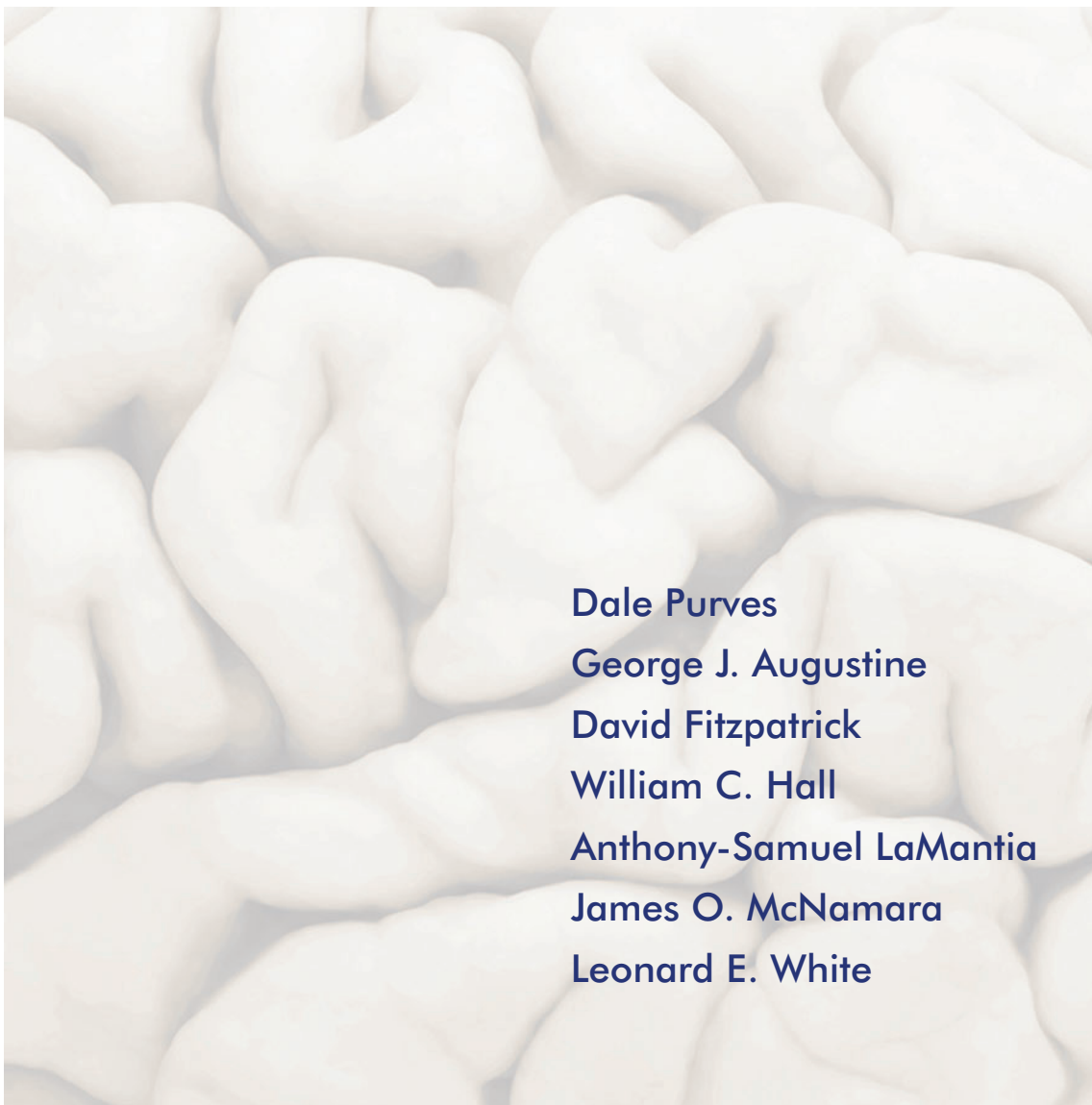


Neurociências

4ª Edição



Dale Purves
George J. Augustine
David Fitzpatrick
William C. Hall
Anthony-Samuel LaMantia
James O. McNamara
Leonard E. White



Equipe de tradução

Carla Dalmaz (Caps. 2-4, 6, 8, 9, 25-30 e glossário)

Professora Associada do Departamento de Bioquímica, ICBS
Programa de Pós-Graduação em Neurociências, ICBS
Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, ICBS e
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Carmem Gottfried (Caps. 5, 7 e 15)

Professora Adjunta do Departamento de Bioquímica, ICBS
Programa de Pós-Graduação em Neurociências, ICBS e
Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, ICBS
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Denise Zancan (Caps. 13, 18, 19 e 20)

Professora Associada do Departamento de Fisiologia, ICBS
Programa de Pós-Graduação em Neurociências, ICBS e
Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia, ICBS
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Jorge Alberto Quillfeldt (Caps. 11, 23, 24, 31 e glossário)

Professor Titular do Departamento de Biofísica, IB
Programa de Pós-Graduação em Neurociências, ICBS
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Matilde Achaval Elena (Caps. 1, 10, 21, 22 e 23, apêndice e atlas)

Professora Associada do Departamento de Ciências Morfológicas, ICBS
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Neurociências, ICBS
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Renata Menezes Rosat (Caps. 12, 14, 16 e 17)

Professora Adjunta do Departamento de Fisiologia, ICBS
Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia, ICBS
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Dale Purves, M.D.
George J. Augustine, Ph.D.
David Fitzpatrick, Ph.D.
William C. Hall, Ph.D.
Anthony-Samuel LaMantia, Ph.D.
James O. McNamara, M.D.
Leonard E. White, Ph.D.

Neurociências

4ª Edição

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Carla Dalmaz

Professora Associada do Departamento de Bioquímica, ICBS
Programa de Pós-Graduação em Neurociências, ICBS
Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, ICBS e
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Jorge Alberto Quillfeldt

Professor Titular do Departamento de Biofísica, IB
Programa de Pós-Graduação em Neurociências, ICBS
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Versão impressa
desta obra: 2010



2010

Obra originalmente publicada sob o título:
Neuroscience, 4th Edition
ISBN 978-0-87893-697-7

Copyright © 2008 by Sinauer Associates, Inc. All rights reserved.

This translation of *Neuroscience*, 4th edition, is published by arrangement with Sinauer Associates, Inc.,
Sunderland, MA, USA.

Tradução de *Neuroscience*, 4ª edição, publicada por acordo firmado com Sinauer Associates, Inc.,
Sunderland, MA, USA.

Imagem da capa: Vista de uma porção do córtex cerebral lateral do hemisfério esquerdo do encéfalo humano (cortesia de S. Mark Williams).

Capa: *Mário Röhmelt*

Preparação de original: *Carlos Roberto Hahn*

Leitura final: *Joana Jurema Silva da Silva*

Editora sênior – Biociências: *Letícia Bispo de Lima*

Projeto e editoração: *Techbooks*

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED® EDITORA S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO

Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 - Pavilhão 5 - Cond. Espace Center
Vila Anastácio 05095-035 São Paulo SP
Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Autores

George J. Augustine, Ph.D.

David Fitzpatrick, Ph.D.

William C. Hall, Ph.D.

Anthony-Samuel LaMantia , Ph.D.

James O. McNamara, M.D.

Richard D. Mooney, Ph.D.

Michael L. Platt, Ph.D.

Dale Purves, M.D.

Peter H. Reinhart, Ph.D.

Sydney A. Simon, Ph.D.

Leonard E. White, Ph.D.

S. Mark Williams, Ph.D.

COORDENADORES DAS PARTES

Parte I: George J. Augustine

Parte II: David Fitzpatrick

Parte III: William C. Hall e Leonard E. White

Parte IV: Anthony-Samuel LaMantia

Parte V: Dale Purves

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

A visão e o entusiasmo de Larry Katz ajudaram-nos a construir e dar vida às primeiras duas edições deste livro, e suas contribuições influenciaram uma geração inteira de neurocientistas.

Dedicamos a 4ª edição deste livro a sua memória.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Agradecimentos

Agradecemos aos muitos colegas que trouxeram valiosas contribuições, críticas e sugestões a esta e às edições anteriores. Gostaríamos de agradecer em particular a Ralph Adolph, David Amaral, Eva Anton, Gary Banker, Bob Barlow, Marlene Behrmann, Ursula Bellugi, Dan Blazer, Bob Burke, Roberto Cabeza, Jim Cavanaugh, John Chapin, Milt Charlton, Michael Davies, Rob Deaner, Bob Desimone, Allison Doupe, Sascha Du Lac, Jen Eilers, Anne Fausto-Sterling, Howard Fields, Elisabeth Finch, Nancy Forger, Jannon Fuchs, Michela Gallagher, Dana Garcia, Steve George, Patricia Goldman-Rakic (em memória), Jennifer Groh, Mike Haglund, Zach Hall, Kristen Harris, Bill Henson, John Heuser, Jonathan Horton, Ron Hoy, Alan Hunphrey, David Johnson, Jon Kaas, Kai Kaila, Jagmeet Kanwal, Herb Killackey, Len Kitzes, Andrew Krystal, Arthur Lander, Story Landis, Simon LeVay, Darrell Lewis, Jeff Litchman, Alan Light, Steve Lisberger, Arthur Loewy, Ron Mangun, Eve Marder, Robert McCarley, Jim McIlwain, Chris Muly, Vic Nadler, Ron Oppenheim, Larysa Pevny, Frank Polleux, Scott Pomeroy, Rodney Radtke, Louis Reichardt, Sidarta Ribeiro, Marnie Riddle, Jamie Roitman, Steve Roper, John Rubenstein, Ben Rubin, David Rubin, Josh Sanes, Cliff Saper, Lynn Selemon, Carla Shatz, Bill Snider, Larry Squire, John Staddon, Peter Strick, Warren Strittmatter, Joe Takahashi, Richard Weinberg, Jonathan Winer, Christina Williams e Joel Winston. Naturalmente, quaisquer erros não são da responsabilidade de nossos críticos e colaboradores. Também gostaríamos de agradecer aos nossos colegas Nell Cant, Dona M. Chikaraishi, Michael D. Ehlers, Gillian Einstein, Erich Jarvis, Lawrence C. Katz, Julie Voyvodic e Fulton Wong por suas contribuições às edições anteriores.

Gostaríamos também de agradecer aos estudantes da Duke University, bem como a outros estudantes e colegas que trouxeram sugestões para melhorar a última edição. Por fim, temos agradecimentos especiais para Andy Sinauer, Graig Donini, Carol Wigg, Christopher Small, Jefferson Johnson, Janice Holabird e o restante da equipe na Editora Sinauer Associates, pelo excelente trabalho editorial.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Prefácio

O sistema nervoso humano, seja em termos moleculares, celulares, sistêmicos, comportamentais ou cognitivos, é um estupendo espécime de maquinaria biológica. Levando-se em conta suas conquistas – todos os artefatos da cultura humana, por exemplo –, estamos repletos de motivos para querer compreender como funciona o encéfalo e o restante do sistema nervoso. Os efeitos debilitadores e de alto custo das doenças neurológicas e psiquiátricas reforçam o sentido de urgência desse conhecimento.

O objetivo deste livro é ressaltar os desafios intelectuais e o fascínio – bem como as incertezas – daquilo que muitos veem como sendo a última grande fronteira das ciências biológicas. A informação apresentada servirá como ponto de partida para estudantes de graduação, pós-graduação e outros interessados que queiram compreender o funcionamento do sistema nervoso humano. Como qualquer outro grande desafio, as neurociências deveriam ser – e são! - cheias de polêmicas, divergências e muita diversão. Todos esses ingredientes entraram na criação da 4ª edição deste livro, e esperamos que sejam transmitidos em igual medida a leitores de todos os níveis.

MATERIAIS COMPLEMENTARES

Em www.artmed.com.br, professores terão acesso a PowerPoint® (em português) com as figuras da obra, que poderão ser utilizados para preparar suas aulas.

Neurociências - Paves & Cals

Figura 6.1 Estimativas do número de genes no genoma humano, bem como nos genomas do camundongo, da mosca-da-fruta (*Drosophila melanogaster*) e do verme nematódeo *Caenorhabditis elegans*. Note que o número de genes não se correlaciona com a complexidade do organismo. O nematódeo, mais simples, possui mais genes do que a mosca-da-fruta, e a ardorosa cometa indica, de fato, que camundongos e humanos possuem mais do que o dobro o número de genes. A diversidade genética é dependente de fatores de transcrição que regulam quando e em que tecido um dado gene é expresso.

Neurociências - Paves & Cals

Figura 6.18 Mecanismos moleculares de endocitose aplicados à formação de neurotransmissores. (A) Membranas receptoras de cálcio respondem ao influxo de cálcio que ocorre ao longo do axônio durante a excitação. Após a ligação da membrana ao cálcio, os monômeros sináptotônicos (STIM) aderem à membrana. Essa aderência é interrompida por proteínas adaptadoras, tais como RBP2 e RBP1. A palmeação do cálcio leva à membrana a curvar-se, gerando a dinâmica estrogênica e completando a formação de vesículas sinápticas. A formação posterior do movimento da vesícula é feita pelas proteínas Arp2/3, Hsc70 e clatrina.

Neurociências - Paves & Cals

Figura 6.19 Localização de múltiplos tipos de receptores metabotrópicos e ionotrópicos no córtex cerebral humano. A localização dos receptores metabotrópicos (GPCRs) e dos receptores ionotrópicos (ionotropic receptors) é mostrada em cores diferentes. O mapa mostra a distribuição de receptores metabotrópicos (GPCRs) e ionotrópicos (ionotropic receptors) no córtex cerebral humano. O mapa mostra a distribuição de receptores metabotrópicos (GPCRs) e ionotrópicos (ionotropic receptors) no córtex cerebral humano.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Sumário

1 Estudando o Sistema Nervoso 1

Parte I Sinalização Neural

- 2 Sinais Elétricos das Células Nervosas 25
- 3 Permeabilidade da Membrana Dependente de Voltagem 41
- 4 Canais e Transportadores 61
- 5 Transmissão Sináptica 85
- 6 Neurotransmissores e seus Receptores 119
- 7 Sinalização Molecular dentro dos Neurônios 153
- 8 Plasticidade Sináptica 177

Parte II Sensações e Processamento Sensorial

- 9 O Sistema Somatossensorial: Tato e Propriocepção 207
- 10 Dor 231
- 11 Visão: O Olho 253
- 12 Vias Centrais da Visão 289
- 13 O Sistema Auditivo 313
- 14 O Sistema Vestibular 343
- 15 Os Sentidos Químicos 363

Parte III Movimento e seu Controle Central

- 16 Circuitos do Neurônio Motor Inferior e Controle Motor 397
- 17 Controle do Neurônio Motor Superior do Tronco Encefálico e da Medula Espinhal 423
- 18 Modulação do Movimento Pelos Núcleos da Base 453
- 19 Modulação do Movimento pelo Cerebelo 499
- 20 Movimentos Oculares e Integração Sensorio-Motora 495
- 21 O Sistema Motor Visceral 513

Parte IV O Encéfalo em Mudança

- 22 Desenvolvimento Inicial do Encéfalo 545
- 23 Construção dos Circuitos Neurais 577
- 24 Modificações de Circuitos Encefálicos como Resultado da Experiência 611
- 25 Reparo e Regeneração no Sistema Nervoso 635

Parte V Funções Complexas do Encéfalo

- 26 Os Córtices Associativos 663
- 27 Fala e Linguagem 687
- 28 Sono e Vigília 707
- 29 Emoções 733
- 30 Sexo, Sexualidade e o Encéfalo 761
- 31 Memória 791

APÊNDICE: Neuroanatomia Humana 815

ATLAS: O Sistema Nervoso Central Humano 843

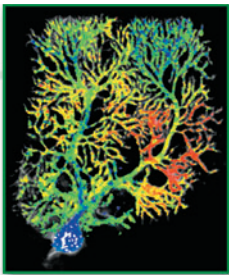
Sumário detalhado



CAPÍTULO 1 **Estudando o Sistema Nervoso 1**

Visão geral	1
Genética, genômica e o encéfalo	1
Organismos modelos em neurociências	2
Os componentes celulares do sistema nervoso	3
Neurônios	5
Células neurogliais	9

A diversidade celular no sistema nervoso	10
Circuitos neurais	11
A organização do sistema nervoso humano	13
Análise estrutural dos sistemas neurais	16
Análise funcional dos sistemas neurais	18
QUADRO 1A TÉCNICAS DE IMAGEAMENTO DO ENCÉFALO	19
Analisando comportamentos complexos	21
Resumo	22



Parte I **Sinalização Neural**

CAPÍTULO 2 **Sinais Elétricos das Células Nervosas 25**

Visão geral	25
Potenciais elétricos através das membranas neuronais	25
Como movimentos iônicos produzem sinais elétricos	28
As forças que criam potenciais de membrana	30
Equilíbrio eletroquímico em um ambiente com mais de um íon permeante	32
As bases iônicas do potencial de membrana de repouso	33

QUADRO 2A AS EXTRAORDINÁRIAS CÉLULAS NERVOSAS GIGANTES DAS LULAS 35

As bases iônicas dos potenciais de ação	36
Resumo	37

QUADRO 2B FORMA E NOMENCLATURA DO POTENCIAL DE AÇÃO 38

CAPÍTULO 3 **Permeabilidade da Membrana Dependente de Voltagem 41**

Visão geral	41
Correntes iônicas através de membranas celulares neuronais	41
QUADRO 3A O MÉTODO DE FIXAÇÃO DE VOLTAGEM	42
Dois tipos de correntes iônicas dependentes de voltagem	43
Duas condutâncias de membrana dependentes de voltagem	46
Reconstrução do potencial de ação	48
Sinalização a longa distância por meio de potenciais de ação	49

QUADRO 3B LIMIAR 50

QUADRO 3C PROPRIEDADES PASSIVAS DA MEMBRANA 52

O período refratário garante a propagação unidirecional dos potenciais de ação	56
A mielinização leva ao aumento da velocidade de condução	56

QUADRO 3D ESCLEROSE MÚLTIPLA 59

Resumo	60
--------	----

CAPÍTULO 4**Canais e Transportadores 61**

Visão geral 61

Canais iônicos subjacentes a potenciais de ação 61

QUADRO 4A O MÉTODO DE FIXAÇÃO DE MEMBRANA 63

A diversidade dos canais iônicos 65

QUADRO 4B EXPRESSÃO DE CANAIS IÔNICOS EM OÓCITOS DE XENOPUS 66

Canais iônicos dependentes de voltagem 67

Canais iônicos ativados por ligante 68

Canais ativados por estiramento mecânico e por calor 70

A estrutura molecular dos canais iônicos 70

QUADRO 4C TOXINAS QUE ENVENENAM CANAIS IÔNICOS 72

Transportadores ativos criam e mantêm gradientes iônicos 74

QUADRO 4D DOENÇAS CAUSADAS POR ALTERAÇÕES EM CANAIS IÔNICOS 76Propriedades funcionais da bomba de Na⁺/K⁺ 78A estrutura molecular da bomba de Na⁺/K⁺ 80

Resumo 82

CAPÍTULO 5**Transmissão Sináptica 85**

Visão geral 85

Sinapses elétricas 85

Transmissão de sinal nas sinapses químicas 88

Propriedades dos neurotransmissores 88

QUADRO 5A CRITÉRIOS QUE DEFINEM UM NEUROTRANSMISSOR 91

Neurotransmissão quântica nas sinapses neuromusculares 92

Liberação dos neurotransmissores das vesículas sinápticas 95

Reciclagem local de vesículas sinápticas 97

O papel do Ca²⁺ na secreção de neurotransmissores 98**QUADRO 5B DOENÇAS QUE AFETAM O TERMINAL PRÉ-SINÁPTICO 99**

Os mecanismos moleculares da transmissão sináptica 101

QUADRO 5C TOXINAS QUE AFETAM A LIBERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSOR 106

Receptores de neurotransmissores 107

Mudanças de permeabilidade na membrana pós-sináptica durante a neurotransmissão 107

Potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios 111

Somatório dos potenciais sinápticos 114

As duas famílias de receptores pós-sinápticos 115

Resumo 117

CAPÍTULO 6**Neurotransmissores e seus Receptores 119**

Visão geral 119

Categorias de neurotransmissores 119

Acetilcolina 119

QUADRO 6A NEUROTOXINAS QUE ATUAM EM RECEPTORES PÓS-SINÁPTICOS 123

Glutamato 126

QUADRO 6B MIASTENIA GRAVE 127**QUADRO 6C EXCITOTOXICIDADE NA LESÃO ENCEFÁLICA AGUDA 129**

GABA e glicina 133

QUADRO 6D AÇÕES EXCITATÓRIAS DO GABA NO ENCÉFALO EM DESENVOLVIMENTO 135**QUADRO 6E AMINAS BIOGÊNICAS NEUROTRANSMISSORAS E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS 136**

As aminas biogênicas 137

QUADRO 6F DEPENDÊNCIA QUÍMICA 139

ATP e outras purinas 142

Neurotransmissores peptidérgicos 143

Neurotransmissores não convencionais 146

QUADRO 6G A MACONHA E O ENCÉFALO 147

Resumo 150

CAPÍTULO 7**Sinalização Molecular dentro dos Neurônios 153**

Visão geral 153

Estratégias de sinalização molecular 153

A ativação de rotas de sinalização 155

Tipos de receptores 156

Proteínas G e seus alvos moleculares 158

Segundos mensageiros 160

QUADRO 7A IMAGEAMENTO DINÂMICO DA SINALIZAÇÃO INTRACELULAR 163

Alvos de segundos mensageiros: proteínas-cinases e fosfatases 164

Sinalização nuclear 167

QUADRO 7B ESPINHOS DENDRÍTICOS 168

Exemplos de transdução de sinal neuronal 172

Resumo 175

CAPÍTULO 8

Plasticidade Sináptica 177

Visão geral 177

Plasticidade Sináptica de curta duração 177

Modificações comportamentais na *Aplysia* são causadas por plasticidade sináptica de longa duração 180

QUADRO 8A A GENÉTICA DO APRENDIZADO E DA MEMÓRIA NA MOSCA-DAS-FRUTAS 186

Potenciação de longa duração em uma sinapse hipocampal 187

Mecanismos moleculares da LTP 191

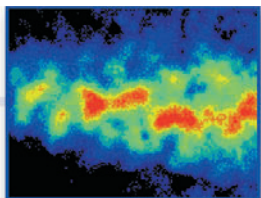
QUADRO 8B SINAPSES SILENCIOSAS 194

Depressão sináptica de longa duração 197

Plasticidade dependente do tempo dos disparos (*spike timing*) 200

QUADRO 8C EPILEPSIA: O EFEITO DA ATIVIDADE PATOLÓGICA SOBRE OS CIRCUITOS NEURAIS 202

Resumo 203



Parte II

Sensações e Processamento Sensorial

CAPÍTULO 9

O Sistema Somatossensorial: Tato e Propriocepção 207

Visão geral 207

Fibras aferentes transmitem informação somatossensorial para o sistema nervoso central 207

QUADRO 9A DERMÁTOMOS 209

Aferentes somatossensoriais apresentam propriedades funcionais distintas 210

Mecanorreceptores especializados em receber informação tátil 213

Mecanorreceptores especializados na propriocepção 215

Vias centrais que transmitem informação tátil originada do corpo: o sistema coluna dorsal-lemnisco medial 218

Vias centrais que transmitem informação tátil a partir da face: o sistema trigeminotalâmico 218

Vias centrais que retransmitem informação proprioceptiva originária do corpo 220

Vias centrais que retransmitem informação proprioceptiva originária da face 221

Os componentes somatossensoriais do tálamo 222

O córtex somatossensorial primário 222

QUADRO 9B PADRÕES DE ORGANIZAÇÃO DENTRO DOS CÓRTICES SENSORIAIS: MÓDULOS CEREBRAIS 224

Além de SI: vias corticocorticais e vias descendentes 226

Plasticidade no córtex cerebral adulto 227

Resumo 228

CAPÍTULO 10

Dor 231

Visão geral 231

Nociceptores 231

Transdução de sinais nociceptivos 233

As vias nociceptivas centrais são distintas das vias mecanossensoriais 233

QUADRO 10A CAPSAICINA 234

QUADRO 10B DOR REFERIDA 236

Vias paralelas da dor 237

QUADRO 10C A VIA DA COLUNA DORSAL PARA A DOR VISCERAL 239

Vias de dor e de temperatura para a face 241

Outras modalidades mediadas pelo sistema anterolateral 241

Sensibilização 243

Controle descendente da percepção da dor 245

QUADRO 10D MEMBROS-FANTASMA E DOR-FANTASMA 246

O efeito placebo 247

A base fisiológica da modulação da dor 248

Resumo 250

CAPÍTULO 11

Visão: O Olho 253

Visão geral 253

A anatomia do olho 253

A formação de imagens sobre a retina 254

QUADRO 11A MIOPIA E OUTROS ERROS DE REFRAÇÃO 255

A superfície da retina 258

Circuitaria da retina 258

QUADRO 11B O PONTO CEGO 259

QUADRO 11C DEGENERÇÃO MACULAR 260

Epitélio pigmentado retiniano 263

Fototransdução 264

QUADRO 11D RETINITE PIGMENTOSA 265

Especialização funcional de sistemas de bastonetes e de cones 269

Distribuição anatômica de bastonetes e cones 272

Cones e visão das cores 273

QUADRO 11E A IMPORTÂNCIA DO CONTEXTO NA PERCEÇÃO DAS CORES 275

Circuitos na retina para a detecção de diferenças na luminância 277

QUADRO 11F A PERCEÇÃO DA LUMINÂNCIA 278

Contribuição dos circuitos da retina à adaptação à luz 283

Resumo 286

CAPÍTULO 12

Vias Centrais da Visão 289

Visão geral 289

Projeções centrais das células ganglionares da retina 289

Representação retinotópica do campo visual 292

Deficiências de campo visual 294

Propriedades de sintonização espaço-temporal dos neurônios do córtex visual primário 296

Arquitetura do córtex visual primário 298

Combinando as aferências oriundas dos dois olhos 301

Divisão de trabalho dentro da via visual primária 303

QUADRO 12A ESTEREOGRAMAS DE PONTOS ALEATÓRIOS E DIVERSÕES RELACIONADAS 304

Organização funcional de áreas visuais extraestriatais 307

Resumo 310

CAPÍTULO 13

O Sistema Auditivo 313

Visão geral 313

O som 313

O espectro de som audível 314

Uma sinopse da função auditiva 314

QUADRO 13A QUATRO CAUSAS DA SURDEZ ADQUIRIDA 315

QUADRO 13B MÚSICA 316

O ouvido externo 317

O ouvido médio 318

QUADRO 13C SURDEZ SENSORIO-NEURAL E IMPLANTES COCLEARES 319

O ouvido interno 321

As células ciliadas e a transdução mecanoelétrica das ondas sonoras 323

QUADRO 13D O DOCE SOM DA DISTORÇÃO 325

As bases iônicas da mecanotransdução em células ciliadas 327

Dois tipos de células ciliadas na cóclea 330

Codificação temporal e sintonia de frequência no nervo auditivo 330

Como a informação da cóclea alcança seu destino no tronco encefálico 332

Integração da informação dos dois ouvidos 332

Vias monoauriculares do núcleo coclear ao lemnisco lateral 336

Integração no colículo inferior 336

O tálamo auditivo 337

O córtex auditivo 338

QUADRO 13E REPRESENTAÇÃO DE SONS COMPLEXOS NOS ENCÉFALOS DE MORCEGOS E HUMANOS 340

Resumo 341

CAPÍTULO 14

O Sistema Vestibular 343

Visão geral 343

O labirinto vestibular 343

QUADRO 14A PRINCÍPIOS DE NAVEGAÇÃO DO SISTEMA VESTIBULAR 344

Células ciliadas vestibulares 345

QUADRO 14B ADAPTAÇÃO E SINTONIA DAS CÉLULAS CILIADAS VESTIBULARES 346

Os órgãos otolíticos: o utrículo e o sáculo 348

Como os neurônios otolíticos percebem as acelerações lineares da cabeça 349

Os canais semicirculares 351

Como os neurônios dos canais semicirculares detectam a aceleração angular 353

QUADRO 14C JOGANDO ÁGUA FRIA NO SISTEMA VESTIBULAR 354

Vias centrais para a estabilização do olhar e da cabeça e para a postura corporal 356

QUADRO 14D AS CÉLULAS DE MAUTHNER DOS PEIXES 358

Vias vestibulares para o tálamo e para o córtex 360

Resumo 361

CAPÍTULO 15

Os Sentidos Químicos 363

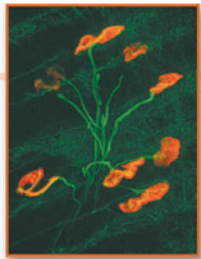
- Visão geral 363
- A organização do sistema olfatório 363
- Percepção olfatória em humanos 365
- As respostas fisiológicas e comportamentais aos odorantes 368
- O epitélio olfatório e os neurônios receptores olfativos 369

QUADRO 15A FEROMÔNIOS, REPRODUÇÃO E O SISTEMA VOMERONASAL 370

- Proteínas receptoras de odor 372

QUADRO 15B FAREJANDO A DOENÇA 374

- A transdução de sinais olfatórios 375
- O bulbo olfatório 378
- As projeções centrais do bulbo olfatório 381
- A organização do sistema gustatório 381
- A percepção gustatória em humanos 384
- Botões gustatórios, células gustatórias, receptores e transdução de sinal 387
- Codificação neural no sistema gustatório 389
- Quimiorrecepção trigeminal 391
- Resumo 392



Parte III

Movimento e seu Controle Central

CAPÍTULO 16

Circuitos do Neurônio Motor Inferior e Controle Motor 397

- Visão geral 397
- Centros neurais responsáveis pelo movimento 397
- Relações entre neurônios motores e músculos 399
- A unidade motora 401
- Regulação da força muscular 403
- QUADRO 16A PLASTICIDADE DA UNIDADE MOTORA 404**
- A circuitaria medular necessária para o reflexo de estiramento muscular 408
- Influência da atividade aferente no comportamento motor 410
- Outra retroalimentação aferente que afeta o desempenho motor 413
- Vias do reflexo de flexão 413
- Circuitaria medular e locomoção 414
- QUADRO 16B LOCOMOÇÃO NA SANGUESSUGA E NA LAMPREIA 416**
- QUADRO 16C AUTONOMIA DOS GERADORES CENTRAIS DE PADRÃO: EVIDÊNCIAS A PARTIR DO GÂNGLIO ESTOMATOGÁSTRICO DA LAGOSTA 418**
- A síndrome do neurônio motor inferior 420
- Resumo 420
- QUADRO 16D ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA 421**

CAPÍTULO 17

Controle do Neurônio Motor Superior do Tronco Encefálico e da Medula Espinhal 423

- Visão geral 423
- Organização do controle motor descendente 423
- Centros de controle motor do tronco encefálico: neurônios motores superiores que mantêm o equilíbrio, regulam a postura e orientam a marcha 425
- QUADRO 17A A FORMAÇÃO RETICULAR 428**
- As vias corticoespinhais e corticobulbares: projeções de neurônios motores superiores que iniciam movimentos voluntários complexos 432
- QUADRO 17B PADRÕES DE FRAQUEZA MUSCULAR FACIAL E SUA IMPORTÂNCIA NA LOCALIZAÇÃO DA LESÃO NEUROLÓGICA 433**
- Organização funcional do córtex motor primário 436
- QUADRO 17C O QUE REPRESENTAM OS MAPAS MOTORES? 438**
- QUADRO 17D TALENTOS SENSORIO-MOTORES E O ESPAÇO CORTICAL 440**
- O córtex pré-motor 444
- Lesão das vias motoras descendentes: a síndrome do neurônio motor superior 447
- QUADRO 17E TÔNUS MUSCULAR 449**
- Resumo 450

CAPÍTULO 18**Modulação do Movimento Pelos Núcleos da Base 453**

- Visão geral 453
- Projeções aos núcleos da base 453
- Projeções dos núcleos da base para outras regiões do encéfalo 458
- Evidências a partir de estudos dos movimentos oculares 460
- Circuitos internos do sistema núcleos da base 462
- A dopamina modula os circuitos dos núcleos da base 464
- Distúrbios de movimento hipocinéticos e hipercinéticos 465
 - QUADRO 18A A DOENÇA DE PARKINSON: UMA OPORTUNIDADE PARA NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS 466**
 - QUADRO 18B A DOENÇA DE HUNTINGTON 468**
 - QUADRO 18C ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA 470**
 - QUADRO 18D CIRCUITOS DOS NÚCLEOS DA BASE E FUNÇÕES ENCEFÁLICAS NÃO MOTORAS 472**
- Resumo 472

CAPÍTULO 19**Modulação do Movimento pelo Cerebelo 475**

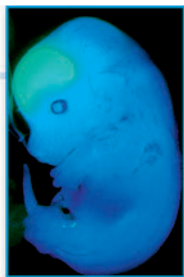
- Visão geral 475
- Organização do cerebelo 475
- Projeções ao cerebelo 478
- Projeções do cerebelo 480
- Circuitos internos do cerebelo 482
- Circuitaria cerebelar e a coordenação do movimento em curso 486
 - QUADRO 19A DOENÇAS PRIÔNICAS 488**
- Outras consequências das lesões cerebelares 490
- Resumo 491
 - QUADRO 19B ANÁLISE GENÉTICA DA FUNÇÃO CEREBELAR 492**

CAPÍTULO 20**Movimentos Oculares e Integração Sensorio-Motora 495**

- Visão geral 495
- Para que servem os movimentos oculares? 495
- Ações dos músculos extraoculares e sua inervação 496
 - QUADRO 20A A PERCEPÇÃO DE IMAGENS ESTABILIZADAS NA RETINA 497**
- Tipos de movimentos oculares e suas funções 498
- Controle neural dos movimentos oculares sacádicos 501
 - QUADRO 20B INTEGRAÇÃO SENSORIO-MOTORA NO COLÍCULO SUPERIOR 506**
 - QUADRO 20C DE CÓDIGOS DE LOCAL PARA CÓDIGOS DE FREQUÊNCIA 508**
- Controle neural dos movimentos de seguimentos lentos 510
- Controle neural dos movimentos de vergência 511
- Resumo 512

CAPÍTULO 21**O Sistema Motor Visceral 513**

- Visão geral 513
- Estudos iniciais do sistema motor visceral 513
- Características distintivas do sistema motor visceral 516
- A divisão simpática do sistema motor visceral 518
- A divisão parassimpática do sistema motor visceral 520
- O sistema nervoso entérico 522
- Componentes sensoriais do sistema motor visceral 524
- Controle central das funções motoras viscerais 526
 - QUADRO 21A O HIPOTÁLAMO 528**
 - QUADRO 21B SÍNDROME DE HORNER 531**
 - QUADRO 21C OBESIDADE E O ENCÉFALO 532**
- Regulação vegetativa da função cardiovascular 534
- Regulação vegetativa da bexiga 537
- Regulação vegetativa da função sexual 539
- Resumo 540



