

Introdução ao Sistema Nervoso e à Neurofisiologia Básica

1

I. VISÃO GERAL

O sistema nervoso é o que nos permite perceber e interagir com o nosso ambiente. O encéfalo regula a função voluntária e involuntária, permite-nos estar atentos e receptivos e possibilita que respondamos física e emocionalmente ao mundo. A função cerebral é o que nos torna a pessoa que somos.

O sistema nervoso pode ser dividido em **sistema nervoso central (SNC)**, composto pelo encéfalo e pela medula espinal, e **sistema nervoso periférico (SNP)**, composto de todos os nervos e seus componentes fora do SNC

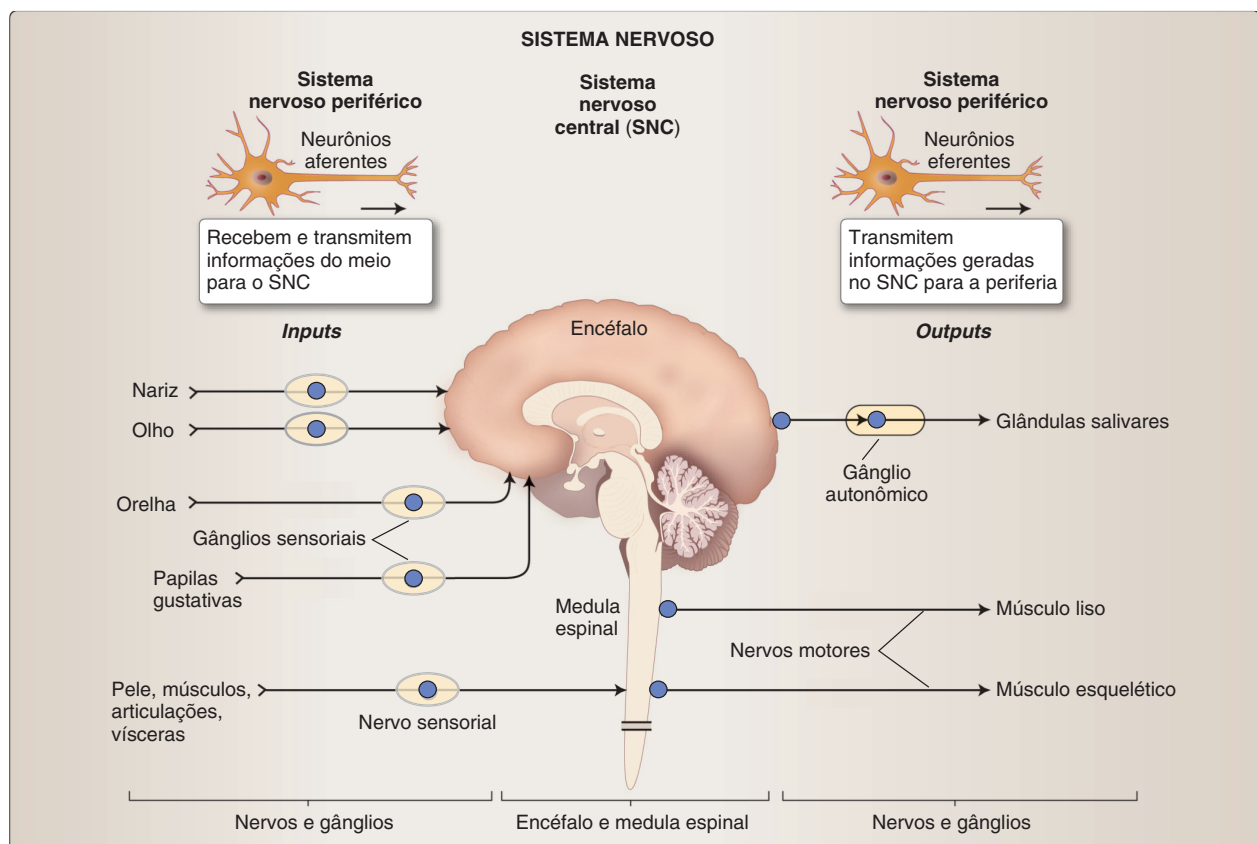


Figura 1.1
Visão geral dos *inputs* e *outputs* do sistema nervoso central.

(Fig. 1.1). A informação pode fluir em duas direções gerais: da periferia para o SNC (**aférente**) ou do SNC para a periferia (**eférente**). As informações aferentes, ou sensoriais, incluem *inputs* de órgãos sensoriais (olho, orelha, nariz e papilas gustativas), bem como da pele, dos músculos, das articulações e das vísceras. As informações eferentes, ou motoras, têm origem no sistema nervoso central e vão em direção às glândulas, ao músculo liso e ao músculo esquelético (Fig. 1.1).

II. COMPONENTES CELULARES DO SISTEMA NERVOSO

As células do sistema nervoso são a base construtora para as complexas funções que ele desempenha. Uma visão geral desses componentes celulares é mostrada na Figura 1.2. Mais de 100 milhões de **neurônios** preenchem o sistema nervoso humano. Cada neurônio tem contato com mais de mil outros neurônios. Os contatos neuronais são organizados em **circuitos** ou **redes** que se comunicam para o processamento de todas as informações conscientes e inconscientes do encéfalo e da medula espinal. A segunda população de células, as chamadas **células gliais**, tem a função de apoiar e proteger os neurônios. As células gliais, ou **glia**, têm processos mais curtos e são mais numerosas que os neurônios, em uma proporção de 10:1. A função da glia vai além de um simples papel de apoio. As células gliais também participam da atividade neuronal, formam um reservatório de células-tronco no interior do sistema nervoso e propiciam a resposta imunológica a inflamações e lesões.

A. Neurônios

Os neurônios são as células excitáveis do sistema nervoso. Os sinais são propagados por meio de **potenciais de ação**, ou impulsos elétricos, ao longo da superfície neuronal. Os neurônios comunicam-se uns com os outros por **sinapses**, formando redes funcionais para o processamento e armazenamento das informações. Uma sinapse tem três componentes: o terminal axonal de uma célula, o dendrito da célula receptora e um processo de célula glial. A **fenda sináptica** é o espaço entre esses componentes.

1. **Organização funcional dos neurônios:** Há muitos tipos de neurônios no interior do sistema nervoso, mas todos têm componentes estruturais que lhes permitem processar a informação. Uma visão geral desses componentes é ilustrada na Figura 1.3. Todos os neurônios têm um corpo celular, ou **soma** (também chamado de **pericário**), que contém o núcleo da célula, onde são produzidos todos os hormônios, as proteínas e os neurotransmissores. Um halo de retículo endoplasmático (RE) pode ser encontrado ao redor do núcleo, atestando a alta taxa metabólica dos neurônios. Esse RE colore-se intensamente de azul na coloração de Nissl e é comumente chamado de **substância de Nissl**. Moléculas produzidas no soma são transportadas para as sinapses periféricas por uma rede de **microtúbulos**. O transporte do pericário ao longo do axônio até a sinapse é denominado **transporte anterógrado**, pelo qual são transportados os neurotransmissores necessários à sinapse. O transporte ao longo dos microtúbulos também pode se dar do terminal sináptico ao pericário, o que se chama de **transporte retrógrado**. Ele é essencial para o vaivém dos fatores tróficos, em especial a neurotrofina,

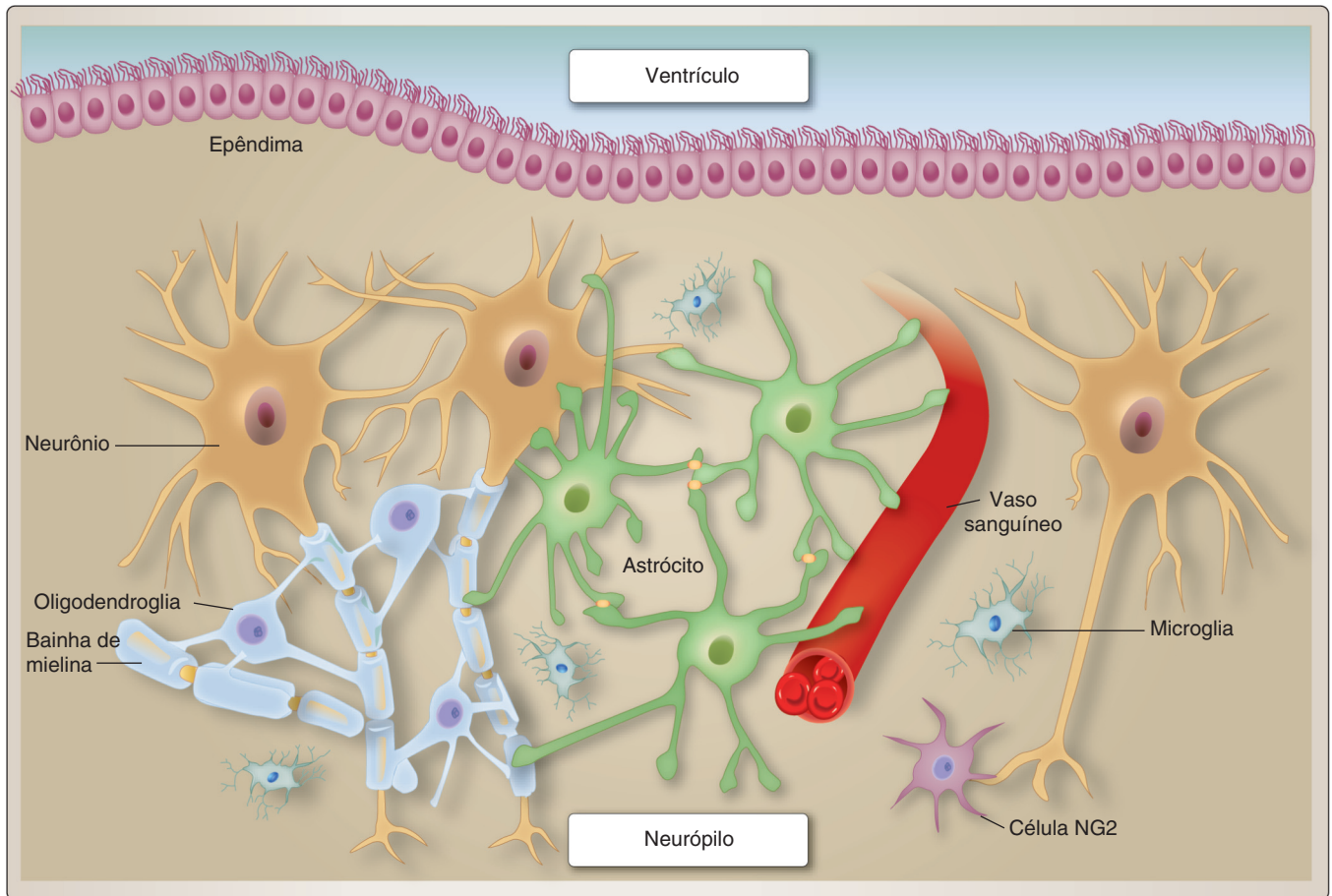


Figura 1.2
Resumo dos componentes celulares do sistema nervoso central.

do neurônio-alvo na periferia para o soma. Os neurônios dependem das substâncias tróficas fornecidas por seus alvos periféricos para a sobrevivência. É uma espécie de mecanismo de retroalimentação que informa ao neurônio que ele está inervando um “alvo vivo”. Alguns vírus que infectam neurônios, como o do herpes, também aproveitam esse mecanismo de transporte retrógrado. Depois que são apanhados pela terminação nervosa, são levados por transporte retrógrado ao pericário, onde podem permanecer dormente até serem ativados. O *input* sináptico para um neurônio ocorre principalmente nos **dendritos**. Nesse local, as pequenas **espinhas dendríticas** são saliências onde ocorrem os contatos sinápticos com os axônios. As **densidades pós-sinápticas** nas espinhas dendríticas servem como o andaime que mantém e organiza os receptores de neurotransmissores e os canais de íons, conforme mostra a Figura 1.3. Além disso, cada neurônio tem um **axônio**, cujas terminações fazem contatos sinápticos com outros neurônios. Esses processos cilíndricos surgem de uma área especializada chamada **cone axonal** ou **segmento inicial** e podem estar envolvidos por uma camada protetora chamada **mielina**. O cone axonal de um axônio é o local

