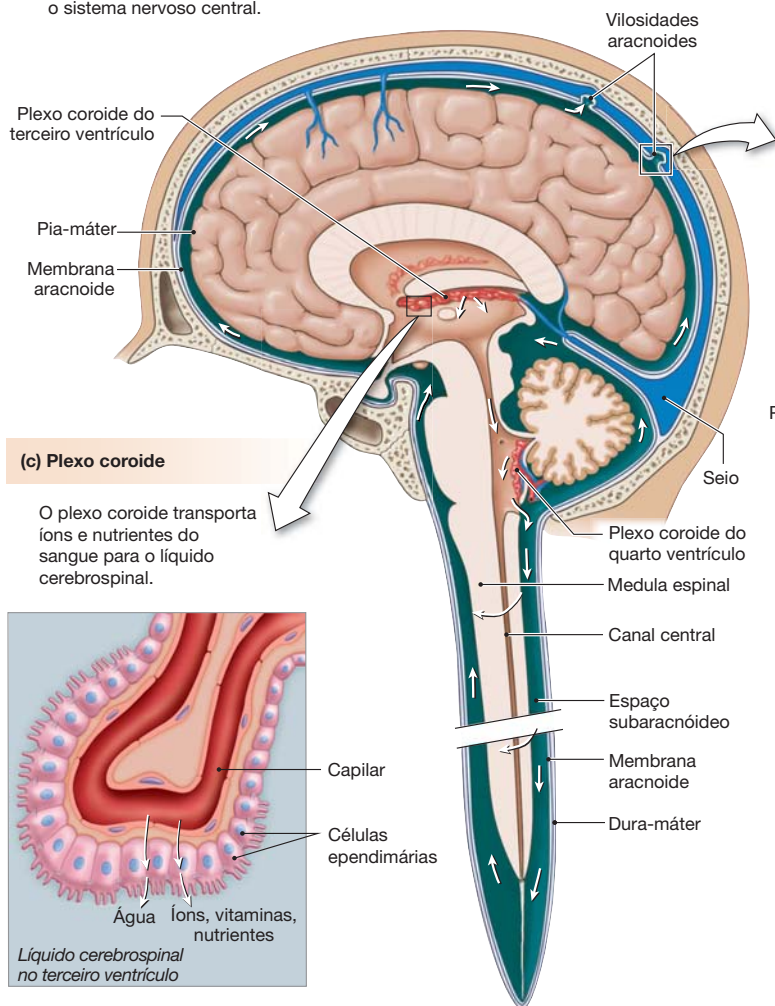
(a) Os ventrículos do encéfalo

Os ventrículos laterais são constituídos pelos primeiro e segundo ventrículos. O terceiro e o quarto ventrículos estendem-se através do tronco encefálico e unem-se ao canal central da medula espinal. Compare a visão frontal à secção transversal da Figura 9.10a.



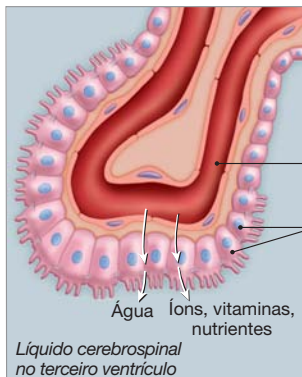
(b) Secreção do líquido cerebrospinal

O líquido cerebrospinal é secretado nos ventrículos e flui por todo o espaço subaracnóideo, onde acolchoa o sistema nervoso central.



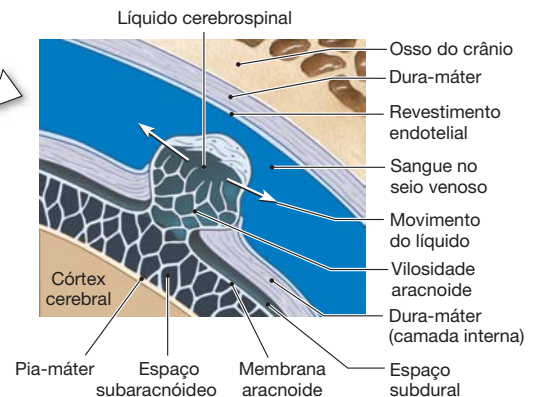
(c) Plexo coroide

O plexo coroide transporta íons e nutrientes do sangue para o líquido cerebrospinal.



(d) Reabsorção do líquido cerebrospinal

O líquido cerebrospinal é reabsorvido pelo sangue por projeções digitiformes da membrana aracnoide, chamadas de vilosidades.



Q QUESTÕES DA FIGURA

1. Os médicos podem coletar uma amostra do LCS quando suspeitam de uma infecção no encéfalo. Qual é o local menos arriscado e mais fácil de inserir uma agulha através das meninges? (Ver Fig. 9.4b.)
2. O aqueduto do mesencéfalo (aqueduto de Sylvius) é uma passagem estreita entre o 3º e o 4º ventrículos. O que acontece ao fluxo do LCS se o aqueduto for bloqueado por um tumor ou por uma infecção, condição conhecida por estenose aquedutal? Em um estudo de imageamento tridimensional do encéfalo, como você distinguiria uma estenose aquedutal de um bloqueio do fluxo do LCS no espaço subaracnóideo, próximo ao lobo frontal?

podem ser removidos. Clinicamente, uma amostra do LCS é considerada um indicador do ambiente químico do encéfalo. Este procedimento de amostragem, chamado de *punção lombar*, geralmente é feito retirando líquido do espaço subaracnóideo entre as vértebras, na extremidade inferior da medula espinal. A presença de proteínas ou células sanguíneas no LCS sugere uma infecção.

REVISANDO CONCEITOS

5. Se a concentração de H^+ no LCS é mais alta que no sangue, o que pode se dizer sobre o pH do LCS?
6. Por que o rompimento de um vaso sanguíneo localizado entre as meninges é potencialmente uma emergência cirúrgica?
7. O LCS é mais parecido com o plasma ou com o líquido intersticial? Justifique a sua resposta.

A barreira hematencefálica protege o encéfalo

A última camada de proteção do encéfalo é uma barreira funcional entre o líquido intersticial e o sangue. Essa barreira é necessária para isolar o principal centro de controle corporal de substâncias potencialmente nocivas do sangue e de patógenos circulantes, como bactérias. Para ativar essa proteção, a maior parte das 640 km de capilares encefálicos cria uma **barreira he-**

matencefálica funcional (FIG. 9.5). Embora não seja uma barreira literal, a grande seletividade da permeabilidade dos capilares protege o encéfalo de toxinas e flutuações hormonais, de íons e de substâncias neuroativas, como neurotransmissores circulantes.

Por que os capilares do encéfalo são muito menos permeáveis do que outros capilares? Em sua maioria, junções e poros permeáveis entre células permitem livre troca de solutos entre o plasma e o líquido intersticial (p. 76). Nos capilares do encéfalo, entretanto, as células endoteliais formam junções oclusivas entre si, o que evita o movimento de solutos por entre as células. Aparentemente, a formação das junções oclusivas é induzida por sinais parácrinos provenientes de astrócitos adjacentes, cujos pés envolvem os capilares. Portanto, é o próprio tecido encefálico que cria a barreira hematencefálica.

A permeabilidade seletiva da barreira hematencefálica pode ser atribuída às suas propriedades de transporte. O endotélio capilar usa transportadores e canais de membrana específicos para transportar os nutrientes e outras substâncias úteis do sangue para o líquido intersticial do encéfalo. Outros transportadores de membrana levam os resíduos do líquido intersticial para o plasma. Qualquer molécula solúvel em água que não seja transportada por estes carreadores não pode atravessar a barreira hematencefálica.

Uma ilustração interessante de como a barreira hematencefálica funciona é encontrada na *doença de Parkinson* – um distúrbio neurológico em que os níveis do neurotransmissor dopamina no encéfalo são muito baixos, uma vez que os neurônios dopaminérgicos ou estão danificados ou estão mortos. A dopa-

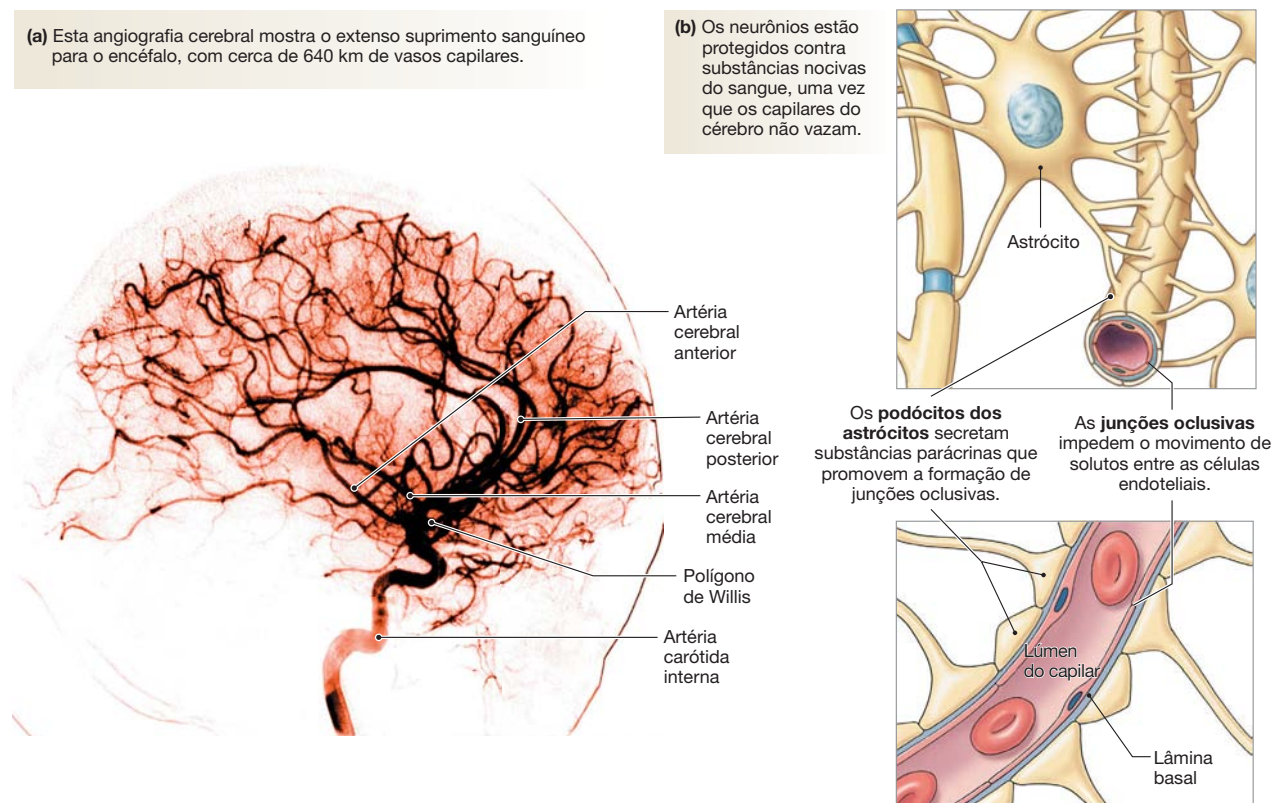


FIGURA 9.5 A barreira hematencefálica.

mina administrada por via oral ou por injeção é ineficaz, pois não atravessa a barreira hematencefálica. O precursor da dopamina, *L-dopa*, no entanto, é transportado através das células da barreira hematencefálica por um transportador de aminoácidos (p. 138). Tendo acesso à *L-dopa* no líquido intersticial, os neurônios metabolizam-na à dopamina, permitindo, assim, que a deficiência seja tratada.

Embora a barreira hematencefálica exclua muitas substâncias hidrossolúveis, pequenas moléculas lipossolúveis podem difundir-se através da membrana de suas células (p. 136). Essa é uma das razões de por que alguns anti-histamínicos dão sono, e outros, não. Os anti-histamínicos mais antigos eram aminas lipossolúveis que facilmente atravessavam a barreira hematencefálica, agindo nos centros encefálicos que controlam a vigília. Os novos fármacos são menos lipossolúveis e, por isso, não têm o mesmo efeito sedativo.

Algumas poucas áreas do encéfalo não possuem uma barreira hematencefálica funcional, e seus capilares têm um endotélio permeável, como a maioria dos capilares do resto do corpo. Nessas áreas do encéfalo, a função dos neurônios adjacentes depende, de alguma forma, do contato direto com o sangue. Por exemplo, o hipotálamo libera hormônios neurosecretores que devem passar para os capilares do *sistema porta hipotalâmico-hipofisário* e ser distribuídos à adeno-hipófise (p. 211).

Outra região que não apresenta barreira hematencefálica é o centro do vômito no bulbo. Esses neurônios monitoram a presença de substâncias estranhas no sangue, possivelmente tóxicas,

FOCO CLÍNICO



Diabetes: hipoglicemia e o encéfalo

Os neurônios são chatos em relação à sua comida. Na maior parte das circunstâncias, a única biomolécula que os neurônios utilizam para obter energia é a glicose. De modo surpreendente, isso pode representar um problema para pacientes diabéticos, cujo distúrbio leva a um excesso de glicose no sangue. Em face da hiperglicemia (elevação da glicose no sangue) sustentada, as células da barreira hematencefálica regulam para baixo (p. 51) os seus transportadores de glicose. Então, se o nível de glicose no sangue do paciente diminui abaixo do normal devido ao excesso de insulina ou pelo fato de não se alimentar, os neurônios do encéfalo podem não ser capazes de captar glicose com rapidez suficiente para manter a sua atividade elétrica. O sujeito pode apresentar confusão, irritabilidade e fala arrastada, pois o funcionamento do cérebro começa a falhar. A administração imediata de açúcar, seja por via oral ou infusão intravenosa, é necessária para evitar danos permanentes. Em casos extremos, a hipoglicemia pode causar coma ou até mesmo morte.

como as drogas. Caso detectem algo nocivo, eles desencadeiam o reflexo do vômito. O vômito remove o conteúdo do sistema digestório e ajuda a eliminar as toxinas ingeridas.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

Ben foi diagnosticado com espasmos infantis, ou síndrome de West, uma forma de epilepsia caracterizada pelo aparecimento, entre os 4 e 7 meses de idade, de crises do tipo *head drops* (flexão atônica da cabeça) e por interrupção ou deterioração do desenvolvimento mental. Ben iniciou um tratamento com injeções de adrenocorticotrofina (ACTH) (p. 213) durante um mês, além de um medicamento antiepiléptico, chamado de vigabatrina, para controlar as convulsões. Os cientistas não têm certeza do porquê a ACTH é tão eficaz em controlar este tipo de convulsão. Eles descobriram que, entre os seus efeitos, ela aumenta a formação de mielina, aumenta a integridade da barreira hematencefálica e aumenta a ligação do neurotransmissor GABA à sinapse. A vigabatrina prolonga a atividade sináptica de GABA, retardando a sua degradação. Como esperado, as convulsões de Ben desapareceram completamente antes do final do mês de tratamento e seu desenvolvimento retornou ao nível normal.

P1: Como uma barreira hematencefálica permeável pode levar a uma cascata de potenciais de ação que desencadeiam uma convulsão?

P2: O GABA abre canais de Cl^- na célula pós-sináptica. O que isso causa no potencial de membrana da célula? O GABA torna mais ou menos provável que a célula dispare potenciais de ação?

P3: Por que é importante limitar a duração do tratamento, particularmente em pacientes muito jovens? (p. 217)

O tecido neural tem necessidades metabólicas especiais

Uma propriedade comum do sistema nervoso central é o seu metabolismo especializado. Os neurônios necessitam de um suprimento constante de oxigênio e glicose para produzir o ATP utilizado no transporte ativo de íons e neurotransmissores. O oxigênio passa livremente através da barreira hematencefálica, e os transportadores de membrana conduzem a glicose do plasma para o líquido intersticial do encéfalo. Níveis muito baixos de qualquer um dos substratos podem levar a um resultado devastador na sua função encefálica.

Devido à sua alta demanda de oxigênio, o encéfalo recebe cerca de 15% do sangue bombeado pelo coração. Se o fluxo sanguíneo do encéfalo for interrompido, o dano ocorre em apenas poucos minutos sem oxigênio. Os neurônios são igualmente sensíveis à falta de glicose. Em circunstâncias normais, a glicose é a única fonte de energia dos neurônios.

Algumas estimativas revelam que o encéfalo é responsável por aproximadamente metade do consumo de glicose do corpo. Como consequência, o organismo utiliza diversas vias homeostáticas para assegurar que a concentração de glicose no sangue permaneça sempre adequada para atender à demanda do encéfalo. Se a homeostasia falhar, uma **hipoglicemia** progressiva (baixo nível de glicose no sangue) leva à confusão, à inconsciência e, por fim, à morte.

Agora que você tem uma ampla visão geral do sistema nervoso central, examinaremos as estruturas e as funções da medula espinal e do encéfalo com mais detalhes.

REVISANDO CONCEITOS

8. A fosforilação oxidativa ocorre em qual organela?
9. Cite as duas vias metabólicas para o metabolismo aeróbio da glicose. O que acontece com o NADH produzido nestas vias?
10. No final dos anos de 1800, o cientista Paul Ehrlich injetou corante azul na circulação sanguínea de animais. Ele observou que todos os tecidos se tingiram de azul, exceto o encéfalo. Ele não estava ciente da barreira hematoencefálica. Então, que conclusão você acha que ele tirou de seus resultados?
11. Em um experimento subsequente, um aluno de Ehrlich injetou o corante no LCS de alguns animais. O que você acha que ele observou sobre a coloração do encéfalo e de outros tecidos do corpo?

A MEDULA ESPINAL

A medula espinal é a principal via para o fluxo de informações em ambos os sentidos entre o encéfalo e a pele, as articulações e os músculos do corpo. Além disso, a medula espinal contém redes neurais responsáveis pela locomoção. Se for seccionada, há perda da sensibilidade da pele e dos músculos, bem como *paralisia*, a perda da capacidade de controlar os músculos voluntariamente.

A medula espinal é dividida em quatro regiões: *cervical*, *torácica*, *lombar* e *sacra*, nomes que correspondem às vértebras adjacentes (ver Fig. 9.3a). Cada região é subdividida em segmentos, e de cada segmento surge um par bilateral de **nervos espinais**. Pouco antes de um nervo espinal se juntar à medula espinal, ele divide-se em dois ramos, chamados de **raízes** (Fig. 9.6a).

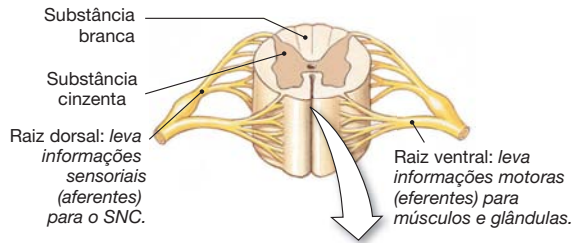
A **raiz dorsal** de cada nervo espinal é especializada em conduzir a entrada de informações sensoriais. Os **gânglios da raiz dorsal**, dilatações encontradas na raiz dorsal antes de entrar na medula (Fig. 9.6b), contêm os corpos celulares dos neurônios sensoriais. A **raiz ventral** carrega informações provenientes do SNC para músculos e glândulas.

Em uma seção transversal, a medula espinal tem um centro de substância cinzenta, em forma de borboleta ou da letra H, rodeado de substância branca. As fibras sensoriais da raiz dorsal fazem sinapse com interneurônios dos **cornos dorsais** da substância cinzenta. Os corpos celulares dos cornos dorsais estão organizados em dois núcleos distintos, um para informações somáticas, e o outro para informações viscerais (Fig. 9.6b).

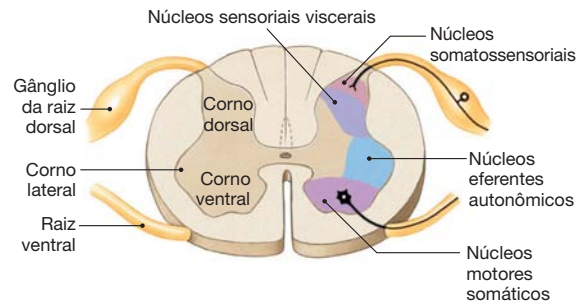
Os **cornos ventrais** da substância cinzenta contêm corpos celulares de neurônios motores que conduzem sinais eferentes para músculos e glândulas. Estão organizados em núcleos motores somáticos e autonômicos. As fibras eferentes deixam a medula espinal pela raiz ventral.

A substância branca da medula espinal é o equivalente biológico a cabos de fibra óptica que as companhias telefônicas utilizam para conduzir os nossos sistemas de comunicação. A substância branca pode ser dividida em diversas **colunas** compostas de tratos de axônios que transferem informações para cima e para baixo na medula. Os **tratos ascendentes** conduzem informações sensoriais para o encéfalo. Eles ocupam as porções

(a) Um segmento da medula espinal em visão ventral, mostrando os seus pares de nervos.



(b) A substância cinzenta consiste em núcleos sensoriais e motores.



(c) A substância branca da medula espinal consiste em tratos de axônios que transportam informações para o encéfalo e a partir dele.

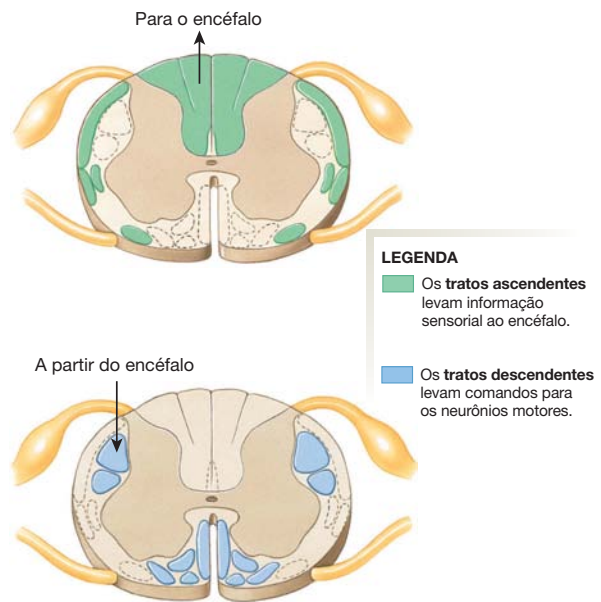


FIGURA 9.6 Organização da medula espinal. A medula espinal contém núcleos com corpos celulares dos neurônios eferentes e tratos de axônios que vão para o encéfalo e vêm do encéfalo.

dorsal e lateral externa da medula espinal (Fig. 9.6c). Os **tratos descendentes** conduzem principalmente sinais eferentes (motores) do encéfalo para a medula. Eles ocupam as porções ventral e lateral interna da substância branca. Os **tratos propriospinais** são aqueles que permanecem dentro da medula.

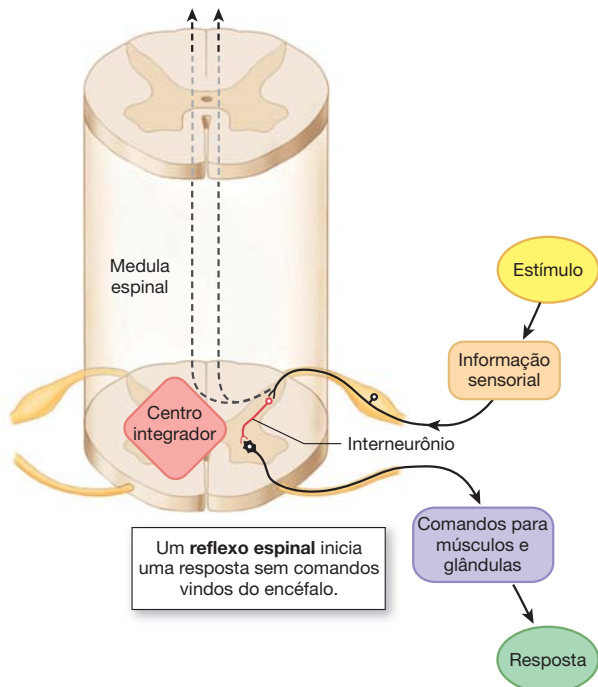


FIGURA 9.7 Reflexos espinais. Em um reflexo espinal, a informação sensorial, ao entrar na medula espinal, desencadeia uma resposta sem necessidade de comandos do encéfalo. No entanto, essas informações sensoriais sobre o estímulo podem ser enviadas para o encéfalo.

A medula espinal pode funcionar como um centro integrador próprio para *reflexos espinais* simples, cujos sinais passam de um neurônio sensorial para um neurônio eferente através da substância cinzenta (**FIG. 9.7**). Além disso, os interneurônios espinais podem direcionar informações sensoriais para o encéfalo por tratos ascendentes ou trazer comandos do encéfalo para os neurônios motores. Muitas vezes, as informações também se modificam à medida que passam pelos interneurônios. Os reflexos desempenham um papel crucial na coordenação do movimento corporal.

REVISANDO CONCEITOS

12. Quais são as diferenças entre cornos, raízes, tratos e colunas da medula espinal?
13. Se a raiz dorsal da medula espinal for seccionada, que função será interrompida?

O ENCÉFALO

Há milhares de anos, Aristóteles declarou que o coração era a sede da alma. Entretanto, a maioria das pessoas hoje concorda que o encéfalo é o órgão que dá ao ser humano os atributos únicos da espécie. O desafio que os cientistas de hoje enfrentam é entender como circuitos formados por milhões de neurônios resultam em comportamentos complexos, como falar, escrever uma sinfonia ou criar mundos imaginários para um jogo interativo de computador. Talvez a função do encéfalo seja a propriedade emergente principal (p. 2). A questão que permanece é se tere-

mos capacidade de decifrar de que maneira surgem as emoções, como felicidade e amor, a partir de sinais químicos e elétricos conduzidos ao longo de circuitos de neurônios.

É possível estudar o encéfalo em muitos níveis de organização. As visões mais reducionistas consideram os neurônios individualmente e o que acontece a eles em resposta a estímulos químicos e elétricos. Uma abordagem mais integrada deve focar em grupos de neurônios e como estes interagem entre si em *circuitos*, *vias* ou *redes*. A abordagem mais complexa inicia com um comportamento ou resposta fisiológica e avança em sentido inverso para dissecar os circuitos neurais que originaram o comportamento ou a resposta.

Por séculos, os estudos da função do encéfalo ficaram restritos a descrições anatômicas. Contudo, quando estudamos o encéfalo, vemos que não há uma relação 1:1 ordenada entre estrutura e função. Um encéfalo humano adulto tem uma massa de cerca de 1.400 g e contém cerca de 85 bilhões de neurônios. Quando você considera que cada um desses bilhões de neurônios pode receber até 200 mil sinapses, o número de possíveis conexões neuronais é espantoso. Para complicar ainda mais, essas sinapses não são fixas e estão constantemente mudando.

Um princípio básico a ser lembrado ao se estudar o encéfalo é que uma função, mesmo que aparentemente simples, como dobrar os seus dedos, envolve múltiplas regiões do encéfalo (bem como da medula espinal). Do mesmo modo, uma região do encéfalo pode estar envolvida em várias funções ao mesmo tempo. Em outras palavras, entender o encéfalo não é um processo simples e direto.

A **FIGURA 9.8** apresenta um resumo anatômico para se acompanhar à medida que discutimos as principais regiões do encéfalo, da mais primitiva à mais complexa. Das seis principais divisões do encéfalo presentes no nascimento (ver Fig. 9.2e), apenas o bulbo, o cerebelo e o cérebro são visíveis quando o encéfalo intacto é visto de perfil. As outras três divisões (diencéfalo, mesencéfalo e ponte) restantes são cobertas pelo cérebro.

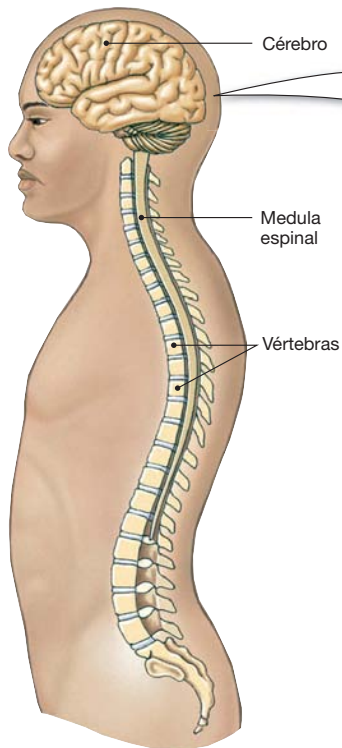
O tronco encefálico é a região mais antiga do encéfalo

O **tronco encefálico** é a região mais antiga e mais primitiva do encéfalo e consiste em estruturas que derivam do mesencéfalo e do rombencéfalo embrionários. O tronco encefálico pode ser dividido em substância branca e substância cinzenta, sendo que, em alguns aspectos, a sua anatomia é similar à da medula espinal. Alguns tratos ascendentes da medula espinal cruzam o tronco encefálico, ao passo que outros tratos ascendentes fazem sinapse neste ponto. Os tratos descendentes provenientes de centros superiores do encéfalo também cruzam o tronco encefálico em seu caminho para a medula espinal.

Pares de nervos periféricos partem do tronco encefálico, de maneira similar aos nervos espinais ao longo da medula espinal (Fig. 9.8f). Onze dos 12 **nervos cranianos** (números II–XII) originam-se ao longo do tronco encefálico. (O primeiro nervo craniano, o nervo olfatório, entra no prosencéfalo.) Os nervos cranianos carregam as informações sensorial e motora relativas à cabeça e ao pescoço (**TAB. 9.1**).

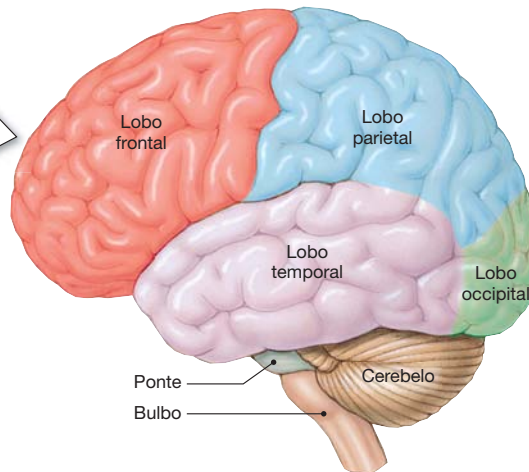
Sistema nervoso central

(a) Visão lateral do SNC

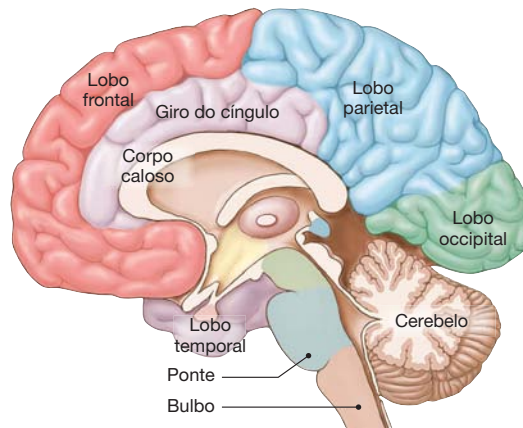


Anatomia do encéfalo

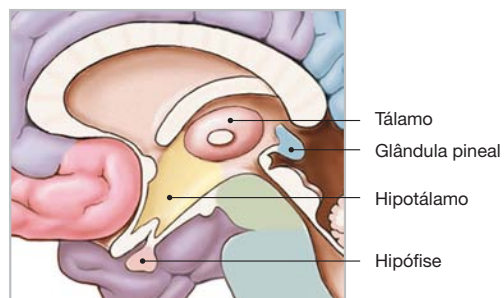
(b) Visão lateral do encéfalo



(c) Visão sagital medial do encéfalo



(d) Diencefalo



Funções do cérebro

Córtex cerebral

Ver Figura 9.13.

Áreas sensoriais

- Percepção (Fig. 10.3)

Áreas motoras

- Movimento dos músculos esqueléticos

Áreas de associação

- Integração da informação e direção do movimento voluntário (Cap. 13)

Núcleos da base (não mostrado)

Ver Figura 9.10.

- Movimento (Cap. 13)

Núcleos da base (não mostrado)

Ver Figura 9.10.

Amígdala

- Emoção
- Memória

Hipocampo

- Aprendizagem
- Memória

Funções do cerebelo

- Coordenação do movimento [Cap. 13]

Funções do diencefalo

Tálamo

- Centro de integração e retransmissão para as informações sensorial e motora

Glândula pineal

- Secreção de melatonina (Fig. 7.16)

Hipotálamo

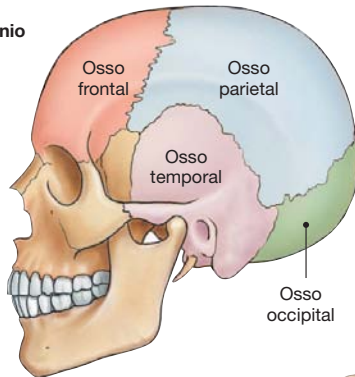
Ver Tabela 9.2.

- Homeostasia (Cap. 11)
- Impulsos comportamentais

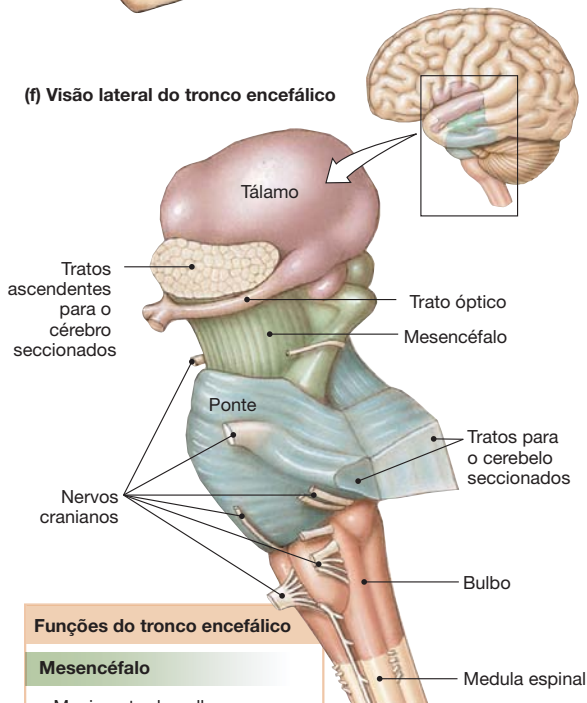
Hipófise

- Secreção hormonal (Fig. 7.8)

(e) O crânio



(f) Visão lateral do tronco encefálico

**Funções do tronco encefálico****Mesencéfalo**

- Movimento dos olhos

Ponte

- Estação retransmissora entre cérebro e cerebelo
- Coordenação da respiração (Fig. 18.14)

Bulbo

- Controle de funções involuntárias (Fig. 11.3)

Formação reticular (não mostrado)
Ver Figura 9.16.

- Alerta
- Sono
- Tônus muscular
- Modulação da dor

Os nervos cranianos são descritos de acordo com a sua constituição, se incluem fibras sensoriais, fibras motoras ou ambas (nervos mistos). Por exemplo, o X nervo craniano, o **nervo vago**, é um nervo misto que transporta ambas as fibras, sensoriais e motoras, para muitos órgãos internos. Um componente importante do exame clínico neurológico é testar as funções controladas por esses nervos.

O tronco encefálico contém numerosos grupos distintos de corpos de células nervosas, ou núcleos. Muitos desses núcleos estão associados à **formação reticular**, uma coleção difusa de neurônios que se estendem por todo o tronco encefálico. O nome *reticular* significa “rede” e se origina dos entrelaçamentos de axônios que se ramificam profusamente para cima, a divisões superiores do encéfalo, e para baixo, em direção à medula espinal. Os núcleos do tronco encefálico estão envolvidos em muitos processos básicos, incluindo sono e vigília, tônus muscular e reflexos de estiramento, coordenação da respiração, regulação da pressão arterial e modulação da dor.

REVISANDO CONCEITOS

- Os termos seguintes são constituídos de substância branca ou cinzenta? (a) Tratos ascendentes, (b) formação reticular, (c) tratos descendentes.
- Utilizando a informação da Tabela 9.1, descreva os tipos de atividades que você deveria pedir para um paciente executar caso desejasse testar a função de cada nervo craniano.
- Na terminologia anatômica direcional, o cérebro, localizado perto superior do crânio, é considerado _____ em relação ao tronco encefálico.

Começando na medula espinal e se deslocando para a parte superior do crânio, o tronco encefálico consiste no bulbo, na ponte e no mesencéfalo (Fig. 9.8f). Alguns especialistas incluem o cerebelo como parte do tronco encefálico. O quarto ventrículo, em forma de losango, percorre o interior do tronco encefálico e conecta-se com o canal central da medula espinal (ver Fig. 9.4a).

Bulbo A **medula oblonga**, muitas vezes chamada apenas de *bulbo*, representa a transição entre a medula espinal e o próprio encéfalo (Fig. 9.8f). A sua substância branca inclui **tratos somatossensoriais** ascendentes, que levam informação sensorial ao encéfalo, e o **trato corticospinal** descendente, que conduz informação do cérebro para a medula espinal.

Cerca de 90% das fibras dos tratos corticospinais cruzam a linha média para o lado oposto do corpo, na região do bulbo chamada de **pirâmides**. Como resultado desse cruzamento, cada lado do encéfalo controla o lado oposto do corpo. A substância cinzenta do bulbo inclui os núcleos que controlam muitas funções involuntárias, como pressão arterial, respiração, deglutição e vômito.

Ponte A **ponte** é uma saliência bulbosa na superfície ventral do tronco encefálico, acima do bulbo e abaixo do mesencéfalo. Por sua função principal de atuar como estação retransmissora de informações entre o cerebelo e o cérebro, a ponte muitas vezes é agrupada com o cerebelo. A ponte também coordena o controle da respiração junto aos centros do bulbo.

TABELA 9.1 Os nervos cranianos			
Número	Nome	Tipo	Função
I	Olfatório	Sensorial	Informação olfatória do nariz (cheiro)
II	Óptico	Sensorial	Informação visual a partir dos olhos
III	Oculomotor	Motor	Movimento dos olhos, constrição da pupila, formato do cristalino
IV	Troclear	Motor	Movimento dos olhos
V	Trigêmeo	Misto	Informação sensorial da face, da boca; sinais motores para a mastigação
VI	Abducente	Motor	Movimento dos olhos
VII	Facial	Misto	Sensorial gustatório; sinais eferentes para as glândulas lacrimais e salivares; expressão facial
VIII	Vestibulococlear	Sensorial	Audição e equilíbrio
IX	Glossofaríngeo	Misto	Sensibilidade da cavidade oral, baro e quimiorreceptores dos vasos sanguíneos; eferências para a deglutição; secreção das glândulas salivares parótidas
X	Vago	Misto	Sensibilidade e eferência para muitos órgãos internos, músculos e glândulas
XI	Acessório espinal	Motor	Músculos da cavidade oral, alguns músculos do pescoço e do ombro
XII	Hipoglosso	Motor	Músculos da língua

Sistema mnemônico para lembrar os nervos cranianos em ordem: **OLHA O ÔNIBUS TÃO TRANSADO. A FRENTE VERDE, GIDÃO VERMELHO. É ATÉ HOTEL!**

Mesencéfalo A terceira região do tronco encefálico, o **mesencéfalo**, é uma área relativamente pequena, situada entre a região inferior do diencefalo e o tronco encefálico. A principal função do mesencéfalo é controlar o movimento dos olhos, mas ele também retransmite sinais para os reflexos auditivos e visuais.

O cerebelo coordena os movimentos

O **cerebelo** é a segunda maior estrutura no encéfalo (Fig. 9.8a-c). Ele está localizado na base do crânio, logo acima da nuca. O nome *cerebelo* significa “pequeno cérebro” e, de fato, a maioria das células nervosas do encéfalo está no cerebelo. A função especializada do cerebelo é processar informações sensoriais e coordenar a execução dos movimentos. As informações sensoriais que nele chegam vêm de receptores somáticos da periferia do corpo e de receptores do equilíbrio, localizados na orelha interna. O cerebelo também recebe informações motoras de neurônios vindos do cérebro. (Ver Capítulos 10 e 13 para obter informações adicionais.)

O diencefalo contém os centros para a homeostasia

O **diencefalo**, ou “entre-encéfalo”, situa-se entre o tronco encefálico e o cérebro. É composto de duas porções principais, o tálamo e o hipotálamo, e duas estruturas endócrinas, as glândulas hipófise e pineal (Fig. 9.9).

A maior parte do diencefalo é ocupada por diversos pequenos núcleos que compõem o **tálamo**. O tálamo recebe fibras sensoriais do trato óptico, das orelhas e da medula espinal, bem

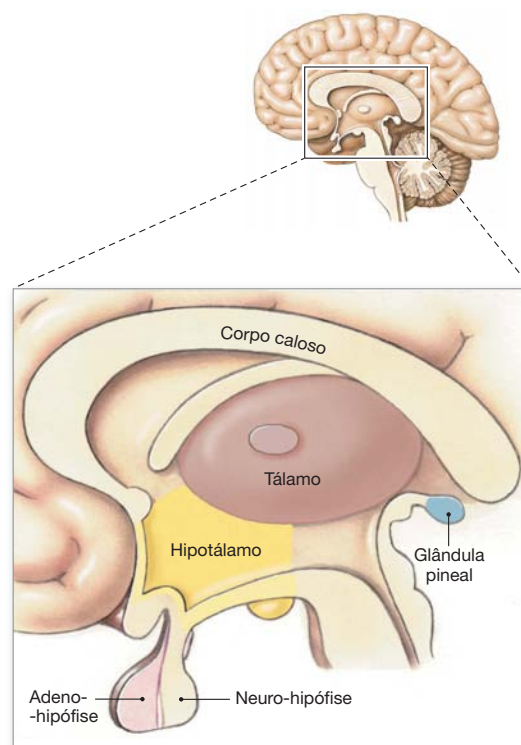


FIGURA 9.9 O diencefalo. O diencefalo localiza-se entre o tronco encefálico e o cérebro. Ele consiste no tálamo, hipotálamo, glândula pineal e glândula hipófise.

como informação motora do cerebelo. Ele envia fibras para o cérebro, onde a informação é processada.

O **tálamo**, muitas vezes, é descrito como uma estação de retransmissão, pois a maioria das informações sensoriais provenientes de partes inferiores do SNC cruza por ele. Assim como a medula espinal, o tálamo pode modificar a informação que cruza por ele, o que o torna um centro integrador, bem como uma estação de retransmissão.

O **hipotálamo** encontra-se abaixo do tálamo. Embora o hipotálamo ocupe menos de 1% do volume total do encéfalo, ele é o centro da homeostasia e contém centros que controlam vários comportamentos motivados, como fome e sede. As eferências do hipotálamo também influenciam muitas funções da divisão autônoma do sistema nervoso, bem como uma variedade de funções endócrinas (**TAB. 9.2**).

O hipotálamo recebe informações de múltiplas origens, incluindo o cérebro, a formação reticular e vários receptores sensoriais. Comandos do hipotálamo vão primeiro ao tálamo e, por fim, para múltiplas vias eferentes.

Dois estruturas endócrinas importantes estão localizadas no diencefalo: a glândula hipófise e a glândula pineal (p. 221).

TABELA 9.2 Funções do hipotálamo

1. Ativa o sistema nervoso simpático
 - Controla a liberação de catecolaminas da medula da suprarrenal (como na reação de luta ou fuga)
 - Ajuda a manter a concentração de glicose sanguínea agindo no pâncreas endócrino
 - Estimula os tremores e a sudorese
2. Mantém a temperatura corporal
3. Controla a osmolaridade corporal
 - Estimula a sede e o comportamento de sede
 - Estimula a secreção de vasopressina (p. 209)
4. Controla as funções reprodutivas
 - Regula a secreção de ocitocina (para contração uterina e ejeção do leite)
 - Controla os hormônios tróficos da adeno-hipófise FSH e LH (p. 213)
5. Controla a ingestão alimentar
 - Estimula o centro da saciedade
 - Estimula o centro da fome
6. Interage com o sistema límbico, influenciando os comportamentos e as emoções
7. Influencia o centro de controle cardiovascular no bulbo
8. Secrete hormônios tróficos que controlam a liberação de hormônios da glândula adeno-hipófise

A neuro-hipófise (*hipófise posterior*) é uma expansão inferior do hipotálamo que secreta neuro-hormônios sintetizados em seus núcleos. A adeno-hipófise (*hipófise anterior*) é uma glândula endócrina verdadeira. Os seus hormônios são regulados por neuro-hormônios hipotalâmicos secretados no sistema porta hipotálamo-hipofisário. Mais adiante neste capítulo, discutiremos a glândula pineal, que secreta o hormônio melatonina.