Parte IV

O Encéfalo em Mudança

CAPÍTULO 22

Desenvolvimento Inicial do Encéfalo 545

Visão geral 545

A formação inicial do sistema nervoso: gastrulação e neurulação 545

A base molecular da indução neural 547

QUADRO 22A CÉLULAS-TRONCO: PROMESSAS E RISCOS 548

QUADRO 22B ÁCIDO RETINOICO: TERATÓGENO E SINAL INDUTIVO 552

Formação das principais subdivisões encefálicas 554

QUADRO 22C TRIPLO PERIGO: AS MÚLTIPLAS DOENÇAS ASSOCIADAS AO SONIC HEDGEHOG 556

QUADRO 22D GENES HOMEÓTICOS E O DESENVOLVIMENTO ENCEFÁLICO HUMANO 558

Anormalidades genéticas e desenvolvimento alterado de regiões encefálicas 559

QUADRO 22E ROMBÔMEROS 561

A diferenciação inicial de neurônios e glia 562

QUADRO 22F NEUROGÊNESE E DATAÇÃO DA NASCENÇA NEURONAL 565

A geração da diversidade neuronal 566

Migração neuronal no sistema nervoso periférico 568

QUADRO 22G MISTURANDO NEURÔNIOS: MIGRAÇÃO NEURONAL A LONGAS DISTÂNCIAS 569

Migração neuronal no sistema nervoso central 571

Resumo 574

CAPÍTULO 23

Construção dos Circuitos Neurais 577

Visão geral 577

O cone de crescimento axonal 577

A base molecular da mobilidade do cone de crescimento 579

QUADRO 23A ESCOLHENDO OS LADOS: ORIENTAÇÃO AXONAL NO QUIASMA ÓPTICO 581

Sinais não difusíveis de orientação axonal 583

Sinais difusíveis para a orientação axonal: quimioatração e repulsão 585

Formação dos mapas topográficos 588

Formação seletiva das sinapses 590

QUADRO 23B SINAIS MOLECULARES QUE PROMOVEM A FORMAÇÃO DE SINAPSES 591

Interações tróficas e o tamanho final das populações de neurônios 596

Outras interações competitivas na formação das conexões neuronais 597

QUADRO 23C POR QUE NEURÔNIOS TÊM DENDRITOS? 600

Bases moleculares das interações tróficas 600

Sinalização das neurotrofinas 603

QUADRO 23D A DESCOBERTA DO BDNF E DA FAMÍLIA DAS NEUROTROFINAS 604

Resumo 608

CAPÍTULO 24

Modificações de Circuitos Encefálicos como Resultado da Experiência 611

Visão geral 611

Períodos críticos 611

QUADRO 24A COMPORTAMENTOS INATOS 612

O desenvolvimento da linguagem: um período crítico para o comportamento humano 614

QUADRO 24B O CANTO DOS PÁSSAROS 616

Períodos críticos no desenvolvimento do sistema visual 617

QUADRO 24C MARCAÇÃO TRANSNEURONAL COM AMINOÁCIDOS RADIOATIVOS 619

Efeitos da privação visual sobre a dominância ocular 620

Privação visual e ambliopia em humanos 624

Mecanismos pelos quais a atividade neuronal afeta o desenvolvimento de circuitos neurais 625

QUADRO 24D CORRELAÇÃO COMO CAUSA: LIÇÕES DE UMA RÃ COM TRÊS OLHOS 627

Correlatos celulares e moleculares de plasticidade dependente da atividade durante períodos críticos 629

Evidências de períodos críticos em outros sistemas sensoriais 632

Resumo 632

CAPÍTULO 25**Reparo e Regeneração no Sistema Nervoso 635**

- Visão geral 635
- O sistema nervoso lesionado 635
- Três tipos de reparo no sistema nervoso 636
- Regeneração de nervos periféricos 638
- As bases celulares e moleculares do reparo de nervos periféricos 639
- Regeneração de sinapses periféricas 642

QUADRO 25A REGENERAÇÃO ESPECÍFICA DE CONEXÕES SINÁPTICAS EM GÂNGLIOS NEUROVEGETATIVOS 644

- Regeneração após lesão no sistema nervoso central 644
- Respostas celulares e moleculares à lesão encefálica 646
- Crescimento axonal após lesão encefálica 648
- Geração e substituição de neurônios no encéfalo adulto 649
- Neurogênese em vertebrados adultos não mamíferos 650
- Neurogênese no encéfalo de mamíferos adultos 652
- Mecanismos moleculares e celulares da neurogênese no adulto 653

QUADRO 25B ARMAS NUCLEARES E NEUROGÊNESE 656

- Neurogênese no adulto, células-tronco e reparo encefálico em humanos 658
- Resumo 658

**Parte V****Funções Complexas do Encéfalo****CAPÍTULO 26****Os Córtices Associativos 663**

- Visão geral 663
- Os córtices associativos 663
- Uma visão geral da estrutura cortical 664
- QUADRO 26A A ORGANIZAÇÃO CORTICAL EM CAMADAS 666**
- Características específicas dos córtices associativos 667
- Lesões no córtex associativo parietal: déficits de atenção 668
- Lesões do córtex associativo temporal: déficits de reconhecimento 671
- Lesões no córtex associativo frontal: deficiências de planejamento 673
- QUADRO 26B PSICOCIRURGIA 675**
- “Neurônios da atenção” no córtex parietal de macacos 676
- “Neurônios do reconhecimento” no córtex temporal de macacos 678
- “Neurônios do planejamento” no córtex frontal de macacos 680

QUADRO 26C TESTES NEUROPSICOLÓGICOS 682

Resumo 683

QUADRO 26D O TAMANHO DO ENCÉFALO E A INTELIGÊNCIA 684

CAPÍTULO 27**Fala e Linguagem 687**

- Visão geral 687
- A linguagem é tanto localizada quanto lateralizada 687
- QUADRO 27A A FALA 688**
- Afasia 690
- QUADRO 27B OUTROS ANIMAIS TÊM LINGUAGEM? 691**
- QUADRO 27C PALAVRAS E SIGNIFICADOS 693**
- Confirmação da lateralização da linguagem e outras observações 696
- QUADRO 27D LINGUAGEM, MANIDESTROS E CANHOTOS 698**
- Diferenças anatômicas entre os hemisférios direito e esquerdo 700
- Mapeando a função da linguagem 701
- O papel do hemisfério direito na linguagem 704
- Linguagem de sinais 704
- Resumo 706

CAPÍTULO 28

Sono e Vigília 707

Visão geral 707

Por que os seres humanos (e muitos outros animais) dormem? 707

QUADRO 28A ESTILOS DE SONO EM DIFERENTES ESPÉCIES 709

O ciclo circadiano de sono e vigília 710

QUADRO 28B MECANISMOS MOLECULARES DOS RELÓGIOS BIOLÓGICOS 713

Estágios do sono 714

QUADRO 28C ELETROENCEFALOGRAFIA 715

Alterações fisiológicas nos estados do sono 719

As possíveis funções do sono REM e dos sonhos 719

Circuitos neurais que regem o sono 721

QUADRO 28D A CONSCIÊNCIA 722

QUADRO 28E AS DROGAS E O SONO 726

Interações talamocorticais 726

Distúrbios do sono 728

Resumo 730

CAPÍTULO 29

Emoções 733

Visão geral 733

Alterações fisiológicas associadas à emoção 733

QUADRO 29A EXPRESSÕES FACIAIS: CONTRIBUIÇÕES PIRAMIDIAIS E EXTRAPIRAMIDIAIS 735

A integração do comportamento emocional 737

O sistema límbico 739

QUADRO 29B A ANATOMIA DA AMÍGDALA 742

A importância da amígdala 743

QUADRO 29C O ARRAZOADO POR TRÁS DE UMA DESCOBERTA IMPORTANTE 744

A relação entre neocórtex e amígdala 746

QUADRO 29D O MEDO E A AMÍGDALA EM HUMANOS: ESTUDO DE CASO 747

Lateralização cortical das funções emocionais 749

QUADRO 29E TRANSTORNOS AFETIVOS 750

Emoção, razão e comportamento social 752

Reforço emocional e dependência química 753

Resumo 758

CAPÍTULO 30

Sexo, Sexualidade e o Encéfalo 761

Visão geral 761

Dimorfismos sexuais e comportamentos sexualmente dimórficos 761

Sexo, gônadas, corpos e encéfalos 763

Influências hormonais sobre o dimorfismo sexual 765

Representação de dimorfismos sexuais primários no encéfalo 767

Dimorfismos no encéfalo relacionados com os comportamentos reprodutivos 769

Dimorfismos estruturais e funcionais para comportamentos relacionados ao cuidado com a prole 771

QUADRO 30A A BOA MÃE 774

Bases celulares e moleculares de estruturas e comportamentos sexualmente dimórficos 774

Receptores para esteroides e respostas associadas no encéfalo de animais adultos 777

Distúrbios genéticos humanos relacionados com o sexo genotípico e fenotípico 778

Orientação sexual e o encéfalo: análise molecular e genética 781

QUADRO 30B O CASO DE BRUCE/BRENDA 782

Orientação sexual e estrutura do encéfalo humano 784

Diferenças relacionadas com o sexo nas funções cognitivas 785

Resumo 788

CAPÍTULO 31

Memória 791

Visão geral 791

Categorias qualitativas da memória humana 791

Categorias temporais da memória 792

QUADRO 31A A MEMÓRIA FILOGENÉTICA 793

A importância da associação para o armazenamento da informação 794

QUADRO 31B SÍNDROME DO AUTISTA INTELIGENTE (IDIOT SAVANT) 796

Esquecimento 797

Sistemas encefálicos na base da formação da memória declarativa 799

QUADRO 31C CASOS CLÍNICOS QUE REVELAM O SUBSTRATO ANATÔMICO DAS MEMÓRIAS DECLARATIVAS 801

Sistemas encefálicos responsáveis pelo armazenamento de longa duração da memória declarativa 805

Sistemas encefálicos responsáveis pelo aprendizado e pela memória não declarativos 807

Memória e envelhecimento 809

Resumo 810

QUADRO 31D A DOENÇA DE ALZHEIMER 811



APÊNDICE **Neuroanatomia Humana 815**

- Visão geral 815
- Terminologia neuroanatômica 815
- Subdivisões básicas do sistema nervoso central 816
- Anatomia externa da medula espinhal 819
- Anatomia interna da medula espinhal 819
- Tronco encefálico e nervos cranianos 822
- Superfície lateral do encéfalo 827
- Superfícies dorsal e ventral do encéfalo 828
- Superfície médio-sagital do encéfalo 829
- Anatomia interna do prosencéfalo 831
- Suprimento sanguíneo do encéfalo e da medula espinhal 833
- A barreira hematoencefálica 837
- QUADRO A DERRAME CEREBRAL (ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO) 837**
- As meninges 839
- O sistema ventricular 840

ATLAS **O Sistema Nervoso Central Humano 843**

- Lâmina 1: Atlas Fotográfico 844
- Lâmina 2: Atlas Coronal por RNM 846
- Lâmina 3: Atlas Axial por RNM 848
- Lâmina 4: Atlas Sagital por RNM 852
- Lâmina 5: Atlas do Tronco Encefálico 854
- Lâmina 6: Atlas da Medula Espinhal 856

Glossário 859

Créditos das Ilustrações 875

Índice 883

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 1

Estudando o Sistema Nervoso

Visão geral

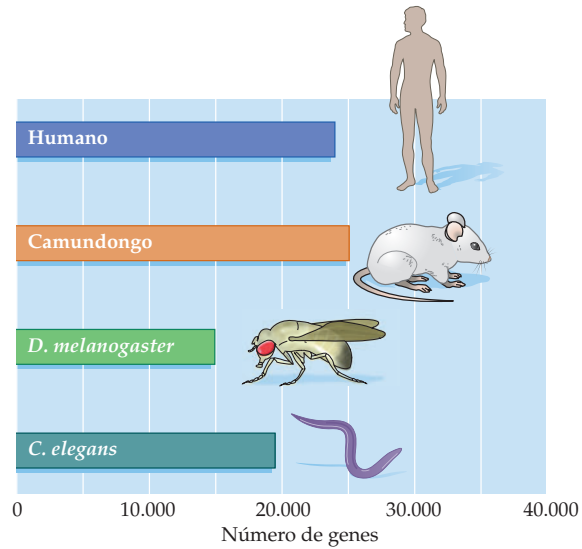
Neurociências envolve uma vasta gama de questões acerca de como se desenvolve e se organiza o sistema nervoso no homem e nos animais, e de como ele funciona para gerar um comportamento. Essas questões podem ser exploradas utilizando-se ferramentas da genética, da biologia celular e molecular, da anatomia e da fisiologia de sistemas, da biologia comportamental e da psicologia. O maior desafio dos estudantes de neurociências é integrar conhecimentos oriundos de diversos níveis de análise em uma compreensão mais ou menos coerente da função e da estrutura do encéfalo (entenda-se “compreensão coerente”, pois muitas questões ainda permanecem não respondidas). Vários dos temas já explorados com sucesso dizem respeito a **como as principais células do sistema nervoso de todos os animais – neurônios e glia – realizam suas funções básicas em termos anatômicos, eletrofisiológicos, celulares ou moleculares**. A diversidade de neurônios e células gliais de suporte já identificados agrupa-se em conjuntos chamados de circuitos neurais, e estes são os componentes primários dos sistemas neurais que processam tipos específicos de informação. Em contrapartida, esses sistemas realizam uma de três funções gerais: os sistemas sensoriais representam as informações sobre o estado do organismo e do ambiente; os sistemas motores organizam e geram ações, e **os sistemas associativos conectam ambos os componentes sensorial e motor, propiciando a base das funções encefálicas “superiores”, como percepção, atenção, cognição, emoções, linguagem, pensamento racional, bem como estabelecendo a base dos processos neurais complexos centrais à compreensão dos seres humanos, seu comportamento, sua história e talvez seu futuro.**

Genética, genômica e o encéfalo

O sequenciamento completo do genoma humano é, talvez, o ponto de partida mais lógico para estudar-se o encéfalo e o restante do sistema nervoso; afinal, essa informação herdada é também o ponto de partida de cada um de nós, como indivíduos. A relativa facilidade em se obter, analisar e correlacionar sequências gênicas com observações neurobiológicas em humanos e outros animais tem permitido uma riqueza de novos conhecimentos acerca da biologia do sistema nervoso. Em paralelo aos estudos de sistemas nervosos normais, a análise genética de famílias humanas com doenças encefálicas diversas implica ser possível, em breve, entender e tratar doenças há muito consideradas além do alcance da ciência e da medicina.

Um **gene** é uma sequência de ADN contendo os nucleotídeos adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G). Dentro de cada gene, segmentos da sequência chamados **éxons** são transcritos em ARN mensageiro e, em sequência, em uma cadeia de aminoácidos de uma dada proteína. Separando os éxons, há segmentos de sequências chamados de **íntrons**. Apesar de as sequências de íntrons serem removidas do transcrito gênico final, elas influenciam, muitas vezes, o modo pelo qual os éxons são expressos e, assim, a natureza da proteína resultante. Além disso, o grupo de éxons que define o ARNm transcrito de um gene e a proteína resultante

Figura 1.1 Estimativas do número de genes no genoma humano, bem como nos genomas do camundongo, da mosca-das-frutas *Drosophila melanogaster* e do verme nematódeo *Caenorhabditis elegans*. Note que o número de genes não se correlaciona com a complexidade do organismo; o nematódeo, mais simples, possui mais genes do que a mosca-das-frutas, e a análise corrente indica, de fato, que camundongos e humanos possuem mais ou menos o mesmo número de genes. Muito da atividade genética é dependente de fatores de transcrição que regulam quando e em que extensão um dado gene é expresso.



apoia-se em sequências regulatórias (promotoras ou inibitórias) tanto a montante (5') quanto a jusante (3') que controlam o tempo, o local e o nível de transcrição de um gene.

A maioria dos aproximadamente 25.000 genes do genoma humano são expressos tanto no encéfalo humano em desenvolvimento quanto no adulto. O mesmo ocorre em camundongos, moscas-das-frutas e vermes – que são as espécies comumente usadas na genética moderna e cada vez mais usadas em neurociências (Figura 1.1). No entanto, pouquíssimos genes são expressos única e exclusivamente em neurônios, indicando que células nervosas compartilham da maioria das propriedades básicas estruturais e funcionais de outras células. Assim, um grande número de informações genéticas “específicas do encéfalo” deve residir nos íntrons e nas sequências regulatórias que controlam a quantidade, a variabilidade e a especificidade celular da expressão gênica a cada momento.

Um dos dividendos mais promissores do sequenciamento do genoma humano tem sido a constatação de que um ou alguns genes, quando alterados (mutados), podem explicar pelo menos alguns aspectos das doenças neurológicas e psiquiátricas. Antes de o sequenciamento gênico tornar-se rotina, havia, em muitos casos, pouca percepção de como ou por que a biologia normal do sistema nervoso era comprometida nas patologias encefálicas. **A identificação de genes relacionados a doenças como a doença de Huntington, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, depressão e esquizofrenia tem sido um ponto de partida promissor para se entenderem esses processos patológicos de forma muito mais profunda e, por fim, se formularem terapias racionais.**

Entretanto, a informação genômica sozinha não pode explicar como o encéfalo trabalha em indivíduos normais, ou como os processos de doença perturbam funções normais do encéfalo. Para alcançar esses objetivos, necessitamos compreender a biologia celular, a anatomia e a fisiologia do encéfalo tanto na saúde como na doença.

Organismos modelos em neurociências

Muitos dos objetivos das neurociências modernas concentram-se no entendimento da organização e da função do sistema nervoso humano, bem como das bases patológicas das doenças neurológicas e psiquiátricas. Esses temas, entretanto, são muitas vezes difíceis de alcançar por meio do estudo do encéfalo humano. Portanto, os neurocientistas têm utilizado os sistemas nervosos de outros animais em seus estudos. Durante os dois últimos séculos, informações fundamentais sobre anatomia, bioquímica, fisiologia e biologia celular dos sistemas neurais têm sido

deduzidas a partir do estudo dos encéfalos de uma grande variedade de espécies. Diversas vezes, a escolha das espécies estudadas decorre de suposições sobre capacidades funcionais aumentadas dessas espécies. Por exemplo, entre as décadas de 1950 e 1970, foram realizados estudos pioneiros sobre as funções visuais em gatos. Eles foram escolhidos por serem animais altamente “visuais”, e, portanto, esperava-se que tivessem as regiões encefálicas dedicadas à visão bem desenvolvidas – regiões essas similares àquelas encontradas em primatas, incluindo os humanos. Muito do que se sabe hoje sobre a visão humana tem base nos estudos realizados em gatos. Estudos em invertebrados, como a lula e o molusco do mar *Aplysia californica*, levaram a conhecimentos que são também muito importantes na biologia celular básica dos neurônios, da transmissão sináptica e da plasticidade sináptica (a base do aprendizado e da memória). Em cada caso, o animal estudado mostrou vantagens que possibilitaram responder questões decisivas das neurociências que abordamos neste livro.

Hoje, estudos bioquímicos, celulares, anatômicos, fisiológicos e comportamentais continuam a ser conduzidos em uma vasta gama de animais. Entretanto, o sequenciamento completo do genoma de um pequeno número de espécies de invertebrados, vertebrados e mamíferos levou à adoção informal de quatro organismos-“modelo” por muitos neurocientistas. Eles são o verme nematódeo *Caenorhabditis elegans*; a mosca-das-frutas *Drosophila melanogaster*; o peixe-zebra *Danio rerio*, e o camundongo *Mus musculus*. Apesar de certas limitações em cada uma dessas espécies, sua relativa facilidade de manipulação e análise genética, bem como a disponibilidade de suas sequências genômicas completas, possibilita a pesquisa de um grande número de questões neurocientíficas em níveis molecular, celular, anatômico e fisiológico.

Outras espécies, claro, também são estudadas. Aves e anfíbios, como galinhas e rãs, continuam a ser particularmente úteis para estudar o desenvolvimento neural nas suas fases iniciais, e mamíferos, como o rato, são usados com frequência em estudos neurofarmacológicos e comportamentais da função encefálica no adulto. Por fim, primatas não humanos (em particular o macaco *rhesus*) permitem oportunidades de estudo de funções complexas que muito se assemelham àquelas realizadas pelo encéfalo humano.

Os componentes celulares do sistema nervoso

Já no início do século XIX, a célula foi reconhecida como a unidade fundamental de todos os organismos vivos. No entanto, foi apenas mais recentemente – durante o século XX – que os neurocientistas chegaram a um consenso de que o tecido nervoso, como os demais órgãos, também é constituído por essas unidades fundamentais. A principal razão para isso é que a primeira geração de neurobiólogos “modernos” no século XIX, com os microscópios e as técnicas de tinção até então disponíveis, tinha dificuldades para identificar a natureza unitária das células nervosas. As formas extraordinariamente complexas e as intensas ramificações de células nervosas individuais – todas agrupadas e difíceis de serem distinguidas umas das outras – dificultaram a observação de suas semelhanças com outras células geometricamente mais simples de outros tecidos (Figura 1.2). Assim, alguns biólogos da época concluíram que cada célula nervosa estava conectada a suas vizinhas por uniões protoplasmáticas, formando uma malha contínua de neurônios, o “retículo” (do latim, *reticulum*). Foi o patologista italiano Camillo Golgi quem articulou e defendeu essa “teoria reticular” da comunicação de células nervosas. Golgi fez muitas contribuições importantes às ciências médicas, incluindo a identificação da organela celular que finalmente foi denominada aparelho de Golgi; o descobrimento da técnica de impregnação celular, de fundamental importância, que leva seu nome (Figura 1.2), e a compreensão da fisiopatologia da malária. Entretanto, sua teoria reticular do sistema nervoso, por fim, sucumbiria, sendo substituída por outra que veio a ser chamada de “a doutrina neuronal”. Os principais proponentes da doutrina neuronal foram o neuroanatomista espanhol Santiago Ramón y Cajal e o fisiologista britânico Charles Sherrington.

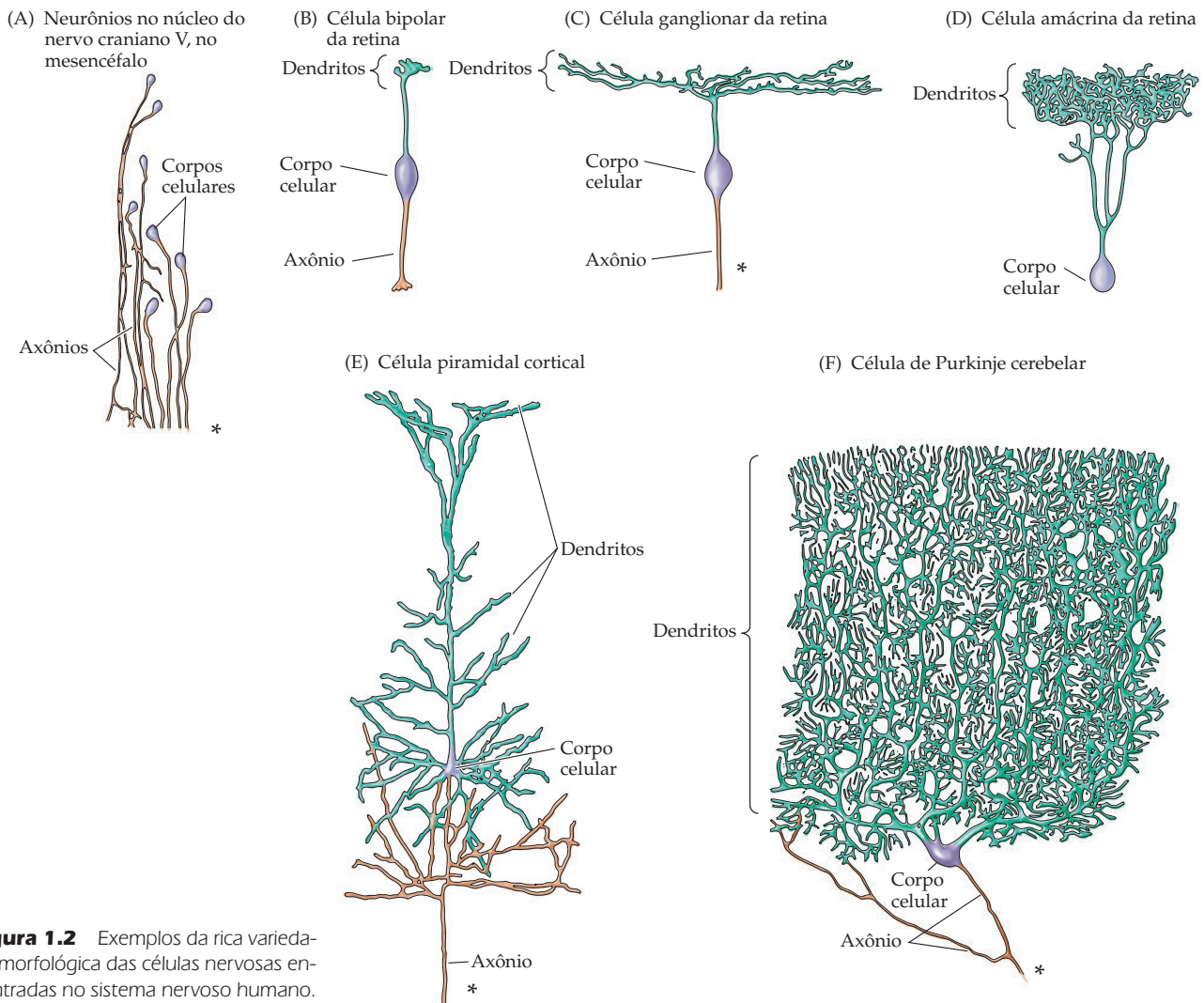


Figura 1.2 Exemplos da rica variedade morfológica das células nervosas encontradas no sistema nervoso humano. Os desenhos são das células nervosas verdadeiras coradas pela impregnação de sais de prata (a tão conhecida técnica de Golgi, método usado nos clássicos estudos de Golgi e Cajal). Asteriscos indicam que o axônio vai muito além do que o mostrado. Note que algumas células, como a célula bipolar da retina, têm um axônio muito curto e que outras, como a célula amácrina da retina, não têm axônio. Os desenhos não estão todos na mesma escala.

O debate acalorado ocasionado pelas visões contrárias representadas por Golgi e Cajal no início do século XX estabeleceu o curso das modernas neurociências. Com base em exames ao microscópio óptico do tecido nervoso impregnado com sais de prata, de acordo com o método pioneiro de Golgi, Cajal argumentava de modo persuasivo que as células nervosas são entidades distintas e que se comunicam por meio de contatos especializados, que Sherrington chamou de *sinapses*. Apesar do triunfo máximo do entendimento de Cajal sobre o de Golgi, ambos foram laureados com o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina por suas contribuições decisivas na compreensão da organização básica do cérebro.

Os trabalhos subsequentes de Sherrington e outros demonstrando a transferência de sinais elétricos em junções sinápticas entre células nervosas proporcionaram forte fundamentação à doutrina neuronal, apesar de algumas objeções ocasionais à ideia de autonomia dos neurônios. Apenas com o advento da microscopia eletrônica na década de 1950 que foi possível acabar com as dúvidas sobre a individualidade dos neurônios. As fotografias de altas amplificação e resolução obtidas com o microscópio eletrônico (veja Figura 1.3) estabeleceram, de forma clara, que células nervosas são unidades com funções independentes. Essas micrografias também permitiram identificar as junções celulares especializadas

que Sherrington chamou de sinapses. Entretanto, talvez como um consolo tardio a Golgi, esses estudos de microscopia eletrônica também demonstraram continuidades intercelulares especializadas entre neurônios – embora relativamente raras – chamadas de junções comunicantes (*gap junctions*), similares àquelas encontradas entre células epiteliais, como no intestino e no pulmão. De fato, essas junções permitem a continuidade citoplasmática e a transferência direta de sinais elétricos e químicos entre células no sistema nervoso.

Os estudos histológicos de Cajal, de Golgi e de muitos sucessores levaram ao consenso de que as células do sistema nervoso podem ser divididas em duas amplas categorias: **células nervosas** (ou **neurônios**) e células de suporte ou sustentação chamadas de **células neurogliais** (ou simplesmente **glia**). As células nervosas são especializadas na sinalização elétrica em longas distâncias. Compreender esse processo representa uma das histórias de sucesso mais impressionantes da biologia moderna, sendo o tema da Parte I. **As células gliais, ao contrário, não são capazes de sinalização elétrica significativa. Elas possuem, no entanto, funções essenciais nos encéfalos em desenvolvimento e no adulto, bem como contribuem para a regeneração do sistema nervoso lesionado – em alguns casos, promovendo novo crescimento de neurônios lesionados e, em outros, impedindo essa regeneração** (veja Parte IV).

Neurônios e glia compartilham das mesmas organelas presentes em todas as células, incluindo retículo endoplasmático, aparelho de Golgi, mitocôndrias e uma variedade de estruturas vesiculares. Em neurônios, entretanto, essas organelas muitas vezes são mais evidentes em algumas regiões. Mitocôndrias, por exemplo, tendem a se concentrar nas sinapses, enquanto organelas de síntese proteica, como o retículo endoplasmático, estão quase que ausentes em axônios e dendritos. Em adição à distribuição de organelas e componentes subcelulares, neurônios e glia são, em certa medida, diferentes de outras células quanto às proteínas tubulares ou fibrilares especializadas que constituem o citoesqueleto (veja Figura 1.4). **A pesar de muitas dessas proteínas – isoformas de actina, tubulina, miosina e várias outras – serem encontradas em outras células, sua organização diferenciada nos neurônios é fundamental para a estabilidade e a função dos processos neuronais e das junções sinápticas.** Os diversos filamentos, túbulos, motores subcelulares e proteínas de arcabouço do citoesqueleto neuronal regem numerosas funções, incluindo o crescimento de axônios e dendritos; o tráfego e o posicionamento apropriado de componentes de membrana, organelas e vesículas, e os processos ativos de exocitose e endocitose subjacentes à comunicação sináptica. Compreender as formas como os componentes moleculares são usados para garantir o desenvolvimento apropriado e as funções de neurônios e células gliais ainda permanece como foco principal da neurobiologia moderna.

Neurônios

Neurônios são claramente diferenciados por serem especializados em comunicação intercelular. **Esse atributo é evidente em sua morfologia geral, na organização específica de seus componentes de membrana para a sinalização elétrica e nas complexidades funcional e estrutural dos contatos sinápticos entre neurônios** (Figura 1.3). O mais óbvio sinal morfológico de especialização para comunicação através de sinais elétricos é a intensa ramificação dos neurônios. O aspecto mais saliente dessa ramificação por células nervosas típicas é a elaborada arborização dos **dendritos** que emergem do corpo celular neuronal na forma de ramos dendríticos (ou processos dendríticos; veja Figura 1.3E). **Dendritos são o alvo primário de sinais de entradas sinápticos oriundos de outros neurônios, diferenciando-se por seu alto conteúdo de ribossomos, bem como de proteínas específicas do citoesqueleto.**

O espectro de geometrias neuronais inclui desde uma pequena minoria de células que não possuem dendritos até neurônios com ramos dendríticos que rivalizam com a complexidade de uma árvore madura de verdade (veja Figura 1.2).

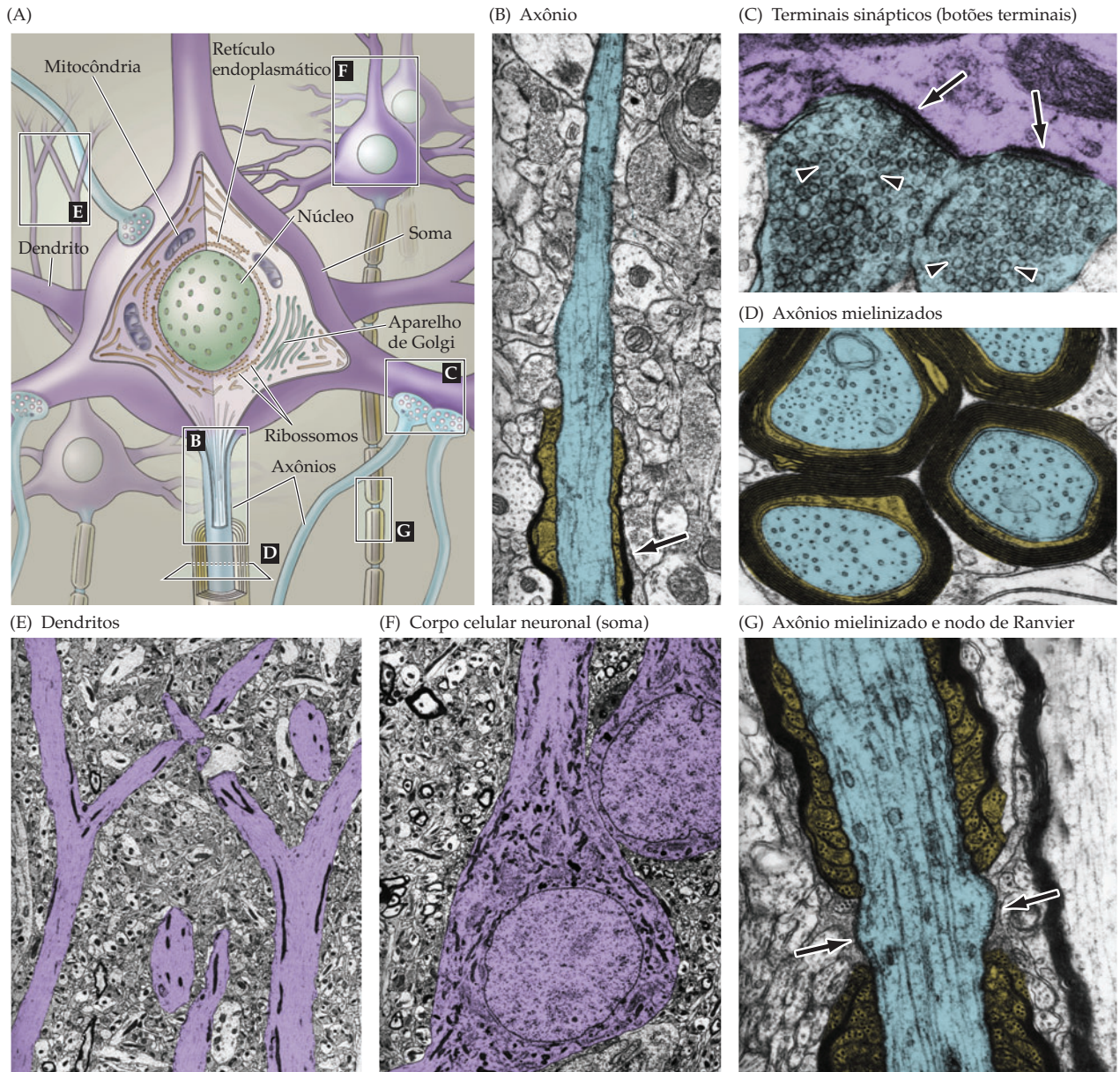


Figura 1.3 Principais características de neurônios em microscopia óptica e microscopia eletrônica. (A) Diagrama de células nervosas e suas partes componentes. (B) Segmento inicial do axônio (azul) entrando na bainha de mielina (bronze). (C) Botões terminais (azul) carregados com vesículas sinápticas (cabeças de setas) formando sinapses (setas) com um dendrito (púrpura). (D) Secção transversal de axônios (azul) embainhados pelos processos dos oligodendrócitos (dourado). (E) Dendritos apicais (púrpura) de células piramidais corticais. (F) Corpos de células nervosas (púrpura) ocupados por grandes núcleos redondos. (G) Porção de um axônio mielinizado (azul) ilustrando os intervalos entre segmentos adjacentes de mielina (dourado) referidos como nodos de Ranvier (setas). (Micrografias de Peters *et al.*, 1991.)