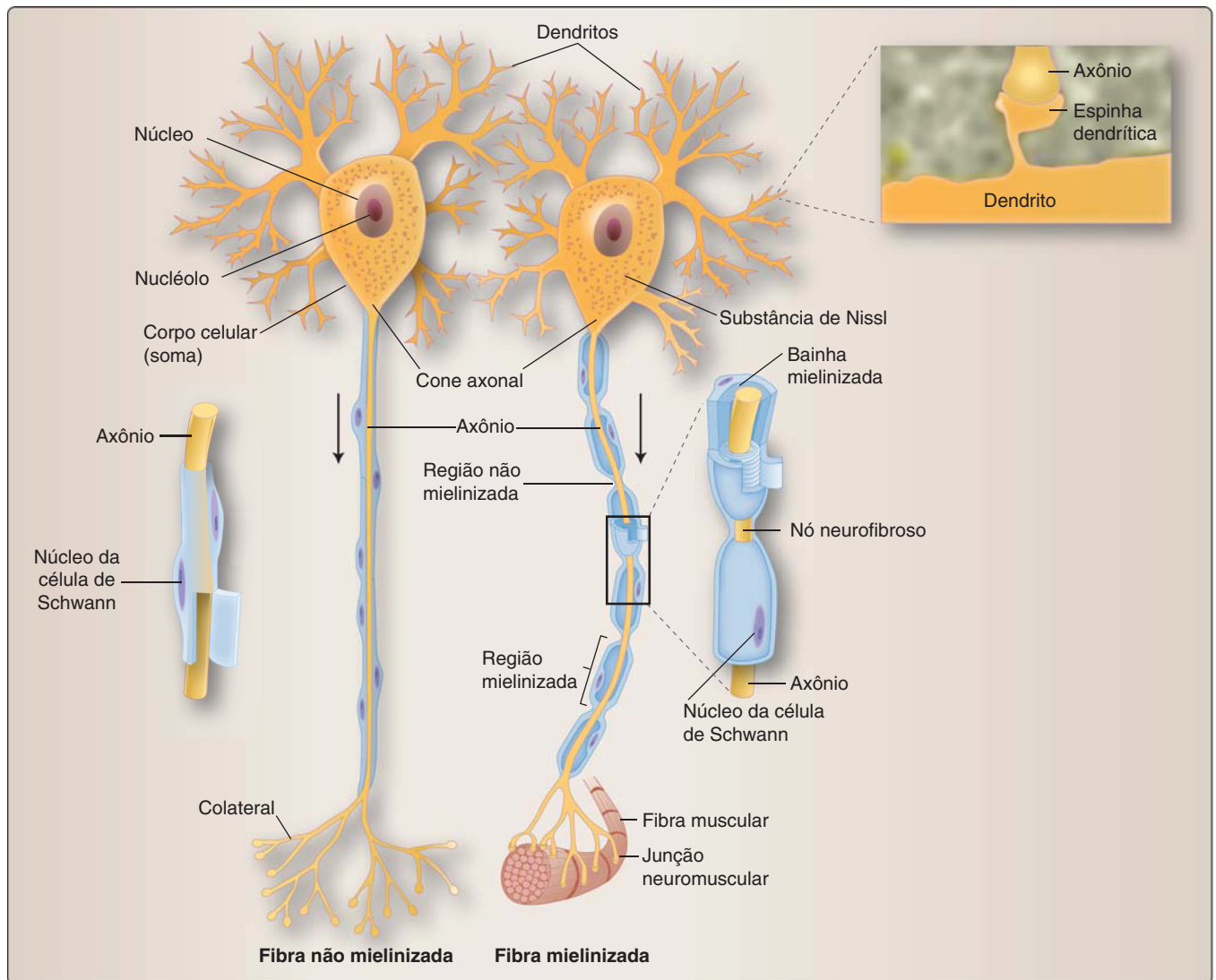


Figura 1.3
Histologia do neurônio.

onde se somam todos os *inputs* de um neurônio, tanto excitatórios quanto inibitórios, e onde se toma a decisão de propagar um potencial de ação para a próxima sinapse.

2. **Tipos de neurônios:** Existem diversos tipos de neurônios no SNC. Podem ser classificados de acordo com seu tamanho, sua morfologia ou conforme os neurotransmissores que utilizam. A classificação mais básica refere-se à morfologia, como mostrado na Figura 1.4.

- a. **Neurônios multipolares:** Tipo mais abundante no sistema nervoso central; são encontrados no encéfalo e na medula espinal. Os dendritos ramificam-se diretamente do corpo celular, e um axônio único surge a partir do cone axonal.

b. Neurônios pseudounipolares: Os neurônios pseudounipolares são encontrados sobretudo nos gânglios espinais. Apresentam um ramo periférico do axônio que recebe a informação sensorial da periferia e a envia para a medula espinal, sem passar pelo corpo celular. Os neurônios pseudounipolares retransmitem a informação sensorial de um receptor periférico ao SNC sem modificar o sinal. Contudo, os neurônios bipolares na retina e no epitélio olfatório integram múltiplos *inputs* e, em seguida, passam essa informação modificada para o neurônio seguinte na cadeia.

c. Neurônios bipolares: Os neurônios bipolares são encontrados principalmente na retina e no epitélio olfatório. Apresentam um único dendrito principal, o qual recebe o *input* sináptico, que, por sua vez, é transportado para o corpo da célula e daí para a camada de células seguinte, via axônio. A diferença entre um neurônio pseudounipolar e um bipolar é a quantidade de processamento que ocorre em cada um deles.

3. Tipos de sinapses: Uma sinapse é o contato entre duas células neuronais. Os potenciais de ação codificam a informação, que é processada no sistema nervoso central; e é por meio das sinapses que essa informação é transmitida de um neurônio para outro (Fig. 1.5).

a. Sinapses axodendríticas: Os contatos sinápticos mais comuns no SNC ocorrem entre um axônio e um dendrito, as chamadas **sinapses axodendríticas**. A árvore dendrítica de um dado neurônio multipolar receberá milhares de *inputs* de sinapses axodendríticas, o que fará com que esse neurônio alcance o limiar (ver a seguir) e gere um sinal elétrico, ou **potencial de ação**. A arquitetura da árvore dendrítica é um fator-chave no cálculo da convergência de sinais elétricos no tempo e no espaço (chamado de **somação temporoespacial**, ver a seguir).

b. Sinapses axossomáticas: Um axônio também pode contatar outro neurônio diretamente na soma da célula, o que é chamado de **sinapse axossomática**. Esse tipo de sinapse é muito menos comum no sistema nervoso central e é um poderoso sinal muito mais próximo do cone axonal, no qual um novo potencial de ação pode se originar.

c. Sinapses axoaxônicas: Quando um axônio contata outro, ocorre a chamada **sinapse axoaxônica**. Essas sinapses muitas vezes acontecem no cone axonal ou próximo a ele, onde podem causar efeitos muito poderosos, inclusive produzir um potencial de ação ou inibir um que, de outra forma, teria sido desencadeado.

B. Glia

Por muitos anos, as células da **glia** (grego para “cola”) foram consideradas apenas o andaime que mantém os neurônios unidos, sem uma função específica própria. No entanto, nossa compreensão da função dessas células cresceu consideravelmente nas últimas décadas. As células da glia superam os neurônios em número, e a proporção das primeiras em relação aos segundos é maior em vertebrados do que em invertebrados. Os seres humanos e os golfinhos têm uma proporção particularmente elevada de células gliais em relação aos neurônios (10:1 ou mais). Quando os cientistas estudaram o cérebro de Albert Einstein, uma das únicas

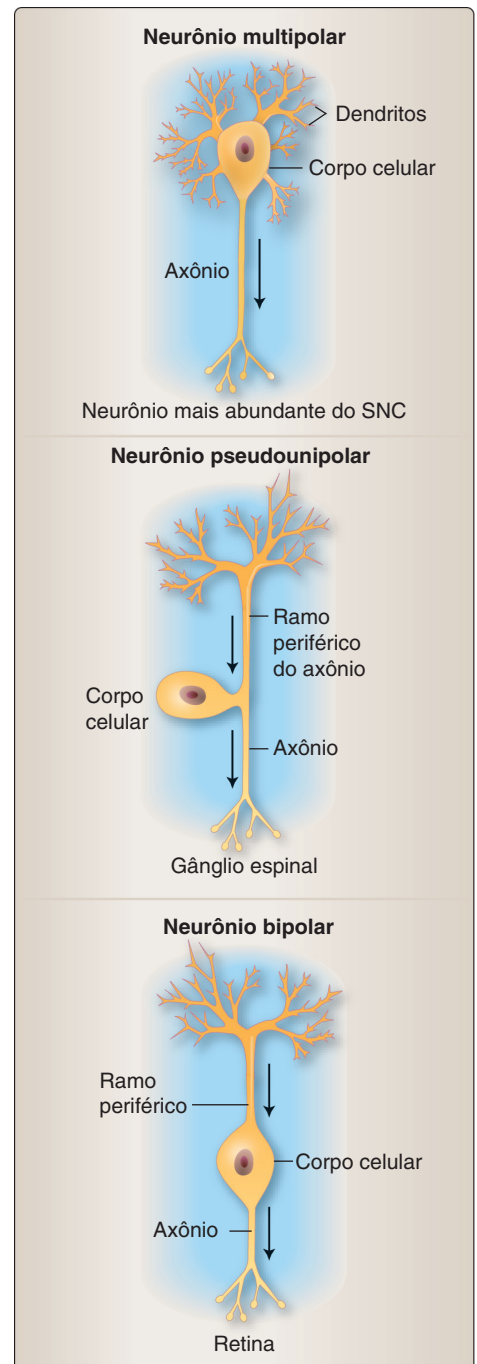


Figura 1.4

Tipos de neurônios. SNC = sistema nervoso central.

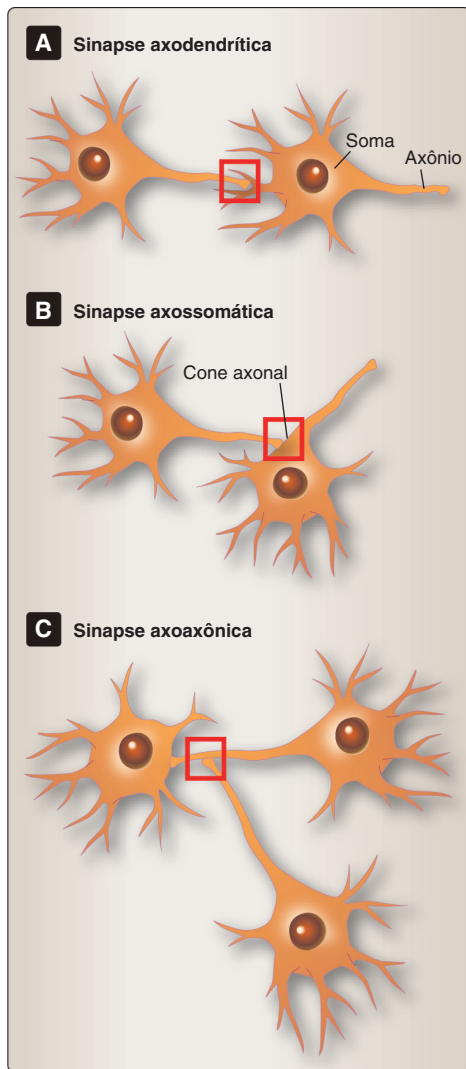


Figura 1.5
Tipos de sinapses.

diferenças morfológicas encontradas foi uma proporção maior do que o normal de células gliais em relação aos neurônios. Longe de ser apenas a “cola de neurônios”, sabemos agora que as células gliais são um componente essencial da função do SNC. As **oligodendroglia**s e as **células de Schwann** ajudam a dispor a bainha de mielina em torno dos axônios no SNC e SNP, respectivamente. Os **astrócitos** estão envolvidos na homeostase de íons e nas funções nutritivas. A glia também tem funções únicas de sinalização e modificação de sinal. As células NG2 (**polidendrócitos**) são outro tipo de célula glial que constitui a reserva de células tronco do SNC, com a capacidade de gerar tanto células gliais quanto neurônios novos. Por fim, as **microglia**s são as células imunológicas do encéfalo, porque a barreira hematoencefálica separa o encéfalo das células imunes do sangue (Fig. 1.6).