REVISANDO CONCEITOS

17. Iniciando pela medula espinal, cite as subdivisões do tronco encefálico.
18. Quais são as quatro estruturas principais do diencefalo?

O cérebro é o local das funções superiores do encéfalo

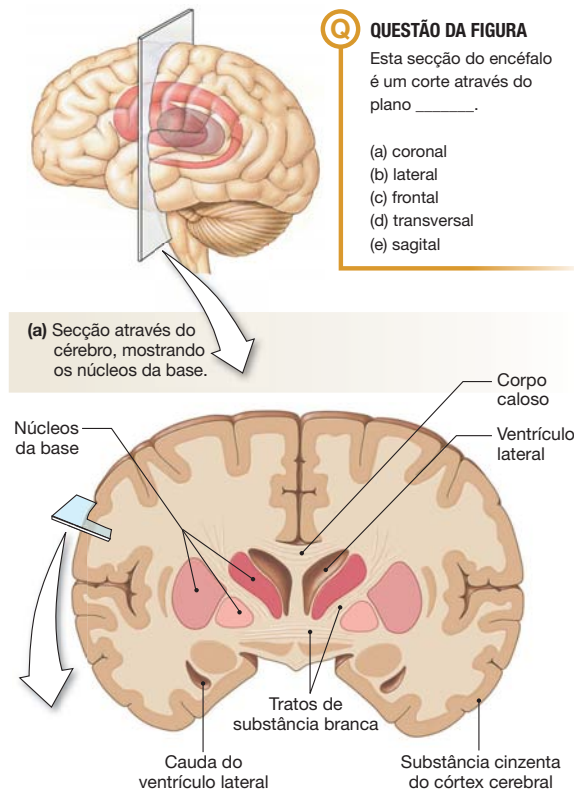
Como mencionado anteriormente neste capítulo, o cérebro é a porção maior e mais evidente do encéfalo humano e preenche a maior parte da cavidade craniana. Ele é composto por dois hemisférios ligados principalmente pelo **corpo caloso** (Figs. 9.8c e 9.9), uma estrutura diferenciada, formada por axônios que cruzam de um lado do cérebro para o outro. Esta conexão assegura que os dois hemisférios se comuniquem e cooperem um com o outro. Cada hemisfério cerebral é dividido em quatro lobos, denominados pelos ossos do crânio, onde cada um está localizado: *frontal*, *parietal*, *temporal* e *occipital* (Fig. 9.8b, c, e).

A superfície do cérebro em seres humanos e em outros primatas tem uma aparência enrugada, como a de uma noz, com ranhuras, chamadas de *sulcos*, dividindo circunvoluções, chamadas de *giros*. Durante o desenvolvimento, o cérebro cresce mais rápido do que o crânio em seu entorno, forçando o tecido a dobrar-se sobre si mesmo, para se ajustar a um volume menor. O grau de dobramento é diretamente relacionado ao nível de capacidade de processamento do encéfalo. O encéfalo de mamíferos menos desenvolvidos, como os roedores, possui uma superfície relativamente lisa. O encéfalo humano, por outro lado, é tão convoluto que, se inflado o suficiente para ficar com a superfície lisa, seria três vezes maior e precisaria de uma cabeça do tamanho de uma bola de praia.

Substância cinzenta e substância branca A substância cinzenta cerebral pode ser dividida em três regiões principais: o córtex cerebral, os núcleos da base e o sistema límbico. O **córtex cerebral** é a camada externa do cérebro, com apenas alguns milímetros de espessura (**FIG. 9.10a**). Os neurônios do córtex cerebral estão dispostos em colunas verticais e em camadas horizontais, anatomicamente distintas (Fig. 9.10b). É dentro dessas camadas que se originam as nossas funções encefálicas superiores.

A segunda região da substância cinzenta cerebral consiste nos **núcleos da base** (Fig. 9.10a), que estão envolvidos no controle do movimento. Apesar do termo “*gânglios basais*” ser comumente utilizado em ambientes clínicos, os neuroanatomistas preferem reservar o termo “*gânglios*” para grupos de corpos de células nervosas fora do SNC.

A terceira região do cérebro é o **sistema límbico**, que circunda o tronco encefálico (**FIG. 9.11**). O sistema límbico representa provavelmente a região mais primitiva do cérebro. Ele age como uma ligação entre as funções cognitivas superiores, como



(b) Os corpos celulares no córtex cerebral formam camadas e colunas distintas.

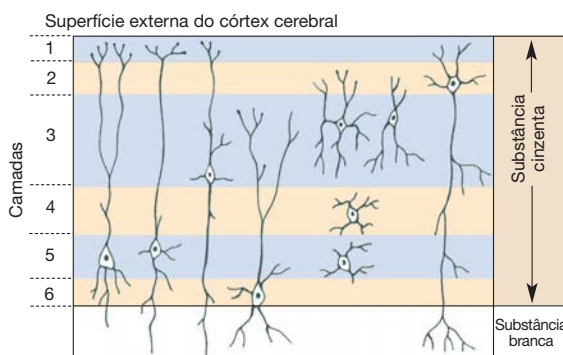


FIGURA 9.10 Substância cinzenta do cérebro. O córtex cerebral e os núcleos da base são duas das três regiões de substância cinzenta do cérebro. A terceira região, o sistema límbico, é detalhada na Figura 9.11. A visão frontal mostrada aqui é similar à visão seccional obtida por modernas técnicas de diagnóstico por imagem.

o raciocínio, e as respostas emocionais mais primitivas, como o medo. As principais áreas do sistema límbico são a **amígdala** e o **giro do cíngulo**, relacionados à emoção e à memória, e o **hipocampo**, associado ao aprendizado e à memória.

O córtex cerebral e os núcleos da base são duas das três regiões de substância cinzenta do cérebro. A terceira região, o sistema límbico, é detalhada na Figura 9.11. A visão frontal mos-

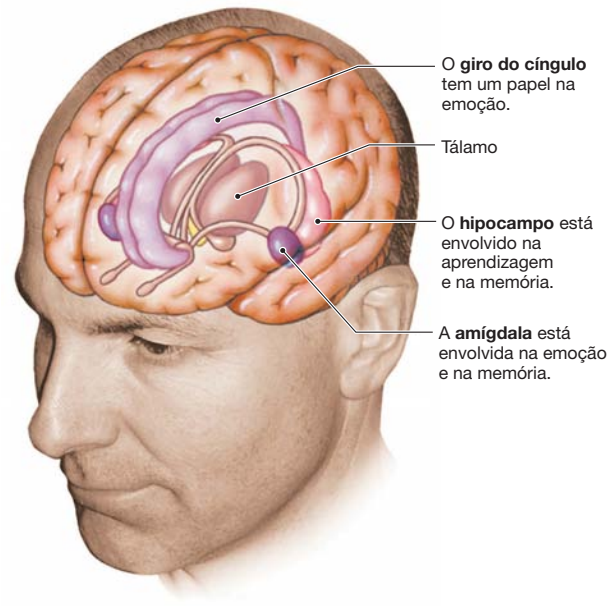


FIGURA 9.11 O sistema límbico. O sistema límbico inclui a amígdala, o hipocampo e o giro do cíngulo. Anatomicamente, o sistema límbico é parte da substância cinzenta do cérebro. O tálamo não é parte do sistema límbico e está representado na figura com o propósito de orientação.

trada aqui é similar à visão seccional obtida por modernas técnicas de diagnóstico por imagem.

A substância branca no cérebro é encontrada principalmente no interior (Fig. 9.10a). Feixes de fibras permitem que diferentes regiões do córtex se comuniquem entre si e transfiram informações de um hemisfério ao outro, principalmente por meio do corpo caloso. De acordo com algumas estimativas, pelo corpo caloso podem cruzar até 200 milhões de axônios. As informações que entram e saem do cérebro são conduzidas pelos tratos que passam através do tálamo (com exceção da informação olfatória, a qual vai diretamente dos receptores olfatórios para o cérebro).

REVISANDO CONCEITOS

19. Cite a localização anatômica no encéfalo onde os neurônios de um lado do corpo cruzam para o lado oposto.
20. Denomine as divisões do encéfalo em ordem anatômica, iniciando a partir da medula espinal.

FUNÇÃO ENCEFÁLICA

Em uma visão simplista, o encéfalo é um processador de informações muito semelhante a um computador. Para muitas funções, a sequência é similar à de uma via reflexa básica (p. 14). O encéfalo recebe a entrada sensorial dos ambientes interno e externo, integra e processa a informação e, se apropriado, gera uma resposta (**FIG. 9.12a**). O que torna o encéfalo mais complicado do que esta via reflexa simples, entretanto, é a sua habilidade

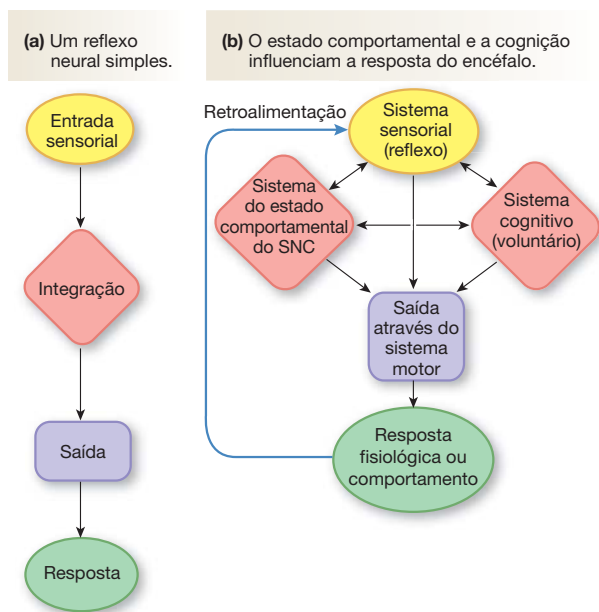


FIGURA 9.12 Vias simples e complexas no encéfalo.

em gerar informações e respostas *na ausência de estímulo externo*. Modelar essa geração de estímulos intrínsecos requer um delineamento mais complexo.

Larry Swanson, da University of Southern California, apresentou uma maneira de simular as funções do encéfalo, em seu livro *Brain Architecture: Understanding the Basic Plan* (2nd edition, Oxford University Press, 2011) (A Arquitetura do Encéfalo: Compreendendo o Plano Básico. 2ª ed., Universidade de Oxford, 2011). Ele descreve três sistemas que influenciam as respostas dos sistemas motores do corpo: (1) o **sistema sensorial**, o qual monitora os meios interno e externo e inicia respostas reflexas; (2) o **sistema cognitivo**, que reside no córtex cerebral e é capaz de iniciar respostas voluntárias; e (3) o **sistema comportamental**, o qual também reside no encéfalo e controla os ciclos sono-vigília e outros comportamentos intrínsecos. As informações sobre as respostas fisiológicas e os comportamentais geradas pelo sistema motor retroalimentam o sistema sensorial que, por sua vez, comunica-se com os sistemas cognitivo e comportamental (Fig. 9.12b).

Na maioria dos sistemas fisiológicos do corpo que você estudará, as vias reflexas simples iniciadas pelo sistema sensorial e executadas pela saída motora são adequadas para explicar os mecanismos homeostáticos de controle. Entretanto, os sistemas cognitivo e comportamental sempre serão fonte potencial de influência. Em sua forma mais simples, essa influência pode ser na forma de comportamento voluntário, como prender a respiração, que supera funções automáticas. As interações mais sutis e complicadas incluem o efeito das emoções na fisiologia normal, como as palpitações cardíacas induzidas por estresse, e a importância dos ritmos circadianos no *jet lag* (mal-estar por mudança de fuso horário) e na inversão de turno de trabalho.

Nas seções seguintes, analisaremos rapidamente os sistemas sensorial e motor do encéfalo. Este capítulo conclui discutindo sobre alguns aspectos dos sistemas comportamental e

cognitivo, como ritmos circadianos, ciclos sono-vigília, emoção, aprendizagem e memória.

O córtex cerebral é organizado em áreas funcionais

O córtex cerebral atua como centro integrador para a informação sensorial e como uma região de tomada de decisões para muitos tipos de respostas motoras. Se examinarmos o córtex do ponto de vista funcional, podemos dividi-lo em três especializações: (1) **áreas sensoriais** (também chamadas de campos sensoriais), que recebem estímulos sensoriais e os traduzem em percepção (consciência); (2) **áreas motoras**, que direcionam o movimento do músculo esquelético; e (3) **áreas de associação** (córtices de associação), que integram informações de áreas sensoriais e motoras, podendo direcionar comportamentos voluntários (FIG. 9.13). A informação que transita por uma via é geralmente processada em mais de uma dessas áreas.

As áreas funcionais do córtex cerebral não necessariamente correspondem aos lobos anatômicos do encéfalo. Por uma razão, a especialização funcional não é simétrica no córtex cerebral: cada lobo tem funções especiais não compartilhadas com o lobo correspondente do lado oposto. Esta **lateralização cerebral** da função é muitas vezes referida como *dominância cerebral*, mais popularmente conhecida como *dominância cérebro direito/cérebro esquerdo* (FIG. 9.14). A linguagem e as habilidades verbais tendem a estar concentradas no lado esquerdo do cérebro, e as habilidades espaciais, no lado direito. O hemisfério esquerdo é o hemisfério dominante para as pessoas destras e parece que o hemisfério direito é dominante para muitas pessoas canhotas.

Todavia, até mesmo essas generalizações estão sujeitas a mudanças. As conexões neurais no cérebro, assim como em outras partes do sistema nervoso, exibem certo grau de plasticidade. Por exemplo, se uma pessoa perde um dedo, as regiões dos córtices motor e sensorial, previamente destinadas a controlar o dedo, não ficam sem função. Em vez disso, regiões adjacentes do córtex estendem os seus campos funcionais e assumem a parte do córtex que não é mais utilizada pelo dedo ausente. De maneira similar, habilidades normalmente associadas a um lado do córtex cerebral podem ser desenvolvidas pelo outro hemisfério, como ocorre quando uma pessoa destra com a mão direita quebrada aprende a escrever com a mão esquerda.

Muito do que sabemos sobre as áreas funcionais do córtex cerebral é proveniente de estudos com pacientes ou que apresentavam lesões neurológicas herdadas ou que sofreram danos por acidentes ou guerras. Em alguns casos, lesões cirúrgicas realizadas para tratar alguma condição clínica, como uma epilepsia incontrolável, acabaram revelando relações funcionais a áreas particulares do encéfalo. Técnicas de imagem, como a *tomografia por emissão de pósitrons* (TEP), fornecem meios não invasivos para que possamos observar o encéfalo humano em atividade (TAB. 9.3).

A medula espinal e o encéfalo integram a informação sensorial

O sistema sensorial monitora os meios interno e externo e envia informações para os centros de integração neural que, por sua vez, iniciam respostas apropriadas. A forma mais simples é

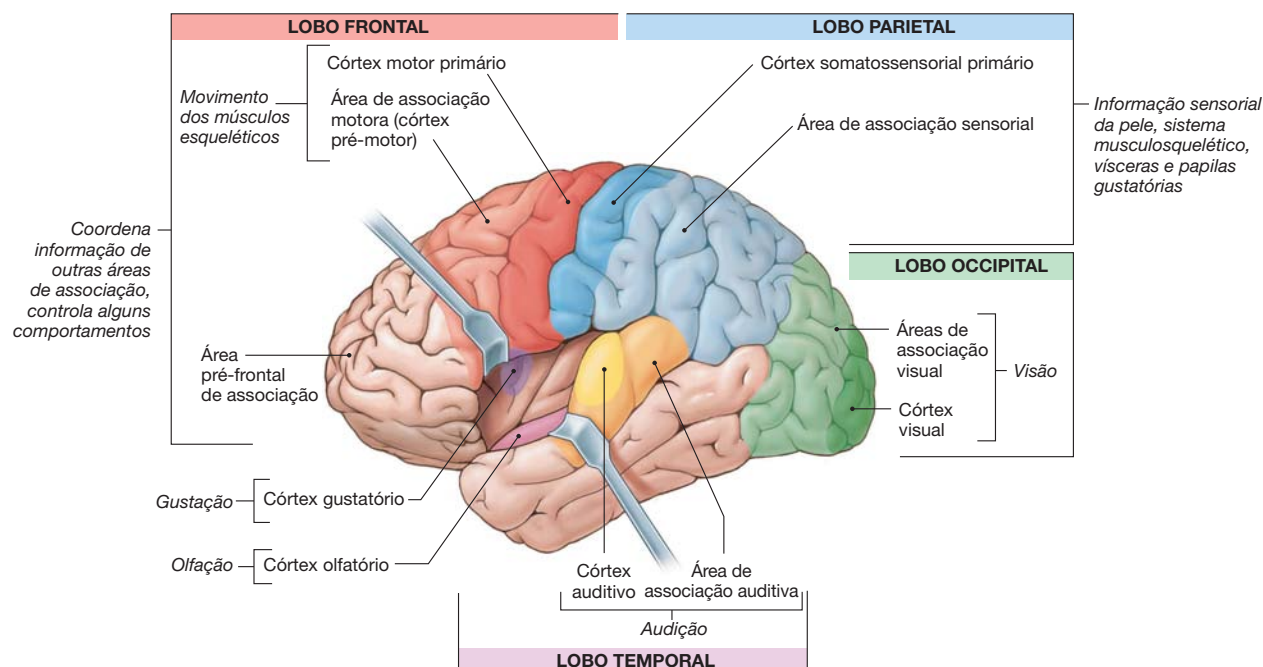


FIGURA 9.13 Áreas funcionais do córtex cerebral. O córtex cerebral contém áreas sensoriais para percepção, áreas motoras que coordenam os movimentos e áreas de associação que integram informações.

TABELA 9.3 Seleção de técnicas de neuroimagem	
Técnicas <i>in vitro</i>	
Horseradish peroxidase (HRP)	A enzima HRP é captada pelos terminais axonais por endocitose e conduzida por transporte axonal retrógrado até o corpo celular e os dendritos. Com a reação enzima-substrato, todo o neurônio torna-se visível ao microscópio.
Camundongo com cérebro em cores de arco-íris (<i>brainbow</i>)	Camundongos transgênicos com proteínas fluorescentes inseridas em seus neurônios. Os neurônios acendem-se em um arco-íris de cores, dependendo de quais proteínas estão expressando. (Ver imagem da página inicial do capítulo.)
CLARITY: <i>Clear, lipid-exchanged, anatomically rigid, imaging/immunostaining-compatible tissue hydrogel</i> (Imagem clara, por remoção lipídica, anatomicamente rígida/ Hidrogel para tecido compatível com imunocoloração)	Amostras encefálicas intactas tornam-se transparentes por uma técnica que remove os lipídeos e incorpora a amostra em uma matriz de plástico. Permite reconstruções tridimensionais mais fáceis de redes neurais.
Imageamento da atividade encefálica <i>in vivo</i>	
Eletrencefalografia (EEG)	A atividade elétrica cerebral de várias regiões é medida por eletrodos colocados no escalpo (ver Fig. 9.17a).
Tomografia por emissão de pósitrons (TEP)	A glicose é marcada como uma substância radioativa que emite partículas carregadas positivamente. As células metabolicamente ativas que utilizam glicose ficam mais acesas (ver Fig. 9.20).
Imageamento por ressonância magnética funcional (IRMf)	O tecido encefálico ativo apresenta um fluxo sanguíneo aumentado e utiliza mais oxigênio. Os núcleos de hidrogênio em água geram um sinal magnético, indicando regiões mais ativas.

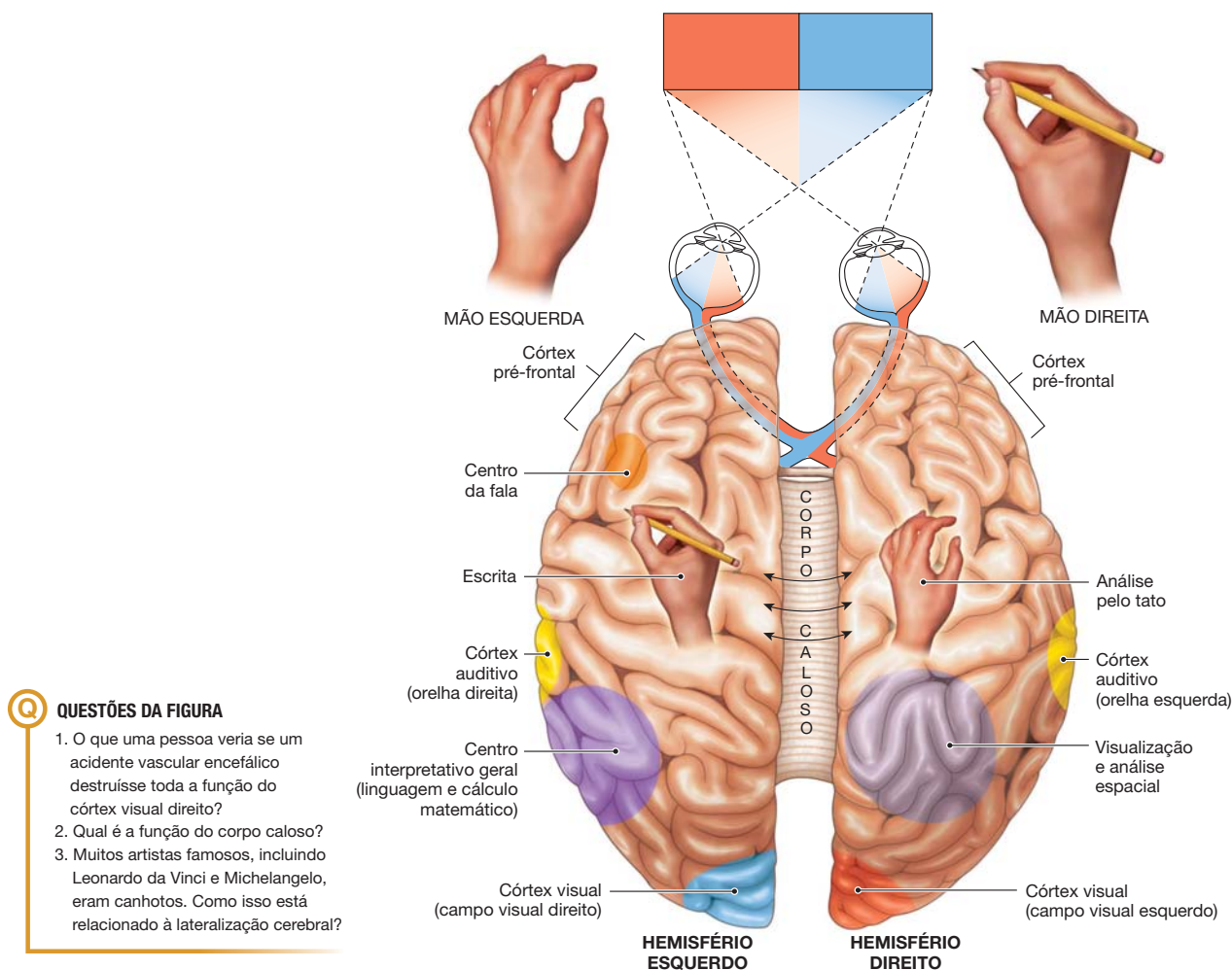


FIGURA 9.14 Lateralização cerebral. A distribuição das áreas funcionais nos dois hemisférios cerebrais não é simétrica

a via do reflexo clássico, ilustrada na Figura 9.12a. Os reflexos mais simples podem ser integrados na medula espinal, sem a influência de sinais provenientes dos centros encefálicos superiores (ver Fig. 9.7). Entretanto, mesmo reflexos espinais simples geralmente enviam informações sensoriais para o encéfalo, gerando a percepção do estímulo. As funções encefálicas relacionadas à percepção são as mais difíceis de se estudar, pois exigem comunicação entre o sujeito e o investigador. O sujeito deve ser capaz de informar ao investigador o que está vendo, ouvindo ou sentindo.

As informações sensoriais do corpo percorrem vias ascendentes até o encéfalo. As informações sobre a posição e o movimento das articulações e dos músculos vão para o cerebelo, bem como para o córtex cerebral, permitindo ao cerebelo participar da coordenação automática inconsciente dos movimentos. A maioria das informações sensoriais continua até o córtex cerebral, onde cinco áreas sensoriais processam as informações.

O **córtex somatossensorial primário** no lobo parietal é o ponto de chegada de vias oriundas da pele, do sistema musculoesquelético e das vísceras (Fig. 9.13). As vias somatossensoriais conduzem informações sobre tato, temperatura, dor, coceira e

posição do corpo. Os danos a essas regiões encefálicas causam redução da sensibilidade da pele no lado oposto do corpo, pois as fibras sensoriais cruzam para o outro lado da linha média ao ascenderem pela medula espinal ou bulbo.

Os sentidos especiais da visão, da audição, da gustação e da olfação (odor) possuem diferentes regiões do encéfalo dedicadas a processar os seus estímulos sensoriais (Fig. 9.13). O **córtex visual**, localizado no lobo occipital, recebe informações dos olhos. O **córtex auditivo**, localizado no lobo temporal, recebe informações das orelhas. O **córtex olfatório**, uma pequena região do lobo temporal, recebe aferências dos quimiorreceptores do nariz. O **córtex gustatório**, mais profundamente no hemisfério perto da borda do lobo frontal, recebe informações sensoriais dos botões gustatórios. (Os sistemas sensoriais são descritos em detalhes no Capítulo 10.)

A informação sensorial é processada, gerando a percepção

O processamento das informações sensoriais só inicia após alcançar as áreas corticais apropriadas. As vias neurais estendem-se

desde áreas sensoriais até áreas de associação apropriadas, onde os estímulos somáticos, visuais, auditivos e outros são integrados, transformando-se em *percepção*, a interpretação do cérebro sobre os estímulos sensoriais.

Frequentemente, o estímulo percebido é muito diferente do estímulo verdadeiro. Por exemplo, os fotorreceptores nos olhos recebem ondas de luz de diferentes frequências, mas percebemos as diferentes energias de onda como cores diferentes. De modo similar, o encéfalo traduz as ondas de pressão batendo na orelha como som, e interpreta a ligação de substâncias químicas em quimiorreceptores como gosto ou odor.

Um aspecto interessante da percepção é a maneira como nosso cérebro preenche a informação que falta para gerar uma imagem completa, ou converte um desenho bidimensional em uma forma tridimensional (FIG. 9.15). Assim, às vezes, percebemos o que o nosso encéfalo espera perceber. A nossa transdução perceptiva do estímulo sensorial permite que a informação influencie e seja utilizada no controle motor voluntário ou nas funções cognitivas complexas, como a linguagem.

O sistema motor controla os sinais de saída do SNC

O componente de saída motora do sistema nervoso está associado à divisão eferente do sistema nervoso (Fig. 8.1, p. 228). A resposta motora pode ser dividida em três tipos principais: (1) movimento do músculo esquelético, controlado pela divisão motora somática; (2) sinais neuroendócrinos, que são neuro-hormônios secretados no sangue pelos neurônios localizados principalmente no hipotálamo e na medula da glândula suprarrenal; e (3) respostas *viscerais*, as ações dos músculos liso e cardíaco ou das glândulas exócrinas e endócrinas. As respostas viscerais são controladas pela divisão autônoma do sistema nervoso.

As informações sobre o movimento dos músculos esqueléticos são processadas em várias regiões do SNC. As vias estímulo-resposta simples, como o reflexo patelar, são processadas ou na medula espinal ou no tronco encefálico. Embora esses reflexos não exijam integração no córtex cerebral, eles podem ser modificados ou superados por sinais provenientes do sistema cognitivo.

Os movimentos voluntários, iniciados pelo sistema cognitivo, originam-se no **córtex motor primário** e na **área motora de associação**, no lobo frontal do cérebro (ver Fig. 9.13). Essas regiões recebem sinais provenientes de áreas sensoriais, bem como do cerebelo e dos núcleos da base. Longos neurônios eferentes,

chamados de *células piramidais*, projetam axônios das áreas motoras através do tronco encefálico para a medula espinal. Outras vias vão do córtex para os núcleos da base e para regiões inferiores do encéfalo. As vias motoras descendentes cruzam para o lado oposto do corpo. Por conseguinte, os danos nas áreas motoras manifestam-se como paralisia ou perda da função no lado oposto do corpo. (O Capítulo 13 discute as vias motoras em mais detalhes.)

As respostas neuroendócrinas e viscerais são coordenadas principalmente no hipotálamo e no bulbo. O tronco encefálico contém os centros de controle de muitas funções vitais automáticas, como respiração e pressão arterial. Ele recebe informações sensoriais do corpo e retransmite comandos motores para músculos e glândulas periféricos.

O hipotálamo contém centros de regulação da temperatura, do comportamento alimentar e do controle da osmolaridade do corpo, entre outros. A resposta decorrente da estimulação desses centros pode ser um reflexo neural ou hormonal ou uma resposta comportamental. O estresse, a reprodução e o crescimento também são mediados pelo hipotálamo através de vários hormônios. Você aprenderá sobre esses reflexos nos capítulos mais adiante, em que serão discutidos os vários sistemas do corpo.

Os estímulos sensoriais não são os únicos fatores determinantes das respostas motoras do encéfalo. O sistema comportamental pode modular vias reflexas, e o sistema cognitivo exerce ambos os controles, voluntário e involuntário, sobre as funções motoras.

O sistema comportamental modula as respostas motoras

O sistema comportamental é um importante modulador do processamento cognitivo e sensorial. Muitos neurônios do sistema comportamental são encontrados em regiões encefálicas fora do córtex cerebral, incluindo partes da formação reticular no tronco encefálico, o hipotálamo e o sistema límbico.

Os neurônios conhecidos coletivamente como **sistemas de moduladores difusos** se originam na formação reticular no tronco encefálico e projetam seus axônios para grandes áreas do encéfalo (FIG. 9.16). Existem quatro sistemas moduladores que, em geral, são classificados de acordo com os neurotransmissores que secretam: *noradrenérgico* (noradrenalina), *serotoninérgico* (serotonina), *dopaminérgico* (dopamina) e *colinérgico* (acetilcolina). Os sistemas moduladores difusos regulam as funções do encéfalo por influenciar a atenção, a motivação, a vigília, a memória, o controle motor, o humor e a homeostasia metabólica.

Uma função do sistema comportamental é controlar os níveis de consciência e os ciclos de sono-vigília. **Consciência** é o estado de alerta do corpo ou a consciência de si e do meio. Evidências experimentais mostram que o **sistema ativador reticular**, uma coleção difusa de neurônios na formação reticular, tem um papel essencial na manutenção do alerta do “encéfalo consciente”.

Os neurônios conhecidos coletivamente como sistemas moduladores difusos se originam na formação reticular do tronco encefálico e projetam seus axônios para grandes áreas do encéfalo. Os quatro sistemas são denominados por seus neurotransmissores.

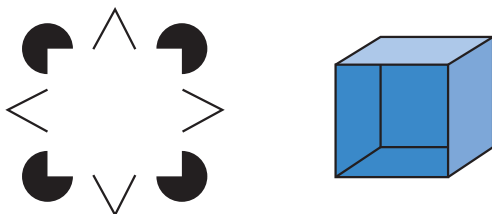
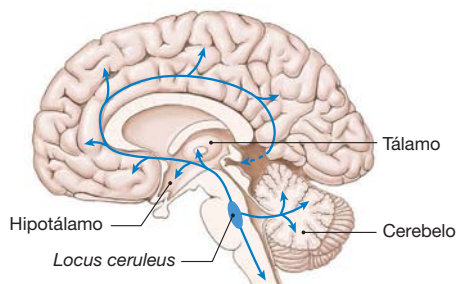
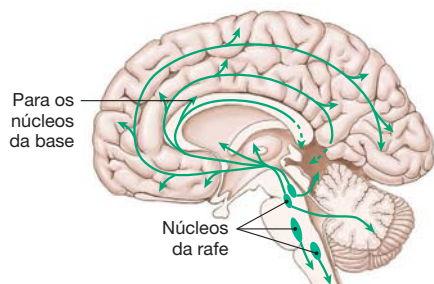


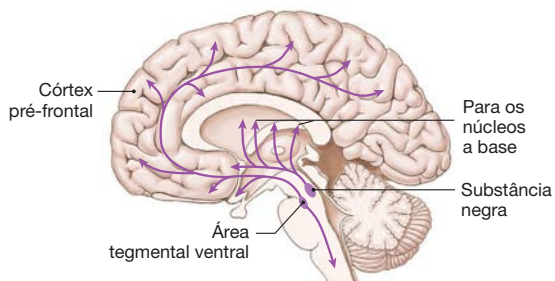
FIGURA 9.15 Percepção. O encéfalo tem a habilidade de interpretar informações sensoriais para criar a percepção (a) de formas ou (b) de objetos tridimensionais.

(a) Noradrenérgico (noradrenalina)

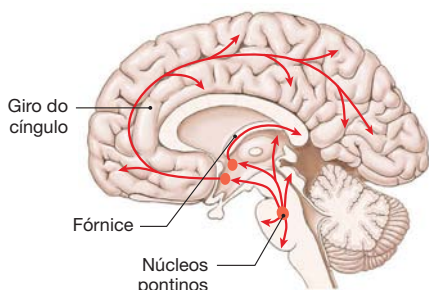
Funções:	Atenção, alerta, ciclos sono-vigília, aprendizado, memória, ansiedade, dor e humor
Origem dos neurônios:	<i>Locus ceruleus</i> da ponte
Alvos dos neurônios:	Córtex cerebral, tálamo, hipotálamo, bulbo olfatório, cerebelo, mesencéfalo, medula espinal

(b) Serotoninérgico (serotonina)

Funções:	1. Núcleos inferiores: dor, locomoção 2. Núcleos superiores: ciclo sono-vigília, comportamentos emocionais e humor, como comportamento agressivo e depressão
Origem dos neurônios:	Núcleos da rafe na linha média do tronco encefálico
Alvos dos neurônios:	1. Os núcleos inferiores projetam-se para a medula espinal 2. Os núcleos superiores projetam-se para a maior parte do encéfalo

(c) Dopaminérgico (dopamina)

Funções:	1. Controle motor 2. Centros de "recompensa" associados a comportamentos de adição
Origem dos neurônios:	1. Substância negra no mesencéfalo 2. Área tegmental ventral no mesencéfalo
Alvos dos neurônios:	1. Córtex 2. Córtex e parte do sistema límbico

(d) Colinérgico (acetilcolina)

Funções:	Ciclos sono-vigília, alerta, aprendizado, memória, informação sensorial que passa através do tálamo
Origem dos neurônios:	Base do cérebro, mesencéfalo e ponte
Alvos dos neurônios:	Cerebelo, hipocampo e tálamo

FIGURA 9.16 Sistemas moduladores difusos. Os neurônios conhecidos coletivamente como sistemas moduladores difusos se originam na formação reticular do tronco encefálico e projetam seus axônios para grandes áreas do encéfalo. Os quatro sistemas são denominados por seus neurotransmissores.

Se as conexões entre a formação reticular e o córtex cerebral são interrompidas cirurgicamente, um animal entra em coma. Outra evidência da importância da formação reticular no estado de alerta vem de estudos mostrando que os anestésicos gerais deprimem a transmissão sináptica nesta região do encéfalo. Presumivelmente, o bloqueio das vias ascendentes entre a formação reticular e o córtex cerebral cria um estado de inconsciência.

Uma forma de definir os estados de alerta é o padrão de atividade elétrica gerado por neurônios corticais. A atividade do encéfalo é registrada por um procedimento denominado **eletrencefalografia**. Os eletrodos são colocados na superfície do couro cabeludo e detectam as despolarizações dos neurônios corticais na região logo abaixo dos eletrodos. A cessação completa das ondas do encéfalo é um dos critérios clínicos para determinar a morte do indivíduo.

Por que dormimos?

Nos seres humanos, o principal período de repouso é marcado por um comportamento conhecido como **sono**, definido como um estado facilmente reversível de inatividade e caracterizado pela falta de interação com o meio externo. A maioria dos mamíferos e pássaros apresenta os mesmos estágios do sono humano, revelando que o sono é uma propriedade muito antiga do encéfalo dos vertebrados. Dependendo de como o sono é definido, verifica-se que mesmo os invertebrados, como as moscas, passam por períodos de repouso, que podem ser descritos como sono.

Por que precisamos dormir é um dos mistérios não resolvidos na neurofisiologia, além de ser uma pergunta que pode ter mais de uma resposta. Algumas explicações propostas incluem a necessidade de conservar energia, fugir de predadores, permitir ao corpo se recompor e processar memórias. Algumas das mais recentes pesquisas indicam que o sono é importante para a limpeza de resíduos do líquido cefalorraquidiano, em particular algumas

das proteínas que se acumulam em doenças neurológicas degenerativas, como a doença de Alzheimer.

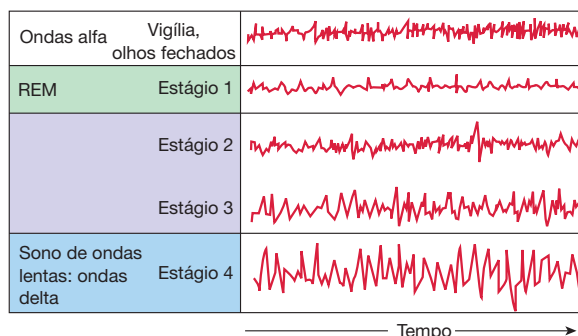
Há boas evidências que suportam a ligação entre sono e memória. Uma série de estudos tem demonstrado que a privação de sono prejudica o nosso desempenho em tarefas e testes, uma das razões para não passar a noite inteira estudando para uma prova. Ao mesmo tempo, 20 a 30 minutos de “sestas poderosas” também mostrou melhorar a memória, podendo ajudar a recuperar o déficit de sono.

Fisiologicamente, o que distingue o estado de vigília dos vários estágios do sono? A partir de estudos, sabemos que, durante o sono, o encéfalo consome tanto oxigênio como o cérebro acordado e, por isso, o sono é um estado metabolicamente ativo. O sono é dividido em quatro estágios, cada um marcado por eventos identificáveis e previsíveis associados a alterações somáticas e padrões de EEG característicos.

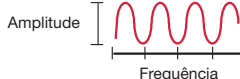
Nos estados de vigília, muitos neurônios estão disparando, mas não de uma forma coordenada (**FIG. 9.17a**). Um *eletrencefalograma*, ou **EEG**, do estado de alerta ou vigília (olhos abertos) mostra um padrão rápido e irregular, sem ondas dominantes. Em estados acordados, mas em repouso (olhos fechados), no sono ou em coma, a atividade elétrica dos neurônios sincroniza em ondas com padrões característicos. Quanto mais sincrônica a atividade dos neurônios corticais, maior a amplitude das ondas. Por conseguinte, o estado acordado, mas em repouso, é caracterizado por ondas de baixa amplitude e alta frequência.

À medida que a pessoa adormece e o estado de alerta é reduzido, a frequência das ondas diminui. As duas principais fases do sono são: o sono de ondas lentas e o sono do movimento rápido dos olhos. O **sono de ondas lentas** (também chamado de **sono profundo** ou **sono não REM**, estágio 4) é indicado no EEG pela presença de *ondas delta*, de alta amplitude, ondas de baixa frequência e de longa duração que se espalham pelo córtex cerebral (**Fig. 9.17a**). Durante essa fase do ciclo do sono, as pessoas ajustam a posição do corpo sem comando consciente do encéfalo.

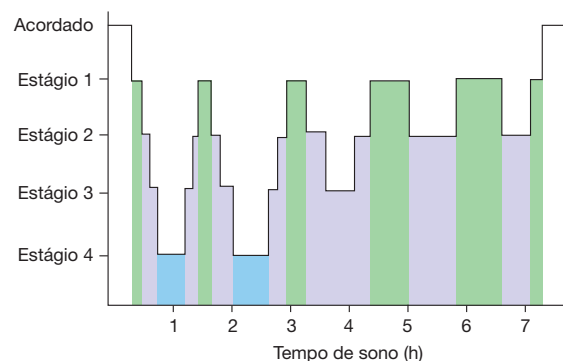
(a) Registros de atividade elétrica no encéfalo durante o repouso acordado (olhos fechados) e períodos de sono mostrando padrões característicos.



LEGENDA



(b) O sono mais profundo ocorre nas três primeiras horas.



QUESTÕES DA FIGURA

1. Qual o padrão eletrencefalográfico de frequência mais rápida?
2. Em qual estágio do sono a pessoa se encontra quando tira uma boa soneca de 20 a 30 minutos?

FIGURA 9.17 Eletrencefalogramas (EEGs) e o ciclo do sono.

Em contrapartida, o **sono do movimento rápido dos olhos (REM)** (estágio 1) é marcado por um padrão de ECG mais próximo ao de uma pessoa acordada, com ondas de baixa amplitude e alta frequência. Durante o sono REM, a atividade do encéfalo inibe os neurônios motores que se dirigem para os músculos esqueléticos, paralisando-os. As exceções a esse padrão são os músculos que movimentam os olhos e os que controlam a respiração. O controle das funções homeostáticas é deprimido durante o sono REM, e a temperatura do corpo diminui, aproximando-se da temperatura ambiente.

O sono REM é o período durante o qual ocorre a maioria dos sonhos. Os olhos movem-se atrás das pálpebras fechadas, como se acompanhassem a ação do sonho. As pessoas são mais propensas a acordar espontaneamente nos períodos de sono REM.

Um típico período de oito horas de sono consiste em ciclos repetidos, como mostra a Figura 9.17b. Na primeira hora, a pessoa sai da vigília em sono profundo (estágio 4, primeira área azul na Fig. 9.17b). O sujeito adormecido, então, cicla entre o sono profundo e o sono REM (estágio 1), com estágios 2 a 3 ocorrendo entre eles. Próximo ao período final das oito horas de sono, a pessoa permanece a maior parte tempo no estágio 2 e no sono REM, até finalmente despertar.

Se o sono é um processo neurologicamente ativo, o que nos deixa com sono? A possibilidade de um fator indutor do sono foi proposta inicialmente em 1913, quando cientistas observaram que o líquido cerebrospinal de cães privados de sono poderia induzir o sono em animais normais. Desde então, diversos tipos de fatores indutores do sono têm sido identificados. De modo curioso, muitos deles também são substâncias que aumentam a resposta imune, como interleucina 1, interferon, serotonina e fator de necrose tumoral. A partir desses achados, alguns investigadores têm sugerido que uma resposta para o enigma da razão biológica do sono é que precisamos dormir para aumentar a nossa resposta imune. Independentemente de essa ser ou não a razão para dormirmos, a ligação entre o sistema imune e a indução do sono pode ajudar a explicar por que tendemos a dormir mais quando estamos doentes.

Outra pista que auxilia a compreender o que nos deixa sonolentos vem de estudos sobre a *caféina* e suas primas do grupo das metilxantinas, a *teobromina* e a *teofilina* (encontradas no chocolate e no chá). Essas substâncias químicas são, provavelmente, as drogas psicoativas mais consumidas, conhecidas desde os tempos antigos por seu efeito estimulante. Pesquisas moleculares têm revelado que as metilxantinas são antagonistas do receptor da *adenosina*, uma molécula composta pela base nitrogenada adenina mais o açúcar ribose (p. 35). A descoberta de que o efeito estimulante da caféina vem do seu bloqueio de receptores de adenosina tem levado os cientistas a investigar o papel da adenosina nos ciclos de sono-vigília. Evidências sugerem que a adenosina se acumula no líquido extracelular durante as horas de vigília, diminuindo progressivamente a atividade dos neurônios que promovem a vigília.

Transtornos do sono são relativamente comuns, o que pode ser deduzido pela variedade de agentes indutores do sono disponíveis nas farmácias. Entre os transtornos do sono mais comuns estão a *insônia* (dificuldade de iniciar o sono ou permanecer adormecido o suficiente para descansar), a *apneia* do sono

e o *sonambulismo*. A *apneia do sono* é uma condição na qual o sujeito acorda quando a respiração é interrompida, quer seja por falta de estímulo do sistema nervoso central ou pela obstrução das vias aéreas.