O número de entradas que um neurônio recebe depende da complexidade de sua arborização dendrítica; células nervosas que não possuem dendritos são inervadas por poucas, senão por uma única célula nervosa, enquanto neurônios com ramos dendríticos muito elaborados podem ser inervados por um número muito maior de neurônios. **O número de entradas para um único neurônio reflete o grau de convergência, enquanto o número de alvos inervados por um dado neurônio representa sua divergência.**

Os contatos sinápticos sobre dendritos (e, de modo menos frequente, sobre corpos celulares neuronais) consistem em uma elaboração especial do aparelho secretório encontrado na maioria das células epiteliais polarizadas. Em geral, o **terminal pré-sináptico** está imediatamente adjacente à **especialização pós-sináptica** da célula-alvo. Na maioria das sinapses, não há continuidade física entre esses elementos pré e pós-sinápticos. Outrossim, os componentes pré e pós-sinápticos comunicam-se pela secreção de moléculas a partir do terminal pré-sináptico, que se ligam a receptores na especialização pós-sináptica. Essas moléculas devem atravessar um intervalo de espaço extracelular entre os elementos pré e pós-sinápticos, chamado de **fenda sináptica**. A fenda sináptica, entretanto, não é somente um espaço vazio a ser atravessado; ela é o sítio de proteínas extracelulares que influenciam a difusão, ligação e degradação das moléculas secretadas pelo terminal pré-sináptico. O número de entradas sinápticas recebidas por cada célula do sistema nervoso humano varia de 1 a cerca de 100.000. Esse limite reflete o propósito fundamental das células nervosas, que é integrar informação de outros neurônios. **O número de contatos sinápticos de diferentes neurônios pré-sinápticos sobre qualquer célula em particular é, portanto, um importante determinante da função neuronal.**

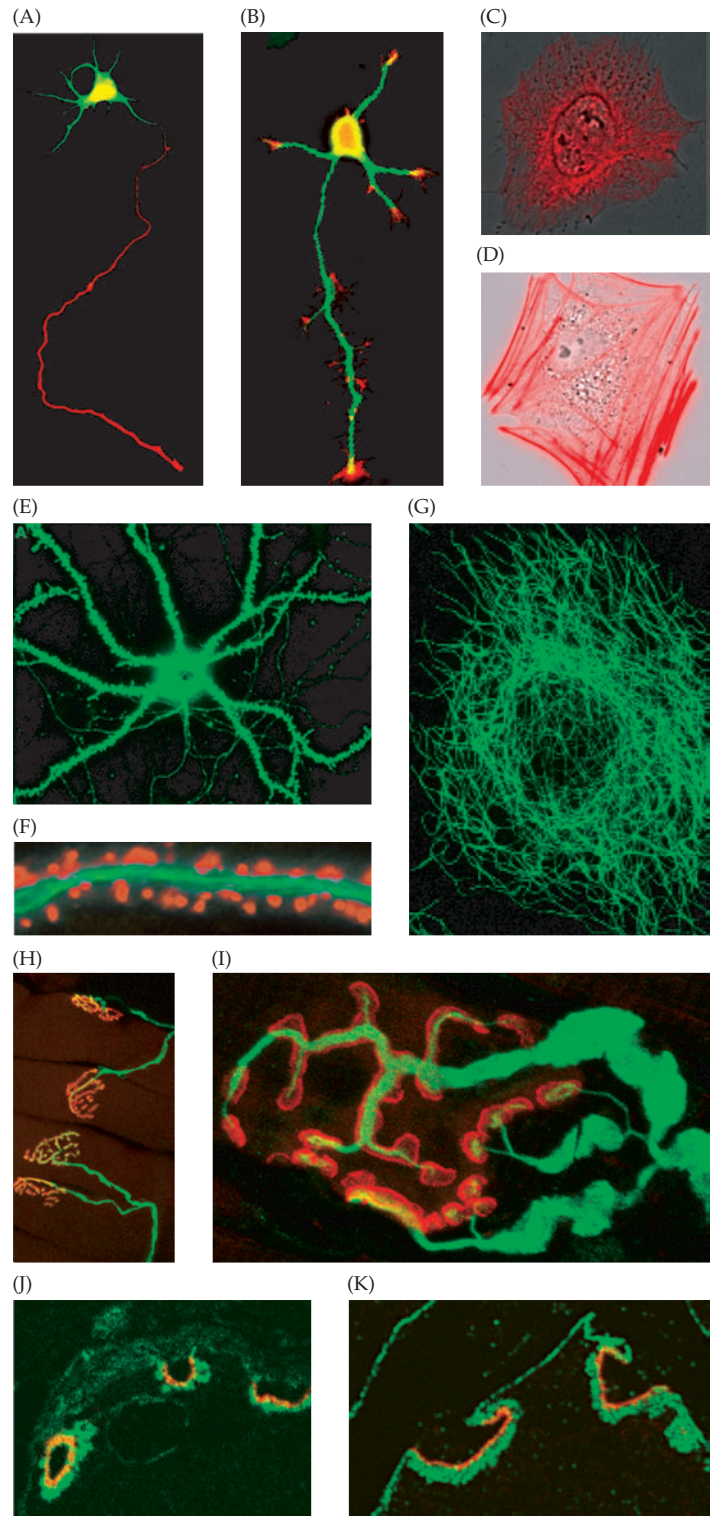
A informação conduzida pelas sinapses sobre os dendritos neuronais é integrada e “lida” na origem do **axônio**, a porção da célula nervosa especializada em transmitir sinais elétricos (veja Figura 1.3B). O axônio é uma única extensão a partir do corpo celular do neurônio que pode viajar desde poucas centenas de micrômetros (μm , também chamados de microns) até muito além, dependendo do tipo de neurônio e do tamanho da espécie. Além disso, o axônio possui um citoesqueleto distinto cujos elementos são decisivos para sua integridade funcional (Figura 1.4). Muitas células nervosas do encéfalo humano possuem axônios com não mais do que poucos milímetros de comprimento, e alguns sequer possuem axônios.

Axônios relativamente curtos, no encéfalo, são uma característica de **neurônios de circuito local**, ou **interneurônios**. Os axônios de **neurônios de projeção**, entretanto, estendem-se para alvos distantes. Por exemplo, os axônios que vão da medula espinhal humana até os pés podem ter cerca de 1 m de comprimento. O evento que transporta sinais por tamanhas distâncias é uma onda de atividade elétrica autorregenerativa chamada de **potencial de ação**, que se propaga do ponto de iniciação no corpo celular (o **cone de implantação**) até o terminal axonal, onde acontecem os contatos sinápticos. As células-alvo dos neurônios – sítios onde os axônios terminam, e as sinapses são feitas – incluem outras células nervosas do encéfalo, da medula espinhal e dos gânglios neurovegetativos, bem como células musculares e de glândulas por todo o corpo.

Os processos químicos e elétricos por meio dos quais a informação codificada por potenciais de ação é passada adiante nos contatos sinápticos para a célula seguinte constituem a chamada **transmissão sináptica**. Terminais pré-sinápticos (também denominadas *terminações sinápticas*, *terminais axônicos* ou *botões terminais*; veja Figura 1.3C) e suas especializações pós-sinápticas são geralmente **sinapses químicas**, o tipo de sinapse mais abundante no sistema nervoso. Outro tipo, a **sinapse elétrica** (facilitada pelas junções comunicantes já mencionadas), é muito mais raro (veja Capítulo 5).

As organelas secretórias no terminal pré-sináptico das sinapses químicas são as **vesículas sinápticas**, estruturas esféricas que contêm **moléculas de neurotransmissores**. O posicionamento das vesículas sinápticas na membrana pré-sináptica e sua fusão, que inicia a liberação de neurotransmissor, são regulados por um gru-

Figura 1.4 Os arranjos distintos dos elementos do citoesqueleto de neurônios. (A) O corpo celular, axônios e dendritos são distinguidos pela distribuição de tubulina (verde por toda a célula) *versus* outros elementos citoesqueléticos – nesse caso, a proteína ligante do microtúbulo, tau (vermelho), que é encontrada somente em axônios. (B) A localização da actina (vermelho) nas extremidades em crescimento de processos dendríticos e axonais é aqui mostrada em neurônios do hipocampo cultivados. (C) Por outro lado, em uma célula epitelial em cultura, a actina (vermelho) encontra-se distribuída em fibrilas que ocupam a maior parte do corpo celular. (D) Em células astrogliais em cultura, a actina (vermelho) é vista também em feixes fibrilares. (E) Tubulina (verde) pode ser vista no corpo celular e ao longo de dendritos neuronais. (F) Apesar de a tubulina ser um componente importante de dendritos e estender-se para os espinhos, a cabeça do espinho é rica em actina (vermelho). (G) A tubulina que compõe o citoesqueleto em células não neuronais distribui-se em redes filamentosas. (H-K) Sinapses possuem um arranjo distinto de elementos do citoesqueleto, receptores e proteínas de arcabouço. (H) Dois axônios (verde; tubulina) originários de neurônios motores são vistos emitindo dois ramos cada para quatro fibras musculares. O vermelho mostra o agrupamento de receptores pós-sinápticos (nesse caso, para o neurotransmissor acetilcolina). (I) Uma visão de alta resolução de sinapse de neurônio motor mostrando a relação entre o axônio (verde) e os receptores pós-sinápticos (vermelho). (J) Proteínas no espaço extracelular entre o axônio e seu músculo-alvo são marcadas em verde. (K) Proteínas de arcabouço (verde) localizam receptores (vermelho) e os conectam a outros elementos do citoesqueleto. A proteína de arcabouço mostrada aqui é a distrofina, cuja estrutura e função estão comprometidas em muitas formas de distrofia muscular. (A é cortesia de Y. N. Jan; B é cortesia de E. Dent e F. Gertler; C é cortesia de D. Arneman e C. Otey; D é cortesia de A. Gonzales e R. Cheney; E, segundo Sheng, 2003; F, segundo Matus, 2000; G é cortesia de T. Salmon *et al.*; H-K são cortesia de R. Sealock.)



po de proteínas localizadas dentro ou associadas às vesículas. Os neurotransmissores liberados pelas vesículas sinápticas modificam as propriedades elétricas da célula-alvo por meio da ligação a **receptores de neurotransmissores**, localizados principalmente na especialização pós-sináptica.

A intrincada e coordenada atividade de neurotransmissores, receptores, elementos do citoesqueleto e moléculas de transdução de sinais são a base da comunicação das células nervosas entre si e com as células efetoras em músculos e glândulas.

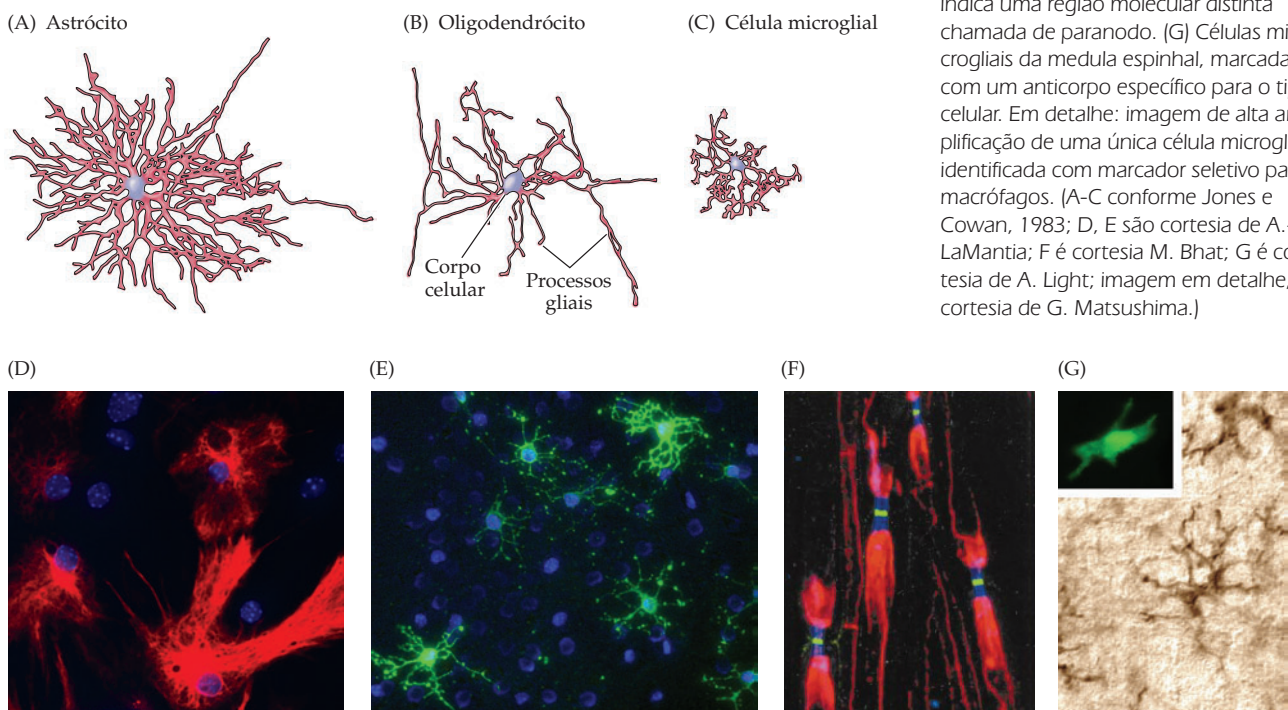
Células neurogliais

Células neurogliais – também chamadas de células gliais ou, simplesmente, glia – são muito diferentes das células nervosas. No encéfalo, células gliais estão em maior número do que neurônios, suplantando-os em uma razão provável de 3 para 1. Apesar de sua superioridade numérica, a glia não participa de modo direto nas interações sinápticas e na sinalização elétrica, ainda que, em suas funções de suporte, auxilie na definição de contatos sinápticos e na manutenção das habilidades sinalizadoras dos neurônios. Células gliais também possuem processos complexos estendendo-se a partir de seus corpos celulares, mas esses processos são, em geral, menos importantes do que os ramos neuronais e não servem aos mesmos propósitos de axônios e dendritos.

O termo *glia* (em grego, “cola”) reflete o fato de se ter presumido, durante o século XIX, que essas células “mantinham o sistema nervoso unido” de alguma forma. A palavra sobreviveu apesar da ausência de qualquer evidência de que células gliais mantenham as células nervosas coesas. **As funções gliais de fato bem estabelecidas incluem manter o ambiente iônico das células nervosas, modular a velocidade de propagação do sinal nervoso, modular a atividade sináptica por meio da captação de neurotransmissores na fenda sináptica ou próximos a ela, fornecer arcabouço estrutural durante alguns aspectos do desenvolvimento neural e auxiliar (e, às vezes, impedir) a regeneração neural após lesão.**

No sistema nervoso central maduro, há três tipos de células gliais: astrócitos, oligodendrócitos e células microgliais (Figura 1.5). O **astrócitos**, restritos ao sistema nervoso central (i. e., encéfalo e medula espinhal), possuem processos locais

Figura 1.5 Variedades de células neurogliais. Desenhos de um astrócito (A), de um oligodendrócito (B) e de uma célula microglial (C) visualizados utilizando-se o método de Golgi. As imagens estão aproximadamente na mesma escala. (D) Astrócitos em cultura de tecido, marcados (vermelho) com um anticorpo contra uma proteína específica de astrócito. (E) Células oligodendrogliais (verde) em cultura, marcadas com um anticorpo contra uma proteína específica de oligodendrócito. (F) Axônios periféricos embainhados pela mielina (marcada em vermelho), exceto nos nodos de Ranvier (veja Figura 1.3G). A marcação verde indica canais iônicos concentrados no nodo; a marcação azul indica uma região molecular distinta chamada de paranodo. (G) Células microgliais da medula espinhal, marcadas com um anticorpo específico para o tipo celular. Em detalhe: imagem de alta amplificação de uma única célula microglial, identificada com marcador seletivo para macrófagos. (A-C conforme Jones e Cowan, 1983; D, E são cortesia de A.-S. LaMantia; F é cortesia M. Bhat; G é cortesia de A. Light; imagem em detalhe, cortesia de G. Matsushima.)



elaborados que lhes dão uma aparência estrelada. Uma das principais funções dos astrócitos é manter, por diversos mecanismos, um ambiente químico propício à sinalização neuronal. Além disso, observações recentes sugerem que um subgrupo de astrócitos no encéfalo adulto pode conservar certas características de células-tronco neurais – isto é, a capacidade de entrar em mitose e gerar todos os tipos celulares encontrados no sistema nervoso (veja Parte IV).

Os oligodendrócitos, que também são restritos ao sistema nervoso central, depositam um envoltório laminado, rico em lipídeos, chamado de **mielina**, em torno de muitos (mas não de todos) axônios (veja Figuras 1.3D,G). A mielina possui efeitos importantes sobre a velocidade de transmissão de sinais elétricos (veja Capítulo 3). No sistema nervoso periférico, a mielina é elaborada pelas denominadas **células de Schwann**.

Finalmente, as **células microgliais** são derivadas principalmente de células precursoras hematopoiéticas (apesar de algumas poderem ser derivadas de modo direto de células precursoras neurais). As células microgliais compartilham muitas propriedades comuns a macrófagos de outros tecidos e são fundamentalmente células “recicladoras” (*scavengers*) que removem os restos celulares de locais lesionados ou da renovação celular normal. Além disso, a microglia, assim como os macrófagos, secreta moléculas sinalizadoras – em particular, um vasto grupo de citocinas, também produzidas por células imunológicas – que podem modular a inflamação no local e influenciar a sobrevivência ou a morte celulares. Alguns neurobiólogos, inclusive, preferem classificar a microglia como um tipo de macrófago. Após uma lesão encefálica, o número de células microgliais no local aumenta de forma considerável. Algumas dessas células proliferam a partir da microglia residente no encéfalo, enquanto outras provêm de macrófagos que migram para a área lesionada e penetram no encéfalo a partir de pequenas rupturas na microvasculatura cerebral.

A diversidade celular no sistema nervoso

Apesar de os constituintes celulares do sistema nervoso humano serem, sob muitos aspectos, semelhantes àqueles de outros órgãos, eles são incomuns por sua quantidade extraordinária. Estima-se que o encéfalo humano contenha 100 bilhões de neurônios e muitas vezes esse valor como células de suporte. Mais importante, o sistema nervoso contém uma variedade maior de tipos celulares – ou categorizados por morfologia, identidade molecular ou por atividade fisiológica – do que qualquer outro órgão (um fato que presumivelmente explica por que tantos genes diferentes são expressos no sistema nervoso, como foi mencionado no início deste capítulo). A diversidade celular de qualquer sistema nervoso responde, sem dúvida, pela capacidade do sistema de formar redes cada vez mais complexas e de mediar comportamentos progressivamente mais sofisticados. Na maior parte do século XX, os neurocientistas dependeram do conjunto de técnicas desenvolvidas por Cajal, Golgi e outros pioneiros da histologia e da patologia para descrever e categorizar os diversos tipos celulares do sistema nervoso. O método de tingimento desenvolvido por Golgi permitiu a visualização de células nervosas individuais e de seus processos que tinham sido impregnados de sais de prata de forma aparentemente aleatória (Figura 1.6A,B). Em uma contrapartida moderna, corantes fluorescentes e outras moléculas solúveis injetadas em neurônios individuais, muitas vezes após identificação da função da célula por registro fisiológico, fornecem abordagens alternativas para visualizar células nervosas de forma individual e seus processos (Figura 1.6C,D).

Como complemento a essas técnicas (que fornecem uma amostra aleatória de apenas poucos neurônios e células gliais), outros corantes são usados para demonstrar a distribuição de todos os corpos celulares – mas não de seus processos ou suas conexões – no tecido neural. O método de Nissl, usado amplamente, é um deles. Essa técnica cora o nucléolo e outras estruturas (p. ex., ribossomos), onde se encontram o ADN e o ARN (Figura 1.6E). Essas colorações demonstram

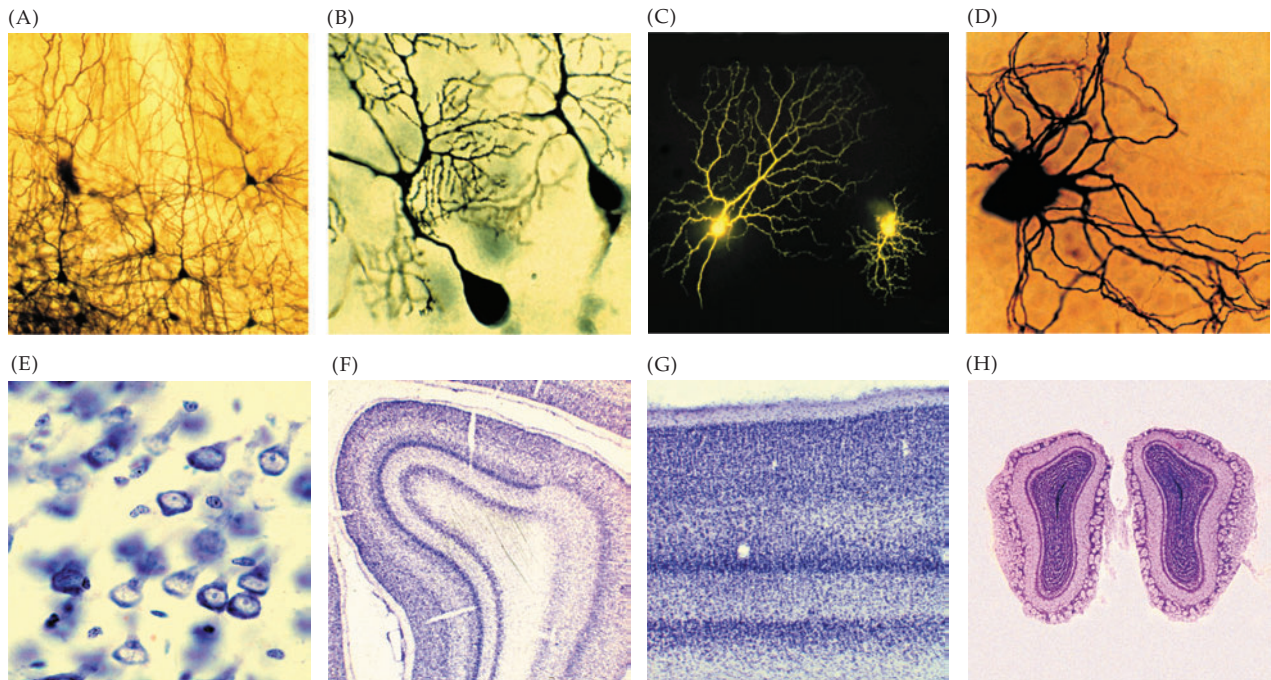


Figura 1.6 Visualização de células nervosas e suas conexões. (A) Neurônios corticais corados utilizando-se o método de Golgi (impregnação com sais de prata). (B) Células de Purkinje do cerebelo coradas por Golgi. As células de Purkinje têm um único dendrito apical, altamente ramificado. (C) A injeção intracelular de corante fluorescente marca dois neurônios da retina que variam de forma significativa quanto ao tamanho e à extensão de suas arborizações dendríticas. (D) A injeção intracelular de uma enzima marca um neurônio em um gânglio do sistema nervoso neurovegetativo. (E) O corante cresil violeta tingem o RNA em todas as células de um tecido, marcando o nucléolo (mas não o núcleo), assim como o retículo endoplasmático, rico em ribossomos. Os dendritos e axônios não estão marcados, explicando os espaços “em branco” entre os neurônios. (F) Seção corada por Nissl do córtex cerebral, mostrando corpos celulares arranjados em camadas de diferentes densidades celulares. (G) Uma maior amplificação de área do córtex cerebral, mostrando que diferenças na densidade celular definem os limites entre as camadas desse córtex visual. (H) Bulbos olfatórios corados por Nissl revelam distribuição distinta de corpos celulares, em especial daquelas células arranjadas em anéis na superfície externa do bulbo. Essas estruturas, incluindo o tecido com esparsas células contido dentro de cada anel, são chamadas de glomérulos. (C, cortesia de C. J. Shatz; todas as demais são cortesia de A.-S. LaMantia e D. Purves.)

que o tamanho, a densidade e a distribuição da população total de células nervosas não é uniforme, de região para região, dentro do encéfalo. Em algumas regiões, como o córtex cerebral, as células estão organizadas em camadas (Figura 1.6F, G), sendo cada camada reconhecida por diferenças distintas na densidade celular. Estruturas como o bulbo olfatório mostram arranjos de corpos celulares ainda mais complicados (Figura 1.6H). Abordagens adicionais, detalhadas mais adiante neste capítulo, têm possibilitado definir mais diferenças entre neurônios de região para região. Essas incluem a identificação de como subgrupos de neurônios são conectados uns aos outros e como diferenças moleculares posteriormente distinguem classes de células nervosas uma variedade de regiões encefálicas (veja Figura 1.11).

Circuitos neurais

Neurônios nunca funcionam de forma isolada. Eles são organizados em conjuntos denominados **circuitos neurais** que processam tipos específicos de informação e provêm as bases das sensações, da percepção e do comportamento. **As conexões sinápticas que definem os circuitos neurais são normalmente feitas sobre um denso emaranhado de dendritos, terminais axônicos e processos gliais que, juntos, constituem o que se denomina neurópilo (da palavra grega pilos, “feltro”; veja Figura 1.3).** O neurópilo constitui as regiões entre os corpos das células nervosas onde a maioria das conexões sinápticas ocorre.

Apesar de o arranjo dos circuitos neurais variar enormemente de acordo com a função a ser realizada, algumas características são comuns a todos eles. Em qualquer circuito, é obviamente essencial, para entender seu propósito, saber-se a direção do fluxo de informação. Células nervosas que transportam informação da periferia *em direção* ao encéfalo ou medula espinhal (ou mais profundamente dentro da medula espinhal e do encéfalo) são chamadas de **neurônios aferentes**; células nervosas que levam informação *para longe* do encéfalo ou medula espinhal (ou para longe de um circuito em questão) são chamadas de **neurônios eferentes**. Interneurônios (neurônios de circuito local; veja acima) apenas participam das porções locais de um circuito, em virtude

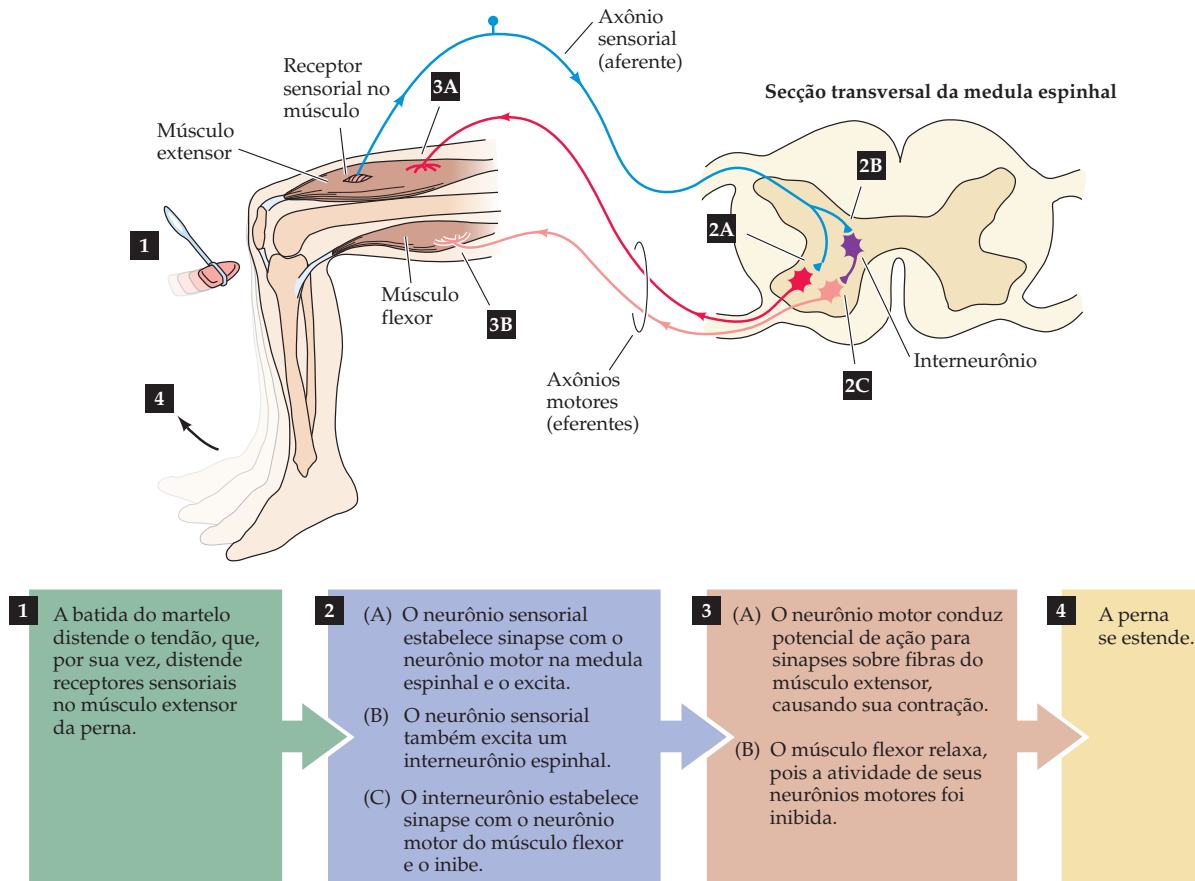


Figura 1.7 Um circuito reflexo simples, o reflexo patelar (de modo mais formal, o reflexo miotático), ilustra muitos pontos sobre a organização funcional dos circuitos neurais. A estimulação dos sensores periféricos (um receptor de estiramento muscular, nesse caso) inicia potenciais de receptor que disparam potenciais de ação que rumam pelo centro, ao longo dos axônios aferentes, dos neurônios sensoriais. Essa informação estimula neurônios motores espinhais por meio de contatos sinápticos. Os potenciais de ação disparados pelo potencial sináptico em neurônios motores rumam pela periferia em axônios eferentes, originando contração muscular e resposta comportamental. Um dos objetivos desse reflexo particular é o de ajudar a manter uma postura vertical em face de alterações inesperadas.

das distâncias pequenas pelas quais seus axônios se estendem. Essas três classes funcionais – neurônios aferentes, eferentes e interneurônios – são os constituintes básicos de todos os circuitos neurais.

Um exemplo simples de circuito neural é aquele responsável pelo **reflexo miotático espinhal**, comumente conhecido como reflexo patelar (Figura 1.7). Os neurônios aferentes que controlam o reflexo são neurônios sensoriais cujos corpos celulares encontram-se nos **gânglios das raízes dorsais** dos nervos espinhais, cujos axônios periféricos acabam em terminações sensoriais nos músculos esqueléticos. (Os gânglios que servem a essas mesmas funções na maior parte da cabeça e do pescoço são chamados de **gânglios dos nervos cranianos**; veja o Apêndice.) Os axônios centrais desses neurônios sensoriais aferentes penetram na medula espinhal, onde terminam em uma variedade de neurônios centrais dedicados à regulação do tônus muscular – de forma mais clara, sobre **neurônios motores** que determinam a atividade dos músculos relacionados. Esses neurônios motores constituem os neurônios eferentes. Um grupo de neurônios motores no corno ventral da medula espinhal projeta-se aos músculos flexores do membro, e o outro, aos músculos extensores. Interneurônios da medula espinhal constituem o terceiro elemento desse circuito. Os interneurônios recebem contatos sinápticos de neurônios sensoriais aferentes e estabelecem sinapses com neurônios motores eferentes que se projetam para os músculos flexores; assim, eles são capazes de modular a relação entre entrada e saída dessas projeções. As conexões sinápticas excitatórias entre aferentes sensoriais e neurônios motores eferentes extensores causam a contração dos músculos extensores. Ao mesmo tempo, interneurônios inibitórios ativados pelos aferentes diminuem a atividade elétrica em neurônios motores eferentes flexores, causando uma menor atividade dos músculos flexores. O resultado é uma ativação e uma inativação complementares dos músculos agonistas e antagonistas que controlam a posição da perna.

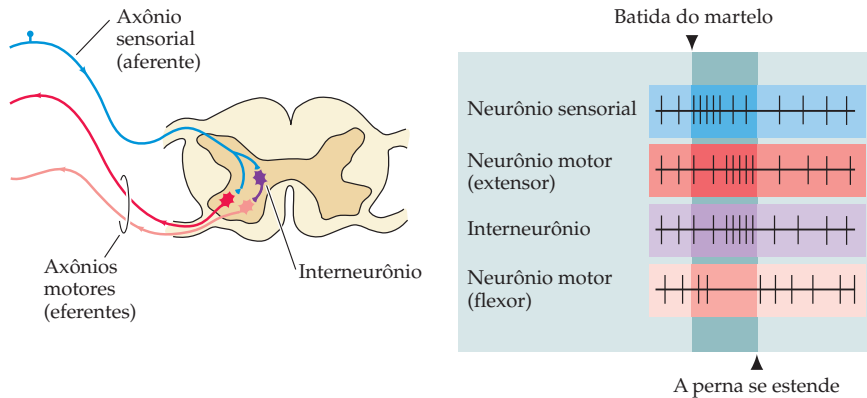


Figura 1.8 Frequência relativa dos potenciais de ação (indicada pelas linhas verticais individuais) em diferentes componentes do reflexo miotático quando a via reflexa é ativada. Note o efeito modulatório do interneurônio.

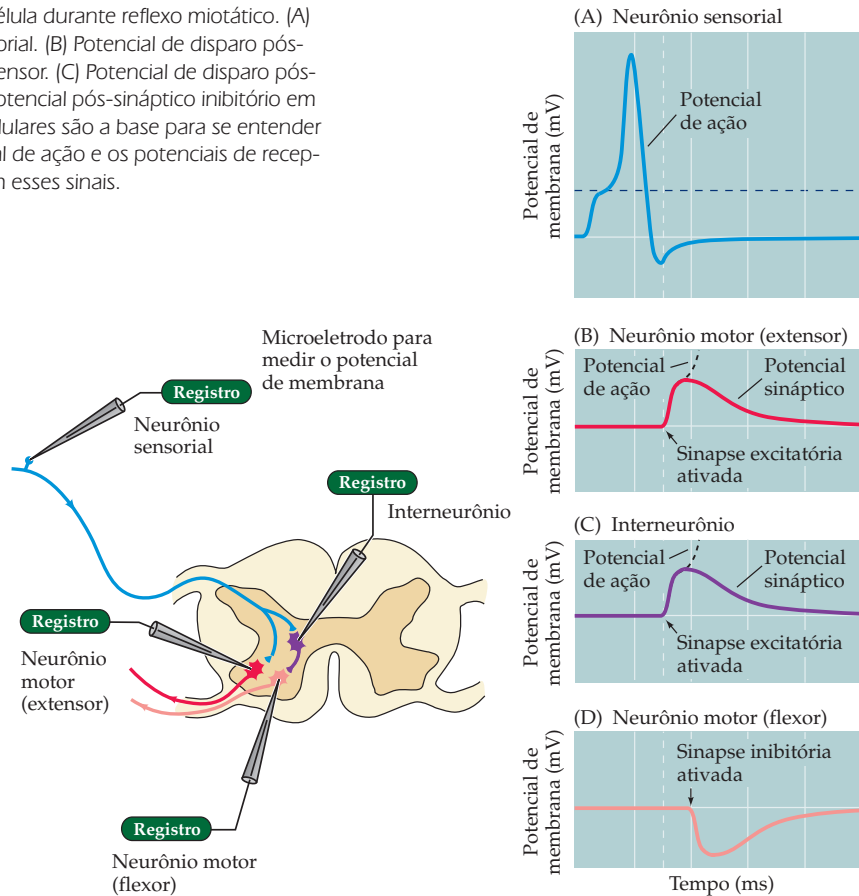
Um quadro mais detalhado dos eventos que transcorrem durante o reflexo miotático ou em qualquer outro circuito pode ser obtido por registros eletrofisiológicos. Há duas formas de se mensurar a atividade elétrica de uma célula nervosa: o **registro extracelular**, em que o eletrodo é colocado *próximo* à célula nervosa de que se queira detectar a atividade, e o **registro intracelular**, em que o eletrodo é colocado *dentro* da célula. Registros extracelulares fundamentalmente detectam **potenciais de ação**, as alterações tudo-ou-nada no potencial (voltagem) de membrana de células nervosas que conduzem informação de um ponto a outro no sistema nervoso. Potenciais de ação são descritos em detalhe no Capítulo 2. **O registro extracelular é particularmente útil para detectar padrões temporais na atividade dos potenciais de ação e relacionar esses padrões à estimulação por outras entradas, ou a eventos comportamentais específicos.** Os registros intracelulares podem detectar e graduar as menores mudanças de potencial que servem para desencadear potenciais de ação e assim permitem uma análise mais detalhada da comunicação entre neurônios dentro de um circuito. Esses potenciais graduados de disparo podem tanto originar-se de receptores sensoriais quanto de sinapses, sendo chamados, respectivamente, de **potenciais de receptor** ou de **potenciais sinápticos**.