1. **Astrócito:** Os **astrócitos** podem ser subdivididos em fibrosos e protoplasmáticos (encontrados nas substâncias branca e cinzenta, respectivamente) e células de Müller (encontradas na retina). Sua função principal é apoiar e estimular os neurônios. Eles ocupam e reciclam o excesso de neurotransmissores da sinapse e mantêm a homeostase de íons ao redor dos neurônios. Por exemplo, nas sinapses excitatórias, os astrócitos captam o glutamato e o convertem em glutamina, que é devolvida aos neurônios como um precursor do glutamato. Tudo isso permite a transdução de sinal eficiente na sinapse. Os pés-terminais astrocitários revestem os vasos sanguíneos encefálicos e fazem parte da **barreira hematoencefálica**, que separa o sangue do tecido nervoso. Desempenham um papel importante na manutenção da homeostase, movendo o excesso de íons para a corrente sanguínea. Além dessa função de apoio, os astrócitos também têm um papel de sinalização e modificação do sinal. Hoje em dia, sabe-se que os astrócitos são o terceiro parceiro na sinapse. Para valorizar sua importância na sinapse, introduziu-se o termo **sinapse tripartite** (neurônio pré-sináptico, neurônio pós-sináptico e astrócitos). Os astrócitos podem liberar neurotransmissores na fenda sináptica e reforçar o sinal daquela sinapse. Além disso, eles também têm receptores de neurotransmissores e podem se comunicar entre si por ondas de cálcio intracelular propagadas de um astrócito a outro ao longo das junções comunicantes. Durante o desenvolvimento, a **célula glial radial**, uma subpopulação de astrócitos, fornece a direção e o apoio à migração e à segmentação do axônio.
2. **Oligodendroglia:** As oligodendroglia são as **células mielinizantes** do SNC. Podem envolver os processos celulares ao redor dos axônios para fornecer uma camada isolante e protetora. Um oligodendrócito pode mielinizar múltiplos axônios. A bainha de mielina tem interações importantes com os axônios que a rodeiam: fornece suporte trófico (promove a sobrevivência da célula) e proteção e organiza a distribuição de canais de íons ao longo do axônio. A espessura da bainha de mielina está intimamente relacionada com o diâmetro do axônio. Lacunas na bainha de mielina ocorrem em intervalos regulares para permitir a passagem de íons; essas lacunas são chamadas de **nós neurofibrosos*** (Fig. 1.6).
3. **Células de Schwann:** São as células mielinizadoras do SNP. Sua função é semelhante à desempenhada por oligodendroglia e astrócitos no SNC. Entretanto, ao contrário das oligodendroglia, uma célula

* N. de R. T.: Nós neurofibrosos são os nódulos de Ranvier.

de Schwann pode mielinizar apenas um único axônio. Também pode envolver vários axônios não mielinizados como uma camada protetora. Na **junção neuromuscular** – contato entre um nervo motor e uma fibra muscular –, a célula de Schwann irá captar o excesso de neurotransmissores e manter a homeostase de íons a fim de facilitar a transdução eficiente do sinal.

4. **Microglia:** Essas células gliais são derivadas da linhagem monócitos-macrófagos e migram para o SNC durante o desenvolvimento. As microglias são as **células imunes** do SNC. São pequenas, apresentam numerosos processos e estão distribuídas por todo o SNC. A microglia é ativada pela liberação de moléculas inflamatórias, como as citocinas, de modo semelhante às vias de ativação dos macrófagos transportados pelo sangue. Quando ativadas, as microglias são recrutadas para as áreas de lesão neuronal, onde fagocitam os detritos celulares e estão envolvidas na apresentação do antígeno, novamente de modo semelhante aos macrófagos de sangue.
5. **Células NG2 (polidendritos):** Essa população de células gliais foi descoberta muito recentemente. Uma de suas funções principais é atuar como as **células-tronco** dentro do encéfalo; podendo gerar tanto glias quanto neurônios. São de particular interesse nas doenças desmielinizantes, pois seu recrutamento e sua ativação como células precursoras de oligodendroglia são o primeiro passo na remielinização. As células NG2 também podem receber *inputs* sinápticos diretos dos neurônios, o que as faz ser uma ligação direta entre a rede de sinalização neuronal e a rede glial. A descoberta de que as células gliais recebem *inputs* sinápticos diretos revolucionou nossa compreensão de como as redes são organizadas no SNC. Parece que há comunicações cruzadas importantes entre as redes neuronais e as redes gliais paralelas. As implicações funcionais disso permanecem sendo especulações.
6. **Células ependimárias:** Essas células do epitélio revestem os ventrículos e separam o líquido cerebrospinal (LCS) do tecido nervoso, ou **neurópilo**. Na sua superfície apical, têm numerosos cílios. Algumas células ependimárias têm uma função especializada dentro dos ventrículos como parte do **plexo coroide**. O plexo coroide produz LCS. Ver o Capítulo 2, “Visão Geral do Sistema Nervoso Central”, para obter detalhes.

C. Barreira hematencefálica

O SNC precisa de um ambiente perfeitamente regulado para funcionar do modo correto. Essa homeostase deve ser preservada e não pode ser influenciada por flutuações em nutrientes, metabólitos ou outras substâncias transportadas pelo sangue. A barreira hematencefálica, ilustrada na Figura 1.7, isola e protege de forma eficaz o encefalo do restante do corpo. As células endoteliais no SNC são ligadas umas às outras por junções apertadas. Além disso, os processos dos astrócitos (pés-terminais) contatam o vaso pelo lado do neurópilo. Isso efetivamente separa o compartimento de sangue do compartimento do neurópilo. O transporte através da barreira hematencefálica pode se dar por difusão de pequenas moléculas lipofílicas, água e gás. Todas as outras substâncias devem usar o transporte ativo. Isso é relevante do ponto de vista clínico, pois limita os fármacos que

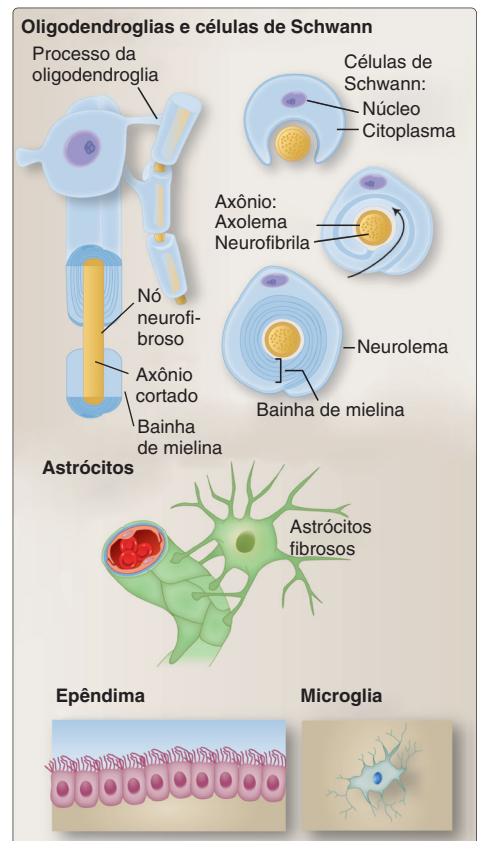


Figura 1.6
Tipos de células gliais.

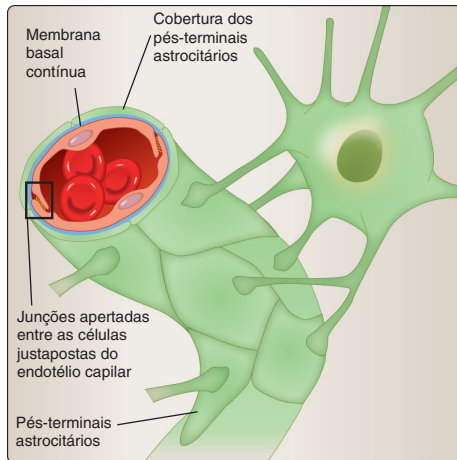


Figura 1.7
Barreira hematoencefálica.

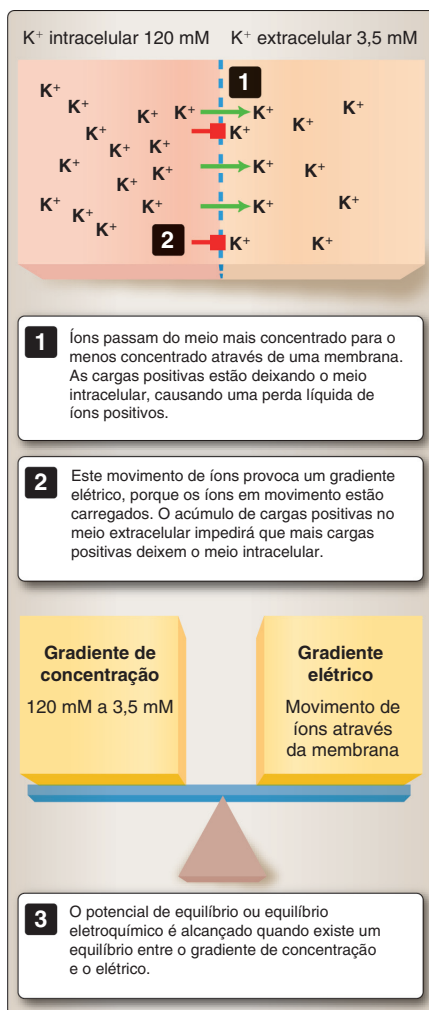


Figura 1.8
Movimentos de íons.

podem ser administrados para tratamento de distúrbios encefálicos a aqueles que podem atravessar a barreira hematoencefálica.

III. NEUROFISIOLOGIA BÁSICA

Neurofisiologia é o estudo dos movimentos de íons através de uma membrana. Esses movimentos podem iniciar a transdução de sinal e a geração de potenciais de ação. O estudo da neurofisiologia também inclui a ação dos neurotransmissores.

A. Movimentos de íons

Um neurônio é rodeado por uma membrana com bicamada fosfolípida, que mantém concentrações diferenciais de íons entre o espaço intra e extracelular, como mostrado na Figura 1.8. O movimento de íons através dessa membrana gera um gradiente elétrico para cada íon. A soma de todos esses gradientes é o **potencial de membrana**, também chamado de **potencial elétrico**. É importante notar que todas as células estão rodeadas por uma bicamada fosfolípida e que todas as células mantêm uma concentração de íons diferente no espaço intra e extracelular. Entretanto, os neurônios e músculos são as únicas células capazes de enviar sinais ao longo de sua superfície ou de explorar essas diferenças iônicas para gerar sinais elétricos (Tab. 1.1).

- Potencial de equilíbrio – equação de Nernst:** As concentrações diferenciais de íons intra e extracelulares são mantidas pela membrana celular. A Figura 1.8 ilustra o movimento de íons até atingirem um estado estacionário. Eles se movem a favor de um gradiente de concentração. Partículas não carregadas se moverão através da membrana até que a mesma concentração seja atingida em ambos os lados (**difusão**). Uma vez que os íons são carregados eletricamente, seu movimento provoca um **gradiente elétrico**. Os íons carregados repelem aqueles com a mesma carga na membrana. Conforme se movem através da membrana a favor de um gradiente de concentração, ocorre um acúmulo de carga, o que impede que mais íons se movam através da membrana. Por exemplo, a concentração de K^+ intracelular (i) (120 mM) é maior do que a extracelular (e) (3,5 mM). O íon K^+ se moverá a favor do gradiente de concentração através da membrana para o exterior da célula e levará com ele a carga positiva. O potencial intracelular torna-se negativo devido à perda constante de K^+ para o meio extracelular. O fluxo líquido é que o meio intracelular está perdendo íons. Conforme esses íons K^+ se movem, geram um **gradiente do potencial elétrico**, ou gradiente elétrico, através da membrana. Em algum ponto, esse gradiente impedirá o movimento adicional do K^+ , assim como a carga positiva que se acumula no outro lado da membrana repelirá as cargas positivas, impedindo-as de atravessá-la. Atinge-se, então, o **potencial de equilíbrio** (também chamado

Tabela 1.1
Concentrações de íons intra e extracelular

Íon	Extracelular (mM)	Intracelular (mM)	Potencial de equilíbrio (mV)
Na^+	140	15	60
K^+	3,5	120	-95
Ca^{2+}	2,5	0,0001 (Ca^{2+} livre)	136
Cl^-	120	5	-86

de **equilíbrio eletroquímico**). Esse potencial de equilíbrio pode ser expresso pela **equação de Nernst**, que considera várias constantes físicas e o gradiente de íons, ou concentração de íons, intra e extracelular, para determinar o potencial em que não haverá mais movimento líquido de íons. Como mostra a Figura 1.9, o potencial de equilíbrio para o K^+ é de -95 mV.