O *sonambulismo* é um distúrbio de comportamento do sono que, por muitos anos, pensou-se representar a ação dos sonhos. Entretanto, a maioria dos sonhos ocorre durante o sono REM (estágio 1), ao passo que o sonambulismo ocorre durante o sono profundo (estágio 4). Durante os episódios de sonambulismo, que podem durar de 30 segundos a 30 minutos, os olhos do sujeito estão abertos, registrando o ambiente. Ele tem a habilidade para desviar de objetos, pode subir escadas e, em alguns casos, há relatos de que ele executa tarefas como preparar comida ou vestir roupas. A pessoa, em geral, tem pouca ou nenhuma lembrança consciente do episódio de sonambulismo quando acorda.

O sonambulismo é mais comum em crianças, e a frequência dos episódios diminui com a idade. Existe também um componente genético quando a tendência ao sonambulismo ocorre em famílias. Para saber mais sobre os diferentes transtornos do sono, consulte o site do NIH para o National Center for Sleep Disorder Research (Centro Nacional de Pesquisa Transtorno do Sono) (www.nhlbi.nih.gov/about/org/ncsdr).

REVISANDO CONCEITOS

21. Durante o sono, os neurônios retransmissores do tálamo reduzem as informações que chegam ao cérebro, alterando os seus potenciais de membrana. Esses neurônios mais provavelmente estão despolarizados ou hiperpolarizados? Explique o seu raciocínio.

As funções fisiológicas apresentam ritmos circadianos

Todos os organismos (inclusive as plantas) têm um padrão diário alternado de repouso e de atividade. Esses padrões de atividade alternada, como muitos outros ciclos biológicos, geralmente seguem um ciclo claro-escuro de 24 horas e são conhecidos como *ritmos circadianos* (p. 17). Quando um organismo é colocado em condições constantes de claro ou escuro, essas atividades rítmicas persistem e, pelo que parece, são determinadas por um relógio interno.

Nos mamíferos, o “relógio” principal reside em redes de neurônios localizados no **núcleo supraquiasmático (NSQ)** do hipotálamo, com relógios secundários que influenciam o comportamento dos diferentes tecidos. Uma interpretação bem simples para explicar o funcionamento do relógio biológico é que a sua ciclagem resulta de uma complexa alça de retroalimentação, em que genes específicos ativam e direcionam a síntese proteica. As proteínas se acumulam, desativam os genes e, então, elas mesmas são degradadas. À medida que as proteínas desaparecem, os genes ligam a síntese novamente e o ciclo reinicia. O relógio do NSQ tem uma atividade intrínseca sincronizada com o meio externo, via informação sensorial sobre os ciclos de luz recebida pelos olhos.

Os ritmos circadianos nos seres humanos podem ser observados na maioria das funções fisiológicas e, em geral, correspondem às fases dos nossos ciclos sono-vigília. Por exemplo, a temperatura do corpo e a secreção de cortisol ciclam em um padrão

diário (Fig. 1.14, p. 18). A melatonina da glândula pineal também está fortemente ligada à ciclagem claro-escuro: a melatonina é, às vezes, chamada de “hormônio do escuro”, pois a sua secreção aumenta à noite. O núcleo supraquiasmático tem receptores de melatonina, apoiando a hipótese de que a melatonina pode modular a ciclagem do relógio.

A ruptura do ritmo circadiano, como ocorre quando há alternância de turno de trabalho ou *jet lag*, pode levar a prejuízos na saúde física e mental. Os transtornos do sono, depressão, depressão sazonal, diabetes e obesidade vêm sendo relacionados com anormalidades dos ritmos circadianos. *Jet lag*, que ocorre quando as pessoas mudam seus ciclos claro-escuro ao viajar para locais com fuso horário diferente, é uma manifestação comum do efeito dos ritmos circadianos no funcionamento diário. Tratamentos com melatonina e exposição à luz natural no novo local são os únicos tratamentos que mostram ter qualquer efeito significativo sobre o *jet lag*.

A emoção e a motivação envolvem as vias neurais complexas

A emoção e a motivação são dois aspectos das funções do cérebro que provavelmente representam uma sobreposição do sistema comportamental e do sistema cognitivo. As vias envolvidas são complexas e formam circuitos fechados que ciclam informações através de várias partes do cérebro, incluindo hipotálamo, sistema límbico e córtex cerebral. Ainda não entendemos os mecanismos neurais determinantes, sendo esta uma grande e ativa área de pesquisa das neurociências.

As emoções são difíceis de definir. Sabemos o que são e podemos denominá-las, mas, em muitos aspectos, elas resistem à descrição. Uma característica da emoção é que é difícil de ser ligada ou desligada voluntariamente. As emoções mais comumente descritas, as quais surgem de diferentes partes do cérebro, são: raiva, agressividade, excitação sexual, medo, prazer, contentamento e felicidade.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

Cerca de seis meses após o início do tratamento com ACTH, as crises do tipo *head drops* de Ben retornaram e seu desenvolvimento voltou a diminuir mais uma vez. Um EEG realizado logo após a recidiva não mostrou os padrões erráticos de ondas específicas dos espasmos infantis, mas mostrou atividade anormal no córtex direito. O neurologista pediu uma tomografia por emissão de pósitrons (TEP) para determinar o foco da atividade convulsiva.

Ben recebeu uma injeção de glicose marcada radioativamente. Ele foi, então, colocado no centro da máquina de TEP, alinhado aos detectores de radiação, o que gerou um mapa de seu cérebro, mostrando áreas de alta e baixa radioatividade. As partes do cérebro de Ben que estavam mais ativas absorveram mais glicose e, assim, emitiram mais radiação.

P4: Qual a razão para usar glicose (e não outro nutriente) marcada com radioatividade para o escaneamento por TEP?

O sistema límbico, particularmente a região chamada de *amígdala*, é o centro da emoção no cérebro humano. Os cientistas têm estudado o papel dessa região do cérebro por meio de experimentos realizados em animais e em seres humanos. Quando o corpo amigdalóide é estimulado artificialmente em seres humanos, que pode ser feito durante uma cirurgia de epilepsia, os pacientes relatam sentir medo e ansiedade. Lesões experimentais que destroem o corpo amigdalóide de animais os tornam mansos e hipersexuais. Assim, os neurobiólogos acreditam que o corpo amigdalóide é o centro de instintos básicos, como o medo e a agressividade.

As vias para as emoções são complexas (FIG. 9.18). Os estímulos sensoriais que chegam ao córtex cerebral são elaborados no cérebro para criar uma representação (percepção) do mundo. Após, a informação é integrada por áreas de associação e passada para o sistema límbico. Uma retroalimentação do sistema límbico para o córtex cerebral gera a consciência da emoção, ao passo que as vias descendentes para o hipotálamo e para o tronco encefálico iniciam os comportamentos voluntários e as respostas inconscientes mediadas pelos sistemas autônomo, endócrino, imune e motor somático.

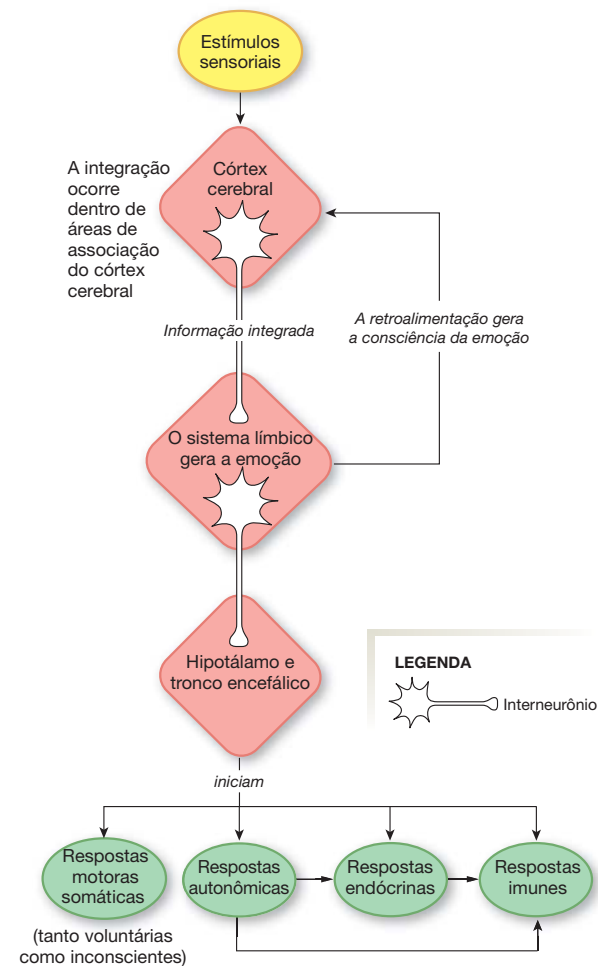


FIGURA 9.18 As emoções afetam a fisiologia. A associação entre estresse e aumento da suscetibilidade às infecções virais é um exemplo de resposta imune ligada às emoções.

O resultado físico das emoções pode ser tão drástico quanto o batimento cardíaco em uma reação de luta ou fuga, ou insidioso como o desenvolvimento de batimentos cardíacos irregulares. As conexões entre a mente e o corpo são difíceis de serem estudadas e levaremos muitos anos de pesquisa para as entender.

A **motivação** é definida como os sinais internos que determinam comportamentos voluntários. Alguns destes, como comer, beber, ter relações sexuais, estão relacionados à sobrevivência. Outros, como a curiosidade e ter relações sexuais (novamente), estão associados às emoções. Alguns estados motivacionais são conhecidos como **impulsos** e, em geral, têm três propriedades em comum: (1) aumentam o estado de alerta do SNC, (2) geram comportamentos orientados a um objetivo e (3) são capazes de coordenar comportamentos distintos para alcançar tal objetivo.

Os comportamentos motivados muitas vezes funcionam em paralelo a respostas autonômicas e endócrinas, como você esperaria com os comportamentos originados no hipotálamo. Por exemplo, se você come pipoca salgada, a osmolaridade do seu corpo aumenta. Este estímulo atua no centro da sede do hipotálamo, motivando você a procurar alguma coisa para beber. O aumento da osmolaridade também atua no centro endócrino do hipotálamo, liberando um hormônio que aumenta a retenção de água pelos rins. Desse modo, um estímulo provoca tanto um comportamento motivado como uma resposta endócrina homeostática.

Alguns comportamentos motivados podem ser ativados por estímulos internos que talvez não sejam evidentes até mesmo para a própria pessoa. O comer, a curiosidade e o impulso por sexo são três exemplos de comportamentos desencadeados por complexos estímulos subjacentes. Você pode comer, por exemplo, porque está com fome, ou porque a comida está com uma boa aparência, ou porque não quer ferir os sentimentos de alguém. Muitos comportamentos motivados cessam quando se atinge certo nível de satisfação, ou **saciedade**, mas também podem ser mantidos *apesar* disso.

O prazer é um estado motivacional que tem sido intensamente estudado devido às suas relações com *comportamentos de adição*, como o uso de drogas. Estudos em animais têm mostrado que o prazer é um estado fisiológico acompanhado pelo aumento da atividade do neurotransmissor dopamina em certas partes do encéfalo. Drogas aditivas, como a cocaína e a nicotina, atuam aumentando a efetividade da dopamina e, conseqüentemente, as sensações de prazer percebidas pelo encéfalo. Como resultado, o uso dessas drogas rapidamente se torna um comportamento aprendido.

É interessante que nem todos os comportamentos de adição são prazerosos. Por exemplo, há vários comportamentos compulsivos que envolvem automutilação, como arrancar o cabelo com a raiz. Felizmente, muitos comportamentos podem ser modulados pela própria motivação.

Humores são estados emocionais de longa duração

Os **humores** são similares às emoções, porém são sentimentos subjetivos relativamente estáveis, com duração mais longa, ligados à sensação de bem-estar da pessoa. O humor é difícil de se definir a nível neurobiológico, mas evidências obtidas a partir do estudo e do tratamento para os transtornos de humor sugerem que esses distúrbios refletem mudanças na atividade do SNC, como liberação ou recepção anormal de neurotransmissores em diferentes regiões do encéfalo.

Estima-se que os transtornos do humor são, hoje, a quarta maior causa de doenças no mundo. A **depressão** é um transtorno do humor que afeta, a cada ano, aproximadamente 10% da população dos Estados Unidos. Ela é caracterizada por distúrbios do sono e do apetite, alteração do humor e da libido, podendo afetar seriamente a habilidade das pessoas no desempenho na escola, no trabalho ou nas relações pessoais. Muitos não compreendem que a depressão não é um sinal de fraqueza mental ou moral e que pode ser tratada com sucesso, com medicamentos e psicoterapia. (Para mais informações sobre depressão, acesse www.medlineplus.gov/depression.html.)

O tratamento medicamentoso para depressão tem mudado nos últimos anos, mas todas as principais categorias de antidepressivos alteram algum aspecto da transmissão sináptica. Os *antidepressivos tricíclicos* mais antigos, como a amitriptilina, bloqueiam a recaptação da noradrenalina no neurônio pré-sináptico, aumentando, assim, a vida ativa do neurotransmissor. Os antidepressivos conhecidos como *inibidores seletivos da recaptação da serotonina* (ISRSs) e *inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina* (IRSNs) retardam a remoção da serotonina e da noradrenalina da sinapse. Como resultado da inibição da recaptação, o neurotransmissor permanece na fenda sináptica mais tempo do que o normal, aumentando a atividade dependente do transmissor no neurônio pós-sináptico. Outros antidepressivos alteram os níveis encefálicos de dopamina. A eficácia dessas diferentes classes de antidepressivos sugere que a noradrenalina, a serotonina e a dopamina estão envolvidas nas vias encefálicas do humor e da emoção.

Um fato interessante é que os pacientes precisam tomar os antidepressivos por algumas semanas antes de experimentar o seu efeito completo. Isso sugere que as mudanças que ocorrem no encéfalo são modulações de longo prazo referentes às vias, e não simplesmente um aumento de respostas sinápticas rápidas. Vários estudos em modelos humanos e em animais fornecem evidências de que os antidepressivos promovem o crescimento de novos neurônios, o que também explicaria o atraso no início da sua ação plena.

As causas da depressão são complexas e provavelmente envolvem uma combinação de fatores genéticos, os sistemas moduladores difusos serotoninérgico e noradrenérgico, fatores tróficos, como o *fator neurotrófico derivado do encéfalo* (BDNF), e o estresse. Estudos para descobrir as bases biológicas dos distúrbios do funcionamento do encéfalo são os maiores focos de pesquisas em neurociências da atualidade.

Algumas pesquisas sobre o funcionamento do encéfalo têm se mostrado um tanto controversas, particularmente em relação à sexualidade e a quando o comportamento em geral é geneticamente determinado nos seres humanos. Não analisaremos de modo aprofundado nenhum desses assuntos, pois são complexos e requerem longas explicações. Em vez disso, veremos brevemente alguns dos modelos recentes propostos para explicar os mecanismos básicos das funções cognitivas superiores.

O aprendizado e a memória modificam as conexões sinápticas no encéfalo

Por muitos anos, a motivação, o aprendizado e a memória (todos são aspectos do estado cognitivo) foram considerados da área da psicologia e não da biologia. Neurobiólogos, em décadas passadas, estavam mais interessados nas redes e nos aspectos celulares da função neuronal. Recentemente, entretanto, os dois campos

têm se sobreposto cada vez mais. Os cientistas descobriram que as bases da função cognitiva parecem ser explicadas em termos de eventos celulares que influenciam a plasticidade – eventos como a potenciação de longa duração (p. 267). A habilidade dos neurônios de mudar a sua capacidade de resposta ou alterar as suas conexões com a experiência é fundamental para os dois processos cognitivos de aprendizagem e memória.

O aprendizado é a aquisição do conhecimento

Como você sabe quando aprendeu alguma coisa? A aprendizagem pode ser demonstrada por mudanças de comportamento, porém essas mudanças não são necessárias para que ela ocorra. O aprendizado pode ser internalizado e nem sempre resulta em comportamento aparente enquanto a aprendizagem estiver acontecendo. Será que alguém, observando você ler seu livro ou ouvir uma palestra de um professor, seria capaz de dizer que você aprendeu alguma coisa?

O aprendizado pode ser classificado em dois tipos principais: associativo e não associativo. O **aprendizado associativo** ocorre quando dois estímulos são associados um ao outro, como o experimento clássico de Pavlov, em que ele, simultaneamente, oferecia comida aos cães e tocava uma campainha. Depois de um tempo, os cães associaram o som da campainha à comida e começaram a salivar em antecipação à comida se a campainha tocassem. Outra forma de aprendizado associativo ocorre quando o animal associa o estímulo a um determinado comportamento. Um exemplo poderia ser o comportamento de um camundongo que leva um choque cada vez que toca em uma parte de sua gaiola. Ele logo associa essa parte da gaiola a uma experiência desagradável e evita essa área.

O **aprendizado não associativo** é uma mudança de comportamento que ocorre após a exposição repetida a um único estímulo. Este tipo de aprendizagem inclui habituação e sensibilização, dois comportamentos adaptativos que nos permitem filtrar e ignorar estímulos de fundo e responder com mais sensibilidade aos estímulos potencialmente nocivos. Na **habituação**, o animal mostra uma diminuição da resposta a um estímulo irrelevante que é repetido muitas vezes. Por exemplo, um ruído

do intenso repentino pode assustá-lo, mas se o ruído é repetido novamente muitas vezes, o seu cérebro passa a ignorá-lo. As respostas habituais nos permitem ignorar estímulos que avaliamos e consideramos insignificantes.

A **sensibilização** é o oposto da habituação, e os dois comportamentos combinados ajudam a aumentar as chances de sobrevivência do organismo. No aprendizado da sensibilização, a exposição a um estímulo nocivo ou intenso causa um aumento da resposta na exposição subsequente. Por exemplo, pessoas que ficam doentes quando comem certa comida podem perder a vontade de comer esta comida novamente. A sensibilização é adaptativa, uma vez que nos ajuda a evitar estímulos potencialmente nocivos. Ao mesmo tempo, a sensibilização pode ser mal adaptativa se conduzir ao estado de hipervigilância, chamado de *transtorno de estresse pós-traumático* (TEPT).

A memória é a habilidade de reter e evocar informações

A **memória** é a habilidade de reter e evocar informações. A memória é uma função bastante complexa, mas os cientistas vêm tentando classificá-la de diferentes maneiras. Pensamos em vários tipos de memória: de curto prazo e de longo prazo, reflexivas e declarativas. O processamento de diferentes tipos de memória parece ocorrer por meio de diferentes vias. Com técnicas de imagem não invasivas, como a ressonância magnética e a tomografia por emissão de pósitrons, os pesquisadores têm sido capazes de rastrear a atividade do cérebro à medida que os indivíduos aprendem a realizar tarefas.

A memória é armazenada por todo o córtex cerebral em vias conhecidas como **traços da memória**. Alguns componentes da memória são armazenados no córtex sensorial, onde são processados. Por exemplo, as imagens são armazenadas no córtex visual, e os sons no córtex auditivo.

Aprender uma tarefa ou lembrar de uma tarefa já aprendida pode envolver múltiplos circuitos encefálicos funcionando em paralelo. Este *processamento em paralelo* ajuda a fornecer um *backup* caso um dos circuitos for danificado. Acredita-se que, assim, memórias específicas são generalizadas, permitindo a comparação de novas informações às informações previamente armazenadas. Por exemplo, uma pessoa que nunca viu uma bola de vôlei a reconhecerá como bola, pois ela tem as mesmas características gerais de todas as outras bolas que a pessoa já viu.

Nos seres humanos, o hipocampo parece ser uma estrutura importante no aprendizado e na memória. Os pacientes com uma parte do hipocampo destruída para aliviar um determinado tipo de epilepsia também apresentam dificuldades para lembrar de novas informações. Quando lhes é dada uma lista de palavras para repetir, eles lembram as palavras, contanto que a sua atenção permaneça focada na tarefa. No entanto, se eles estiverem distraídos, a memória das palavras desaparece, e precisarão aprender a lista novamente. As informações armazenadas na memória de longo prazo antes da operação não são afetadas com o procedimento cirúrgico. A incapacidade de lembrar informações recém-adquiridas é um defeito chamado de **amnésia anterógrada**.

A memória tem múltiplos níveis de armazenamento, e o nosso banco de memória está em constante mutação (**FIG. 9.19**). Quando um estímulo chega ao SNC, primeiro vai para a **memória de curta duração**, uma área de armazenamento limitado

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

A interrupção no desenvolvimento de Ben é uma característica típica dos espasmos infantis. As regiões anormais do cérebro emitem contínuos potenciais de ação durante as frequentes convulsões e acabam modificando as interconexões dos neurônios do cérebro. Essas áreas danificadas prejudicam as regiões normais, de modo que a medicação ou a cirurgia devem ser realizadas tão logo seja possível. Se a intervenção não for feita rapidamente, o cérebro pode sofrer um dano permanente e pode nunca ocorrer a recuperação do desenvolvimento.

P5: A habilidade do cérebro de mudar as suas conexões sinápticas como resultado da atividade neuronal é chamada de _____.

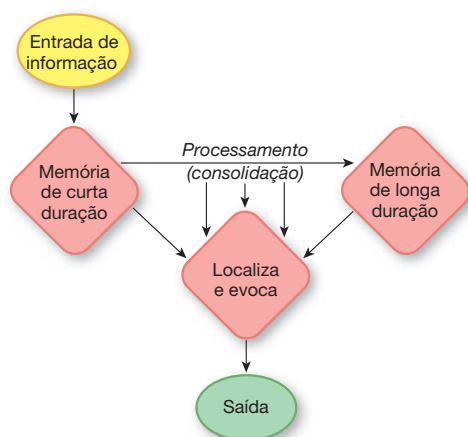


FIGURA 9.19 Processamento da memória. A informação nova vai para a memória de curta duração, mas é perdida, a menos que seja processada e armazenada como memória de longa duração.

que pode reter somente cerca de 7 a 12 partes da informação por vez. As informações na memória de curta duração desaparecem, a não ser que um esforço seja feito, como a repetição, para armazená-la em uma forma mais permanente.

A **memória de trabalho** é uma forma especial de memória de curta duração processada nos lobos pré-frontais. Essa região do córtex cerebral está envolvida em manter a sequência de registros da informação tempo o suficiente para ser utilizada em uma tarefa que ocorre após a aquisição da informação. A memória de trabalho nessa região é associada à memória de longa duração armazenada, de forma que a informação recém-adquirida pode ser integrada à informação armazenada, influenciando-a.

Por exemplo, suponha que você esteja tentando atravessar uma rua movimentada. Você olha para a esquerda e vê, a muitas quadras, que não há carros vindo. Olha, então, para a direita e vê que também não há carros vindo dessa direção. A memória de trabalho armazenou a informação de que a rua para a esquerda está vazia e, então, utilizando o conhecimento armazenado sobre segurança, você é capaz de concluir que não há tráfego em nenhuma direção e é seguro atravessar a rua.

Nas pessoas com dano nos lobos pré-frontais do cérebro, essas tarefas se tornam mais difíceis, pois elas são incapazes de recordar se a rua está vazia no lado esquerdo enquanto avaliam o tráfego do lado direito. A memória de trabalho permite-nos coletar uma série de fatos da memória de curta duração e da memória de longa duração e conectá-los em uma ordem lógica para solucionar problemas ou planejar ações.

A **memória de longa duração** é uma área de armazenamento capaz de reter uma grande quantidade de informações. Pense em quanta informação era necessário lembrar, séculos atrás, quando os livros eram raros e grande parte da história era passada oralmente. Errantes bardos e trovadores mantinham longos poemas épicos e baladas, como *A Odisséia* e *Beowulf*, armazenados em seus bancos de memória, para serem recuperados à vontade.

O processamento da informação que converte uma memória de curta duração em memória de longa duração é chamado de **consolidação** (Fig. 9.19). A consolidação pode demorar

um período de tempo variado, de segundos até minutos. A informação passa por muitos níveis intermediários de memória durante a consolidação, e em cada um desses estágios a informação pode ser localizada e evocada.

Ao estudar sobre a consolidação da memória de curto prazo para a memória de longo prazo, os cientistas descobriram que o processo envolve alterações na excitabilidade neuronal e nas conexões sinápticas dos circuitos envolvidos na aprendizagem. Em alguns casos, formam-se sinapses novas; em outros, a eficácia da transmissão sináptica é alterada tanto pela potenciação de longa duração quanto pela depressão de longa duração. Essas mudanças são evidências da plasticidade, e mostram que o cérebro não é feito de conexões fixas.

A memória de longo prazo é dividida em dois tipos, os quais são consolidados e armazenados utilizando diferentes vias neurais (TAB. 9.4). A **memória reflexiva (implícita)**, a qual é automática e não requer processos conscientes para ser formada ou evocada, envolve o corpo amigdalóide e o cerebelo. As informações armazenadas na memória reflexiva são adquiridas lentamente por meio da repetição. Habilidades motoras estão incluídas nessa categoria, assim como os procedimentos e os hábitos.

Por exemplo, você não precisa pensar para colocar um ponto no final de cada sentença ou como pegar um garfo. A memória reflexiva (não declarativa) também tem sido chamada de *memória de procedimento*, uma vez que geralmente diz respeito a como fazer as coisas. As memórias não declarativas podem ser adquiridas por meio de processos de aprendizado tanto associativos como não associativos e podem ser armazenadas.

A **memória declarativa (explícita)**, por outro lado, requer atenção consciente para ser evocada. A sua criação geralmente depende do uso de habilidades cognitivas superiores, como inferência, comparação e avaliação. As vias neuronais envolvidas neste tipo de memória estão nos lobos temporais. A memória declarativa trata do conhecimento sobre nós mesmos e sobre o mundo ao nosso redor que pode ser relatado ou descrito verbalmente.

Às vezes, as informações podem ser transferidas da memória declarativa para a memória não declarativa. O lançador do time de futebol americano é um bom exemplo. Quando aprendeu a lançar a bola ainda menino, ele teve de prestar muita aten-

TABELA 9.4 Tipos de memória de longo prazo

Memória reflexiva (implícita)	Memória declarativa (explícita)
A evocação é automática e não requer atenção consciente	A evocação requer atenção consciente
Adquirida lentamente pela repetição	Depende de habilidades cognitivas superiores, como inferência, comparação e avaliação
Inclui habilidades motoras e hábitos e procedimentos	Memórias que podem ser relatadas verbalmente
Memórias de procedimento podem ser demonstradas	

ção para segurar a bola e coordenar os músculos para lançá-la com precisão. Neste ponto da aprendizagem para lançar a bola, o processo ocorreu na memória declarativa e exigiu esforço consciente quando o menino analisava os seus movimentos.

Com a repetição, entretanto, a mecânica de lançar a bola foi transferida para a memória não declarativa: tornou-se um reflexo que pode ser executado sem pensamento consciente. Essa transferência permite ao lançador usar a sua mente consciente para analisar a trajetória e o *timing* do seu passe, ao passo que a mecânica do passe se tornou automática. Os atletas muitas vezes se referem a esta automaticidade dos movimentos corporais aprendidos como *memória muscular*.

A memória é algo individual. Processamos informações com base nas nossas experiências e percepção do mundo. Pelo fato de as pessoas terem experiências muito diferentes ao longo de suas vidas, duas pessoas não processarão uma determinada informação da mesma maneira. Se você perguntar a um grupo de pessoas sobre o que aconteceu durante um evento em particular, como uma palestra ou um acidente automobilístico, não haverá duas descrições idênticas. Cada pessoa processou o evento de acordo com suas próprias percepções e experiências. O processamento experiencial é importante para lembrar quando estudamos em grupo, uma vez que é improvável que todos os membros do grupo aprendam e recordem a informação da mesma maneira.

A perda de memória e a incapacidade de processar e armazenar novas memórias são condições clínicas devastadoras. Nas pessoas mais jovens, problemas de memória são geralmente associados a traumas do encéfalo por acidentes. Em pessoas mais velhas, derrames e *demência* progressiva são as principais causas de perda de memória.

A **doença de Alzheimer** é uma doença neurodegenerativa progressiva com déficit cognitivo, responsável por metade dos

casos de demência associada à velhice. A doença de Alzheimer é caracterizada pela perda de memória que progride até um ponto em que o paciente não reconhece nem os membros da família. Com o passar do tempo, até a personalidade muda e, nos estágios finais, outras funções cognitivas falham, e os pacientes não podem se comunicar com os seus cuidadores.

O diagnóstico da doença de Alzheimer geralmente é dado em função do declínio do desempenho do paciente em exames de função cognitiva. Os cientistas buscam saber se testes para proteínas específicas no LCS, ou estudos de imagem avançados, podem revelar a presença da doença. Contudo, até o momento, os dados não são conclusivos. Atualmente, o único diagnóstico definitivo da doença de Alzheimer vem após a morte, quando o tecido cerebral pode ser examinado para a confirmação da degeneração neuronal, das placas extracelulares de *proteína β -amiloide* e dos emaranhados intracelulares de *tau*, uma proteína normalmente associada aos microtúbulos.

A presença de placas amiloides e emaranhados de tau confirma o diagnóstico, porém a causa subjacente da doença de Alzheimer não é clara. Há um componente genético conhecido, e outras teorias consideram o estresse oxidativo e a inflamação crônica. Atualmente, não há prevenção comprovada ou tratamento, embora os fármacos agonistas da acetilcolina ou inibidores da acetilcolinesterase reduzam a progressão da doença.

Segundo uma estimativa, a doença de Alzheimer afeta cerca de 5,2 milhões de norte-americanos, com uma expectativa de que o número deverá subir à medida que os *Baby Boomers* envelhecem. A previsão de que existirão 16 milhões de pessoas com Alzheimer no ano 2050 coloca essa doença na vanguarda das pesquisas neurobiológicas.

Embora a perda patológica da memória seja uma preocupação, a capacidade de esquecer também é importante para a nossa saúde mental. O transtorno do estresse pós-traumático é um exemplo em que o esquecimento seria benéfico.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

A tomografia por emissão de pósitrons (TEP) revelou duas manchas, ou *loci*, anormais no hemisfério direito de Ben, uma no lobo parietal e outra sobreposta a uma porção do córtex motor primário. Uma vez que os *loci* que desencadeavam os ataques de Ben foram localizados no mesmo hemisfério e estavam no córtex, Ben era um candidato para uma hemisferectomia, a remoção do córtex do hemisfério afetado. Os cirurgiões removeram 80% de seu córtex cerebral direito, poupando áreas críticas para o processamento visual, auditivo e sensorial. Em geral, o córtex motor também poderia ser poupado, mas no caso de Ben um *locus* que originava as convulsões se sobrepunha a esta região.

P6: Em quais lobos estão localizados os centros da visão, da audição e do processamento sensorial?

P7: Quais habilidades de Ben poderiam ser perdidas se seu hemisfério esquerdo tivesse sido removido?

P8: Levando em conta que a cirurgia foi no córtex do hemisfério direito, quais partes do cérebro os cirurgiões evitam retirar?

P9: Por que os cirurgiões tomaram cuidado para poupar o ventrículo lateral direito de Ben?

A linguagem é o comportamento cognitivo mais elaborado

Uma das marcas de um sistema nervoso desenvolvido é a habilidade de um membro de uma espécie de trocar informações complexas com outros membros da mesma espécie. Apesar de ser uma característica predominantemente dos pássaros e dos mamíferos, essa habilidade também existe em certos insetos que propagam informações surpreendentemente detalhadas por meio de sons (grilos), toque e visão (abelhas) e odor (formigas). Nos seres humanos, a troca de informações complexas ocorre principalmente por meio da linguagem falada e escrita. Vista como o comportamento cognitivo mais elaborado, a linguagem tem recebido considerável atenção dos neurobiólogos.

A habilidade da linguagem requer a entrada de informações sensoriais (principalmente da audição e da visão), o processamento em vários centros do córtex cerebral e a coordenação de sinais motores para a vocalização e a escrita. Na maioria das pessoas, os centros para a habilidade da linguagem estão localizados no hemisfério esquerdo do cérebro. Até mesmo 70% das pessoas canhotas (cérebro direito dominante) ou ambidestras usam seu cérebro esquerdo para falar. A capacidade de comunicação por meio da fala tem sido dividida em dois processos: a combinação

de diferentes sons para formar palavras (vocalização) e a combinação de palavras em sentenças gramaticalmente corretas e com significado.

O modelo aqui apresentado é uma versão simplificada do que os cientistas atualmente sabem se tratar de uma função muito complexa, envolvendo várias regiões do córtex cerebral. Tradicionalmente, a integração da língua falada no cérebro humano tem sido atribuída a duas regiões do córtex cerebral: **área de Wernicke**, na junção do parietal, temporal e occipital, e **área de Broca**, na parte posterior do lobo frontal, próximo do córtex motor (FIG. 9.20). Grande parte do que sabemos sobre essas áreas vem de estudos de pessoas com lesões no encéfalo (uma vez que animais não humanos não são capazes de falar). Até mesmo os primatas, que se comunicam em nível similar ao de uma criança pequena por meio de linguagem de sinais e outros meios visuais, não têm habilidade física para vocalizar os sons da linguagem humana.

Os sinais de entrada para as áreas da linguagem vêm tanto do córtex visual (leitura) como do córtex auditivo (audição). Esses sinais sensoriais vão primeiro à área de Wernicke e depois à

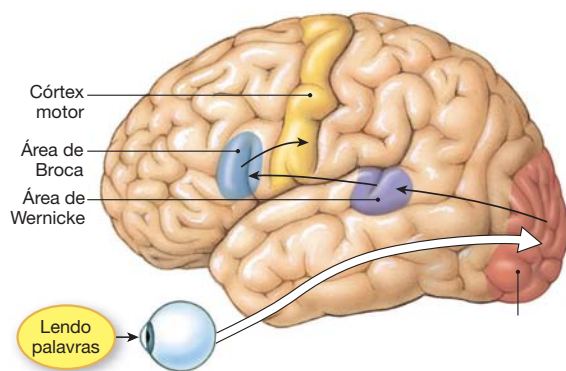
área de Broca. Após a integração e processamento, os sinais provenientes da área de Broca, ao chegar no córtex motor, iniciam uma ação falada ou escrita.

Em caso de dano à área de Wernicke, uma pessoa pode ter dificuldade de compreender a informação falada ou visual. Além disso, o seu próprio discurso pode não ter coerência, pois é incapaz de evocar as palavras. Esta condição é conhecida como **afasia receptiva**, pois a pessoa é incapaz de compreender a informação sensorial.

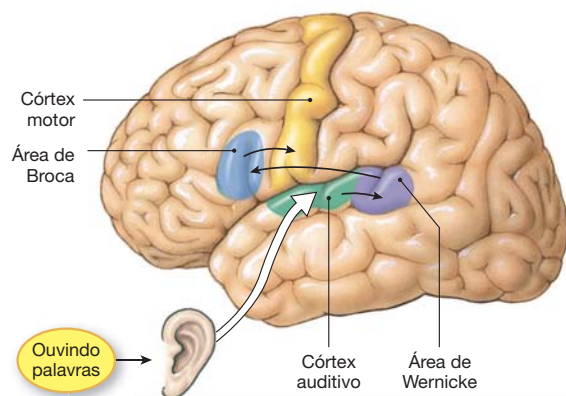
O dano à área de Broca provoca uma **afasia expressiva**, ou *afasia de Broca*. As pessoas com essa afasia entendem as linguagens falada e escrita desde que sejam simples e sem ambiguidades, mas têm dificuldade em interpretar frases complexas com vários elementos ligados entre si. Essa dificuldade parece ser um déficit de memória de curto prazo. Essas pessoas também têm dificuldade de falar ou escrever na sintaxe normal. A sua resposta a uma pergunta pode consistir em palavras apropriadas, mas em uma sequência aleatória.

Formas mecânicas de afasia ocorrem como resultado do dano ao córtex motor. Os pacientes com esse tipo de dano são

(a) Falando uma palavra escrita

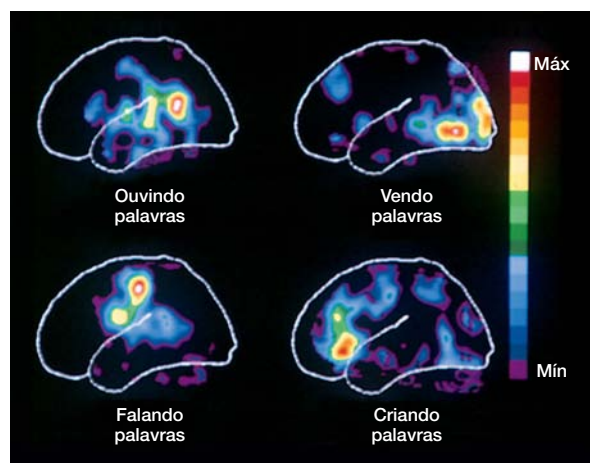


(b) Falando uma palavra ouvida



(c) Escaneamento por TEP do encéfalo em atividade

No escaneamento por TEP, os neurônios captam a glicose radioativa. As áreas mais ativas aparecem como regiões vermelhas e amarelas.



Q QUESTÃO DA FIGURA

Na imagem acima, a área do cérebro ativada ao ver palavras localiza-se no lobo _____, e a área do cérebro ativada durante a geração de palavras localiza-se no lobo _____.

FIGURA 9.20 Processamento da linguagem. As pessoas com dano na área de Wernicke não reconhecem a comunicação falada ou escrita. Aquelas com dano na área de Broca entendem, mas são incapazes de responder apropriadamente.

fisicamente incapazes de formar sons que constituem as palavras ou de coordenar os músculos do seu braço e mão para escrever.

A personalidade é a combinação da experiência com a hereditariedade

A combinação de atributos que chamamos de **personalidade** é um dos aspectos do funcionamento do encéfalo mais difíceis de converter do campo abstrato da psicologia em circuitos físicos da neurobiologia. O que nos faz seres individuais? Os pais com mais de um filho irão lhe dizer que seus filhos eram diferentes desde o nascimento e até mesmo no útero. Se todos temos a mesma estrutura encefálica, o que nos torna diferentes?

Essa questão fascina muita gente. A resposta que está surgindo de pesquisas na área da neurobiologia é que somos uma combinação das nossas experiências com as características genéticas que herdamos. Um fator complicador é a “experiência” durante o desenvolvimento, uma vez que os cientistas estão mostrando que a exposição do embrião a hormônios, ainda no útero, pode alterar as vias encefálicas.

O que aprendemos ou vivenciamos e o que armazenamos na memória cria um padrão único de conexões neuronais no nosso encéfalo. Algumas vezes, esses circuitos funcionam mal, causando depressão, esquizofrenia e outros inúmeros transtornos de personalidade. Os psiquiatras, por muitos anos, tentaram tratar esses transtornos como se ocorressem somente devido a eventos da vida da pessoa, mas agora sabemos que há um componente genético em muitos desses transtornos.

A **esquizofrenia** é um exemplo de transtorno encefálico com uma base tanto genética quanto ambiental. Na população norte-americana em geral, o risco do desenvolvimento de esquizofrenia é de cerca de 1%. No entanto, se um dos pais tem esquizofrenia, o risco aumenta para 10%, indicando que as pessoas podem herdar a suscetibilidade para desenvolver esse distúrbio. A causa da esquizofrenia, ainda hoje, não é conhecida. Entretanto, assim como em muitas outras condições que envolvem alteração do estado mental, a esquizofrenia pode ser tratada com medicamentos que influenciam a liberação de neurotransmissores e a atividade no encéfalo. Para saber mais sobre o diagnóstico e tratamento da esquizofrenia, ver a página do National Institute of Health (Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos) www.medlineplus.gov/schizophrenia.html.

Ainda temos muito a aprender sobre reparação de lesões no SNC. Uma das maiores tragédias na vida é a alteração intelectual e de personalidade que às vezes acompanha uma lesão encefálica traumática. Prejuízo nos delicados circuitos encefálicos, particularmente no lobo frontal, pode criar uma personalidade totalmente nova. A pessoa que existe após a lesão pode não ter a mesma personalidade que habitava aquele corpo antes da lesão. Embora possa não ser perceptível para a pessoa afetada, a mudança pode ser devastadora para a sua família e amigos. À medida que aprendemos mais sobre como os neurônios se ligam uns aos outros, talvez sejamos capazes de encontrar um meio de restaurar as redes neurais danificadas e impedir os efeitos duradouros dos traumatismos cranianos e dos transtornos cerebrais.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA CONCLUSÃO

Espasmos infantis

Ben ficou livre das convulsões com a cirurgia e retomou seu desenvolvimento normal em todas as áreas, exceto na capacidade motora. Ele continua um pouco mais fraco e menos coordenado do lado esquerdo, o lado oposto (contralateral) da cirurgia. Com o tempo, a fraqueza deve diminuir com a ajuda de fisioterapia. A recuperação de Ben é um testemunho da inacreditável plasticidade do encéfalo. Além dos danos físicos causados ao cérebro, um número de crianças com epilepsia tem atrasos de desenvolvimento que resultam dos aspectos sociais de seu transtorno. As crianças pequenas com convulsões frequentes muitas vezes têm dificuldade de socialização com os seus pares, devido à superproteção dos pais, perda de dias escolares e receio de pessoas que não entendem a epilep-

sia. Os seus problemas podem se estender até a idade adulta, como dificuldade para dirigir ou para encontrar emprego, se as convulsões não forem controladas. Existem inúmeros exemplos de adultos cuja cirurgia para a epilepsia foi um sucesso, mas ainda são incapazes de se inserir completamente na sociedade por falta de habilidade social e para o trabalho. Não surpreende que a taxa de depressão é muito mais elevada entre as pessoas com epilepsia.

Este caso foi escrito por Susan E. Johnson enquanto ela era estudante na University of Texas, em Austin, onde estudava para seguir uma carreira nas ciências biomédicas.

Pergunta	Fatos	Integração e análise
P1: <i>Como uma barreira hematencefálica permeável pode levar a uma cascata de potenciais de ação que desencadeiam uma convulsão?</i>	Os neurotransmissores e outros produtos químicos que circulam livremente no sangue estão normalmente separados do tecido encefálico pela barreira hematencefálica.	Íons e neurotransmissores que entram no encéfalo podem despolarizar os neurônios e desencadear potenciais de ação.
P2: <i>O que isso causa no potencial de membrana da célula? O GABA torna mais ou menos provável que a célula dispare potenciais de ação?</i>	O GABA abre os canais de Cl^- .	Ao entrar em um neurônio, o Cl^- hiperpolariza a célula e torna menos provável o disparo de potenciais de ação.
P3: <i>Por que é importante limitar a duração do tratamento com ACTH?</i>	O ACTH exógeno atua em uma alça curta de retroalimentação negativa, diminuindo a liberação do CRH do hipotálamo e a produção do ACTH pela adeno-hipófise. (Ver Fig. 7.13, p. 217.)	A supressão a longo prazo da secreção de hormônios endógenos pelo ACTH pode causar a atrofia de neurônios que secretam CRH e ACTH, resultando em uma deficiência de cortisol por toda a vida.

(continua)

SOLUCIONANDO O PROBLEMA CONCLUSÃO

Continuação

Pergunta	Fatos	Integração e análise
P4: Qual a razão para usar glicose (e não outro nutriente) marcada com radioatividade para o escaneamento por TEP?	A glicose é a principal fonte de energia para o encéfalo.	A atividade do encéfalo depende mais de glicose do que qualquer outro nutriente do corpo. Áreas com níveis anormalmente altos de consumo de glicose são sugestivas de células hiperativas.
P5: A habilidade do encéfalo de mudar as suas conexões sinápticas como resultado da atividade neuronal é chamada de _____.	As mudanças nas conexões sinápticas, como resultado da atividade neuronal, são um exemplo de plasticidade.	N/A
P6: Em quais lobos estão localizados os centros da visão, da audição e do processamento sensorial?	A visão é processada no lobo occipital, a audição, no lobo temporal, e as informações sensoriais, no lobo parietal.	N/A
P7: Quais habilidades de Ben poderiam ser perdidas se seu hemisfério esquerdo tivesse sido removido?	Na maioria das pessoas, o hemisfério esquerdo contém a área de Wernicke e a área de Broca, dois centros vitais da fala. O hemisfério esquerdo controla as funções sensoriais e motoras do lado direito.	Pacientes que foram submetidos à hemisferectomia esquerda têm dificuldade na fala (palavras abstratas, gramática e fonética). Eles apresentam perda das funções sensoriais e motoras do lado direito.
P8: Levando em conta que a cirurgia foi no córtex do hemisfério direito, quais partes do cérebro os cirurgiões evitam retirar?	O cérebro consiste em: substância cinzenta no córtex e em núcleos internos, substância branca e ventrículos.	Os cirurgiões deixaram para trás a substância branca, núcleos interiores e os ventrículos.
P9: Por que os cirurgiões tomaram cuidado para poupar o ventrículo lateral direito de Ben?	As paredes dos ventrículos contêm o plexo coroide, que secreta líquido cefalorraquidiano (LCS). O LCS desempenha um papel protetor vital amortecendo o cérebro.	A proteção do LCS é particularmente importante após a remoção de partes do tecido encefálico, pois o dano potencial devido a traumas na cabeça é muito maior.

