

Luiz Fernando
de Oliveira, E.A. *

Neurofisiologia para o anestesiológico

São apresentados conceitos básicos sobre:

1) Estrutura da membrana celular; 2) Potenciais de membrana; 3) Transmissão sináptica; 4) Transmissão neuromuscular.

São apontadas algumas correlações com fenômenos que ocorrem eventualmente em anestesia.

1. Membrana celular

1.1 Introdução

A membrana celular tem dupla significação para a célula viva: em primeiro lugar, como barreira, mantém a integridade das células; em segundo, exerce um papel mediador entre o meio interno e o meio externo, mantendo a osmolaridade intracelular e controlando as trocas entre o intra e o extracelular¹².

A membrana celular é uma estrutura singular. Ela é semipermeável, permite a passagem seletiva de algumas substâncias, impedindo outras, e sua permeabilidade é variável. Essa característica especial é responsável pelas suas propriedades fundamentais, entre as quais o desenvolvimento de potenciais elétricos nos tecidos excitáveis, como veremos.

1.2 Composição química

A composição química e as propriedades da membrana celular variam de tecido a tecido. Entretanto, algumas características são comuns. Sua espessura é de cerca de 75 Å, constituindo-se fundamentalmente de lipíde (40%) e proteina (60%)¹¹. O lipíde é representado em sua maior parte por fosfolípide (cerca de 60% do lipíde total) e em menor parte por colesterol.

Os fosfolípídios (fosfoglicerídios) caracterizam-se pela peculiaridade de apresentarem um extremo *apolar*, lipossolúvel e hidrófobo, representado pelas longas cadeias de CH do ácido graxo, um extremo *polar*, hidrofílico, representado por resíduo de fosfato (Fig. 1) e uma base ni-

trogenada ionizada, em geral, a etanolamina, a colina ou a serina. Do ponto de vista estrutural, caracterizam-se assim por uma longa cauda dupla de carbono, *apolar*; e uma cabeça *polar* de fosfato e base nitrogenada (Fig. 1).

A composição proteica é também muito variável. As proteínas constituintes da membrana são classificadas em dois grupos: 1) as proteínas *extrínsecas* ou *periféricas* que se fixam de maneira lábil e frágil à superfície da membrana; 2) as proteínas *intrínsecas* ou *integrals* que constituem cerca de 70% da proteína total e que estão firmemente fixas à membrana, embebidas na matriz lipídica. As proteínas integrais conferem à membrana sua plasticidade e constituindo os canais iônicos, as enzimas, os sistemas de transporte e os receptores, são responsáveis por importantes funções da membrana.

1.3 Estrutura

Atualmente, o modelo mais aceito para descrever a estrutura da membrana é o proposto por Singer e Nicholson¹³, denominado de «Mosaico Fluido».

Graças à presença nos fosfolípídios de um extremo polar hidrofílico e outro apolar, hidrofóbico, as moléculas de fosfolípide têm seu extremo polar atraído pela água, dispondo-se em dupla paliçada com seus extremos polares voltados para a água do intra e extracelular, e suas caudas apolares voltadas para o interior, o miolo da membrana, onde há muito pouca água, formando uma matriz líquido-cristalina, fluída (fig. 1). Identifica-se assim na membrana um miolo *hidrofóbico*, que separa e isola dois meios aquosos, o intra e o extracelular. Esse folheto hidrofóbico é impermeável à água e caso não houvessem soluções de continuidade nesse revestimento, a célula não poderia trocar água com o meio exterior^{11, 13}.

Resultados experimentais demonstram que os fosfolípídeos podem se movimentar lateralmente e que as caudas hidrofóbicas de ácido graxo apresentam agitação termodinâmica variável. Quanto maior o grau de agitação (maior en-

Neurofisiologia
para o anestesiológico

Recebido em 7.12.79

Aceito para publicação em 10.1.80

* Professor Adjunto de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Livre Docente em Anestesiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

tropia), mais desorganizada a estrutura fosfolipídica, maior a fluidez da membrana e vice-versa. O lípide pode existir assim em dois estados: predominantemente sol (fluido) ou predominantemente gel (mais rígido). A região de separação entre os lipídios em fase sol e os lípedes em fase gel, denomina-se *região de transição da fase*. Esse conhecimento é importante pois vários fatores, entre eles os anestésicos gerais, podem interferir nessas regiões de transição de fase, alterando a fluidez e a função da membrana.

As proteínas integrais da membrana,

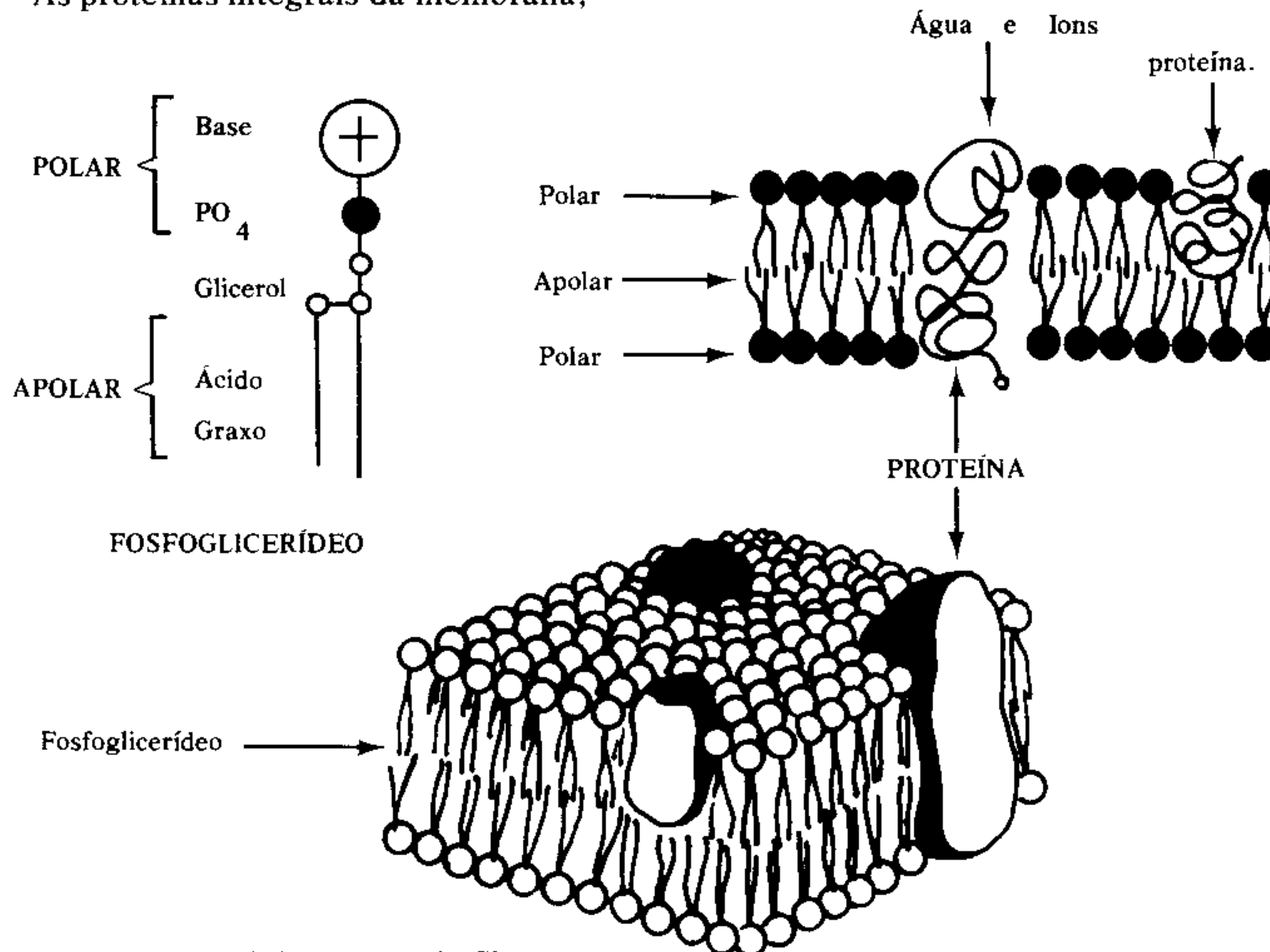


Figura 1
Estrutura da membrana celular (segundo Singer e Nicholson 13)

1.4 Canais iônicos

A idéia antiga de que a membrana celular apresentava perfurações, verdadeiras soluções de continuidade, denominadas *poros*, por onde passariam a água e íons de tamanho adequado, está hoje abandonada.

Na realidade, não há soluções de continuidade na membrana, ou seja, poros anatômicamente identificáveis. Existem, isto sim, soluções de continuidade na lâmina fosfolipídica hidrofóbica, representadas por grandes moléculas de proteína. Algumas dessas proteínas apresentam uma malha polipeptídica *hidrofílica* no seu interior, por onde as moléculas de água podem passar, levando íons de tamanho suficientemente pequeno para atravessar as cadeias de polipeptídeo. Essas proteínas hidrofílicas, que atravessam a membrana em vários lugares, comportam-se as-

de natureza globular, estão embebidas nessa matriz lipídica. Mergulhadas em apenas uma das camadas fosfolipídicas ou atravessando totalmente a membrana, são dotadas de grande mobilidade podendo migrar no plano horizontal (translação) ou até mesmo girar sobre si mesmo (rotação), formando um verdadeiro mosaico fluido 13 (fig. 1). Essa liberdade de migração é restrita em determinadas regiões da membrana onde a estrutura é mais rígida e a viscosidade da membrana é maior.

sim como verdadeiros *canais* por onde podem passar água e íons. Com uma grande vantagem sobre os poros. Devido à possibilidade que tem a molécula proteica de sofrer rearranjos em sua estrutura tridimensional quando submetida a estímulo apropriado, elétrico, químico ou mecânico, ela pode variar a disposição de sua malha interna, aumentando ou diminuindo o espaço para a passagem dos íons, isto é, variando sua permeabilidade.

Uma outra característica dos canais iônicos é sua seletividade, existindo canais específicos para o íon sódio (Na^+), o potássio (K^+) e o cloreto (Cl^-). Aparentemente, existe uma exceção na membrana pós-sináptica, onde estão os receptores farmacológicos. Aí, os canais iônicos que têm sua permeabilidade regulada pelo receptor, não parecem discriminar entre o Na^+ e o K^+ 10

2. Potenciais de membrana

2.1 Composição dos meios intra e extracelulares

A composição iônica e a osmolaridade dos meios intra e extracelulares são diferentes e essa variação é essencial para a vida sendo mantida pela membrana celular (Tabela 1).

Tabela I Concentrações iônicas e potenciais elétricas (aproximadas) em célula muscular e espaço intersticial de mamíferos (baseado em Woodbury JW in Neurophysiology, 2ª ed. Ruch e Cals, WBSanders, 1965 16)

Ion	Concentração Iônica (mMol)		Potencial Elétrico de Equilíbrio (E) (mV)
	Intracelular	Extracelular	
Na ⁺	12	145	+ 66 *
K ⁺	155	4	- 97 *
Cl ⁻	4	120	- 90
HCO ₃ ⁻	8	27	- 32
H ⁺	10 x 10 ⁻⁵	3.8 x 10 ⁻⁵	- 32
Potencial Elétrico	- 90	0	- 90

* Assinala os potenciais de equilíbrio mais importantes.

Nos tecidos excitáveis, e daqui para a frente referiremos apenas a eles, a grande diferença de permeabilidade entre Na⁺ e K⁺ e a presença de um sistema enzimático que ativamente mantém baixa a concentração intracelular do Na⁺ (Na⁺_i) e alta a do K⁺ (K⁺_i), é responsável pela manutenção de grandes gradientes de concentração entre os meios intra e extracelular e conseqüente diferença de potencial elétrico entre as duas faces da membrana a que denominamos *Potencial de Repouso*.

2.2 Permeabilidade e condutância iônica

A membrana celular é praticamente impermeável ao HCO₃⁻, à proteína e outros ânions orgânicos que constituem a quase totalidade do ânions intracelulares.

A permeabilidade ao Na⁺ em repouso é muito pequena. Já a permeabilidade ao K⁺

em repouso é muito grande, cerca de 50 a 100 vezes maior que a do Na⁺. A permeabilidade do Cl⁻ é equivalente à do K⁺ 1, 9, 16.

A explicação para esta diferença de permeabilidade parece residir em: 1) características estruturais dos canais de Na⁺ e K⁺; 2) diferenças de mobilidade iônica.