2. **Potencial de repouso da membrana – equação de Goldman:** Obviamente, um neurônio não contém apenas K^+ , mas também outros íons. Cada um tem uma concentração intra e extracelular diferente, e a permeabilidade da membrana é diferente para cada íon. A **permeabilidade** da membrana determina a facilidade com que um íon pode atravessá-la. A fim de determinar o potencial de repouso da membrana, é preciso considerar a concentração intra e extracelular de diferentes íons, bem como a permeabilidade da membrana para cada um. Esse potencial de repouso da membrana pode ser descrito pela **equação de Goldman**, conforme mostra a Figura 1.10.

As diferentes concentrações de íons intra e extracelulares são mantidas por proteínas de membrana que agem como **bombas iônicas**. A mais proeminente delas é a **Na^+/K^+ ATPase**, que bombeia Na^+ (sódio) para fora da célula, em troca de K^+ . Essa atividade de permutador de Na^+/K^+ é mostrada na Figura 1.11. Tal como o nome implica, essas bombas iônicas dependem da energia sob a forma de trifosfato de adenosina (ATP) para funcionar. A bomba só pode funcionar na presença de ATP, que é hidrolisada em difosfato de adenosina (ADP) para liberar energia.¹ Os **canais iônicos** são proteínas de membrana que permitem a travessia dos íons, o que causa um fluxo de corrente. Os canais iônicos são seletivos: o tamanho do **poro do canal** e os aminoácidos no poro regularão qual íon pode atravessar. A abertura ou o fechamento dos canais iônicos são regulados por diferentes mecanismos, conforme detalhado na Figura 1.12.

As membranas biológicas podem alterar ativamente sua permeabilidade para diferentes íons. Isso altera o potencial de membrana e é o mecanismo subjacente do potencial de ação.

- a. **Canais iônicos voltagem-dependentes:** Esses canais são regulados pelo potencial de membrana. Uma alteração no potencial de membrana abre o **poro do canal**. O mais proeminente desses canais é o canal de Na^+ voltagem-dependentes. Sua abertura constitui a base para o início de um potencial de ação (ver Fig. 1.12A).
- b. **Canais iônicos ligante-dependentes:** Esses canais são regulados por uma molécula específica que se liga ao canal iônico. Isso abre os poros, permitindo que os íons passem. Os receptores de neurotransmissores pós-sinápticos são canais iônicos dependentes de ligantes (ver Fig. 1.12B).
- c. **Canais iônicos mecano-dependentes:** O poro nesses canais é aberto mecanicamente. Os receptores táteis da pele e as células receptoras da orelha interna são exemplos de canais iônicos acionados mecanicamente. Esses canais se abrem por uma deflexão mecânica que abre o canal (ver Fig. 1.12C).

Equação de Nernst

Constante dos gases

Temperatura em Kelvin

Gradiente iônico

$$E_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[x]_o}{[x]_i}$$

Potencial de equilíbrio

Carga elétrica do íon

Constante de Faraday

A 37°C, a equação pode ser simplificada para:

$$E_K = 61 \text{ mV} \log \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

O potencial de equilíbrio para o K^+ é:

$$E_K = 61 \text{ mV} \log \frac{[120]_o}{[3,5]_i} = -95 \text{ mV}$$

Figura 1.9
Equação de Nernst.

Equação de Goldman

$$V = 61 \log \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_o}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_i}$$

V = potencial de membrana em V
P = permeabilidade para cada íon

A equação de Goldman considera a permeabilidade (P) para cada íon, bem como o gradiente de concentração de cada um. A soma disso determina o potencial de repouso da membrana.

Figura 1.10
Equação de Goldman.

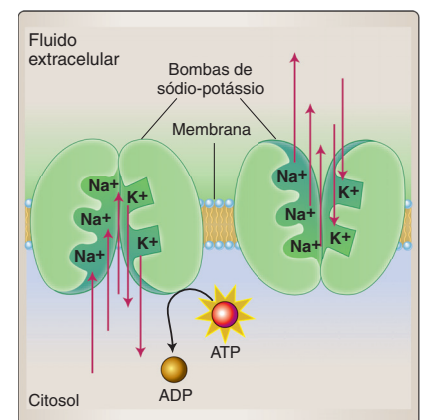


Figura 1.11
Bombas iônicas. ATP = trifosfato de adenosina; ADP = difosfato de adenosina.

Infolink ¹ Ver as páginas 72 e 73 em Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry.

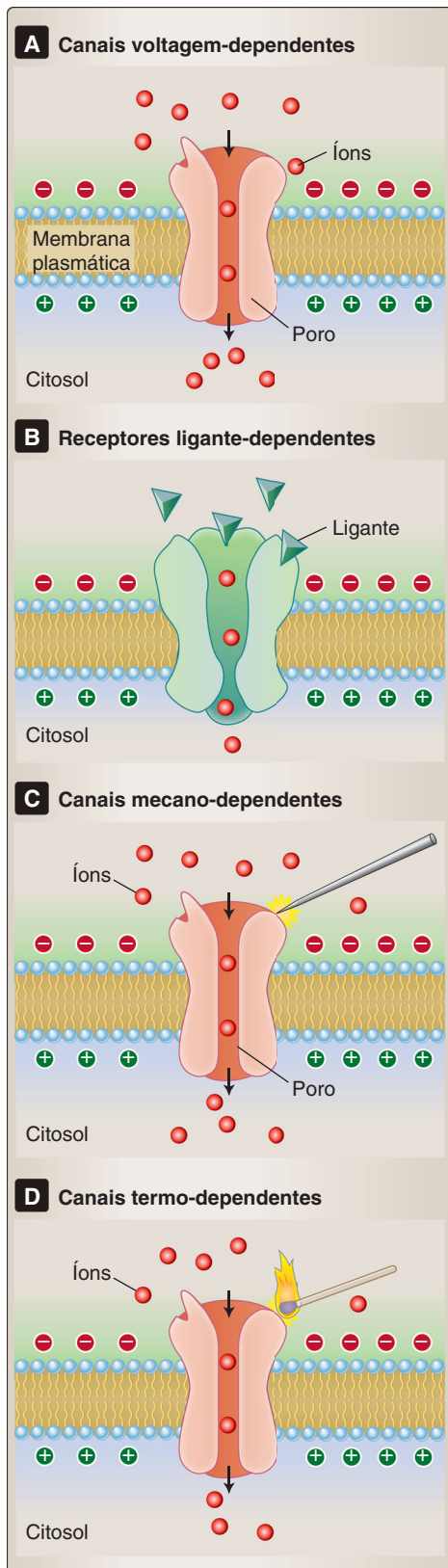


Figura 1.12
Canais iônicos.

d. Canais iônicos termo-dependentes: Esses canais são regulados pela temperatura. A proteína do canal atua como um termômetro, e uma mudança na temperatura abre o poro do canal (ver Fig. 1.12D).

B. Potencial de ação

Os **potenciais de ação (PAs)** são impulsos elétricos, ou alterações no potencial da membrana, que percorrem a superfície de um neurônio. O mecanismo subjacente ao PA é a alteração na permeabilidade da membrana para diferentes íons, primeiramente para o Na^+ , quando se inicia um PA, e, em seguida, para o K^+ na fase de recuperação. Os PAs são o meio de comunicação entre os neurônios.

- 1. Geração de um potencial de ação:** As alterações sequenciais na permeabilidade da membrana ao Na^+ e K^+ que causam as modificações no potencial de membrana e constituem a base dos PAs estão ilustradas na Figura 1.13. Uma alteração no potencial de membrana durante um PA é decorrente de um aumento da permeabilidade da membrana ao Na^+ . Esse aumento temporário é decorrente da abertura dos canais de Na^+ e causa uma **despolarização** da membrana celular. Quando os canais de Na^+ se abrem, o Na^+ flui para dentro do neurônio, e o potencial de repouso da membrana muda de próximo do equilíbrio para o K^+ para próximo do equilíbrio para o Na^+ , ou seja, na faixa positiva. Essa permeabilidade ao Na^+ é de curta duração, já que os canais de Na^+ se fecham novamente e a membrana se torna mais permeável ao K^+ , ainda mais do que quando em repouso (fenômeno conhecido como **undershoot** ou **pós-potencial hiperpolarizante**).

Os canais de Na^+ que se abrem quando um PA é gerado são dependentes de **voltagem**, abrindo apenas quando a membrana despolariza a um **potencial limiar**. Uma vez atingido, esse limiar, o PA é gerado como uma resposta de tudo ou nada. Em função de não haver nenhuma gradação no PA, ele só pode ser “presente” ou “ausente”. A transdução do sinal via potencial de ação é como o sistema binário que os computadores usam para codificar informações (1 ou 0). Todos os PAs em uma determinada população de neurônios apresentam as mesmas magnitude e duração.

Depois de cada PA, os canais de Na^+ entram em um **período refratário**. Isso corresponde à fase do pós-potencial hiperpolarizante (PPH)* (aumento da permeabilidade ao K^+) e tem dois efeitos principais: o número de PAs que pode percorrer um axônio é limitado e a direção do potencial de ação é determinada. O PA não irá em direção a canais refratários (“para trás”), mas para frente, para o próximo conjunto de canais. O próximo PA é gerado quando os canais estiverem prontos ou “recompostos”.

A geração de potenciais de ação tem um custo energético: é necessário ATP para restaurar a homeostase iônica. Ao final de um potencial de ação, as bombas iônicas (p. ex., Na^+/K^+ ATPase) restauram a homeostase de íons pelo transporte ativo. A atividade dessas bombas depende da hidrólise de ATP em ADP para liberar energia.

* N. de R. T.: Pós-potencial hiperpolarizante (PPH) – do inglês *after hyperpolarization* – ou *undershoot*.

2. **Propagação dos potenciais de ação:** A transmissão efetiva de um sinal elétrico ao longo de um axônio é limitada pelo fato de que os íons tendem a vaziar através da membrana. O impulso se dissipa conforme a carga é perdida. O PA tem uma maneira de contornar o vazamento da membrana neuronal: Sinais elétricos ao longo de um axônio são propagados por fluxo de corrente tanto passiva quanto ativa, como ilustrado na Figura 1.14.

a. **Corrente:** A **corrente** é medida em ampères (A) e descreve o movimento da carga ou de íons. A quantidade de trabalho necessário para mover a carga é descrita como **voltagem (tensão)**, sendo medida em volts (V). A dificuldade de se mover os íons é chamada de **resistência**, que é medida em ohms (Ω). A **condutância** é a facilidade de movimentar íons e é medida em siemens (S). A corrente de um íon específico depende da permeabilidade da membrana (**condutância**) e da força de condução eletroquímica para aquele íon. Isso pode ser expresso pela **lei de Ohm**, que está resumida na Figura 1.15.

A **corrente passiva** é um vaivém de carga, parecido com o fluxo de eletricidade ao longo de um fio. Na corrente passiva, não há movimento de íons Na^+ . A **corrente ativa**, ao contrário, envolve fluxo de íons (Na^+) através dos canais iônicos (ver Fig. 1.14). A propagação de um PA depende tanto do fluxo de corrente passiva quanto da abertura dos canais de Na^+ . A corrente passiva irá causar uma alteração no potencial de membrana, que abrirá os canais de Na^+ voltagem-dependentes. Isso causa a geração de outro PA. A corrente passiva gerada por esse PA viajará ao longo da membrana para o próximo conjunto de canais de Na^+ . Ao regenerar constantemente o PA, evita-se o vazamento da membrana neuronal.

b. **Condução contínua:** Em axônios **não mielinizados**, o fluxo de corrente passiva flui ao longo do axônio e abre continuamente os canais de Na^+ (corrente ativa) que estão inseridos ao longo de todo o comprimento do axônio. A regeneração contínua dos PAs ao longo de todo o comprimento dos axônios é chamada de **condução contínua** e está ilustrada na Figura 1.16.

c. **Condução saltatória:** Em axônios mielinizados, os canais de Na^+ estão acumulados nas lacunas da bainha de mielina (nó neurofibrroso). A corrente passiva é levada através de um longo segmento de axônios mielinizados. No nó neurofibrroso, a alteração no potencial de membrana provoca a abertura dos canais de Na^+ e, com isso, a regeneração do PA. O potencial de ação parece “saltar” de nó em nó, o que é chamado de **condução saltatória** e pode ser visto na Figura 1.17.