275

283

298

300

302

304

RESUMO DO CAPÍTULO

O encéfalo é o principal centro de controle do corpo (como você aprenderá nos próximos capítulos), e as respostas homeostáticas em muitos sistemas de órgãos são projetadas para manter as funções do encéfalo. A habilidade do encéfalo de criar pensamentos complexos e emoções, na ausência de estímulos externos, é uma das suas *propriedades emergentes*.

Propriedades emergentes das redes neurais

1. As redes neurais criam **comportamentos afetivos e cognitivos**. (p. 275)
2. O cérebro apresenta **plasticidade**, a capacidade de mudar as conexões como resultado da experiência. (p. 275)

Evolução do sistema nervoso

3. O sistema nervoso evoluiu a partir de uma rede simples de neurônios até encéfalos complexos. (p. 275; Fig. 9.1)
4. O **cérebro** é responsável por pensamentos e emoções. (p. 277)

Anatomia do sistema nervoso central

5. O sistema nervoso central consiste em camadas de células ao redor de uma cavidade central preenchida por um líquido e se desenvolve a partir do **tubo neural** do embrião. (p. 277; Fig. 9.2)
6. A **substância cinzenta** do SNC é formada por corpos de células nervosas, dendritos e terminais axonais não mielinizados. Os corpos celulares ou formam camadas em partes do cérebro, ou, então, aglomeram-se em grupos, chamados de **núcleos**. (p. 277)
7. Os axônios mielinizados formam a **substância branca** do SNC, por meio de feixes chamados de **tratos**. (p. 277)
8. O cérebro e a medula espinal são encerrados nas **meninges** e nos ossos do **crânio** e das vértebras. As meninges são a **pia-máter**, a **membrana aracnoide** e a **dura-máter**. (p. 280; A Fig. 9.3).
9. O **plexo coroide** secreta **líquido cefalorraquidiano** (LCS) nos **ventrículos** encefálicos. O LCS acolchoa o tecido e cria um meio controlado quimicamente. (pp. 277, 281; Fig. 9.4)

10. As junções apertadas nos capilares encefálicos criam uma **barreira hematencefálica** que impede possíveis substâncias prejudiciais do sangue entrarem no líquido intersticial. (p. 282; Fig. 9.5)
11. O combustível normal dos neurônios é a glicose, por isso o corpo regula rigorosamente a concentração de glicose no sangue. (p. 283)

A medula espinal

12. Cada segmento da medula espinal está associado a um par de **nervos espinais**. (p. 284)
13. A **raiz dorsal** de cada nervo espinal conduz a informação sensorial recebida. Os **gânglios das raízes dorsais** contêm corpos celulares de neurônios sensoriais. (p. 284; Fig. 9.6)
14. As **raízes ventrais** conduzem informações do sistema nervoso central para os músculos e as glândulas. (p. 284)
15. Os **tratos ascendentes** na substância branca carregam informações sensoriais para o encéfalo, e os **tratos descendentes** transportam sinais eferentes do encéfalo. Os **tratos propriospinais** permanecem dentro da medula espinal. (p. 284)
16. Os **reflexos espinais** são integrados na medula espinal. (p. 285; Fig. 9.7)

O encéfalo

17. O encéfalo tem seis divisões principais: cérebro, diencefalo, mesencefalo, cerebelo, ponte e bulbo. (p. 285; Fig. 9.8)
18. O **tronco encefálico** é dividido em bulbo, ponte e mesencefalo. Os **nervos cranianos II a XII** se originam aqui. (p. 285; Fig. 9.8f; Tab. 9.1)
19. A **formação reticular** é um conjunto difuso de neurônios que desempenha um papel importante em muitos processos básicos. (p. 287)
20. O **bulbo** contém **tratos somatossensoriais e corticospinais** que conduzem informações entre o encéfalo e a medula espinal. A maioria dessas vias cruza a linha média, na região das **pirâmides**. O bulbo contém os centros de controle de muitas funções involuntárias. (p. 287)
21. A **ponte** funciona como uma estação de retransmissão de informações entre o cerebelo e cérebro. (p. 287)
22. O **mesencefalo** controla o movimento dos olhos e retransmite sinais de reflexos auditivos e visuais. (p. 288)
23. O **cerebelo** processa a informação sensorial e coordena a execução do movimento. (p. 288)
24. O **diencefalo** é formado pelo tálamo e o hipotálamo. O **tálamo** retransmite e modifica a informação sensorial e motora originada e direcionada ao córtex cerebral. (p. 288; Fig. 9.9)
25. O **hipotálamo** contém centros para comportamentos dos impulsos e desempenha um papel-chave na homeostasia por seu controle sobre as funções endócrinas e autonômicas. (p. 289; Tab. 9.2)
26. A **hipófise** e a **pineal** são glândulas endócrinas localizadas no diencefalo. (p. 288)
27. O cérebro é formado por dois hemisférios ligados pelo **corpo caloso**. Cada hemisfério cerebral é dividido em **lobos frontal, parietal, temporal e occipital**. (p. 289)
28. A substância cinzenta cerebral inclui o **córtex cerebral**, os núcleos da base e o sistema límbico. (p. 289; Fig. 9.10)
29. Os **núcleos da base** auxiliam no controle do movimento. (p. 289)
30. O **sistema límbico** atua como o elo entre funções cognitivas e respostas emocionais. Ele inclui a **amígdala** e o **giro do cíngulo**, ligados à emoção e à memória, e o **hipocampo**, associado à aprendizagem e à memória. (p. 289; Fig. 9.11)

Função encefálica

31. Três sistemas encefálicos influenciam a saída motora: um **sistema sensorial**, um **sistema cognitivo** e um **sistema de estado comportamental**. (p. 291; Fig. 9.12).
32. As funções encefálicas superiores, como o raciocínio, originam-se no córtex cerebral. O córtex cerebral contém três especializações funcionais: **áreas sensoriais**, **áreas motoras** e **áreas de associação**. (p. 291; Fig. 9.13)
33. Cada hemisfério cerebral desenvolveu funções não compartilhadas com o outro hemisfério, uma especialização denominada **lateralização cerebral**. (p. 291; Fig. 9.14)
34. As áreas sensoriais recebem informações dos receptores sensoriais. O **córtex somatossensorial primário** processa informações sobre o tato, a temperatura e outras sensações somáticas. O **córtex visual**, o **córtex auditivo**, o **córtex gustatório** e o **córtex olfatório** recebem informações sobre a visão, o som, os sabores e os odores, respectivamente. (p. 293)
35. As **áreas de associação** integram informações sensoriais, gerando a percepção. A **percepção** é a interpretação do estímulo sensorial pelo cérebro. (p. 294)
36. As respostas motoras incluem movimentos dos músculos esqueléticos, secreção neuroendócrina e respostas viscerais. (p. 294)
37. As áreas motoras comandam os movimentos dos músculos esqueléticos. Cada hemisfério cerebral contém um **córtex motor primário** e uma **área motora de associação**. (p. 294)
38. O **sistema comportamental** controla os estados de alerta e modula os sistemas sensorial e cognitivo. (p. 294)
39. Os **sistemas moduladores difusos** da formação reticular influenciam a atenção, a motivação, a vigília, a memória, o controle motor, o humor e a homeostasia metabólica. (p. 294; Fig. 9.16)
40. O **sistema reticular ativador** mantém o encéfalo **consciente**, ou consciente de si e do meio ambiente. A atividade elétrica no encéfalo varia com o nível de alerta e pode ser registrada pelo **eletrencefalograma**. (pp. 294, 296; Fig. 9.17)
41. Os **ritmos circadianos** são controlados por um relógio interno no **núcleo supraquiasmático** do hipotálamo. (p. 297)
42. O **sono** é um estado de inatividade, facilmente reversível, que apresenta estágios característicos. As duas principais fases do sono são: sono **REM (movimento rápido dos olhos)** e **sono de ondas lentas** (sono não REM). A razão fisiológica do sono é incerta. (pp. 296, 297)
43. O sistema límbico é o centro da **emoção** no cérebro humano. Eventos emocionais influenciam funções fisiológicas. (p. 298; Fig. 9.18)
44. A **motivação** origina-se de sinais internos que determinam os comportamentos voluntários relacionados à sobrevivência ou às emoções. Os **impulsos** motivacionais geram comportamentos orientados por objetivos. (p. 299)
45. O **humor** é um estado emocional de longa duração. Muitos transtornos de humor podem ser tratados alterando a neurotransmissão no encéfalo. (p. 299)
46. O aprendizado é a aquisição do conhecimento sobre o mundo ao nosso redor. O **aprendizado associativo** ocorre quando dois estímulos estão associados entre si. O **aprendizado não associativo** é uma mudança de comportamento que ocorre depois da exposição repetida a um único estímulo. (p. 300)
47. Na **habituação**, um animal apresenta uma resposta diminuída a um estímulo que se repete várias vezes. Na **sensibilização**, a exposição a um estímulo nocivo ou intenso gera uma resposta aumentada na exposição subsequente. (p. 300)

48. A **memória** tem múltiplos níveis de armazenamento e é constantemente modificada. A informação é, em um primeiro momento, armazenada na **memória de curto prazo**, mas desaparece a menos que seja consolidada na memória de longo prazo. (p. 300; Fig. 9.19).
49. A **memória de longo prazo** inclui: **memória não declarativa** (reflexiva), que não requer processos conscientes para a sua criação ou evocação, e **memória declarativa**, que utiliza habilidades cognitivas de nível superior para sua formação e requer atenção consciente para a sua evocação. (p. 301; Tab. 9.4)
50. A **consolidação** da memória de curto prazo em memória de longo prazo parece envolver mudanças nas conexões sinápticas dos circuitos envolvidos na aprendizagem. (p. 301)
51. A linguagem é considerada o comportamento cognitivo mais elaborado. A integração da linguagem falada no cérebro humano envolve o processamento de informações na **área de Wernicke** e na **área de Broca**. (p. 303; Fig. 9.20)

QUESTÕES PARA REVISÃO



Além da resolução destas questões e da checagem de suas respostas na p. A-11, reveja os Tópicos abordados e objetivos de aprendizagem, no início deste capítulo.

Nível um Revisando fatos e termos

- A habilidade do encéfalo humano de mudar as conexões e a função dos circuitos em resposta a estímulos sensoriais e a experiências passadas é chamada de _____.
- Comportamentos _____ estão associados a sentimentos e à emoção. Comportamentos _____ estão relacionados ao pensamento.
- A parte do encéfalo chamada de _____ é a que nos faz humanos, permitindo o raciocínio e a cognição.
- Nos vertebrados, o sistema nervoso central é protegido pelos ossos do _____ e das _____.
- Nomeie as meninges, começando com a camada mais próxima dos ossos.
- Liste e explique os propósitos do líquido cerebrospinal (LCS). Onde o LCS é produzido?
- Compare a concentração no LCS com as do plasma sanguíneo de cada uma das seguintes substâncias:
 - H^+ .
 - Na^+ .
 - K^+ .
- A única fonte de combustível dos neurônios em circunstâncias normais é a _____. A baixa concentração desse combustível no sangue é chamada de _____. Para sintetizar ATP suficiente para manter continuamente o transporte de íons, os neurônios consomem grande quantidade de _____. Para suprir essas necessidades, cerca de _____% do sangue bombeado pelo coração vai para o encéfalo.
- O que é barreira hematoencefálica e qual a sua função?
- Como a substância cinzenta e a substância branca diferem entre si, anatômica e funcionalmente?
- Denomine as áreas do córtex cerebral que (a) controlam a percepção, (b) comandam os movimentos e (c) integram informações e comandam os comportamentos voluntários.
- A que se refere *lateralização cerebral*? Que funções tendem a ser centralizadas em cada hemisfério?

13. Relacione cada uma das seguintes áreas com suas funções:

(a) bulbo	1. coordena a execução dos movimentos
(b) ponte	2. é constituído pelo tálamo e o hipotálamo
(c) mesencéfalo	3. controla o alerta e o sono
(d) formação reticular	4. preenche a maior parte do crânio
(e) cerebelo	5. contém centros de controle da pressão arterial e da respiração
(f) diencéfalo	6. retransmite e modifica informações que vão e vêm do cérebro
(g) tálamo	7. transfere informações para o cerebelo
(h) hipocampo	8. contém centros integradores da homeostasia
(i) cérebro	9. retransmite sinais e reflexos visuais e controla o movimento dos olhos

- Cite os 12 pares cranianos em ordem numérica e suas principais funções.
- Cite e defina as duas principais fases do sono. Como elas diferem entre si?
- Liste alguns reflexos e comportamentos homeostáticos influenciados pelo hipotálamo. Qual é a origem dos estímulos emocionais para essa área?
- Acredita-se que a região _____ do sistema límbico é o centro dos instintos básicos (como o medo) e dos estados emocionais aprendidos.
- Quais as principais categorias do aprendizado? Defina habituação e sensibilização. Qual estrutura anatômica do cérebro é importante tanto para o aprendizado como para a memória?
- Quais os dois centros do córtex que estão envolvidos na integração da linguagem falada?

Nível dois Revisando conceitos

20. Localize os seguintes termos que descrevem a anatomia do SNC. Você pode desenhar ou adicionar termos, caso desejar.

• barreira hematoencefálica	• nervos lombares
• capilares	• nervos sacrais
• coluna vertebral	• nervos torácicos
• corpos celulares	• núcleos
• dura-máter	• pia-máter
• encéfalo	• plexo coroide
• epêndima	• raiz dorsal
• gânglio da raiz dorsal	• raiz ventral
• líquido cefalorraquiano	• substância branca
• medula espinal	• substância cinzenta
• membrana aracnoide	• tratos ascendentes
• meninges	• tratos descendentes
• nervos cervicais	• tratos propriospinais
• nervos cranianos	• ventrículos

21. Trace o caminho que o LCS percorre pelo sistema nervoso.
 22. Quais os três sistemas encefálicos que regulam as respostas motoras do SNC?
 23. Explique o papel das áreas de Wernicke e de Broca na linguagem.
 24. Compare e diferencie os seguintes conceitos:
 (a) sistemas moduladores difusos, formação reticular, sistema límbico e sistema ativador reticular.
 (b) diferentes formas de memória.
 (c) núcleos e gânglios.
 (d) tratos, nervos, cornos, fibras nervosas e raízes.
 25. Substitua cada interrogação da tabela a seguir com a(s) palavra(s) apropriada(s):

Área cerebral	Lobos	Funções
Córtex somatossensorial primário	?	Recebe informações sensoriais dos receptores periféricos
?	Occipital	Processa as informações provenientes dos olhos
Córtex auditivo	Temporal	?
?	Temporal	Recebe aferências de quimiorreceptores do nariz
Córtices motores	?	?
Áreas de associação	N/A	?

26. Em relação à onda mostrada a seguir, desenhe (a) uma onda com menor frequência, (b) uma onda com maior amplitude, (c) uma onda com maior frequência. (Dica: ver Fig. 9.17, p. 296.)



27. Que propriedades os estados motivacionais têm em comum?
 28. Que mudanças ocorrem nas sinapses à medida que as memórias são formadas?

Nível três Solucionando problemas

29. O Sr. Anderson, um paciente com AVE, apresentou uma afasia de expressão. Cheryl, seu terapeuta, ensinou-o a cantar para expressar as suas necessidades. Que sinais ele apresentava antes da terapia? Como você sabe que o paciente não tem uma afasia de recepção? Pelo que você aprendeu sobre lateralização cerebral, explique por que cantar funcionou para ele.
 30. Um estudo foi realizado com 40 adultos, os quais foram ensinados sobre a importância do uso do cinto de segurança em seus carros. No final da apresentação, todos os participantes alcançaram, no mínimo, 90% de compreensão em um teste sobre o material ensinado. Eles também foram filmados, secretamente, chegando e indo embora do estacionamento do local da aula. Vinte sujeitos ao entrarem usavam seus cintos de segurança; 22 usaram o cinto ao irem embora. Houve aprendizagem? Qual a relação entre aprender e realmente afivelar o cinto de segurança?
 31. Em 1913, Henri Pieron manteve um grupo de cães acordados por vários dias. Antes de permitir que dormissem, ele retirou líquido cefalorraquiano dos animais privados de sono e injetou esse LCS em cães normais e descansados. Estes, imediatamente, dormiram por períodos de 2 a 6 horas. Que conclusão você pode tirar sobre a possível origem de um fator indutor do sono? Quais controles Pieron deveria ter incluído?
 32. Um trabalho¹ em 2002, apresentou os resultados de um estudo prospectivo (p. 23), realizado em Utah. O estudo iniciou em 1995 com a avaliação cognitiva de 1.889 mulheres, com média de idade de 74,5 anos. Os pesquisadores investigaram o uso de cálcio, suplementos vitamínicos e terapia de reposição hormonal pós-menopausa (estrogênio ou estrogênio/progesterona). Em 1998, por meio de entrevistas de acompanhamento, foi avaliado o desenvolvimento da doença de Alzheimer nessa população. Os dados mostraram que 58 entre 800 mulheres que não tinham usado a terapia de reposição hormonal desenvolveram Alzheimer, em comparação com 26 entre 1.066 mulheres que usaram hormônios.
 (a) Podem os investigadores concluir, a partir dos dados, que a terapia de reposição hormonal diminui o risco de desenvolver a doença de Alzheimer? Outras informações deveriam ser consideradas na análise dos dados?
 (b) Como esses achados se aplicam às mulheres norte-americanas em geral? Que outra informação você poderia querer saber sobre as pessoas do estudo antes de tirar alguma conclusão?
 33. Ao sofrer uma convulsão, uma jovem foi levada para a emergência. A sua colega de quarto disse que, na noite anterior, ela havia usado uma droga de rua, Ecstasy, e que havia bebido muita água. Um exame de sangue mostrou que seu Na^+ plasmático estava muito baixo: 120 mM (normal 135–145), e a osmolalidade plasmática era de 250 mOsm/Kg (normal 280–296). Por que a baixa osmolalidade e concentração de Na^+ interrompe as suas funções cerebrais e causa convulsões?

¹P. P. Zandi et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: The Cache County study. *JAMA* 288: 2123–2129, 2002 Nov. 6.

10

Fisiologia Sensorial

A natureza não se comunica com o homem enviando mensagens codificadas.

Oscar Hechter, em *Biology and Medicine into the 21st Century*, 1991.

TÓPICOS ABORDADOS E OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

Propriedades gerais dos sistemas sensoriais 310

- 10.1** Descrever os diferentes tipos de receptores dos sentidos somáticos e especiais.
- 10.2** Explicar como os receptores convertem estímulos físicos em sinais elétricos, utilizando os seguintes termos: transdução, limiar, estímulo adequado, campo receptivo, potencial receptor.
- 10.3** Explicar como o sistema nervoso central é capaz de determinar modalidade, localização, intensidade e duração de um estímulo.
- 10.4** Explicar como receptores tônicos e fásicos se adaptam a um estímulo contínuo.

Sentidos somáticos 317

- 10.5** Traçar as vias da sensação somática – do receptor ao córtex somatossensorial.
- 10.6** Descrever os diferentes tipos de receptores somatossensoriais.
- 10.7** Explicar como dor e prurido são mediados por nociceptores e descrever as vias neurais da dor.

Quimiorrecepção: olfação e gustação 324

- 10.8** Descrever os receptores, a transdução sensorial e as vias neurais da olfação.
- 10.9** Descrever os receptores, a transdução sensorial e as vias neurais das cinco sensações gustatórias primárias.

A orelha: audição 329

- 10.10** Traçar a via anatômica pela qual a energia sonora segue desde o ar até sua

transformação em potencial de ação em um neurônio sensorial primário.

- 10.11** Descrever a via neural da transmissão sonora – da cóclea ao córtex auditivo.

- 10.12** Explicar como as células ciliadas (pilosas) convertem energia sonora em potencial de ação.

A orelha: equilíbrio 337

- 10.13** Explicar como otólitos e cúpula transmitem ao nervo vestibular as informações de movimento e a posição da cabeça.

O olho e a visão 340

- 10.14** Descrever as estruturas do olho e o papel de cada estrutura na visão.
- 10.15** Traçar a via visual – da retina ao córtex visual.
- 10.16** Explicar como os fotorreceptores convertem energia luminosa em potenciais de ação.
- 10.17** Explicar o processamento de sinais na retina e no córtex visual.

CONHECIMENTOS BÁSICOS

- 266** Somação
- 171** Sistemas de segundos mensageiros
- 242** Limiar
- 174** Proteínas G
- 261** Plasticidade
- 183** Controle tônico
- 154** Potencial de membrana
- 240** Potenciais graduados
- 257** Liberação de neurotransmissores

Imagine que você está flutuando no escuro em um tanque com água salgada: não há sons, nem luz, nem brisa. O ar e a água estão na mesma temperatura do seu corpo. Você está em uma câmara de privação sensorial, e as únicas sensações que você tem consciência vêm do seu próprio corpo. Você se sente sem peso, a sua respiração ocorre sem esforço, e você percebe os batimentos do seu coração. Na ausência de estímulos externos, você se volta para o seu interior, a fim de ouvir o que o seu corpo tem a dizer.

Nas décadas passadas, os tanques de flutuação para privação sensorial eram métodos populares para conter o estresse de um mundo atribulado. Atualmente, estas câmaras são difíceis de serem encontradas, mas ilustram o papel da divisão aferente do sistema nervoso: fornecer informações sobre os meios interno e externo do nosso corpo. Algumas vezes, percebemos sinais sensoriais quando eles chegam ao nível de percepção consciente, mas outras vezes, eles são processados em nível completamente inconsciente (**TAB. 10.1**). Os estímulos que, em geral, não chegam à consciência, são mudanças no comprimento e na tensão muscular, bem como vários parâmetros internos que o corpo monitora para manter a homeostasia, como a pressão sanguínea e o pH. As respostas a esses estímulos constituem muitos dos reflexos inconscientes do corpo, e você os encontrará nos próximos capítulos, quando estudarmos os processos que mantêm a homeostasia fisiológica.

Neste capítulo, abordaremos principalmente os estímulos sensoriais cujo processamento chega ao nível consciente de percepção. Esses estímulos estão associados com os **sentidos especiais**, como visão, audição, gustação, olfação e equilíbrio, e com os **sentidos somáticos**, como tato, temperatura, dor, prurido e propriocepção. A **propriocepção**, a qual é definida como a cons-

TABELA 10.1 Processamento das informações no sistema sensorial	
Estímulos com processamento consciente	
Sentidos especiais	Sentidos somáticos
Visão	Tato
Audição	Temperatura
Gustação	Dor
Olfração	Coceira (prurido)
Equilíbrio	Propriocepção
Estímulos com processamento inconsciente	
Estímulos somáticos	Estímulos viscerais
Comprimento e tensão musculares	Pressão sanguínea
Propriocepção	Distensão do trato gastrointestinal
	Concentração de glicose no sangue
	Temperatura corporal interna
	Osmolaridade dos líquidos corporais
	Insuflação do pulmão
	pH do líquido cefalorraquidiano
	Oxigênio e pH do sangue

ciência do movimento e posição do corpo no espaço, é mediada por receptores sensoriais presentes nos músculos e nas articulações, chamados de **proprioceptores**, e pode ser consciente ou inconsciente. Se você fechar os olhos e erguer seu braço acima de sua cabeça, terá consciência da posição do seu braço devido à ativação de proprioceptores.

Inicialmente, veremos as propriedades gerais das vias sensoriais. Posteriormente, serão abordados os receptores e as vias sensoriais específicos que distinguem os diferentes sistemas sensoriais.

PROPRIEDADES GERAIS DOS SISTEMAS SENSORIAIS

Todas as vias sensoriais possuem certos elementos em comum. Elas começam com um estímulo, na forma de energia física, que atua em um receptor sensorial. O receptor é um *transdutor*, o qual converte o estímulo em um sinal intracelular, que normalmente é uma mudança no potencial de membrana. Se o estímulo produz uma mudança que atinge o limiar, são gerados potenciais de ação que são transmitidos de um neurônio sensorial até o sistema nervoso central (SNC), onde os sinais de entrada são integrados. Alguns estímulos chegam ao córtex cerebral, onde geram a percepção consciente, porém, outros agem inconscientemente, sem a nossa consciência. A cada sinapse ao

SOLUCIONANDO O PROBLEMA | Doença de Ménière

Em 23 de dezembro de 1888, Vincent Van Gogh, o lendário pintor francês, retornou ao seu quarto na hospedaria em Arles, na França, pegou uma faca e cortou sua própria orelha. Um médico local, Dr. Felix Ray, examinou Van Gogh nessa noite e escreveu que o pintor tinha sido acometido por “alucinações auditivas” e que, em um esforço para livrar-se delas, “se mutilou, cortando sua orelha”. Poucos meses depois, Van Gogh internou-se em um hospital psiquiátrico. Em 1890, Van Gogh foi morto pelas próprias mãos. Alguns historiadores sugerem que Van Gogh teria epilepsia, mas neurologistas norte-americanos discordam dessa sugestão. Eles acreditam que os estranhos ataques do pintor, o qual também apresentava vertigens, náuseas e tinido intolerável (zumbido ou outros sons na orelha), que ele descreveu em cartas desesperadas aos seus familiares, são mais consistentes com a doença de Ménière, uma condição que afeta a orelha interna. Hoje, Anant, um estudante universitário de 20 anos, será examinado por um otorrinolaringologista, a fim de determinar se suas crises periódicas de vertigens e náuseas intensas são causadas pela mesma condição que pode ter levado Van Gogh ao suicídio.

longo da via, o sistema nervoso pode modular e ajustar a informação sensorial.

Os sistemas sensoriais do corpo humano variam amplamente em complexidade. Os sistemas mais simples são neurônios sensoriais únicos com ramificações dendríticas que funcionam como receptores, como os receptores da dor e do prurido. Os sistemas mais complexos são formados por **órgãos sensoriais** multicelulares, como a orelha e o olho. A cóclea da orelha interna contém cerca de 16 mil receptores sensoriais e mais de 1 milhão de partes associadas, e o olho humano tem cerca de 126 milhões de receptores sensoriais.

Os receptores são sensíveis a formas particulares de energia

Os receptores do sistema sensorial variam amplamente em complexidade, desde terminações ramificadas de um neurônio sensorial único até células complexas extremamente organizadas, como os fotorreceptores. Os receptores mais simples são terminações nervosas não encapsuladas (“livres”) (FIG. 10.1a).

Nos receptores mais complexos, as terminações nervosas são envolvidas por cápsulas de tecido conectivo (Fig. 10.1b). Os axônios dos receptores simples e complexos podem ser mielinizados ou não mielinizados.

Os sentidos especiais possuem os receptores mais especializados. Os receptores da olfação são neurônios, mas os outros quatro sentidos especiais utilizam células receptoras não neurais, as quais fazem sinapse com neurônios sensoriais. A *célula ciliada (pilosa)* da orelha, mostrada na Figura 10.1c, é um exemplo de receptor não neural. Quando ativada, essa célula libera um sinal químico que inicia um potencial de ação no neurônio sensorial associado. Os receptores neurais e os não neurais se desenvolvem a partir do mesmo tecido embrionário.

As *estruturas acessórias* não neurais são críticas para o funcionamento de muitos sistemas sensoriais. Por exemplo, a lente e a córnea do olho ajudam a focar a luz nos fotorreceptores. Os pelos de nossos braços auxiliam os **receptores somatossensoriais** a detectarem um movimento de milímetros no ar acima da superfície da pele. As estruturas acessórias frequentemente aumentam a capacidade de obtenção de informação do sistema sensorial.

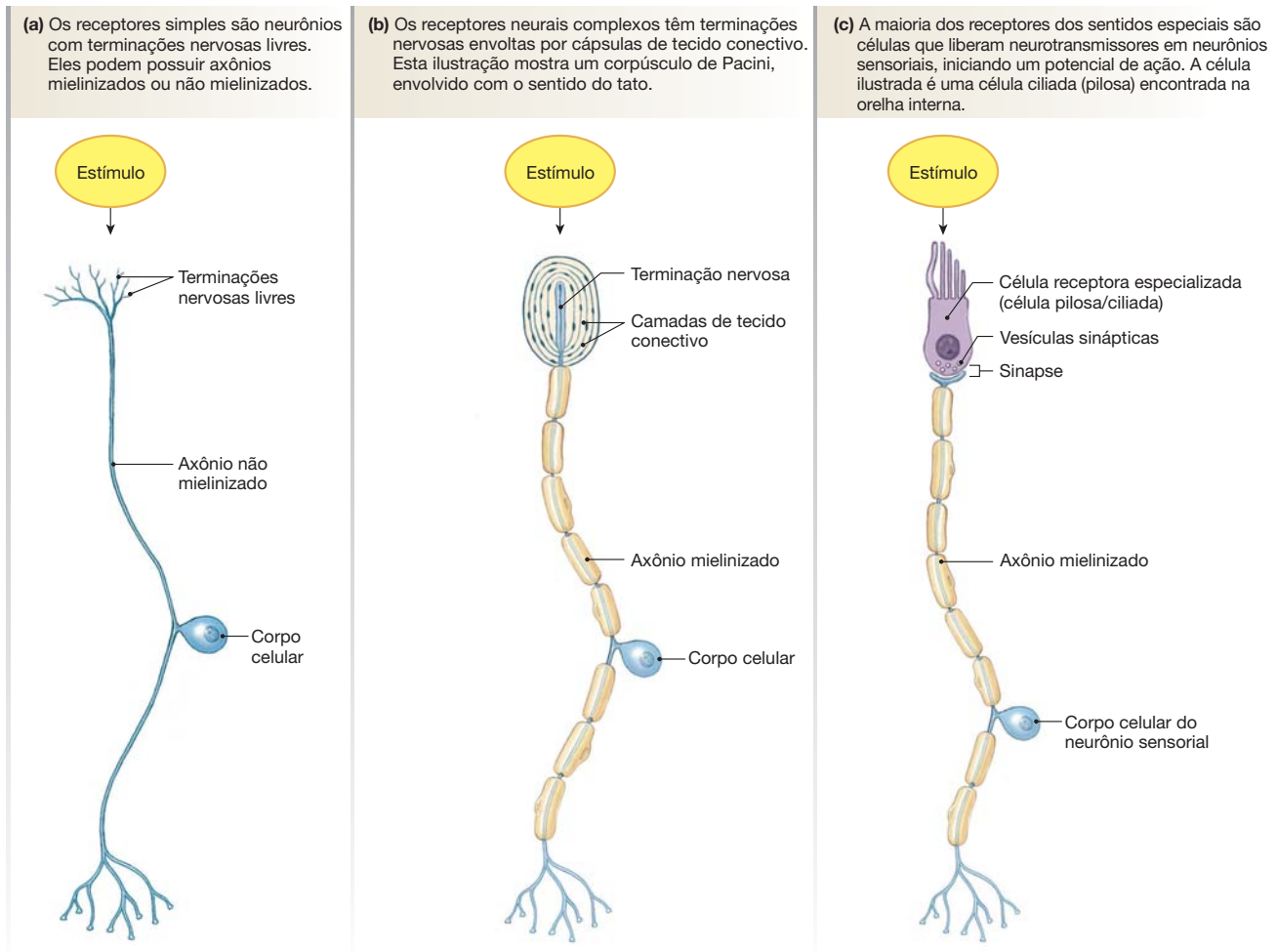


FIGURA 10.1 Receptores sensoriais simples, complexo e não neural.

TABELA 10.2 Tipos de receptores sensoriais	
Tipo de receptor	Exemplos de estímulos
Quimiorreceptores	Oxigênio, pH, diversas moléculas orgânicas, como a glicose
Mecanorreceptores	Pressão (barorreceptores), estiramento da célula (osmorreceptores), vibração, aceleração, som
Fotorreceptores	Fótons de luz
Termorreceptores	Graus variados de calor

Os receptores são divididos em quatro grupos principais, com base no tipo de estímulo a que são mais sensíveis (TAB. 10.2). Os **quimiorreceptores** respondem a ligantes químicos que se ligam ao receptor (p. ex., olfação e gustação). Os **mecanorreceptores** respondem a diversas formas de energia mecânica, incluindo pressão, vibração, gravidade, aceleração e som (p. ex., audição). Os **termorreceptores** respondem à temperatura, e os **fotorreceptores** da visão respondem ao estímulo luminoso.

REVISANDO CONCEITOS

1. Qual a vantagem dos axônios mielinizados?
2. Qual é o papel acessório da orelha externa (pina ou aurícula) no sistema auditivo?
3. Para cada estímulo somático e visceral listado na Tabela 10.1, qual dos seguintes tipos de receptor é o transdutor apropriado: mecânico, químico, foto- ou termorreceptor?

A transdução sensorial converte os estímulos em potenciais graduados

Como os receptores convertem os diversos estímulos físicos, como a luz ou o calor, em sinais elétricos? O primeiro passo é a **transdução**, a conversão da energia do estímulo em informação que pode ser processada pelo sistema nervoso (p. 171). Em muitos receptores, a abertura ou fechamento de canais iônicos converte a energia mecânica, química, térmica ou luminosa diretamente em uma mudança no potencial de membrana. Alguns mecanismos de transdução sensorial envolvem a transdução do sinal e sistemas de segundos mensageiros, que iniciam a mudança no potencial de membrana.

Cada receptor sensorial tem um **estímulo adequado**, uma forma particular de energia à qual ele é mais responsivo. Por exemplo, os termorreceptores são mais sensíveis a modificações na temperatura do que na pressão, e os mecanorreceptores respondem preferencialmente a estímulos que deformem a membrana celular. Embora os receptores sejam específicos para uma forma de energia, eles podem responder a muitas outras formas se a intensidade for suficientemente alta. Os fotorreceptores do olho respondem mais prontamente à luz, contudo, um soco no olho pode nos fazer “ver estrelas”, um exemplo de energia mecânica com força suficiente para estimular os fotorreceptores.

Os receptores sensoriais podem ser incredivelmente sensíveis a sua forma preferencial de estímulo. Por exemplo, um único fóton de luz estimula certos fotorreceptores, e uma única molécula *odorífera* pode ativar quimiorreceptores envolvidos no sentido da olfação. O estímulo mínimo necessário para ativar um receptor é conhecido como **limiar**, assim como a despolarização mínima necessária para disparar um potencial de ação é chamada também de limiar (p. 242).

Como um estímulo físico ou químico é convertido em uma mudança no potencial de membrana? O estímulo abre ou fecha canais iônicos na membrana do receptor, direta ou indiretamente (via segundo mensageiro). Em muitas situações, a abertura de canais provoca influxo de Na^+ ou de outros cátions no receptor, despolarizando a membrana. Em alguns casos, a resposta ao estímulo é uma hiperpolarização, quando o K^+ deixa a célula. No caso da visão, o estímulo (luz) fecha canais catiônicos, hiperpolarizando a membrana do receptor.

A mudança no potencial de membrana do receptor sensorial é um potencial graduado (p. 240), chamado de **potencial receptor**. Em algumas células, o potencial receptor desencadeia um potencial de ação que percorre a fibra sensorial até o SNC. Em outras células, o potencial receptor influencia a secreção de neurotransmissores pela célula receptora, o que, por sua vez, altera a atividade elétrica do neurônio sensorial associado.

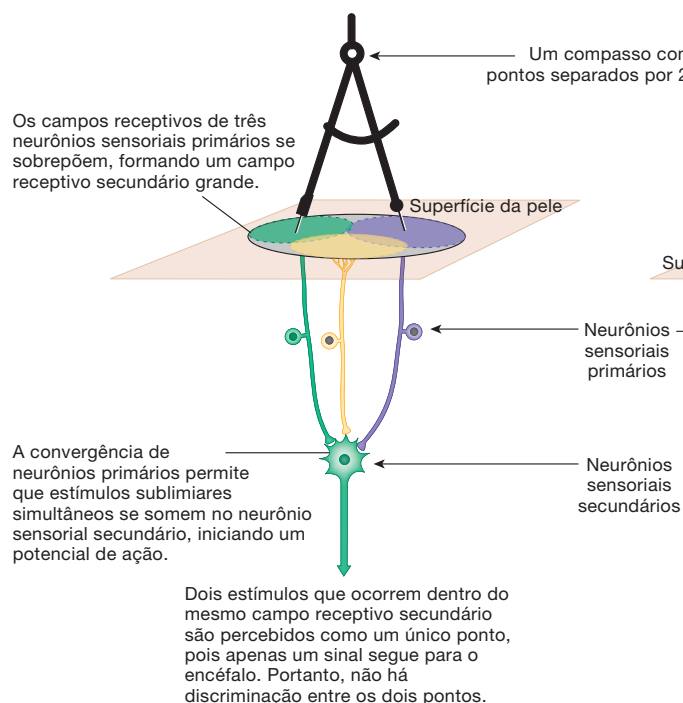
Um neurônio sensorial tem um campo receptivo

Os neurônios somatossensoriais e visuais são ativados pelos estímulos que ocorrem dentro de uma área física específica, conhecida como **campo receptivo** do neurônio. Por exemplo, um neurônio da pele sensível ao tato responde à pressão que ocorre dentro do seu campo receptivo. No caso mais simples, um campo receptivo está associado a um neurônio sensorial (o **neurônio sensorial primário** na via), o qual, por sua vez, faz sinapse com um neurônio do SNC (o **neurônio sensorial secundário**). (Os neurônios sensoriais primários e secundários são também conhecidos como *neurônios de primeira ordem* e de *segunda ordem*.) Os campos receptivos frequentemente se sobrepõem aos campos receptivos vizinhos.

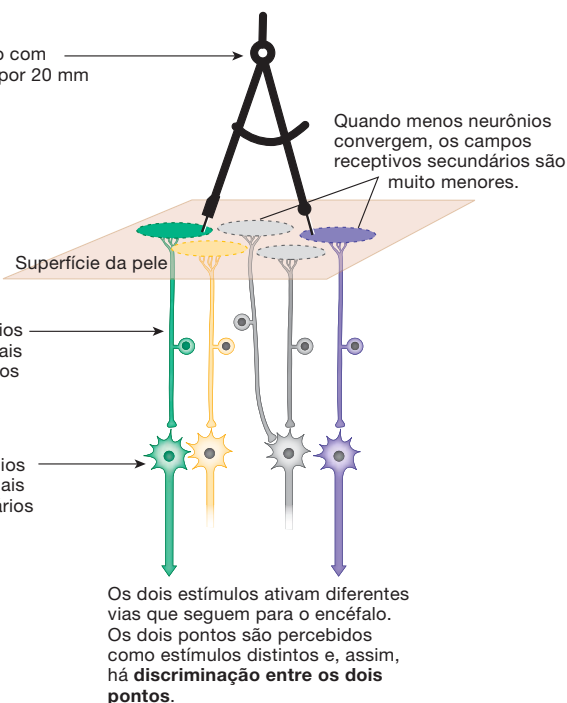
Além disso, os neurônios sensoriais de campos receptivos vizinhos podem apresentar **convergência** (p. 260), ou seja, diversos neurônios pré-sinápticos enviam sinais para um menor número de neurônios pós-sinápticos (FIG. 10.2). A convergência permite que vários estímulos sublimiares simultâneos se somem no neurônio pós-sináptico (secundário). Quando diversos neurônios sensoriais primários convergem para um único neurônio sensorial secundário, seus campos receptivos individuais fundem-se em um único grande **campo receptivo secundário**, como mostrado na Figura 10.2a.

O tamanho dos campos receptivos secundários determina o quanto uma dada área é sensível a um estímulo. Por exemplo, a sensibilidade tátil é demonstrada pelo teste da **discriminação entre dois pontos**. Em algumas regiões da pele, como os braços e as pernas, dois alfinetes colocados a uma distância de 20 mm um do outro são interpretados pelo encéfalo como uma única alfinetada. Nessas áreas, muitos neurônios primários convergem para

(a) A convergência forma campos receptivos grandes.



(b) Campos receptivos pequenos são encontrados em áreas mais sensíveis.

**FIGURA 10.2** Campos receptivos de neurônios sensoriais.

um único neurônio secundário, de modo que o campo receptivo secundário é muito grande (Fig. 10.2a).

Em contrapartida, áreas da pele mais sensíveis, como a ponta dos dedos, possuem campos receptivos menores, com uma proporção entre neurônios sensoriais primários e secundários de 1:1 (Fig. 10.2b). Nessas áreas, dois alfinetes separados por uma distância de apenas 2 mm podem ser percebidos como dois toques separados.

O sistema nervoso central integra a informação sensorial

A informação sensorial de grande parte do corpo entra na medula espinal e segue por vias ascendentes até o encéfalo. Algumas informações sensoriais vão diretamente para o tronco encefálico pelos nervos cranianos (p. 288). As informações sensoriais que iniciam os reflexos viscerais são integradas no tronco encefálico ou na medula espinal, e, em geral, não chegam à percepção consciente. Um exemplo de reflexo visceral inconsciente é o controle da pressão sanguínea por centros do tronco encefálico.

Cada uma das principais divisões do encéfalo processa um ou mais tipos de informação sensorial (FIG. 10.3). Por exemplo, o mesencéfalo recebe informação visual, e o bulbo recebe aferências geradas a partir dos sons e do gosto. As informações do equilíbrio são processadas principalmente no cerebelo. Estas vias, junto àquelas que levam informações do sistema somatossensorial, projetam-se ao tálamo, o qual atua como uma estação de

retransmissão e processamento antes que a informação seja re-passada ao cérebro.

Apenas a informação *olfatória* não passa pelo tálamo. O sentido da olfação, um tipo de quimiorrecepção, é considerado um dos sentidos mais antigos, e mesmo os encéfalos de vertebrados mais primitivos possuem regiões bem desenvolvidas para o processamento da informação olfatória. A informação sobre o odor vai do nariz para o *bulbo olfatório*, pelo primeiro nervo craniano (p. 288), e daí ao córtex olfatório, no cérebro. É provável que essa aferência direta ao cérebro seja a causa de os odores serem tão intimamente vinculados à memória e à emoção. A maioria das pessoas já experimentou sentir um cheiro que subitamente traz à memória um fluxo de lugares ou pessoas do passado.

Um aspecto interessante do processamento da informação sensorial pelo SNC é o **limiar perceptivo**, ou seja, a intensidade do estímulo necessária para que você tome consciência de uma determinada sensação. Os estímulos bombardeiam constantemente seus receptores sensoriais, mas seu cérebro pode filtrar e “desligar” alguns estímulos. Você vivencia uma mudança no limiar de percepção quando “ignora” o rádio enquanto está estudando, ou quando você fica “desligado” durante uma palestra. Em ambos os casos, o som é adequado para estimular os neurônios sensoriais na orelha interna, porém os neurônios superiores da via bloqueiam os sinais recebidos, não deixando que cheguem à consciência.