Para o circuito miotático, a mensuração da atividade elétrica pode ser tanto intracelular quanto extracelular, assim definindo as relações funcionais entre os neurônios dentro do circuito. Com eletrodos colocados próximos, mas ainda fora de células individuais, o padrão de atividade de potenciais de ação pode ser registrado, fora da célula, para cada elemento do circuito (ou seja, aferências, eferências e interneurônios) antes, durante e após um estímulo (Figura 1.8). A comparação entre o início, a duração e a frequência da atividade dos potenciais de ação em cada célula nos permite compreender a organização funcional do circuito. Como resultado do estímulo, o neurônio sensorial é levado a disparar em frequências mais altas (ou seja, mais potenciais de ação por unidade de tempo). Por sua vez, esse aumento dispara, com maior frequência, potenciais de ação tanto nos neurônios motores extensores quanto nos interneurônios. De modo concomitante, as sinapses inibitórias estabelecidas pelos interneurônios sobre neurônios motores flexores promovem um declínio na frequência dos potenciais de ação nessas células. Empregando-se registros intracelulares, é possível observar, de modo direto, as mudanças no potencial de membrana subjacentes às conexões sinápticas de cada elemento do circuito do reflexo miotático (Figura 1.9).

A organização do sistema nervoso humano

Quando considerados em conjunto, circuitos que processam tipos semelhantes de informação compõem **sistemas neurais** que servem a propósitos comportamentais mais amplos. A distinção funcional mais geral divide esses conjuntos em **sistemas sensoriais**, que adquirem e processam informação do ambiente (p. ex., o sistema visual ou o auditivo, ambos descritos na Parte II), e em siste-

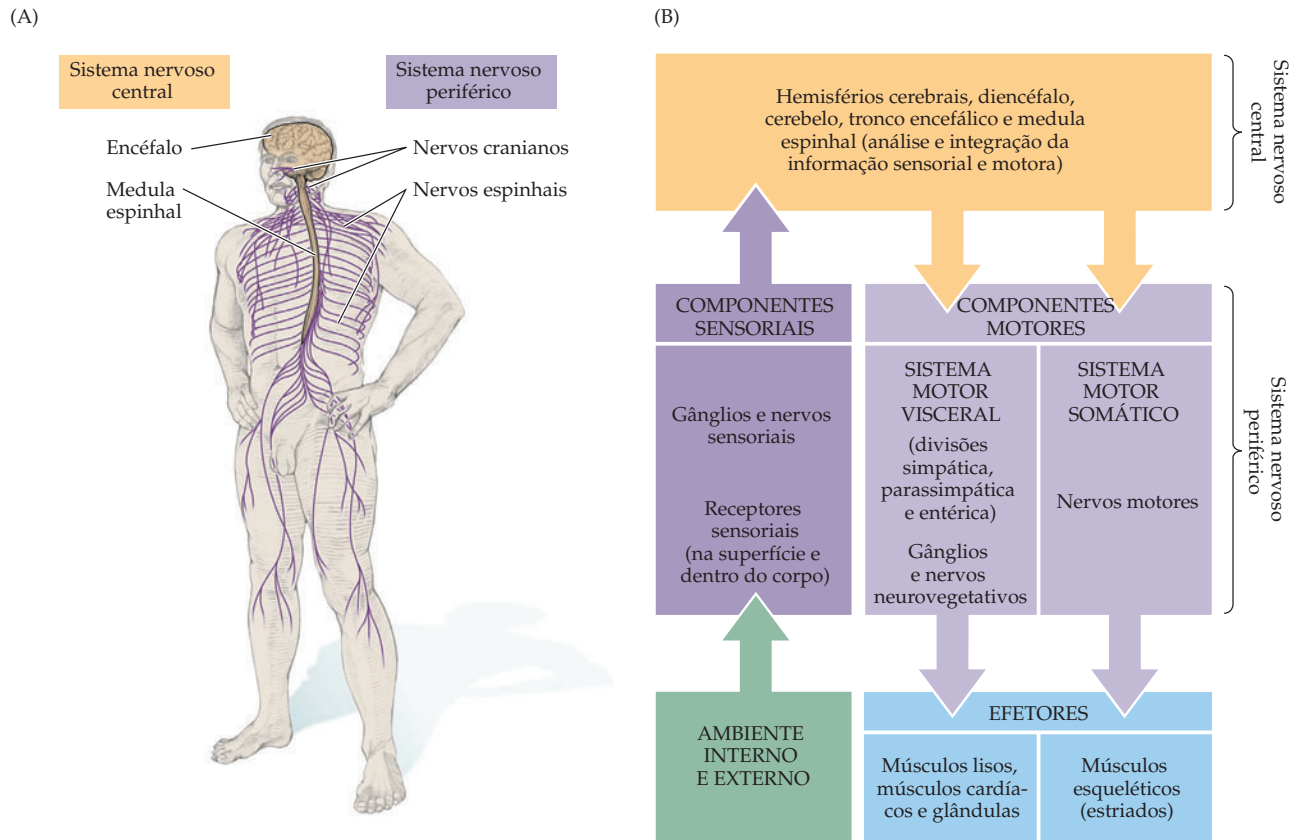
Figura 1.9 Respostas registradas dentro da célula durante reflexo miotático. (A) Potencial de ação medido em um neurônio sensorial. (B) Potencial de disparo pós-sináptico registrado em um neurônio motor extensor. (C) Potencial de disparo pós-sináptico registrado em um interneurônio. (D) Potencial pós-sináptico inibitório em um neurônio motor flexor. Esses registros intracelulares são a base para se entender os mecanismos celulares da geração do potencial de ação e os potenciais de receptor sensorial e potenciais sinápticos que disparam esses sinais.



mas motores, que respondem a essas informações gerando movimentos e outros comportamentos (Parte III). Existe, entretanto, grande número de células e circuitos que se situam entre esses dois bem-definidos sistemas de entrada e saída. **No seu conjunto, eles são chamados de sistemas associativos e são responsáveis pelas funções encefálicas mais complexas e menos bem-caracterizadas (Parte V).**

Além dessas distinções funcionais mais abrangentes, os neurocientistas e neurobiólogos convencionaram dividir o sistema nervoso dos vertebrados, sob a forma anatômica, em componentes central e periférico (Figura 1.10). O **sistema nervoso central**, geralmente chamado de **SNC**, compreende o **encéfalo** (hemisférios cerebrais, diencéfalo, cerebelo e tronco encefálico) e a **medula espinhal** (veja o Apêndice A para mais informações sobre as características anatômicas do SNC). O **sistema nervoso periférico (SNP)** inclui os neurônios sensoriais que conectam os receptores sensoriais da superfície ou os de dentro do corpo com circuitos de processamento relevantes no sistema nervoso central. **A porção motora do sistema nervoso periférico consiste em dois componentes.** Os axônios motores que conectam o encéfalo e a medula espinhal aos músculos esqueléticos formam a **divisão motora somática** do sistema nervoso periférico, enquanto as células e os axônios que inervam os músculos lisos, o músculo cardíaco e as glândulas formam a **divisão motora neurovegetativa ou visceral.**

Os corpos celulares das células nervosas do sistema nervoso periférico estão localizados em **gânglios**, que são simplesmente acúmulos locais de corpos de células nervosas (e células de apoio). Os axônios periféricos estão agrupados em **nervos**, que são feixes de axônios, muitos dos quais envolvidos pelas células gliais do sistema nervoso periférico, as **células de Schwann**, antes mencionadas.



No sistema nervoso central, as células nervosas estão arranjadas de duas formas diferentes. **Os núcleos são conjuntos locais de neurônios que apresentam conexões e funções mais ou menos semelhantes.** Essas coleções se encontram por todo o cérebro, tronco encefálico e medula espinhal. Em contraste, **o córtex** (no plural, diz-se *córtices*) **apresenta uma distribuição em forma de lâminas ou camadas de células nervosas** (consulte o Apêndice A para informações adicionais e ilustrações). Os córtices dos hemisférios cerebrais e do cerebelo são os exemplos mais evidentes desse tipo de organização.

Os axônios no sistema nervoso central estão agrupados em **tractos** que são mais ou menos análogos aos nervos da periferia. Tractos que cruzam a linha média do encéfalo são referidos como **comissuras**. Dois termos histológicos amplamente aplicados ao sistema nervoso central distinguem regiões ricas em corpos celulares neuronais de regiões ricas em axônios: **substância cinzenta** refere-se a qualquer concentração no encéfalo ou na medula espinhal de corpos neurais e neuropilo (p. ex., núcleos ou córtices), e **substância branca** (assim chamada por sua aparência mais ou menos clara, em virtude de seu conteúdo lipídico da mielina), que inclui os tractos axonais e as comissuras.

A organização da divisão motora visceral do sistema nervoso periférico (células nervosas que controlam as funções dos órgãos viscerais, incluindo o coração, pulmões, o trato gastrointestinal e a genitália) é um pouco mais complicada (veja Capítulo 21). Os neurônios motores viscerais do tronco encefálico e da medula espinhal – denominados neurônios pré-ganglionares – formam sinapses com neurônios motores periféricos localizados nos **gânglios viscerais** (também chamados de “vegetativos”). Os neurônios motores periféricos nos gânglios viscerais inervam os músculos lisos, as glândulas e o músculo cardíaco, controlando, portanto, a maior parte do comportamento involuntário. Na **divisão simpática** do sistema motor neurovegetativo, os gânglios situam-se ao longo ou à frente da coluna ver-

Figura 1.10 Os principais componentes do sistema nervoso e suas relações funcionais. (A) O SNC (encéfalo e medula espinhal) e o SNP (nervos cranianos e espinhais). (B) Diagrama dos principais componentes do sistema nervoso central e do periférico e suas relações funcionais. Os estímulos do ambiente determinam a transmissão de informação para circuitos de processamento no encéfalo e na medula espinhal, que, por sua vez, interpretam seu significado e enviam sinais para efetores periféricos que movimentam o corpo e ajustam o funcionamento de seus órgãos internos.

tebral e enviam axônios a diversos alvos periféricos. Na **divisão parassimpática**, os gânglios se encontram dentro dos ou adjacentes aos órgãos que inervam. Outro componente do sistema motor visceral, denominado **sistema entérico**, é formado por pequenos gânglios, bem como por neurônios individuais, espalhados por toda a parede do tubo digestivo. Esses neurônios influenciam a motilidade gástrica e sua secreção.

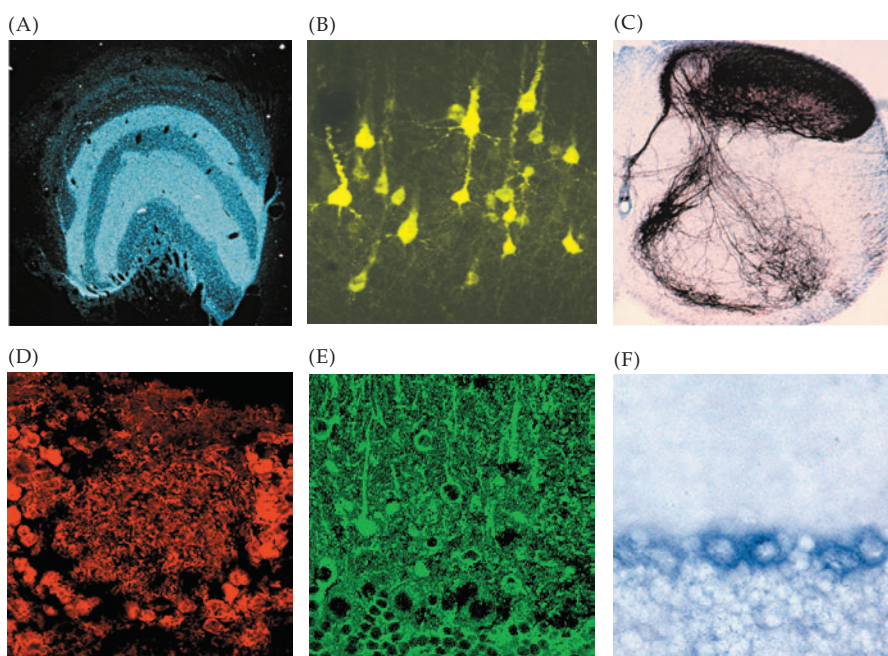
Detalhes sobre as estruturas físicas e a anatomia geral do sistema nervoso humano podem ser encontrados no Apêndice deste livro, bem como no atlas do sistema nervoso central que se segue ao Apêndice.

Análise estrutural dos sistemas neurais

A organização estrutural do encéfalo e do sistema nervoso periférico – os detalhes anatômicos dos gânglios, núcleos e córtices e o padrão de conexões definido por seus nervos e tractos – é fundamental para a compreensão da função do sistema nervoso. Pela observação das diferenças na aparência dos tecidos, em particular, a distribuição das substâncias cinzenta e branca, podemos discernir a anatomia regional do encéfalo. Essas diferenças anatômicas foram de grande utilidade para os primeiros patologistas do sistema nervoso, que inferiram a localização funcional (i. e., qual subregião do sistema nervoso está relacionada a qual habilidade comportamental) correlacionando danos grosseiros em estruturas encefálicas observadas *post mortem* com déficits funcionais registrados durante a vida do indivíduo. Esse uso da estrutura para inferir função foi adotado para experimentação, e muito das neurociências se apoia em observações feitas por meio da lesão intencional de uma determinada região cerebral, nervo ou tracto em um animal experimental e no registro da subsequente perda de função. Os **estudos por lesões** forneceram fundamentação para grande parte de nosso conhecimento atual da neuroanatomia. Em paralelo a esse esforço, neuroanatomistas correlacionaram diferenças grosseiras na estrutura encefálica com diferenças nas densidades celulares evidenciadas por colorações para mostrar corpos celulares nos materiais histológicos (veja Figura 1.6).

A atual visão detalhada da neuroanatomia das conexões surgiu somente após o advento de técnicas para traçar conexões neurais a partir de sua fonte até o ter-

Figura 1.11 Abordagens celulares e moleculares para estudar-se a conectividade e a identidade molecular de células nervosas. (A-C) Traçando conexões e vias no encéfalo. (A) Aminoácidos radioativos podem ser captados por uma população de células nervosas (neste caso, injeção de um aminoácido marcado de forma radioativa dentro de um olho) e transportados para os terminais axônicos daquelas células na região-alvo do encéfalo. (B) Moléculas fluorescentes injetadas em tecido nervoso são captadas por terminais axônicos do local de injeção. As moléculas são então transportadas, marcando os corpos celulares e dendritos das células nervosas que se projetam ao local de injeção. (C) Traçadores que marcam axônios podem revelar vias complexas no sistema nervoso. Neste caso, um gânglio da raiz dorsal foi injetado, mostrando a variedade de vias axonais do gânglio para a medula espinhal. (D-G) Diferenças moleculares entre células nervosas. (D) Um único glomérulo do bulbo olfatório (veja Figura 1.6H) foi marcado com um anticorpo contra o neurotransmissor inibitório GABA. A marcação mostra uma coloração vermelha, revelando que o GABA está localizado em subgrupos de neurônios ao redor do glomérulo, bem como nas terminações nervosas no neuropilo do glomérulo. (E) O cerebelo foi marcado com um anticorpo que reconhece subgrupos de dendritos (verde). (F) Aqui, o cerebelo foi marcado com uma sonda (azul) para um gene específico que é expresso somente por células de Purkinje. (A é cortesia de P. Rakic; B é cortesia de B. Schofield; C é cortesia de W.D. Snider e J. Lichtman; D-F são cortesia de A.-S. LaMantia, D. Meechan e T. Maynard.)



minal (**traçador anterógrado**) ou vice-versa (**traçador retrógrado**). Essas abordagens permitem uma avaliação detalhada das conexões entre várias regiões do sistema nervoso, facilitando assim o “mapeamento” das conexões entre neurônios em uma estrutura (p. ex., o olho) e seus alvos no encéfalo. No início, essas técnicas consistiam em injetar moléculas visualizáveis no encéfalo, de modo a serem captadas pelos corpos celulares locais e transportadas aos terminais axônicos, ou captadas por axônios locais e terminais e transportadas de volta ao corpo celular (Figura 1.11A,B). Traçadores adicionais podem demonstrar uma rede inteira de projeções axonais de células nervosas expostas ao traçador (Figura 1.11C). Essas abordagens permitem avaliar a extensão das conexões a partir de uma única população de células nervosas a seus alvos em todo o sistema nervoso.

A análise da conectividade nos sistemas neurais tem sido enriquecida por técnicas histoquímicas moleculares que demonstram distinções bioquímicas e genéticas em células nervosas e seus processos. Enquanto os métodos de coloração celular usuais mostram principalmente diferenças no tamanho celular e na distribuição, os métodos imunoistoquímicos (marcação com anticorpos) podem reconhecer proteínas específicas em diferentes regiões de uma célula nervosa, ou em diferentes classes de células nervosas. Essas abordagens esclareceram a distribuição de sinapses, dendritos e outras distinções moleculares entre células nervosas em uma variedade de regiões do encéfalo (Figura 1.11D,E). Além disso, pode-se usar anticorpos contra várias proteínas, bem como sondas para transcritos de ARNm específicos (que detectam a expressão gênica em células relevantes), para fazer distinções moleculares entre células nervosas aparentemente equivalentes (Figura 1.11F). Ainda mais recentemente, métodos neuroanatômicos e genética molecular têm sido combinados para visualizar-se a expressão de moléculas fluorescentes ou outros traçadores, sob controle de sequências regulatórias de genes neurais. Essa abordagem evidencia, de modo detalhado, células individuais em tecidos vivos ou fixados, permitindo a identificação de células nervosas e seus processos por meio de seu estado transcricional (i. e., quais genes estão sendo transcritos na célula), bem como sua estrutura e suas conexões. Técnicas de engenharia molecular e genética permitem-nos evidenciar conexões entre populações de neurônios definidas de acordo com suas moléculas e seus alvos (Figura 1.12). O uso de várias abordagens – traçamento de vias, análise de identidade molecular de células nervosas e abordagens genéticas para identificar células e conexões – agora é rotineiro para estudarmos como o tecido neural é organizado em circuitos e sistemas funcionais.

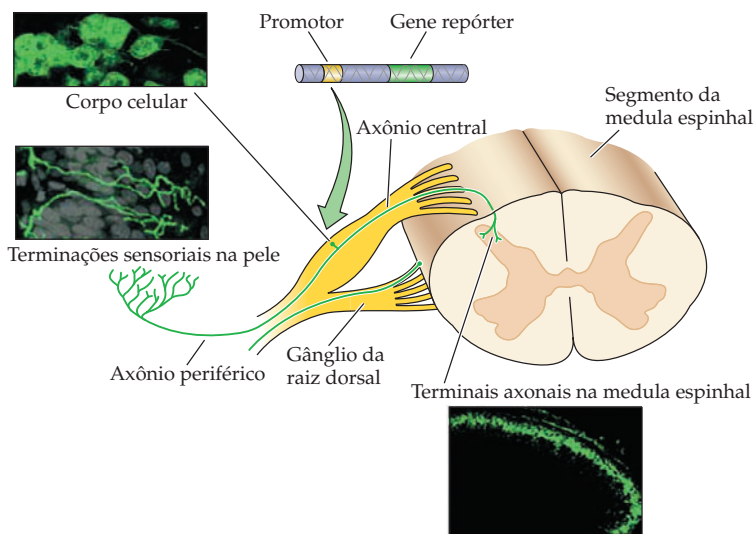


Figura 1.12 A engenharia genética é utilizada para mostrar vias dentro do sistema nervoso. Um “gene repórter” que codifica uma substância visualizável (p. ex., a proteína fluorescente verde – GFP) é inserido no genoma sob controle de uma região promotora específica para o tipo celular (uma sequência de ADN que “liga” o gene em tecidos ou em tipos celulares específicos). O repórter é expresso apenas nesses tipos celulares, revelando os corpos celulares, axônios e dendritos de todas as células no sistema nervoso que expressam o gene. Aqui o repórter está sob controle de uma sequência de DNA promotora que é ativada apenas em um subgrupo de neurônios de um gânglio da raiz dorsal. Fotografias mostram que o gene repórter marca corpos celulares neuronais, os axônios que se projetam à pele como terminações nervosas livres e o axônio que se projeta à raiz dorsal da medula espinhal para levar essa informação da pele ao encéfalo. (Fotografias de Zilka *et al.*, 2005.)

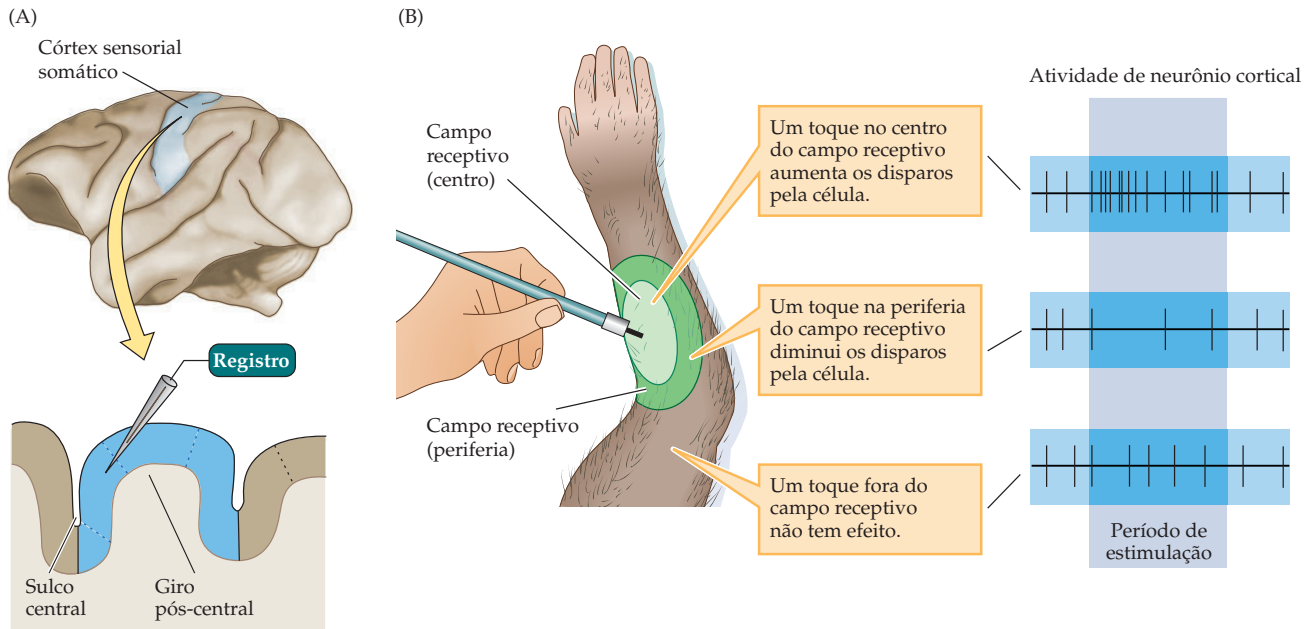


Figura 1.13 Registro eletrofisiológico unitário de neurônio piramidal cortical mostrando o padrão de disparo em resposta a um estímulo periférico específico. (A) Preparo típico do experimento, em que um eletrodo é inserido no encéfalo. (B) Definindo os campos receptivos neuronais.

Análise funcional dos sistemas neurais

Uma vasta gama de métodos fisiológicos agora encontram-se disponíveis para avaliarmos a atividade elétrica (e metabólica) dos circuitos neuronais que compõem um sistema neural. Duas abordagens, entretanto, têm sido particularmente úteis para definir como os sistemas neurais representam uma informação. **O método mais utilizado é o registro eletrofisiológico com microeletrodos introduzidos em uma única célula, denominados potenciais unitários.** Com frequência, esse método faz registros de várias células adjacentes além daquela selecionada, permitindo a obtenção de outras informações úteis. O uso de microeletrodos para registrar a atividade de potenciais de ação fornece uma análise célula a célula da organização de mapas topográficos, o que permite vislumbrar-se para qual tipo de estímulo um neurônio está “especializado” (i. e., o estímulo que evoca a alteração máxima na atividade de potenciais de ação em relação ao estado basal). A análise unitária muitas vezes é usada para definir o **campo receptivo** de um neurônio – a região do espaço sensorial (p. ex., da superfície corporal, ou de uma estrutura especializada como a retina), na qual um estímulo específico evoca a máxima resposta de potenciais de ação (Figura 1.13). Essa forma de abordar e compreender sistemas neurais foi introduzida por Stephen Kuffler e Vernon Mountcastle, no início da década de 1950, e desde então vem sendo usada por muitas gerações de neurocientistas para avaliar a relação entre estímulos e respostas neuronais, em sistemas tanto sensoriais quanto motores. **Técnicas de registro elétrico no nível de uma única célula agora têm sido ampliadas e refinadas para incluir, de forma simultânea, análises de uma ou múltiplas células em animais realizando tarefas cognitivas complexas, registros intracelulares em animais ílesos e o uso de eletrodos de fixação de membrana (*patch eletrodes*) para detectar e monitorar a atividade de moléculas de membranas que, em última instância, constituem o substrato da sinalização neural** (veja Parte I).

A segunda grande área onde notáveis avanços técnicos têm sido realizados consiste no **imageamento funcional do encéfalo** em humanos (e, em menor extensão, em animais). Nas duas últimas décadas, as técnicas de imageamento funcional do encéfalo têm revolucionado nossa compreensão dos sistemas neurais, bem como nossa capacidade para diagnosticar e descrever anormalidades funcionais (Quadro 1A). Ao contrário dos métodos elétricos de registro da atividade neuronal, que expõem o encéfalo e nele inserem eletrodos, o imageamento funcional não é

QUADRO 1A Técnicas de imageamento do encéfalo

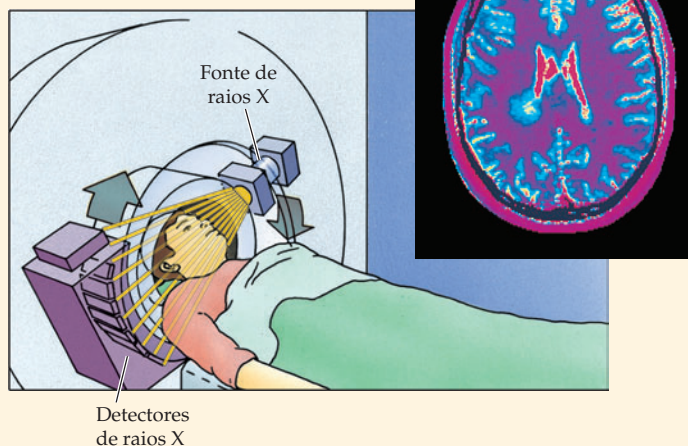
Tomografia computadorizada (TC)

Na década de 1970, a **tomografia computadorizada**, ou **TC**, inaugurou uma nova era de imageamento não invasivo, introduzindo o uso de tecnologia de processamento por computador para auxiliar no estudo do encéfalo vivo. Antes da TC, a única técnica disponível de imageamento do encéfalo era a radiografia simples, ou raios X, que mostra um contraste sofrível de tecidos moles e envolve exposição relativamente alta à radiação.

A TC usa um estreito feixe de raios X móvel e uma série de detectores muito sensíveis nos lados opostos da cabeça para explorar apenas uma pequena parte do tecido por um tempo de exposição limitado para evitar a radiação (Figura A). Para fazer uma imagem, o tubo de raios X e os detectores giram ao redor da cabeça para coletar informação da radiodensidade de cada orientação ao redor de uma estreita secção encefálica. Técnicas de processamento computacional calculam então a radiodensidade de cada ponto dentro do plano da secção, produzindo a imagem tomográfica (*tomo* significa “corte” ou “fatia”). Se o paciente é lentamente movido ao longo do aparelho enquanto o tubo de raios X gira, pode-se criar uma imagem tridimensional da matriz encefálica radiodensa, permitindo a computação de imagens de qualquer plano ao longo do encéfalo. A TC permite distinguir com facilidade as substâncias branca e cinzenta, diferenciar muito bem os ventrículos e mostrar muitas outras estruturas com uma resolução espacial de poucos milímetros.

Imageamento por ressonância magnética (IRM)

O imageamento do encéfalo avançou muito na década de 1980 com o desenvolvimento do **imageamento por ressonância magnética (IRM)**. O IRM baseia-se no fato de que os núcleos de alguns átomos agem como magnetos giratórios que, se colocados em um campo magnético forte, irão se alinhar com esse campo e girar em uma frequência que é dependente da força dele. Se for aplicado um breve



(A) Na tomografia computadorizada, a fonte de raios X e os detectores são movidos ao redor da cabeça do paciente. A figura em detalhe mostra uma secção horizontal de TC de um encéfalo adulto normal.

pulso de radiofrequência ajustado para a frequência de giro original dos átomos, eles serão expulsos do alinhamento e, por consequência, emitirão energia de forma oscilatória, enquanto se realinham, de forma gradual, com o campo. A força do sinal emitido depende de quantos núcleos atômicos foram afetados por esse processo.

No IRM, o campo magnético é levemente distorcido ao se imporem gradientes magnéticos ao longo de três diferentes eixos espaciais, de forma que apenas os núcleos de determinados locais sejam ajustados à frequência do detector em cada momento. Quase todos os aparelhos de IRM usam detectores ajustados às radiofrequências de giro dos núcleos de hidrogênio das moléculas de água, criando imagens com base na distribuição de água nos diferentes tecidos. A manipulação cuidadosa dos gradientes de campo magnético e os pulsos de radiofrequência tornam possível construir imagens espaciais extraordinariamente detalhadas do encéfalo em qualquer localização e orientação, com resolução submilimétrica (Figura B).

O forte campo magnético e os pulsos de radiofrequência usados na IRM são inofensivos, caracterizando-a como uma técnica completamente não invasiva (apesar de objetos metálicos

dentro ou próximos ao aparelho serem uma preocupação de segurança). O IRM também é bastante versátil, porque se pode gerar imagens com base em uma larga variedade de mecanismos de contraste mudando-se os parâmetros do aparelho. Por exemplo, imagens convencionais de RM tiram vantagem no fato de o hidrogênio possuir diferentes taxas de realinhamento em diferentes tipos de tecido (p. ex., substâncias cinzenta, branca e fluido cerebrospinal). Isso significa que o contraste entre tecidos moles pode ser manipulado por um simples ajuste quando for medido o realinhamento do sinal de hidrogênio. Diferentes ajustes de parâmetros podem também ser utilizados para gerar imagens nas quais as substâncias cinzenta e branca são invisíveis, mas a vasculatura se mostra em detalhes nítidos. A segurança e a versatilidade do IRM fizeram-no a técnica preferida de imageamento da estrutura do encéfalo na maioria das aplicações.

Imageamento funcional do encéfalo

Observações de variações em imagens refletindo funções do encéfalo vivo tornaram-se possíveis com o desenvolvimento recente de técnicas para detectar mudanças pequenas no

(Continua)

QUADRO 1A (Continuação)

(B) No IRM, a cabeça é posicionada no centro de um grande magneto. Uma antena de radio-freqüência em forma de espiral é colocada ao redor da cabeça para excitar e registrar o sinal de ressonância magnética. Para o IRMf, estímulos podem ser apresentados na forma de vídeos de imagem virtual e fones de ouvido dentro do aparelho.

metabolismo ou no fluxo sanguíneo cerebral. Para conservar energia, o encéfalo regula seu fluxo sanguíneo de modo que os neurônios ativos (com demandas metabólicas relativamente altas) recebam mais sangue do que neurônios relativamente inativos. Detectar e mapear essas mudanças locais no fluxo sanguíneo cerebral constituem o fundamento de três técnicas muito utilizadas no imageamento do encéfalo: a **tomografia de emissão de**

pósitrons (TEP), a tomografia computadorizada por emissão de fóton individual (single-photon emission computerized tomography, ou SPECT) e o imageamento por ressonância magnética funcional (IRMf).

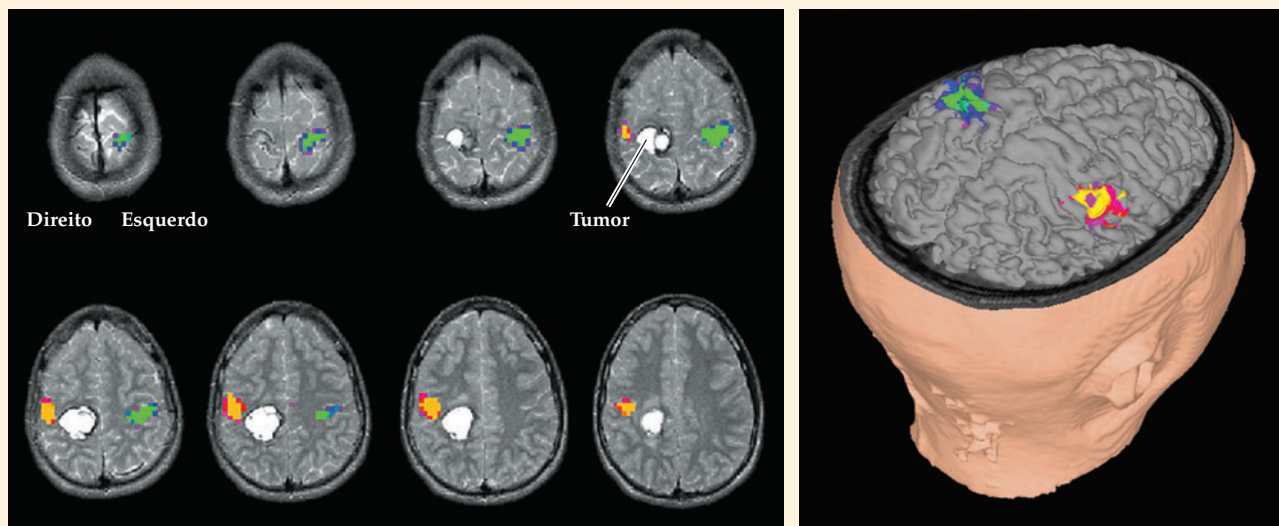
Na TEP, isótopos instáveis emissores de pósitrons são incorporados a diferentes reagentes (incluindo água, moléculas precursoras de neurotransmissores específicos e glicose) e injetados na circulação. Oxigênio e glicose

marcados rapidamente se acumulam em áreas de metabolismo ativo, e os neurotransmissores marcados são captados, de modo seletivo, pelas regiões apropriadas. À medida que os isótopos instáveis decaem, dois pósitrons são emitidos, movendo-se em direções opostas. Detectores de raios gama são colocados em volta da cabeça e registram o “impacto” dos pósitrons apenas quando dois deles separados a 180° detectam os pósitrons de maneira simultânea. Imagens da densidade de isótopos no tecido então podem ser geradas (de modo semelhante à forma como as imagens de TC são calculadas), mostrando a localização de regiões ativas com uma resolução espacial de cerca de 4 mm. Dependendo do tipo de sonda injetada, o imageamento por TEP pode ser usado para visualizar mudanças dependentes de atividade no fluxo sanguíneo, no metabolismo tecidual ou na atividade bioquímica. O imageamento por SPECT é similar à TEP quanto ao fato de envolver a injeção ou a inalação de compostos radiomarcados (p. ex., iodoanfetamina marcada com ^{133}Xe ou ^{123}I), o que produz fótons que são detectados por uma câmera de raios gama movendo-se rapidamente ao redor da cabeça.