3. **Velocidade do potencial de ação:** A velocidade de um potencial de ação é determinada pelo fluxo de corrente passiva e ativa. Para aumentar a velocidade do PA, é necessário facilitar esse fluxo. Os dois principais obstáculos a serem ultrapassados são a resistência do axônio e a capacitância da membrana, resumidos na Figura 1.18.

a. **Resistência:** A resistência descreve a dificuldade de mover íons e é medida em ohms (Ω). Os axônios de grande diâmetro têm baixa resistência e fluxo de corrente passiva rápido. Quanto maior o diâmetro de um axônio, mais fácil é mover os íons. Os axônios

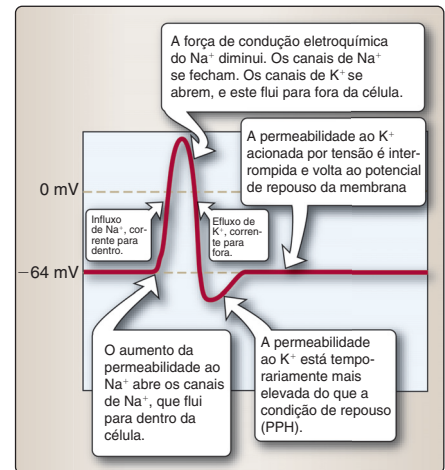


Figura 1.13
Potencial de ação.

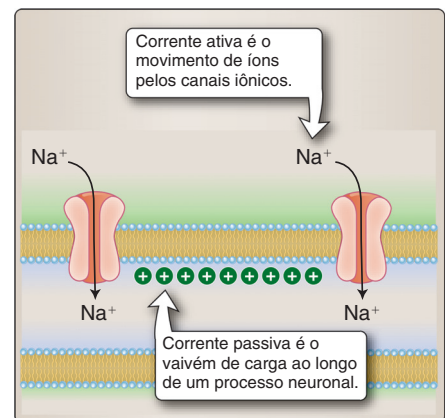


Figura 1.14
Correntes ativa e passiva.

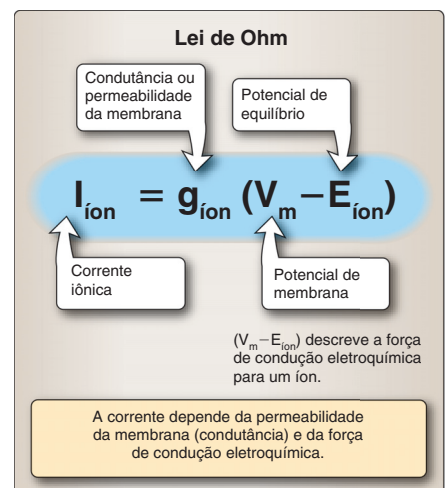


Figura 1.15
Lei de Ohm.

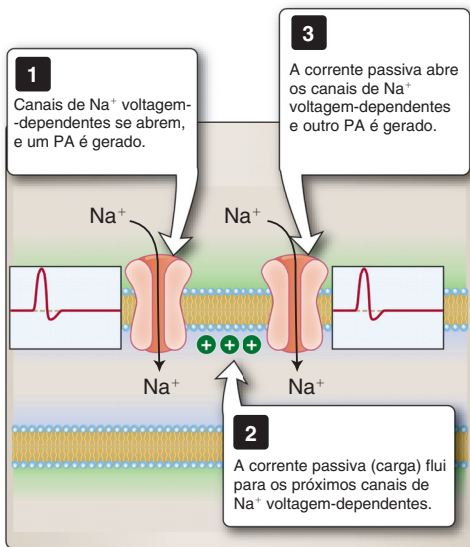


Figura 1.16
Condução contínua.

de maior diâmetro têm baixa resistência e, portanto, fluxo de corrente passiva rápido. Infelizmente, o corpo não pode aumentar o diâmetro do axônio indefinidamente para elevar a velocidade de condutância. O diâmetro do axônio necessário para acomodar a alta velocidade de condutância essencial para longas distâncias seria grande demais para caber em nossos nervos periféricos.

- b. **Capacitância:** Um capacitor é composto por duas regiões condutoras, separadas por um isolante. Nos neurônios, os fluidos extra e intracelulares são separados pela membrana celular. A membrana celular é o isolante, e os fluidos extra e intracelulares são as duas regiões condutoras. A carga é reunida em um dos lados da membrana, que repele as cargas semelhantes e atrai as opostas no outro lado. Assim, o capacitor aparta e acumula cargas. Cada vez que um PA percorre um axônio, a corrente ativa abre os canais de Na⁺ e o Na⁺ flui para dentro da célula (corrente ativa). No entanto, antes que isso possa acontecer, a capacitância da membrana celular (ou carga repelente acumulada na membrana celular) deve ser superada.
- c. **Velocidade da corrente passiva:** A velocidade do fluxo de corrente passiva depende da resistência encontrada no axônio. Aumentar o diâmetro do axônio irá diminuir a resistência e acelerar a corrente passiva. Outra forma de acelerar a velocidade dessa corrente é isolar a membrana com mielina, que diminuirá a dissipação de corrente (**vazamento**) através da membrana.

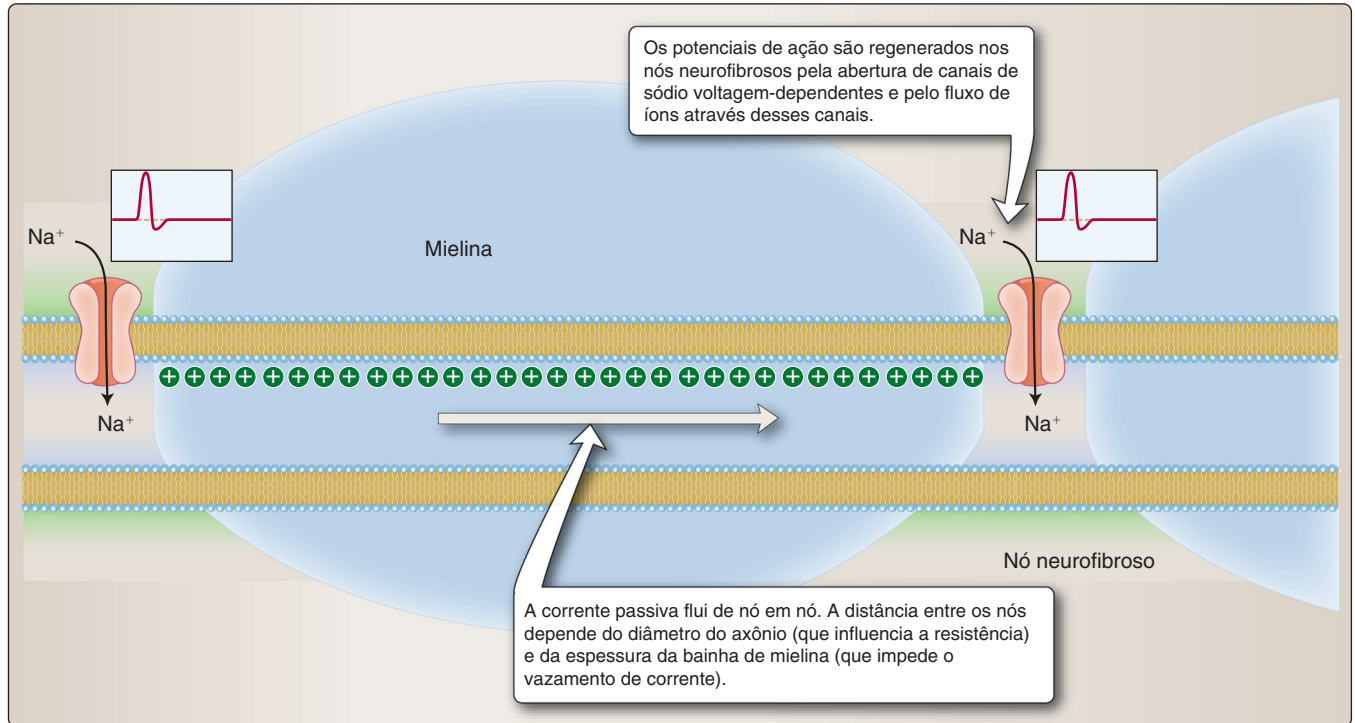


Figura 1.17
Condução saltatória.

d. Velocidade da corrente ativa: A velocidade do fluxo de corrente ativa depende da capacitância da membrana. Quanto mais fácil a superação da carga repelente acumulada na membrana celular, mais rápido os íons podem mover-se através dela. Uma redução no diâmetro do axônio reduziria a capacitância, pois diminuiria a área da superfície da membrana ou a área líquida total em que as taxas repelentes podem ser acumuladas. Diminuir o tamanho do axônio, no entanto, aumentaria a resistência para o fluxo de corrente passiva. Outro método para reduzir a capacitância é pela mielinização do axônio. A mielina é um isolante tão eficaz que, uma vez mielinizada, a membrana não é mais capaz de atuar como um capacitor, deixando de acumular carga. A desvantagem é que a membrana também não é mais permeável a íons; assim, os íons Na^+ não podem passar através dela. A fim de ter um fluxo ativo, é necessário que haja intervalos (chamados de **nós neurofibrosos**) na mielina, que permitam ao Na^+ passar pela membrana celular. Canais de Na^+ voltagem-dependentes estão agrupados nesses nós. A capacitância da membrana deve ser superada em cada um deles, mas trata-se apenas de uma pequena área se comparada com a superfície do axônio inteiro (ver Figs. 1.16 e 1.17). A corrente passiva percorre a distância entre os nós e abre os canais de Na^+ voltagem-dependentes no intervalo seguinte na mielina. A distância entre os nós (**distância entrenó**) depende do diâmetro do axônio que determina a resistência encontrada pela corrente passiva.

Em resumo, os PAs são o meio de comunicação no sistema nervoso central. Quando um PA percorre um axônio, deve ser:

1. *Unidirecional:* Isso é alcançado pelo período refratário.
2. *Rápido:* A diminuição na capacitância (pela mielina) e resistência (pelo aumento no diâmetro do axônio) da membrana ajuda a acelerar o PA.
3. *Eficiente:* Os PAs são gerados apenas nos nós neurofibrosos, não ao longo de todo o comprimento do axônio, poupando energia.
4. *Simples:* O PA é uma resposta de tudo ou nada, um sistema binário.

C. Transmissão sináptica

A transmissão sináptica pode ocorrer tanto por sinapses elétricas quanto químicas. Todas elas contêm elementos pré e pós-sinápticos.

1. **Sinapses elétricas:** Dois neurônios podem ser acoplados eletricamente um ao outro por meio de **junções comunicantes**. Uma junção comunicante é um complexo de poro e proteína (conexina) que permite que os íons e outras moléculas pequenas se movam entre as células (Fig. 1.19A). Neurônios acoplados à junção comunicante são encontrados em áreas nas quais as populações neuronais precisam estar sincronizadas, como, por exemplo, no centro respiratório ou nas regiões secretoras de hormônio do hipotálamo.
2. **Sinapses químicas:** Uma sinapse química é composta de um terminal pré-sináptico, uma fenda sináptica e um terminal pós-sináptico (ver Fig. 1.19B). As cargas e os íons não se movem diretamente entre as células. A comunicação se dá por neurotransmissores (ver adiante).

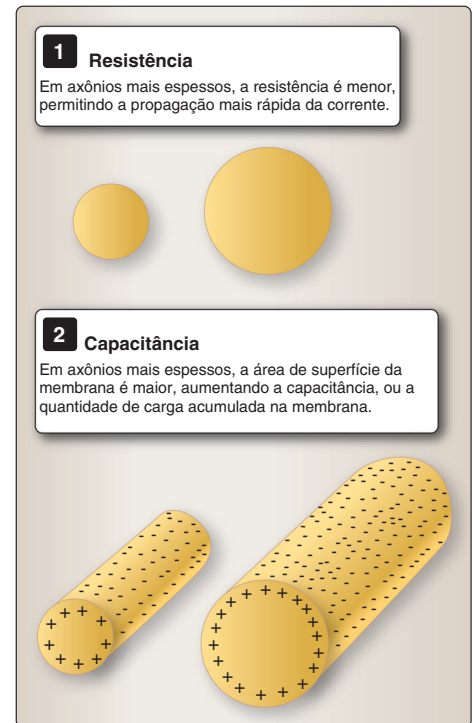


Figura 1.18
Resistência e capacitância.