A diminuição da percepção de um estímulo, ou *habituação*, é obtida por *modulação inibidora* (p. 263). A modulação inibidora diminui um estímulo que atingiu o limiar até que o mesmo fique

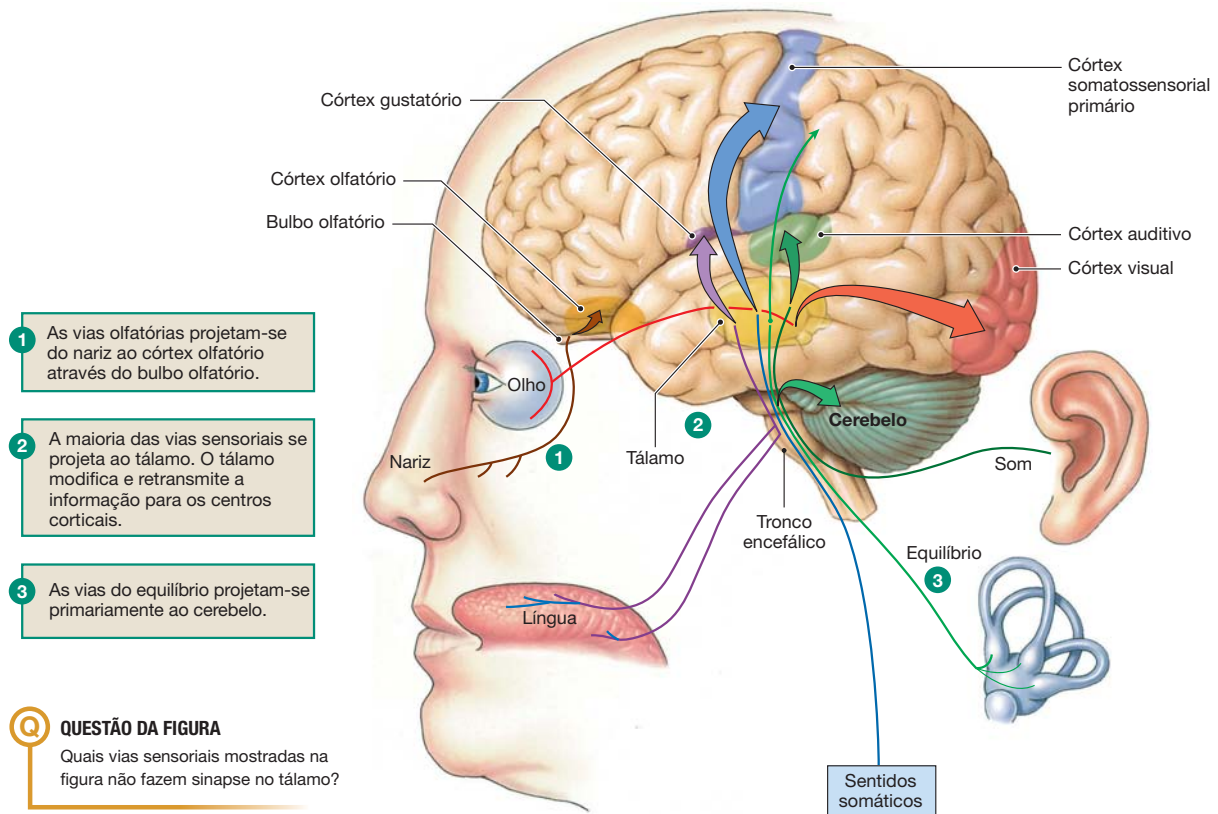


FIGURA 10.3 Vias sensoriais no encéfalo. A maior parte das vias sensoriais passa pelo tálamo em seu trajeto para o córtex cerebral.

abaixo do limiar perceptivo. Em geral, ela ocorre em neurônios secundários e superiores da via sensorial. Se o estímulo modulado se torna subitamente importante, como quando o professor lhe pergunta algo, você pode conscientemente focar a sua atenção e interromper a modulação inibidora. Neste ponto, seu cérebro consciente procura recuperar e lembrar o som aferente recente a partir do seu inconsciente, para que você possa responder à questão.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

A doença de Ménière – assim denominada por seu descobridor, o médico francês Prosper Ménière, no século XIX – apresenta acúmulo de líquido na orelha interna e é também conhecida como *hidropsia endolinfática*. Os sintomas da doença incluem crises episódicas de vertigem, náuseas e zumbidos, acompanhados por perda auditiva e sensação de plenitude nas orelhas. A *vertigem* é uma falsa sensação de movimento giratório, a qual os pacientes descrevem frequentemente como tontura.

P1: Em que parte do encéfalo a informação sensorial do equilíbrio é processada?

A codificação e o processamento distinguem as propriedades do estímulo

Se todos os estímulos são convertidos em potenciais de ação nos neurônios sensoriais, e todos os potenciais de ação são idênticos, como o SNC pode diferenciar, por exemplo, calor e pressão, ou uma alfinetada no dedo do pé ou da mão? Os atributos do estímulo devem ser preservados de alguma maneira quando o estímulo entra no sistema nervoso para ser processado. Isso significa que o SNC deve distinguir quatro propriedades de um estímulo: (1) sua natureza, ou **modalidade**, (2) sua localização, (3) sua intensidade e (4) sua duração.

Modalidade sensorial A modalidade de um estímulo é indicada pelos neurônios sensoriais que são ativados e por onde as vias dos neurônios ativados terminam no encéfalo. Cada tipo de receptor é mais sensível a uma modalidade particular de estímulo. Por exemplo, alguns neurônios respondem mais fortemente ao toque; outros respondem a mudanças na temperatura. Cada modalidade sensorial pode ser subdividida em qualidades. Por exemplo, a visão colorida é dividida em vermelho, azul e verde, de acordo com o comprimento de onda que estimular mais fortemente os diferentes receptores visuais.

Além disso, o encéfalo associa um sinal proveniente de um grupo específico de receptores com uma modalidade específica. A associação 1:1 de um receptor com uma sensação é denominada **código de linha “exclusiva”**. O estímulo de um receptor

para o frio sempre é percebido como frio, se o estímulo real for frio ou se ocorrer uma despolarização artificial do receptor. Uma pancada no olho que faz com que se “veja” um *flash* de luz é outro exemplo de código de linha “exclusiva”.

Localização do estímulo A localização de um estímulo também é codificada de acordo com quais campos receptivos são ativados. As regiões sensoriais do cérebro são muito organizadas em relação aos sinais de entrada, e os sinais provenientes de receptores sensoriais adjacentes são processados em regiões adjacentes do córtex. Esse arranjo preserva a organização topográfica dos receptores da pele, dos olhos ou de outras regiões nos centros de processamento cerebral.

Por exemplo, receptores táteis presentes na mão projetam-se para uma área específica do córtex cerebral. A estimulação experimental dessa área do córtex durante uma cirurgia cerebral é interpretada como um toque na mão, ainda que não tenha havido contato real. De forma similar, a *dor do membro fantasma* relatada por amputados ocorre quando neurônios sensoriais secundários da medula espinal se tornam hiperativos, resultando em sensação dolorosa em um membro que não está mais lá.

Todavia, a informação auditiva é uma exceção à regra da localização. Os neurônios das orelhas internas são sensíveis a diferentes frequências sonoras, mas eles não têm campos receptivos e sua ativação não fornece informações sobre a localização do som. Em vez disso, o encéfalo utiliza a temporização da ativação do receptor para computar a localização, como mostrado na **FIGURA 10.4**.

Um som originado exatamente na frente da pessoa chega simultaneamente às duas orelhas. Um som originado em um lado do corpo chega na orelha mais próxima alguns milissegundos antes do que na outra orelha. A diferença de tempo que o estímulo sonoro leva para chegar aos dois lados do córtex auditivo é regis-

trada pelo cérebro e essa informação é usada para determinar a origem do som.

A **inibição lateral**, a qual aumenta o contraste entre os campos receptivos ativados e seus campos receptivos vizinhos que estão inativos, é outra forma pela qual um estímulo pode ser localizado. A **FIGURA 10.5** mostra este processo para um estímulo de pressão na pele. Um toque do alfinete na pele ativa três neurônios sensoriais primários, cada um liberando neurotransmissores aos seus neurônios secundários correspondentes.

Entretanto, os três neurônios sensoriais secundários não respondem da mesma maneira. O neurônio secundário mais próximo do estímulo (neurônio B) suprime a resposta dos neurônios secundários laterais a ele (i.e., de cada lado), onde o estímulo é mais fraco, e, simultaneamente, permite que a sua própria via prossiga sem interferência. A inibição dos neurônios mais distantes do estímulo aumenta o contraste entre o centro e a periferia do campo receptivo, e, assim, a sensação é localizada mais facilmente. A inibição lateral também é utilizada no sistema visual para aguçar nossa percepção das bordas.

A via mostrada na Figura 10.5 também é um exemplo de **código populacional**, em que muitos receptores trabalham juntos para enviar ao SNC mais informação do que seria possível a partir de um único receptor. Comparando os sinais gerados a partir de diversos receptores, o SNC pode fazer cálculos complexos sobre a qualidade e as características espaciais e temporais de um estímulo.

REVISANDO CONCEITOS

- Na Figura 10.5, que tipo(s) de canal(is) iônico(s) poderia(m) ser aberto(s) nos neurônios A e C para diminuir a sua responsividade: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Cl^- ?

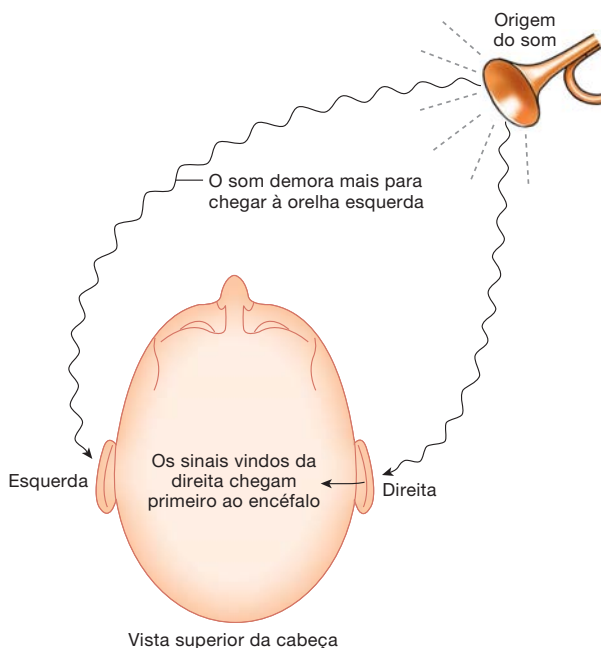


FIGURA 10.4 Localização do som. O encéfalo utiliza diferenças de temporização para localizar o som.

Intensidade do estímulo A intensidade de um estímulo não pode ser diretamente calculada a partir de um único potencial de ação de um neurônio sensorial, pois o potencial de ação é “tudo ou nada”. Assim, a intensidade do estímulo é codificada em dois tipos de informações: o número de receptores ativados (outro exemplo de código populacional) e a frequência de potenciais de ação provenientes desses receptores, chamada de *código de frequência*.

O código populacional para intensidade ocorre pelo fato de o limiar para o estímulo preferencial não ser o mesmo para todos os receptores. Somente os receptores mais sensíveis (aqueles com limiares mais baixos) respondem a um estímulo de baixa intensidade. Quando a intensidade de um estímulo aumenta, são ativados mais receptores. Assim, o SNC traduz o número de receptores ativados em uma medida de intensidade do estímulo.

Para neurônios sensoriais individuais, a discriminação da intensidade começa no receptor. Se um estímulo está abaixo do limiar, o neurônio sensorial primário não responde. Assim que a intensidade do estímulo atinge o limiar, o neurônio sensorial primário começa a disparar potenciais de ação. À medida que a intensidade do estímulo aumenta, a amplitude do potencial receptor aumenta proporcionalmente, e a frequência de potenciais de ação no neurônio sensorial primário aumenta, até uma frequência máxima (**FIG. 10.6**).

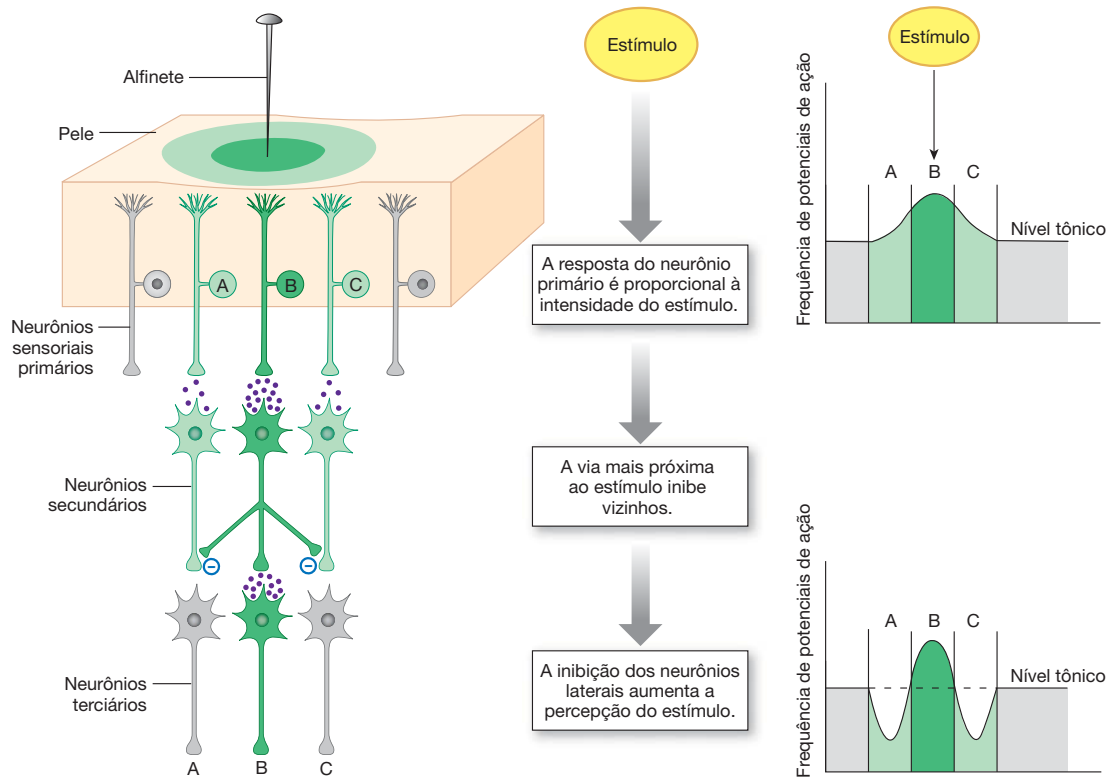


FIGURA 10.5 Inibição lateral. A inibição lateral aumenta o contraste e torna mais fácil a percepção de um estímulo. A resposta dos neurônios sensoriais primários A, B e C é proporcional à intensidade do estímulo em cada campo receptivo. Os neurônios sensoriais secundários A e C são inibidos pelo neurônio secundário B, criando um contraste maior entre B e seus neurônios vizinhos.

Duração do estímulo A duração do estímulo é codificada pela duração da série de potenciais de ação no neurônio sensorial. Em geral, um estímulo mais longo gera uma série mais duradoura de potenciais de ação no neurônio sensorial primário. Entretanto, se o estímulo persiste, alguns receptores se **adaptam**, ou deixam de responder. Os receptores dividem-se em duas classes, dependendo de como eles se adaptam a uma estimulação contínua ou sustentada.

Os **receptores tônicos** são receptores de adaptação lenta que disparam rapidamente no início da ativação, depois diminuem e mantêm seus disparos enquanto o estímulo estiver presente (**Fig. 10.7A**). Os barorreceptores sensíveis à pressão, os receptores de irritação e alguns receptores táteis e proprioceptores são classificados nessa categoria. Em geral, os estímulos que ativam os receptores tônicos são parâmetros que devem ser monitorados continuamente no corpo.

Já os **receptores fásicos** são receptores de adaptação rápida que disparam quando recebem um estímulo, mas param de disparar se a intensidade do estímulo permanecer constante (**Fig. 10.7b**). Os receptores fásicos sinalizam especificamente as *alterações* em um parâmetro. Assim que o estímulo estiver em uma intensidade estável, os receptores fásicos adaptam-se a esse novo estado e se desligam. Esse tipo de resposta permite que o

corpo ignore a informação que foi avaliada e considerada como não ameaçadora à homeostasia ou ao bem-estar.

Nosso sentido da olfação é um exemplo de sentido que emprega receptores fásicos. Por exemplo, você pode sentir seu perfume quando o coloca pela manhã, mas, à medida que o dia passa, os seus receptores olfatórios se adaptam e não são mais estimulados pelas moléculas do perfume. Você não sente mais a fragrância, ainda que outras pessoas possam comentar sobre ela.

A adaptação de receptores fásicos permite que você filtre informações sensoriais irrelevantes e se concentre nas informações novas, diferentes ou essenciais. Em geral, assim que ocorre a adaptação em um receptor fásico, a única maneira de gerar um novo sinal é aumentar a intensidade do estímulo excitatório ou remover completamente o estímulo para permitir que o receptor volte às suas condições iniciais.

O mecanismo molecular da adaptação de um receptor sensorial depende do tipo de receptor. Em alguns receptores há abertura de canais de K^+ na membrana do receptor, levando à repolarização da membrana e à finalização do sinal. Em outros receptores ocorre rápida inativação de canais de Na^+ . Já em outros receptores, vias bioquímicas alteram a capacidade de resposta dos receptores.

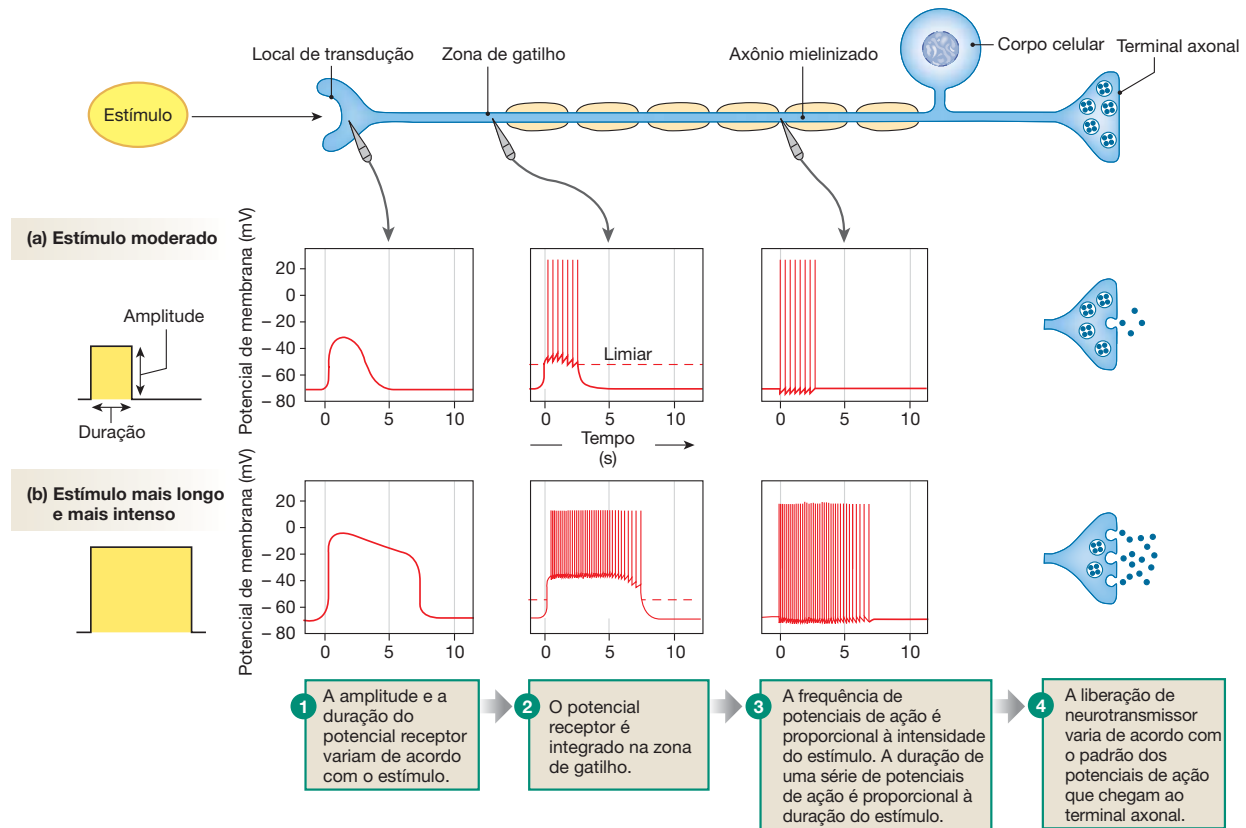


FIGURA 10.6 Codificação da intensidade e da duração do estímulo. Estímulos mais longos ou mais intensos liberam mais neurotransmissor.

As estruturas acessórias também podem reduzir a quantidade de estímulo que chega ao receptor. Na orelha, por exemplo, músculos muito pequenos se contraem e diminuem a vibração dos ossículos em resposta a sons altos, diminuindo o sinal sonoro antes que ele chegue aos receptores auditivos.

Resumindo, a especificidade das vias sensoriais é estabelecida de diversas formas:

1. Cada receptor é mais sensível a um tipo particular de estímulo.
2. Um estímulo que atinja o limiar desencadeia potenciais de ação em um neurônio sensorial que se projeta ao SNC.
3. A intensidade e a duração do estímulo são codificadas pelo padrão de potenciais de ação que chegam ao SNC.
4. A localização e a modalidade do estímulo são codificadas de acordo com quais receptores são ativados ou (no caso do som) pela temporização da ativação do receptor.
5. Cada via sensorial se projeta para uma região específica do córtex cerebral dedicada a um campo receptivo particular. O cérebro pode, então, determinar a origem de cada sinal de entrada.

REVISANDO CONCEITOS

5. Como os receptores sensoriais comunicam ao SNC a intensidade de um estímulo?
6. Qual é o significado adaptativo dos receptores de irritação serem tônicos e não fásicos?

SENTIDOS SOMÁTICOS

Há quatro modalidades somatossensoriais: tato, propriocepção, temperatura e *nociceção*, que inclui dor e prurido. (Discutiremos sobre propriocepção com mais detalhes no Capítulo 13.)

As vias da percepção somática projetam-se para o córtex e para o cerebelo

Os receptores dos sentidos somáticos são encontrados tanto na pele quanto nas vísceras. A ativação dos receptores desencadeia potenciais de ação no neurônio sensorial primário associado. Na medula espinal, muitos dos neurônios sensoriais primários fazem sinapse com interneurônios, que funcionam como neurônios sensoriais secundários. A localização da sinapse entre os

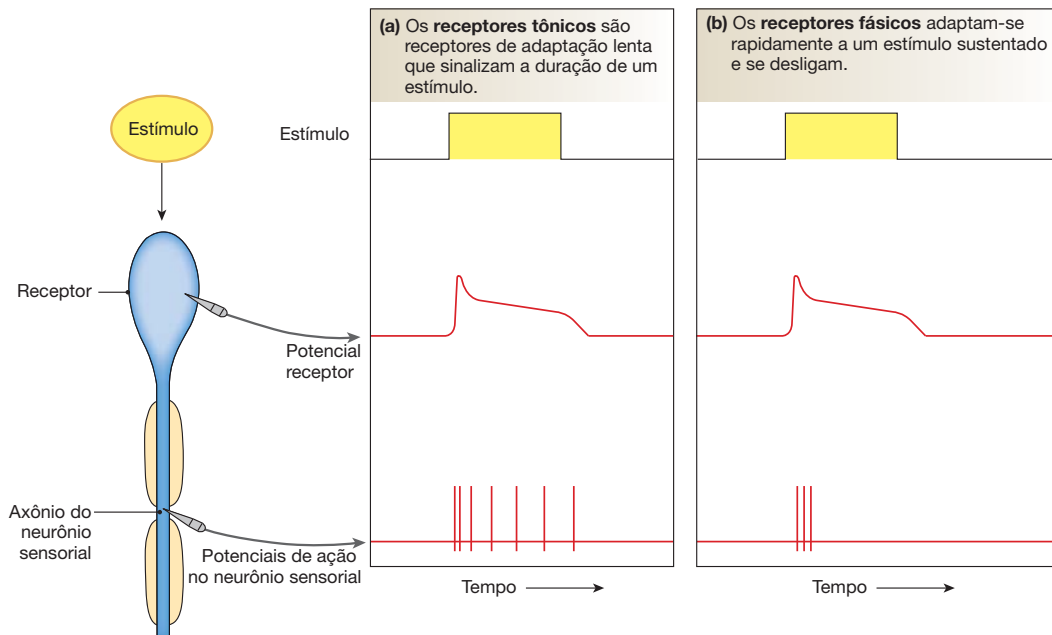


FIGURA 10.7 Adaptação de receptores. Os receptores adaptam-se a um estímulo sustentado.

neurônios primário e secundário varia de acordo com o tipo de receptor (**FIG. 10.8**).

Os neurônios associados aos receptores da nocicepção, temperatura e tato grosseiro fazem sinapse com seus neurônios secundários assim que entram na medula espinal. Contudo, a maior parte dos neurônios do tato discriminativo,* da vibração e da propriocepção possuem axônios muito longos, os quais se projetam para cima, da medula espinal até o bulbo.

Todos os neurônios sensoriais secundários cruzam a linha média do corpo em algum ponto, de modo que as sensações do lado esquerdo do corpo são processadas pelo hemisfério direito do cérebro, e vice-versa. Os neurônios secundários da nocicepção, temperatura e tato grosseiro cruzam a linha média na medula espinal e se projetam para o encéfalo. Os neurônios do tato discriminativo, da vibração e da propriocepção cruzam a linha média no bulbo.

No tálamo, os neurônios sensoriais secundários fazem sinapse com os **neurônios sensoriais terciários**, os quais, por sua vez, projetam-se para a região somatossensorial do córtex cerebral. Além disso, muitas vias sensoriais enviam ramos para o cerebelo, o que permite que ele possa usar a informação para coordenar equilíbrio e movimentos.

O **córtex somatossensorial** (p. 293) é a parte do cérebro que reconhece de onde se originam os tratos sensoriais ascendentes. Cada um dos tratos sensoriais possui uma região correspondente no córtex, seu *campo sensorial*. Todas as vias sensoriais da mão esquerda finalizam em uma área, todas as vias do pé esquerdo finalizam em outra área, e assim por diante (**FIG. 10.9**). Na região cortical destinada a uma parte específica

do corpo, colunas de neurônios são dedicadas a tipos particulares de receptores.

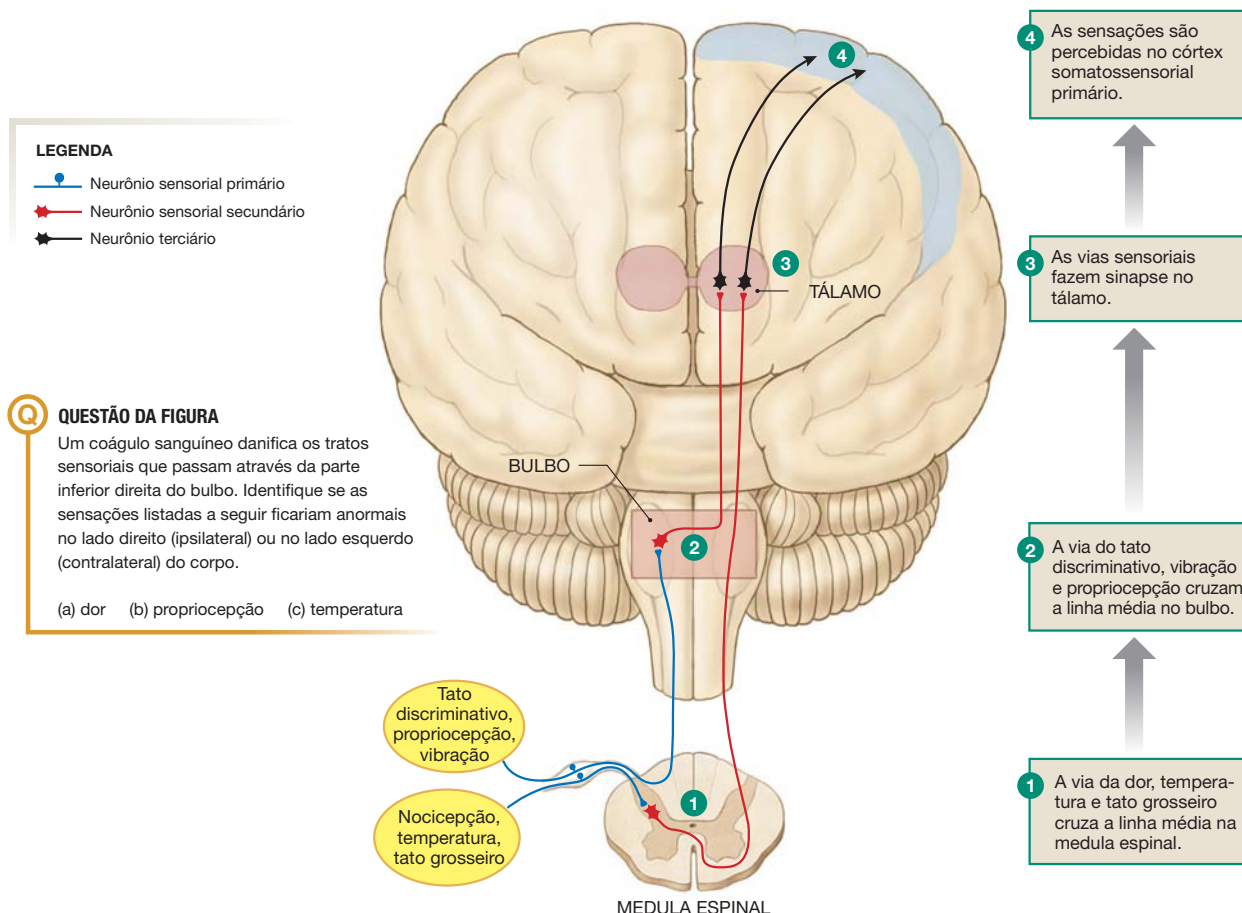
Por exemplo, uma coluna cortical ativada por receptores de frio da mão esquerda pode ser encontrada próxima a uma coluna ativada por receptores de pressão localizados na pele da mão esquerda. Este arranjo colunar cria uma estrutura extremamente organizada, a qual mantém a associação entre receptores específicos e a modalidade sensorial transmitida por eles.

Algumas das pesquisas mais interessantes sobre o córtex somatossensorial foram realizadas em pacientes submetidos à cirurgia cerebral para tratar epilepsia. Como o cérebro não possui fibras nervosas de dor, esse tipo de cirurgia pode ser realizada com o paciente acordado, sob anestesia local. O cirurgião estimula uma região específica do cérebro e pergunta ao paciente o que ele sente. A capacidade de o paciente se comunicar com o cirurgião durante esse processo permitiu expandir consideravelmente o nosso conhecimento sobre as regiões cerebrais.

Também podem ser realizados experimentos com animais não humanos, estimulando-se receptores periféricos e monitorando a atividade elétrica do córtex. Aprendemos, a partir desses experimentos, que quanto mais sensível for uma região do corpo aos estímulos táteis e a outros estímulos, maior será a região correspondente no córtex. De modo interessante, o tamanho das regiões não é fixo. Se uma parte do corpo em particular é mais utilizada, haverá uma expansão dessa região topográfica no córtex. Por exemplo, as pessoas com deficiência visual que aprendem a ler Braille com a ponta dos dedos ampliam a região do córtex somatossensorial dedicada à ponta dos dedos.

Em contrapartida, se uma pessoa perde um dedo ou um membro, a porção do córtex somatossensorial destinada à estrutura que falta começa a ser assumida pelos campos sensoriais das estruturas adjacentes. A reorganização do “mapa” do córtex

*N. de T. O tato discriminativo é também chamado de tato fino ou epifórico.



	Sensorial primário	Sensorial secundário	Sinapse com...	Sensorial terciário
Tato discriminativo, propriocepção, vibração	O neurônio sensorial primário faz sinapse no bulbo.	O neurônio sensorial secundário cruza a linha média do corpo no bulbo.	A sinapse com o neurônio sensorial terciário ocorre no tálamo.	O neurônio sensorial terciário termina no córtex somatossensorial.
Sensação irritante, temperatura, tato grosseiro	O neurônio sensorial primário faz sinapse no corno dorsal da medula espinal.	O neurônio sensorial secundário cruza a linha média do corpo na medula espinal.		

FIGURA 10.8 Vias somatossensoriais.

somatossensorial é um exemplo da notável plasticidade (p. 261) do encéfalo. Infelizmente, algumas vezes a reorganização não é perfeita e pode resultar em sensações sensoriais, incluindo dor, que o cérebro interpreta como localizadas no membro que falta (dor do membro fantasma).

As pesquisas contemporâneas neste campo agora se utilizam de técnicas de imageamento não invasivas, como o *imageamento por ressonância magnética funcional* (fMRI) e a *tomografia por emissão de pósitrons* (PET), a fim de observar o encéfalo em atividade. Essas técnicas medem a atividade metabólica de neurônios, e as áreas mais ativas devido à atividade neuronal se destacam e podem ser associadas à sua localização. (Ver Fig. 9.20c para imagens de PET do encéfalo.)

Os receptores sensíveis ao tato respondem a muitos estímulos diferentes

Os receptores táteis estão entre os receptores mais comuns do corpo. Eles respondem a muitas formas de contato físico, como estímulos, pressão sustentada, vibração (baixa frequência) ou toque leve, vibração (alta frequência) e textura. Eles são encontrados tanto na pele (FIG. 10.10) como em regiões mais profundas do corpo.

Os receptores táteis da pele possuem muitas formas. Alguns são terminações nervosas livres, como os que respondem a estímulos nocivos. Outros são mais complexos. A maioria dos receptores do tato é difícil de ser estudada devido ao seu pequeno tamanho. Entretanto, os **corpúsculos de Pacini**, que respondem

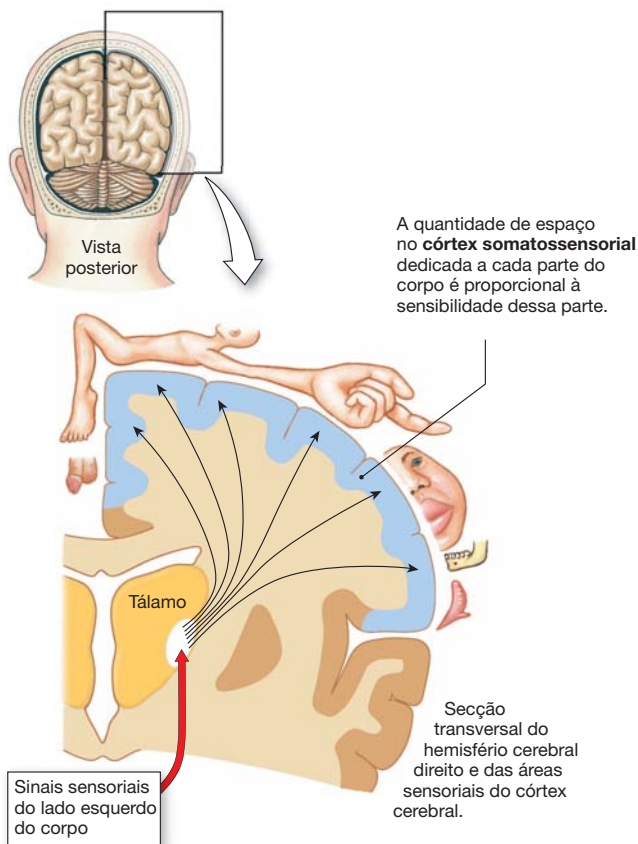


FIGURA 10.9 O córtex somatossensorial. Cada parte do corpo é representada próxima à área do córtex sensorial que processa os estímulos dessa parte do corpo. Este mapa foi descrito por dois neurocirurgiões, W. Penfield e T. Rasmussen, em 1950, e é chamado de homúnculo (homem pequeno).

à vibração (alta frequência), são um dos maiores receptores do corpo, e muito do que se conhece dos receptores somatossensoriais vem de estudos dessas estruturas.

Os corpúsculos de Pacini são constituídos de terminações nervosas encapsuladas em camadas de tecido conectivo (ver Fig. 10.1b). Eles são encontrados nas camadas subcutâneas da pele e nos músculos, nas articulações e nos órgãos internos. As camadas concêntricas de tecido conectivo nos corpúsculos criam campos receptivos grandes.

Os corpúsculos de Pacini respondem melhor a vibrações de alta frequência, sendo a energia transferida da cápsula de tecido conectivo para a terminação nervosa, onde abre canais iônicos controlados mecanicamente (p. 139). Pesquisas recentes, realizadas com camundongos nocaute, indicam que outro receptor sensorial, o receptor de Merkel, também utiliza canais iônicos controlados mecanicamente para responder ao tato.

Os corpúsculos de Pacini são receptores fásicos de adaptação rápida, e esta propriedade permite que eles respondam a um estímulo tátil, mas logo o ignore. Por exemplo, você sente sua camisa assim que a coloca, mas logo os receptores do tato se adaptam. As propriedades dos demais receptores táteis, mostrados na Figura 10.10 – corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Ruffini e receptores de Merkel –, estão resumidas na tabela dessa figura.

Os receptores de temperatura são terminações nervosas livres

Os receptores de temperatura são terminações nervosas livres que terminam nas camadas subcutâneas da pele. Os **receptores para o frio** são primariamente sensíveis a temperaturas mais baixas do que a do corpo. Os **receptores para o calor** são estimulados por temperaturas na faixa que se estende desde a temperatura normal do corpo (37 °C) a até aproximadamente 45 °C. Acima dessa temperatura, os receptores de dor são ativados, gerando uma sensação de calor doloroso. Os termorreceptores no encéfalo desempenham um papel importante na termorregulação.

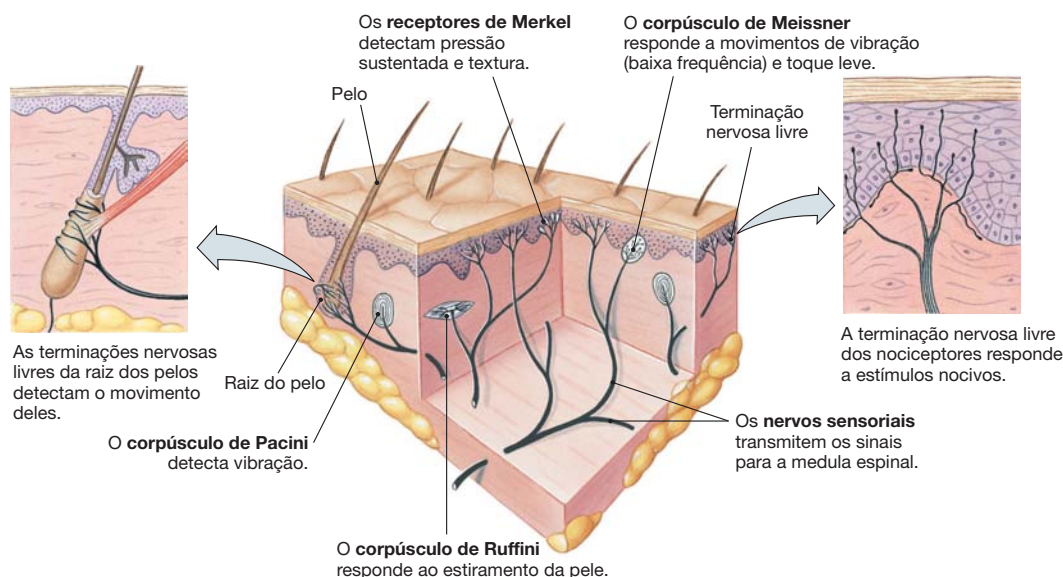
O campo receptivo de um termorreceptor tem cerca de 1 mm de diâmetro, e os receptores estão dispersos ao longo do corpo. Existe um número consideravelmente maior de receptores para o frio do que para o calor. Os receptores de temperatura adaptam-se lentamente entre 20 e 40 °C. Sua resposta inicial nos informa que a temperatura está mudando, e sua resposta sustentada nos informa sobre a temperatura do ambiente. Fora da faixa de 20 a 40 °C, em que a probabilidade de dano tecidual é maior, os receptores não se adaptam. Os termorreceptores utilizam uma família de canais catiônicos, chamada de *potencial receptor transi-tório*, ou canais TRP, para iniciar um potencial de ação.

Os nociceptores iniciam respostas protetoras

Os **nociceptores** são neurônios com terminações nervosas livres (Fig. 10.1a), os quais respondem a vários estímulos nocivos intensos (químico, mecânico ou térmico) que causam ou têm potencial para causar dano tecidual. Os nociceptores são encontrados na pele, nas articulações, nos músculos, nos ossos e em vários órgãos internos, mas não no sistema nervoso central. A ativação da via nociceptiva inicia respostas adaptativas protetoras. Por exemplo, o desconforto do uso excessivo de nossos músculos e articulações nos alerta a ir com calma, a fim de evitar mais danos a essas estruturas. Os sinais aferentes dos nociceptores são levados ao SNC por dois tipos de fibras sensoriais primárias: *fibras Aδ* (A-delta) e *fibras C* (TAB. 10.3). A sensação mais comum transmitida por essas vias é percebida como dor, mas quando a histamina ou algum outro estímulo ativa um subgrupo de fibras C, percebe-se a sensação chamada de prurido (coceira).

A **dor** é uma percepção subjetiva, a interpretação do encéfalo sobre a informação sensorial transmitida pelas vias que se iniciam nos nociceptores. A dor é individual e multidimensional, e pode variar de acordo com o estado emocional da pessoa. A discussão aqui se limita ao processamento sensorial da nocicepção.

A **dor rápida**, descrita como aguda e localizada, é rapidamente transmitida ao SNC por fibras finas mielinizadas do tipo Aδ. A **dor lenta**, descrita como surda e mais difusa, é transmitida por fibras finas não mielinizadas do tipo C. A distinção temporal entre as duas é mais evidente quando o estímulo se origina longe do SNC, como quando você bate seu dedo do pé. Você primeiro experimenta uma sensação aguda de fincada (dor rápida) seguida rapidamente de uma dor surda latejante (dor lenta).



Receptor	Estímulo	Localização	Estrutura	Adaptação
Terminações nervosas livres	Temperatura, estímulo nocivo, movimento do pelo	Ao redor da raiz dos pelos e sob a superfície da pele	Terminações nervosas não mielinizadas	Variável
Corpúsculos de Meissner	Vibração (baixa frequência), toque leve	Camadas superficiais da pele	Encapsulados em tecido conectivo	Rápida
Corpúsculos de Pacini	Vibração (alta frequência)	Camadas profundas da pele	Encapsulados em tecido conectivo	Rápida
Corpúsculos de Ruffini	Estiramento da pele	Camadas profundas da pele	Terminações nervosas alargadas	Lenta
Receptores de Merkel	Pressão contínua, textura	Camadas superficiais da pele	Célula epidérmica em contato sináptico com terminal nervoso alargado	Lenta

FIGURA 10.10 Receptores sensoriais da pele.

O **prurido** é proveniente somente de nociceptores da pele e é característico de muitas erupções cutâneas e outras doenças da pele. Contudo, a coceira também pode ser um sintoma de várias doenças sistêmicas, incluindo esclerose múltipla, hiperparatireoidismo e diabetes melito. As vias superiores da coceira não são tão bem entendidas como as vias da dor, mas há uma interação antagonista entre as duas sensações. Quando sentimos coceira (prurido), nós coçamos, gerando uma sensação dolorosa leve que parece interromper a sensação de coceira. Muitos dos analgésicos opioides, como a morfina, aliviam a dor, porém, em algumas pessoas, produzem prurido como efeito colateral.

Vias da nocicepção Os reflexos nociceptivos protetores iniciam com a ativação de terminações nervosas livres. Os canais iônicos respondem a estímulos químicos, mecânicos e térmicos dando origem a potenciais graduados, os quais disparam potenciais de ação se o estímulo for suficientemente intenso. Muitos desses canais são *canais de potencial receptor transitório (TRP)*, da mesma família de canais dos termorreceptores.

Por exemplo, os *receptores vaniloides* (ou baunilhoides, em português) (canais TRPV₁) respondem ao calor de um fogão ou de outra fonte que provoque dor, bem como à *capsaicina*, o princípio ativo responsável pelas pimentas picantes queimarem sua

TABELA 10.3 Classes de fibras nervosas somatossensoriais

Tipos de fibras	Características das fibras	Velocidade de condução	Associada com
Aβ (beta)	Grossas, mielinizadas	30-70 m/s	Estímulos mecânicos
Aδ (delta)	Finas, mielinizadas	12-30 m/s	Frio, dor rápida, estímulos mecânicos
C	Finas, não mielinizadas	0,5-2 m/s	Dor lenta, calor, frio, estímulos mecânicos

boca. No lado oposto do espectro de temperatura, os pesquisadores identificaram um canal relacionado, o *TRPM8*, que responde tanto ao frio quanto ao mentol, motivo que dá aos alimentos mentolados a sensação refrescante.