Esta diferença na mobilidade iônica parece depender principalmente das diferenças de raio dos íons hidratados. Os íons em solução atraem as moléculas de água que organizando-se ao seu redor num processo chamado *solvatação*, formam uma capa que os acompanha em todos seus movimentos. Quanto maior a afinidade do íon pelos dipolos de água, mais «espessa» a camada de solvatação, maior o raio do íon hidratado, maior seu peso e menor sua mobilidade. Assim, o Na⁺, embora menor e mais leve que o K⁺ (Tabela II), por solvatar mais água forma íon hidratado maior e menos móvel.

Tabela II Raio, peso e mobilidade Iônica

Ion	Peso Atômico	Raio Iônico Å	Mobilidade em H ₂ O	Número de hidratação	Raio do íon hidratado (relativo)
Na ⁺	23	.95	5.2	4.5	1.47
K ⁺	39	1.33	7.6	2.9	1
Cl ⁻	35.5	1.81	7.9	2.9	0.96

* Baseado em Katz B⁹ e Ganong WF².

Até o momento temos usado os termos permeabilidade e condutância como sinônimos, embora na realidade este não seja o caso. É verdade que as duas propriedades estão intimamente relacionadas e na prática alterações súbitas em uma delas afete igualmente a outra. A condutância não depende apenas da permeabilidade, mas também do gradiente de concentração do íon entre os dois lados da membrana⁹. Do ponto de vista prático, entretanto, como esses gradientes são quase constantes, a permeabilidade e a condutância variam paralelamente e os termos podem ser usados sem que se incorra em erro grave. Daremos preferência, entretanto, ao termo *condutância* (g) por ser mais acurado.

2.3 Potencial eletroquímico

Como se sabe, os íons tendem a migrar de soluções onde se encontram mais concentrados para soluções onde estão mais diluídos, seguindo seu gradiente de concentração, num movimento passivo. Assim, toda vez que separamos com uma membrana permeável, uma solução concentrada de K^+ de outra diluída, o K^+ começa passivamente a mover-se do lado mais concentrado para o diluído tangido pelo gradiente, até que as concentrações se igualem. Quanto maior o gradiente de concentração, maior a força química que atua no sentido de estabelecer o equilíbrio. Esse equilíbrio químico pode ser evitado criando-se através da membrana um gradiente elétrico de modo a tornar positiva a solução diluída. Devido à força de eletrorrepulsão que se estabelece entre a solução positiva e os cátions K^+ , a migração do K^+ pode ser retardada ou até totalmente bloqueada. Para isso é preciso que o gradiente elétrico tenha intensidade suficiente para compensar o gradiente osmótico, e reter o K^+ na solução concentrada, negativa. Quanto maior o gradiente de concentração, maior deve ser a diferença de potencial entre as duas faces da membrana para impedir a migração iônica. Esse potencial elétrico, necessário para manter equilibradas duas soluções de concentração diferente de um mesmo íon, através de uma membrana permeável, denomina-se *Potencial de Equilíbrio Eletroquímico*. Esse potencial varia com o íon e com a diferença de concentração e pode ser calculado matematicamente pela *Equação de Nernst*^{1,9}

$R =$ Constante

$T =$ Temperatura

$F =$ N° de Faraday

$K^+{}_e = K^+$ extra

$K^+{}_i = K^+$ intra

$E =$ Potencial elétrico

$$E_k = \frac{RT}{F} \cdot \log \frac{K^+{}_i}{K^+{}_e}$$

$$\text{ou } E_k = 58 \cdot \log \frac{K^+{}_i}{K^+{}_e}$$

No caso dos dados fornecidos pela Tabela I, se efetuarmos o cálculo: $E_k = 58 \cdot \log \frac{155}{4} = 58 \times 1,5884 = 92 \text{ mV}$

Isto é, para que tal diferença entre $K^+{}_e$ e $K^+{}_i$ seja mantida é necessário um potencial de 92 mV negativo na face interna (mais concentrada).

Observe que o valor de E é proporcional ao logaritmo do gradiente de concentração. Sempre que este variar, o potencial também irá variar. Assim, sempre que K_e aumentar, reduzindo o gradiente, o potencial (E) se reduzirá caracterizando uma perda de polaridade elétrica (despolarização).

2.4 Equilíbrio de Donnan

Como vimos, os íons apresentam diferentes mobilidades. Vamos supor que temos um recipiente dividido por uma membrana permeável e onde colocamos duas soluções de concentrações diferentes da NaCl. É claro que tanto o Na^+ quanto o Cl^- começarão a se mover da solução mais concentrada para a menos concentrada procurando o equilíbrio. Acontece, que como o Na^+ tem maior mobilidade, se move mais rápido, começam a passar cargas positivas mais rapidamente que as negativas, o que deixa a solução mais concentrada negativa e gera um potencial através da membrana que separa as duas soluções. Esse potencial transitório desaparece tão logo ocorra o equilíbrio químico e denomina-se *Potencial de Junção Líquida*.

Imaginemos agora um outro exemplo representado por duas soluções de concentração equivalente de Cl^- . Uma delas constituída apenas por KCl e outra constituída em 50% por KCl e 50% por sal orgânico de potássio que gera ânion orgânico não difusível:

Ex.: sol 1: k^+ (100 mM) e Cl^- (100 mM)

sol 2: K^+ (100 mM) e Cl^- (50 mM) e A^- (50 mM)

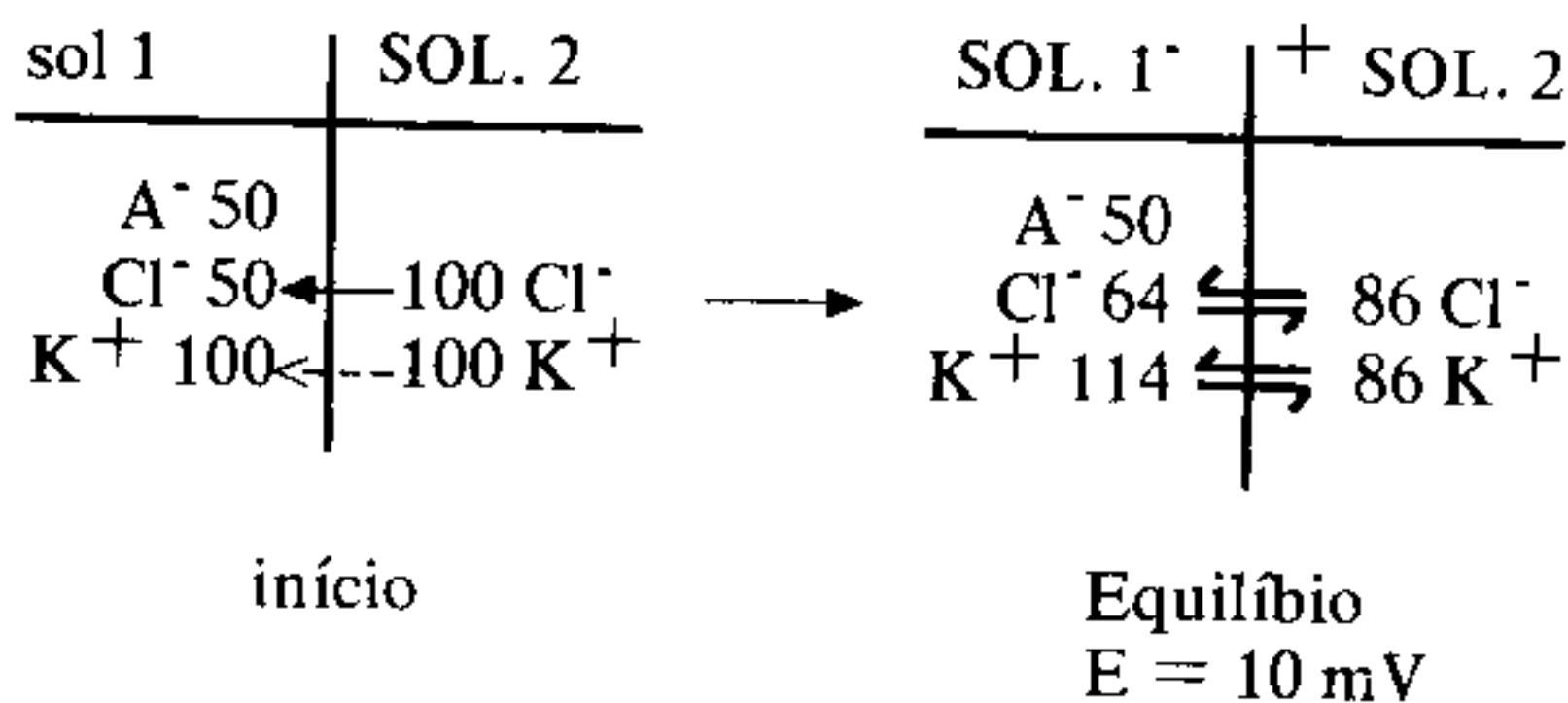
Devido à diferença de concentração entre as duas soluções de cloreto este começa a se difundir da solução concentrada¹ para a diluída². Como o A^- presente na solução 2 não pode se difundir (para compensar a migração do Cl^-), desenvolve-se a diferença de potencial elétrico entre as soluções. A solução concentrada de Cl^- (1) vai ficando positiva e a diluída² negativa. Devido a isto, embora o K^+ esteja em equilíbrio químico, *ele começa a se mover* junto com o Cl^- , tangido pelo gradiente elétrico. Quanto maior for o gradiente elétrico gerado pela migração do cloreto, maior a migração do K^+ , gerando um gradiente de concentração para o K^+ . Esse vai crescendo até que equilibra o gradiente elétrico que está for-

quando a migração do K^+ . A migração do K^+ não chega, assim, a equilibrar o potencial negativo gerado pelo movimento do Cl^- , surgindo um estado de equilíbrio em que a diferença de concentração entre Cl_1 e Cl_2 corresponde uma diferença de potencial elétrico.

O que gerou o gradiente de K^+ e o gradiente elétrico através da membrana? A presença de um ânion orgânico não-difusível. A influência desses íons orgânicos não-difusíveis na distribuição iônica entre duas soluções é previsível e foi descrita por Donnan⁹. Donnan demonstrou que nesses casos a migração do ânion (Cl^-) e cátion (K^+) difusíveis se processa até que:

$$\frac{K_2}{K_1} = \frac{Cl_1}{Cl_2} \quad \text{ou}$$

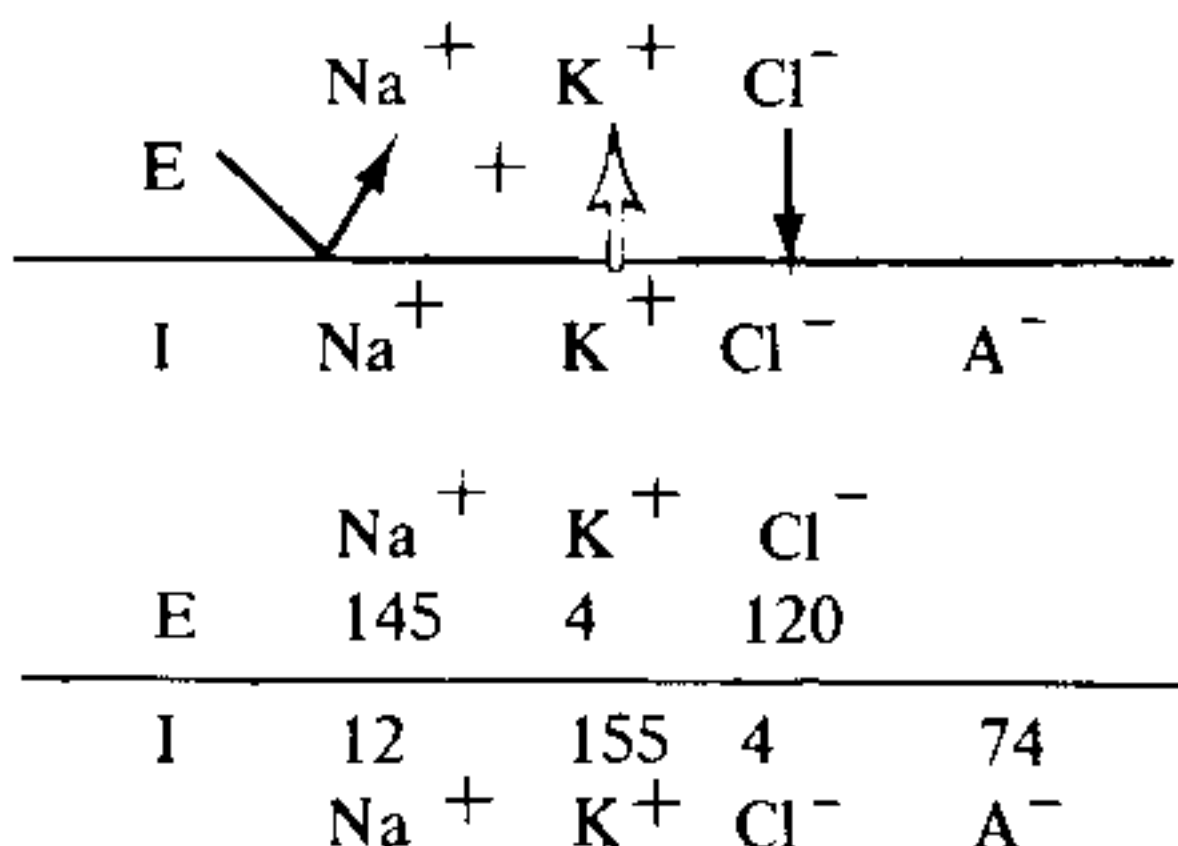
$$K_1 \times Cl_1 = K_2 \times Cl_2 \quad (\text{eq. de Donnan})$$



Assim a distribuição dos íons entre a intra e o extracelular é afetada pela presença, no intracelular, de grandes ânion orgânicos de natureza proteica coloidal e portanto, não difusíveis.