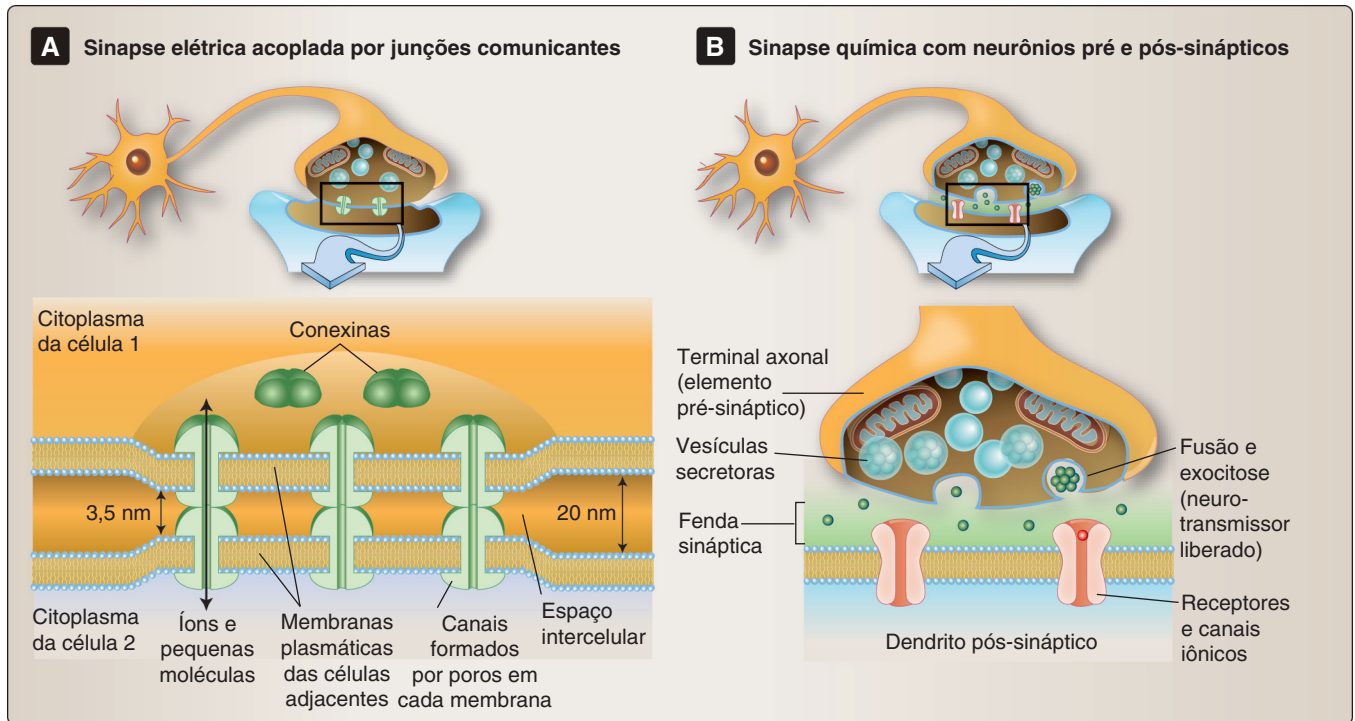


Figura 1.19
Sinapses elétricas e químicas.

3. Transdução do sinal sináptico: A cascata de eventos que leva à transdução do sinal na sinapse é mostrada na Figura 1.20. Um PA chega ao terminal pré-sináptico, o que faz os canais de Ca^{2+} (cálcio) voltagem-dependentes se abrirem. Esse influxo de Ca^{2+} faz as vesículas cheias de neurotransmissores se fundirem com a membrana e difundirem o neurotransmissor para a fenda sináptica. O neurotransmissor se liga aos receptores pós-sinápticos, e os canais iônicos se abrem. O tipo de canal iônico aberto determinará se é induzido um **potencial pós-sináptico inibitório (PPSI)** ou **excitatório (PPSE)**. Um influxo de Na^+ produz um **PPSE** e faz a membrana chegar mais perto do limiar, como visto na Figura 1.21A. Um influxo de Cl^- (cloreto) produz um **PPSI** e afasta o potencial de membrana do limiar, como ilustrado na Figura 1.21B. Os neurotransmissores são específicos para a produção de PPSIs ou PPSEs (ver Tab. 1.2).

a. Somação temporoespacial: O neurônio pós-sináptico disparará um PA quando o potencial limiar tiver sido atingido. Uma única sinapse não tem a capacidade de aproximar um neurônio pós-sináptico do limiar com um único **potencial sinápticamente evocado**. Apenas o efeito cumulativo de milhares de sinapses em um dado neurônio pós-sináptico provocará um PA. As sinapses que recebem o *input* devem estar próximas (Fig. 1.22A) e recebê-lo no mesmo momento (Fig. 1.22B), o que é denominado **somação temporo-espacial**. A Figura 1.22 mostra como potenciais evocados sinápticamente recebidos ao mesmo tempo e no mesmo local podem aproximar o neurônio do limiar, resultando na geração de um PA.

Um PA é uma resposta de tudo ou nada, mas um potencial evocado sinápticamente é graduado em magnitude. O aumento na

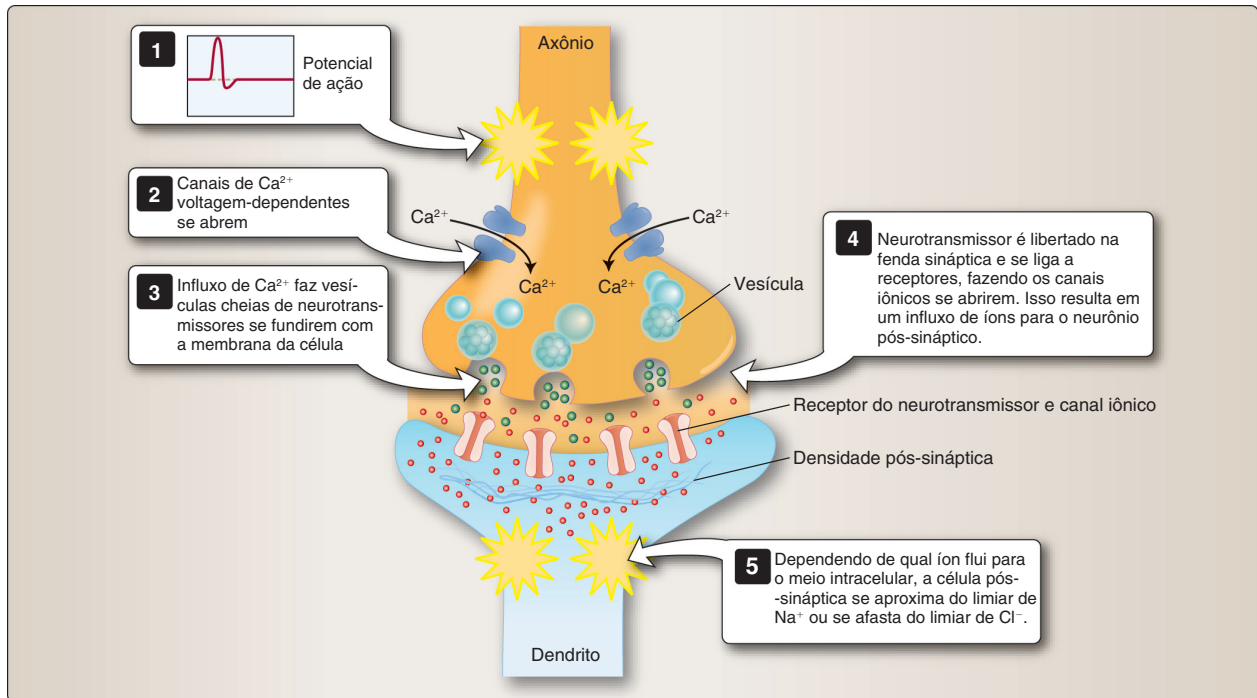


Figura 1.20
Transdução do sinal sináptico.

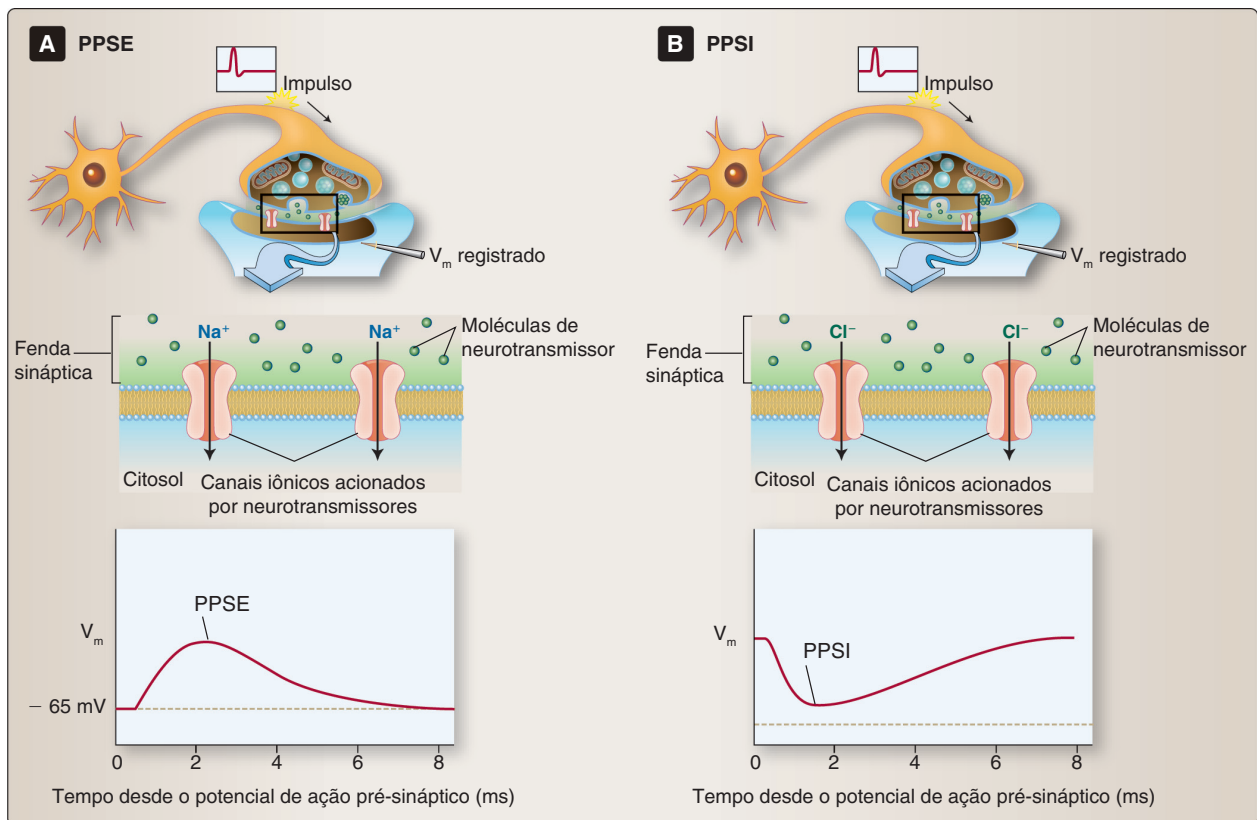


Figura 1.21
Potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSEs) e inibitórios (PPSIs).

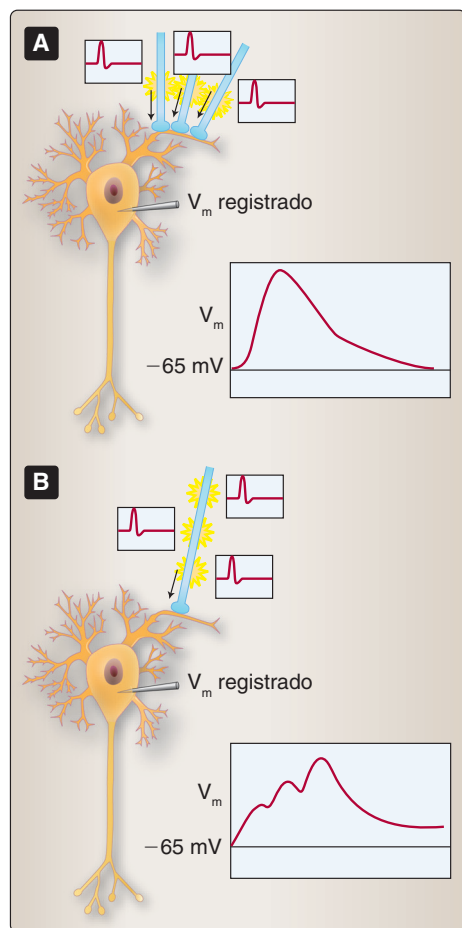


Figura 1.22
Somação temporoespacial.

quantidade de neurotransmissores na fenda sináptica resulta em maior ativação do receptor; por sua vez, mais íons fluem para dentro do terminal pós-sináptico.