Os agentes químicos que desencadeiam respostas inflamatórias no local da lesão no tecido ativam nociceptores ou os sensibilizam por reduzir seu limiar de ativação. As substâncias químicas locais liberadas em consequência da lesão tecidual incluem K^+ , histamina e prostaglandinas, liberadas pelas células lesionadas; serotonina liberada por plaquetas ativadas pelo dano tecidual; e o peptídeo **substância P**, secretado pelos neurônios sensoriais primários. A sensibilidade à dor aumentada no local do dano tecidual é denominada **dor inflamatória**.

Os neurônios sensoriais primários da nocicepção terminam no corno dorsal da medula espinal (ver Fig. 10.8). A ativação do nociceptor pode seguir duas vias: (1) respostas protetoras reflexas, que são integradas na medula espinal (reflexos espinais [p. 285]), e (2) vias ascendentes para o córtex cerebral, responsáveis pela sensação consciente (dor ou prurido). Os neurônios nociceptivos primários fazem sinapses com interneurônios nas respostas reflexas espinais ou em neurônios secundários que se projetam ao encéfalo.

As respostas nociceptivas integradas na medula espinal iniciam reflexos protetores inconscientes rápidos que, automaticamente, retiram a área estimulada, afastando-a da fonte do estímulo. Por exemplo, se você acidentalmente tocar em uma placa quente, um **reflexo de retirada** automático fará você tirar a mão mesmo antes que tenha consciência do calor. A falta de controle superior em muitos reflexos protetores tem sido demonstrada em uma preparação clássica, denominada “rã espinal”, na qual o encéfalo do animal é destruído. Se a pata da rã for colocada em um bquer com água quente, o reflexo de retirada desencadeia a contração da perna e o movimento da pata para longe do estímulo. A rã é incapaz de sentir dor, pois o encéfalo, que traduz a entrada sensorial em percepção, não está funcional, ao passo que os reflexos espinais estão intactos.

As vias ascendentes da nocicepção são similares às outras vias somatossensoriais (ver Fig. 10.8). Os neurônios sensoriais secundários cruzam a linha média do corpo na medula espinal e ascendem ao tálamo e áreas sensoriais do córtex. As vias também enviam ramos para o sistema límbico e para o hipotálamo. Como resultado, a dor pode ser acompanhada de manifestação emocional (sofrimento) e várias reações neurovegetativas (autônomas), como náuseas, vômitos e sudorese.

A dor pode ser sentida nos músculos esqueléticos (*dor somática profunda*), assim como na pele. A dor muscular durante o exercício está associada ao início do metabolismo anaeróbico e, em geral, é percebida como uma sensação de ardência ou queimação no músculo. Alguns pesquisadores sugerem que o metabólito liberado durante o exercício, responsável pela sensação de queimação, é o K^+ , conhecido por aumentar a resposta à dor. A dor muscular da **isquemia** (falta de fluxo sanguíneo adequado que reduz o teor de oxigênio) ocorre também no *infarto do miocárdio* (ataque cardíaco).

A dor no coração e em outros órgãos internos (*dor visceral*) é frequentemente mal localizada e pode ser sentida em áreas distantes do local do estímulo (**FIG. 10.11a**). Por exemplo, a dor da isquemia cardíaca pode ser sentida no pescoço e se irradiar para o ombro e o braço esquerdos. Esta **dor referida** aparente-

mente ocorre porque entradas de dor visceral e somatossensorial convergem para um único trato ascendente (**Fig. 10.11b**). De acordo com esse modelo, quando o estímulo doloroso se origina nos receptores viscerais, o encéfalo não é capaz de distinguir os sinais viscerais dos sinais mais comuns, originados nos receptores somáticos. Consequentemente, a dor é interpretada como proveniente das regiões somáticas, e não das vísceras.

A dor crônica, de um tipo ou de outro, afeta milhões de pessoas todos os anos nos Estados Unidos. Esse tipo de dor frequentemente se estende mais do que a ativação do nociceptor, refletindo lesões ou mudanças de longa duração no sistema nervoso. A dor crônica é uma **dor patológica** e é também chamada de *dor neuropática*.^{*} Uma das formas mais comuns de dor neuropática é a *neuropatia diabética*, que se desenvolve como consequência da elevação crônica na concentração de glicose no sangue. Os cientistas ainda não entendem completamente a causa da neurotoxicidade da glicose ou da dor neuropática, o que torna difícil o seu tratamento.

Modulação da dor Nossa percepção da dor está sujeita à modulação em vários níveis do sistema nervoso. Ela pode ser exacerbada por experiências passadas ou suprimida em situações de emergência, nas quais a sobrevivência depende de se ignorar a lesão. Nessas condições de emergência, vias descendentes que trafegam pelo tálamo inibem neurônios nociceptores na medula espinal. A estimulação destas vias inibidoras é uma das técnicas mais modernas que vêm sendo utilizadas para controlar a dor crônica.

A dor também pode ser suprimida no corno dorsal da medula espinal, antes que os estímulos cheguem aos tratos espinais ascendentes. Os interneurônios inibidores tonicamente ativos da medula espinal geralmente inibem as vias ascendentes da dor (**FIG. 10.12a**). As fibras C nociceptivas fazem sinapses nesses interneurônios inibidores. Quando ativadas por um estímulo doloroso, as fibras C simultaneamente excitam a via ascendente e bloqueiam a inibição tônica (**Fig. 10.12b**). Essa ação permite que o sinal de dor da fibra C siga para o encéfalo sem impedimento.

Na **teoria do portão** para a modulação da dor, as fibras *A β* que levam informação sensorial de estímulos mecânicos ajudam a bloquear a transmissão da dor (**Fig. 10.12c**). As fibras *A β* fazem sinapse com interneurônios inibidores e *aumentam* a atividade inibidora dos interneurônios. Se estímulos simultâneos de fibras C e *A β* chegam ao neurônio inibidor, a resposta integrada é a inibição parcial da via ascendente da dor, de modo que a dor percebida pelo cérebro é menor. A teoria do portão para o controle da dor explica por que esfregar um cotovelo ou uma canela esfolada diminui a dor: o estímulo tátil de esfregar ativa fibras *A β* e ajuda a diminuir a sensação de dor.

O alívio farmacológico da dor é de considerável interesse para os profissionais da área da saúde. Os **farmacos analgésicos**

^{*}N. de T. A dor neuropática é definida como a dor originada como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial (ver Treed R.D. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008, 70:1630-1635). A dor crônica é subdividida em dor crônica nociceptiva, resultante de dano tecidual em curso, como no caso de câncer ou osteoartrite, e dor crônica neuropática, a dor que persiste além do tempo de cura do dano tecidual ou mesmo na ausência de uma doença ou lesão causadora (ver Wolkerstorfer A. et al. New approaches to treating pain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015 – *in press*).

(a) A dor nos órgãos internos frequentemente é sentida na superfície do corpo, uma sensação conhecida como **dor referida**.

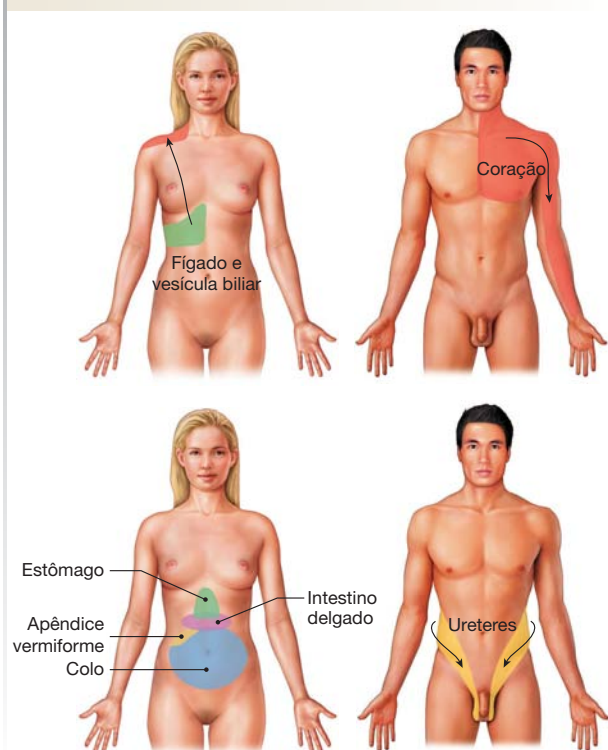


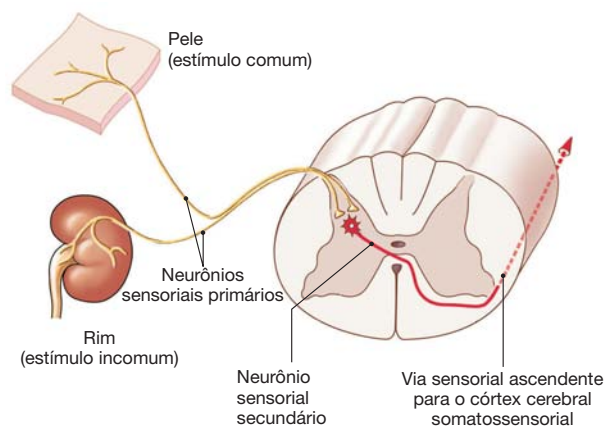
FIGURA 10.11 Dor referida.

variam desde o ácido acetilsalicílico a potentes opioides, como a morfina. O ácido acetilsalicílico inibe prostaglandinas, diminui a inflamação, e, presumivelmente, diminui a transmissão dos sinais de dor gerados no local da lesão. Os fármacos opioides atuam diretamente nos *receptores opioides* do SNC, os quais são parte de um sistema analgésico que responde a moléculas opioides endógenas (p. 257). A ativação de receptores opioides bloqueia a percepção da dor pela diminuição da liberação do neurotransmissor dos neurônios sensoriais primários e pela inibição pós-sináptica dos neurônios sensoriais secundários.

Os opioides endógenos incluem três famílias: endorfinas, encefalinas e dinorfinas. As **encefalinas** e as **dinorfinas** são secretadas por neurônios associados às vias da dor. O opioide endógeno **β -endorphina** é produzido a partir do mesmo pró-hormônio do ACTH (adrenocorticotrofina) nas células neuroendócrinas do hipotálamo (Fig. 7.3b, p. 213). Embora os fármacos opioides sejam eficazes no alívio da dor, uma pessoa que faça sua ingestão por período longo pode desenvolver tolerância e passar a necessitar de doses cada vez maiores para obter o mesmo efeito.

Como consequência, os cientistas estão explorando fármacos e estratégias alternativas para o alívio da dor. Parte da dor crônica pode ser provocada por sensibilização de terminações nervosas nociceptivas próximas do local da lesão quando o corpo libera mediadores químicos em resposta ao dano. Os fármacos anti-inflamatórios não narcóticos, como o ácido acetilsalicílico

(b) Uma teoria que explica a dor referida diz que nociceptores de diversas localizações convergem para um único trato ascendente na medula espinal. Os sinais de dor da pele são mais comuns do que a dor dos órgãos internos, e o encéfalo associa a ativação da via com a dor na pele. Adaptada de H.L. Fields, *Pain* (McGraw Hill, 1987).



Q QUESTÃO DA FIGURA

Um homem vai ao médico e se queixa de uma dor que se irradia para o braço esquerdo. Isso sugere ao médico que o homem pode ter um problema em qual órgão?

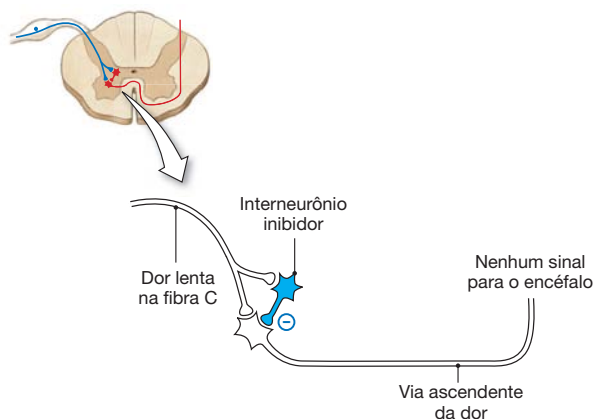
e os inibidores da COX2, geralmente aliviam a dor, mas mesmo nas doses popularmente utilizadas eles podem causar efeitos colaterais adversos. Novas pesquisas estão focadas no bloqueio de canais TRP nas terminações nervosas nociceptivas sensibilizadas.

Para pessoas com dor crônica grave, possíveis tratamentos incluem a estimulação elétrica inibidora das vias da dor para o encéfalo ou, em casos extremos, a secção cirúrgica dos nervos sensoriais na raiz dorsal. A acupuntura também pode ser eficaz, embora a razão fisiológica para a sua eficácia ainda não esteja clara. A teoria mais aceita de como a acupuntura funciona propõe que as agulhas da acupuntura, quando colocadas adequadamente, induzem a liberação de endorfinas no encéfalo.

REVISANDO CONCEITOS

- Qual é a vantagem adaptativa de um reflexo espinal?
- Coloque em ordem de velocidade de transmissão de sinal os seguintes tipos de fibras, desde as mais rápidas até as mais lentas: (a) diâmetro fino, fibra mielinizada; (b) diâmetro grosso, fibra mielinizada; (c) diâmetro fino, fibra não mielinizada.
- Sua olfação utiliza receptores fásicos. Quais outros receptores (sensoriais) se adaptam a um estímulo contínuo?

(a) Na ausência do sinal de entrada das fibras C, interneurônios inibidores tonicamente ativos inibem a via da dor.



(b) Na dor intensa, a fibra C interrompe a inibição da via, permitindo que um sinal forte seja enviado ao encéfalo.



(c) A dor pode ser modulada por sinais somatossensoriais simultâneos.

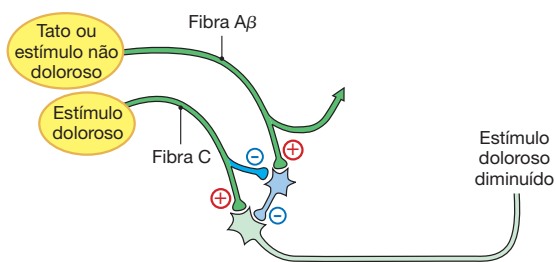


FIGURA 10.12 A teoria do portão para o controle da dor. Na teoria do portão para a modulação da dor, estímulos não dolorosos podem diminuir o sinal de dor.

QUIMIORRECEPÇÃO: OLFAÇÃO E GUSTAÇÃO

Os cinco sentidos especiais – olfação, gustação, audição, equilíbrio e visão – estão concentrados na região da cabeça. Do mesmo modo que os sentidos somáticos, os sentidos especiais contam com receptores para transformar a informação do ambiente em padrões de potenciais de ação que podem ser interpretados pelo encéfalo. A olfação e a gustação são formas de *quimiorrecepção*, um dos sentidos mais antigos na perspectiva evolutiva. As bactérias unicelulares utilizam a quimiorrecepção para “sentir” o seu meio externo, e os animais primitivos sem sistema nervoso organizado utilizam a quimiorrecepção para localizar alimento e se

FOCO CLÍNICO



Analgésicos naturais

Muitos fármacos que utilizamos hoje para aliviar a dor são derivados de moléculas de plantas ou de animais. Um dos mais novos analgésicos nesse grupo é o *ziconotida*, um composto sintético relacionado com o veneno do caracol do Pacífico Sul, utilizado para matar peixes. Esse fármaco funciona bloqueando canais de cálcio nos neurônios nociceptores. A ziconotida, aprovada em 2004 para o tratamento da dor crônica grave, é muito tóxica. Para minimizar os seus efeitos colaterais sistêmicos, ela deve ser injetada diretamente no líquido cerebrospinal que circunda a medula espinhal. A ziconotida alivia a dor, mas também pode causar alucinações e outros sintomas psiquiátricos; por esse motivo, ela é o último tratamento a ser utilizado. Outros fármacos inibidores da dor de origem biológica incluem o ácido acetilsalicílico, derivado da casca de árvores do salgueiro (gênero *Salix*), e fármacos opioides, como a morfina e a codeína, que são provenientes do ópio da papoula, *Papaver somniferum*. Esses fármacos têm sido utilizados na medicina ocidental e na chinesa por séculos, e hoje você pode comprar casca de salgueiro como um fitoterápico.

reproduzir. Tem sido proposto que a quimiorrecepção evoluiu, originando a comunicação sináptica química dos animais.

A olfação é um dos sentidos mais antigos

Imagine acordar uma manhã e descobrir um novo mundo ao seu redor, um mundo cheio de odores que você nunca sonhou que existissem – odores que dizem mais sobre o ambiente que o rodeia do que você já imaginou olhando para ele. Isso foi exatamente o que ocorreu a um jovem paciente do Dr. Oliver Sacks (história narrada no livro *O Homem que confundiu sua mulher com um chapéu e outros casos clínicos*). Ou então, imagine que você está andando de skate sem capacete em uma calçada e cai, batendo a cabeça. Quando retorna à consciência, o mundo não tem mais odor: você não sente o cheiro da grama, nem de perfume ou do lixo. Até a sua comida perdeu muito do gosto, e agora você só come para sobreviver porque não tem prazer em comer.

Não consideramos o papel essencial da olfação em nossas vidas até que uma lesão ou mesmo um resfriado afete a nossa capacidade olfatória. A **olfação** permite que discriminemos bilhões de diferentes odores. Ainda assim, nosso olfato não é tão sensível a esses odores como o de muitos animais que precisam do olfato para a sua sobrevivência. O **bulbo olfatório**, a extensão do prosencéfalo que recebe estímulos de neurônios olfatórios primários, é muito mais desenvolvida nos vertebrados cuja sobrevivência está mais intimamente relacionada com o monitoramento químico de seu ambiente (FIG. 10.13a).

Vias olfatórias O sistema olfatório humano consiste de um *epitélio olfatório* revestindo a cavidade nasal, no qual estão inseridos os neurônios sensoriais primários, chamados de **neurônios sensoriais olfatórios**. Os axônios dos neurônios sensoriais ol-

fatórios formam o *nervo olfatório*, ou nervo craniano I (p. 288). O nervo olfatório faz sinapse com neurônios sensoriais secundários no *bulbo olfatório*, localizado na parte inferior do lobo frontal (Fig. 10.13b). Os neurônios secundários e de ordem superior se projetam do bulbo olfatório, através do *trato olfatório*, para o *córtex olfatório* (Fig. 10.13a). O trato olfatório, ao contrário da maioria das outras vias sensoriais, não passa pelo tálamo.

Esse arranjo parece muito simples, mas ocorre um processamento complexo antes de os sinais passarem para o córtex. As evidências atuais sugerem que a modulação da informação sensorial inicia no epitélio olfatório. Um processamento adicional ocorre no bulbo olfatório. Algumas vias descendentes de modulação provenientes do córtex terminam no bulbo olfatório, e existem conexões moduladoras recíprocas dentro e entre os dois bulbos olfatórios.

Vias ascendentes do bulbo olfatório também levam à amígdala e ao hipocampo, partes do sistema límbico envolvidas na emoção e na memória. Um aspecto surpreendente da olfação é a sua ligação com a gustação, a memória e a emoção. Um perfume especial ou o aroma de um alimento pode desencadear memórias e criar uma onda de nostalgia em relação ao tempo, espaço ou pessoa com quem o aroma está associado. De algum modo que não compreendemos, o processamento dos odores no sistema límbico cria memórias olfatórias profundamente escondidas. Combinações particulares de receptores olfatórios são associadas a outros padrões de experiência sensorial, de modo que, quando uma via é estimulada, todas o são.

O epitélio olfatório Em seres humanos, os neurônios sensoriais olfatórios estão concentrados em cerca de 3 cm² do **epitélio olfatório**, localizado na parte superior da cavidade nasal (Fig. 10.13a). Os neurônios sensoriais olfatórios possuem um único dendrito, que se estende do corpo celular para a superfície do epitélio olfatório, e um único axônio, que se estende até o bulbo olfatório. Os neurônios sensoriais olfatórios, diferentemente de outros neurônios do corpo, têm vida muito curta, sendo substituídos aproximadamente a cada dois meses (Fig. 10.13c).

As células-tronco da camada basal do epitélio olfatório se dividem continuamente para criar novos neurônios. O axônio de cada novo neurônio deve encontrar o seu caminho até o bulbo olfatório e fazer as conexões sinápticas adequadas. Os cientistas estão estudando como esses neurônios conseguem repetir toda vez a mesma conexão, a fim de aprofundar nosso conhecimento de como os neurônios em desenvolvimento encontram seus alvos.

Em roedores, uma estrutura olfatória acessória na cavidade nasal, o **órgão vomeronasal (OVN)**, é conhecida por estar envolvida em respostas comportamentais a feromônios sexuais (p. 198). Estudos anatômicos e genéticos sugerem que não há um OVN funcional em seres humanos, porém os experimentos realizados com compostos que se acredita atuarem como feromônios humanos sugerem que os seres humanos possam se comunicar por sinais químicos.

Transdução do sinal olfatório A superfície do epitélio olfatório possui os terminais protuberantes dos dendritos dos neurônios sensoriais olfatórios, onde de cada protuberância emergem vários cílios imóveis (Fig. 10.13c). Os cílios estão embebidos em uma camada de muco, produzido pelas *glândulas olfatórias (glândulas de Bowman)* situadas no epitélio e na lâmina própria.

As *moléculas odoríferas* devem, inicialmente, se dissolver e penetrar no muco antes que possam se ligar a uma **proteína receptora olfatória** no cílio olfatório. Cada proteína receptora olfatória é sensível a uma faixa limitada de substâncias odoríferas.

Os receptores para substâncias odoríferas são receptores de membrana acoplados à proteína G (p. 174). Os genes dos receptores para substâncias odoríferas formam a maior família de genes nos vertebrados (cerca de 1.000 genes, ou 3–5% do genoma), mas somente cerca de 400 proteínas receptoras de substâncias odoríferas são expressas nos seres humanos. A combinação da maioria das moléculas odoríferas com seus receptores olfatórios ativa uma proteína G especial, a **G_{olf}**, que, por sua vez, aumenta o AMPc intracelular. O aumento na concentração de AMPc abre canais catiônicos dependentes de AMPc, despolarizando a célula. Se o potencial receptor graduado resultante for suficientemente forte, ele dispara um potencial de ação que percorre o axônio do neurônio sensorial até o bulbo olfatório.

O que ocorre em nível celular e molecular que nos permite discriminar milhares de odores diferentes? As pesquisas atuais sugerem que cada neurônio olfatório individual contém um único tipo de receptor olfatório, que responde a uma faixa limitada de moléculas odoríferas. Os axônios das células com os mesmos receptores convergem para poucos neurônios secundários do bulbo olfatório, os quais podem modificar a informação antes de enviá-la para o córtex olfatório. O cérebro utiliza informações provenientes de centenas de neurônios sensoriais olfatórios, em diferentes combinações, para criar a percepção de muitos odores diferentes, exatamente como as combinações de letras criam palavras diferentes. Esse é outro exemplo de código populacional no sistema nervoso (p. 315).

REVISANDO CONCEITOS

10. Crie um mapa ou esquema da via olfatória, desde o neurônio sensorial olfatório até o córtex olfatório.
11. Crie um mapa ou esquema que inicie com uma molécula do meio externo se ligando ao seu receptor olfatório no nariz e finalize com a liberação do neurotransmissor pelo neurônio olfatório primário.
12. Os dendritos estão em qual parte do neurônio sensorial olfatório?
13. Um neurônio olfatório é pseudounipolar, bipolar ou multipolar? (*Dica:* ver Fig. 8.2, p. 230).

A gustação é uma combinação de cinco qualidades básicas

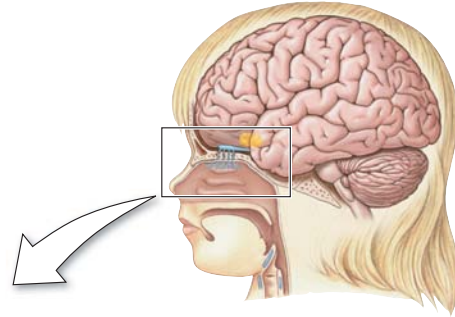
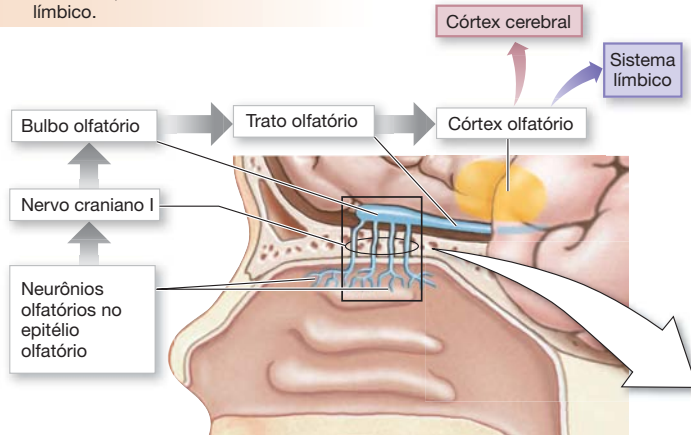
O nosso sentido do paladar, ou **gustação**,* está intimamente relacionado com o olfato. De fato, muito do que chamamos de sabor do alimento é, na verdade, o aroma, como você pode perceber quando tem um resfriado muito forte. Embora o cheiro

*N. de T. Frequentemente, a gustação é pensada como sinônimo para o paladar. Contudo, gustação refere-se estritamente às cinco qualidades codificadas pelo sistema gustatório. O paladar, pelas suas qualidades ricas e variadas, origina-se de uma combinação de sinais de entrada dos sistemas gustatório, olfatório e somatossensorial.

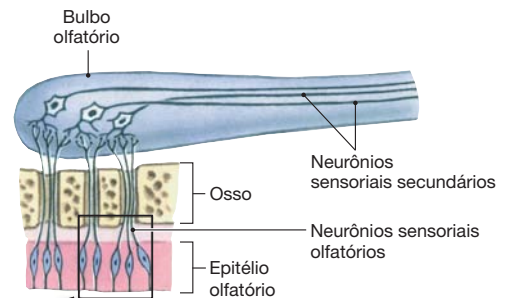
O sistema olfatório

(a) Vias olfatórias

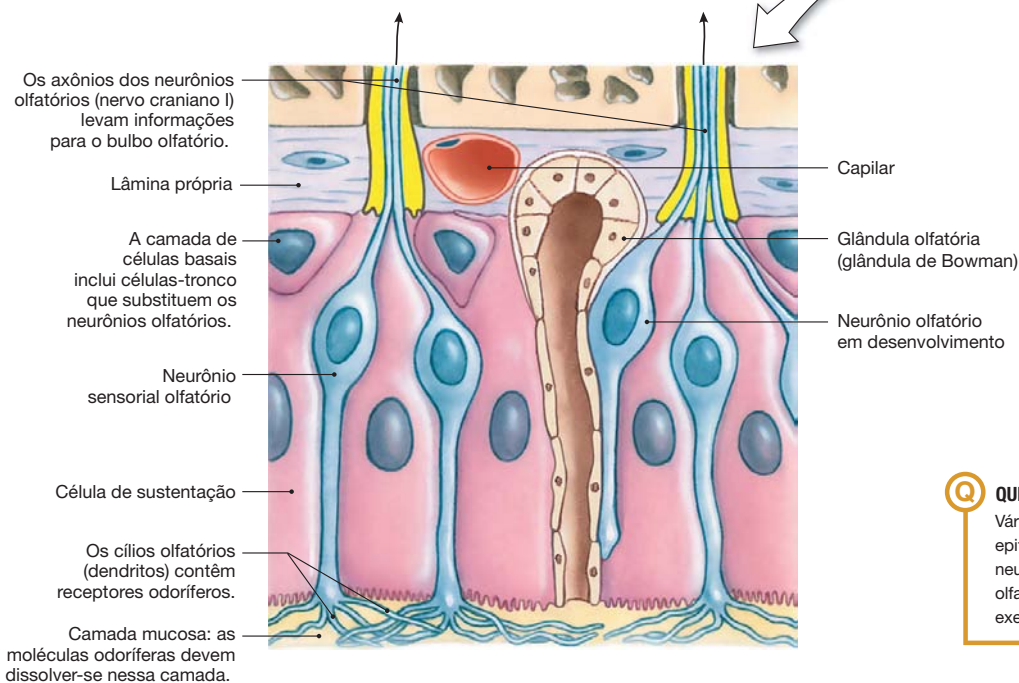
O epitélio olfatório localiza-se na parte superior da cavidade nasal, e seus neurônios olfatórios se projetam ao bulbo olfatório. As entradas sensoriais dos receptores são transmitidas ao córtex olfatório e, daí ao córtex cerebral e sistema límbico.



(b) Os neurônios olfatórios fazem sinapses com os neurônios sensoriais secundários no bulbo olfatório.



(c) Os neurônios olfatórios do epitélio olfatório vivem apenas cerca de 2 meses. Eles são substituídos por novos neurônios, cujos axônios devem encontrar seu caminho até o bulbo olfatório.



Q QUESTÃO DA FIGURA

Vários neurônios primários do epitélio fazem sinapse com um neurônio secundário no bulbo olfatório. Esse padrão é um exemplo de qual princípio?

seja detectado por centenas de tipos de receptores, acredita-se atualmente que a gustação é uma combinação de cinco qualidades: doce, azedo (ácido), salgado, amargo e **umami**, um gosto associado ao aminoácido glutamato e alguns nucleotídeos. O umami, um nome derivado da palavra japonesa para “delicioso”, é um sabor básico que aumenta o gosto dos alimentos. Por essa razão, o glutamato monossódico (MSG) é utilizado como um aditivo alimentar em alguns países.

Cada uma das cinco qualidades gustatórias reconhecidas atualmente está associada a um processo fisiológico. O sabor azedo (ácido) é desencadeado pela presença de H^+ , e o salgado, pela presença de Na^+ . As concentrações desses dois íons nos líquidos corporais são precisamente reguladas devido à sua importância no equilíbrio do pH e no volume do líquido extracelular. As outras três qualidades gustatórias resultam de moléculas orgânicas. Os sabores doce e umami estão associados a alimentos nutritivos. O sabor amargo é reconhecido pelo corpo como um aviso da possível presença de componentes tóxicos. É por isso que para alguns sabores amargos a nossa primeira reação muitas vezes é cuspir.

Vias gustatórias Os receptores gustatórios estão localizados primariamente nos **botões gustatórios**, agrupados na superfície da língua (**FIG. 10.14a**). Um botão gustatório é composto de 50 a 150 **células receptoras gustatórias (CRGs)**, juntamente com células de sustentação e *células basais* regenerativas. Os receptores gustatórios também estão espalhados em outras regiões da cavidade oral, como o palato.

Para que uma substância (*gustante*) seja detectada, ela deve primeiro se dissolver na saliva e no muco da boca. Os ligantes gustatórios dissolvidos interagem com uma proteína localizada na membrana apical (receptora ou canal) da célula receptora gustatória (**Fig. 10.14b**). A interação do ligante gustatório com a proteína de membrana inicia uma cascata de transdução de sinal, que termina com a liberação de um mensageiro químico pela CRG. Os detalhes da transdução de sinal para as cinco sensações gustatórias ainda são controversos, devido parcialmente ao fato de que alguns dos mecanismos diferem em seres humanos e em camundongos, o principal modelo para a pesquisa gustatória de mamíferos.

Os sinais químicos liberados das células receptoras gustatórias ativam neurônios sensoriais primários (*neurônios gustatórios*), cujos axônios seguem nos nervos cranianos VII, IX e X para o bulbo, onde fazem sinapse. A informação sensorial, então, vai ao córtex gustatório através do tálamo (ver **Fig. 10.3**). O processamento central da informação sensorial compara a entrada de várias células receptoras gustatórias e interpreta a sensação gustatória com base nas populações neuronais com respostas mais fortes (outro exemplo de código populacional). Os sinais provenientes dos neurônios sensoriais também iniciam respostas comportamentais, como o comportamento alimentar, e respostas antecipatórias (p. 17), que ativam o sistema digestório.

A transdução gustatória usa proteínas receptoras e canais

Os detalhes da transdução de sinal da célula receptora gustatória, antes considerados relativamente simples, são mais complexos do que os pesquisadores imaginaram inicialmente. Os sabores doce, amargo e umami estão associados à ativação de receptores acopla-

dos à proteína G. Os mecanismos de transdução para o salgado e o azedo (ácido), por sua vez, parecem ser mediados por canais iônicos.

Os botões gustatórios possuem quatro tipos celulares morfologicamente distintos, denominados I, II e III, mais as *células basais*. As células tipo I são *células de sustentação* do tipo glial. As células do *tipo II*, ou *células receptoras*, e células do *tipo III*, ou *células pré-sinápticas*, são células receptoras gustatórias.

Cada célula receptora gustatória é uma célula epitelial não neural polarizada (p. 150) que está inserida dentro do epitélio, de modo que apenas uma pequena ponta de uma extremidade se estende para a cavidade oral através do *poro gustatório* (**Fig. 10.14a**). Em um dado botão gustatório, junções de oclusão unem as extremidades apicais de células vizinhas, o que limita o movimento de moléculas entre as células. A membrana apical da CRG é modificada em microvilosidades, as quais aumentam a área de superfície em contato com o ambiente.

Sabores doce, amargo e umami As **células receptoras gustatórias tipo II** respondem aos sabores doce, amargo e umami. Essas células expressam vários receptores acoplados à proteína G (RCPG) em suas superfícies apicais (**Fig. 10.14b**). Os sabores doce e umami estão associados aos receptores T1R com diferentes combinações de subunidades. O sabor amargo utiliza cerca de 30 variantes de receptores T2R.

As células receptoras do tipo II ativam uma proteína G especial, chamada de **gustducina**, que, por sua vez, ativa várias vias de transdução de sinal. Algumas dessas vias liberam Ca^{2+} de estoques intracelulares, ao passo que outras abrem canais catiônicos e permitem a entrada de Ca^{2+} na célula. Os sinais de cálcio, então, iniciam a liberação de ATP das células do tipo II.

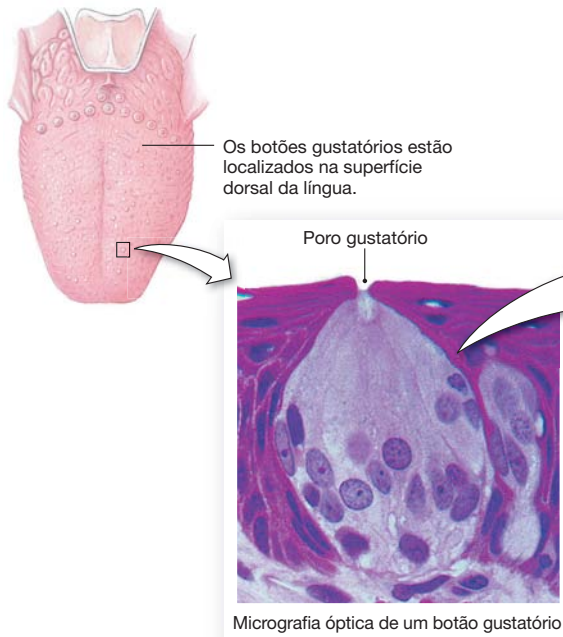
O ATP nas células do tipo II não é liberado a partir de vesículas secretoras. Em vez disso, ele deixa a célula por canais semelhantes a junções comunicantes. O ATP, então, atua como um sinal parácrino em neurônios sensoriais e células pré-sinápticas vizinhas. Esta comunicação entre células receptoras gustatórias vizinhas estabelece interações complexas.

Sabor azedo (ácido) As **células pré-sinápticas tipo III** respondem ao sabor azedo. Os modelos de estudo dos mecanismos de transdução para o sabor azedo são complicados pelo fato de que aumentando o H^+ , o sinal para o sabor ácido, o pH também é modificado. Há evidências de que o H^+ atua em canais iônicos das células pré-sinápticas, tanto na face intracelular como na extracelular da membrana. A via intracelular permanece incerta. Por fim, a despolarização mediada pelo H^+ da célula pré-sináptica resulta na liberação de serotonina por exocitose. A serotonina, por sua vez, excita o neurônio sensorial primário.

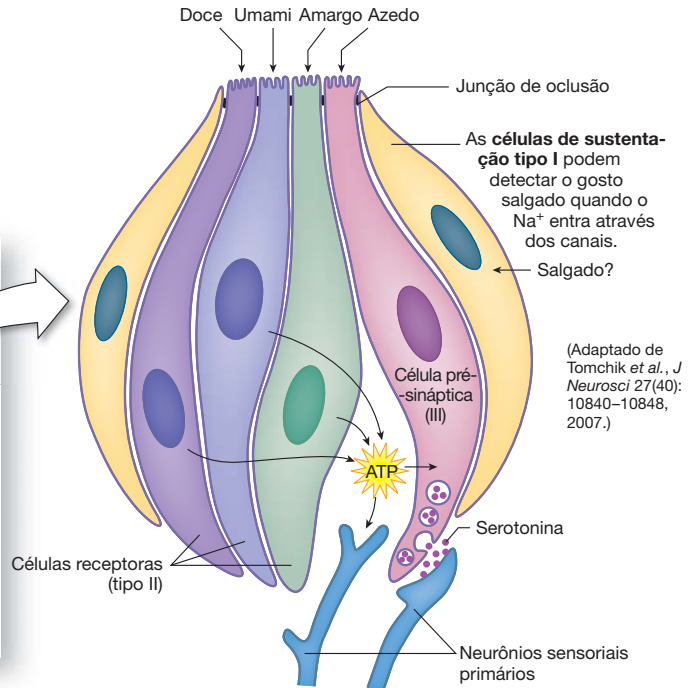
Sabor salgado As células responsáveis pelo sabor salgado não foram ainda identificadas, mas, algumas evidências sugerem que a recepção do sabor salgado pode envolver as células de sustentação tipo I. Do mesmo modo, a transdução de sinal para o sabor salgado em seres humanos é igualmente obscura, complicada pelo fato de que os camundongos possuem dois diferentes mecanismos, ao passo que os seres humanos parecem ter apenas um. No modelo atual para o sabor salgado, o Na^+ entra na célula receptora gustatória através de canal iônico apical, como o canal de Na^+ epitelial (ENaC). A entrada de sódio despolariza a célula, desencadeando uma série de eventos que

Gustação

(a) Botões gustatórios. Cada botão gustatório está composto por células gustatórias unidas perto da superfície apical por junções de oclusão.



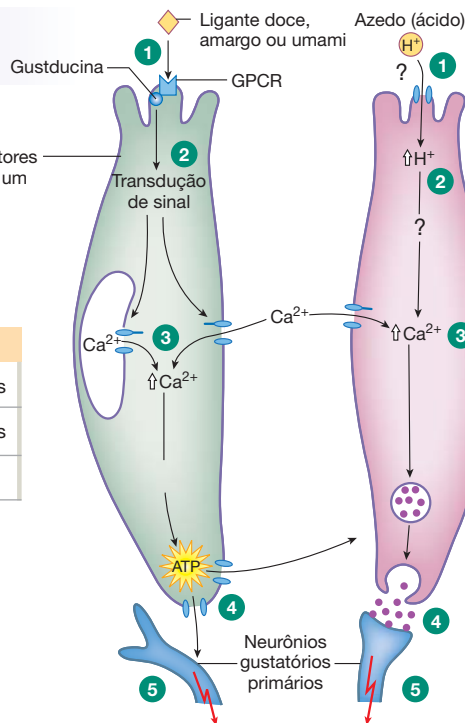
Os ligantes gustatórios geram sinais de Ca^{2+} que liberam serotonina ou ATP.



(b) Transdução gustatória. Cada célula gustatória detecta apenas um tipo de ligante.

As células receptoras com receptores acoplados à proteína G se ligam a um ligante amargo, doce ou umami e liberam ATP como molécula sinalizadora.

Gosto	Família GPCR
Doce	T1R2 + 3 subunidades
Umami	T1R1 + 3 subunidades
Amargo	T2R



- Os ligantes ativam a célula gustatória.
- Várias vias intracelulares são ativadas.
- O sinal de Ca^{2+} no citoplasma desencadeia a exocitose ou a formação de ATP.
- O neurotransmissor ou ATP é liberado.
- O neurônio sensorial primário dispara potenciais e os potenciais de ação são enviados ao encéfalo.

culminam no disparo de um potencial de ação no neurônio sensorial primário.

Os mecanismos de transdução da gustação são um bom exemplo de como nossos modelos de função fisiológica devem periodicamente ser revisados, à medida que novos dados de pesquisas são publicados. Por muitos anos, a visão amplamente aceita da transdução gustatória era de que uma célula gustatória individual poderia detectar mais de um sabor, sendo que as células diferiam em sua sensibilidade. Contudo, a pesquisa da gustação com técnicas de biologia molecular e camundongos no-caute atualmente indicam que cada célula receptora gustatória é sensível a apenas um sabor.

Qualidades gustatórias não tradicionais As qualidades que nós chamamos de gustatórias não são todas mediadas por receptores gustatórios tradicionais. Durante anos, os fisiologistas pensavam que a gordura da dieta fosse atrativa por sua textura, e os especialistas usam a frase “sentir na boca” para descrever a sensação de comer algo gorduroso (oleoso), como um sorvete, que parece cobrir o interior da boca. Todavia, atualmente se acredita que a língua pode ter receptores gustatórios para a gordura.

Pesquisas realizadas em roedores identificaram um receptor de membrana, chamado de *CD36*, que se distribui nos poros gustatórios e se liga a gorduras (óleos). A ativação desse receptor ajuda a desencadear reflexos antecipatórios digestórios, os quais preparam o sistema digestório para uma refeição. Não há evidências atuais de um receptor similar em seres humanos, mas “gorduroso” pode se revelar uma sexta sensação gustatória. Outros candidatos para novas sensações gustatórias incluem carbonatação (CO_2 dissolvido) e Ca^{2+} , outro elemento essencial obtido da dieta.

Algumas qualidades gustatórias adicionais se relacionam com vias somatossensoriais, e não com células receptoras gustatórias. As terminações nervosas na boca possuem receptores TRP e transmitem o sabor apimentado ao longo do *nerve trigêmeo* (NC V). A *capsaicina* das pimentas, o mentol da hortelã, moléculas da canela, óleo de mostarda e muitas especiarias indianas ativam esses receptores contribuindo para nossa apreciação do alimento que está sendo ingerido.

E o que você diria da ideia de ter botões gustatórios no seu intestino? Os cientistas sabem há anos que o estômago e o intestino possuem capacidade de identificar a composição de uma refeição e secretar hormônios e enzimas apropriados. Agora, parece que a quimiorrecepção intestinal é mediada pelos mesmos receptores e mecanismos de transdução de sinal usados nos botões gustatórios da língua. Os estudos mostraram proteínas receptoras T1R para o gosto doce e umami, bem como a proteína G *gustducina*, em várias células do intestino de roedores e de seres humanos.

Um aspecto fisiológico interessante da gustação é o fenômeno denominado **fome específica**. Os seres humanos e outros animais que têm falta de um nutriente específico podem desenvolver desejo por tal substância. O **apetite por sal**, que representa a falta de Na^+ no corpo, tem sido reconhecido por anos. Os caçadores usam o conhecimento dessa fome específica para caçar nos locais onde existem depósitos naturais de sal, pois eles sabem que os animais irão procurá-los. O apetite por sal está diretamente relacionado à concentração de Na^+ no corpo, e não pode ser atenuado pela ingestão de outros cátions, como Ca^{2+} ou K^+ . Outros apetites, como o desejo por chocolate, são mais difíceis de serem relacionados à necessidade de nutrientes específicos, e,

provavelmente, refletem misturas complexas de influências física, psicológica, ambiental e cultural.

REVISANDO CONCEITOS

14. Com qual nutriente essencial está associado o sabor umami?
15. Faça um mapa ou desenhe a via neural desde uma célula gustatória pré-sináptica até o córtex gustatório.

A ORELHA: AUDIÇÃO

A orelha é um órgão sensorial especializado em duas funções distintas: audição e equilíbrio. Ela pode ser dividida em orelhas externa, média e interna, com os elementos neurais alojados nas estruturas da orelha interna e protegidos por elas. O aparelho vestibular da orelha interna é o sensor primário do equilíbrio. O restante da orelha é utilizado para a audição.