2.5 Potencial de repouso

Imaginemos agora duas soluções de composição semelhante aos líquidos intra e extracelular separados por membrana com permeabilidade seletiva que permitia apenas a migração de K^+ e Cl^- , não permitindo a migração nem do Na^+ nem dos ânions orgânicos (A^-) intracelulares.



Devido à grande permeabilidade da membrana ao K^+ e ao Cl^- estes tendem a atra-

vessá-la seguindo seu gradiente de concentração, buscando o equilíbrio. À medida que o K^+ vai escapando para o extracelular, vão se acumulando cargas positivas na face externa da membrana. Surge assim um gradiente elétrico que começa a se opor à saída do K^+ . Rapidamente, essa força elétrica contrabalança o gradiente químico do K^+ e a migração cessa. O Cl^- distribui-se entre os dois lados da membrana atendendo a seus gradientes químico e elétrico. Devido à eletronegatividade intracelular e a presença de ânion não difusíveis, ele tende a ficar no extracelular. Como a difusão do Na^+ é mínima e a dos A^- impossível, do ponto de vista prático o potencial elétrico de equilíbrio que se desenvolve através da membrana, é proporcional ao gradiente de K^+ e denomina-se *Potencial de Repouso*. Embora o gradiente mais importante para determinar a amplitude do potencial elétrico seja o do K^+ , em certas circunstâncias as alterações na relação $\frac{Cl_i^-}{Cl_e^-}$ podem também exercer papel importante.

É preciso reparar neste momento que o gradiente de K^+ (K_i^+ / K_e^+) depende das concentrações de K^+ no intra e extracelular, mas também da permeabilidade da membrana ao K^+ . Quanto maior a permeabilidade, maior a facilidade para o K^+ escapar da célula.

Assim o *potencial de repouso* (PR):

1. Caracteriza-se por ter sinal negativo no intracelular;
2. É conseqüente à desigualdade na distribuição do K^+ entre o intra e extracelular;
3. É proporcional ao gradiente de concentração de K^+ entre o intra e o extracelular (K_i^+ / K_e^+), diminuindo sempre que o gradiente se reduz (p. ex.; elevação de K_e^+);
4. É proporcional à permeabilidade da membrana ao K^+ ; aumentando com a elevação da g_K ;
5. Pode ser calculado matematicamente pela equação de Nernst:

$$E = 58 \cdot \log \frac{K_i}{K_e}; E = 58 \cdot \log \frac{155}{4} = 92 \text{ mV.}$$

Experimentalmente, o valor obtido oscila ao redor de 90 mV no músculo do mamífero, devido a contribuições do Cl^- cujo potencial de equilíbrio é de 90 mV, do Na^+ que embora pouco difusível também interfere, e dos A^- não difusíveis.

A participação do Cl^- e do Na^+ no potencial de repouso, embora pequena, é expressa pela equação de Goldman que dá um valor para o PR mais próximo do experimental:

$$E = 58 \cdot \log \frac{P_{K^+} \times [K_e^+] + P_{Na^+} \times [Na_e^+] + P_{Cl^-} \times [Cl_i^-]}{P_{K^+} \times [K_i^+] + P_{Na^+} \times [Na_e^+] + P_{Cl^-} \times [Cl_e^-]}$$

Onde P = Permeabilidade.

Como P_{Na} é muito pequena, a contribuição do Na^+ é desprezada.

Em outros tecidos o PR varia de valor em função da diferente permeabilidade em repouso ao K^+ e ao Na^+ e a pequenas diferenças na composição intracelular.

Em geral nas células nervosas o PR oscila ao redor de -75 mV, na fibra muscular esquelética ao redor de -90 mV, e na fibra cardíaca ao redor de -80 mV.

2.6 A membrana como uma pilha

Como acabamos de ver, em condições de repouso as células excitáveis desenvolvem uma diferença de potencial elétrico através da membrana devido à presença de um gradiente de K^+ e à elevada permeabilidade a esse íon. Pode-se comparar esse fenômeno ao que gera uma diferença de potencial elétrico entre os dois bornes de uma pilha elétrica. No caso da membrana celular, o borne (+) é sua face externa e o borne (-) sua face interna e o mecanismo gerador o gradiente de K^+ . A membrana em repouso comporta-se assim como uma pilha de K^+ . A pilha não descarrega porque o borne positivo está isolado do negativo pela resistência da membrana à difusão iônica.

Da mesma forma que na pilha, se colocarmos em contato o polo positivo com o negativo, haverá passagem de corrente e a pilha descarregará, isto é, irá se *despolarizar*.

No caso da membrana celular, isto irá acontecer ou quando se lesa a membrana e coloca-se em contato o intra com o extracelular, ou quando a membrana tem subitamente sua permeabilidade ao Na^+ aumentada.

2.7 Bomba de Na^+/K^+

Em condições normais de repouso, a membrana não é completamente impermeável ao sódio, permitindo um pequeno fluxo do extra para o intra, que com o passar do tempo iria acabar por fazer desaparecer os gradientes de Na^+ e consequentemente do K^+ , despolarizando a membrana. A natureza desenvolveu, entretanto, um mecanismo para manter a bateria carregada, compensando esse pequeno influxo de Na^+ . Criou um mecanismo de transporte ativo de Na^+ do intra para o extracelular de modo a manter constante o gradiente. Esse mecanismo, conhecido como *Bomba de Na^+* , corresponde na realidade a uma enzima da membrana celular denominada ATPase Na^+/K^+ dependente.

Caso a ATPase Na^+/K^+ , transportasse apenas Na^+ ela teria a capacidade de gerar potencial elétrico. Isso, entretanto, não ocorre. Sua atividade é *não-eletrogênica*. Na realidade a enzima permuta Na^+ do intra, com K^+ do extracelular numa relação de $3Na^+ : 2K^+$ e $1H^+$, este último gerado pela ATPase na face interna ³.

O papel da bomba de sódio-potássio é assim, apenas o de manter o potencial elétrico determinado pelas diferenças de concentração e de permeabilidade ao Na^+ e ao K^+ .

Essa atividade da bomba é dependente de ATP, consome energia, é bloqueada por inibidores metabólicos e é regulada pelas concentrações intracelulares de Na^+ e extracelular de K^+ .

2.8 Potencial de ação

Vamos observar agora o que acontece se subitamente a membrana se tornar altamente permeável ao Na^+ . Ela irá se converter de uma pilha de K^+ em uma pilha de Na^+ .

Como isso acontece? Lembre-se que existem 2 forças que tendem a tocar o Na^+ para dentro da célula: a) seu gradiente químico e, b) o gradiente elétrico (o interior é negativo). Quando a membrana se torna mais permeável ao Na^+ que ao K^+ consegue sair. Em consequência, a membrana tende para o potencial de equilíbrio eletroquímico do Na^+ que calculado pela equação de Nernst é de $+66$ mV, invertendo sua polaridade bruscamente. Na realidade esse valor não é alcançado porque, em primeiro lugar, a variação na condutância ao Na^+ (g_{Na^+}) é muito transitória e, em segundo, a redução e inversão do potencial da membrana favorece à saída do K^+ aumentando a g_{K^+} . No pico da despolarização o valor atingido pelo potencial é em geral ao redor dos $+30$ mV.

Como consequência dos gradientes existentes de Na^+ e K^+ (fig. 2), a membrana pode assim se comportar, tanto como uma bateria de K^+ , quanto de Na^+ , na dependência da permeabilidade que prevaleça no momento.

Devido a:

1) ao fechamento rápido e automático dos canais de Na^+ num processo denominado por Hodgkin e Huxley ⁶ de *Inativação* e cujo mecanismo ainda não foi totalmente elucidado e;

2) ao aumento da g_{K^+} com a saída de K^+ ; a membrana rapidamente se repolariza retornando o potencial ao valor de repouso.

Ao conjunto desses fenômenos denomina-se *Potencial de Ação*.

2.9 Iniciação e propagação do PA

Uma das características fundamentais do PA é a capacidade que ele tem de se propagar ao longo do axônio por longas distâncias sem sofrer atenuação, apesar do axônio (ou fibra muscular), como todo cabo condutor, apresentar resistência que tenderia a atenuar o sinal.

Na realidade, quando estudamos as alterações do potencial da membrana produzida

Figura 2: A membrana celular como uma pilha. Baseado em Waud ¹⁵.

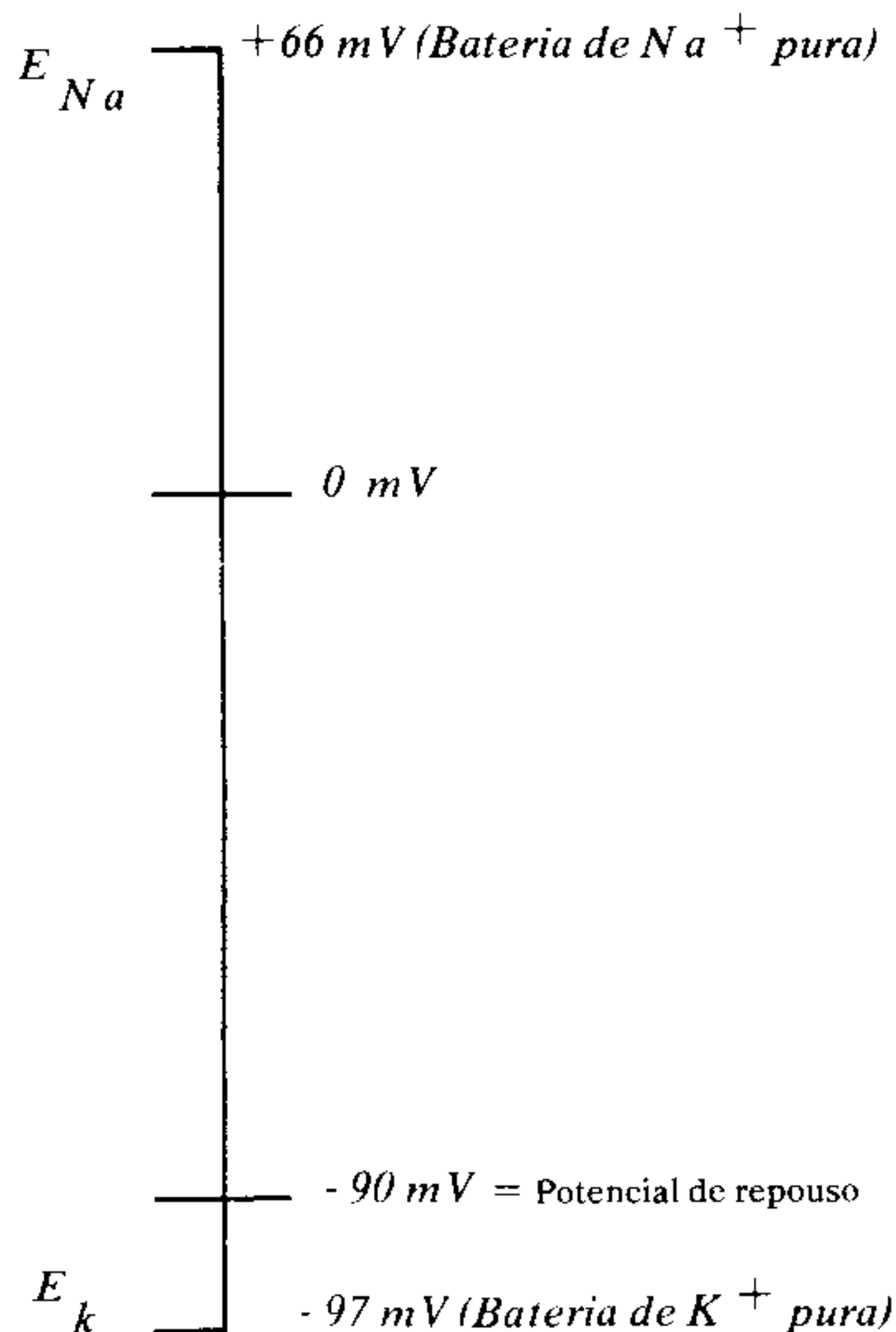


Figura 2 - A membrana celular pode comportar-se como uma Bateria de Sódio pura ou como uma Bateria de Potássio puro, conforme a permeabilidade que prevaleça no momento.