- b. Receptores ionotrópicos:** Os receptores pós-sinápticos podem ser **ionotrópicos** ou **metabotrópicos**. Nos primeiros, um receptor de neurotransmissor é acoplado a um canal iônico. Quando o neurotransmissor se liga ao receptor, uma alteração conformacional permite que os íons fluam através do canal. O fluxo de íons pode alterar o potencial de membrana da célula pós-sináptica, aproximando-o (pela abertura dos canais de Na^+) ou afastando-o do limiar (pela abertura dos canais de Cl^-). Assim, os receptores ionotrópicos têm um efeito direto sobre os movimentos de íons, afetando diretamente um canal iônico (Fig. 1.23).
- c. Receptores metabotrópicos:** Nesses receptores, um receptor de neurotransmissor é acoplado a cascatas de sinalização intracelulares, muitas vezes por mecanismos de acoplamento à proteína G (frequentemente envolvendo enzimas). Isso terá um efeito indireto sobre os movimentos de íons pela modulação dos canais pós-sinápticos ou abertura ou fechamento seletivo dos canais (ver Fig. 1.23).

D. Neurotransmissores

Os neurotransmissores são moléculas liberadas pelos neurônios pré-sinápticos e são o meio de comunicação em uma sinapse química. Eles se ligam a receptores de neurotransmissores, podendo se acoplar a um canal iônico (receptores ionotrópicos) ou a um processo de sinalização intracelular (receptores metabotrópicos). Os neurotransmissores são específicos para o receptor em que se ligam e provocam uma resposta específica nos neurônios pós-sinápticos, resultando em um sinal excitatório ou inibitório (Tab. 1.2).

- 1. Glutamato:** O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais comum no SNC. Ele pode se ligar a receptores ionotrópicos de glutamato, que incluem os **receptores NMDA** (*N*-metil-D-aspartato), **receptores de AMPA** (α -amino-3-hidroxilo-5-metil-4-isoxazole-propionato) e **receptores de cainato**. Esses receptores são nomeados de acordo com os agonistas (além do glutamato) que se ligam especificamente a eles. Todos esses receptores causam um influxo de cátions (carga positiva) nos neurônios pós-sinápticos. O receptor de NMDA é um pouco diferente do AMPA e do cainato, pois seu poro é bloqueado por um íon Mg^{2+} , a menos que a membrana pós-sináptica seja despolarizada. Uma vez desbloqueado, o canal é permeável não só ao Na^+ , mas também a grandes quantidades de Ca^{2+} . Um excesso de influxo de Ca^{2+} pode resultar em uma cascata de eventos que pode levar à morte celular.

O glutamato também pode se ligar a uma família de receptores metabotrópicos de glutamato (**mGluRs**), que iniciam a sinalização intracelular capaz de modular os canais iônicos pós-sinápticos indiretamente. Isso costuma aumentar a excitabilidade dos neurônios pós-sinápticos.

O glutamato é sintetizado nos neurônios pelos precursores da **glutamina**, a qual é fornecida pelos astrócitos, que a produzem a partir do glutamato captado na fenda sináptica.

Tabela 1.2
Resumo de alguns neurotransmissores do SNC

Neurotransmissor	Efeito pós-sináptico	
Acetilcolina (ACh)	Excitatório	
Aminoácidos	Glutamato	Excitatório
	Ácido γ -aminobutírico (GABA)	Inibitório
	Glicina	Inibitório
Aminas biogênicas	Dopamina	Excitatório (via receptores D1)
		Inibitório (via receptores D2)
	Noradrenalina	Excitatório
	Adrenalina	Excitatório
	Serotonina	Excitatório ou inibitório
	Histamina	Excitatório
Purinas	Trifosfato de adenosina (ATP)	Excitatório/neuromodulador
Neuropeptídeos	Substância P	Excitatório
	Metencefalina	Inibitório
	Opioides	Inibitório
	Adrenocorticotropina	Excitatório

2. **GABA e glicina:** O ácido γ -aminobutírico (GABA) e a glicina são os neurotransmissores inibitórios mais importantes do SNC. Cerca de metade de todas as sinapses inibitórias na medula espinal utiliza glicina. A glicina se liga a um receptor ionotrópico, que permite o influxo de Cl^- .

A maioria das outras sinapses inibitórias do SNC utiliza GABA. O GABA pode se ligar a receptores ionotrópicos GABA (GABA_A e GABA_C), que induzem um influxo de Cl^- quando ativados. Esse influxo leva a um acúmulo de carga negativa, que afasta o potencial de membrana de seu limiar (ou seja, o neurônio é inibido). O GABA_B (receptor metabotrópico do GABA) ativa os canais de K^+ e bloqueia os de Ca^{2+} , resultando em perda líquida da carga positiva, o que também conduz à hiperpolarização da célula pós-sináptica.

3. **Acetilcolina:** A acetilcolina (ACh) é o neurotransmissor utilizado no SNP (gânglios do sistema motor visceral) e SNC (cérebro). Também é utilizado na junção neuromuscular (ver Capítulo 3, “Visão Geral do Sistema Nervoso Periférico”).

Existem dois tipos de receptores de ACh: 1) Os **receptores nicotínicos de ACh** são receptores ionotrópicos e estão acoplados a um canal de cátion não seletivo; 2) os **receptores muscarínicos de ACh** compreendem uma família de receptores metabotrópicos ligada a vias mediadas pela proteína G.

Não há mecanismo de recaptção de ACh pela fenda sináptica. Sua depuração depende da enzima **acetilcolinesterase**, que hidrolisa o neurotransmissor e o desativa.

4. **Aminas biogênicas:** São um grupo de neurotransmissores com um grupo amina em sua estrutura. Compreendem as **catecolaminas** dopamina, noradrenalina e adrenalina, bem como a histamina e a serotonina.

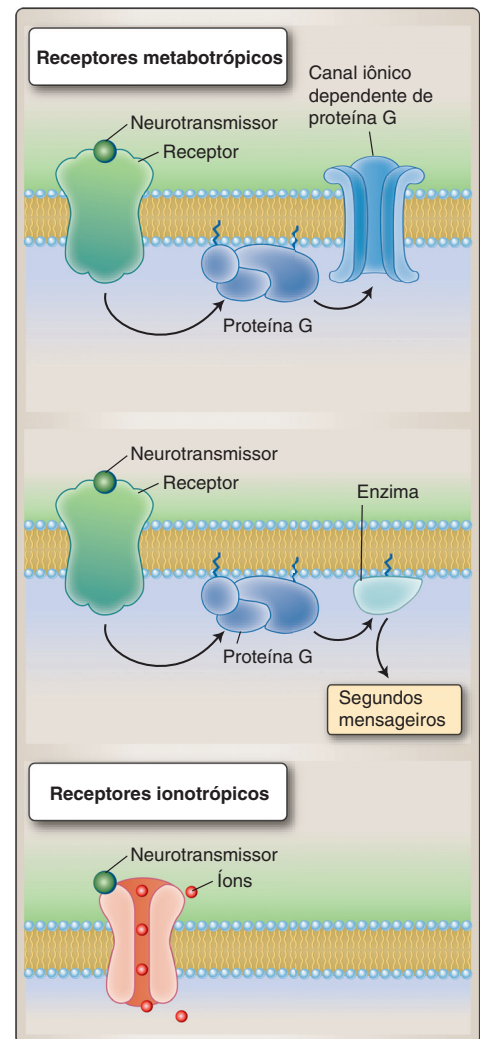


Figura 1.23
Tipos de receptores.

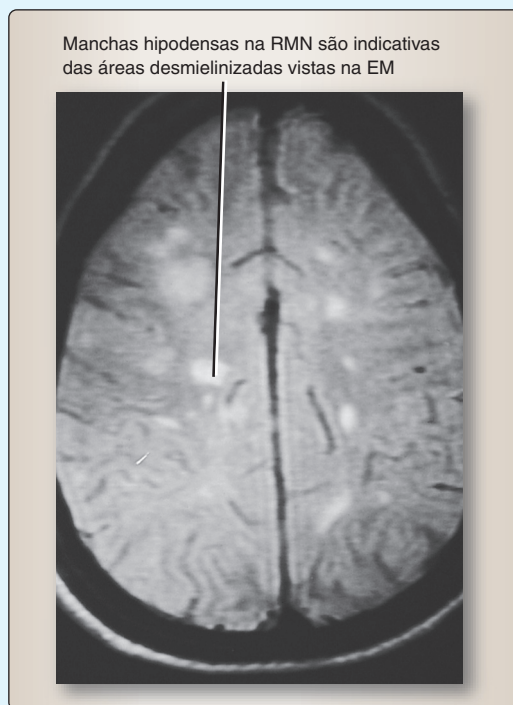
- a. **Dopamina:** A dopamina está envolvida em muitos circuitos do cérebro associados a emoções, motivação e recompensa. Atua em receptores acoplados à proteína G; sua ação pode ser tanto excitatória (via receptores D₁) quanto inibitória (via receptores D₂).
 - b. **Noradrenalina:** A **noradrenalina** (também conhecida como *norepinefrina*) é um neurotransmissor essencial envolvido no estado de vigília e atenção. Atua nos receptores metabotrópicos α -adrenérgicos e β -adrenérgicos, ambos excitatórios. A **adrenalina** (também conhecida como *epinefrina*) atua sobre os mesmos receptores, mas sua concentração no SNC é muito mais baixa que a de noradrenalina.
 - c. **Histamina:** A **histamina** se liga a um receptor metabotrópico excitatório. No SNC, está envolvida na vigília.
 - d. **Serotonina:** A **serotonina** pode ter tanto efeitos excitatórios quanto inibitórios. Está envolvida em uma infinidade de vias que regulam o humor, a emoção e várias vias homeostáticas. A maioria dos receptores de serotonina é do tipo metabotrópica. Existe apenas um receptor ionotrópico, que é um canal de cátions não seletivo, sendo, portanto, excitatório.
5. **ATP:** O **ATP** é mais conhecido como a **fonte de energia** dentro das células.² Contudo, é também liberado pelos neurônios pré-sinápticos como um neurotransmissor. Por ser muitas vezes liberado junto com outros neurotransmissores, é chamado de **cotransmissor**. Na fenda sináptica, o ATP pode ser quebrado em adenosina, uma purina que se liga e ativa os mesmos receptores que o ATP. Esses receptores purinérgicos podem ser tanto ionotrópicos (P2X) como metabotrópicos (P2Y). Os ionotrópicos são acoplados a canais catiônicos não específicos e são excitatórios, e os metabotrópicos agem em vias de sinalização acopladas à proteína G.
- O ATP e as purinas são **neuromoduladores**. Uma vez que são liberados junto com outros neurotransmissores, o grau de ativação do P2X ou P2Y modulará a resposta ao outro neurotransmissor secretado, aumentando sua ação ou inibindo-o.
6. **Neuropeptídeos:** Os neuropeptídeos são um grupo de peptídeos envolvidos na neurotransmissão. Incluem as moléculas envolvidas na percepção e modulação da dor, como a **substância P**, as **metencefalinas** e os **opioides**. Outros neuropeptídeos estão envolvidos na resposta neural ao estresse, como o **hormônio liberador da corticotrofina** e o **hormônio adrenocorticotrófico**.

Infolink ² Ver as páginas 72 e 73 em Lippincott's Illustrated Review of Biochemistry.

APLICAÇÃO CLÍNICA 1.1

Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica que afeta adultos jovens. A lesão subjacente é a perda da bainha de mielina em torno dos axônios, um processo chamado de **desmielinização**, e a perda de axônios (**neurodegeneração**). Observa-se **inflamação grave** nas áreas de desmielinização, e acredita-se que seja um mecanismo subjacente para a desmielinização e neurodegeneração. A desmielinização pode ser vista como pontos claros na ressonância magnética, conforme mostrado na figura.



Ressonância magnética (RMN) na esclerose múltipla (EM).

A desmielinização prejudica o funcionamento do sistema nervoso central (SNC). A perda da bainha de mielina leva a um **bloqueio na condução** no interior desse axônio. Um axônio mielinizado conduz os potenciais de ação (PAs) pela condução saltatória. Sem a bainha de mielina, os grupos de canais de Na^+ (sódio) estão muito distantes, e a corrente passiva se dissipa antes que o próximo grupo de canais de Na^+ possa ser ativado.