A *orelha externa* é constituída da orelha (aurícula), ou **pina**, e do **meato acústico externo** (canal auditivo) (FIG. 10.15). A orelha é outro exemplo de uma importante estrutura acessória de um sistema sensorial, e ela varia em forma e localização de espécie para espécie, dependendo das necessidades do animal para a sobrevivência. O meato acústico externo (canal auditivo) é fechado em sua extremidade interna por uma camada membranosa fina de tecido, chamada de **membrana timpânica**, ou *tímpano*.

A membrana timpânica separa a orelha externa da *orelha média*, uma cavidade preenchida com ar que se conecta com a faringe através da **tuba auditiva** (**tuba de Eustáquio**). A tuba auditiva normalmente está colapsada, isolando a orelha média, mas se abre temporariamente durante a mastigação, o bocejo e a deglutição, a fim de permitir que a pressão da orelha média se equilibre com a pressão atmosférica. Os resfriados ou outras infecções que causam inchaço (edema) podem bloquear a tuba auditiva e resultar no acúmulo de líquido na orelha média. Se bactérias ficarem retidas no líquido da orelha média, ocorrerá uma infecção, conhecida como *otite média*.

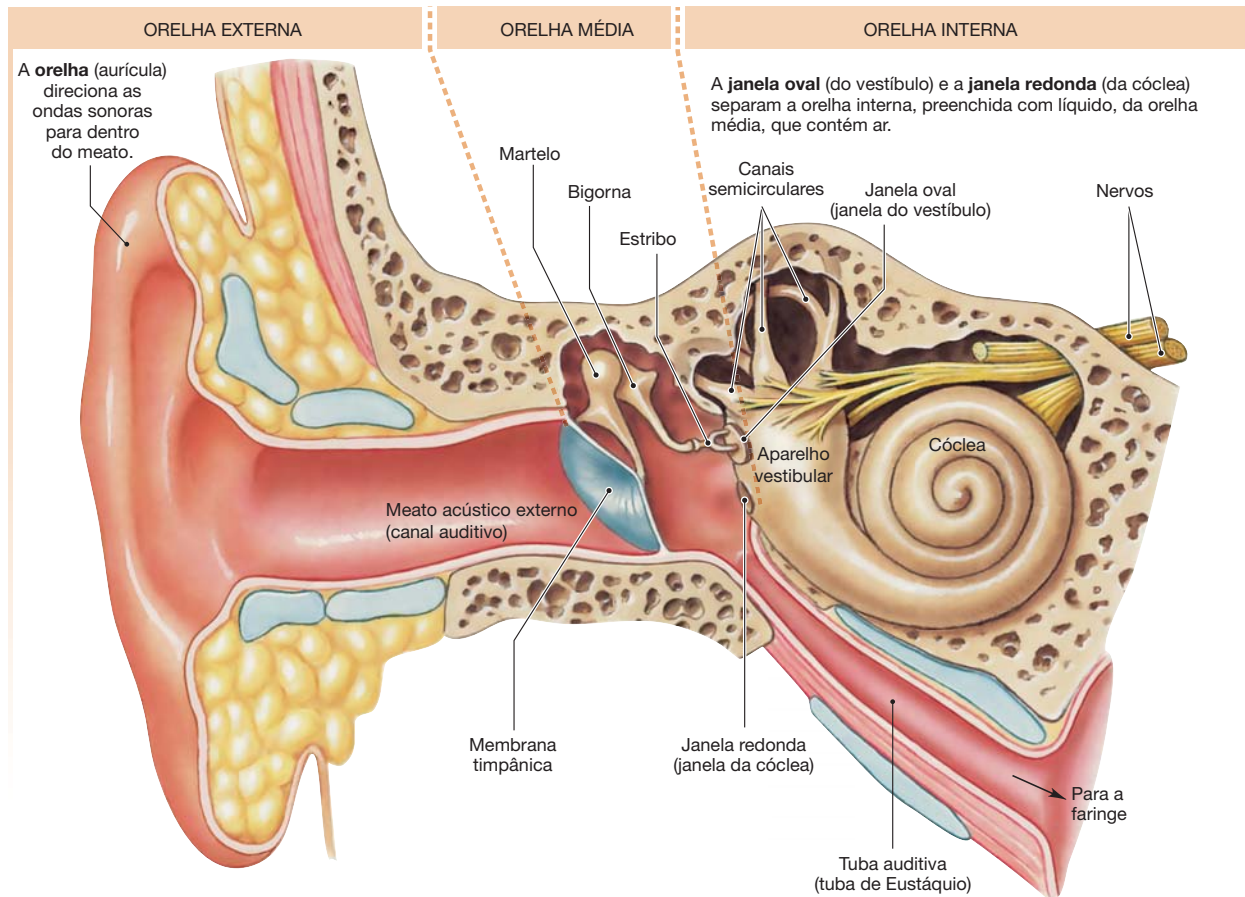
Três pequenos ossos da orelha média conduzem o som do meio externo para a orelha interna: **martelo**, **bigorna** e **estribo**. Os três ossos estão conectados um ao outro por estruturas semelhantes a dobradiças. Uma das extremidades do martelo está fixada à membrana timpânica, e a base do estribo se prende a uma fina membrana, que separa a orelha média da orelha interna.

A orelha interna possui duas estruturas sensoriais principais. O *aparelho vestibular*, com seus *canais semicirculares*, é o transdutor sensorial para o nosso sentido do equilíbrio, que será descrito na próxima seção. A **cóclea** da orelha interna possui os receptores sensoriais da audição. Em uma vista externa, a cóclea é um tubo membranoso que se enrola como uma concha de caracol dentro da cavidade óssea. Dois discos membranosos, a janela do **vestíbulo** ou **janela oval** (à qual o estribo se fixa) e a janela da **cóclea** ou **janela redonda**, separam o líquido que preenche a cóclea do ar que preenche a orelha média. Os ramos do nervo craniano VIII, o *nerve vestibulococlear*, vão da orelha interna até o encéfalo.

A audição é a nossa percepção do som

A **audição** é a nossa percepção da energia das *ondas sonoras*, que são ondas de pressão com picos de ar comprimido alternados com

A orelha



vales, onde as moléculas do ar estão mais afastadas (FIG. 10.16a). A questão clássica sobre a audição é “Se uma árvore cai na floresta sem ninguém para ouvir, ela emite som?” A resposta fisiológica é não, pois som, assim como dor, é uma percepção que resulta do processamento do cérebro de uma informação sensorial. A queda da árvore emite ondas sonoras, mas não existe som a menos que alguém ou alguma coisa esteja presente para processar e perceber a energia da onda como um som.

O **som** é a interpretação do cérebro da frequência, amplitude e duração das ondas sonoras que chegam até as nossas orelhas. Nosso cérebro traduz a **frequência** das ondas sonoras (o número de picos das ondas que passam em um determinado ponto a cada segundo) no **tom** de um som. As ondas de baixa frequência são percebidas como sons baixos ou graves, como o estrondo de um trovão distante. As ondas de alta frequência criam sons altos ou agudos, como o som de uma unha arranhando um quadro negro.

A frequência da onda sonora (Fig. 10.16b) é medida em ondas por segundo, ou **hertz (Hz)**. A orelha humana pode ouvir sons em uma média de frequência de 20 a 20.000 Hz, sendo a audição mais acurada entre 1.000 a 3.000 Hz. Nossa audição não é tão acurada como aquela de muitos outros animais, assim como nosso sentido da olfação não é tão apurado. Os morcegos ouvem ondas sonoras de frequência ultra-alta (na faixa de quilohertz),

que atingem objetos no escuro e voltam na forma de eco. Os elefantes e algumas aves podem escutar sons na faixa do infrassom (frequência muito baixa).

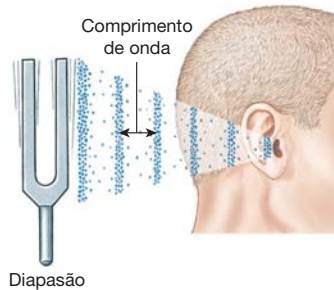
A **altura do som** é a nossa interpretação da intensidade do som e é influenciada pela sensibilidade auditiva de cada pessoa. A intensidade de uma onda sonora é uma função da altura da onda, ou **amplitude** (Fig. 10.16b). A intensidade é mensurada em uma escala logarítmica, em unidades conhecidas como **decibéis (dB)**. Cada 10 dB de aumento representa um acréscimo de 10 vezes na intensidade do som.

Uma conversação normal está geralmente em um nível sonoro de cerca de 60 dB. Os sons de 80 dB ou mais podem causar danos nos receptores sensoriais da orelha, resultando em perda auditiva. Um típico concerto de rock *heavy metal* tem um nível de ruído de cerca de 120 dB, uma intensidade que coloca os ouvintes em perigo imediato de dano à sua audição. A extensão do dano depende da duração e da frequência do som, bem como da sua intensidade.

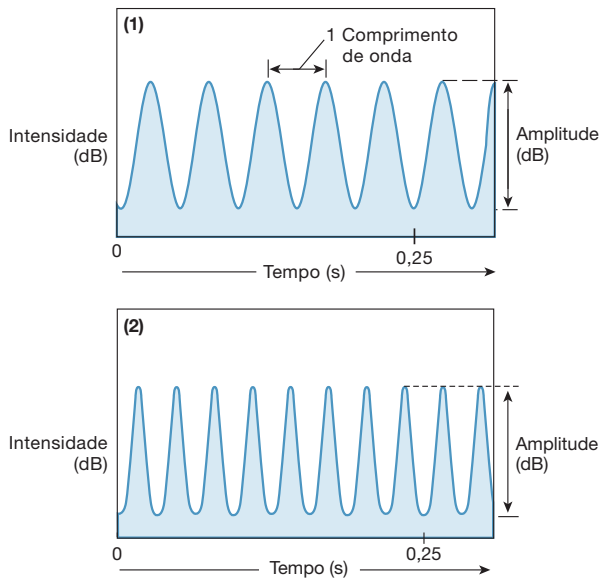
REVISANDO CONCEITOS

16. O que é quilohertz?

(a) As ondas sonoras alternam picos de ar comprimido e vales onde o ar é menos comprimido.



(b) As ondas sonoras diferenciam-se por sua frequência, medida em hertz (Hz), e sua amplitude, medida em decibéis (dB).



QUESTÕES DA FIGURA

1. Quais são as frequências das ondas sonoras nos gráficos (1) e (2) em Hz (ondas/segundo)?
2. Qual conjunto de ondas sonoras poderia ser interpretado como tendo tom mais baixo?

FIGURA 10.16 Ondas sonoras.

A transdução do som é um processo com várias etapas

A audição é um sentido complexo que envolve várias transduções. A energia das ondas sonoras no ar se torna vibrações mecânicas e, depois, ondas no líquido da cóclea. As ondas do líquido abrem canais iônicos nas *células pilosas (ciliadas)**, os receptores da audição. O fluxo de íons para dentro das células gera um si-

*N. de T. Os histologistas preferem chamar as células ciliadas de células pilosas, uma vez que seus estereócílios não apresentam características de cílios verdadeiros, e são, na verdade, microvilosidades especiais.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

Anant relata para o otorrinolaringologista que nunca sabe quando ocorrerão suas crises de vertigem, e que elas duram de dez minutos a uma hora. Elas frequentemente causam vômitos. Ele também relata que tem um zumbido persistente em uma orelha e que não consegue escutar tons baixos tão bem quanto antes de as crises terem começado. O zumbido (tinido) frequentemente fica pior durante as crises de vertigem.

P2: O zumbido subjetivo ocorre quando alguma anormalidade acontece ao longo da via anatômica da audição, fazendo o cérebro perceber um som que não existe fora do sistema auditivo. Iniciando pelo canal auditivo (meato acústico externo), dê o nome de todas as estruturas auditivas nas quais podem surgir problemas.

310 314 331 339 343 348 353

nal elétrico que libera um neurotransmissor (sinal químico), que, por sua vez, dispara potenciais de ação nos neurônios auditivos primários.

Esses passos da transdução são mostrados na **FIGURA 10.17**. As ondas sonoras que chegam à orelha externa são direcionadas para dentro do meato acústico externo e atingem a membrana timpânica, onde provocam vibrações na membrana (primeira transdução). As vibrações da membrana timpânica são transferidas ao martelo, à bigorna e ao estribo, nesta ordem. A disposição dos três ossos da orelha média conectados cria uma “alavanca” que multiplica a força da vibração (*amplificação*), de modo que muito pouca energia sonora é perdida devido ao atrito. Se um som é muito alto, podendo causar danos à orelha interna, os pequenos músculos da orelha média puxam os ossos para reduzir seus movimentos, diminuindo, assim, a transmissão sonora em algum grau.

Quando o estribo vibra, ele empurra e puxa a fina membrana da janela oval à qual está conectado. As vibrações da janela oval geram ondas nos canais cheios de líquido da cóclea (segunda transdução). À medida que as ondas se movem pela cóclea, elas empurram as membranas flexíveis do *ducto coclear*, curvando as **células ciliadas** sensoriais, que estão dentro do ducto. A energia da onda se dissipa de volta para o ar da orelha média na janela redonda.

O movimento do ducto coclear abre ou fecha canais iônicos na membrana das células ciliadas, gerando sinais elétricos (terceira transdução). Esses sinais elétricos alteram a liberação do neurotransmissor (quarta transdução). A ligação do neurotransmissor aos neurônios sensoriais auditivos inicia potenciais de ação (quinta transdução), que transmitem a informação codificada sobre o som pelo *ramo coclear do nervo vestibulococlear* (nervo craniano VIII) até o encéfalo.

A cóclea é preenchida por líquido

Como já mencionado, a transdução da energia sonora em potenciais de ação ocorre na cóclea da orelha interna. Desenhada, a cóclea pode ser vista como três canais paralelos cheios de líquido: (1) a rampa do **vestíbulo**, ou *escala vestibular*; (2) o **ducto cocle-**

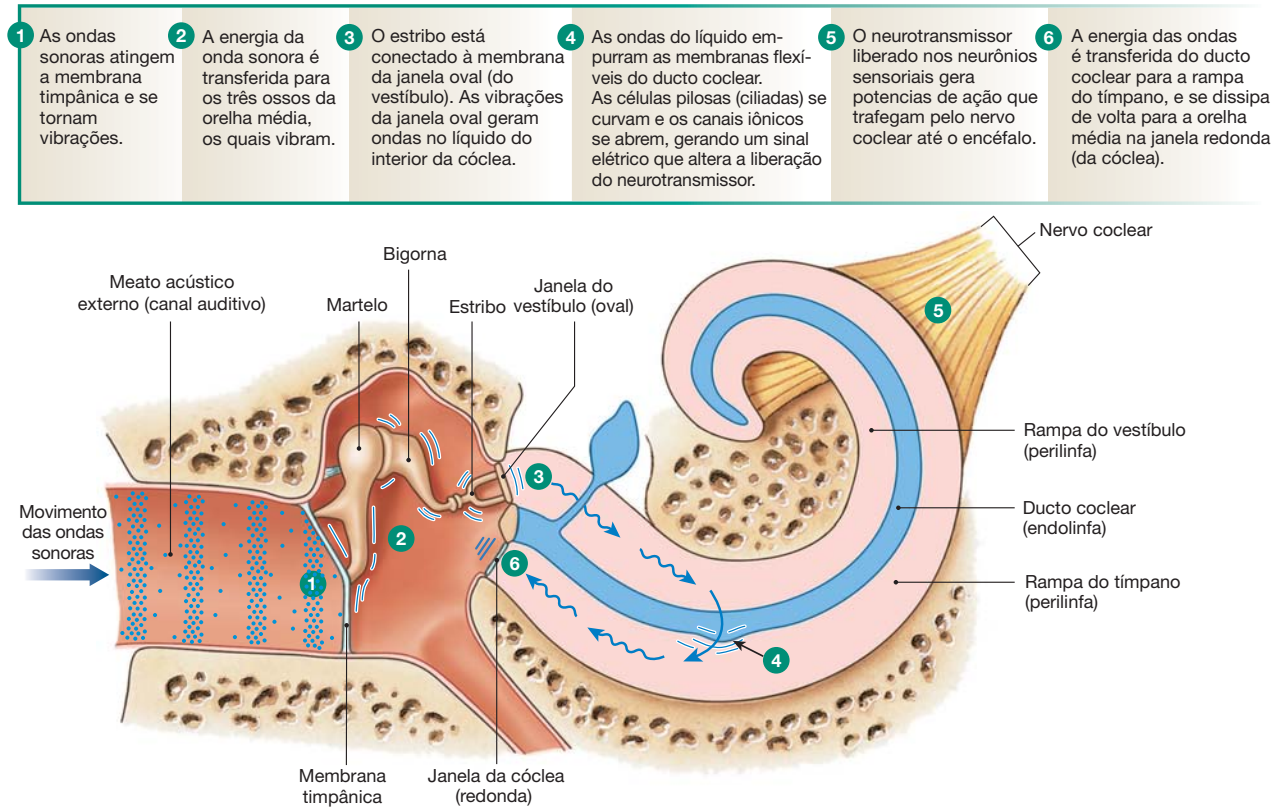


FIGURA 10.17 A transmissão sonora na orelha.

ar central, ou *escala média*; e (3) a **rampa do tímpano**, ou *escala timpânica* (FIG. 10.18). As rampas do vestibulo e do tímpano são contínuas uma à outra e se conectam na extremidade da cóclea por uma pequena abertura, chamada de **helicotrema**. O ducto coclear é um tubo com extremidade cega, mas que se conecta ao vestibulo através de uma pequena abertura.

O líquido presente nas rampas do vestibulo e do tímpano tem composição iônica similar à do plasma, sendo conhecido como **perilinf**. O ducto coclear é preenchido com **endolinf**, secretada pelas células epiteliais do ducto. A endolinf é incomum por sua composição ser mais parecida à do líquido intracelular do que à do extracelular, possuindo alta concentração de K^+ e baixa concentração de Na^+ .

O ducto coclear possui o **órgão espiral** (**órgão de Corti**), que contém as células receptoras pilosas (ciliadas) e células de sustentação. O órgão espiral (de Corti) se situa sobre a **membrana basilar** e está parcialmente coberto pela **membrana tectória**, ambas tecidos flexíveis que se movem em resposta às ondas que percorrem a rampa do vestibulo (Fig. 10.18). À medida que as ondas percorrem a cóclea, elas movimentam as membranas basilar e tectória, gerando oscilações para cima e para baixo, que curvam as células pilosas (ciliadas).

As células pilosas, assim como as células receptoras gustatórias, são receptores não neurais. A superfície apical de cada célula ciliada é modificada, formando de 50 a 100 cílios rígidos, chamados de **estereocílios**, os quais estão dispostos em tamanhos crescentes (FIG. 10.19a). Os estereocílios das células pilosas (ciliadas) estão inseridos na membrana tectória acima deles. Se a

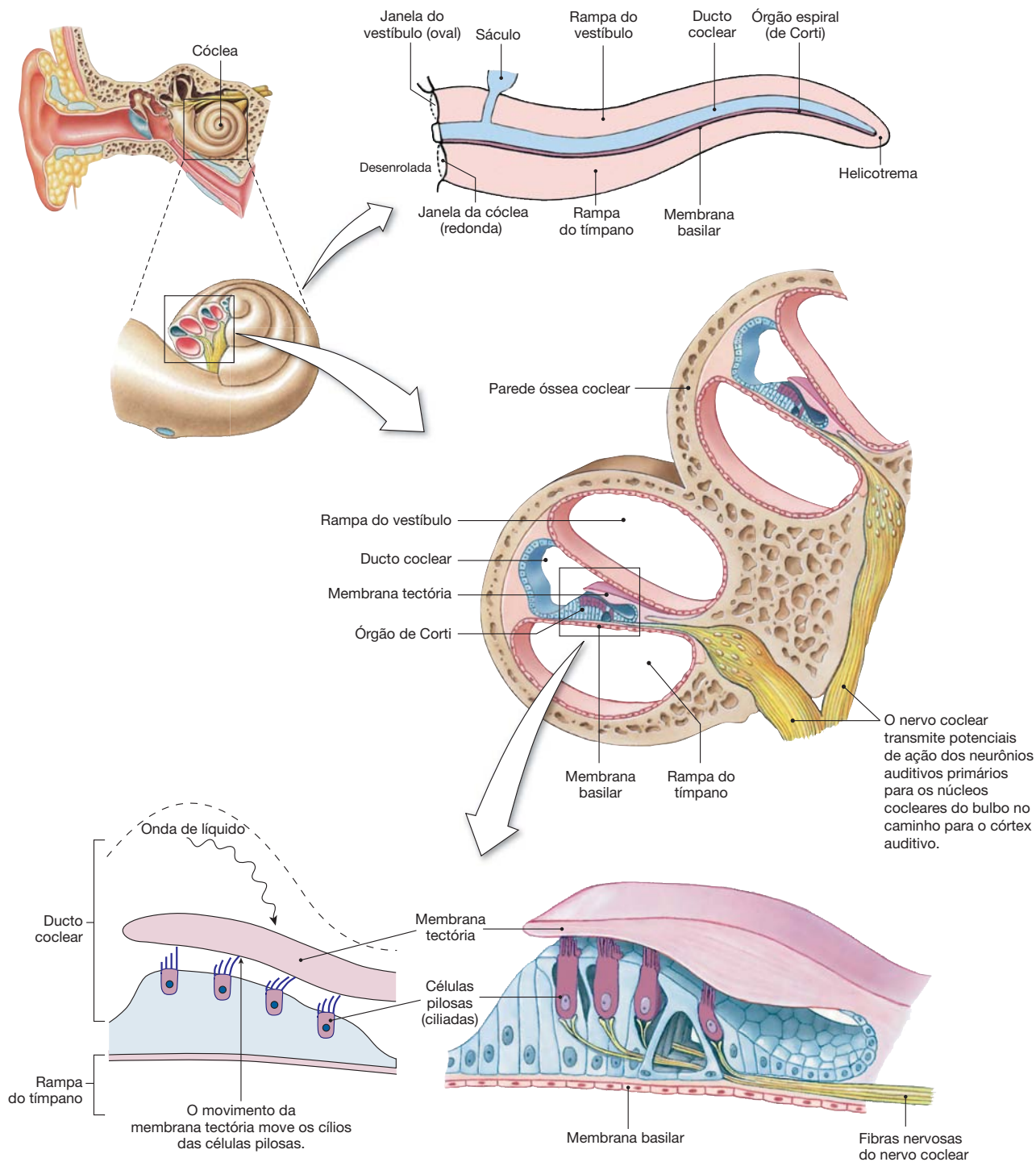
membrana tectória se movimenta, os cílios abaixo dela também se movem.

Quando as células pilosas se movem em resposta às ondas sonoras, seus estereocílios se curvam, primeiro em uma direção, depois na outra. Os estereocílios estão ligados uns aos outros por pontes proteicas, chamadas de *filamentos de ligação*. Os filamentos de ligação atuam como pequenas molas conectadas a comportas (portões) que abrem e fecham canais iônicos na membrana dos estereocílios. Quando as células pilosas e seus estereocílios estão na posição de repouso, cerca de 10% dos canais iônicos estão abertos, e existe uma baixa liberação tônica do neurotransmissor no neurônio sensorial primário.

Quando as ondas provocam uma deflexão na membrana tectória, de modo que os cílios se curvam em direção aos membros mais altos do feixe, os filamentos de ligação abrem um número maior de canais iônicos, e entram cátions (K^+ e Ca^{2+}) na célula, que, então, despolariza (Fig. 10.19b). Os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem se abrem, a liberação de neurotransmissor aumenta, e os neurônios sensoriais aumentam sua frequência de disparo. Quando a membrana tectória empurra os estereocílios para longe dos membros mais altos, a tensão nas molas elásticas relaxa, e todos os canais iônicos se fecham. O influxo de cátions diminui, a membrana hiperpolariza, e menos neurotransmissor é liberado, reduzindo os potenciais de ação no neurônio sensorial (Fig. 10.19c).

O padrão de vibração das ondas que chegam à orelha interna é, então, convertido em um padrão de potenciais de ação que vão para o SNC.

A cóclea



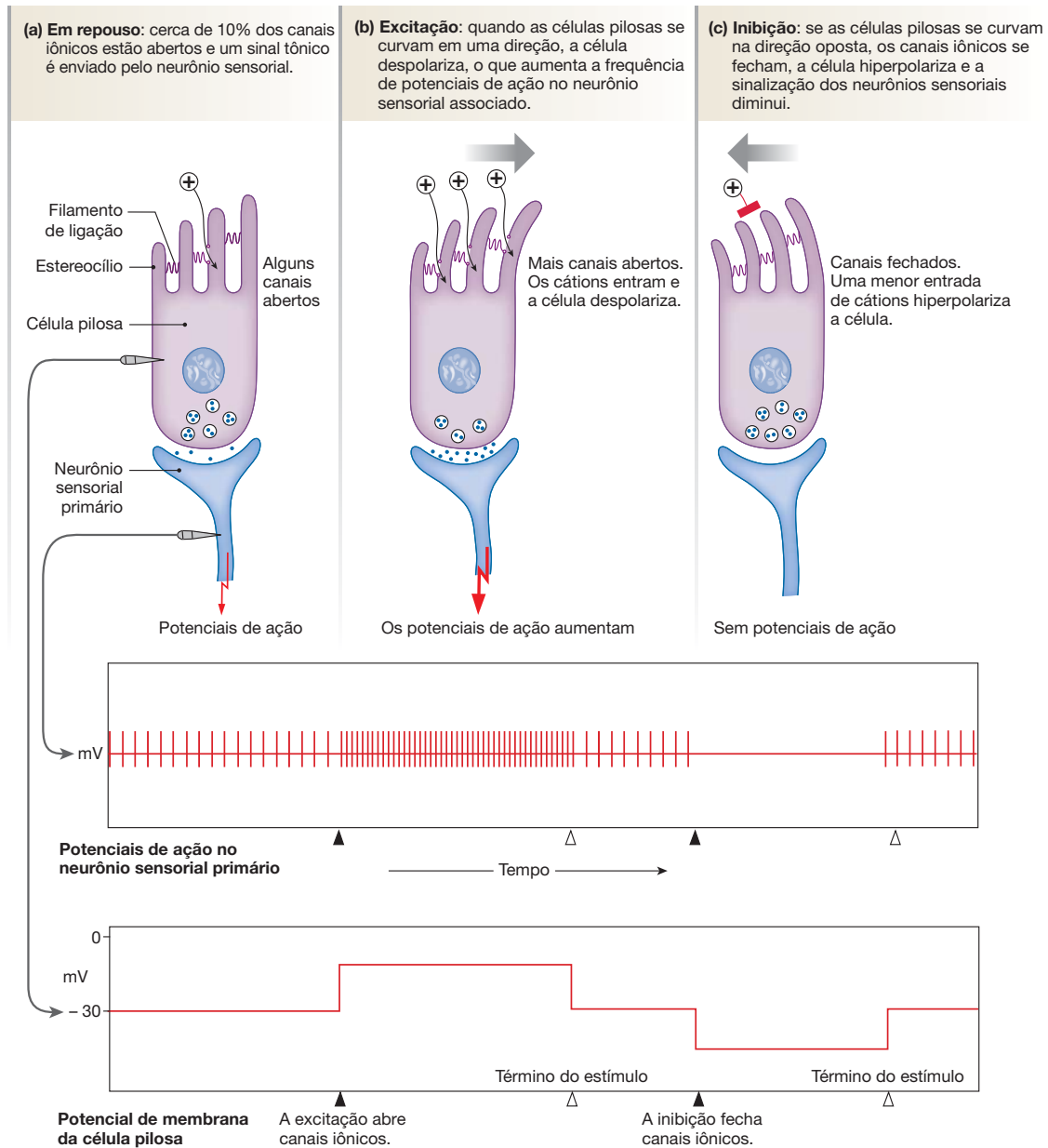


FIGURA 10.19 Transdução de sinal nas células pilosas. Os estereocílios das células pilosas possuem “molas de comportas”, as quais fecham canais iônicos. Suas aberturas são controladas pelos filamentos de ligação apicais, que formam pontes proteicas que ligam cílios adjacentes.

Uma vez que as vibrações da membrana tectória refletem a frequência da onda sonora aferente, as células pilosas e os neurônios sensoriais devem ser capazes de responder a sons com cerca de 20 mil ondas por segundo, a mais alta frequência audível pelo ser humano.

REVISANDO CONCEITOS

17. Em geral, quando canais catiônicos se abrem, Na^+ ou Ca^{2+} entram na célula. Por que é o K^+ , e não o Na^+ , que entra na célula pilosa quando os canais catiônicos se abrem?

Os sons são processados primeiro na cóclea

O sistema auditivo processa as ondas sonoras, de modo que elas possam ser discriminadas quanto à localização, tom e altura (amplitude). A localização do som é um processo complexo que requer entrada sensorial de ambas as orelhas associada a uma computação sofisticada feita pelo encéfalo (ver Fig. 10.4). Todavia, o processamento inicial do tom e da amplitude ocorre na cóclea de cada orelha.

A codificação para o tom do som é primariamente uma função da membrana basilar. Próximo de onde se fixa, entre a janela oval e a janela redonda, essa membrana é rígida e estreita, mas se torna alargada e flexível à medida que se aproxima de sua extremidade distal (FIG. 10.20a).

Ondas de alta frequência, quando entram na rampa vestibular, criam um deslocamento máximo da porção da membra-

na basilar próxima à janela oval e, consequentemente, não são transmitidas muito longe ao longo da cóclea. As ondas de baixa frequência percorrem toda a membrana basilar e geram seu deslocamento máximo próximo à extremidade distal flexível.

Esta resposta à frequência transforma o aspecto temporal da frequência (número de ondas sonoras por segundo) em uma codificação espacial para o tom, indicada pela sua localização ao longo da membrana basilar (Fig. 10.20b). Uma boa analogia é o teclado de um piano, onde a localização de uma tecla indica seu tom. A codificação espacial da membrana basilar é preservada no córtex auditivo quando os neurônios se projetam das células pilosas às regiões cerebrais correspondentes. A amplitude do som, ou intensidade, é codificada pela orelha da mesma maneira que a intensidade do sinal é codificada pelos receptores somáticos. Quanto mais intenso o som, mais frequente o disparo de potenciais de ação no neurônio sensorial.

As vias auditivas projetam-se para o córtex auditivo

Após a cóclea transformar as ondas sonoras em sinais elétricos, os neurônios sensoriais transferem essa informação para o encéfalo. O nervo coclear (auditivo) é um ramo do nervo craniano VIII, o *nervo vestibulococlear* (p. 288). Os neurônios auditivos primários projetam-se da cóclea para os *núcleos cocleares* do bulbo (FIG. 10.21). Alguns desses neurônios conduzem informações que são processadas na temporização do som, e outros conduzem informações que são processadas como qualidade do som.

Do bulbo, os neurônios sensoriais secundários projetam-se para dois núcleos superiores, um *ipsilateral* (no mesmo lado do corpo) e outro *contralateral* (no lado oposto). A divisão dos sinais gerados pelo som em dois tratos ascendentes significa que cada lado do cérebro recebe informação de ambas as orelhas. Esses tratos ascendentes fazem sinapses em núcleos no mesencéfalo e no tálamo, antes de se projetarem para o córtex auditivo (ver Fig. 10.3). Vias colaterais enviam informações à formação reticular e ao cerebelo.

A localização da origem de um som é uma tarefa integrada, a qual requer a entrada simultânea dos sinais de ambas as orelhas. A não ser que o som esteja vindo diretamente da frente da pessoa, ele não chegará ao mesmo tempo nas duas orelhas (ver Fig. 10.4). O encéfalo registra a diferença no tempo de chegada do som às orelhas e usa uma computação complexa para criar uma representação tridimensional da origem do som.

A perda auditiva pode resultar de lesões mecânicas ou neurais

Existem três formas de perda auditiva: a condutiva, a central e a sensorio-neural. Na *perda auditiva condutiva*, o som não pode ser transmitido a partir da orelha externa ou da orelha média. As causas da perda auditiva condutiva variam desde uma obstrução do canal auditivo com cera (*cerume*), ou líquido na orelha média devido a uma infecção, a doenças ou traumas que impedem a vibração do martelo, da bigorna ou do estribo. A correção da perda auditiva condutiva inclui técnicas microcirúrgicas, nas quais os ossos da orelha média podem ser reconstruídos.

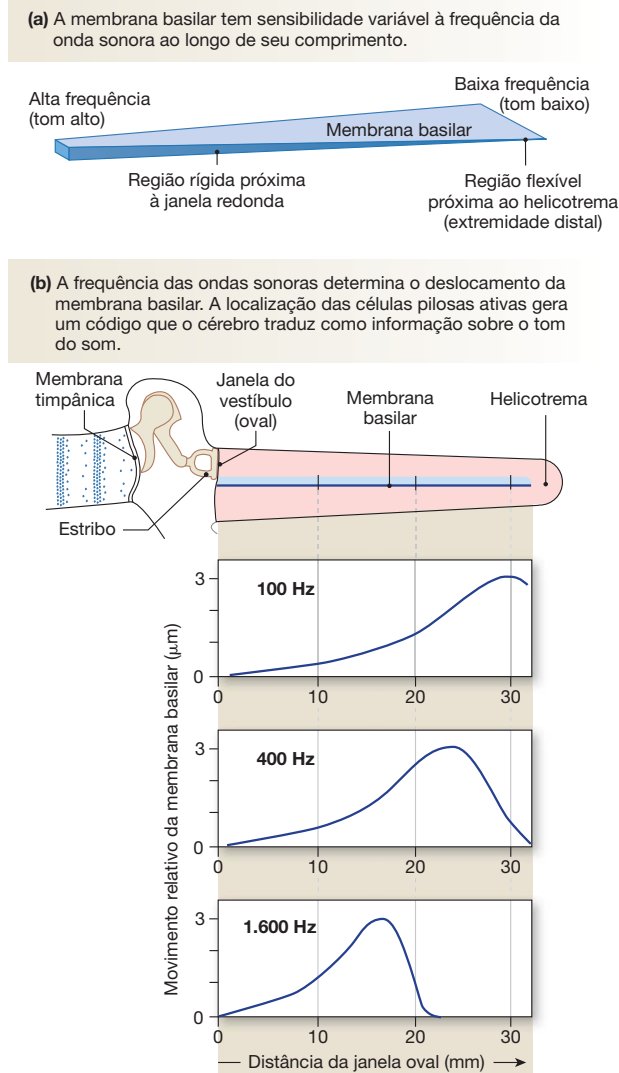


FIGURA 10.20 Codificação sensorial do tom. A codificação do tom é uma função da membrana basilar.

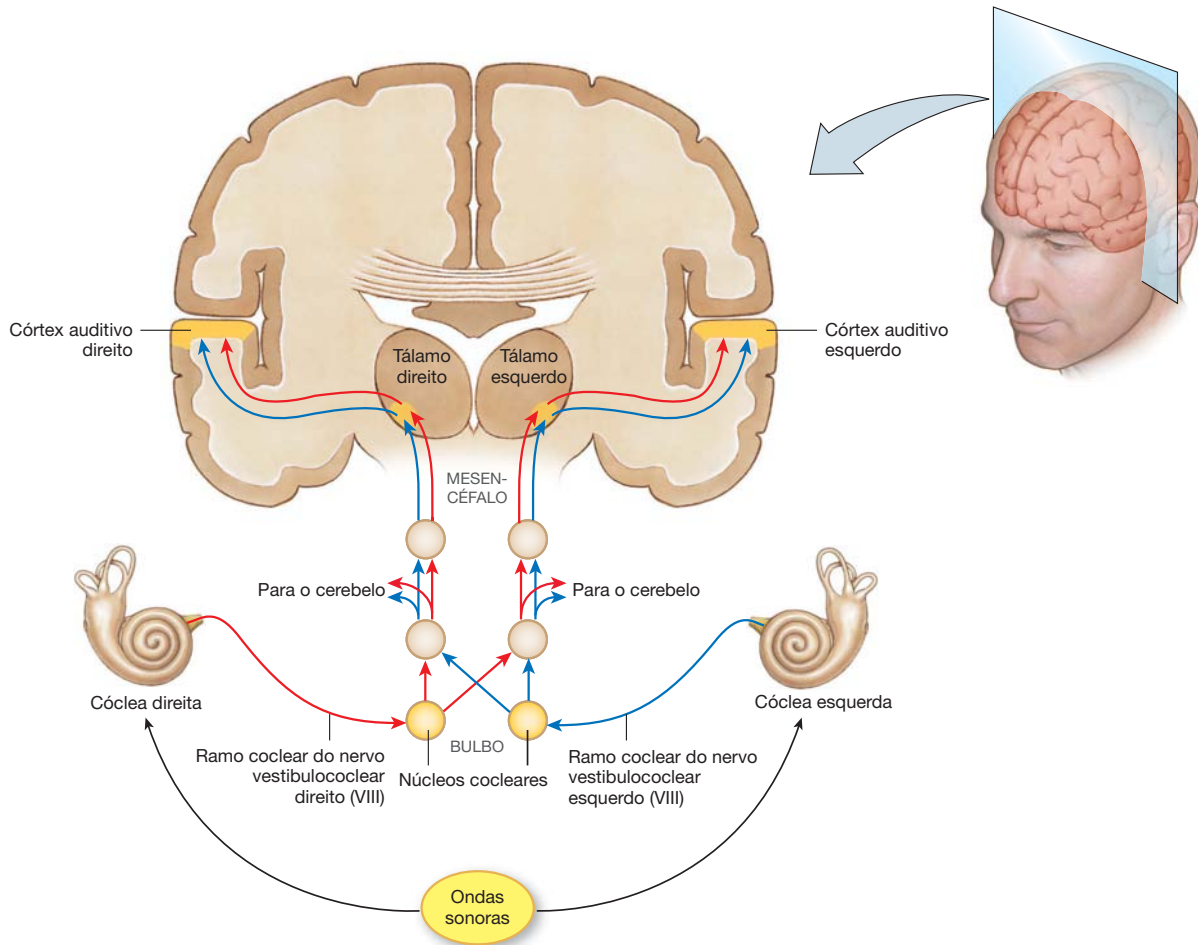


FIGURA 10.21 As vias auditivas. O som é processado, de modo que a informação de cada orelha vá para ambos os lados do cérebro.

A *perda auditiva central* resulta de dano nas vias neurais entre a orelha e o córtex cerebral ou de danos no próprio córtex, como poderia ocorrer em um acidente vascular encefálico. Essa forma de perda auditiva é relativamente incomum.

A *perda auditiva sensorio-neural* origina-se de lesões em estruturas da orelha interna, incluindo morte de células pilosas, como resultado de exposição a sons altos. Atualmente, a perda de células pilosas é irreversível em mamíferos. As aves e os vertebrados inferiores, entretanto, são capazes de gerar células pilosas para substituir aquelas que morreram. Essa descoberta tem direcionado os pesquisadores a explorarem estratégias que reproduzam esse processo em mamíferos, incluindo o transplante de células-tronco neurais e a terapia gênica, a fim de induzir células não sensoriais a se diferenciarem em células pilosas.

Um tratamento que substituísse células pilosas seria um avanço importante. A incidência de perda auditiva em pessoas jovens está aumentando, devido à exposição prolongada a certos estilos musicais, como o rock, e a ruídos ambientais. Noventa por cento da perda auditiva em idosos, denominada *presbiacusia*, é sensorio-neural. Atualmente, o tratamento primário para a perda de audição sensorio-neural é o uso de aparelhos de audição.

Contudo, resultados incríveis têm sido obtidos com o implante coclear acoplado a computadores minúsculos (ver quadro Biotecnologia).

A audição provavelmente é o nosso sentido social mais importante. As taxas de suicídio são mais altas em pessoas surdas do que naquelas que perderam a visão. Mais do que qualquer outro sentido, a audição nos conecta com outras pessoas e com o mundo ao nosso redor.

REVISANDO CONCEITOS

18. Trace um mapa ou desenhe o caminho seguido por uma onda sonora ao entrar na orelha, iniciando no ar na orelha externa e terminando no córtex auditivo.
19. Por que a informação somatossensorial é projetada apenas para um hemisfério do cérebro e a informação auditiva é projetada para ambos os hemisférios? (Dica: ver Figs. 10.4 e 10.8.)
20. Um implante coclear ajudaria uma pessoa com surdez neural? E uma com perda auditiva condutiva?

BIOTECNOLOGIA

**Orelhas artificiais (implantes cocleares)**

Uma técnica utilizada para o tratamento da perda da audição sensorio-neural é o implante coclear. Os implantes cocleares mais modernos possuem vários componentes. Externamente, eles são compostos de um microfone, um minúsculo processador de fala computadorizado e um transmissor encaixado atrás da orelha como um aparelho auditivo convencional. O processador de fala é um transdutor que converte o som em impulsos elétricos. O transmissor converte os impulsos elétricos do processador em ondas de rádio, e envia esses sinais para um receptor e para 8 a 24 eletrodos, os quais são colocados cirurgicamente sob a pele. Os eletrodos enviam sinais elétricos diretamente para a cóclea ou para o nervo auditivo, evitando as áreas lesionadas. Após a cirurgia, os pacientes passam por um treinamento para aprenderem a compreender os sons que escutam. Os implantes cocleares têm tido notável sucesso para muitas pessoas com perda auditiva grave, permitindo que elas escutem sons altos e modulem sua própria voz. Nos casos mais bem-sucedidos, os pacientes podem até falar ao telefone. Para aprender mais sobre os implantes cocleares, visite o *website* do National Institute for Deafness and Other Communication Disorders (www.nidcd.nih.gov/health/hearing).

A ORELHA: EQUILÍBRIO

O **equilíbrio** refere-se a um estado de estabilidade, quer a palavra seja utilizada para descrever as concentrações iônicas dos líquidos corporais, quer a posição do nosso corpo no espaço. O sentido especial do equilíbrio tem dois componentes: um componente dinâmico, que nos fornece informações sobre nosso movimento no espaço, e um componente estático, que nos diz se a nossa cabeça está na posição vertical normal. A informação sensorial proveniente da orelha interna e dos proprioceptores presentes nas articulações e nos músculos comunica ao nosso encéfalo a localização das diferentes partes do nosso corpo, umas em relação às outras, e em relação ao meio externo. A informação visual também tem um papel importante no equilíbrio, como pode ser observado em uma sala de cinema de 360°, em que a cena se inclina repentinamente para um lado e o público se inclina com ela.

A nossa sensação de equilíbrio é mediada por células pilosas, as quais revestem o aparelho vestibular cheio de líquido da orelha interna. Estes receptores não neurais respondem a mudanças na aceleração rotacional, vertical e horizontal, e no posicionamento. A função das células pilosas é similar à das células da cóclea, mas a gravidade e a aceleração, em vez de as ondas sonoras, é que fornecem a força que move os estereocílios. As células pilosas vestibulares possuem um único cílio longo, chamado de **cinocílio**, localizado em um lado do feixe ciliar. O cinocílio estabelece um ponto de referência para a direção da curvatura.

Quando os cílios se curvam, os filamentos de ligação entre eles abrem e fecham canais iônicos. O movimento em uma direção provoca a despolarização das células pilosas; com o movimento na direção oposta, elas hiperpolarizam. Isso é similar ao que ocorre nas células pilosas cocleares (ver Fig. 10.19).

O aparelho vestibular fornece informações sobre movimento e posição

O **aparelho vestibular**, também chamado de *labirinto membranoso*, é uma série intrincada de câmaras interconectadas cheias de líquido. (Na mitologia grega, o labirinto era uma construção com um emaranhado de caminhos entrecruzados que abrigava um monstro, chamado de Minotauro.) Em seres humanos, o aparelho vestibular é composto de dois **órgãos otolíticos** semelhantes a sacos – o **sáculo** e o **utrículo** – juntamente com três **canais semicirculares**, os quais se conectam ao utrículo em suas bases (**FIG. 10.22a**). Os órgãos otolíticos nos informam a *aceleração linear* e a posição da cabeça. Os três canais semicirculares detectam a *aceleração rotacional* em várias direções.

O aparelho vestibular, assim como o ducto coclear, é preenchido com endolinfa com alta concentração de K^+ e baixa de Na^+ , secretada pelas células epiteliais. Do mesmo modo que o líquido cerebrospinal, a endolinfa é secretada continuamente e drenada da orelha interna para o seio venoso da dura-máter do encéfalo.