pela estimulação elétrica crescente, verificamos que a aplicação de estímulos curtos e de baixa intensidade, gera despolarização pequena, seguida de repolarização, que se propaga pela vizinhança da membrana com atenuação, até rapidamente desaparecer, num fenômeno local. A medida que aumentamos o estímulo, a despolarização cresce e se propaga mais longe, sempre entretanto com decremento, mostrando que essa propagação deve-se às propriedades de cabo condutor da fibra nervosa ou muscular. Subitamente chegamos a um valor de potencial (a que denominamos *Limiar de excitabilidade*) onde ocorre fenômeno singular. Atingindo esse valor, a membrana, cessado o estímulo, ao invés de se repolarizar, progride sua despolarização num processo explosivo e regenerativo de amplificação, independente do estímulo que a originou, até inverter o seu sinal, atingindo valores próximos ao E_{Na} , de cerca de +30 a +40 mV. Qualquer que seja a intensidade do estímulo original, desde que supra-limiar, a amplitude da

despolarização é constante, constituindo-se em *fenômeno tudo-ou-nada*, cujo valor é de cerca de 120 a 130 mV (-90 a +40 mV), denominado *Potencial de Ação*. (figura 3).

Essa reversão brusca no potencial gera correntes elétricas locais na membrana que invadem áreas vizinhas, despolarizando-as e levando o PR dessa região ao limiar, deflagrando novamente o fenômeno que vai assim invadindo sem atenuação, por processo regenerativo, cada segmento da membrana, num processo de condução a que se denomina de *auto-regenerativo*.

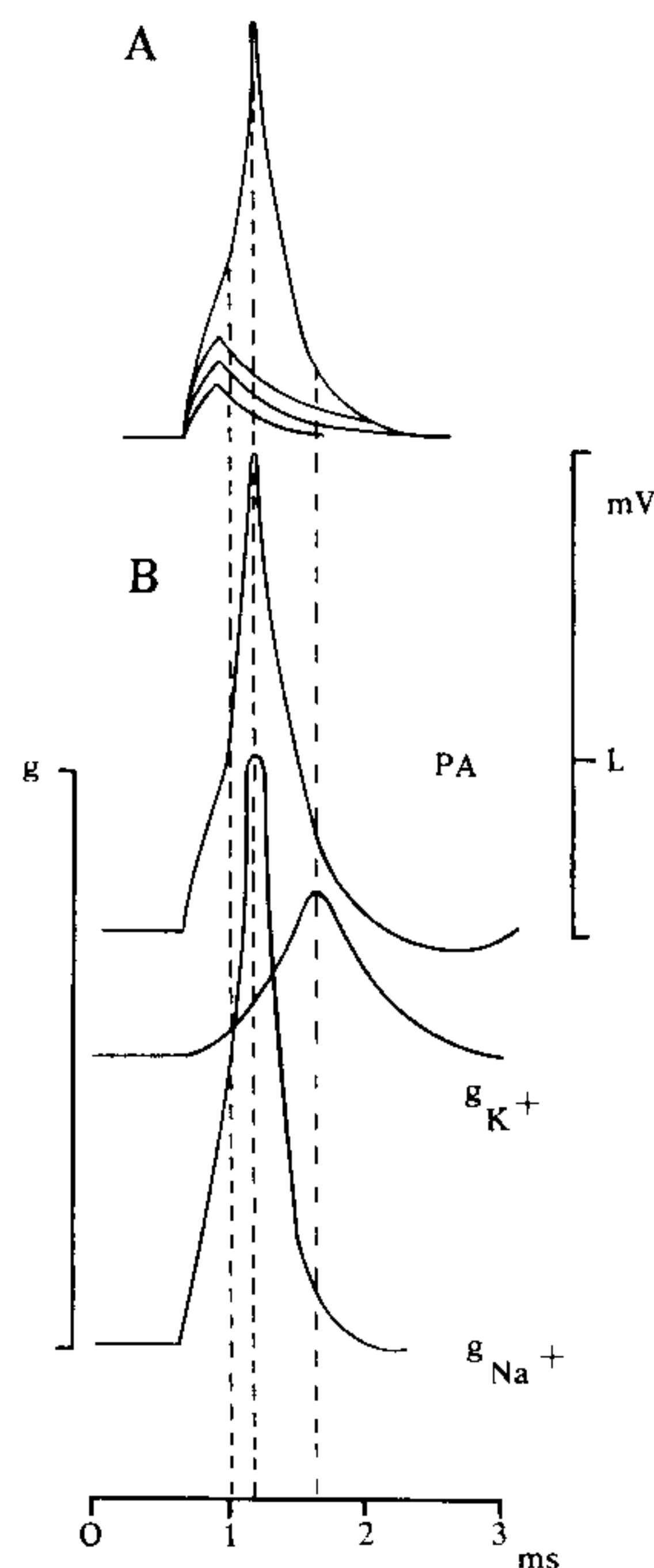


Figura 3 - Potencial de Ação e Condutância da Membrana. Em A observa-se que estímulos subliminares não são suficientes para deflagrar o Potencial de Ação (PA), dando origem a fenômeno local de pequena amplitude. Em B observa-se a relação entre as condutâncias ao sódio (g_{Na^+}) e ao potássio (g_{K^+}) e o potencial de membrana. Cada valor de potencial corresponde a um valor para g_{Na^+} e g_{K^+} . Observa-se ainda que ao PA é deflagrado quando g_{Na^+} ultrapassa g_{K^+} e que esse momento corresponde a um potencial denominado Limiar de Excitabilidade (L). Durante a repolarização g_{K^+} está aumentada.

A grande questão é: qual a natureza do processo regenerativo pelo qual uma despolarização parcial da membrana é *amplificada* automaticamente, permitindo sua propagação sem atenuação? A resposta foi dada por Hodgkin⁷ quando ele demonstrou que a g_{Na^+} é uma função do potencial da membrana.

No repouso, a g_{Na^+} é muito pequena, cerca de 100 vezes menor que g_K . Quando a membrana é despolarizada (e se reduz) a g_{Na^+} aumenta proporcionalmente. A conseqüente entrada de ions Na^+ irá aumentar a despolarização, o que por seu turno eleva novamente g_{Na^+} e assim vai. Se a despolarização inicial for pequena, isto é, enquanto $g_{Na^+} < g_K^+$, cessando o estímulo, a saída rápida de K^+ regenera o PR. Se a despolarização tiver sido suficiente para aumentar a g_{Na^+} a ponto de torná-la igual, ou melhor, discretamente maior que g_K^+ o influxo de Na^+ supera o efluxo de K^+ dando início ao ciclo regenerativo de elevação da g_{Na^+} seguida de entrada de mais Na^+ , em processo explosivo, rápido, que leva a membrana à despolarização rápida e completa. Esse processo é responsável pela amplificação do estímulo original, e pelo fenômeno de despolarização tudo-ou-nada que caracteriza o potencial que corresponde ao momento em que $g_{Na^+} = g_K^+$ é o potencial limiar (*limiar de excitabilidade*) (fig. 3).

Teoricamente essa entrada explosiva de Na^+ deveria levar a membrana para o E_{Na^+} (+60mV), mas como vimos, isso não acontece porque: 1) o aumento da permeabilidade ao Na^+ , embora brusco, é um evento muito breve; 2) rapidamente a g_K^+ se eleva acarretando aumento do efluxo de K^+ , que traz o potencial de volta ao valor de repouso (i.é., a membrana volta a se comportar como uma ilha de K^+).

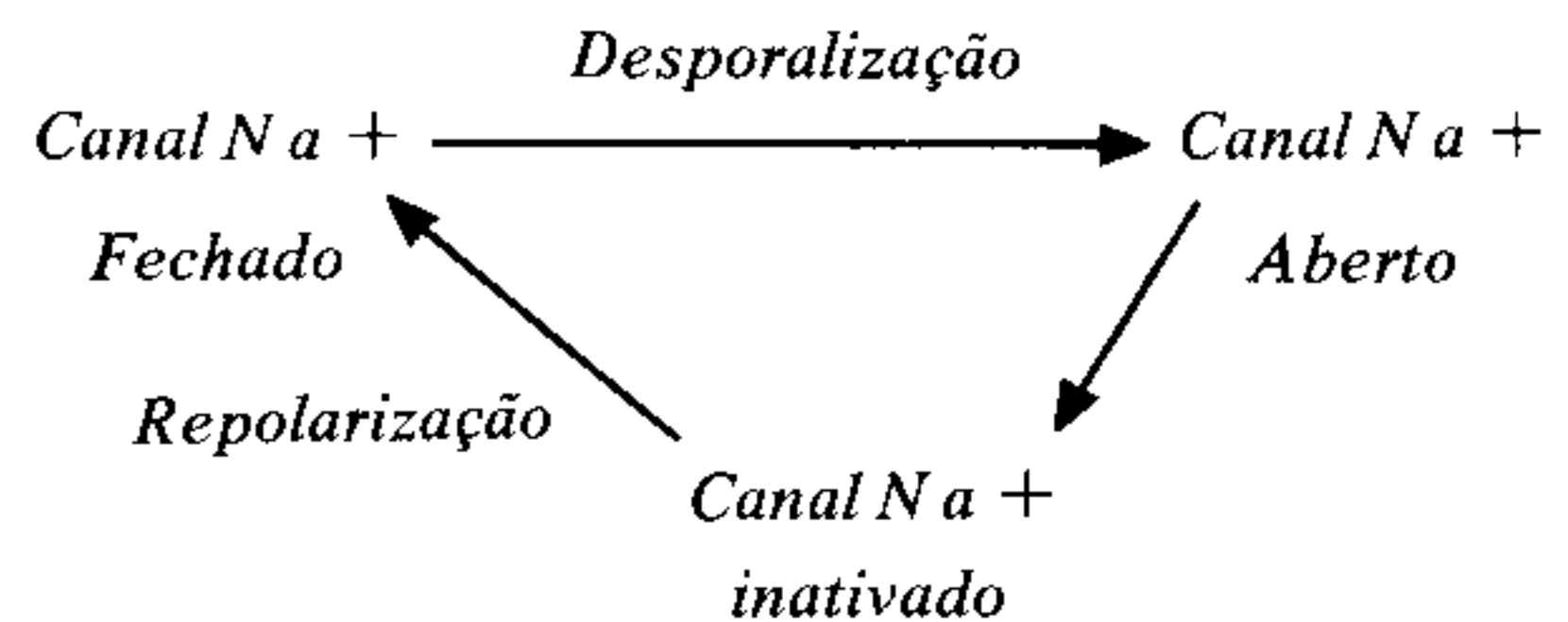
Como explicar essa variação da g_{Na^+} ? Ainda não se esclareceu esse ponto.