O IRM funcional, uma variante do IRM, atualmente oferece a melhor abordagem para visualizar a função encefálica com base no metabolismo local. O IRMf fundamenta-se no fato de a hemoglobina no sangue distor-

invasivo e, assim, aplicável tanto em pacientes quanto em seres humanos sadios. Além disso, o imageamento permite a avaliação simultânea de múltiplas estruturas encefálicas (o que é possível, porém difícil, com métodos de registro elétrico).

No decorrer dos últimos 20 anos, métodos não invasivos ainda mais poderosos têm permitido aos neurocientistas avaliar a representação de um grande número de comportamentos humanos complexos e, ao mesmo tempo, têm oferecido ferramentas diagnósticas, cujo uso hoje rotineiro, muitas vezes, obscurece a natureza verdadeiramente extraordinária das informações que elas fornecem. Hoje muitos pacientes podem aceitar como algo comum diagnósticos e tratamentos precisos e acurados que há 20 anos não passariam de conjecturas inteligentes por parte dos médicos. É interessante, contudo, que muitas das observações resultantes de novas tecnologias confirmaram inferências sobre a localização funcional e a organização dos sistemas neurais, originalmente com base nos estudos de pacientes com problemas neurológicos que apresentaram comportamentos alterados (após acidentes vasculares cerebrais ou outras formas de lesão encefálica).



(C) Imagens de IRM de um paciente adulto com um tumor cerebral, com atividade medida por IRMf durante uma tarefa motora da mão (a atividade da mão esquerda é mostrada em amarelo, a atividade da mão direita, em verde). À direita, uma reconstrução tridimensional de superfície dos mesmos dados.

cer levemente as propriedades de ressonância magnética dos núcleos de hidrogênio próximos e no de que o grau de distorção magnética depende da hemoglobina possuir ou não oxigênio ligado a ela. Quando uma área cerebral é ativada por uma tarefa específica, ela começa a usar mais oxigênio, e, em segundos, a microvasculatura encefálica responde aumentando o fluxo de sangue rico em oxigênio para a área ativa. Essas mudanças na concentração de oxigênio e no fluxo sanguíneo levam a mudanças locais dependentes do nível de oxigenação sanguínea (BOLD, de *blood oxygenation level-dependent*) no

sinal de ressonância magnética. Essas flutuações são detectadas usando-se técnicas estatísticas de processamento de imagem, para produzir mapas do funcionamento cerebral dependente da tarefa (Figura C). Como o IRMf usa sinais intrínsecos ao encéfalo sem nenhuma radioatividade, pode-se fazer observações repetidas no mesmo indivíduo – uma grande vantagem sobre métodos de imageamento como a TEP. A resolução espacial (2-3 mm) e a resolução temporal (poucos segundos) do IRMf também são superiores àquelas de outras técnicas de imageamento funcional. Assim, o IRM surgiu como a tecnologia de preferência para

investigar tanto a estrutura como a função do encéfalo humano vivo.

Referências

- HUETTEL, S. A., A. W. SONG and G. McCARTHY (2004) *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- OLDENDORF W. and W. OLDENDORF Jr. (1988) *Basics of Magnetic Resonance Imaging*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
- RAICHLE M. E. (1994) Images of the mind: Studies with modern imaging techniques. *Ann. Rev. Psychol.* 45: 333-356.
- SCHILD H. (1990) *MRI Made Easy (... Well, Almost)*. Berlin: H. Heineman.

Analisando comportamentos complexos

Muitos dos mais aclamados avanços das modernas neurociências trataram da redução da complexidade do encéfalo a componentes que pudessem ser analisados de modo mais fácil – isto é, genes, moléculas e células. Entretanto, o encéfalo funciona como um todo, e o estudo das funções encefálicas mais complexas (poder ser dito, mais interessantes), como a percepção, a linguagem, as emoções, a memória e a consciência, permanece como um desafio crucial para os neurocientistas contemporâneos. Em reconhecimento a esse desafio, durante os últimos 25 anos tem-se desenvolvido um campo conhecido como **neurociência cognitiva**, dedicada, de forma específica, a entender esses temas (veja Parte V). A evolução desses estudos tem rejuvenescido o estudo da neuroetologia (que se dedica à observação de comportamentos complexos de animais dentro dos seus ambientes nativos – p. ex., a comunicação social de aves e primatas não humanos) e tem estimulado o desenvolvimento de tarefas para melhor avaliar a gênese dos complexos compor-

tamentos humanos. Quando usadas em combinação com o imageamento funcional, tarefas bem concebidas podem facilitar a identificação de redes encefálicas dedicadas a funções complexas, incluindo habilidades linguísticas, matemáticas e musicais, respostas emocionais, julgamentos estéticos e o pensamento abstrato. Tarefas comportamentais construídas com esmero podem também ser usadas no estudo de patologias complexas que comprometem a cognição, como a doença de Alzheimer, a esquizofrenia ou a depressão.

Em suma, esforços novos ou revitalizados para estudar as funções encefálicas superiores, com técnicas cada vez mais poderosas, oferecem formas de começarmos a entender até os mais complexos aspectos do comportamento humano.

Resumo

O encéfalo pode ser estudado por métodos que vão desde a biologia genética e molecular até testes comportamentais em seres humanos saudáveis. Além de um conhecimento cada vez maior sobre a organização anatômica do sistema nervoso, muitos dos sucessos mais notáveis das modernas neurociências vieram do entendimento das células nervosas como unidades estruturais e funcionais do sistema nervoso. Estudos da arquitetura celular e dos componentes moleculares de neurônios e células gliais têm revelado, com notável detalhamento, muito de suas funções individuais, fornecendo a base para entendermos como as células nervosas organizam-se em circuitos, e os circuitos em sistemas que processam tipos específicos de informação pertinentes à percepção ou à ação. Há ainda objetivos que perduram; entre eles estão a compreensão de como fenômenos genéticos moleculares básicos estão ligados às funções de células, circuitos e sistemas; como esses processos se desvirtuam em doenças neurológicas e psiquiátricas, e as funções especialmente complexas do encéfalo que nos tornam humanos.

Leituras adicionais

BRODAL, P. (1992) *The Central Nervous System: Structure and Function*. New York: Oxford University Press.

GIBSON, G. and S. MUSE (2001) *A Primer of Genome Science*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

NATURE VOL. 409, No. 6822 (2001) Fascículo de 16 de fevereiro. Fascículo especial sobre o genoma humano.

PETERS, A., S. L. PALAY and H. de F. WEBSTER (1991) *The Fine Structure of the*

Nervous System: Neurons and Their Supporting cells, 3rd Ed. New York: Oxford University Press.

POSNER, M. I. and M. E. RAICHLE (1997) *Images of Mind*, 2nd Ed. New York: W. H. Freeman & Co.

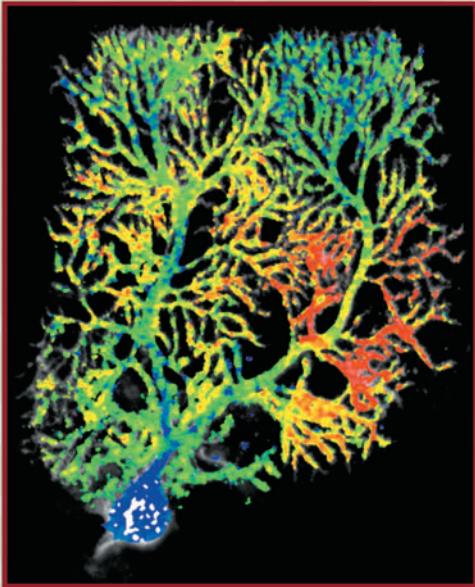
RAMON Y CAJAL, S. (1984) *The Neuron and the Glial Cell* (Traduzido para o inglês por J de la Torre e WC Gibson.) Springfield, IL: Charles C Thomas.

RAMON Y CAJAL, S. (1990) *New Ideas on the Structure of the Nervous System in Man and Vertebrates* (Traduzido para o inglês

por N Swanson e LW Swanson.) Cambridge, MA: MIT Press.

SCIENCE VOL. 291, No. 5507 (2001) Fascículo de 16 de fevereiro. Fascículo especial sobre o genoma humano.

SHEPHERD G. M. (1991) *Foundations of the Neuron Doctrine*. History of Neuroscience Series, No. 6. Oxford: Oxford University Press.



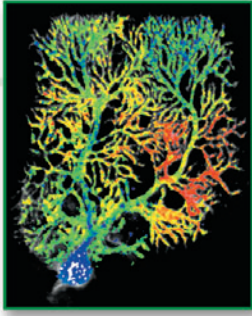
Sinalização com a utilização de cálcio em uma célula de Purkinje do cerebelo. Um corante indicador fluorescente mostra que a ativação de sinapses de fibras trepadeiras aumenta a concentração de íons de cálcio dentro da célula de Purkinje. O aumento da concentração de Ca^{2+} funciona como um segundo mensageiro, produzindo uma forma de plasticidade sináptica denominada depressão sináptica de longa duração. (Cortesia de Keiko Tanaka e George J. Augustine.)

- 2 Sinais elétricos das células nervosas
- 3 Permeabilidade da membrana dependente de voltagem
- 4 Canais e transportadores
- 5 Transmissão sináptica
- 6 Neurotransmissores e seus receptores
- 7 Sinalização molecular dentro dos neurônios
- 8 Plasticidade sináptica

O encéfalo é notável por sua capacidade de adquirir, coordenar e distribuir informação sobre o corpo e seu ambiente. Essa informação deve ser processada em milissegundos, e ainda assim pode ser armazenada na forma de memórias que perduram por anos. Para realizar essa tarefa, os neurônios nos sistemas nervosos central e periférico possuem sofisticados meios de gerar sinais elétricos e químicos. Esta unidade descreve esses sinais e a maneira como são produzidos. Também explica como certo tipo de sinal elétrico, o potencial de ação, permite que a informação viaje ao longo da extensão de uma célula nervosa e como outros tipos de sinais – tanto elétricos quanto químicos – são produzidos nas conexões sinápticas entre as células nervosas. As sinapses permitem a transferência de informações, interconectando neurônios e, assim, constituindo a circuitaria da qual depende todo o processamento neural. Por fim, esta unidade descreve os intrincados eventos de sinalização bioquímica que ocorrem dentro dos neurônios. A compreensão dessas formas fundamentais de sinalização neuronal fornece a base para a apreciação das funções de maior importância, consideradas no restante deste livro.

Os mecanismos celulares e moleculares que conferem aos neurônios suas capacidades únicas de sinalização também são alvos de processos patológicos que podem comprometer as funções do sistema nervoso. Desse modo, o conhecimento básico acerca da biologia celular e molecular dos neurônios é essencial para a compreensão da enorme variedade de doenças encefálicas e para o desenvolvimento de novas abordagens para diagnosticar e tratar esses problemas tão comuns.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 2

Sinais Elétricos das Células Nervosas

Visão geral

As células nervosas geram uma multiplicidade de sinais elétricos que transmitem informação. Apesar de os neurônios não serem intrinsecamente bons condutores de eletricidade, eles desenvolveram mecanismos complexos para a geração de sinais elétricos a partir do fluxo de íons através de suas membranas plasmáticas. Normalmente, os neurônios geram um potencial negativo, denominado potencial de repouso da membrana, que pode ser medido registrando-se a diferença de voltagem entre o interior e o exterior de células nervosas. O potencial de ação anula o potencial de repouso negativo e torna o potencial transmembrana transitoriamente positivo. Os potenciais de ação são propagados ao longo da extensão dos axônios e são os sinais fundamentais que carregam a informação de um lugar a outro no sistema nervoso. Há ainda outros tipos de sinais elétricos que são produzidos pela ativação de contatos sinápticos entre os neurônios ou pela ação de formas externas de energia sobre neurônios sensoriais. Todos esses sinais elétricos originam-se a partir dos fluxos iônicos resultantes da permeabilidade seletiva das membranas das células nervosas a diferentes íons e da distribuição não uniforme desses íons através da membrana celular.

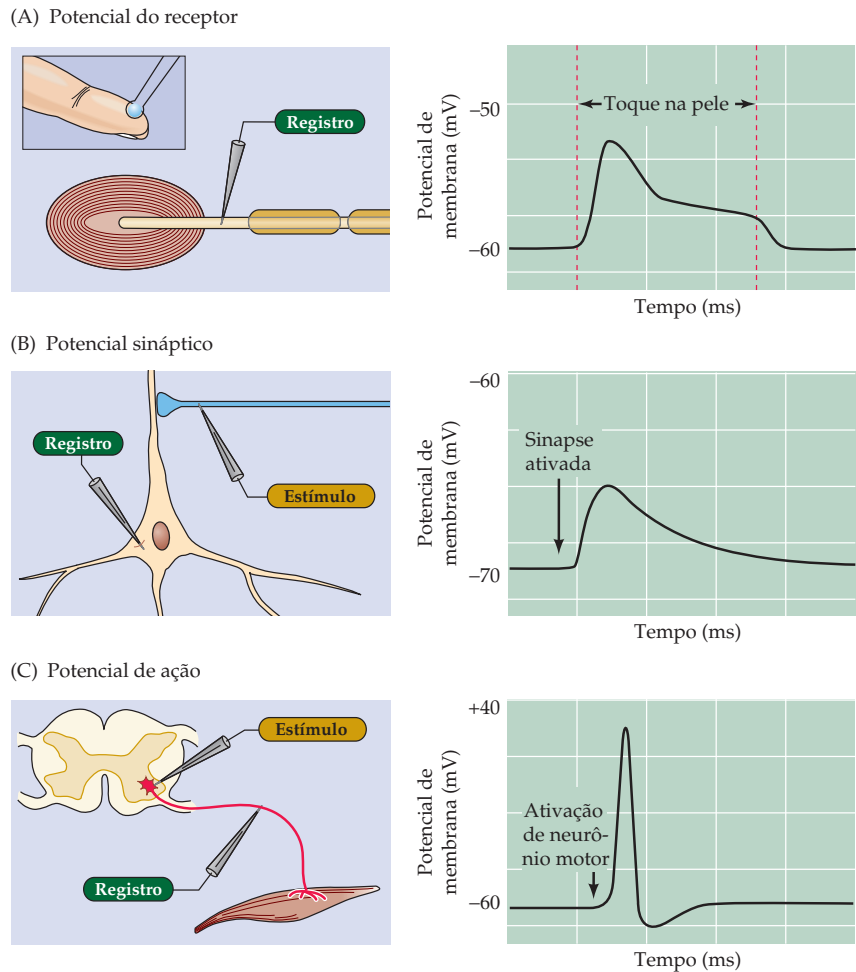
Potenciais elétricos através das membranas neuronais

Os neurônios utilizam diferentes tipos de sinais elétricos para codificar e transferir informação. A melhor maneira de se observar esses sinais é usar um microeletrodo intracelular para registrar diretamente o potencial elétrico através da membrana plasmática neuronal. Um microeletrodo típico consiste em um tubo de vidro de ponta muito fina (com uma abertura de diâmetro menor do que $1\ \mu\text{m}$) preenchido com um bom condutor elétrico, como, por exemplo, uma solução salina concentrada. Esse centro condutor poderá então ser conectado a um voltímetro, como um osciloscópio, para registrar a voltagem transmembrana da célula nervosa.

O primeiro tipo de fenômeno elétrico pode ser observado tão logo um microeletrodo seja inserido através da membrana de um neurônio. Ao entrar na célula, o microeletrodo registra um potencial negativo, indicando que a célula é capaz de gerar uma voltagem constante através de sua membrana quando em repouso. Essa voltagem, denominada **potencial de repouso da membrana**, depende do tipo de neurônio examinado, mas é sempre uma fração de 1 volt (em geral, -40 a $-90\ \text{mV}$).

Os sinais elétricos produzidos pelos neurônios são causados por respostas a estímulos, os quais então mudam o potencial de repouso da membrana. **Potenciais do receptor** são devidos à ativação de neurônios sensoriais por estímulos externos, como luz, som ou calor. Por exemplo, toques na pele ativam corpúsculos de Pacini, neurônios receptores que percebem perturbações mecânicas da pele. Esses neurônios respondem ao toque com um potencial do receptor que muda o potencial de repouso por uma fração de segundo (Figura 2.1A). Essas alterações transitórias no potencial de membrana desses neurônios receptores são o primeiro passo para a geração da sensação de vibrações (ou “cócegas”) da pele no sistema somatossensorial (veja Capítulo 9). Tipos semelhantes de potenciais do receptor

Figura 2.1 Tipos de sinais elétricos em um neurônio. Em todos os casos, microeletrodos são usados para medir alterações no potencial de repouso da membrana durante os sinais indicados. (A) Um breve toque causa um potencial do receptor em um corpúsculo de Pacini na pele. (B) Ativação de um contato sináptico sobre um neurônio piramidal do hipocampo determina um potencial sináptico. (C) Estimulação de um reflexo espinal produz um potencial de ação em um neurônio motor espinal.



são observados em todos os outros neurônios sensoriais durante a transdução de sinais sensoriais, como descrito na Parte II.

Outro tipo de sinal elétrico está associado à comunicação entre os neurônios nos contatos sinápticos. A ativação dessas sinapses gera **potenciais sinápticos**, os quais permitem a transmissão da informação de um neurônio para outro. Um exemplo desses sinais é mostrado na Figura 2.1B. Nesse caso, a ativação de um terminal sináptico que inerva um neurônio piramidal do hipocampo causa uma mudança muito breve no potencial de repouso da membrana no neurônio piramidal. Potenciais sinápticos são um meio de trocar informações em circuitos neurais complexos, tanto no sistema nervoso central quanto no periférico (veja Capítulo 5).

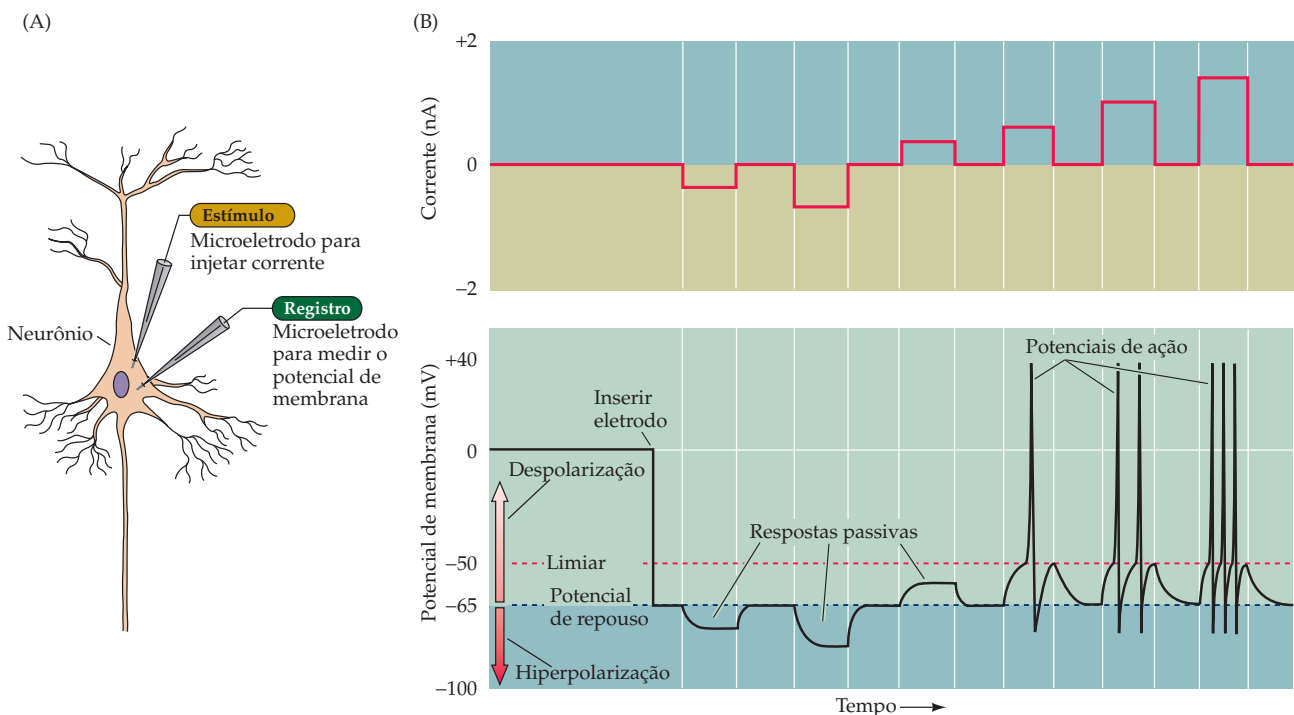
O uso de sinais elétricos – como a condução elétrica por cabos de energia ou comunicação – apresenta uma série de problemas na engenharia elétrica. Um problema fundamental para os neurônios é que seus axônios, os quais podem ser bastante longos (um neurônio motor da medula pode estender-se por 1 m ou mais), não são bons condutores elétricos. Embora neurônios e cabos de cobre sejam capazes de conduzir eletricidade de forma passiva, as propriedades elétricas de neurônios são relativamente pobres quando comparadas ao mais ordinário dos cabos. Para compensar essa deficiência, os neurônios desenvolveram um “sistema de propagação autossustentada” que lhes permite conduzir sinais elétricos por grandes distâncias apesar de suas características elétricas intrinsecamente pobres. Os sinais elétricos produzidos por esse sistema autossustentado são chamados de **potenciais de ação** (também denominados potenciais em pico,

em ponta ou em “espiga”, ou ainda de “impulsos” nervosos). Um exemplo de potencial de ação registrado em um axônio de um neurônio motor espinal é mostrado na Figura 2.1C.

Uma maneira de se provocar um potencial de ação é passar uma corrente elétrica pela membrana de um neurônio. Em circunstâncias normais, essa corrente seria gerada por potenciais do receptor ou por potenciais sinápticos. No laboratório, no entanto, uma corrente elétrica adequada para iniciar um potencial de ação pode ser produzida com facilidade ao se inserir um segundo microeletrodo no mesmo neurônio e então conectar o eletrodo a uma bateria (Figura 2.2A). Se a corrente injetada dessa maneira tornar o potencial de membrana mais negativo (**hiperpolarização**), quase nada acontece. O potencial de membrana apenas muda na proporção da magnitude da corrente injetada (Figura 2.2B, painel superior). Essas respostas de hiperpolarização não precisam de qualquer propriedade especial dos neurônios, sendo por isso chamadas de respostas elétricas passivas. Ocorre um fenômeno muito mais interessante quando uma corrente de polaridade oposta é injetada, a fim de tornar o potencial de membrana da célula nervosa mais positivo do que o potencial de repouso (**despolarização**). Nesse caso, em um certo nível de potencial de membrana, denominado **potencial limiar**, aparece um potencial de ação (veja Figura 2.2B, à direita).

O potencial de ação, que é uma resposta ativa gerada pelo neurônio, é mostrado em osciloscópio como uma breve (cerca de 1 ms) mudança de negativo para positivo no potencial transmembrana. É importante ressaltar que a amplitude do potencial de ação independe da magnitude da corrente usada para provocá-lo; quer dizer, correntes maiores não provocam potenciais de ação maiores. Portanto, diz-se que potenciais de ação de um dado neurônio são *tudo-ou-nada*, porque ou eles se manifestam de forma completa, ou não ocorrem. Se a amplitude ou a duração da corrente estimulatória for suficientemente aumentada, vários potenciais de ação ocorrem, como pode ser visto nas respostas às três correntes de intensidades diferentes mostradas no lado direito da Figura 2.2B. Assim, a intensidade de um estímulo é codificada na frequência dos potenciais de ação, e não nas suas amplitudes. Esse arranjo difere bastante dos potenciais de receptor, cujas amplitudes

Figura 2.2 Registro de sinais elétricos passivos e ativos em um neurônio. (A) Dois microeletrodos são inseridos em um neurônio; um deles mede o potencial de membrana, enquanto o outro injeta corrente. (B) A inserção no neurônio do microeletrodo que mede a voltagem revela um potencial negativo, o potencial de repouso da membrana. A injeção de corrente pelo microeletrodo que injeta corrente altera o potencial de membrana neuronal. Pulsos de corrente hiperpolarizantes produzem apenas alterações passivas no potencial de membrana. Enquanto pequenas correntes despolarizantes provocam igualmente apenas respostas passivas, despolarizações que façam o potencial de membrana alcançar ou exceder um limiar provocam também potenciais de ação. Potenciais de ação são respostas ativas no sentido de serem geradas por alterações na permeabilidade da membrana neuronal.



são graduadas em proporção à magnitude do estímulo sensorial, ou dos potenciais sinápticos, cujas amplitudes variam de acordo com o número de sinapses ativadas e do grau anterior de atividade sináptica.

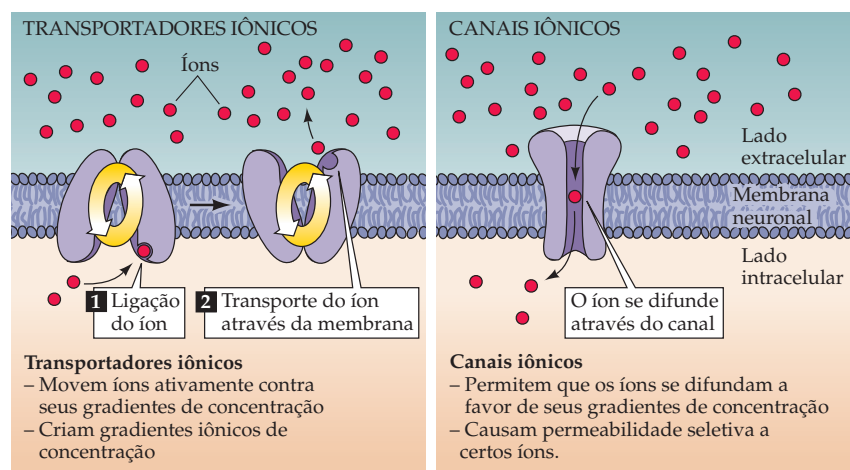
Uma vez que os sinais elétricos representam a base da transferência de informação no sistema nervoso, é essencial compreender como surgem esses sinais. De forma notável, todos os sinais elétricos antes descritos são produzidos por mecanismos semelhantes que se devem ao fluxo de íons através das membranas neuronais. Este capítulo aborda como as células nervosas utilizam íons para gerar potenciais elétricos. O Capítulo 3 explora, de forma mais específica, como os potenciais de ação são produzidos e como esses sinais resolvem o problema da condução elétrica de longa distância dentro das células nervosas. O Capítulo 4 examina as propriedades das moléculas de membrana – canais e transportadores – responsáveis pela sinalização elétrica. Por fim, os Capítulos 5 a 8 estudam como os sinais elétricos são transmitidos de um neurônio a outro nas sinapses.

Como movimentos iônicos produzem sinais elétricos

Potenciais elétricos são gerados através das membranas neuronais – e, na verdade, de todas as células –, porque **(1) existem diferenças nas concentrações de íons específicos através das membranas das células nervosas, e (2) as membranas são seletivamente permeáveis a alguns desses íons.** Esses dois fatos, por sua vez, dependem de dois diferentes tipos de proteínas presentes na membrana celular (Figura 2.3). Os gradientes de concentração iônicos são estabelecidos por proteínas conhecidas como **transportadores ativos**, os quais, como o nome indica, movem íons ativamente para dentro ou para fora da célula contra seus gradientes de concentração. A permeabilidade seletiva das membranas é, em grande parte, devida a **canais iônicos**, proteínas que permitem que apenas certos íons cruzem a membrana na direção de seus gradientes de concentração. Assim, canal e transportador trabalham basicamente um contra o outro, gerando, por consequência, todos os sinais elétricos produzidos pelos neurônios, incluindo o potencial de repouso da membrana, os potenciais de ação, os potenciais sinápticos e os potenciais do receptor. A estrutura e a função desses canais e transportadores são descritos no Capítulo 4.

Para apreciarmos a função dos gradientes iônicos e a permeabilidade seletiva na geração de um potencial de membrana, avaliamos um sistema simples no qual uma membrana artificial separa dois compartimentos contendo soluções iônicas. Em um sistema como esse, é possível determinar a composição das duas

Figura 2.3 Transportadores e canais iônicos são responsáveis pelos movimentos iônicos através das membranas neuronais. Os transportadores criam diferenças nas concentrações iônicas por transportarem íons ativamente contra seus gradientes químicos. Os canais beneficiam-se desses gradientes de concentração, permitindo que íons específicos movam-se, por difusão, a favor de seus gradientes químicos e gerem, dessa forma, sinais elétricos.



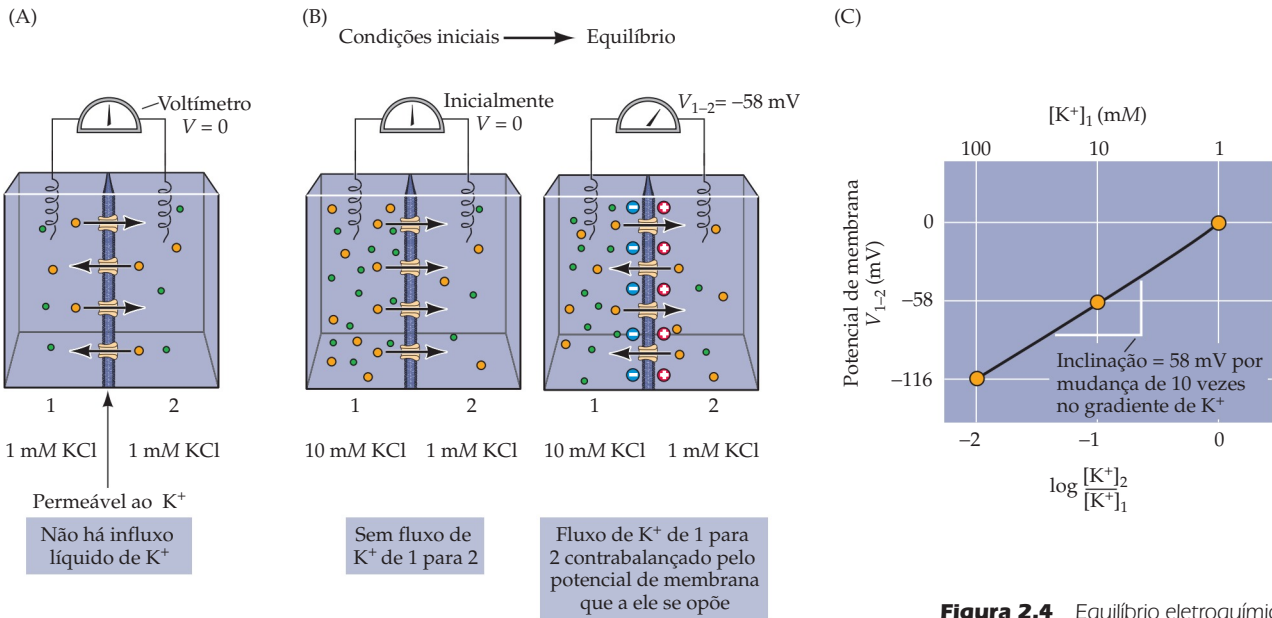


Figura 2.4 Equilíbrio eletroquímico. (A) Uma membrana permeável apenas ao K^+ (esferas amarelas) separa os compartimentos 1 e 2, que contêm as concentrações de KCl indicadas (Cl^- é mostrado em esferas verdes). (B) Um aumento na concentração de KCl no compartimento 1 para 10 mM causa inicialmente um pequeno movimento de K^+ para o compartimento 2 (condições iniciais) até que a força eletromotiva que atua sobre o K^+ contrabalance o gradiente de concentração e o movimento líquido de K^+ torne-se zero (no equilíbrio). (C) Relação entre o gradiente de concentração transmembrana ($[K^+]_2/[K^+]_1$) e o potencial de membrana. Conforme previsto na equação de Nernst, essa relação é linear quando desenhada sobre coordenadas semilogarítmicas, com uma inclinação de 58 mV a cada diferença de 10 vezes no gradiente de concentração.

soluções e, desse modo, controlar os gradientes de íons através da membrana. Tomemos, por exemplo, o caso de uma membrana que é permeável apenas a íons de potássio (K^+). Se a concentração de K^+ nos dois lados da membrana for igual, então não haverá potencial elétrico através dela (Figura 2.4A). Entretanto, se a concentração de potássio não for a mesma nos dois lados, então será gerado um potencial elétrico. Por exemplo, se a concentração de K^+ em um dos lados da membrana (compartimento 1) for 10 vezes maior do que a concentração de K^+ no outro lado (compartimento 2), o potencial elétrico do compartimento 1 será negativo em relação ao compartimento 2 (Figura 2.4B). Essa diferença no potencial elétrico é gerada porque íons de potássio fluem a favor do seu gradiente de concentração e carregam consigo sua carga elétrica (uma carga positiva por íon). Situação análoga existe nos neurônios, uma vez que as membranas neuronais possuem bombas que acumulam K^+ no citoplasma da célula e que canais permeáveis ao potássio na membrana plasmática permitem um fluxo transmembrana de K^+ . Um efluxo contínuo de K^+ em repouso é, portanto, responsável pelo potencial de repouso da membrana.

No caso hipotético antes descrito, o equilíbrio será rapidamente alcançado. À medida que o K^+ move-se do compartimento 1 ao compartimento 2 (concentrações iniciais à esquerda na Figura 2.4B), um potencial que tende a impedir o fluxo adicional de K^+ é gerado. Esse impedimento é consequência do fato de que o gradiente de potencial através da membrana tende a repelir os íons de potássio positivos que, de outra maneira, se moveriam através da membrana. Assim, à medida que o compartimento 2 torna-se positivo em relação ao compartimento 1, a carga positiva crescente torna o compartimento 2 menos atraente ao K^+ carregado positivamente. O movimento líquido (ou fluxo) de K^+ cessará no instante (no equilíbrio à direita na Figura 2.4B) em que a alteração no potencial através da membrana (a carga positiva relativa do compartimento 2) contrabalançar exatamente o gradiente de concentração (o excesso de 10 vezes de K^+ no compartimento 1). Nesse **equilíbrio eletroquímico**, existe um balanço exato entre duas forças opostas: (1) o gradiente de concentração que causa o movimento do K^+ do compartimento 1 ao compartimento 2, levando consigo carga positiva, e (2) um gradiente elétrico oposto que gradativamente tende a parar o movimento de K^+

através da membrana (veja Figura 2.4B). O número de íons que precisam fluir para gerar o potencial elétrico é muito pequeno (cerca de 10^{12} mols de K^+ , ou 10^{12} íons de potássio, por cm^2 de membrana). Esse último fato é significativo de duas maneiras. Primeiro, significa que as concentrações de íons permeantes em cada lado da membrana permanecem praticamente constantes, mesmo depois de o fluxo iônico ter gerado o potencial. Em segundo lugar, os pequenos fluxos iônicos necessários para estabelecer o potencial de membrana quase não perturbam a eletroneutralidade química, porque cada íon possui um contraíon de carga oposta (p. ex., íons de cloreto mostrados na Figura 2.4) para manter a eletroneutralidade das soluções em cada lado da membrana. A concentração de K^+ permanece igual à concentração de íons cloreto (Cl^-) nas soluções dos compartimentos 1 e 2, o que significa que a separação de carga responsável pela diferença de potencial é restrita à vizinhança imediata da membrana.