Se a produção de endolinfa exceder a taxa de drenagem, o acúmulo de líquido na orelha interna pode aumentar a pressão de líquido dentro do aparelho vestibular. Acredita-se que o acúmulo excessivo de endolinfa contribui para a *doença de Ménière*, uma condição marcada por episódios de vertigem e náuseas. Se o órgão espiral (de Corti) no ducto coclear é danificado pela pressão de líquido dentro do aparelho vestibular, isso pode resultar em perda auditiva.

Os canais semicirculares detectam a aceleração rotacional

Os três canais semicirculares do aparelho vestibular detectam a aceleração rotacional. Eles estão orientados em ângulos retos um ao outro, como três planos que se juntam para formar o canto de uma caixa (**Fig. 10.22a**). O canal horizontal (ou lateral) detecta rotações que associamos com o giro, como um rodopio de um patinador no gelo ou o balançar de sua cabeça à direita e à esquerda para dizer “não”. O canal posterior detecta a rotação esquerda-direita, como a rotação que você realiza quando inclina sua cabeça em direção ao seu ombro ou realiza uma pirueta. O canal anterior detecta a rotação para a frente e para trás, como quando você balança sua cabeça para a frente e para trás ou dá uma cambalhota.

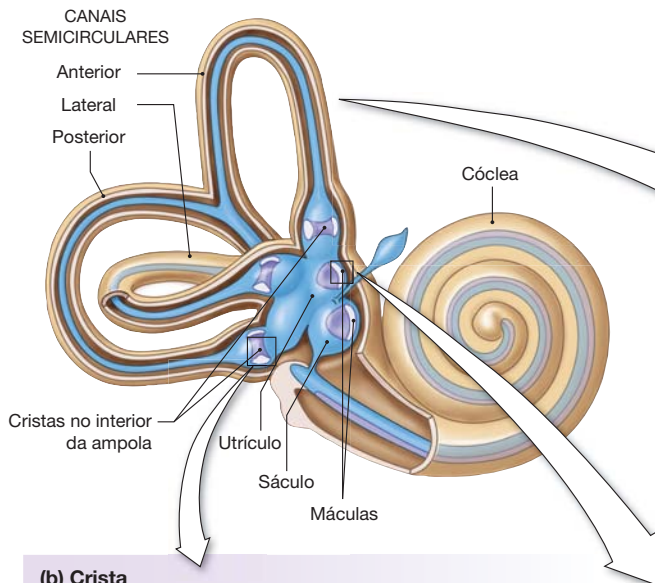
Em uma das extremidades de cada canal há uma câmara alargada, a **ampola**, a qual contém uma estrutura sensorial, chamada de **crista**. A crista é constituída de células pilosas e uma massa gelatinosa, a **cúpula**, que se estende da base ao teto da ampola, fechando-a (**Fig. 10.22b**). Os cílios das células pilosas são embebidos pela cúpula.

Como a rotação é detectada? Quando sua cabeça gira, o crânio ósseo e as paredes membranosas do labirinto se movem, porém, o líquido dentro do labirinto não consegue acompanhar, devido à sua *inércia* (a tendência de um corpo em repouso a permanecer em repouso). Nas ampolas, a endolinfa inclina a cúpula e suas células pilosas na direção *oposta* àquela para a qual a cabeça está girando.

Fazendo uma analogia, pense em passar um pincel (cúpula ligada à parede de um canal semicircular) com tinta molhada

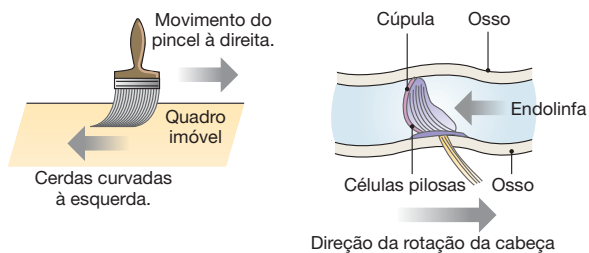
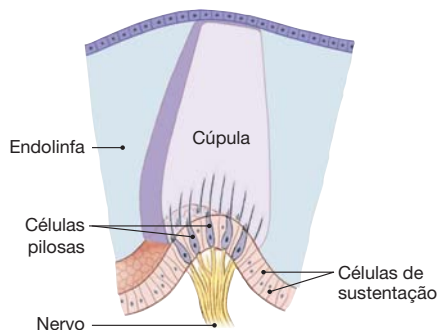
Equilíbrio

O aparelho vestibular da orelha interna responde às mudanças na posição do corpo no espaço. As cristas são receptores sensoriais para a aceleração rotacional. As máculas são receptores sensoriais para a aceleração linear e a posição da cabeça.



(b) Crista

O movimento da endolinfa empurra a cúpula gelatinosa e ativa as células pilosas.



Quando a cabeça gira à direita, a endolinfa empurra a cúpula para a esquerda.

(a) Canais semicirculares

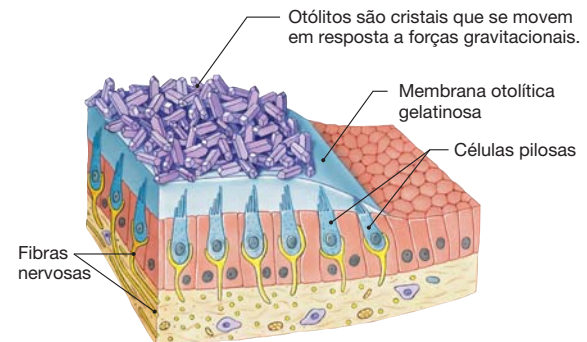
O canal posterior do aparelho vestibular detecta a inclinação da cabeça em direção ao ombro direito ou esquerdo.

O canal anterior detecta a rotação da cabeça para a frente e para trás, como quando respondemos "sim".

Esquerda ↔ direita

O canal lateral (horizontal) detecta a rotação da cabeça à direita ou à esquerda, como quando balançamos a cabeça dizendo "não".

(c) Mácula



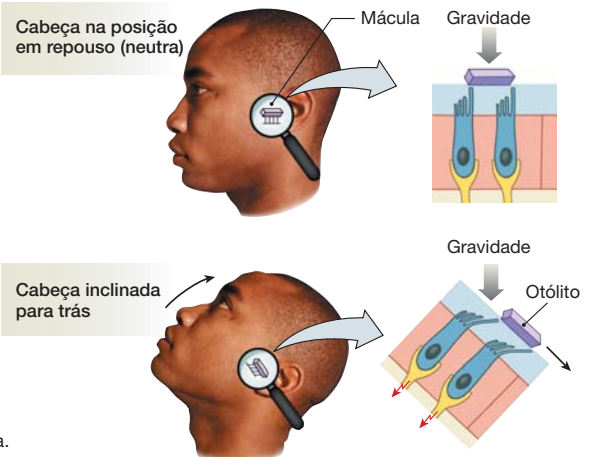
Cabeça na posição em repouso (neutra)

Gravidade

Cabeça inclinada para trás

Gravidade

Otólito



SOLUCIONANDO O PROBLEMA

Embora muitos distúrbios vestibulares possam causar os sintomas de Anant, dois dos mais comuns são: vertigem posicional e doença de Ménière. Na *vertigem posicional*, os cristais de cálcio que geralmente estão inseridos na membrana otolítica da mácula, deslocam-se e flutuam em direção aos canais semicirculares. Os principais sintomas da vertigem posicional são episódios breves de vertigem grave, causados por uma mudança de posição, como o movimento da cabeça para baixo, chamado de “cachorro olhando para baixo”, em uma aula de ioga. As pessoas com vertigem posicional frequentemente relatam que apresentam vertigem quando se deitam ou quando se viram na cama.

P3: Quando uma pessoa com vertigem posicional muda de posição, os cristais deslocados flutuam em direção aos canais semicirculares. Por que isso causa vertigem?

P4: Compare os sintomas da vertigem posicional com os da doença de Ménière. Com base nos sintomas de Anant, o que você pensa que ele tem?

310

314

331

339

343

348

353

(a endolinfa) em um quadro. Se você puxar o pincel para a direita, a tinta fará as cerdas do pincel serem inclinadas para a esquerda (Fig. 10.22b). Do mesmo modo, a inércia do líquido no canal semicircular puxa a cúpula e os cílios das células pilosas para a esquerda, quando a cabeça vira para a direita.

Se a rotação continua, o movimento da endolinfa finalmente é o mesmo da cabeça. Então, se a rotação da cabeça para abruptamente, o líquido não pode parar imediatamente. O líquido continua a girar na direção da rotação da cabeça, deixando a pessoa com uma sensação de estar girando. Se a sensação for suficientemente forte, a pessoa pode projetar o seu corpo na direção oposta à da rotação, em uma tentativa reflexa de compensar a aparente perda de equilíbrio.

Os órgãos otolíticos detectam a aceleração linear e a posição da cabeça

Os dois órgãos otolíticos, o utrículo (pequena bolsa) e o sáculo (pequeno saco), são organizados para detectar forças lineares. Suas estruturas sensoriais, chamadas de **máculas**, compreendem células pilosas, uma massa gelatinosa, conhecida como **membrana otolítica**, e partículas de proteínas e carbonato de cálcio, chamadas de **otólitos**.

Os cílios das células pilosas são inseridos na membrana otolítica, e os otólitos ligam-se à matriz de proteína na superfície da membrana (Fig. 10.22c). Se a gravidade ou a aceleração faz os otólitos deslizarem para a frente ou para trás, a membrana otolítica gelatinosa desliza com eles, curvando os cílios das células pilosas e produzindo um sinal. Por exemplo, as máculas estão horizontais quando a cabeça está em sua posição ereta normal. Se a cabeça se inclina para trás, a gravidade desloca os otólitos, e as células pilosas são ativadas.

A mácula do utrículo detecta a aceleração para a frente ou a desaceleração, bem como quando a cabeça se inclina. A mácula do sáculo está orientada verticalmente quando a cabeça está ereta, o que a torna sensível às forças verticais, como quando um elevador está descendo. O cérebro analisa o padrão das células pilosas despolarizadas e hiperpolarizadas para calcular a posição da cabeça e a direção do movimento.

As vias do equilíbrio projetam-se primariamente para o cerebelo

As células pilosas vestibulares, assim como as da cóclea, estão tonicamente ativas e liberam neurotransmissor nos neurônios sensoriais primários do **nervo vestibular** (um ramo do nervo craniano VIII, o nervo vestibulococlear). Esses neurônios sensoriais fazem sinapse nos **núcleos vestibulares** do bulbo ou vão, sem fazer sinapse, diretamente para o cerebelo, um importante local de processamento do equilíbrio (Fig. 10.23). Vias colaterais seguem do bulbo para o cerebelo ou ascendem através da formação reticular e do tálamo.

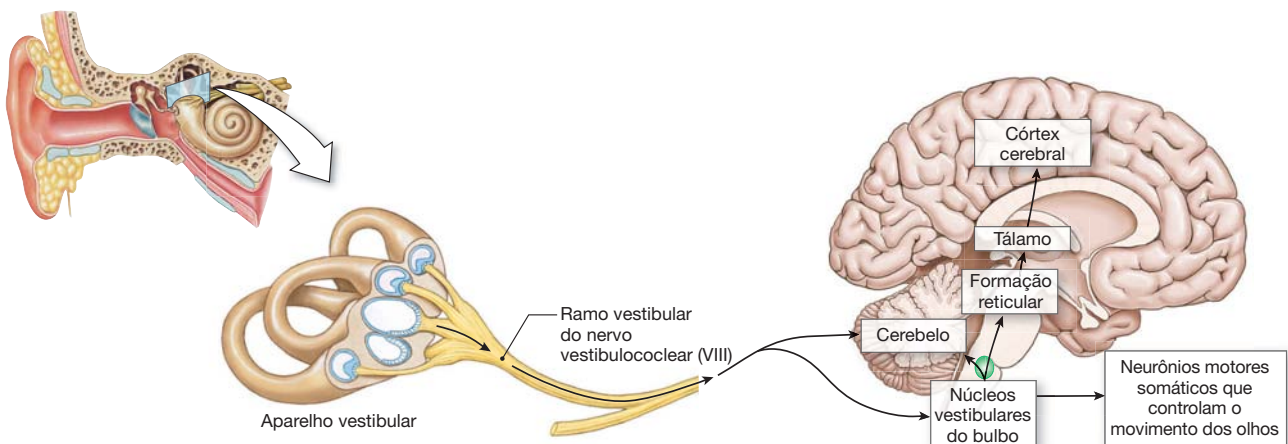


FIGURA 10.23 Vias do equilíbrio.

Existem algumas vias pouco definidas do bulbo para o córtex cerebral, entretanto a maior parte da integração do equilíbrio ocorre no cerebelo. Vias descendentes dos núcleos vestibulares seguem para neurônios motores envolvidos com a movimentação dos olhos. Essas vias ajudam a manter os olhos fixos em um objeto enquanto a cabeça gira.

REVISANDO CONCEITOS

21. Os estereocílios das células pilosas são banhados por endolinf, a qual tem uma alta concentração de K^+ e uma baixa concentração de Na^+ . Quando os canais iônicos dos estereocílios se abrem, que íons se movem, e em qual direção, para causar a despolarização?
22. Por que a audição diminui se uma infecção causa acúmulo de líquido na orelha média?
23. Quando dançarinos fazem vários giros, eles tentam manter a sua visão fixa em um único ponto. Por que fixar a visão em um único ponto impede que o bailarino fique tonto?

O OLHO E A VISÃO

O olho é um órgão sensorial que funciona como uma câmera. Ele foca a luz sobre uma superfície sensível à luz (retina) utilizando uma lente e uma abertura (pupila), cujo tamanho pode ser ajustado para modificar a quantidade de luz que entra. A **visão** é o processo pelo qual a luz refletida pelos objetos em nosso meio externo é traduzida em uma imagem mental. Esse processo pode ser dividido em três etapas:

1. A luz entra no olho e a lente (cristalino) a focaliza na retina.
2. Os fotorreceptores da retina transduzem a energia luminosa em um sinal elétrico.
3. As vias neurais da retina para o cérebro processam os sinais elétricos em imagens visuais.

O crânio protege o olho

A anatomia externa do olho é mostrada na **FIGURA 10.24**. Assim como os elementos sensoriais da orelha, o olho é protegido por uma cavidade óssea, a **órbita**, formada pelos ossos cranianos da face. As estruturas acessórias associadas ao olho incluem seis **músculos extrínsecos**, que são músculos esqueléticos que se fixam à superfície externa do bulbo do olho (globo ocular) e controlam os movimentos oculares. Os nervos cranianos III, IV e VI inervam esses músculos.

As **pálpebras** superiores e inferiores se encontram na superfície anterior do olho, e o **aparelho lacrimal**, um sistema de glândulas e ductos, mantém um fluxo contínuo de lágrimas que lavam a superfície exposta, de modo que ela permaneça úmida e livre de partículas. A secreção lacrimal é estimulada por neurônios parassimpáticos do nervo craniano VII.

A **pupila** é uma abertura através da qual a luz pode entrar para o interior do olho. O tamanho da pupila varia com a contração e o relaxamento de **músculos lisos da pupila**. A pupila aparece como o ponto negro do interior do círculo de pigmento colorido,

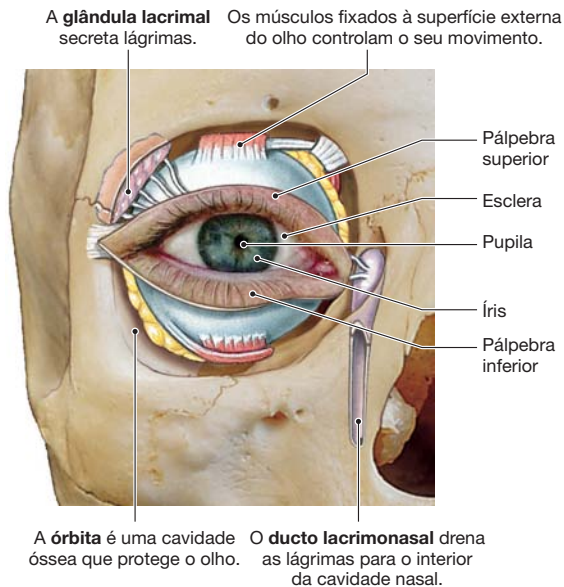


FIGURA 10.24 Anatomia externa do olho.

denominado **íris**. Os pigmentos e outros componentes da íris determinam a cor do olho.

O olho é uma esfera oca dividida em dois compartimentos (câmaras) separados por uma lente (**FIG. 10.25**). A **lente** (cristalino), suspensa por ligamentos, denominados **zônulas ciliares**, é um disco transparente que focaliza a luz. A câmara anterior na frente da lente é preenchida com o **humor aquoso**, um líquido com baixa concentração de proteínas, similar ao plasma, que é

FOCO CLÍNICO

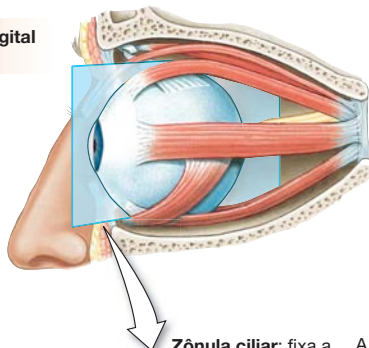


Glaucoma

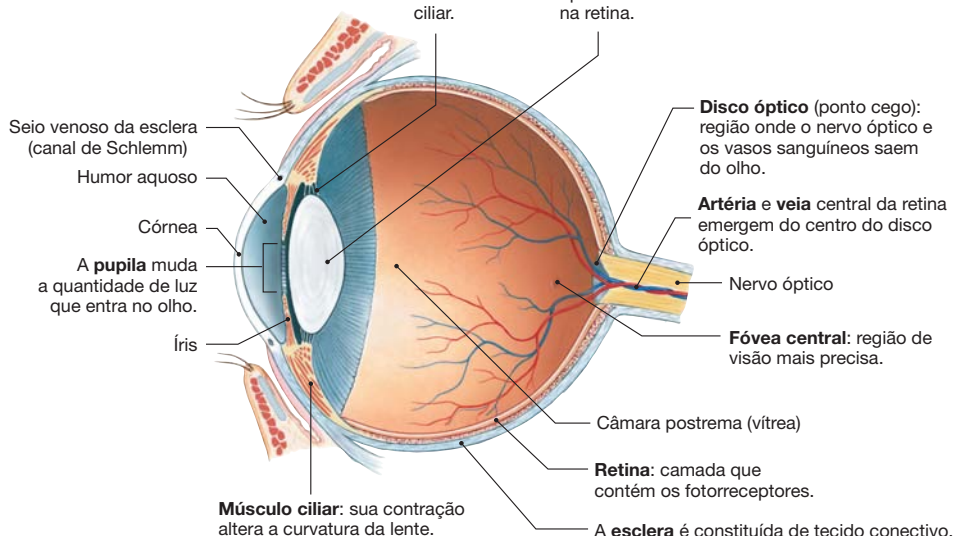
A doença dos olhos **glaucoma**, caracterizada pela degeneração do nervo óptico, é a principal causa de cegueira em todo o mundo. Muitas pessoas associam o glaucoma com aumento da pressão intraocular (dentro do bulbo do olho), contudo, os cientistas descobriram que o aumento da pressão é apenas um fator de risco para a doença. Um número significativo de pessoas com glaucoma tem pressão intraocular normal, e nem todos que têm pressão intraocular elevada desenvolvem glaucoma. Muitos casos de pressão elevada no olho estão associados ao excesso de humor aquoso, um líquido que é secretado pelo epitélio ciliar próximo à lente. Em geral, o líquido é drenado para fora, pelo seio venoso da esclera (canal de Schlemm), na câmara anterior do bulbo do olho, mas se esse fluxo é bloqueado, o humor aquoso acumula, causando aumento da pressão dentro do olho. Os tratamentos para diminuir a pressão intraocular incluem o uso de fármacos que inibem a produção de humor aquoso e cirurgia para reabrir o seio venoso da esclera. Pesquisas sugerem que a degeneração do nervo óptico no glaucoma pode ocorrer devido ao óxido nítrico ou a fatores indutores de apoptose, e estudos nessa área estão em andamento.

O olho

(a) Seção sagital do olho

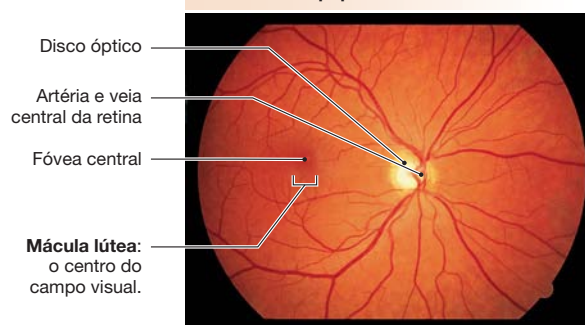


Zônula ciliar: fixa a lente ao músculo ciliar. **A lente desvia a luz para focá-la na retina.**



Músculo ciliar: sua contração altera a curvatura da lente.

(b) Vista da parede posterior do olho assim como ela é vista com o oftalmoscópio através da pupila



Disco óptico
Artéria e veia central da retina
Fóvea central
Mácula lútea: o centro do campo visual.

Disco óptico (ponto cego): região onde o nervo óptico e os vasos sanguíneos saem do olho.
Artéria e veia central da retina emergem do centro do disco óptico.
Nervo óptico
Fóvea central: região de visão mais precisa.

Câmara postrema (vítreo)

Retina: camada que contém os fotorreceptores.

A esclera é constituída de tecido conectivo.



QUESTÃO DA FIGURA

Se a fóvea é lateral ao disco óptico, qual olho (direito ou esquerdo) está ilustrado em (b)?

secretado pelo *epitélio ciliar* que sustenta a lente. Atrás da lente, está uma câmara muito maior, a **câmara postrema (câmara vítreo)**, preenchida principalmente pelo **humor vítreo**, uma matriz clara gelatinosa que ajuda a manter a forma do bulbo do olho. A parede externa do bulbo do olho, a **esclera**, é constituída de tecido conectivo.

A luz entra na superfície anterior do olho através da **córnea**, um disco de tecido transparente que é a continuação da esclera. Após a luz passar pela abertura da pupila, ela chega à lente, que possui duas superfícies curvadas (convexas). Juntas, a córnea e a lente desviam a direção dos raios de luz que entram, para que eles sejam focalizados na **retina**, o revestimento do olho sensível à luz que possui os fotorreceptores.

Quando olhamos através da pupila com um oftalmoscópio, vemos a retina com pequenas artérias e veias entrecruzadas, que se irradiam a partir de um ponto, o **disco óptico** (Fig. 10.25b). O disco óptico é o local onde os neurônios da via visual formam

o **nervo óptico** (nervo craniano II) e, então, saem do olho. Lateral ao disco óptico está um pequeno ponto mais escurecido, a **fóvea**. A fóvea e o tecido a sua volta, a **mácula lútea**, são as regiões da retina com a visão mais acurada.

As vias neurais dos olhos são mostradas na **FIGURA 10.26**. Os nervos ópticos vão dos olhos para o **quiasma óptico**, no encéfalo, onde algumas fibras cruzam para o lado oposto. Após fazer sinapse no **corpo geniculado lateral (núcleo geniculado lateral)** do tálamo, os neurônios da visão finalizam seu trajeto no **córtex visual** do lobo occipital. As vias colaterais vão do tálamo para o mesencéfalo, onde fazem sinapse com neurônios eferentes do nervo craniano III, os quais controlam o diâmetro pupilar.

REVISANDO CONCEITOS

24. Quais são as funções do humor aquoso?

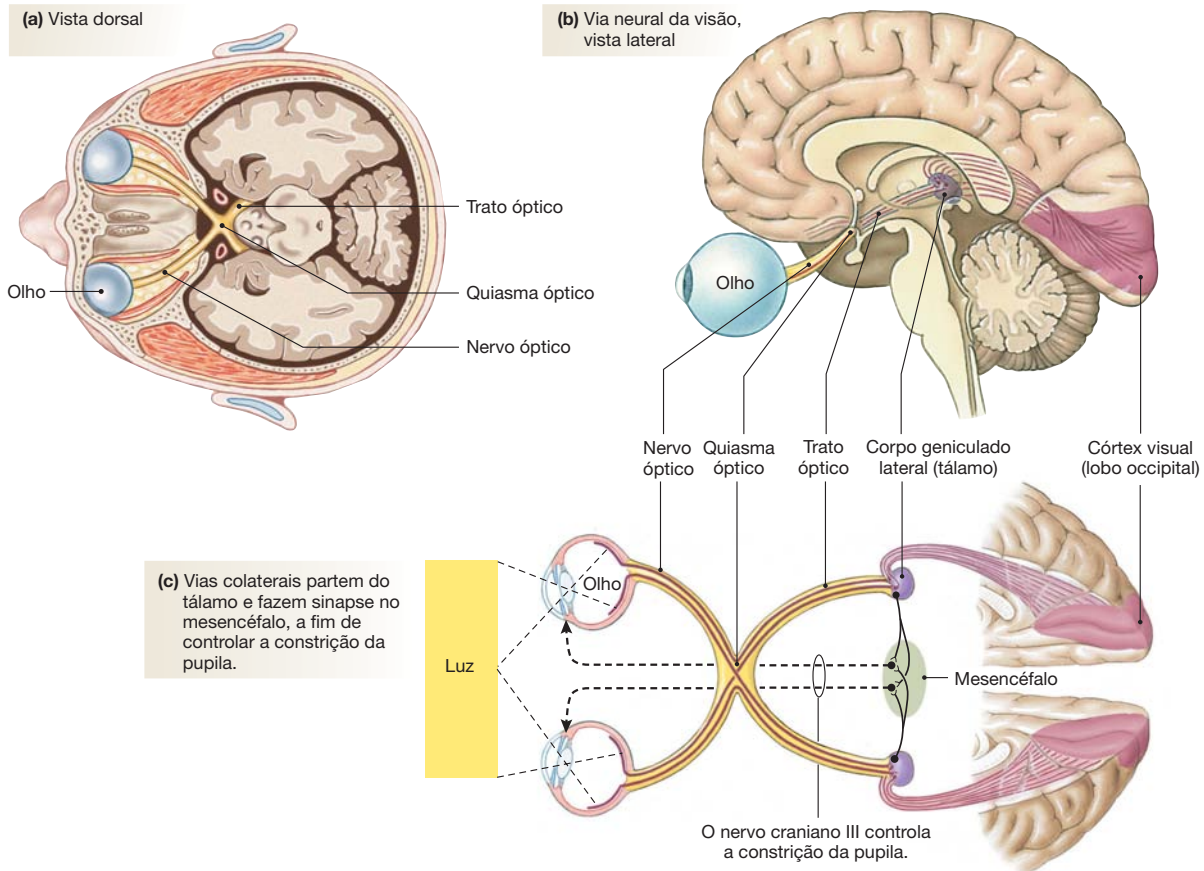


FIGURA 10.26 Vias da visão e o reflexo pupilar.

A luz entra no olho através da pupila

Na primeira etapa da via visual, a luz proveniente do meio externo entra no olho. Contudo, antes de chegar à retina, a luz sofre desvio de duas maneiras. Primeiro, a quantidade de luz que chega aos fotorreceptores é modulada por modificações no diâmetro da pupila. Segundo, a luz é focalizada por meio de alterações na forma da lente.

O olho humano funciona em uma faixa de intensidade de luz de até 100 mil vezes. A maior parte desta capacidade vem da sensibilidade dos fotorreceptores, mas a pupila auxilia, regulando a quantidade de luz que chega à retina. Na luz brilhante do sol, as pupilas reduzem seu diâmetro para cerca de 1,5 mm, devido a estímulo parassimpático, que contrai o músculo esfíncter (circular) da pupila. No escuro, a abertura da pupila dilata até 8 mm, aumentando cerca de 28 vezes o diâmetro pupilar. A dilatação ocorre quando os músculos dilatadores da pupila (radiais), perpendiculares aos músculos circulares, contraem-se sob o comando de neurônios simpáticos.

Testar os **reflexos pupilares** é parte de um exame neurológico padrão. A luz que chega à retina de um olho ativa o reflexo. Os sinais são levados através do nervo óptico para o tálamo e, então, para o mesencéfalo, onde neurônios eferentes contraem as pupilas de *ambos os olhos* (Fig. 10.26c). Essa resposta é denominada **reflexo consensual** e é mediada por fibras parassimpáticas do nervo craniano III.

REVISANDO CONCEITOS

25. Utilize as vias neurais da Figura 10.26 para responder às seguintes questões.
 - (a) Por que iluminar um olho provoca a constrição da pupila nos dois olhos?
 - (b) Se você coloca uma luz no olho esquerdo e obtém constrição pupilar no olho direito, mas não no olho esquerdo, o que você pode concluir sobre a via aferente que sai do olho esquerdo para o encéfalo? E sobre a via eferente que chega às pupilas?
26. As fibras parassimpáticas diminuem o diâmetro das pupilas, ao passo que as fibras simpáticas as dilatam. Pode-se dizer que as duas divisões autônomas têm efeitos _____ sobre o diâmetro pupilar.

Além da regulação da quantidade de luz que chega à retina, as pupilas contribuem para o que é conhecido como **profundidade de campo**. Um exemplo simples é uma fotografia. Imagine uma foto de um filhote de cão sentado em primeiro plano no meio de um campo de flores silvestres. Se somente o filhote e as flores imediatamente em torno dele estão no foco, a foto apresentará uma profundidade de campo pequena. Se o filhote e as flores silvestres e todo o espaço até o horizonte estiverem em foco, a foto apresentará uma profundidade de campo total.

A profundidade do campo total é criada pela constrição da pupila (ou o diafragma de uma máquina fotográfica), de modo que somente um estreito feixe de luz entra no olho. Desse modo, uma maior profundidade da imagem é focalizada na retina.

A lente foca a luz na retina

O campo da física que descreve o comportamento e as propriedades da luz é chamado de **óptica**. Quando os raios de luz passam do ar para um meio com densidade diferente, como o vidro ou a água, eles sofrem encurvamento, ou seja, **refratam**. A luz que entra no olho é refratada duas vezes: primeiro quando passa pela córnea e, novamente, ao passar através da lente. Cerca de dois terços da refração total (curvatura) ocorrem na córnea, e o terço restante, na lente. Aqui, será considerada somente a refração que acontece quando a luz passa pela lente, pois a lente é capaz de mudar a sua forma para focalizar a luz.

Quando a luz passa de um meio para outro, o ângulo de refração (o quanto o raio de luz será encurvado) é influenciado por dois fatores: (1) a diferença na densidade dos dois meios e (2) o ângulo no qual o raio de luz encontra a superfície do meio em que ele está passando. Para a luz passando através da lente do olho, assumiremos que a lente tem a mesma densidade do ar, de modo que este fator será desconsiderado. O ângulo no qual a luz encontra a superfície da lente depende da curvatura da superfície da lente e da direção do feixe de luz.

Imagine raios de luz paralelos incidindo sobre a superfície de uma lente transparente. Se a superfície da lente é perpendicular aos raios, a luz passa por ela sem nenhuma curvatura. Contudo, se a superfície não é perpendicular, os raios de luz se encurvarão. Os raios de luz paralelos que chegam a uma lente *côncava*, como a mostrada na **FIGURA 10.27a**, são refratados em um feixe mais largo. Os raios paralelos que incidem em uma lente *convexa* se curvam para dentro e são focalizados em um ponto – *lentes convexas convergem* os raios de luz (Fig. 10.27b). Você pode demonstrar as propriedades de uma lente convexa utilizando uma lente de aumento para focalizar a luz solar em um pedaço de papel ou em outra superfície.

Quando raios de luz paralelos passam através de uma lente convexa, o ponto único para onde os raios convergem é denominado **ponto focal** (Fig. 10.27b). A distância do centro de uma lente até seu ponto focal é conhecida como **comprimento focal** (ou *distância focal*) da lente. Para qualquer lente, a distância focal é fixa. Para mudar a distância focal, a forma da lente deve ser alterada.

Quando a luz de um objeto passa através da lente do olho, o ponto focal e a imagem do objeto devem incidir precisamente na retina para que o objeto esteja em foco. Na Figura 10.27c, os raios de luz paralelos incidem na lente, cuja superfície é relativamente plana. Para essa lente, o ponto focal é na retina. O objeto está, portanto, em foco. Para o olho humano normal, qualquer objeto que está a 6 metros ou mais do olho emite raios de luz paralelos, que estarão em foco quando a lente estiver mais plana.

O que acontece quando um objeto está a menos de 6 metros da lente? Nesse caso, os raios luminosos do objeto não são paralelos e, por isso, incidem na lente em um ângulo oblíquo, o que muda a distância da lente até a imagem do objeto (Fig. 10.27d). O ponto focal agora está atrás da retina, e a imagem do objeto torna-se imprecisa e fora de foco.

SOLUCIONANDO O PROBLEMA

O otorrinolaringologista suspeita fortemente que Anant tem síndrome de Ménière, que resulta da quantidade excessiva de endolinfa no aparelho vestibular e na cóclea. Muitos tratamentos estão disponíveis, começando com uma simples mudança na dieta. Assim, o médico sugere que Anant reduza sua ingestão de sal e tome um diurético, uma medicação que faz os rins removerem o excesso de líquido do corpo.

P5: Por que a restrição da ingestão de sal (NaCl) é sugerida como tratamento da doença de Ménière? (Dica: qual é a relação entre sal, osmolaridade e volume de líquido?)

310 314 331 339 343 348 353

Para manter um objeto próximo no foco, a lente deve tornar-se mais curvada (arredondada) para aumentar o ângulo de refração (Fig. 10.27e). Ao se tornar mais convexa, sua distância focal diminui. Nesse exemplo, a lente mais encurvada faz os raios luminosos convergirem na retina, e não atrás dela, e o objeto torna-se em foco.

O processo pelo qual o olho ajusta a forma da lente para manter os objetos em foco é denominado **acomodação**, e a menor distância na qual conseguimos focalizar um objeto é denominada **ponto próximo de acomodação**. Você pode demonstrar facilmente a mudança de foco com o *reflexo de acomodação*, ao fechar um olho e suspender sua mão a cerca de 20 cm de distância do olho aberto, com os dedos bem separados.

Inicialmente, focalize seu olho em algum objeto que esteja a certa distância, mas visível, entre os seus dedos. Observe que ao fazer isso, seus dedos permanecem visíveis, mas fora de foco. Sua lente está plana, para uma visão a distância, de modo que o ponto focal para os objetos próximos está incidindo atrás da retina. O objeto ficará fora de foco. Agora, olhe fixamente para os seus dedos e observe que eles entrarão em foco. Os raios de luz refletidos dos seus dedos não mudaram seu ângulo, mas a lente se tornou mais curvada, e os raios de luz agora convergem na retina.

Como a lente, que é transparente e não possui fibras musculares, pode mudar sua forma? A resposta está no **músculo ciliar**, um anel de músculo liso que circunda a lente e está ligado a ela por ligamentos inelásticos, chamados de zônulas ciliares (Fig. 10.27f). Se os ligamentos não exercem tensão na lente, ela assume sua forma esférica natural, devido à elasticidade da sua cápsula. Se os ligamentos tensionam a lente, ela se torna mais plana e assume a forma necessária para a visão a distância.

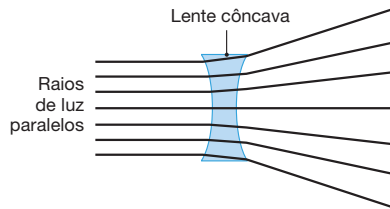
A tensão nos ligamentos é controlada pelo músculo ciliar. Quando o músculo ciliar está relaxado, o anel muscular está mais aberto e a lente é tensionada, assumindo uma forma mais plana (Fig. 10.27g). Quando o músculo circular se contrai, o anel fica menor e libera a tensão nos ligamentos, fazendo a lente ficar encurvada (Fig. 10.27h).

Pessoas jovens podem focalizar objetos tão próximos quanto 8 cm, porém o reflexo de acomodação diminui a partir dos 10

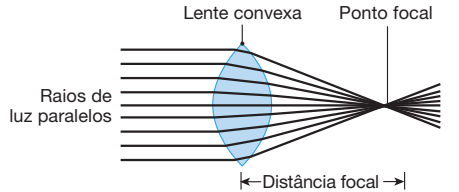
Óptica do olho

A luz passando através de uma superfície curva será encurvada ou refratada.

(a) Uma **lente côncava** dispersa os raios de luz.



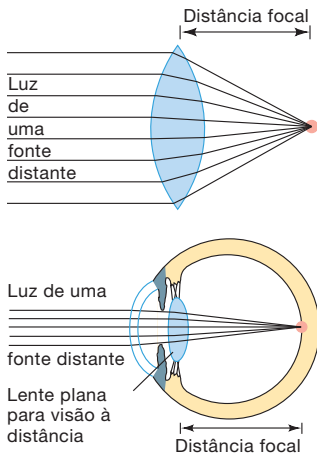
(b) Uma **lente convexa** provoca a convergência dos raios de luz.



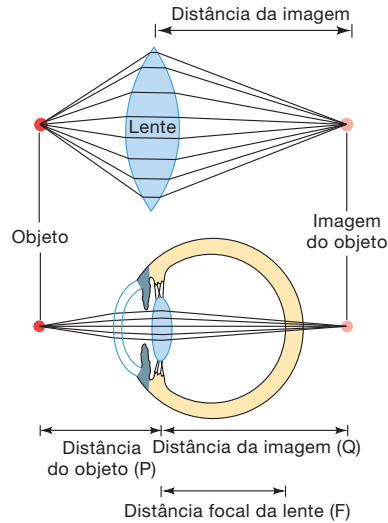
A **distância focal** da lente é a distância do centro da lente até o **ponto focal**.

Para uma visão nítida, o ponto focal precisa incidir na retina.

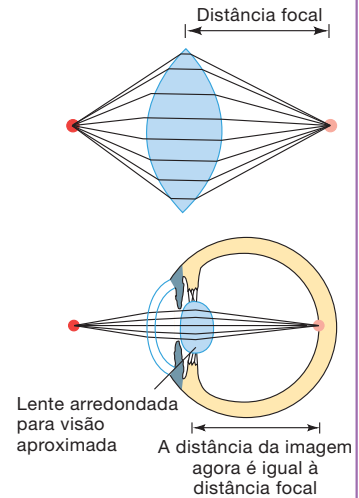
(c) Raios de luz paralelos passam através da lente aplanada, e o ponto focal incide na retina.



(d) Para objetos próximos, o feixe de luz não é mais paralelo. A lente e sua distância focal não mudaram, mas o objeto é visto fora de foco, uma vez que o feixe de luz não é focalizado na retina.

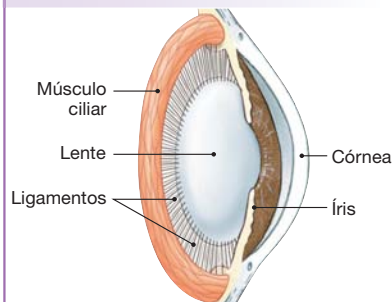


(e) Para manter um objeto em foco à medida que ele se aproxima, a lente torna-se mais arredondada (curvada).

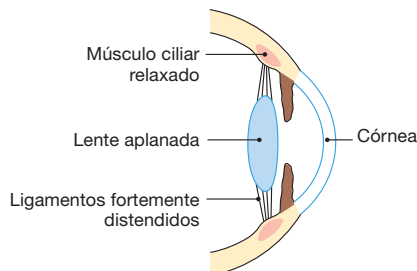


Mudanças na forma da lente são controladas pelo músculo ciliar.

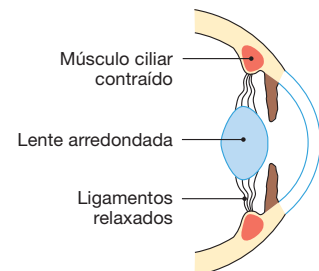
(f) A lente se fixa ao músculo ciliar por ligamentos inelásticos (zônulas ciliares).



(g) Quando o músculo ciliar está relaxado, as zônulas puxam a lente, que fica com forma mais plana.

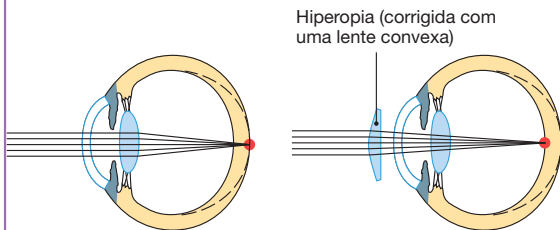


(h) Quando o músculo ciliar contrai, ele libera a tensão dos ligamentos, e a lente torna-se mais curvada.

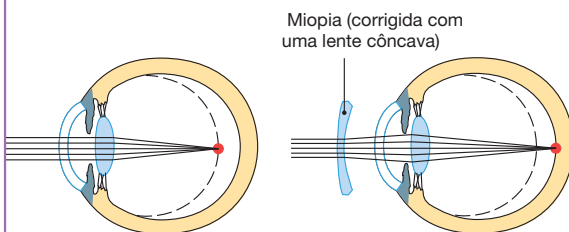


Os defeitos visuais comuns podem ser corrigidos com lentes externas.

(i) A **hiperopia**, ou hipermetropia, ocorre quando o ponto focal incide atrás da retina.



(j) A **Miopia** ocorre quando o ponto focal incide na frente da retina.



anos de idade. Aos 40 anos, a acomodação é somente cerca da metade daquela que se tinha aos 10 anos. Aos 60 anos, muitas pessoas perdem completamente o reflexo, pois a lente perde sua flexibilidade e se mantém em sua forma aplanada para visão à distância. A perda da acomodação, **presbiopia**, é a razão para muitas pessoas começarem a usar óculos para leitura por volta dos 40 anos.

Dois outros problemas comuns da visão ocorrem na visão de perto e na visão de longe. O problema na visão de longe, ou **miopia**, ocorre quando o ponto focal incide à frente da retina (Fig. 10.27j). O problema na visão de perto, ou **hiperopia**, ocorre quando o ponto focal incide atrás da retina (Fig. 10.27i). Esses problemas de visão são causados por córneas anormalmente curvadas ou aplanadas, ou por bulbos dos olhos muito longos ou muito curtos. A colocação de lentes com curvatura apropriada à frente dos olhos altera a refração da luz que entra no olho e corrige o problema. Um terceiro problema frequente de visão, o **astigmatismo**, geralmente é causado por uma córnea que não possui uma curvatura perfeita, resultando em imagens distorcidas.

REVISANDO CONCEITOS

27. Se a córnea de uma pessoa, a qual ajuda a focar a luz, é mais arredondada (tem uma curvatura maior) que o normal, ela provavelmente tem miopia ou hiperopia? (Dica: ver Fig. 10.27.)
28. A relação entre a distância focal de uma lente (F), a distância entre um objeto e a lente (P) e a distância da lente à imagem do objeto (Q) é expressa como $1/F = 1/P + 1/Q$.
 - (a) Se a distância focal de uma lente não mudar, mas o objeto se aproximar da lente, o que acontece com a distância da imagem Q?
 - (b) Se um objeto se aproximar da lente e a distância da imagem Q permanecer a mesma para a imagem incidir sobre a retina, o que acontece com a distância focal F da lente? Para que ocorra essa mudança em F, a lente deve se tornar mais plana ou mais curvada?
29. (a) Explique como lentes corretivas convexas e côncavas mudam a refração da luz.
 (b) Qual tipo de lente corretiva deve ser utilizada para a miopia? Por quê? E para a hiperopia?

A fototransdução ocorre na retina

Na segunda etapa da via visual, os fotorreceptores da retina convertem a energia luminosa em sinais elétricos. A energia luminosa é parte do espectro eletromagnético, o qual vai desde ondas com comprimentos de onda muito curtos e de alta energia, como os raios X e os raios gama, até micro-ondas e ondas de rádio de frequências menores e baixa energia (FIG. 10.28). No entanto, nosso encéfalo pode perceber apenas uma pequena porção deste amplo espectro de energia. Para os seres humanos, a **luz visível** é limitada à energia eletromagnética de ondas que têm uma frequência de $4,0$ a $7,5 \times 10^{14}$ ciclos por segundo (hertz, Hz) e comprimento de onda de 400 a 750 nanômetros (nm). A energia eletromagnética é mensurada em unidades chamadas de *fótons*.

Nossos olhos podem ver a luz visível sem ajuda, mas não respondem à luz ultravioleta e à infravermelha, cujos comprimen-