Sabe-se que o aumento da g_{Na^+} é devido à alteração da conformação dos canais de Na^+ . Estes, quando submetidos a alteração no campo elétrico da membrana, oscilam para configuração cuja malha proteica é mais aberta permitindo a passagem do Na^+ . Essa configuração aberta do canal de Na, entretanto, é altamente *instável* e sua meia-vida é de cerca de 0,5 ms apenas retornando a proteína à configuração fechada, estável, mesmo que a membrana seja mantida despolarizada artificialmente. Esse processo de fechamento automático dos canais de Na é denominado de *Inativação do Sódio*^{7,9}, e é típico da membrana eletroexcitável, não existindo nas chamadas membranas químicoexcitáveis. Outro fenômeno interessante é que uma vez inativados os canais de sódio, pela despolarização, eles só podem ser «ativados», isto é, abertos novamente após a membrana se repolarizar. Os canais de Na^+ existem assim em 3 estados: a) *fechado* (mas abrível); b) *aberto*; c) *inativado* (não abrí-

vel). A passagem do estado inativado para o estado fechado depende da repolarização.

Esse fenômeno da inativação é muito importante, pois é ele o principal responsável pela propriedade da membrana eletroexcitável a que denominamos de *Período Refratário*. Durante o período refratário, a membrana não pode ser despolarizada de novo, porque: 1) os canais de sódio estão inativados; 2) a g_K está muito mais elevada que o normal (fig. 3). Na realidade não é necessário que a repolarização se complete totalmente para a fibra readquirir excitabilidade. Quando se completam 2/3 da repolarização, a inativação já não é tão completa e um estímulo supra-limiar, mais intenso, pode vir a redespolarizar a membrana, caracterizando o que se denomina *Período Refratário Relativo*.

Uma forma de se entender melhor esses fenômenos é comparar o funcionamento do canal do Na^+ com uma porta de mola com fechadura automática. Quando a porta está fechada, para abrí-la precisamos aplicar uma força contrária à da mola (despolarização). À medida que abrimos a porta, a mola vai se distendendo, aumentando a resistência (inativação) à abertura. Quando escancararmos a porta a tensão na mola é tão grande que ela, automaticamente se fecha com violência, batendo o trinco (inativando). Se quiser abrí-la novamente, teremos primeiro de virar o fecho do trinco (reativa) antes de reiniciar o processo. Imagine a *Inativação* como uma mola presente no canal de sódio. Quando a "mola" fecha o canal, só virando a chave no trinco (isto é, repolarizando a membrana) é que o canal pode ser reaberto. É claro que esta é uma comparação muito figurada, mas que traduz razoavelmente o fenômeno.



As dúvidas persistem ainda quanto aos mecanismos que regulam a g_{Na^+} em repouso e a inativação.

Evidências recentes mostram que o orifício interno do canal do Na^+ é o local crítico para a regulação de sua abertura. A esse nível por exemplo, atuam os anestésicos locais na sua forma catiônica¹⁴.

Embora se saiba que o Ca^{2+} extracelular afeta a g_{Na^+} (a redução do Ca^{2+} aumenta a g_{Na^+}), discute-se muito hoje (5) se o cálcio efetivamente tem alguma participação direta na regulação da g_{Na^+} (abertura dos canais do Na^+).

Por conseguinte, a idéia de que o cálcio ocuparia os canais do Na^+ e deles seria deslocado por correntes despolarizantes liberando o canal, foi substituída por um papel menos direto. Aparentemente, o Ca^{+2} fixa-se a grupamentos de ácidos carboxílicos ou grupos fosfato na superfície da membrana, neutralizando essas cargas e contribuindo para o campo elétrico através a membrana. A saída do cálcio da superfície da membrana aumentaria suas cargas eletronegativas alterando o campo elétrico, provavelmente alterando o limiar de excitabilidade. O Ca^{+2} atuaria assim como um "contra-íon" e não como sensor ou regulador da gNa^+ ⁵ como se admitia anteriormente.

A idéia atual é ver o canal, o mecanismo controlador da abertura ("gate") e o sensor, como um conjunto único de sub-unidades proteicas, associadas, atravessando a membrana de um lado a outro.

2.10 Condução saltatória

A condução saltatória é uma maneira mais rápida e econômica do axônio propagar o P.A. Na fibra mielinizada, apenas nas áreas dos nódulos da Ranvier é que a membrana entra em contato com o líquido do extracelular, e aí se processa a regeneração do P.A. Entre nódulo e outro o distúrbio elétrico se propaga graças às propriedades condutivas do meio intracelular, com atenuação. Ao invadir o nódulo seguinte o P.A. é regenerado e assim prossegue. O processo é mais rápido e eficiente porque: a) o consumo de energia pela bomba da Na é menor já que esta só funciona nos; b) o P.A. pula ao longo da membrana ao invés de ter de se regenerar a cada ponto da membrana; e c) a condução por cabo entre cada nódulo é muito rápida.

Nas fibras mielinizadas, a perturbação elétrica gerada por um P.A. é capaz de invadir de 3 a 4 nódulos de Ranvier em cada direção com amplitude suficiente para deflagrar outro P.A.

2.11 Condução em membrana químico-excitável

Nem toda membrana excitável é capaz de gerar PA. Somente as membranas ditas eletroexcitáveis, que gozam da propriedade de possuir limiar de excitabilidade, o fazem. As *membranas sinápticas*, a *placa motora*, os *dendritos* e o *corpo celular dos neurônios não geram PA*, nem têm limiar de excitabilidade, logo, só podem conduzir sinal elétrico como um cabo condutor, com atenuação.

Porque isso? Isto se deve a uma propriedade peculiar dos canais de Na dessas membranas. As alterações de configuração do canal, responsáveis pelo aumento rápido de gNa na membrana eletroexcitável, aqui se processam

mais lentamente, tão lentamente que a gK^+ aumenta proporcionalmente de modo que a gNa^+ nunca ultrapassa gK^+ . Daí não haver nem limiar nem processo regenerativo. Em segundo lugar, os canais de Na não têm «mola», isto é, não existe mecanismo de inativação, não há Período Refratário. Em consequência, ao contrário do que sucede na membrana eletroexcitável os canais de Na podem permanecer abertos por longo tempo, produzindo despolarização prolongada, podendo ocorrer somação de despolarização, tanto *temporal* (em sucessão rápida), quanto *espacial* (geradas em locais próximos e convergindo). Por outro lado, a capacidade de propagação desses potenciais é muito reduzida, sendo atenuada rapidamente e desaparecendo após se propagar poucas micra, constituindo-se em fenômeno mais localizado, cuja função primordial é integrativa (nas sinapses centrais, por exemplo), e de ativar a membrana eletroexcitável vizinha para que esta gere o P.A.

Assim, não existe P.A. nas membranas pré e pós-sinápticas, na placa motora, nos dendritos ou no corpo celular do neurônio. O P.A. é um fenômeno axônico e da membrana extrajuncional da fibra muscular^{9,15}

3. Transmissão sináptica

3.1 Introdução

O trânsito de informação no sistema nervoso se processa sob a forma de pulsos elétricos de amplitude constante que se propagam ao longo de vias de transmissão, formadas por vários neurônios agrupados em cadeia. Dessa forma, os impulsos nervosos transitam não apenas ao longo da membrana de um axônio, mas precisam também passar de uma célula para outra. A região onde dois neurônios (ou 1 neurônio e 1 célula muscular ou glandular) fazem contato íntimo denomina-se sinapse, e aos fenômenos que medeiam a passagem da informação de uma célula à outra, Transmissão Sináptica.

Ao nível da sinapse podemos identificar a membrana da célula pré-sináptica, uma fenda sináptica (cuja largura varia com a sinapse, mas em média mede 100 a 200 Å) contínua com o espaço extracelular, e uma membrana pós-sináptica (fig. 4).

A transmissão da informação através a sinapse pode ser alcançada de duas formas: ou por puro fenômeno elétrico, e nesse caso a transmissão é chamada «*Eletrotônica*», ou pela liberação de substância química pela terminação pré-sináptica que ao agir na membrana pós-sináptica, dá início a eventos que culminam pela sua ativação ou inibição. Neste caso ela é chamada de «*Neuro-Hormonal*». A neurotransmissão pode

ser excitatória ou inibitória. Nos vertebrados esta última só ocorre no SNC, embora em invertebrados possa ocorrer também no músculo estriado.

A transmissão excitatória envolve o aparecimento de despolarização da membrana pós-sináptica.

A transmissão inibitória envolve o aparecimento de hiperpolarização da membrana pós-sináptica.

3.2 Transmissão eletrônica

Embora esta forma de transmissão seja menos comum, sabe-se hoje que algumas sinapses efetivamente são eletrônicas. Esta forma de neurotransmissão é mais comum nos invertebrados, embora já tenha sido descrita também em vertebrados. Acredita-se que esse tipo de neurotransmissão ocorra no SNC de vertebrados, principalmente em sinapses dendro-dendríticas, e dendro-somáticas, muito comuns e importantes no SNC.

3.3 Transmissão neurohormonal (neuroquímico)

I) Estrutura da sinapse neuroquímica

As membranas pré (MPr) e pós (MPo) sinápticas são separadas por uma fenda cuja largura varia de 100 a 300 Å e é contínua com o espaço extracelular. Ambas as membranas mostram um espessamento (maior densidade eletrônica) na região sináptica.

Muitas vezes a área de contato não é plana, observam-se interdigitações da MPr na MPo, como por exemplo na junção mio-neural, aumentando a superfície de contato.

No terminal pré-sináptico, observamos inúmeras vesículas de diâmetro entre 200 a 500 Å e que contém o neurotransmissor. Essas vesículas se agrupam nas vizinhanças da MPr, embora possam ser vistas em todo o terminal (fig. 4).

II) Eventos sinápticos

A liberação do neurotransmissor está condicionada à alteração no potencial do terminal pré-sináptico. O potencial de ação não invade os terminais até a membrana pré-sináptica. Sabe-se que não há necessidade do PA atingir, em toda sua amplitude, o terminal para que haja liberação do neurotransmissor. Como a membrana pré-sináptica conduz com atenuação, quando o PA invade o terminal ele diminui até chegar à região pré-sináptica. Em consequência, variações na resistência elétrica da membrana do terminal afetam o valor da despolarização alcançada na membrana pré-sináptica.