As forças que criam potenciais de membrana

O potencial de membrana gerado através da membrana em equilíbrio eletroquímico, o **potencial de equilíbrio**, pode ser previsto por uma fórmula simples denominada **equação de Nernst**. Essa relação é geralmente expressa como

$$E_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_2}{[X]_1}$$

em que E_x é o potencial de equilíbrio para qualquer íon X , R é a constante dos gases, T é a temperatura absoluta (em graus na escala Kelvin), z é a valência (carga elétrica) do íon permeante, e F é a constante de Faraday (a quantidade de carga elétrica contida em um mol de um íon univalente). Os colchetes indicam as concentrações do íon X em cada lado da membrana, e o símbolo \ln indica o logaritmo natural da razão entre as concentrações nos dois lados. Uma vez que é mais fácil fazer o cálculo usando logaritmos na base 10 e realizar experimentos à temperatura ambiente, essa relação é normalmente simplificada para

$$E_x = \frac{58}{z} \log \frac{[X]_2}{[X]_1}$$

em que \log indica o logaritmo na base 10 da razão entre as concentrações nos dois lados. Assim, para o exemplo na Figura 2.4B, o potencial através da membrana no equilíbrio eletroquímico é

$$E_K = \frac{58}{z} \log \frac{[K]_2}{[K]_1} = 58 \log \frac{1}{10} = -58 \text{ mV}$$

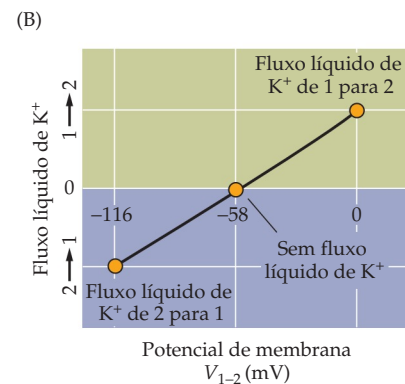
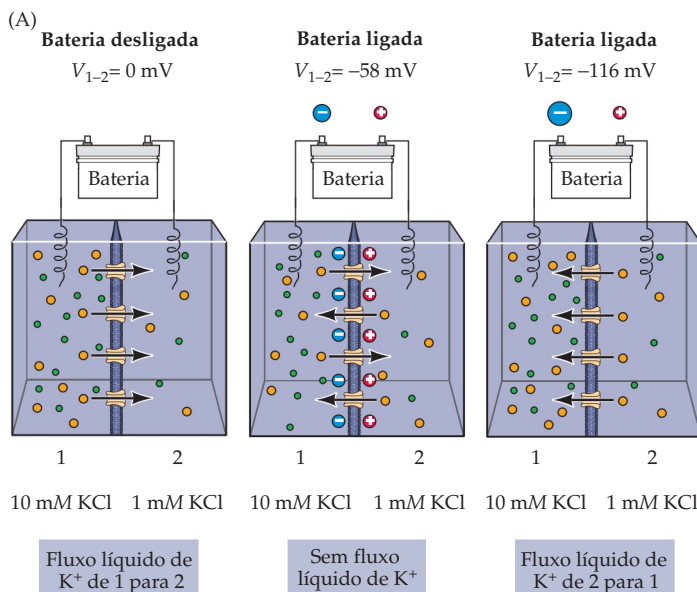
Por convenção, o potencial de equilíbrio é definido pela diferença de potencial entre o compartimento de referência (lado 2 na Figura 2.4) e o outro lado. Essa abordagem é também aplicada a sistemas biológicos. Nesse caso, o exterior da célula é o ponto de referência convencional (definido como potencial zero). Desse modo, quando a concentração de K^+ é maior no interior do que no exterior, um potencial negativo no interior é medido através da membrana neuronal permeável ao K^+ .

Em um sistema hipotético simples com apenas uma espécie de íon permeante, a equação de Nernst permite que o potencial elétrico através da membrana em equilíbrio seja previsto com exatidão. Por exemplo, se a concentração de K^+ no lado 1 é elevada a 100 mM, o potencial de membrana será -116 mV. Se em um gráfico o potencial de membrana é colocado contra o logaritmo do gradiente da concentração de potássio ($[K]_2/[K]_1$), a equação de Nernst prevê uma relação linear com uma inclinação de 58 mV (na verdade $58/z$) para cada alteração de 10 vezes no gradiente de K^+ (Figura 2.4C). (A inclinação é de 61 mV na temperatura corporal de mamíferos.)

Para reforçar e estender o conceito de equilíbrio eletroquímico, considere alguns experimentos adicionais sobre a influência de espécies iônicas e a permeabilidade iônica que poderiam ser realizados no sistema-modelo simples da Figura 2.4. O que aconteceria ao potencial elétrico através da membrana (o potencial do lado 1 em relação ao lado 2) se o K^+ no lado 2 fosse substituído por 10 mM de íons de sódio (Na^+) e o potássio no compartimento 1 fosse substituído por 1 mM de Na^+ ? Nenhum potencial seria gerado, porque nenhum Na^+ fluiria pela membrana (que foi definida como sendo permeável somente ao K^+). No entanto, se sob essas condições iônicas (10 vezes mais Na^+ no compartimento 2) a membrana permeável ao K^+ fosse magicamente substituída por uma membrana permeável apenas ao Na^+ , um potencial de +58 mV seria registrado no equilíbrio. Se 10 mM de íons de cálcio (Ca^{2+}) estivessem presentes no compartimento 2 e 1 mM de Ca^{2+} no compartimento 1 e uma membrana seletivamente permeável ao Ca^{2+} separasse os dois lados, o que aconteceria com o potencial de membrana? Um potencial de +29 mV seria gerado, porque a valência do cálcio é +2. Por fim, o que aconteceria ao potencial de membrana se 10 mM de Cl^- estivessem presentes no compartimento 1 e 1 mM de Cl^- estivesse presente no compartimento 2, com os dois lados separados por uma membrana permeável ao Cl^- ? Uma vez que a valência desse ânion é -1, o potencial novamente seria +58 mV.

O balanço de forças químicas e elétricas no equilíbrio significa que o potencial elétrico pode determinar fluxos iônicos através da membrana, da mesma maneira que o gradiente iônico pode determinar o potencial de membrana. Para examinar a influência do potencial de membrana no fluxo iônico, imagine que uma bateria esteja conectada aos dois lados da membrana para controlar o potencial elétrico através dela sem alterar a distribuição de íons nos dois lados (Figura 2.5). Enquanto a bateria estiver desligada, a situação permanecerá como na Figura 2.4, com um fluxo de K^+ do compartimento 1 ao compartimento 2 gerando um potencial de membrana negativo (Figura 2.5A, à esquerda). No entanto, se a bateria for usada para tornar o compartimento 1 inicialmente mais negativo em relação ao compartimento 2, o fluxo de K^+ será menor, porque o potencial negativo tenderá a manter o K^+ no compartimento 1. Quão negativo o lado 1 precisará ser para que não ocorra fluxo líquido de K^+ ? A resposta é -58 mV, a voltagem necessária para contrabalançar a diferença de 10 vezes nas concentrações de K^+ nos dois lados da membrana (Figura 2.5A, centro). Se o compartimento 1 for inicialmente mais negativo do que -58 mV, então o K^+ fluirá do compartimento 2 para o compar-

Figura 2.5 O potencial de membrana influencia os fluxos iônicos. (A) A conexão de uma bateria aos dois lados de uma membrana permeável ao K^+ permite o controle direto do potencial de membrana. Quando a bateria está desligada (*esquerda*), íons K^+ (em amarelo) simplesmente fluem de acordo com seu gradiente de concentração. Ajustar o potencial de membrana inicial (V_{1-2}) no potencial de equilíbrio do K^+ (*centro*) não causa um fluxo líquido desse íon, ao passo que tornar o potencial de membrana mais negativo do que o potencial de equilíbrio do K^+ (*direita*) faz com que o K^+ flua contra o seu gradiente de concentração. (B) Relação entre o potencial de membrana e o sentido do fluxo de K^+ .



timento 1, porque os íons positivos serão atraídos pelo potencial mais negativo do compartimento 1 (Figura 2.5A, à direita). Esse exemplo mostra que tanto o sentido quanto a magnitude do fluxo iônico dependem do potencial de membrana. Portanto, em algumas circunstâncias, o potencial elétrico pode sobrepor-se ao gradiente de concentração iônico.

A capacidade de alterar o fluxo iônico experimentalmente pela alteração do potencial imposto à membrana (Figura 2.5B) ou do gradiente transmembrana de concentração de um íon (veja Figura 2.4C) fornece ferramentas convenientes para se estudar os fluxos de íons através das membranas plasmáticas dos neurônios, como ficará evidente em muitos dos experimentos descritos nos próximos capítulos.

Equilíbrio eletroquímico em um ambiente com mais de um íon permeante

Analisemos agora uma situação mais complexa, em que Na⁺ e K⁺ estão desigualmente distribuídos através da membrana, como na Figura 2.6A. O que aconteceria se 10 mM de K⁺ e 1 mM de Na⁺ estivessem presentes no compartimento 1, e 1 mM de K⁺ e 10 mM de Na⁺ estivessem presentes no compartimento 2? Se a membrana fosse permeável apenas ao K⁺, o potencial de membrana seria -58 mV; se a membrana fosse permeável apenas ao Na⁺, o potencial de membrana seria +58 mV. Contudo, qual seria o potencial se a membrana fosse permeável tanto ao K⁺ como ao Na⁺? Nesse caso, o potencial dependeria da permeabilidade relativa da membrana ao K⁺ e ao Na⁺. Se ela for mais permeável ao K⁺, o potencial se aproximará de -58 mV, enquanto que se ela for mais permeável ao Na⁺, o potencial estará mais próximo de +58 mV. Uma vez que não existe uma variável de permeabilidade na equação de Nernst, pois ela considera apenas o caso simples de uma única espécie iônica permeante, é necessária uma equação mais complexa que leve em consideração os gradientes de concentração dos íons permeantes e a permeabilidade relativa da membrana a cada espécie permeante.

Uma equação para isso foi desenvolvida por David Goldman em 1943. No caso mais relevante para neurônios, nos quais K⁺, Na⁺ e Cl⁻ são os principais íons permeantes, a equação de Goldman é escrita assim

$$V = 58 \log \frac{P_K [K]_2 + P_{Na} [Na]_2 + P_{Cl} [Cl]_1}{P_K [K]_1 + P_{Na} [Na]_1 + P_{Cl} [Cl]_2}$$

em que V é a voltagem através da membrana (novamente, compartimento 1 em relação ao compartimento 2, de referência), e P indica a permeabilidade da membrana a cada íon específico. A equação de Goldman é, portanto, uma versão estendida da equação de Nernst que considera as permeabilidades relativas de

Figura 2.6 Os potenciais de repouso e de ação envolvem permeabilidades da membrana a diferentes íons. (A) Situação hipotética em que uma membrana variavelmente permeável ao Na⁺ (vermelho) e ao K⁺ (amarelo) separa dois compartimentos que contêm os dois íons. Por uma questão de simplicidade, íons Cl⁻ não são mostrados. (B) Representação esquemática das permeabilidades iônicas da membrana associadas aos potenciais de repouso e de ação. Em repouso, as membranas neuronais são mais permeáveis ao K⁺ (amarelo) do que ao Na⁺ (vermelho); em função disso, o potencial de repouso da membrana é negativo e aproxima-se do potencial de equilíbrio para o K⁺, E_K. Durante um potencial de ação, a membrana torna-se muito permeável ao Na⁺ (vermelho); assim, o potencial de membrana torna-se positivo e aproxima-se do potencial de equilíbrio para o Na⁺, E_{Na}. No entanto, o aumento na permeabilidade ao Na⁺ é transitório, de modo que a membrana torna-se, mais uma vez, permeável principalmente ao K⁺ (amarelo), fazendo o potencial retornar ao valor negativo de repouso.

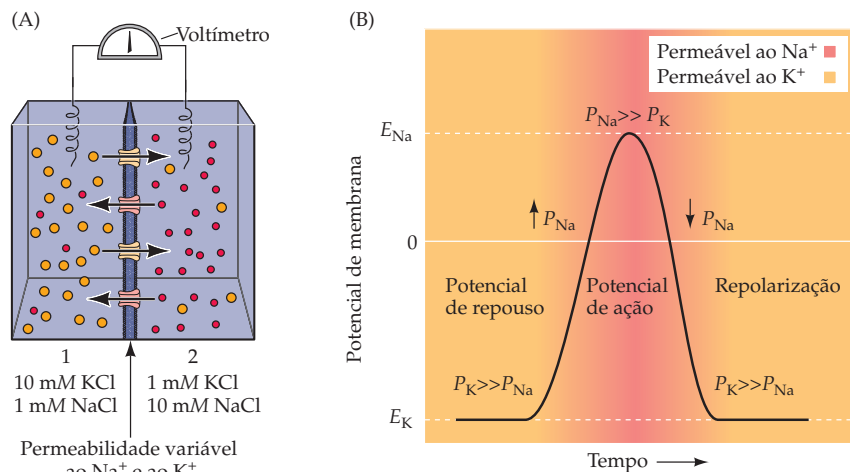


TABELA 2.1 Concentrações iônicas extracelulares e intracelulares

Íon	Concentração (mM)	
	Intracelular	Extracelular
Neurônio de lula		
Potássio (K ⁺)	400	20
Sódio (Na ⁺)	50	440
Cloreto (Cl ⁻)	40-150	560
Cálcio (Ca ²⁺)	0,0001	10
Neurônio de mamíferos		
Potássio (K ⁺)	140	5
Sódio (Na ⁺)	5-15	145
Cloreto (Cl ⁻)	4-30	110
Cálcio (Ca ²⁺)	0,0001	1-2

cada um dos íons envolvidos. A relação entre as duas equações torna-se óbvia na situação em que a membrana é permeável apenas a um íon, digamos K⁺; nesse caso, a expressão da equação de Goldman iguala-se à menos complicada equação de Nernst. Nesse contexto, é importante notar que o fator de valência (*z*) na equação de Nernst foi eliminado; é por isso que as concentrações dos íons cloreto carregados negativamente (Cl⁻) foram invertidas em relação às concentrações dos íons carregados positivamente (K⁺ e Na⁺) [lembre-se de que $-\log(A/B) = \log(B/A)$].

Se a membrana na Figura 2.6A for permeável apenas ao K⁺ e ao Na⁺, os termos relativos a Cl⁻ serão eliminados, porque a P_{Cl} é 0. Nesse caso, a solução da equação de Goldman fornece um potencial de -58 mV quando apenas o K⁺ é permeante, +58 mV quando apenas o Na⁺ é permeante e algum valor intermediário quando os dois íons são permeantes. Por exemplo, se o K⁺ e o Na⁺ fossem igualmente permeantes, então o potencial seria 0 mV.

Com respeito à sinalização neural, é particularmente pertinente perguntar o que aconteceria se a membrana iniciasse permeável ao K⁺ e, então, se tornasse, por algum tempo, mais permeável ao Na⁺. Nessa circunstância, o potencial de membrana iniciaria em um nível negativo, tornar-se-ia positivo enquanto a permeabilidade ao Na⁺ permanecesse alta e, depois, cairia a níveis negativos à medida que a permeabilidade ao Na⁺ diminuísse de novo. Na verdade, esse último caso descreve essencialmente o que ocorre em um neurônio durante a geração de um potencial de ação. No estado de repouso, a P_K da membrana plasmática neuronal é muito mais alta do que a P_{Na} . Uma vez que, em consequência da ação de transportadores de íons, existe sempre mais K⁺ no interior da célula do que no exterior (Tabela 2.1), o potencial de repouso é negativo (Figura 2.6B). À medida que o potencial de membrana é despolarizado (p. ex., pela ação sináptica), a P_{Na} aumenta. O aumento transitório na permeabilidade do Na⁺ leva o potencial de membrana a se tornar ainda mais positivo (região vermelha na Figura 2.6B), porque o Na⁺ invade a célula (lembre-se de que há muito mais Na⁺ fora do que dentro de um neurônio, também em virtude da ação de bombas iônicas). Por causa dessa retroalimentação positiva, ocorre o potencial de ação. Contudo, o aumento na permeabilidade ao Na⁺ durante o potencial de ação é transitório, pois assim que a permeabilidade ao K⁺ é restaurada, o potencial de membrana retorna rapidamente ao seu patamar de repouso.

Depois da apreciação desses princípios eletroquímicos simples, será muito mais fácil compreender a descrição detalhada a seguir, mostrando como os neurônios geram potenciais de repouso e de ação.

As bases iônicas do potencial de membrana de repouso

A ação dos transportadores iônicos cria gradientes transmembrana substanciais para a maioria dos íons. A Tabela 2.1 resume as concentrações iônicas medidas

diretamente em uma célula nervosa excepcionalmente grande encontrada no sistema nervoso da lula (Quadro 2A). Essas medições são o fundamento para se afirmar que existe muito mais K^+ dentro do que fora e muito mais Na^+ fora do que dentro do neurônio. Gradientes de concentração similares ocorrem nos neurônios da maioria dos animais, incluindo humanos. No entanto, pelo fato de a força iônica do sangue de mamíferos ser menor do que a do sangue de animais marinhos, como a lula, em mamíferos as concentrações de cada íon são muito menores. Esses gradientes de concentração dependentes de transportadores são, indiretamente, a origem do potencial de repouso da membrana neuronal e do potencial de ação.

Quando os gradientes de concentração iônicos através das várias membranas neuronais são conhecidos, pode-se usar a equação de Nernst para calcular o potencial de equilíbrio para o K^+ e para outros íons importantes. Como o potencial de repouso da membrana do neurônio de lula é próximo de -65 mV, o K^+ é o íon que está mais próximo de estar em equilíbrio eletroquímico quando a célula está em repouso. Isso significa que a membrana em repouso é mais permeável ao K^+ do que aos outros íons listados na Tabela 2.1 e que essa permeabilidade é a origem dos potenciais de repouso.

É possível testar essa hipótese, como Alan Hodgkin e Bernard Katz fizeram em 1949, questionando o que acontece ao potencial de repouso da membrana se a concentração extracelular de K^+ é alterada. Se a membrana em repouso for permeável apenas ao K^+ , então a equação de Goldman (ou mesmo a simples equação de Nernst) prevê que o potencial de membrana variará na proporção do logaritmo do gradiente da concentração de K^+ através da membrana. Presumindo que a concentração interna de K^+ permaneça inalterada durante o experimento, um gráfico do potencial de membrana *versus* o logaritmo da concentração externa de K^+ forneceria uma reta com inclinação de 58 mV a cada alteração de 10 vezes na concentração externa de K^+ na temperatura ambiente (veja Figura 2.4C).

Quando Hodgkin e Katz realizaram esse experimento em um neurônio de lula vivo, eles observaram que o potencial de repouso da membrana realmente mudou quando a concentração externa de K^+ foi modificada, tornando-se menos negativo à medida que a concentração externa de K^+ foi aumentando (Figura 2.7A). Quando a concentração externa de K^+ igualou-se à concentração de K^+ dentro do neurônio, deixando assim o potencial de equilíbrio do K^+ em 0 mV, o potencial de

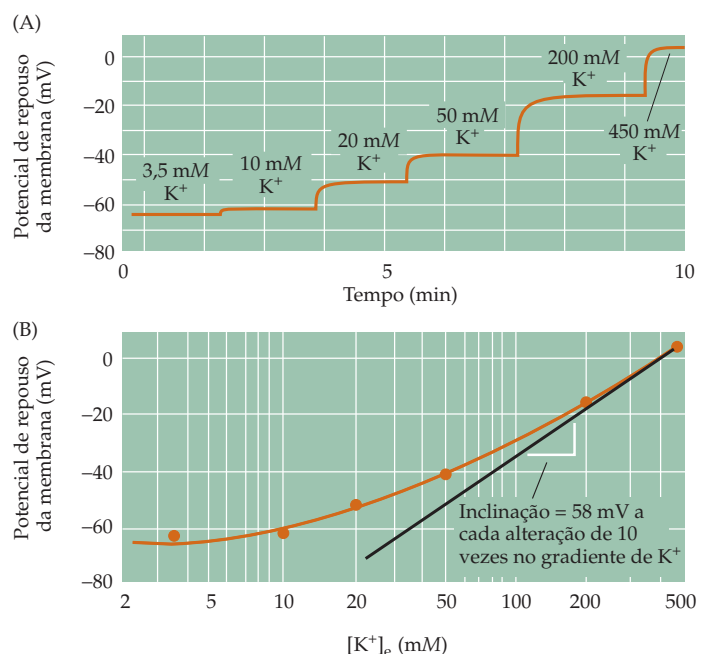


Figura 2.7 Evidência experimental de que o potencial de repouso da membrana de um axônio gigante de lula é determinado pelo gradiente da concentração de K^+ através da membrana. (A) Um aumento na concentração externa de K^+ deixa o potencial de repouso da membrana mais positivo. (B) A relação entre o potencial de repouso da membrana e a concentração externa de K^+ , em gráfico de escala semilogarítmica. A linha reta representa uma inclinação de 58 mV a cada alteração de 10 vezes na concentração, de acordo com a equação de Nernst. (Segundo Hodgkin e Katz, 1949.)

QUADRO 2A As extraordinárias células nervosas gigantes das lulas

Muitas das noções iniciais sobre como os gradientes de concentração e as mudanças na permeabilidade da membrana produzem sinais elétricos vieram dos experimentos realizados nas excepcionalmente grandes células nervosas das lulas. Os axônios dessas células nervosas podem atingir 1 mm de diâmetro – 100 a 1.000 vezes maiores do que os axônios de mamíferos. Os axônios de lula são grandes o suficiente para permitirem experimentos que seriam impossíveis na maioria das outras células nervosas. Por exemplo, não é difícil inserir eletrodos simples dentro desses axônios gigantes e fazer medições elétricas confiáveis. A relativa facilidade dessa abordagem produziu os primeiros registros intracelulares de potenciais de ação em neurônios e, como será discutido no próximo capítulo, os primeiros registros experimentais de correntes iônicas que produzem potenciais de ação. É prático também remover o citoplasma dos axônios gigantes e medir sua composição iônica

(veja Tabela 2.1). Além disso, alguns neurônios gigantes formam contatos sinápticos com outros neurônios gigantes, produzindo sinapses enormes, que foram extremamente valiosas para a compreensão dos mecanismos fundamentais da transmissão sináptica (veja Capítulo 5).

É evidente que neurônios gigantes evoluíram nas lulas porque eles favoreciam sua sobrevivência. Esses neurônios participam de um circuito neural simples que ativa a contração do músculo do manto, produzindo um efeito de propulsão a jato que permite à lula fugir de predadores com rapidez. Conforme discutido no Capítulo 3, diâmetros axonais maiores permitem uma condução mais rápida dos potenciais de ação. Assim, as lulas provavelmente possuem esses neurônios enormes para escaparem de

forma mais eficiente de seus inúmeros inimigos.

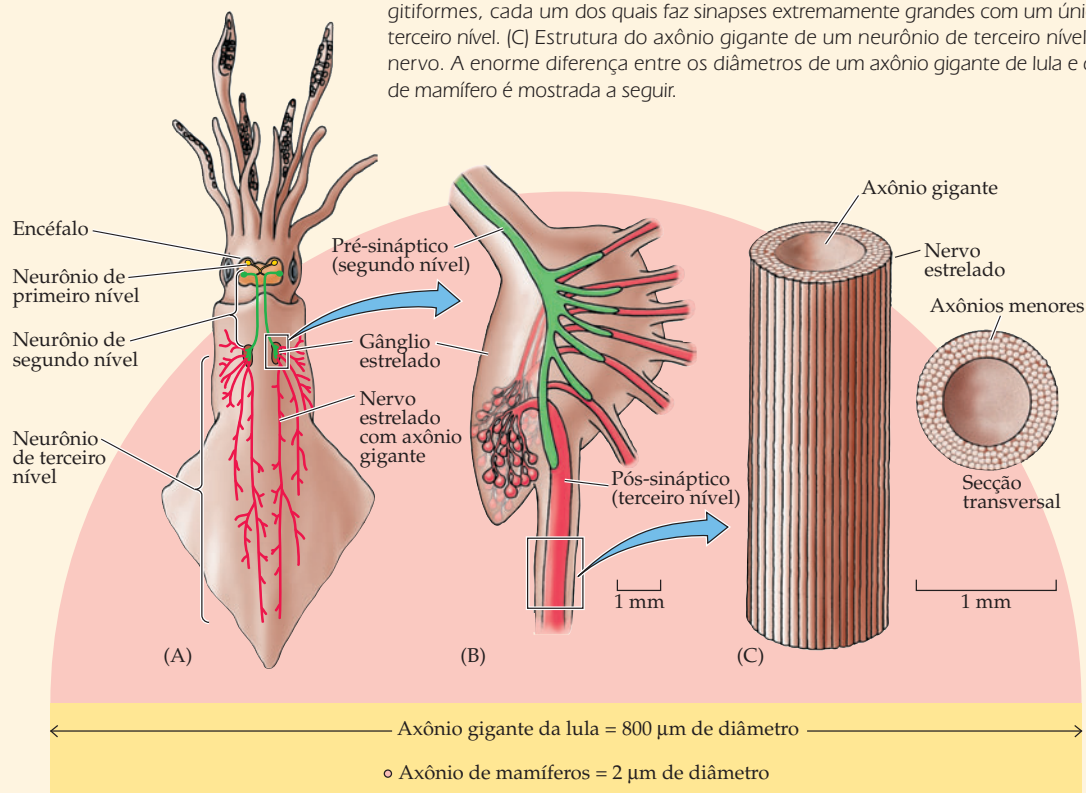
Atualmente – quase 70 anos depois de sua descoberta por John Z. Young, na Universidade College de Londres –, os neurônios gigantes de lula continuam a ser sistemas experimentais úteis para averiguar funções neuronais básicas.

Referências

LLINÁS, R. (1999) *The Squid Synapse: A Model for Chemical Transmission*. Oxford: Oxford University Press.

YOUNG, J. Z. (1939) Fused neurons and synaptic contacts in the giant nerve fibres of cephalopods. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 229(B): 465–503.

(A) Diagrama de uma lula, mostrando a localização de suas células nervosas gigantes. Cores diferentes indicam os componentes neuronais do circuito de fuga. Os neurônios de primeiro e de segundo níveis originam-se no encéfalo, enquanto os neurônios de terceiro nível estão no gânglio estrelado e inervam as células musculares do manto. (B) Sinapses gigantes dentro do gânglio estrelado. O neurônio de segundo nível forma uma série de processos digitiformes, cada um dos quais faz sinapses extremamente grandes com um único neurônio de terceiro nível. (C) Estrutura do axônio gigante de um neurônio de terceiro nível dentro de seu nervo. A enorme diferença entre os diâmetros de um axônio gigante de lula e de um axônio de mamífero é mostrada a seguir.



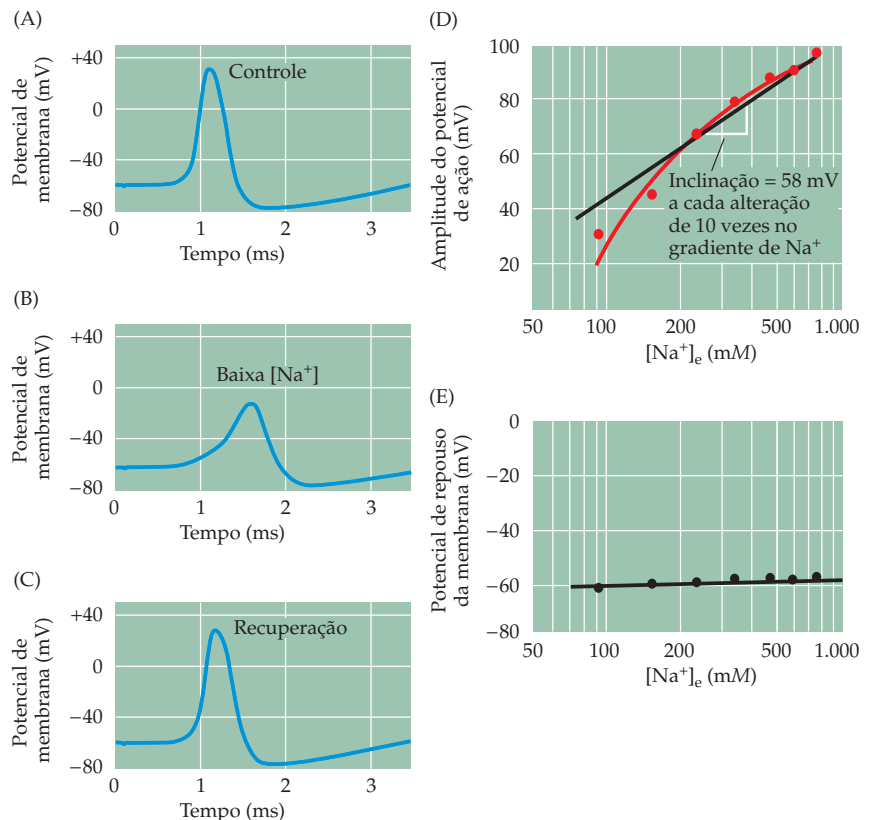
repouso da membrana também ficou próximo de 0 mV. Em resumo, o potencial de repouso da membrana variou conforme previsto pelo logaritmo da concentração de K^+ , com uma inclinação aproximada de 58 mV para cada alteração de 10 vezes na concentração de K^+ (Figura 2.7B). O valor obtido não foi exatamente de 58 mV, porque outros íons, tais como Cl^- e Na^+ , também são fracamente permeáveis e, portanto, influenciam o potencial de repouso em uma pequena medida. A contribuição desses outros íons é evidente, em especial, em baixas concentrações externas de K^+ , mas uma vez de acordo com a equação de Goldman. Em geral, contudo, a manipulação das concentrações externas desses outros íons produz apenas um pequeno efeito, o que enfatiza que a permeabilidade ao K^+ é de fato a principal fonte do potencial de membrana de repouso.

Resumindo, Hodgkin e Katz mostraram que o interior negativo do potencial de membrana surge porque (1) a membrana do neurônio em repouso é mais permeável ao K^+ do que a qualquer dos outros íons presentes, e (2) há mais K^+ dentro do que fora do neurônio. A permeabilidade seletiva ao K^+ é causada por canais na membrana permeáveis ao K^+ que estão abertos no neurônio em repouso, e o grande gradiente de concentração de K^+ é, como observado, produzido por transportadores na membrana que seletivamente acumulam o íon dentro dos neurônios. Vários estudos subsequentes confirmaram a validade geral desses princípios.

As bases iônicas dos potenciais de ação

O que faz o potencial de membrana de um neurônio despolarizar durante um potencial de ação? Embora uma resposta geral a essa questão tenha sido dada na Figura 2.6B (permeabilidade ao Na^+ aumentada), é importante examinar algumas das evidências experimentais para esse conceito. Usando os dados apresentados na Tabela 2.1, podemos aplicar a equação de Nernst para calcular que o potencial de equilíbrio para o Na^+ (E_{Na}) nos neurônios, e na verdade na maioria das células,

Figura 2.8 Função do Na^+ na geração de um potencial de ação em um axônio gigante de lula. (A) Um potencial de ação desencadeado em concentrações iônicas extra e intracelulares normais. (B) A amplitude e a taxa de ascensão do potencial de ação diminuem quando a concentração externa de Na^+ é reduzida a um terço do normal, mas (C) voltam ao normal quando o Na^+ é repostado. (D) Enquanto a amplitude do potencial de ação é bastante sensível à concentração externa de Na^+ , o potencial de repouso da membrana (E) é pouco afetado pela alteração na concentração desse íon. (Segundo Hodgkin e Katz, 1949.)



é positivo. Portanto, se a membrana se tornasse altamente permeável ao Na^+ , o potencial de membrana aproximaria-se de E_{Na} . Com base nessas considerações, Hodgkin e Katz propuseram a hipótese de que o potencial de ação surge porque a membrana neuronal torna-se temporariamente permeável ao Na^+ .

Fazendo o mesmo tipo de experimento de substituição de íons que fizeram para verificar o potencial de repouso, Hodgkin e Katz testaram a função do Na^+ na geração do potencial de ação ao questionarem o que acontece ao potencial de ação quando o Na^+ é removido do meio externo. Eles observaram que a diminuição da concentração externa de Na^+ , para reduzir o E_{Na} , reduz tanto a taxa de elevação do potencial de ação quanto sua amplitude máxima (Figura 2.8A-C). De fato, quando examinaram essa dependência quantitativa de Na^+ , eles encontraram uma relação mais ou menos linear entre a amplitude do potencial de ação e o logaritmo da concentração externa de Na^+ (Figura 2.8D). A inclinação dessa relação aproximava-se a um valor de 58 mV para cada alteração de 10 vezes na concentração de Na^+ , conforme esperado para uma membrana seletivamente permeável ao Na^+ . A diminuição na concentração de Na^+ , por outro lado, teve muito pouco efeito no potencial de repouso da membrana (Figura 2.8E). Assim, enquanto a membrana neuronal em repouso é apenas fracamente permeável ao Na^+ , ela se torna extraordinariamente permeável ao Na^+ durante a **fase ascendente** e o **pico de ultrapassagem** do potencial de ação (veja Quadro 2B para uma explanação sobre a nomenclatura do potencial de ação). Esse aumento temporário na permeabilidade ao Na^+ resulta da abertura de canais seletivos ao Na^+ que estão essencialmente fechados no estado de repouso. Bombas presentes na membrana mantêm o grande gradiente eletroquímico do Na^+ , o qual está em muito maior concentração fora do que dentro do neurônio. Quando os canais de Na^+ se abrem, o íon entra no neurônio, levando o potencial de membrana a despolarizar e a se aproximar do E_{Na} .

O tempo durante o qual o potencial de membrana permanece próximo ao E_{Na} (cerca de +58 mV) durante o pico de ultrapassagem de um potencial de ação é breve, uma vez que a própria permeabilidade elevada da membrana ao Na^+ é de curta duração. O potencial de membrana repolariza com rapidez até os níveis de repouso e é, na verdade, seguido por uma **pós-hiperpolarização** transitória. Como será descrito no Capítulo 3, esses últimos eventos no potencial de ação são devidos a uma inativação da permeabilidade ao Na^+ e a um aumento na permeabilidade da membrana ao K^+ . Durante a pós-hiperpolarização, o potencial de membrana é transitoriamente hiperpolarizado, porque a permeabilidade ao K^+ torna-se ainda maior do que quando em repouso. O potencial de ação termina quando essa fase aumentada de permeabilidade ao K^+ diminui, e o potencial de membrana retorna, portanto, ao nível de repouso normal.