Uma forma que o SNC usa para responder ao bloqueio de condução é inserir canais de Na^+ ao longo do axônio desmielinizado para permitir a condução contínua não saltatória. Os canais de Na^+ que são inseridos, no entanto, têm uma dinâmica diferente e causam mais influxo de Na^+ para o axônio. O trocador de Na^+/Ca^+ (cálcio) não é mais capaz de manter a homeostase de Na^+ ; ativam-se proteases; e os axônios degeneram-se. Em alguns casos, a inserção de canais de Na^+ no axônio desmielinizado é bem-sucedida; estabelece-se condutância contínua; e o PA pode ser propagado, embora em ritmo mais lento.

Outra forma utilizada pelo SNC para restaurar a função é pela **remielinização** do axônio. As **oligodendroglia**s são as células mielinizadoras do

SNC. A fim de iniciar a remielinização, as **células NG2** (polidendrócitos) são recrutadas para a área afetada. Uma vez que se maturam em oligodendroglia, podem iniciar o processo de remielinização. Os macrófagos removem detritos de mielina da área afetada, pois, aparentemente, estes inibem a maturação das células NG2 em oligodendroglia. Uma vez que o axônio foi remielinizado, a função é restaurada, mesmo que a intrínseca relação entre o axônio e sua bainha de mielina não tenha sido restabelecida. No encéfalo saudável, a espessura da bainha de mielina é rigidamente correlacionada ao diâmetro do axônio e à distância entre os entrenós para assegurar a propagação rápida e eficiente do PA. Contudo, depois da remielinização, a função é restaurada, mas não é tão rápida e eficiente.

A perda de mielina na EM conduzirá a um bloqueio de condução nos axônios afetados e, com isso, a uma perda aguda da função. A perda de mielina também afetará o isolamento do axônio. Em circunstâncias normais, a corrente em um axônio não afeta a sinalização em um axônio adjacente devido aos efeitos de isolamento da mielina. Quando a bainha de mielina é perdida, pode ocorrer “comunicação cruzada” entre os axônios, o que pode resultar em **parestésias** ou sensações anormais.

A perda funcional permanente da EM é causada pela perda axonal e pela morte neuronal. Essa perda axonal é devida ao prejuízo no papel de proteção da bainha de mielina, inserção de canais de Na^+ deficientes e incapacidade de remielinizar.

Resumo do capítulo

- O sistema nervoso é dividido em sistema nervoso periférico e central (SNC). Permite-nos perceber e interagir com o mundo que nos rodeia. Além disso, o SNC é a sede de todas as funções cognitivas superiores.
- Os componentes celulares do SNC podem ser divididos em neurônios e células gliais. Os neurônios são células excitáveis e estão organizados em redes e vias que processam toda a informação consciente e inconsciente. As glia são as células de apoio do sistema nervoso e têm várias funções. Algumas são células mielinizantes, como as oligodendroglia no SNC e as células de Schwann no sistema nervoso periférico. Os astrócitos têm vários papéis, que incluem a manutenção da homeostasia iônica e de neurotransmissores no espaço extracelular, bem como o transporte de nutrientes e de precursores de neurotransmissores para os neurônios. As microglia são as células do sistema imune do SNC. Um grupo recém-identificado de células, as células NG2, são a população de células-tronco do SNC; curiosamente, recebem *input* sináptico dos neurônios. Parecem ser a ligação entre as redes neuronais e gliais. As células ependimárias são células epiteliais que revestem o sistema ventricular e formam o plexo coróide dentro dos ventrículos, que secreta líquido cefalorraquidiano.
- O SNC é separado do corpo pela barreira hematoencefálica. Essa barreira compreende as células epiteliais justapostas nos vasos sanguíneos e os processos astrocitários. Todas as substâncias que atravessam a barreira hematoencefálica devem usar um transporte ativo.
- Toda comunicação no sistema nervoso se dá por sinais elétricos, os quais são mediados pelos movimentos de íons. Em repouso, o movimento de íons está em equilíbrio, sendo expresso pela equação de Nernst para um íon único e pela equação de Goldman para a soma

de todos os íons que atravessam a membrana plasmática. Os íons se movem através da membrana por diferentes tipos de canais iônicos.

- O meio de comunicação entre os neurônios é o potencial de ação. Um potencial de ação é gerado pela abertura de canais de Na^+ voltagem-dependentes. Quando uma célula acumula carga positiva suficiente para alcançar o limiar, ela é despolarizada. Depois de uma abertura de canais de Na^+ de curta duração, o K^+ deixa a célula, levando à hiperpolarização.
- A corrente elétrica é medida em ampères (A) e descreve o movimento de carga ou de íons. A quantidade de trabalho necessário para mover a carga é descrita como voltagem (tensão), sendo medida em volts (V). A dificuldade de mover os íons é chamada de resistência e medida em ohms (Ω). Condutância é a facilidade de movimentar íons, sendo medida em siemens (S).
- Os potenciais de ação (PAs) são propagados ao longo de um axônio por corrente passiva e ativa. A corrente passiva é o vaivém de carga, enquanto a corrente ativa é o fluxo de íons pelos canais iônicos. A condução contínua significa que a corrente passiva se move ao longo de um axônio e abre canais de Na^+ ao longo do caminho (corrente ativa), efetuando uma regeneração contínua do PA. A condução saltatória ocorre em axônios mielinizados, nos quais a corrente passiva se move ao longo da parte mielinizada do axônio e abre canais de Na^+ em intervalos na mielina (nós neurofibrósos). A velocidade de um PA depende da velocidade das correntes ativa e passiva. A corrente passiva pode ser acelerada pela redução na resistência em função de um aumento no diâmetro do axônio e pela diminuição no vazamento de corrente pela mielinização. A corrente ativa pode ser acelerada pela redução da capacitância da membrana, quer pela redução do diâmetro do axônio, quer pela mielinização.
- Os neurônios se comunicam uns com os outros por sinapses. As sinapses elétricas são formadas por junções comunicantes de dois neurônios. Os íons fluem por essas junções e despolarizam diretamente esses neurônios em sincronia.
- As sinapses químicas são o tipo mais comum de sinapse do SNC. Compreendem um terminal pré-sináptico, uma fenda sináptica, um terminal pós-sináptico e um processo astrocitário. Quando um potencial de ação chega a um terminal axonal, canais de Ca^{2+} se abrem, e o influxo de Ca^{2+} faz as vesículas cheias de neurotransmissores se fundirem à membrana, liberando neurotransmissores na fenda sináptica. Existem muitos tipos de neurotransmissores; cada um deles se liga a um receptor específico e tem um efeito específico.
- O neurotransmissor se liga a um receptor neurotransmissor, que pode estar acoplado a um canal iônico (receptores ionotrópicos) ou a uma cascata de sinalização intracelular (receptores metabotrópicos). O fluxo iônico resultante cria um potencial pós-sináptico. Quando os íons carregados positivamente (i.e., influxo de Na^+) fluem para a célula pós-sináptica, o resultado é um potencial pós-sináptico excitatório. Quando íons carregados negativamente (i.e., influxo de Cl^-) fluem para a célula pós-sináptica ou cátions deixam a célula (i.e., efluxo de K^+), o resultado é um potencial pós-sináptico inibitório.
- Quando um número suficiente de potenciais pós-sinápticos excitatórios se reúne no tempo e no espaço (somação temporoespacial), a célula pós-sináptica despolariza o suficiente para alcançar o limiar e é gerado um potencial de ação.

Questões para estudo

Escolha a resposta correta.

- 1.1 Um paciente chega com uma ferida que requer sutura. Você aplica um anestésico local, que bloqueia a propagação de potenciais de ação. Os potenciais de ação são gerados por qual dos seguintes mecanismos?
- Abertura de canais de Ca^{2+} (cálcio).
 - Fechamento de canais de K^+ (potássio).
 - Abertura de canais de Na^+ (sódio).
 - Abertura de canais de K^+ (potássio).
 - Fechamento de canais de Ca^{2+} (cálcio).
- 1.2 Qual das seguintes afirmações sobre as células gliais é correta?
- Microglias são as células estaminais do sistema nervoso central.
 - As células NG2 mielinizam os axônios no sistema nervoso central.
 - Os astrócitos podem secretar neurotransmissores.
 - As células de Schwann mielinizam os axônios no sistema nervoso central.
 - As células endodimárias são parte da barreira hematoencefálica.
- 1.3 Qual das seguintes afirmações melhor descreve a membrana da célula como um capacitor?
- A membrana celular armazena cargas a fim de facilitar o movimento de íons.
 - A membrana celular acumula cargas, o que dificulta o movimento de íons.
 - A membrana celular liga íons a sua superfície, permitindo que se movam rapidamente, quando necessário.
 - A membrana celular é seletivamente permeável aos íons.
 - A membrana celular bloqueia seletivamente o movimento de cátions.
- 1.4 Um paciente é diagnosticado com síndrome de Guillain-Barré, uma síndrome desmielinizante do nervo periférico. Ele apresenta déficits sensoriais e motores em seus braços e pernas. Qual das seguintes afirmações descreve a causa subjacente para alguns de seus sintomas?
- Um déficit na função das oligodendroglia leva à desmielinização focal de feixes de axônios.
 - A desmielinização leva a uma diminuição na capacitância da membrana, o que atrasa a propagação dos potenciais de ação.
 - O sintoma mais comum é a fraqueza muscular, porque as células de Schwann mielinizam apenas axônios motores.
 - O dano axonal é decorrente da migração da microglia para a bainha de mielina e de fagocitose dos segmentos axonais.
 - A velocidade de condução nos nervos está diminuída, porque os potenciais de ação não podem ser regenerados no próximo grupo de canais de Na^+ .
- 1.5 A barreira hematoencefálica isola o ambiente neuronal de patógenos e substâncias transportadas pelo sangue. Isso pode dificultar a administração de fármacos ao sistema nervoso central. Quais são as partes componentes da barreira hematoencefálica?
- Endotélio e microglia.
 - Membrana basal e endotélio.
 - Endotélio e astrócitos.
 - Membrana basal e oligodendroglia.
 - Endotélio e neurópilo.

Resposta correta = C. Um potencial de ação é gerado pela abertura de canais de Na^+ voltagem-dependentes, e nenhum dos outros. Um anestésico local, como a lidocaína, bloqueia os canais de Na^+ , e os potenciais de ação não podem ser gerados, o que efetivamente impede a propagação do sinal de dor.

Resposta correta = C. As células NG2, e não a microglia, são a reserva de células-tronco do cérebro. As oligodendroglia mielinizam os axônios no sistema nervoso central, e as células de Schwann o fazem no sistema nervoso periférico. Os astrócitos podem secretar neurotransmissores na fenda sináptica e, assim, modular a atividade naquela sinapse. Ependíma é o epitélio dos ventrículos.

Resposta correta = B. A membrana celular atua como um capacitor, reunindo e acumulando cargas opostas em cada um de seus lados. Essas cargas devem ser superadas cada vez que o Na^+ (sódio) entra na célula para gerar um potencial de ação.

Resposta correta = E. As oligodendroglia são as células mielinizadoras do sistema nervoso central (SNC), e as células de Schwann são as do sistema nervoso periférico (SNP). A mielina diminui a capacitância da membrana. Devido às propriedades isolantes da bainha de mielina, as cargas não são mais acumuladas e retidas na membrana celular. A desmielinização aumenta a capacitância da membrana, as cargas são acumuladas, e, cada vez que um cátion atravessa a membrana, é necessário vencer a carga acumulada. As células de Schwann mielinizam axônios motores e sensoriais. As microglia são os macrófagos do sistema nervoso central. No SNP, a fagocitose se dá por macrófagos transportados pelo sangue. Somente em casos graves de síndrome de Guillain-Barré os axônios são danificados. Os danos à bainha de mielina são o primeiro passo no processo da doença. A velocidade de condução nervosa é diminuída devido à desmielinização. As cargas são perdidas pelo vazamento de corrente e podem não alcançar o próximo grupo de canais de Na^+ no (agora ausente) nó neurofibrroso, onde o potencial de ação seria regenerado por corrente ativa.

Resposta correta = C. As células endoteliais estão ligadas umas às outras por junções apertadas, e os processos astrocitários ("pés-terminais") circundam a parede do vaso. Isso efetivamente separa o compartimento de sangue do compartimento do neurópilo. O transporte pela barreira hematoencefálica pode ser por difusão de pequenas moléculas lipofílicas, água e gás. Todas as outras substâncias devem usar transporte ativo.