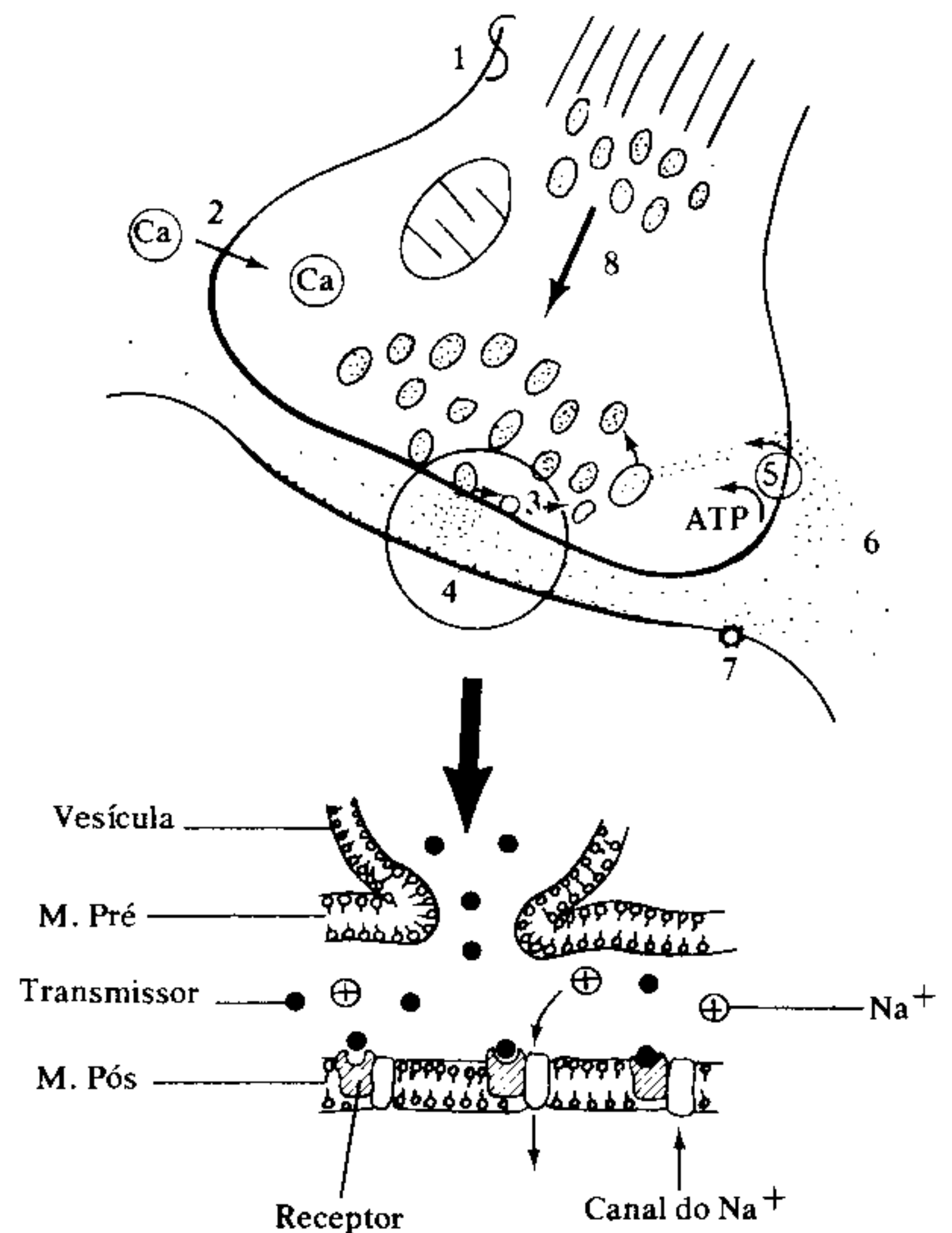
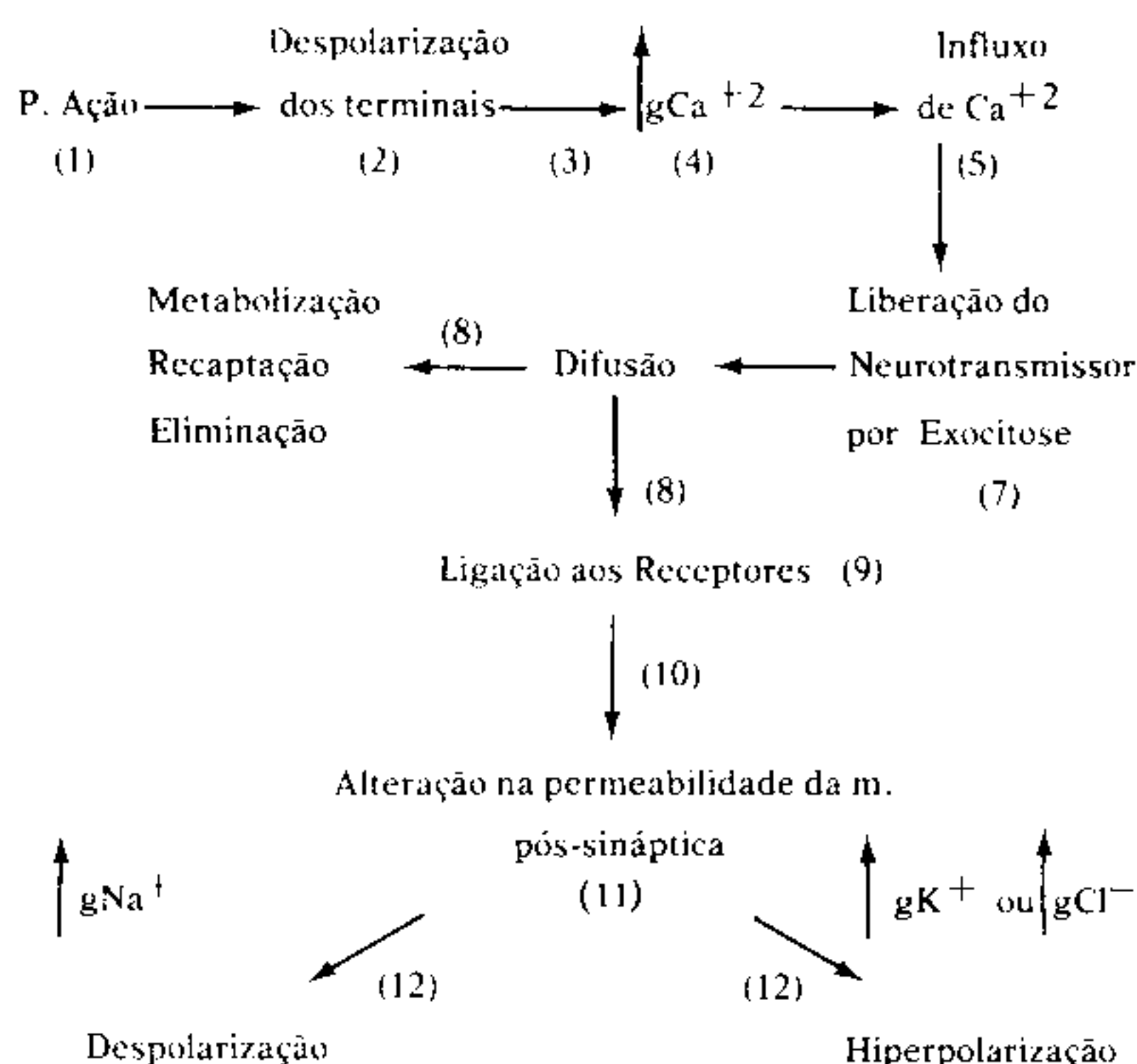


Figura 4 - Transmissão sináptica.

1) O potencial invade o terminal pré-sináptico. 2) O aumento da $g_{Ca^{++}}$ acarreta influxo de cálcio. 3) Por exocitose as vesículas liberam o transmissor na fenda sináptica e são, a seguir, recicladas. 4) O transmissor fixa-se a seus receptores na membrana pós-sináptica. 5) Por captação ativa o terminal poupa e reaproveita o transmissor. 6) Parte do transmissor perde-se por difusão no espaço intercelular. 7) Ou é metabolizado. 8) Vesículas armazenadas profundamente no terminal podem ser mobilizadas para a área justa-sináptica de modo a manter constante o estoque liberável. Uma ampliação mostra o transmissor sendo liberado por exocitose após a membrana vesicular ter se fundido com a membrana celular. O transmissor fixa-se a seus receptores pós-sinápticos e leva a abertura dos canais de Na^+ e entrada de cargas positivas na célula (despolarização).

A despolarização do terminal dá início a eventos ainda não totalmente conhecidos que acarretam, sucessivamente, aumento da permeabilidade ao Ca^{+2} , entrada de Ca^{+2} no terminal e liberação do transmissor. O transmissor liberado, difunde-se no líquido extracelular da fenda e eventualmente colide e liga-se a macro-moléculas receptoras na MPo, proporcionando alteração da sua permeabilidade iônica. Um aumento da permeabilidade ao Na^+ acarretará entrada de cargas positivas na célula com consequente despolarização da MPo e formação de um potencial pós-sináptico excitatório (PPSE); enquanto um aumento da permeabilidade ao K^+ ou ao Cl^- levará a redução das cargas positivas da célula com consequente hiperpolarização e aparecimento de potencial pós-sináptico inibitório (PPSI) na MPoS.

Se o PPSE produzido for suficientemente grande gerará correntes que, ao invadirem a membrana eletroexcitável contígua, gerarão o P.A. Simultaneamente, esse neurohormônio estará se difundindo para fora da fenda; sendo recapturado ativamente pelo terminal pré-sináptico; ou sendo metabolizado; o que reduzindo sua concentração na fenda, levará à dissociação do complexo neurohormônio + receptor, e restauração da permeabilidade normal da membrana pós-sináptica. Essa seqüência está esquematizada abaixo:



3.4 Liberação

O processo de liberação do neurotransmissor (NT), em si não depende da despolarização do terminal. Na realidade, o NT tem a capacidade de se liberar espontânea e esporadicamente. Durante a ativação do terminal pela despolarização, ocorre apenas um aumento da frequência dessa liberação espontânea, que é conseqüente e proporcional à despolarização do terminal e subsequente influxo de Ca^{+2} . Em última análise, portanto, a quantidade de NT liberado depende da amplitude da despolarização da m. présináptica, ou seja, do influxo de Ca^{+2} .

A liberação do NT vesicular parece se fazer por *exocitose*, isto é, rotura das vesículas ao nível da membrana plasmática, e liberação do NT diretamente na fenda. Essa liberação ocorre, espontaneamente, quando uma vesícula, em seu movimento browniano, colide com um ponto «sensível» da membrana plasmática, ocorrendo fusão das membranas com rutura para o exterior. Durante o processo de ativação do terminal ocorre um aumento na probabilidade de colisão da vesícula com pontos «sensíveis», um fenômeno que é cálcio dependente. Como veremos, o processo de liberação não é contínuo, o NT não é liberado em quantidades variáveis livremente, mas sim em

múltiplos de uma pequena quantidade (*quantum*), que corresponde ao conteúdo de uma vesícula. A alteração de carga elétrica gerada na MPo por esse *quantum* do transmissor se denomina «potencial-miniatura». Quando da ativação do terminal, várias vesículas (*quanta*) são liberadas simultaneamente. A alteração de carga elétrica observada na MPo será igual ao somatório (não linear), das alterações produzidas por cada *quantum* liberado. Conseqüentemente, o EPSP ou IPSP corresponde a um somatório de potenciais miniatura, ou seja, cada EPSP pode ser decomposto no número de *quanta* liberado. Cálculos recentes mostram que o conteúdo quântico de um terminal colinérgico é de cerca de 10^5 *quanta* de ACh liberáveis.

3.5 Captação e retenção

Os terminais nervosos trabalham poupando neurotransmissor, porque ou sua capacidade de síntese é insuficiente para atender às necessidades, ou não têm como armazenar mais NT. Isso é particularmente importante nos terminais adrenérgicos e serotoninérgicos. A capacidade de síntese do neurohormônio adrenérgico pelo terminal é pequena, e se não existisse um mecanismo de poupança, rapidamente o terminal iria se exaurir do NT quando estimulado sucessivamente. Com o objetivo de poupar o NT, existe, ao nível da membrana plasmática desses terminais, mecanismo metabólico ativo de concentração do NT, que captura na fenda sináptica e o reconduz ao interior do terminal pré-sináptico, onde poderá ser reincorporado novamente às vesículas e reutilizado. Esse mecanismo denomina-se *Captação Neuronal* e é possível bloqueá-lo com substâncias específicas, levando ao esgotamento do NT no terminal (*Depleção*). Nos terminais colinérgicos, também existe captação só que de colina, já que a Acetilcolina é degradada muito rapidamente⁴. Além da captação neuronal existe também a captação extra-neuronal (pela glia, pelo hepatócito, etc...).

Existe ainda outro mecanismo metabólico de concentração de NT nos terminais. Situa-se ao nível das vesículas do NT e é responsável pela concentração e fixação (com ATP e proteína) no NT no seu interior e chama-se *Retenção*. O mecanismo da retenção é especial e visa ao armazenamento do NT dentro das vesículas onde ele se encontra protegido da metabolização e apto a ser liberado. Da mesma forma que a captação, também a retenção pode ser especificamente bloqueada, o que leva a um esvaziamento das vesículas, com esgotamento do NT no terminal (*Depleção*) e bloqueio da neurotransmissão.

A depleção pode ser ainda conseqüente a bloqueio na síntese do NT, como o que ocorre com a administração do dissulfiram (blo-

queador da DA β -hidroxilase) no terminal adrenérgico, de PCPA (p-clorofenil alanina - inibidor da triptofano-hidroxilase) no terminal serotoninérgico e de hemicolíneo (bloqueador do transporte de colina) no terminal colinérgico.

A depleção pode ser conseqüente à formação de falso transmissor que é incorporado nas vesículas de estocagem em lugar do NT (ex.: Depleção de Noradrenalina pela α metil-Dopa com formação de α metil-noradrenalina).

3.6 Neurotransmissores

A identificação de neurotransmissores depende do preenchimento de alguns critérios, já que as provas de que dispomos do papel neurotransmissor de alguns neurohormônios são fundamentalmente indiretas, por exemplo: presença do NH no terminal; mimetização do efeito da estimulação da célula pós-sináptica pela administração exógena do NH; presença de enzimas responsáveis pela metabolização do NH na sinapse.

a) NH Excitatório

Entre os NH excitatórios destacam-se a *acetil-colina (ACh)* e a *nor-adrenalina (NA)*. Entre outras substâncias, parecem exercer ainda papel excitador a serotonina, a dopamina, o glútamato e a substância P.

b) NH Inibitório

Há fortes evidências de que nos vertebrados o GABA e a glicina exerçam função neurotransmissora. Trabalhos recentes mostram que as células estreladas e as células em cesta do cerebelo são ricas em GABA e que cerca de 50% dos terminais nervosos estudados na medula têm elevada especificidade pelo GABA ou pela glicina. Há fortes evidências de que o GABA atue como NH inibitório nas células de Purkinje do cerebelo.