Os experimentos de substituição de íons realizados por Hodgkin e Katz forneceram evidências convincentes de que o potencial de repouso da membrana resulta de sua alta permeabilidade ao K^+ e que a despolarização durante o potencial de ação resulta de um aumento transitório na permeabilidade da membrana ao Na^+ . Embora esses experimentos tenham identificado os íons que fluem durante um potencial de ação, eles não estabeleceram *como* a membrana neuronal é capaz de alterar sua permeabilidade iônica para gerar um potencial de ação, ou quais mecanismos dispararam essa alteração crucial. O próximo capítulo abordará essas questões, documentando a conclusão surpreendente de que o próprio potencial de membrana do neurônio afeta a permeabilidade da membrana.

Resumo

Células nervosas geram sinais elétricos para levar informação a distâncias significativas e a transmitem a outras células por meio de conexões sinápticas. Esses sinais dependem basicamente de mudanças no potencial elétrico de repouso através da membrana neuronal. Um potencial de repouso ocorre porque as membranas das células nervosas são permeáveis a uma ou mais espécies iônicas sujeitas

QUADRO 2B Forma e nomenclatura do potencial de ação

O potencial de ação do axônio gigante da lula possui um desenho, ou curva, característico, com fases diferentes (Figura A). Durante a fase ascendente, o potencial de membrana despolariza com rapidez. Na verdade, potenciais de ação causam a despolarização do potencial de membrana de modo que ele se torna transitariamente positivo em relação ao meio externo, produzindo um pico de ultrapassagem. O pico de ultrapassagem do potencial de ação dá lugar a uma fase descendente, na qual o potencial de membrana repolariza com rapidez. A repolarização leva o potencial de membrana a atingir, por um curto período, níveis ainda mais negativos do que o potencial de repouso da membrana; esse curto período é chamado de fase de pós-hiperpolarização.

Embora a curva do potencial de ação da lula seja típica, os detalhes da forma do potencial de ação variam muito de neurônio para neurônio em animais diferentes. Em axônios mielinizados de neurônios motores de vertebrados (Figura B), o potencial de ação é praticamente indistinguível do axônio da lula. Contudo, o registro do potencial de ação no corpo celular desse mesmo neurônio motor (Figura C) parece bem diferente. Assim, o desenho do potencial de ação pode variar até dentro do próprio neurônio. Potenciais de ação mais complexos

são observados em outros neurônios centrais. Por exemplo, registros de potenciais de ação dos corpos celulares de neurônios do núcleo olivar inferior de mamíferos (uma região do tronco encefálico envolvida no controle motor) duram dezenas de milissegundos (Figura D). Esses potenciais de ação têm um platô pronunciado durante a fase descendente, e sua pós-hiperpolarização dura ainda mais do que a de um neurônio motor. Um dos tipos mais impressionantes de potenciais de ação ocorre nos corpos celulares dos neurônios de Purkinje cerebelares (Figura E). Esses potenciais possuem várias fases complexas que resultam da soma de múltiplos e discretos potenciais de ação independentes.

A variedade das formas dos potenciais de ação pode significar que cada tipo de neurônio possui um mecanismo diferente de produção do potencial de ação. Felizmente, no entanto, todas essas formas diferentes resultam de variações relativamente pequenas do esquema usado pelo axônio gigante da lula. Por exemplo, platôs na fase de repolarização são consequência da presença de canais iônicos que são permeáveis ao Ca^{2+} , enquanto fases de pós-hiperpolarização longas resultam da presença de tipos extras de canais de K^+ . O complexo potencial de ação das células de Purkinje resulta dessas características

extras e também do fato de que tipos diferentes de potenciais de ação são gerados em várias partes do neurônio de Purkinje – corpo celular, dendritos e axônios – e são todos somados nos registros do corpo celular. Portanto, as lições aprendidas a partir do axônio da lula são aplicáveis, e na verdade essenciais, à compreensão da geração do potencial de ação em todos os neurônios.

Referências

BARRETT, E. F. and J. N. BARRETT (1976) Separation of two voltage-sensitive potassium currents, and demonstration of a tetrodotoxin-resistant calcium current in frog motoneurons. *J. Physiol. (Lond.)* 255: 737–774.

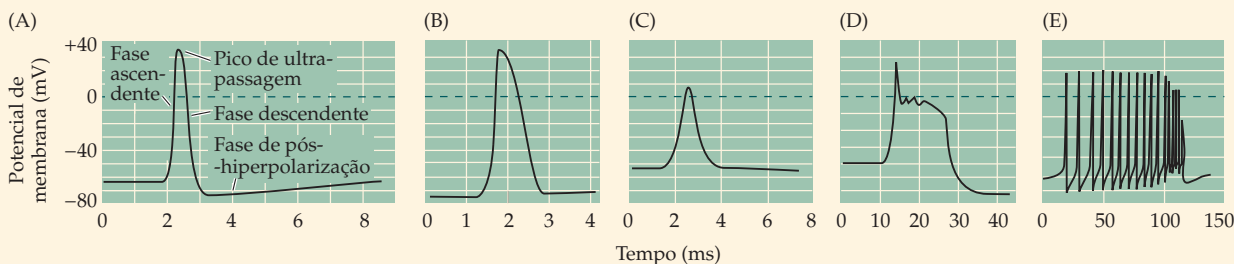
DODGE, F. A. and B. FRANKENHAEUSER (1958) Membrane currents in isolated frog nerve fibre under voltage clamp conditions. *J. Physiol. (Lond.)* 143: 76–90.

HODGKIN, A. L. and A. F. HUXLEY (1939) Action potentials recorded from inside a nerve fibre. *Nature* 144: 710–711.

LLINÁS, R. and M. SUGIMORI (1980) Electrophysiological properties of *in vitro* Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices. *J. Physiol. (Lond.)* 305: 197–213.

LLINÁS, R. and Y. YAROM (1981) Electrophysiology of mammalian inferior olivary neurones *in vitro*. Different types of voltage-dependent ionic conductances. *J. Physiol. (Lond.)* 315: 549–567.

(A) As fases de um potencial de ação em um axônio gigante de lula. (B) Registro do potencial de ação do axônio mielinizado de um neurônio motor de rã. (C) Registro do potencial de ação do corpo celular de um neurônio motor de rã. O potencial de ação é menor, e sua pós-hiperpolarização é prolongada em comparação ao potencial de ação do axônio desse mesmo neurônio (B). (D) Registro do potencial de ação de corpo celular de um neurônio do núcleo olivar inferior de uma cobaia. Esse potencial de ação apresenta um platô pronunciado durante a fase descendente. (E) Registro do potencial de ação do corpo celular de um neurônio de Purkinje do cerebelo de uma cobaia. (A, segundo Hodgkin e Huxley, 1939; B, segundo Dodge e Frankenhaeuser, 1958; C, segundo Barrett e Barrett, 1976; D, segundo Llinás e Yarom, 1981; E, segundo Llinás e Sugimori, 1980.)



a um gradiente eletroquímico. Mais especificamente, um potencial de membrana negativo em repouso resulta de um efluxo líquido de K^+ através das membranas neuronais que são predominantemente permeáveis a esse íon. O potencial de ação, ao contrário, ocorre quando um aumento transitório na permeabilidade de Na^+ permite um fluxo líquido de Na^+ no sentido oposto pela membrana, que é agora predominantemente permeável ao Na^+ . Esse breve aumento na permeabilidade da membrana ao Na^+ é seguido por um segundo e transitório aumento na permeabilidade da membrana ao K^+ , que repolariza a membrana neuronal e produz a breve pós-hiperpolarização do potencial de ação. Em consequência desses processos, a membrana é despolarizada de uma maneira “tudo-ou-nada” durante o potencial de ação. Quando essas alterações ativas na permeabilidade diminuem, o potencial de membrana volta ao seu nível de repouso devido à alta permeabilidade ao K^+ da membrana em repouso.

Leitura complementar

Revisões

HODGKIN, A. L. (1951) The ionic basis and of electrical activity in nerve and muscle. *Biol. Rev.* 26: 339–409.

HODGKIN, A. L. (1958) The Croonian Lecture: Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibres. *Proc. R. Soc. Lond. (B)* 148: 1–37.

Artigos originais importantes

BAKER, P. F., A. L. HODGKIN and T. I. SHAW (1962) Replacement of the axoplasm of giant nerve fibres with artificial solutions. *J. Physiol. (London)* 164: 330–354.

COLE, K. S. and H. J. CURTIS (1939) Electric impedance of the squid giant axon during activity. *J. Gen. Physiol.* 22: 649–670.

GOLDMAN, D. E. (1943) Potential, impedance, and rectification in membranes. *J. Gen. Physiol.* 27: 37–60.

HODGKIN, A. L. and P. HOROWICZ (1959) The influence of potassium and chloride ions on the membrane potential of single muscle fibres. *J. Physiol. (London)* 148: 127–160.

HODGKIN, A. L. and B. KATZ (1949) The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol. (London)* 108: 37–77.

HODGKIN, A. L. and R. D. KEYNES (1953) The mobility and diffusion coefficient of potassium in giant axons from *Sepia*. *J. Physiol. (London)* 119: 513–528.

KEYNES, R. D. (1951) The ionic movements during nervous activity. *J. Physiol. (London)* 114: 119–150.

Livros

HODGKIN, A. L. (1967) *The Conduction of the Nervous Impulse*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.

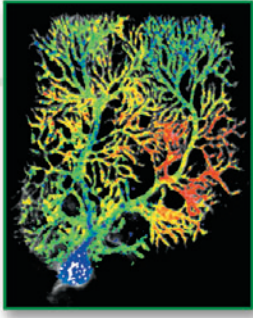
HODGKIN, A. L. (1992) *Chance and Design*. Cambridge: Cambridge University Press.

JUNGE, D. (1992) *Nerve and Muscle Excitation*, 3rd Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

KATZ, B. (1966) *Nerve, Muscle, and Synapse*. New York: McGraw-Hill.

MOORE, J. W. and A. E. STUART (2007) *Neurons in Action: Tutorials and Simulations Using NEURON, Version 2*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 3

Permeabilidade da Membrana Dependente de Voltagem

Visão geral

O potencial de ação, o principal sinal elétrico gerado pelas células nervosas, reflete alterações na permeabilidade da membrana axonal do neurônio a íons específicos. A atual compreensão da permeabilidade iônica da membrana origina-se de evidências obtidas pela técnica de fixação de voltagem, que permite uma caracterização detalhada das alterações na permeabilidade em função do potencial de membrana e do tempo. Para a maioria dos tipos de axônios, essas alterações consistem em um aumento rápido e transitório na permeabilidade ao sódio (Na^+), seguido de um aumento mais lento e mais prolongado na permeabilidade ao potássio (K^+). Ambas as permeabilidades são dependentes de voltagem, aumentando à medida que o potencial de membrana despolariza. A cinética e a dependência da voltagem nas permeabilidades ao Na^+ e ao K^+ explicam de forma cabal a geração do potencial de ação. A despolarização do potencial de membrana ao limiar causa um aumento rápido e autossustentável na permeabilidade ao Na^+ , produzindo a fase ascendente do potencial de ação; contudo, o aumento na permeabilidade ao Na^+ é fugaz, sendo seguido de um aumento mais lento na permeabilidade ao K^+ , que recoloca o potencial de membrana em seu nível negativo normal de repouso. Um modelo matemático que descreve o comportamento dessas permeabilidades iônicas prevê praticamente todas as propriedades dos potenciais de ação observadas. Vale ressaltar que esse mesmo mecanismo iônico também permite que potenciais de ação sejam propagados ao longo do comprimento dos axônios neuronais, explicando como sinais elétricos são transmitidos por todo o sistema nervoso.

Correntes iônicas através de membranas celulares neuronais

O capítulo anterior introduziu a ideia de que células nervosas geram sinais elétricos por causa de uma membrana que é distintamente permeável a várias espécies iônicas. Especificamente, um aumento transitório na permeabilidade da membrana neuronal ao Na^+ inicia o potencial de ação. Este capítulo estuda exatamente como ocorre esse aumento na permeabilidade ao Na^+ . A chave para a compreensão desse fenômeno é a observação de que potenciais de ação são iniciados *apenas* quando o potencial da membrana neuronal torna-se mais positivo do que um determinado limiar. Essa relação sugere que o mecanismo responsável pelo aumento na permeabilidade ao Na^+ é sensível ao potencial de membrana. Portanto, se pudermos entender como uma mudança no potencial de membrana ativa a permeabilidade ao Na^+ , será possível explicar como potenciais de ação são gerados.

O fato de a permeabilidade ao Na^+ que gera a alteração no potencial de membrana ser ela própria sensível ao potencial apresenta obstáculos conceituais e práticos ao estudo do mecanismo do potencial de ação. Um problema prático é a dificuldade em se variar, de forma sistemática, o potencial de membrana para estudar a alteração na permeabilidade, pois essas alterações produzirão um potencial de ação, o qual causará alterações posteriores e incontroláveis no potencial de membrana. Então, historicamente, não era, de fato, possível entender potenciais de ação, até que uma técnica foi desenvolvida, a qual permitiu a investigadores

controlar o potencial de membrana e , ao mesmo tempo, medir as alterações de permeabilidade subjacentes. Essa técnica, o **método de fixação de voltagem** (Quadro 3A), fornece a informação necessária para determinar a permeabilidade da membrana em qualquer potencial de membrana.

No final da década de 1940, Alan Hodgkin e Andrew Huxley, trabalhando na Universidade de Cambridge, usaram a técnica de fixação de voltagem para decifrar as alterações na permeabilidade subjacentes ao potencial de ação. Mais uma vez, eles optaram por usar o neurônio gigante de lula, pois seu grande ta-

QUADRO 3A O método de fixação de voltagem

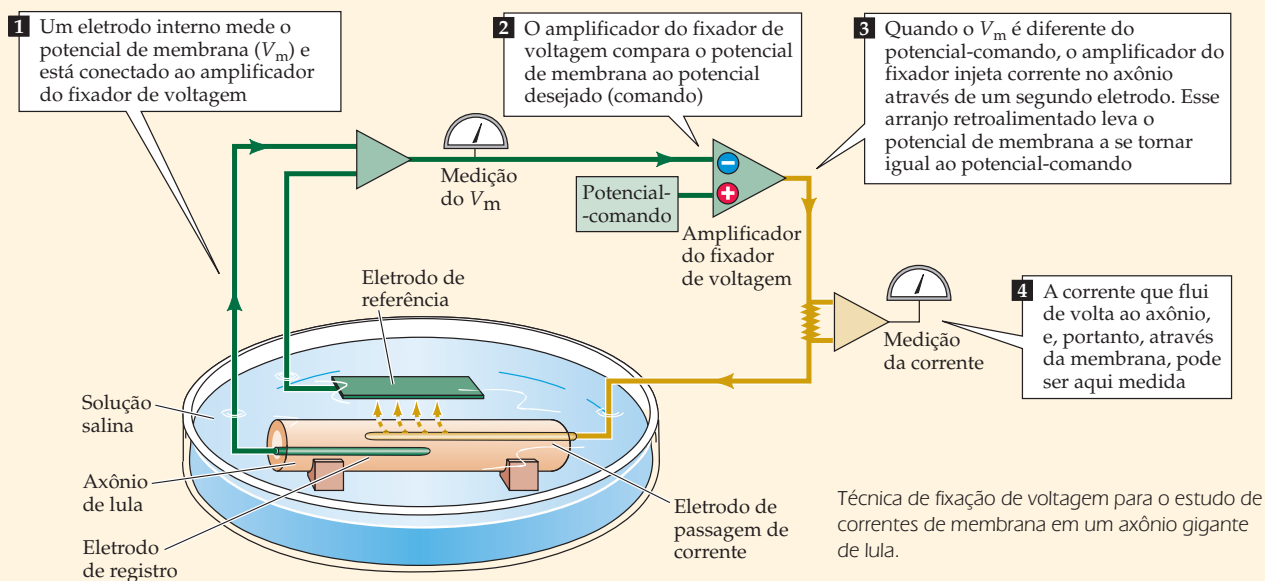
Na pesquisa científica, grandes avanços dependem, com frequência, do desenvolvimento de novas tecnologias. No caso do potencial de ação, sua compreensão detalhada foi alcançada apenas depois da invenção da técnica de fixação de voltagem por Kenneth Cole, na década de 1940. Esse método é chamado de fixação de voltagem, porque ele controla, ou fixa, o potencial de membrana (ou voltagem) em qualquer nível desejado pelo investigador. Como descrito na figura a seguir, o método mede o potencial de membrana com um microeletrodo (ou outro tipo de eletrodo) colocado dentro da célula (1) e compara eletronicamente essa voltagem à que deve ser mantida (denominada *voltagem-comando*) (2). O circuito de fixação, então, passa a corrente de volta à célula através de outro eletrodo intracelular (3). Esse circuito de

retroalimentação eletrônica mantém o potencial de membrana no nível desejado, apesar das modificações de permeabilidade que normalmente alterariam esse potencial (tais como aquelas geradas durante o potencial de ação). O importante é que o método mede, ao mesmo tempo, a corrente necessária para manter a célula em uma dada voltagem (4). Essa corrente é exatamente igual à quantidade de corrente que flui através da membrana neuronal, permitindo uma medida direta dessas correntes através da membrana. Portanto, a técnica de fixação de voltagem pode indicar de que modo o potencial de membrana influencia o fluxo de correntes iônicas através da membrana. Essa informação deu a Hodgkin e Huxley as noções-chave que os levaram a propor o modelo de geração do potencial de ação.

Hoje, o método de fixação de voltagem continua sendo amplamente usado para estudar correntes iônicas em neurônios e em outras células. A versão contemporânea mais popular dessa abordagem é a técnica de fixação de membrana, uma variação do método de fixação de voltagem que pode ser aplicado a praticamente qualquer célula e que possui uma resolução alta o suficiente para medir correntes elétricas minúsculas fluindo através de um único canal iônico (veja Quadro 4A).

Referência

COLE, K. S. (1968) *Membranes, Ions and Impulses: A Chapter of Classical Biophysics*. Berkeley, CA: University of California Press.



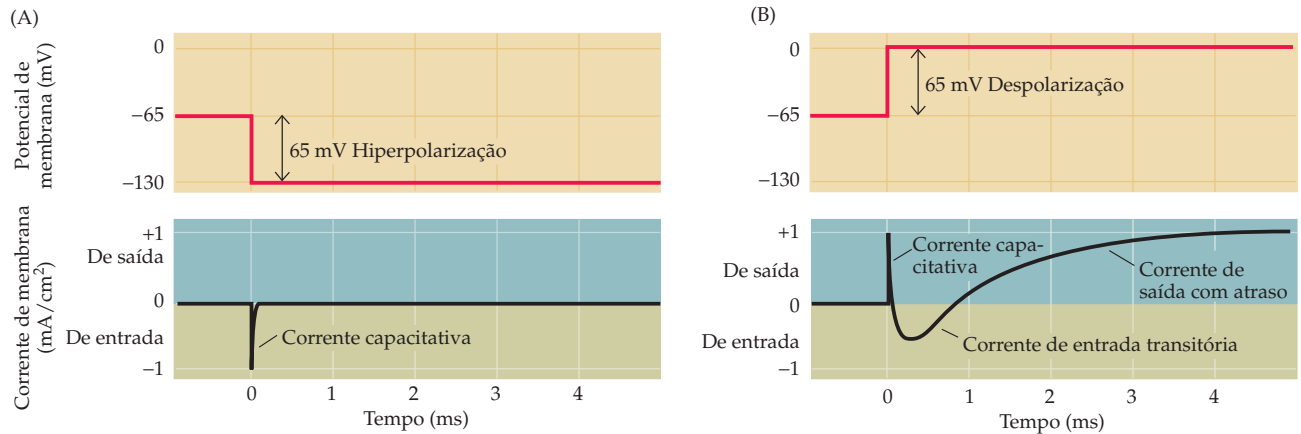


Figura 3.1 O fluxo de corrente através da membrana de um axônio de lula durante um experimento de fixação de voltagem. (A) Uma hiperpolarização de 65 mV do potencial de membrana produz apenas uma corrente capacitativa muito breve. (B) Uma despolarização de 65 mV do potencial de membrana também produz uma breve corrente capacitativa, que é seguida por uma fase de maior duração, mas ainda transitória, de corrente de entrada e uma corrente de saída com atraso, mas duradoura. (Segundo Hodgkin *et al.*, 1952a.)

manho (até 1 mm de diâmetro; veja Quadro 2A) permitia a inserção dos eletrodos necessários à fixação da voltagem. Hodgkin e Huxley foram os primeiros investigadores a testar diretamente a hipótese de que as alterações nas permeabilidades ao Na^+ e ao K^+ sensíveis ao potencial são, ambas, necessárias e suficientes para a produção de potenciais de ação.

O primeiro objetivo de Hodgkin e Huxley era determinar se as membranas neuronais possuíam, de fato, permeabilidades dependentes de voltagem. Para responder a essa questão, eles queriam saber se correntes iônicas fluíam através da membrana quando seu potencial fosse alterado. O resultado desse experimento é mostrado na Figura 3.1. A Figura 3.1A ilustra as correntes produzidas por um axônio de lula quando seu potencial de membrana, V_m , é hiperpolarizado do seu nível de repouso de -65mV para -130mV . A resposta inicial do axônio resulta da redistribuição de cargas através da membrana axonal. Essa *corrente capacitativa* é quase instantânea, cessando em uma fração de milissegundo. Além desse breve evento, muito pouca corrente flui quando a membrana está hiperpolarizada. Contudo, quando o potencial de membrana é despolarizado de -65mV a 0mV , a resposta é bem diferente (Figura 3.1B). Após a corrente capacitativa, o axônio produz um rápido aumento na entrada de corrente iônica (entrada refere-se à carga positiva entrando na célula, ou seja, cátions para dentro ou ânions para fora), que cede lugar a um lento aumento na saída de corrente com atraso. O fato de que a despolarização de membrana provoca essas correntes iônicas comprova que a permeabilidade da membrana é realmente dependente de voltagem.

Dois tipos de correntes iônicas dependentes de voltagem

Os resultados mostrados na Figura 3.1 demonstram que a permeabilidade iônica das membranas neuronais é sensível à voltagem, mas os experimentos não identificam quantos tipos de permeabilidade existem ou quais íons estão envolvidos. Conforme discutido no Capítulo 2 (veja Figura 2.5), a variação do potencial de membrana torna possível deduzir o potencial de equilíbrio para os fluxos de diferentes íons através da membrana e, assim, identificar os íons que estão fluindo. Uma vez que o método de fixação de voltagem permite que o potencial de membrana seja alterado enquanto as correntes iônicas estão sendo medidas, foi fácil para Hodgkin e Huxley determinar a permeabilidade iônica examinando como as propriedades das correntes de entrada inicial e de saída tardia mudavam de acordo com a variação no potencial de membrana (Figura 3.2).

Conforme já notado, não há um fluxo apreciável de correntes iônicas em potenciais de membrana mais negativos do que o potencial de repouso. Em potenciais mais positivos, no entanto, as correntes não apenas fluem, mas também alteram sua magnitude. A corrente inicial possui dependência, em forma de U,

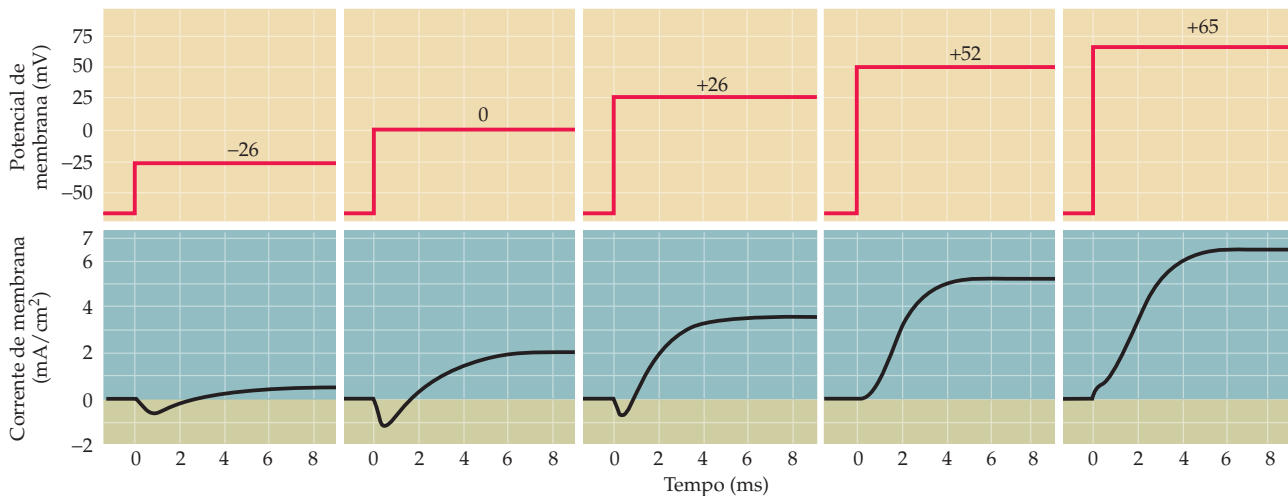


Figura 3.2 Corrente produzida por despolarizações da membrana a vários potenciais diferentes. A corrente inicialmente aumenta, então diminui em magnitude à medida que a despolarização aumenta; note que essa corrente é invertida em polaridade em potenciais mais positivos do que cerca de +55 mV. A corrente tardia, ao contrário, aumenta monotonicamente com o aumento da despolarização. (Segundo Hodgkin et al., 1952a.)

do potencial de membrana, aumentando em uma escala de despolarizações até cerca de 0 mV, mas diminuindo à medida que o potencial é subsequentemente despolarizado. A corrente tardia, ao contrário, aumenta monotonicamente com potenciais de membrana mais positivos. Essas respostas diferentes ao potencial de membrana podem ser mais bem visualizadas quando as magnitudes dos dois componentes da corrente são colocados em um gráfico como uma função do potencial de membrana, como na Figura 3.3.

A suscetibilidade à voltagem da corrente de entrada inicial dá uma noção importante sobre a natureza dos íons que levam a corrente: a saber, não há fluxo de corrente quando o potencial de membrana é fixado em +52 mV. Para os neurônios de lula estudados por Hodgkin e Huxley, a concentração de Na^+ externa era de 440 mM, e a concentração de Na^+ interna era de 50 mM. Nesse gradiente de concentração, a equação de Nernst prevê que o potencial de equilíbrio para o Na^+ deverá ser de +55 mV. Lembre-se ainda, do Capítulo 2, de que no potencial de equilíbrio do Na^+ (E_{Na}) não há fluxo líquido de Na^+ através da membrana, mesmo que a membrana esteja altamente permeável ao Na^+ . Assim, a observação experimental de que não há fluxo de corrente no potencial de membrana no qual o Na^+ não flui é uma forte indicação de que a corrente de entrada inicial é devida à entrada de Na^+ no axônio. O fato de que essa corrente de entrada inicial tem seu sentido invertido em potenciais mais positivos do que o E_{Na} indica que ela é constituída por Na^+ : o aumento da permeabilidade da membrana ao Na^+ nesses potenciais causaria o fluxo de saída da corrente, pois o Na^+ passaria a deixar o axônio em virtude da inversão do gradiente eletroquímico.

Uma maneira ainda mais trabalhosa de testar se o Na^+ é o responsável pela corrente de entrada inicial é examinar o comportamento dessa corrente após a remoção de Na^+ externo. A retirada de Na^+ do exterior do axônio torna o E_{Na} mais negativo, o que deveria inverter o gradiente eletroquímico para o Na^+ e fazer a corrente fluir para fora. Quando Hodgkin e Huxley fizeram esse experimento, eles obtiveram exatamente essa inversão da corrente inicial, como mostrado na Figura 3.4. A remoção do Na^+ externo levou a corrente de entrada inicial a inverter sua polaridade, tornando-se uma corrente de saída no potencial de membrana que

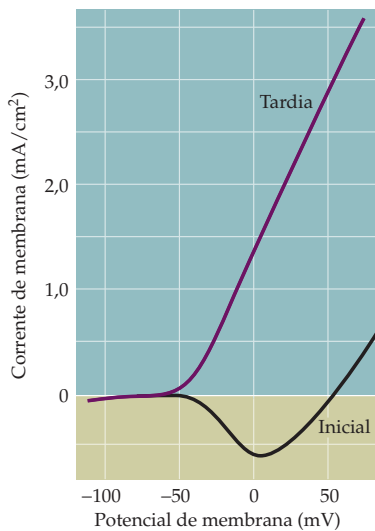


Figura 3.3 Relação entre a amplitude da corrente e o potencial de membrana, determinada a partir de experimentos como o mostrado na Figura 3.2. Enquanto a corrente de saída tardia aumenta abruptamente com a crescente despolarização, a corrente de entrada inicial primeiro aumenta em magnitude, então diminui e inverte-se como uma corrente de saída em aproximadamente +55 mV (potencial de equilíbrio do sódio). (Segundo Hodgkin et al., 1952a.)

Figura 3.4 A corrente de entrada inicial depende de sódio. Na presença de concentrações externas normais de Na^+ , a despolarização de um axônio de lula a 0 mV produz uma corrente de entrada inicial. Contudo, a remoção do Na^+ externo leva essa corrente inicial de entrada a se tornar uma corrente de saída, um efeito que é invertido pelo restabelecimento do Na^+ externo. (Segundo Hodgkin e Huxley, 1952a.)

tinha originado uma corrente de entrada quando havia Na^+ externo. Esse resultado demonstra, de forma convincente, que a corrente de entrada inicial, medida quando há Na^+ no meio externo, deve-se à entrada de Na^+ no neurônio.

Observe na Figura 3.4 que a retirada experimental do Na^+ externo tem pouco efeito na corrente de saída que flui depois que a voltagem da membrana do neurônio mantivera-se despolarizada por vários milissegundos. Esse resultado mostra que a corrente de saída tardia é devida ao fluxo de outro íon que não o Na^+ . Várias evidências apresentadas por Hodgkin, Huxley e outros mostraram que essa corrente de saída tardia é causada pela saída de K^+ do neurônio. Talvez a demonstração mais forte do envolvimento do K^+ seja que a quantidade de K^+ que sai do neurônio, medida pelo preenchimento do neurônio com K^+ radioativo, está intimamente relacionada à magnitude da corrente de saída tardia.

Juntos, esses experimentos de fixação de voltagem mostram que a alteração do potencial de membrana para valores mais positivos do que o potencial de repouso produz dois efeitos: uma *entrada inicial de Na^+* no neurônio, seguida de uma *saída com atraso de K^+* . A entrada inicial de Na^+ produz uma corrente de entrada transitória, enquanto a saída com atraso de K^+ produz uma corrente de saída sustentada. As diferenças no tempo (na cinética) e na seletividade iônica dos dois fluxos sugerem que dois mecanismos diferentes de permeabilidade iônica são ativados por alterações no potencial de membrana. A confirmação de que realmente existem dois mecanismos distintos foi obtida a partir de estudos farmacológicos com drogas que afetam especificamente essas duas correntes (Figura 3.5). A **tetrodotoxina (TTX)**, uma neurotoxina alcaloídica encontrada em

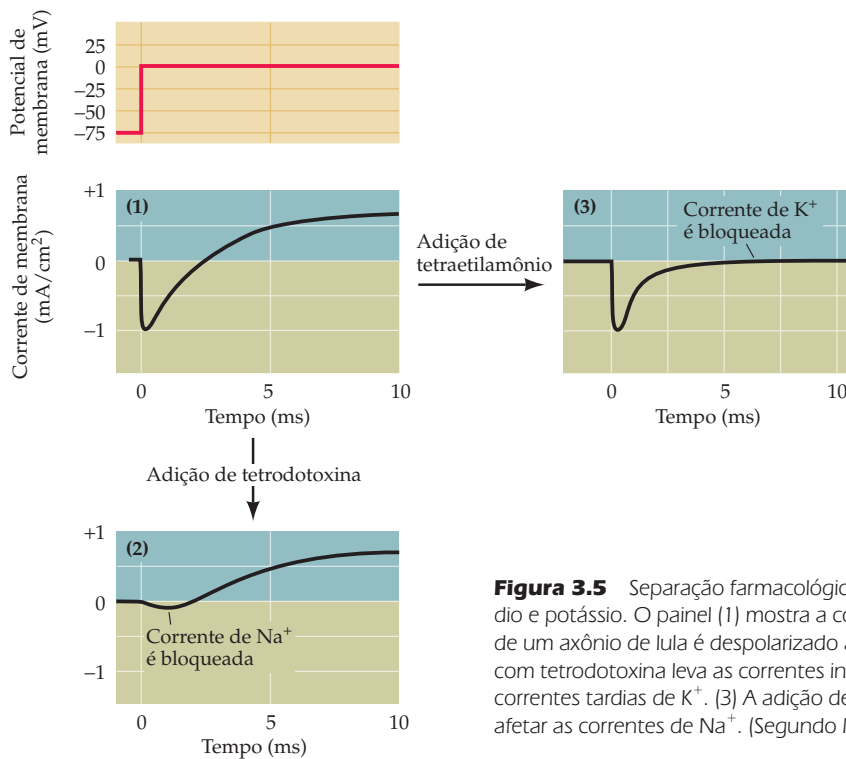
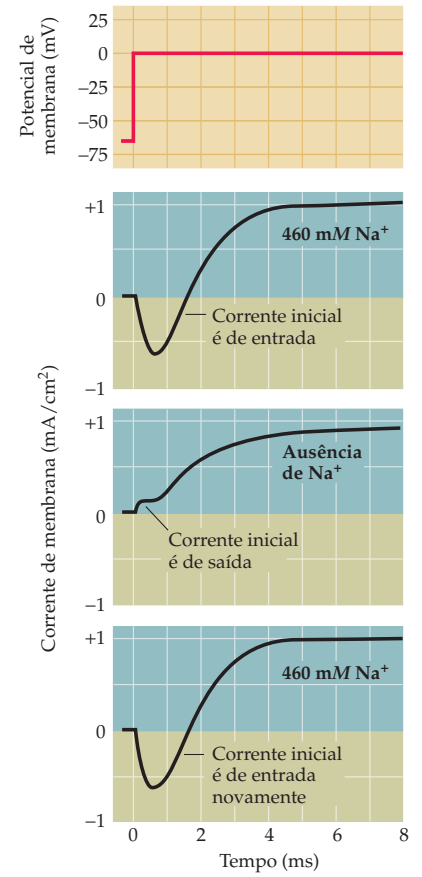
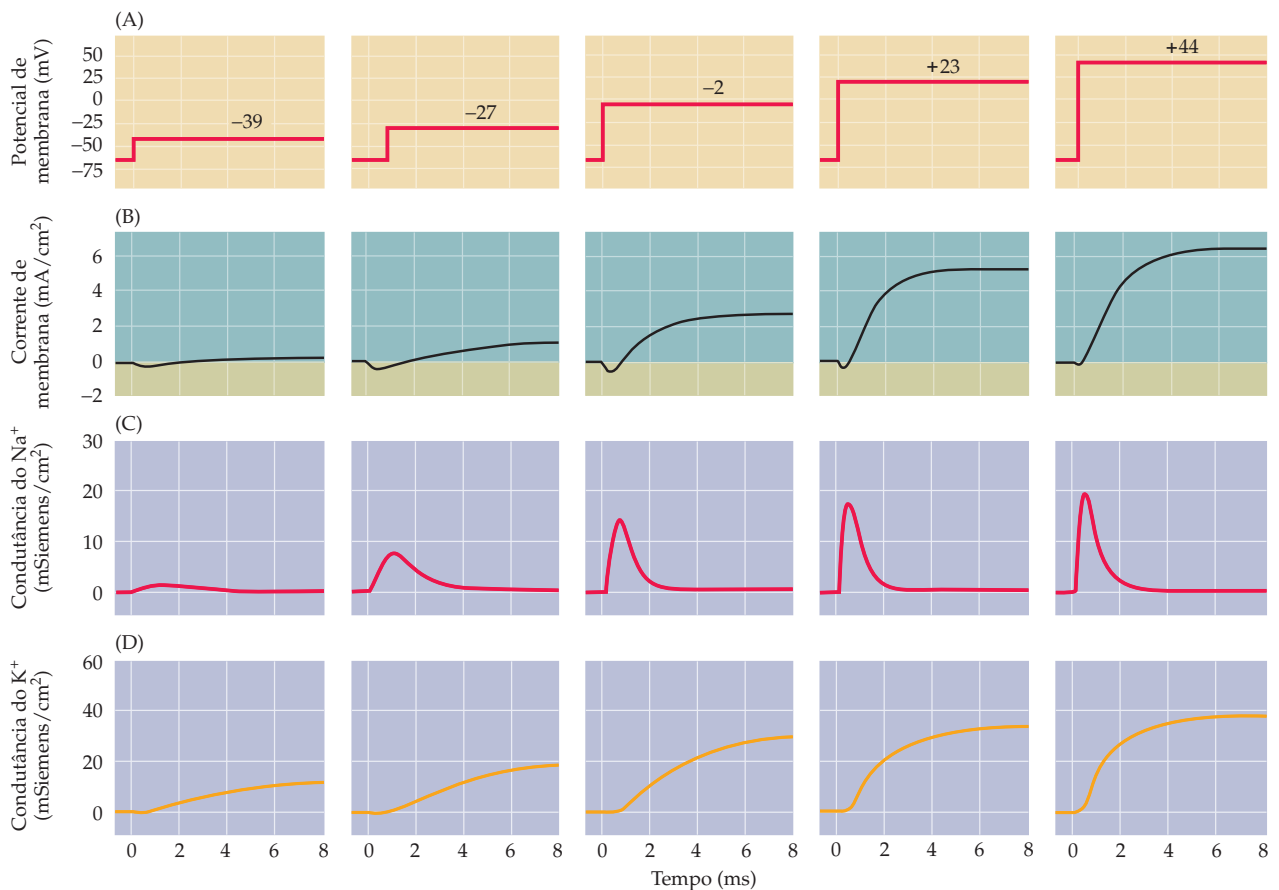


Figura 3.5 Separação farmacológica das correntes de Na^+ e K^+ em componentes sódio e potássio. O painel (1) mostra a corrente que flui quando o potencial de membrana de um axônio de lula é despolarizado a 0 mV em condições-controle. (2) O tratamento com tetrodotoxina leva as correntes iniciais de Na^+ a desaparecerem, mas poupa as correntes tardias de K^+ . (3) A adição de tetraetilamônio bloqueia as correntes de K^+ sem afetar as correntes de Na^+ . (Segundo Moore *et al.*, 1967, e Armstrong e Binstock, 1965.)