Na realidade, não há separação absoluta entre o NH excitador e inibidor. Várias observações experimentais demonstram que em determinados locais, o ACh, Nor e Serotonina exercem atividade inibitória. Essa diferença de resposta a um mesmo neurotransmissor parece depender de diferença entre os receptores, como também do tipo de sinapse, isto é, ser uma sinapse axo-dendrítica (onde o NH pode ser excitatório) ou uma sinapse axo-dendrítica (onde o NH pode exercer efeito inibitório - *Inibição pré-sináptica*). Duas formas de inibição podem ser assim identificadas: a) *Inibição pós-sináptica*, produzida por hiperpolarização do MPo (GABA); b) *Inibição pré-sináptica*, produzida pela redução da resistência da Mpr (ACh e NorA).

As *encefalinas*, neurohormônios polipeptídicos, têm ação predominantemente inibitória, embora haja evidências de que em algumas sinapses (hipocampo) possam ser excitatórias.

3.7 Neurotransmissão colinérgica

Periféricamente, identifica-se NT Colinérgica na: 1) Junção-mio-neural (JMN); 2) na junção entre o terminal para-simpático e o órgão efector (glândula ou m. liso); 3) nos gânglios autônomos. No SNC há evidências de que ACh seja mediador excitador a vários níveis, da medula à corteza (nas células de Betz). O resultado da liberação da ACh e de sua combinação ao receptor colinérgico é um aumento da condutância da membrana ao Na^+ ou ao K^+ . Dependendo do receptor da membrana pós-sináptica, pode ocorrer predominância de uma ou outra condutância, o que levará respectivamente à despolarização ou à hiperpolarização (Ex.: Placa motora ou célula do nódulo sino-atrial).

3.8 Neurotransmissão adrenérgica

As catecolaminas (nor-adrenalina e dopamina) exercem papel neurotransmissor e vários níveis. A nor-adrenalina é liberada pelos terminais pós-ganglionares simpáticos, ao nível do coração, músculo liso e glândulas. Nor-adrenalina é ainda liberada por vários sistemas catecolimérgicos no SNC, como parece acontecer com as terminações excitatórias do sistema mesodiencefálico de ativação na córtex. A adrenalina não exerce nenhum papel neurotransmissor apreciável, sendo fundamentalmente um hormônio da medula adrenal. A dopamina, precursor metabólico da Nor, exerce no SNC, principalmente no estriado (terminações nigro-estriatais) papel neurotransmissor.

3.9 Transmissão nas sinapses centrais

Nas sinapses periféricas como a junção mio-neural, existe relação de 1:1 entre os terminais pré e pós-sinápticos. A ativação da célula pós-sináptica depende da liberação de um quanta mínimo de NT pelo terminal pré-sináptico, suficiente para a produção de uma alteração limiar do potencial da membrana pós-sináptica. O mesmo, entretanto, não se passa no SNC. Os quanta liberados por um terminal pré-sináptico dependem, entre outros fatores, do tamanho do terminal e é evidente que sendo os terminais dos neurônios centrais muito menores que os do neurônio motor medular, a quantidade total de NT central liberado é muito menor. Os potenciais pós-sinápticos são assim, muito pequenos e ao se propagarem ao longo dos dendritos e do corpo celular do neurônio, vão sendo atenuados, tornando-se menores ainda.

Sendo assim, é fácil de entender que os quanta liberados por um único terminal são insuficientes para deflagrar o potencial de ação auto-propagável. Isso é contornando no SNC pela existência de relações elevadas (10:1; 500:1; 1000:1) de terminais pré para uma célula pós ²

Dessa forma, a ativação de um neurônio central depende, normalmente, da liberação simultânea do NT, por vários dos terminais que fazem sinapse sobre eles (*somação espacial*) ou da ativação rápida (liberação sucessiva) de um único terminal (*somação temporal*) ². Assim, a ativação ou inibição de um neurônio central, é na realidade o somatório das influências excitatórias e inibitórias exercidas sobre o neurônio em um determinado momento, integrado ao nível da membrana do corpo celular e segmento inicial. Dessa forma, enquanto que a ativação da célula muscular-estriada depende diretamente do quanta liberado por um terminal motor, a ativação de um neurônio central depende da ativação simultânea de vários terminais podendo ser modificada pela não ativação de um deles, ou pela ativação ou desativação de um terminal inibitório.

4. Importância farmacológica

Representam as sinapses o ponto mais frágil da cadeia de transmissão da informação nervosa e por isso o mais suscetível de ser afetado por substâncias farmacológicas. É justamente ao nível da sinapse, interferindo em alguns dos eventos da cadeia de transmissão que a maioria das substâncias com atividade farmacológica atua.

Essa interferência pode ir desde o bloqueio da síntese do neurotransmissor até o bloqueio do acoplamento excitação-contração ou excitação-secreção. Em alguns casos já se conhece razoavelmente o mecanismo pelo qual a substância interfere com a transmissão sináptica como é o caso dos curares na transmissão colinérgica, mas na maioria dos casos o conhecimento ainda é precário, principalmente quando se está estudando substâncias com efeito psicotrópico.

Dentre os mecanismos de ação mais usuais de alguns fármacos a nível sináptico, podemos citar ⁴ :

- a) *Bloqueio da síntese* - Hemicolinio (ACh)
Dissulfiram (Nor e Adr)
p-clorofenilalanina (Serotonina)
- b) *Bloqueio da liberação* - Procaína
Verapamil
Toxina botulínica
- c) *Bloqueio de captação* - Guanetidina (Nor)
Imipramina (Nor e Serotonina)

- d) *Bloqueio de retenção* - Reserpina (Nor e Serotonina)
- e) *Bloqueio de receptor* - Curares (ACh)
Propranolol e Dibenzilina (Nor)
LSD (Serotonina)
Atropina (ACh)
- f) *Formação de falso transmissor* - α Metil Dopa (Nor)
- g) *Bloqueio da Biotransformação* - Prostigmine (ACh)
Iproniazida (Nor, Serotonina)
- h) *Bloqueio da Condutância ao Na⁺* - Procaína, TTX

5. Transmissão neuro muscular

5.1 Estrutura

Denomina-se junção neuromuscular à região da contato entre o terminal nervoso motor e a membrana da fibra muscular esquelética.

Quando o neurônio motor mielinizado aproxima-se da fibra muscular, ele perde sua bainha de mielina, divide-se em terminais filiformes

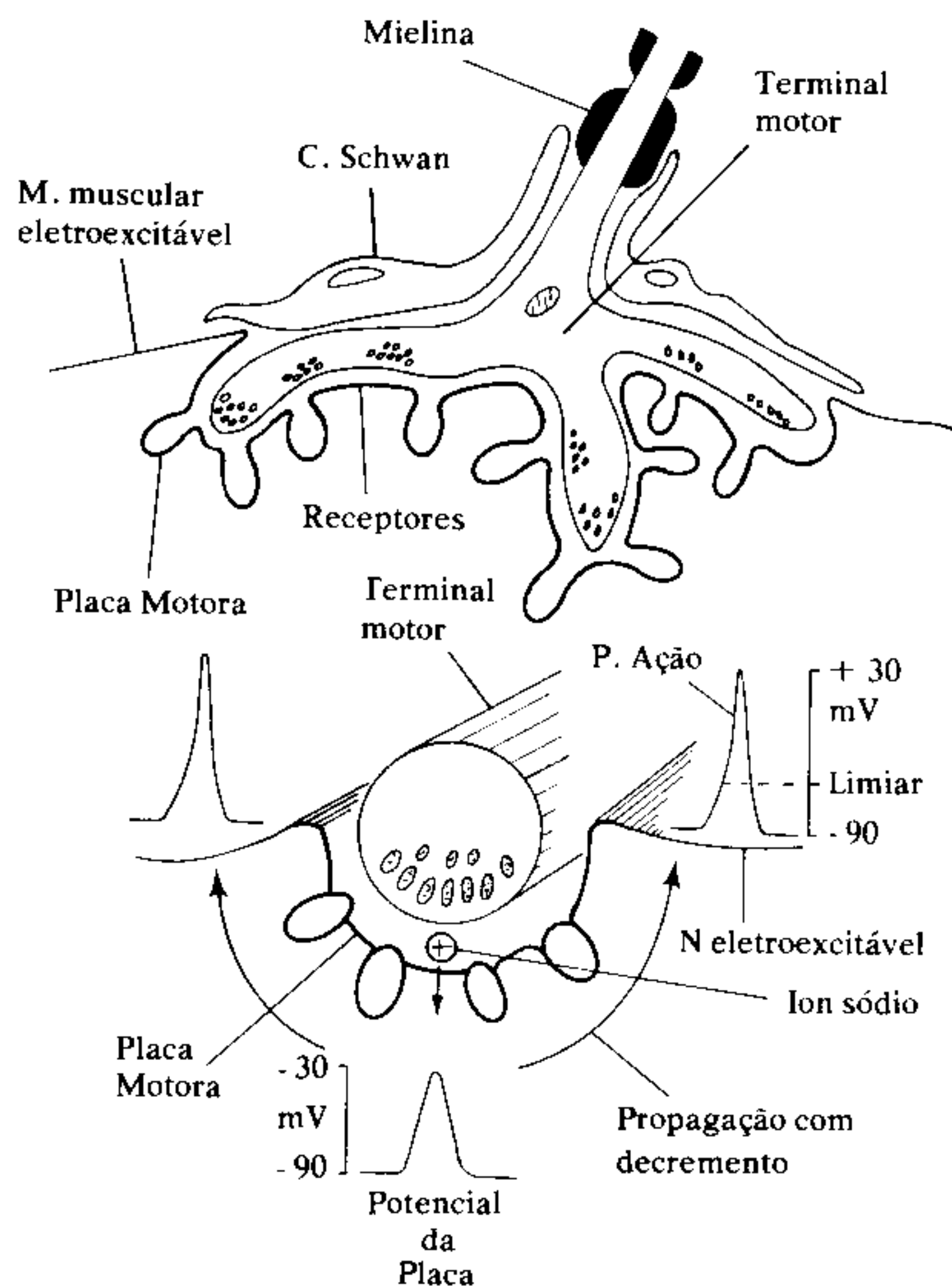


Figura 5 - Esquema da Junção Mioneural. O transmissor liberado pelo terminal motor provoca despolarização da placa motora, gerando o Potencial de Placa Motora (PPM). Esse propaga-se ao longo da placa e ao atingir a membrana eletroexcitável extrajuncional, deflagra o potencial de ação.

que irão se alojar em goteiras criadas por invaginações da membrana muscular. Essa invaginação na realidade é constituída por membrana muscular diferenciada, quimio-excitável, a que se denomina *Placa Motora*. É aí, na placa motora, que se localizam os receptores colinérgicos. Na fibra normal, eles estão confinados à região da placa motora, o que demonstra uma influência trófica da fibra nervosa sobre a fibra muscular. A desnervação faz com que surjam receptores ao longo de toda a superfície da membrana muscular.

A membrana da placa motora (Fig. 5) apresenta pequenas digitações ou dobras que aumentam de muito a superfície de contato. Resultados recentes localizam o receptor colinérgico não no fundo dessas digitações como se pensava, mas no colo e superfície exterior da placa motora.

5.2 Transmissão

O processo é idêntico ao descrito atrás. A acetilcolina contida dentro das vesículas é liberada sob forma de quanta por processo de exocitose. O número de pacotes liberados depende da amplitude da despolarização do terminal nervoso e conseqüente influxo de cálcio. Em geral, na transmissão normal, é liberado um número excessivo de vesículas, como fator de segurança. As moléculas de ACh se difundem na fenda sináptica, uma parte é biotransformada pela acetilcolinesterase situada nas membranas pré e pós-sinápticas, e outra parte se associa aos receptores colinérgicos da placa motora⁸.

A ligação da ACh ao receptor colinérgico deflagra processo ainda não conhecido que leva ao aumento da condutância ao Na^+ e L^+ na placa motora. Aparentemente o receptor e o canal iônico formam uma unidade funcional, o receptor atuando como regulador da condutância do canal. Esse aumento da condutância iônica da placa motora acarreta despolarização. A amplitude dessa despolarização é proporcional ao número de receptores ativados e ao número de moléculas de ACh liberadas. Denomina-se a essa despolarização de *Potencial de Placa Motora*.

5.3 Potenciais de placa motora

Normalmente, o Potencial de Placa Motora (PPM) varia entre 50 a 70 mV, correspondendo a uma despolarização de -90 para -40 a -20 mV. Esse potencial gera correntes locais despolarizantes que partindo da placa invadem a membrana vizinha extrajuncional eletroexcitável, despolarizando-a. Em condições normais, a amplitude do PPM é cerca de quatro vezes superior

¹⁵ à mínima necessária para levar o potencial da membrana extrajuncional até o limiar, e deflagrar P.A. auto-propagável na fibra muscular. Existe assim, um grande fator de segurança na transmissão¹⁵.

Katz⁹ demonstrou que além do PPM é possível se registrar na Placa Motora, durante o período de repouso, bruscas oscilações do potencial de cerca de 0,5 mV. Esses pequenos potenciais que se observam durante o repouso são denominados *Potenciais Miniatura da Placa Motora* (PMPM ou MEPP), resultado da liberação aleatória e espontânea de vesículas de ACh pela membrana pré-sináptica durante o repouso. Katz admite que a despolarização, e subseqüente influxo de Ca^{+2} para o terminal, aumenta a liberação das vesículas colinérgicas. O PPM é assim um somatório, não linear, de potenciais miniatura.

No terminal existe um número elevado e suficiente de vesículas para assegurar a transmissão a frequências fisiológicas, mas se estimulamos artificialmente o terminal nervoso com frequência tetanizantes (> 25 Hz), verifica-se uma redução no potencial de Placa conseqüente a redução na quantidade liberada de ACh. Em condições normais, como a quantidade de ACh liberada é em excesso, essa redução não afeta a transmissão. Mas se a placa estiver parcialmente bloqueada com curare, ou se a liberação já estiver comprometida, ou se o paciente sofre de miastenia, essa redução irá levar a falhas na transmissão. Waud¹⁵ demonstrou que o fator de segurança da transmissão é de 4, e que bastam ser ativados 25% dos receptores da placa para que apareça um PPM de amplitude suficiente para ativar a membrana eletroexcitável e ativar a fibra muscular. Assim, para que seja possível bloquear a transmissão neuromuscular, é necessário reduzir a 1/4 a liberação de ACh ou *bloquear 75%* dos receptores colinérgicos. Essa noção é importante para que se entenda o problema da recurarização.

É importante lembrar ainda que a placa motora, sendo membrana quimio-excitável, não tem período refratário, isto é, não acomoda, podendo ser mantida com a g_{Na^+} elevada e despolarizada por longo período de tempo, atuando como gerador de correntes locais. Tal fenômeno, entretanto, acarreta refratariedade e acomodação da membrana extrajuncional vizinha. Isto porque as correntes despolarizantes locais geradas na PM, ao invadir a membrana extrajuncional vizinha, a despolarizam e a mantêm parcialmente despolarizada por tempo prolongado. Isto aumenta a inativação dos seus canais de sódio, eleva o limiar de excitabilidade da membrana e a torna refratária e incapaz de gerar P.A., num processo denominado Acomodação.

Summary

Neurophysiology for the anesthesiologist

The author presents some basic aspects of: 1) structure of cellular membrane;

2) membrane potentials; 3) synaptic transmission; 4) neuromuscular transmission.

Some correlations with events of anesthesia are pointed out.

Referências bibliográficas

01. Davies PW - Membrane theory and resting potential. In: Medical Physiology, ed. VB MountCastle, CV Mosby Co, Saint Louis, 1082-1093, 1968.
02. Ganong WF - Review of Medical Physiology, Lange Med Pub, Los Altos, 8th ed, pp 1-35, 1977.
03. Glynn IM, Karlish JD - The Sodium pump. Ann Rev Physiol 37: 13-55, 1975.
04. Goodman L, Gilman A - The Pharmacological Basis of Therapeutics, MacMillan Pub Cp, New York 5th ed, pp 404-587, 1975.
05. Hille B - Gating in sodium channels of nerve. Ann Rev Physiol 38: 139-152, 1976.
06. Hodgkin AL, Huxley AF - Active potentials recorded from inside a nerve fibre. Nature, London, 144: 710-730, 1939.
07. Hodgkin AL - The Croonian Lecture: Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibres. Proc Roy Soc (London), Ser B, 148: 1-37, 1958.
08. Hubbard JI, Quastel DMS - Micropharmacology of vertebrate neuromuscular transmission. Ann Rev Pharmacol 13: 199-215, 1973.
09. Katz B - Nerve, muscle and synapse. Ed B Katz, MacGraw Hill Co, NY, pp 1-100, 1966.
10. Landowne D, Potler LT, Terrar DA - Structure-function relationships in excitable membranes. Ann Rev Physiol 37: 485-508, 1975.
11. Lehninger AL - Biochemistry, Worth Pub Inc, NY, 2nd ed, pp 279-308, 1976.
12. Pfenninger XH - Organization of neuronal membranes. Ann Rev Neurosci, 1: 445-471, 1978.
13. Singer SJ, Nicholson GL - The fluid mosaic model of the structure of membranes. Science 175: 720-731, 1972.
14. Strickhartz G - Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics. Anesthesiology, 45: 421-436, 1976.
15. Waud BE, Wazud DR - Physiology and Pharmacology of neuromuscular blocking agents. In: Muscle Relaxants, ed. Katz RL, Elsevier, N. Yoirk, pp 1-58, 1975.
16. Woodbury JW - The cell membrane: Ionic and Potential Gradients and Active transport. In Neurophysiology, ed. Ruch T, Patton H, Woodbury J, Towe AWB, Saunders Co, Philadelphia, 2nd ed, pp: 1-24, 1965.

Filtração glomerular durante anestesia com enflurano

Glomerular Filtration Rate during Enflurane Anaesthesia - Jensen BH, Ruhwald H, Berthelsen P & Bröchner-Mortensen J. Aalborg, Denmark - 16 ref.. Acta anaesth scand 21: 13-15, 1978

A velocidade de filtração glomerular (GFR) foi medida através da depuração plasmática renal do (^{51}Cr) Etileno-diaminotetra-acetato (EDTA) por injeção simples, 1 a 4 dias antes e durante a anestesia. A pressão arterial média (MABP) foi estimada como a pressão diastólica mais 30% da amplitude do pulso.

O estudo foi realizado com o intuito de verificar se o enflurano, que é transformado em compostos orgânicos fluorinados e fluor inorgânico, mas em menor proporção que o metoxifluorano, conhecido como capaz de induzir a insuficiência renal relacionado com a concentração de fluor inorgânico.

Os resultados demonstraram uma diminuição significativa da GFR de 89 ± 15 ml/min para $70 \pm$ ml/min em 10 pacientes sem

nenhum problema cardiovascular ou renal. Os trabalhos de Cousins (1976) apresentaram uma queda de 21% na GRF. Os efeitos do enflurano na função renal em pacientes com doença renal ainda não foram estudados. A diminuição na filtração glomerular (GFR) durante a anestesia com enflurano é da mesma ordem de magnitude das relatadas com anestesia com ciclopropano, tiopental-N₂O, isofluorano, halotano e epidural + halotano em pacientes pré-medicados e hidratados.

Comentários:

Não parece estar provado que o enflurano seja capaz de provocar insuficiência renal semelhante a do metoxifluorano, embora Hartnett e col, 1974 e Loehning & Mazze, 1974 tenham reportado dois casos de deterioração renal em pacientes portadores de patologia renal prévio. Entretanto, devemos considerar o enflurano contra-indicado nos pacientes portadores de insuficiência renal, parecendo a sua única contra-indicação.

(Katayama, M)

Hartnett MN, Lane W & Bennett WM - Monoliguric renal failure and enflurane. Ann Inter Med 81: 560, 1974

Loehning R & Mazze RI - Possible nephrotoxicity from enflurane in a patient with severe renal disease. Anesthesiology 40: 203, 1974

Indução anestésica e pressão do esfíncter esofágico inferior

Anaesthesia Induction and Lower Oesophageal Sphincter Pressure - Laitinen S, Mokka REM, Valanne JVI & Larimi TKI. University of Oulu, Finland - 27 ref.. Acta Anaesth Scand 22: 16-20, 1978

Os mecanismos que mantêm a competência gastro-esofágica continuam controversos. A principal evidência concebe que o tono esfíncteriano esofágico intrínseco (LOS) é a principal barreira que previne o refluxo gastro-esofágico (GOR). O GOR é responsável por aspiração pulmonar e consequente pneumonite química. Das drogas usada na medicação pré anestésica, morfina e atropina reduzem a pressão do LOS significativamente. Metoclopramida aumenta significativamente a pressão do LOS e tem sido preconizado no tratamento do GOR.

Este estudo foi realizado com o intuito de verificar os efeitos de algumas drogas usadas em medicação pré-anestésica e indução da anestesia. Em adição a interação da atropina com metoclopramida.

A investigação foi realizada em 30 cães, divididos em três grupos. Grupo I - Tiopental venoso. Medida da Pressão do LOS seguido de atropina 0,01 mg/kg e metoclopramida 0,2 mg/kg após 5 minutos. Grupo II - Igual ao grupo I, só que a metoclopramida foi injetada antes da atropina. Grupo III - Após tiopental, succinilcolina 0,5 mg/kg.

Diminuição da resposta hipertensiva à intubação traqueal pelo nitroprussiato de sódio

Stoelting RK - Attenuation of blood pressure response to laryngoscopy and tracheal intubation with sodium nitroprusside. Anesth Analg (Cleve) 58: 116, 1979.

Dados clínicos indicam que a administração de nitroprussiato de sódio cerca de 15 segundos antes do início da laringoscopia para intubação traqueal, pode opor o efeito hipotensor daquela droga ao efeito hipertensor destas manobras, os quais se anulariam mutuamente.

Para testar esta hipótese, o autor estudou as variações da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC) durante as manobras de laringoscopia e intubação traqueal em dez pacientes que receberam nitroprussiato de sódio na dose de 1,0 µg/kg e em dez pacientes que receberam esta droga na dose de 2,0 µg/kg, sempre 15 segundos antes do procedimento. Comparou os resultados com os obtidos em dez pacientes que não receberam nitroprussiato antes da laringoscopia.

A atropina reduz significativamente a pressão do LOS, isto é, o gradiente de pressão entre o esôfago e estômago desaparece. O efeito da atropina é máximo em 5 minutos. (de 12,6 ± 3 para 0,8 ± 0,3 mmHg)

Metoclopramida aumenta significativamente (de 11,4 ± 2,7 a 24,6 ± 5,4 mmHg). A atropina injetada após não reduz a pressão. Entretanto, a metoclopramida injetada após a atropina, não consegue aumentar a pressão do LOS, reduzida pela atropina.

A succinilcolina não altera a pressão do LOS, na fase de despolarização há um aumento transitório em ambos, pressão do LOS e gástrica, mas sem alterações no gradiente gastro-esofágico.

De acordo com os achados os aa preconizam o uso do Plasil como medicação pré-anestésica para prevenir a depressão da pressão do LOS provocado pela atropina. É importante a sua administração antes da atropina, porque após a depressão provocada por esta droga a metoclopramida não consegue reverter.

A atropina reduz a competência do LOS significativamente favorecendo o refluxo gastro-esofágico (GOR) e consequentes complicações pulmonares.

Comentários:

Uma evidência de que a atropina não é necessário como medicação pré-anestésica em todos os casos.

(Katayama, M)

Todos os pacientes foram anestesiados com tiamilal sódico - succinilcolina antes da laringoscopia, submetendo-se posteriormente a cirurgia de revascularização do miocárdio com pontes de safena.

A elevação máxima da PAM imediatamente após a intubação traqueal foi da ordem de 18 mm Hg nos pacientes que receberam 1,0 µg/kg de nitroprussiato e de 13 mm Hg nos que receberam 2,0 µg/kg da droga. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes dois valores. Não obstante, ambos foram significativamente mais baixos do que os obtidos nos pacientes que não receberam a droga, e que foram da ordem de 40 mm Hg. O nitroprussiato não teve efeito sobre o aumento da FC associado à intubação traqueal.

O autor considera a injeção venosa rápida de nitroprussiato na dose de 1,0 - 2,0 µg/kg, um método farmacológico eficaz para atenuar a elevação da PAM durante laringoscopia e intubação traqueal. A profilaxia do episódio hipertensivo é particularmente importante em pacientes com reserva cardíaca diminuída ou com patologia intracraniana.

(Nocite, JR)