Figura 3.6 Alterações na condutância de membrana subjacentes ao potencial de ação são dependentes de tempo e de voltagem. Despolarizações em vários potenciais de membrana (A) provocam diferentes correntes de membrana (B). A seguir, são mostradas as condutâncias de Na^+ (C) e K^+ (D) calculadas a partir dessas correntes. Tanto a condutância máxima de Na^+ como a condutância de estado estacionário de K^+ aumentam à medida que o potencial de membrana torna-se mais positivo. Além disso, a ativação das duas condutâncias e a taxa de inativação da condutância de Na^+ ocorrem mais rapidamente com despolarizações mais acentuadas. (Segundo Hodgkin e Huxley, 1952b.)



peixes *fugu* (como o baiacu), em rãs tropicais e em salamandras, bloqueia a corrente de Na^+ sem afetar a corrente de K^+ . Ao contrário, **íons de tetraetilamônio** bloqueiam correntes de K^+ sem afetar correntes de Na^+ . A sensibilidade diferente das correntes de Na^+ e K^+ a essas drogas mostra outras evidências fortes de que o Na^+ e o K^+ fluem através de rotas de permeabilidade independentes. Agora se sabe que essas rotas são proteínas de membrana, denominadas canais iônicos, seletivamente permeáveis ao Na^+ ou ao K^+ . De fato, a tetrodotoxina, o tetraetilamônio e outras drogas que interagem com tipos específicos de canais iônicos têm sido ferramentas extremamente valiosas na caracterização dessas moléculas-canais, conforme será discutido no Capítulo 4.

Duas condutâncias de membrana dependentes de voltagem

O objetivo seguinte a que Hodgkin e Huxley se propuseram foi descrever matematicamente as alterações na permeabilidade de Na^+ e K^+ . Para isso, eles presumiram que as correntes iônicas são devidas a alterações na **condutância da membrana**, definida como o recíproco da resistência da membrana. A condutância da membrana está, portanto, intimamente relacionada, embora não seja idêntica, à permeabilidade da membrana. Quando os movimentos iônicos são avaliados sob uma perspectiva elétrica, é conveniente descrevê-los em termos de condutâncias iônicas em vez de permeabilidades iônicas. Para nossos propósitos, permeabilidade e condutância podem ser consideradas sinônimos. Se a condutância da membrana (g) obedece à Lei de Ohm (que diz que a voltagem é igual ao produto da

corrente vezes a resistência), então a corrente iônica que flui durante um aumento na condutância da membrana é dada por

$$I_{\text{ion}} = g_{\text{ion}} (V_m - E_{\text{ion}})$$

onde I_{ion} é a corrente iônica, V_m é o potencial de membrana, e E_{ion} é o potencial de equilíbrio para o íon fluindo através da condutância, g_{ion} . A diferença entre V_m e E_{ion} é a força eletroquímica de impulsão atuando sobre o íon.

Hodgkin e Huxley usaram essa relação simples para calcular quanto as condutâncias de Na^+ e K^+ dependiam do tempo e do potencial de membrana. Eles sabiam a V_m , que era determinada pelo seu equipamento de fixação de voltagem (Figura 3.6A), e podiam determinar a E_{Na} e a E_{K} a partir das concentrações iônicas nos dois lados da membrana axonal (veja Tabela 2.1). As correntes carregadas pelo Na^+ e pelo K^+ – I_{Na} e I_{K} – poderiam ser determinadas separadamente a partir das medidas das correntes de membrana resultantes de despolarização (Figura 3.6B), por meio da diferença entre as correntes medidas na presença e na ausência de Na^+ externo (como mostrado na Figura 3.4). A partir desses parâmetros, Hodgkin e Huxley conseguiram calcular a g_{Na} e a g_{K} (Figura 3.6C,D) e tiraram duas conclusões fundamentais sobre essas condutâncias. A primeira conclusão é que as condutâncias de Na^+ e K^+ mudam ao longo do tempo. Por exemplo, a condutância do Na^+ e a do K^+ requerem algum tempo para serem **ativadas**, ou ligadas. A condutância do K^+ , em particular, possui um atraso acentuado, requerendo vários milissegundos para atingir seu máximo (Figura 3.6D), enquanto a condutância do Na^+ alcança seu máximo mais rapidamente (Figura 3.6C). A ativação mais rápida da condutância do Na^+ permite que a corrente de entrada de Na^+ resultante preceda a corrente de saída com atraso de K^+ (veja Figura 3.6B).

Embora a condutância do Na^+ aumente com rapidez, ela logo diminui, mesmo que o potencial de membrana seja mantido em um nível despolarizado. Isso mostra que a despolarização não apenas ativa a condutância do Na^+ , mas também a leva a decrescer ao longo do tempo, ou seja, a se tornar **inativa**. A condutância do K^+ no axônio de lula não é inativada dessa maneira; assim, enquanto as condutâncias de Na^+ e K^+ compartilham a propriedade da ativação dependente de tempo, apenas a condutância do Na^+ é inativada. (Condutâncias de K^+ capazes de serem inativadas têm sido descobertas em outros tipos de células nervosas; veja Capítulo 4.) Os cursos temporais das condutâncias de Na^+ e K^+ são dependentes de voltagem, com suas velocidades de ativação e inativação aumentando em potenciais mais despolarizados. Essas descobertas explicam os tempos de correntes de membrana mais rápidos medidos em potenciais mais despolarizados.

A segunda conclusão tirada dos cálculos de Hodgkin e Huxley é que tanto a condutância de Na^+ quanto a de K^+ são dependentes de voltagem, isto é, ambas aumentam progressivamente à medida que o neurônio é despolarizado. A Figura 3.7 ilustra

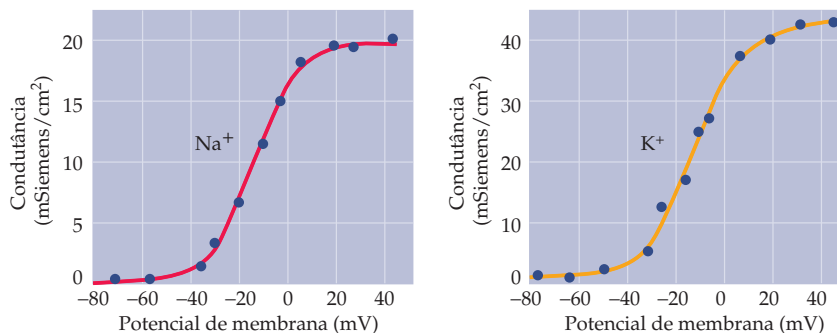


Figura 3.7 A despolarização aumenta as condutâncias de Na^+ e K^+ do axônio gigante de lula. A magnitude do pico da condutância de Na^+ e o valor de estado estacionário da condutância de K^+ aumentam abruptamente quando o potencial de membrana é despolarizado. (Segundo Hodgkin e Huxley, 1952b.)

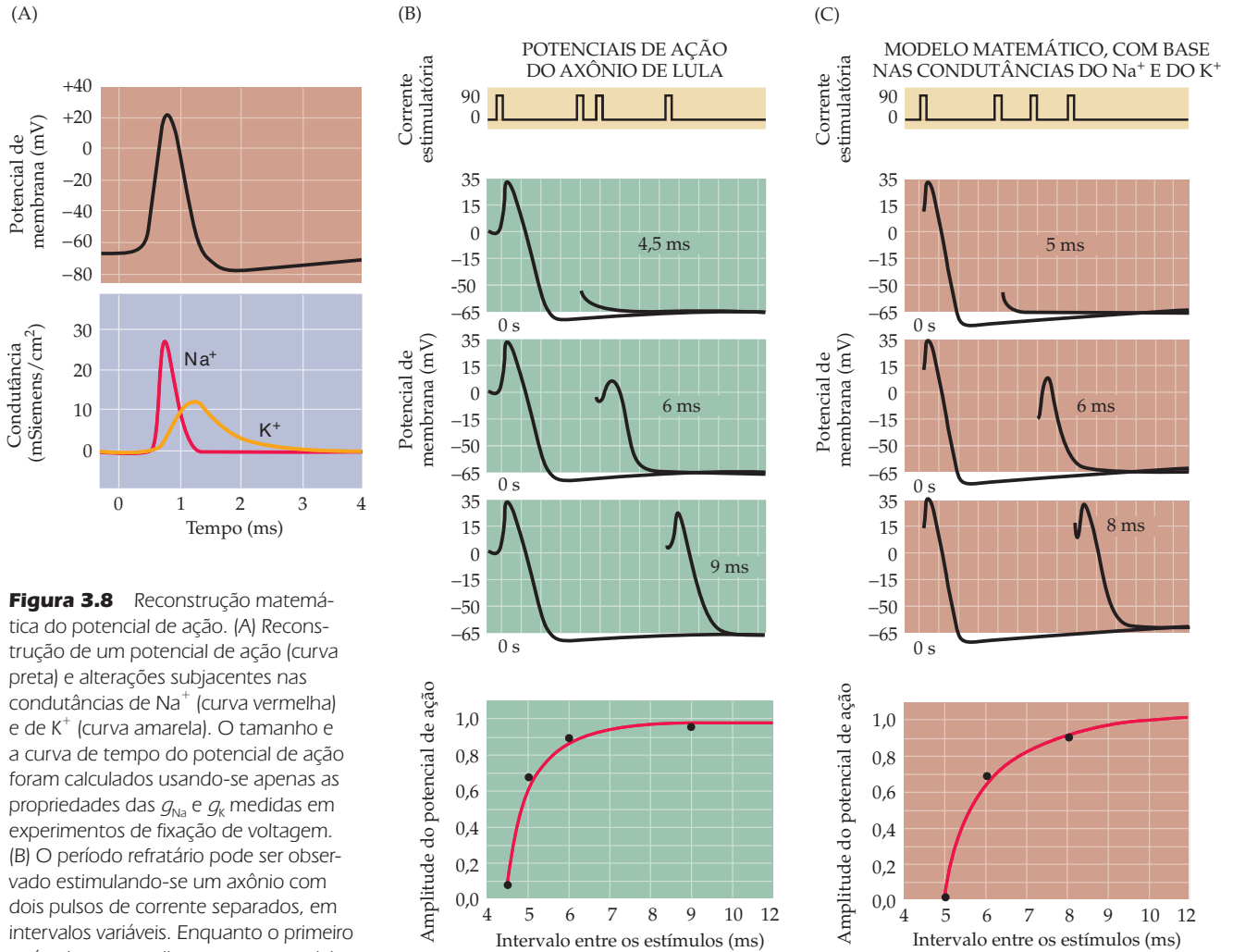


Figura 3.8 Reconstrução matemática do potencial de ação. (A) Reconstrução de um potencial de ação (curva preta) e alterações subjacentes nas condutâncias de Na^+ (curva vermelha) e de K^+ (curva amarela). O tamanho e a curva de tempo do potencial de ação foram calculados usando-se apenas as propriedades das g_{Na} e g_K medidas em experimentos de fixação de voltagem. (B) O período refratário pode ser observado estimulando-se um axônio com dois pulsos de corrente separados, em intervalos variáveis. Enquanto o primeiro estímulo sempre dispara um potencial de ação, o segundo estímulo, durante o período refratário, gera apenas um pequeno potencial de ação (ou então não gera resposta alguma). O modelo matemático simula com precisão as respostas do axônio durante o período refratário. (Segundo Hodgkin e Huxley, 1952d.)

esse fato ao colocar em gráfico a relação entre o valor mais alto das condutâncias (da Figura 3.6C,D) versus o potencial de membrana. Observe que há uma dependência de voltagem similar para cada condutância; as duas condutâncias são bem pequenas em potenciais negativos, máximas em potenciais muito positivos e sensivelmente dependentes da voltagem de membrana em potenciais intermediários. A observação de que as condutâncias de Na^+ e de K^+ são sensíveis a alterações no potencial de membrana mostra que o mecanismo subjacente às condutâncias de alguma maneira “sente” a voltagem através da membrana.

Em suma, experimentos de fixação de voltagem realizados por Hodgkin e Huxley mostraram que as correntes iônicas que fluem quando a membrana neuronal está despolarizada são devidas a três diferentes processos sensíveis à voltagem: (1) ativação da condutância de Na^+ , (2) ativação da condutância de K^+ e (3) inativação da condutância de Na^+ .

Reconstrução do potencial de ação

A partir das medidas experimentais, Hodgkin e Huxley conseguiram construir um modelo matemático detalhado das alterações nas condutâncias de Na^+ e K^+ . O objetivo desses esforços de modelagem era determinar se as condutâncias de Na^+ e K^+ isoladamente seriam suficientes para produzir um potencial de ação.

Usando essa informação, eles puderam, de fato, produzir a forma e a curva de tempo do potencial de ação com notável exatidão (Figura 3.8A). Além disso, o modelo de Hodgkin-Huxley podia simular muitas outras características do comportamento do potencial de ação no axônio de lula. Por exemplo, era bem sabido que, após um potencial de ação, a membrana do axônio experimentava um breve **período refratário**, quando se tornava resistente a uma excitação subsequente (Figura 3.8B). O modelo foi capaz de imitar com bastante exatidão esse comportamento (Figura 3.8C).

O modelo de Hodgkin-Huxley também ofereceu várias noções sobre como os potenciais de ação são gerados. A Figura 3.8A mostra um potencial de ação reconstruído e as curvas de tempo das condutâncias de Na^+ e de K^+ subjacentes. A coincidência do aumento inicial na condutância de Na^+ com a rápida fase ascendente do potencial de ação demonstra que um aumento seletivo na condutância de Na^+ é responsável pelo início do potencial de ação. Esse aumento da condutância ao Na^+ causa a entrada de Na^+ no neurônio, desse modo despolarizando o potencial de membrana, que se aproxima do E_{Na} . A velocidade de despolarização diminui depois disso, porque a força eletroquímica de impulsão sobre o Na^+ diminui e também porque a condutância do Na^+ é inativada. Ao mesmo tempo, a despolarização lentamente ativa a condutância de K^+ dependente de voltagem, levando o K^+ a deixar a célula e repolarizando o potencial de membrana próximo ao E_{K} . Já que a condutância do K^+ torna-se temporariamente mais alta do que na condição de repouso, o potencial de membrana torna-se, de fato, por pouco tempo, mais negativo do que o potencial de repouso normal (hiperpolarização). A hiperpolarização do potencial de membrana causa a desativação da condutância de K^+ dependente de voltagem (e de qualquer condutância de Na^+ não inativada), permitindo que o potencial de membrana retorne ao seu nível de repouso. O curso temporal relativamente lento da redução da condutância de K^+ , bem como a persistente inativação da condutância de Na^+ , contribui para criar o período refratário (veja também Figura 3.12).

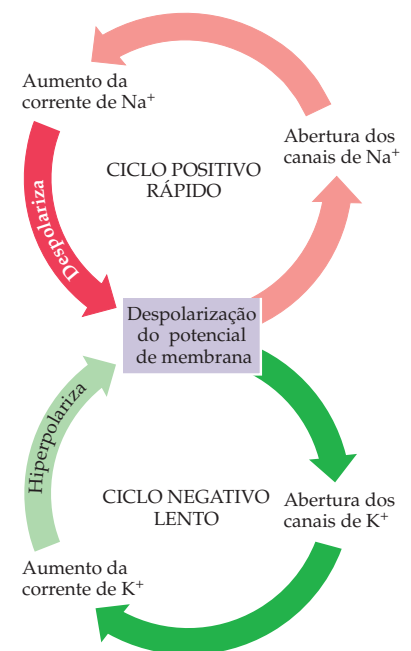
Esse mecanismo de geração do potencial de ação representa uma alça de retroalimentação positiva: a ativação da condutância de Na^+ dependente de voltagem aumenta a entrada de Na^+ no neurônio, o que despolariza o potencial de membrana, levando à ativação de ainda mais condutância de Na^+ , a mais entrada de Na^+ e à despolarização adicional (Figura 3.9). A retroalimentação positiva continua com a mesma intensidade até que a inativação da condutância do Na^+ e a ativação da condutância do K^+ restaurem o potencial de membrana ao nível de repouso. Uma vez que essa alça de retroalimentação positiva, depois de iniciada, é mantida pelas propriedades intrínsecas do neurônio – a saber, as condutâncias iônicas dependentes de voltagem –, o potencial de ação é autossustentável, ou **regenerativo**. A qualidade regenerativa explica por que potenciais de ação exibem um comportamento tudo-ou-nada (veja Figura 2.2) e por que eles têm um limiar (veja Quadro 3B). A ativação atrasada da condutância de K^+ representa uma alça de retroalimentação negativa, que, ao final, restaura a membrana ao seu estado de repouso.

A reconstrução do potencial de ação e de todas as suas características feita por Hodgkin e Huxley mostra que as propriedades das condutâncias de Na^+ e de K^+ sensíveis à voltagem, juntamente às forças eletroquímicas impulsoras criadas pelos transportadores de íons, são suficientes para explicar os potenciais de ação. O uso de métodos tanto empíricos como teóricos trouxe um nível de rigor sem precedentes para um problema de longa data, estabelecendo um padrão de provas que apenas raramente é atingido na pesquisa biológica.

Sinalização a longa distância por meio de potenciais de ação

Os mecanismos dependentes de voltagem da geração do potencial de ação também explicam a transmissão a longa distância desses sinais elétricos. Lembre-se

Figura 3.9 Alças de retroalimentação responsáveis pelas alterações no potencial de membrana durante um potencial de ação. A despolarização da membrana rapidamente ativa um ciclo de retroalimentação positiva, alimentado pela ativação da condutância de Na^+ dependente de voltagem. Esse fenômeno é seguido de uma ativação mais lenta de uma alça de retroalimentação negativa à medida que a despolarização ativa a condutância de K^+ , o que auxilia a repolarizar o potencial de membrana e terminar o potencial de ação.



QUADRO 3B Limiar

Uma propriedade importante – e potencialmente intrigante – do potencial de ação é sua iniciação em um determinado potencial de membrana, denominado **limiar**. De fato, potenciais de ação nunca ocorrem sem um estímulo despolarizante que leva a membrana a esse nível. O “disparo” despolarizante pode ser um entre vários eventos: um estímulo sináptico, um potencial de receptor gerado por órgãos receptores especializados, uma atividade marca-passo endógena das células que geram potenciais de ação espontaneamente ou uma corrente local que medeia a propagação de um potencial de ação ao longo do axônio.

O motivo pelo qual o potencial de ação “decola” em um determinado nível de despolarização pode ser compreendido ao compará-lo aos eventos subjacentes a uma explosão química (Figura A). O calor exógeno (análogo à despolarização inicial do potencial de membrana) estimula uma reação química exotérmica, produzindo mais calor, o que aumenta a reação ainda mais (Figura B). Como resultado dessa alça de retroalimentação positiva, a taxa da reação aumenta exponencialmente – a definição de uma explosão.

Em quaisquer desses processos, contudo, existe um limiar, isto é, um

ponto até onde o calor pode ser suprido sem resultar em uma explosão. O limiar para a explosão química ilustrada aqui é o ponto no qual a quantidade de calor fornecida de maneira exógena é exatamente igual à quantidade de calor que pode ser dissipada pelas circunstâncias da reação (tal como a fuga de calor do béquer).

O limiar da iniciação do potencial de ação é, em princípio, similar (Figura C). Existe uma faixa de despolarização “sublimiar”, na qual a taxa de entrada de sódio aumentada é menor do que a taxa de saída de potássio (lembre-se de que a membrana em repouso é altamente permeável ao K^+ , que, portanto, sai à medida que a membrana é despolarizada). O ponto no qual o influxo de Na^+ se iguala exatamente ao efluxo de K^+ representa um equilíbrio instável análogo ao ponto de ignição de uma mistura explosiva.

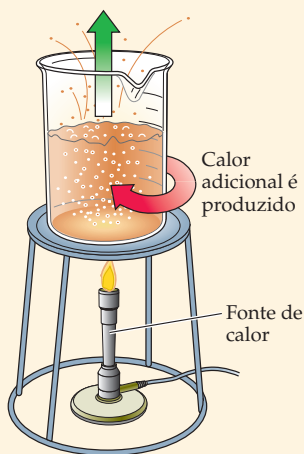
O comportamento da membrana no limiar reflete essa instabilidade: o potencial de membrana pode permanecer no nível do limiar por um período variável antes de retornar ao nível de repouso ou explodir em um potencial de ação completo. Ao menos em teoria, caso exista um ganho líquido interno de um único íon Na^+ ,

ocorrerá um potencial de ação; por outro lado, a perda líquida de um único íon K^+ leva à repolarização. Portanto, em uma definição mais precisa, o limiar é aquele valor do potencial de membrana no qual, em uma despolarização do potencial de repouso, a corrente levada pela entrada de Na^+ no neurônio é exatamente igual à corrente de K^+ que sai. Assim que o evento desencadeador despolariza a membrana além desse ponto, o ciclo de retroalimentação positiva de entrada de Na^+ no potencial de membrana se fecha, e o potencial de ação “dispara”.

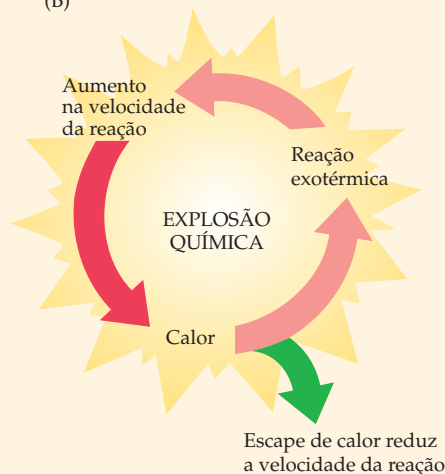
Uma vez que as condutâncias de Na^+ e de K^+ se alteram dinamicamente ao longo do tempo, o potencial limiar para produzir um potencial de ação também varia, dependendo da atividade anterior do neurônio. Por exemplo, após um potencial de ação, a membrana torna-se, por algum tempo, refratária a uma excitação subsequente, porque o limiar, para disparar um potencial de ação, sobe transitoriamente. Não existe, portanto, um valor específico de potencial de membrana que defina um limiar para um dado neurônio em quaisquer circunstâncias.

Uma alça de retroalimentação positiva subjacente ao potencial de ação explica o fenômeno do limiar.

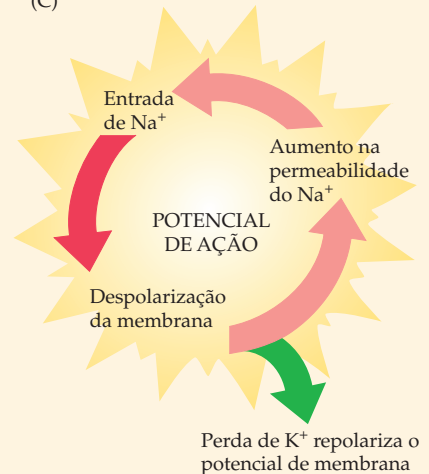
(A) Algum calor escapa



(B)



(C)



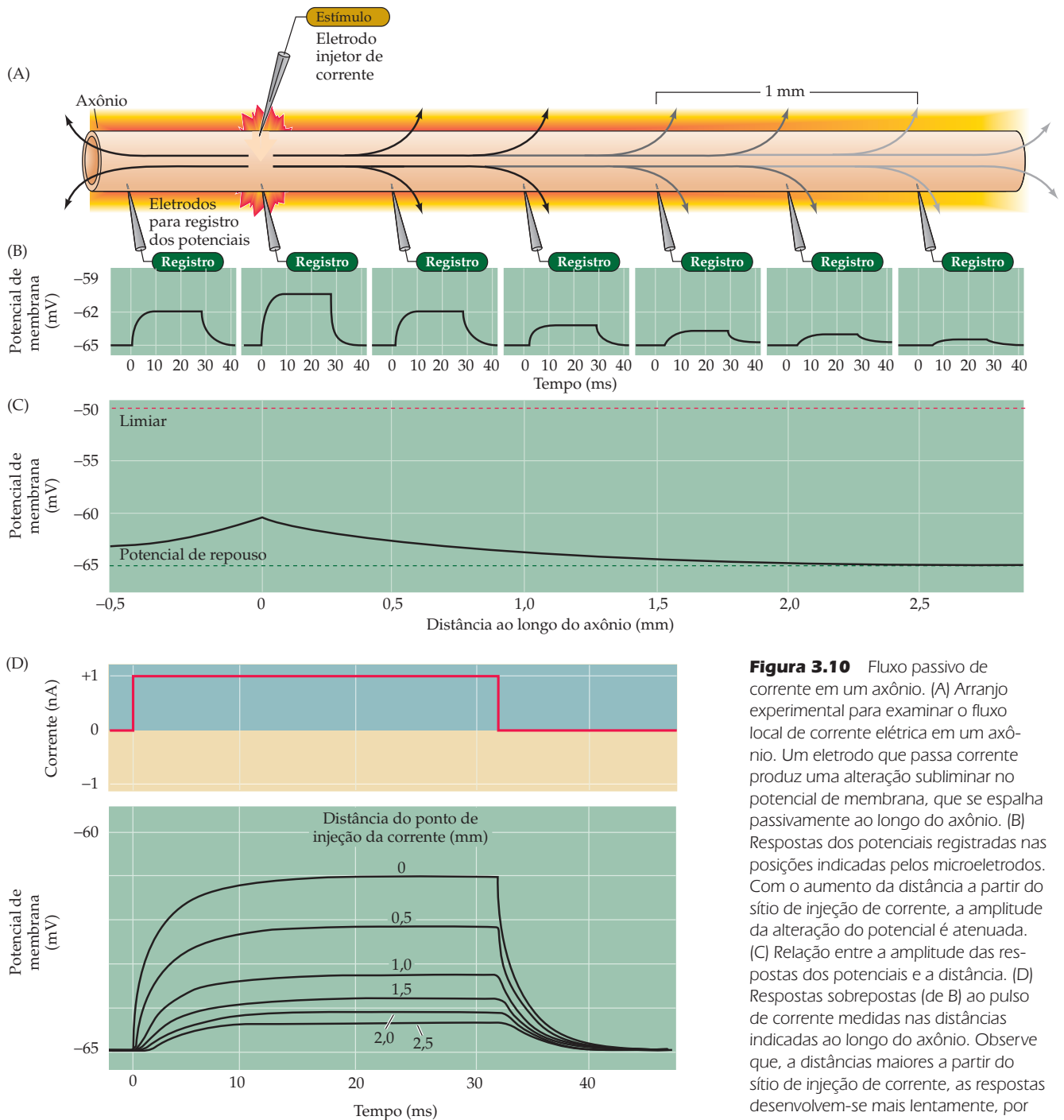


Figura 3.10 Fluxo passivo de corrente em um axônio. (A) Arranjo experimental para examinar o fluxo local de corrente elétrica em um axônio. Um eletrodo que passa corrente produz uma alteração subliminar no potencial de membrana, que se espalha passivamente ao longo do axônio. (B) Respostas dos potenciais registradas nas posições indicadas pelos microeletrodos. Com o aumento da distância a partir do sítio de injeção de corrente, a amplitude da alteração do potencial é atenuada. (C) Relação entre a amplitude das respostas dos potenciais e a distância. (D) Respostas sobrepostas (de B) ao pulso de corrente medidas nas distâncias indicadas ao longo do axônio. Observe que, a distâncias maiores a partir do sítio de injeção de corrente, as respostas desenvolvem-se mais lentamente, por razões explicadas no Quadro 3C. [Segundo Hodgkin e Rushton, 1938.]

do Capítulo 2 que neurônios são condutores de eletricidade relativamente pobres, pelo menos quando comparados a um cabo elétrico. A condução de corrente por cabos e por neurônios na ausência de potenciais de ação é chamada de **fluxo passivo de corrente** (Figura 3.10). As propriedades elétricas passivas do axônio de uma célula nervosa podem ser determinadas medindo-se a alteração na voltagem resultante de um pulso de corrente que atravessa a membrana axonal (Figura 3.10A). Se esse pulso de corrente não é grande o suficiente para gerar potenciais de ação, a magnitude da consequente alteração no potencial decai

QUADRO 3C Propriedades passivas da membrana

O fluxo passivo de corrente elétrica tem uma função central na propagação do potencial de ação, na transmissão sináptica e em todas as outras formas de sinalização elétrica em células nervosas. Assim, é importante compreender, em termos quantitativos, como o fluxo de corrente passiva varia com a distância ao longo do neurônio. No caso de um axônio cilíndrico, como o mostrado na Figura 3.10, uma corrente subliminar injetada em uma parte do axônio espalha-se passivamente ao longo do axônio até a corrente ser dissipada por vazamento através da membrana do axônio. O decréscimo do fluxo de corrente com a distância (Figura A) é descrito por uma simples função exponencial:

$$V_x = V_0 e^{-x/\lambda}$$

onde V_x é a resposta de voltagem em qualquer distância x ao longo do axônio, V_0 é a alteração de voltagem em qualquer ponto onde a corrente é injetada no axônio e é a base dos logaritmos naturais (aproximadamente 2,7), e λ é a constante de comprimento do axônio. Como fica evidente nessa relação, a constante de comprimento é a distância na qual a resposta de voltagem inicial (V_0) cai a $1/e$ (ou 37%)

(A) Decaimento espacial do potencial de membrana ao longo de um axônio cilíndrico. Um pulso de corrente injetado em um ponto do axônio (0 mm) produz respostas de voltagem (V_x) que diminuem exponencialmente com a distância. A distância em que a resposta de voltagem é $1/e$ do seu valor inicial (V_0) é a constante de distância, λ .

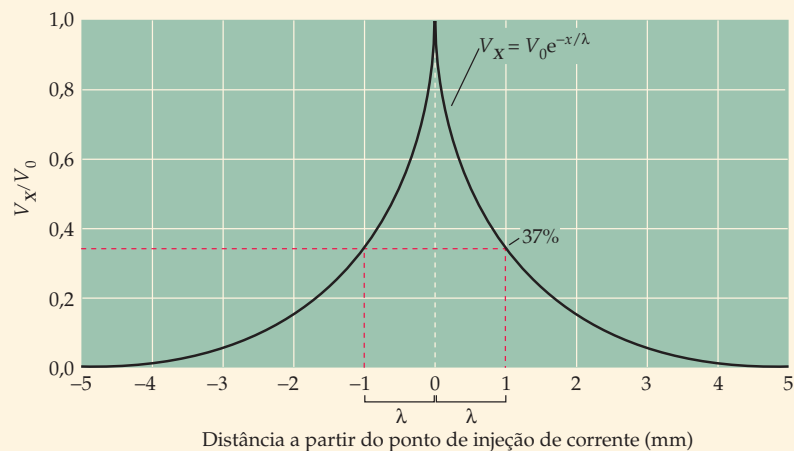
do seu valor. A constante de comprimento é, portanto, uma maneira de caracterizar quão longe um fluxo de corrente passiva espalha-se antes de vazarem do axônio, com axônios que vazam mais possuindo constantes de comprimento menores.

A constante de comprimento depende das propriedades físicas do axônio, em particular das resistências relativas da membrana plasmática (r_m), do axoplasma intracelular (r_i) e do meio extracelular (r_o). A relação entre esses parâmetros é:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_o + r_i}}$$

Assim, para aumentar o fluxo passivo de corrente ao longo do axônio, a resistência da membrana plasmática deve ser a mais alta possível, enquanto as resistências do axoplasma e do meio extracelular devem ser baixas.

Outra consequência importante das propriedades passivas dos neurônios é que as correntes que fluem através da membrana não alteram o potencial de membrana imediatamente. Por exemplo, quando um pulso “retangular” de corrente é injetado no axônio mostrado no experimento ilustrado na Figura 3.10A, o potencial de membrana despolariza lentamente por alguns milissegundos e então repolariza por um período de tempo similar, quando o pulso de corrente cessa (veja Figura 3.10D). Esses retardos na mudança do potencial da membrana se devem ao fato de que a membrana plasmática comporta-se como um capacitor, armazenando as cargas iniciais que fluem cada vez que começa ou termina um pulso de corrente. Para o caso de uma célula cujo potencial de membrana seja espacialmente uniforme, a mudança no potencial de membrana,



exponencialmente com o aumento da distância a partir do sítio de injeção da corrente (Figura 3.10B). Normalmente, o potencial diminui a uma pequena fração do seu valor inicial ao se distanciar não mais do que poucos milímetros do sítio de injeção (Figura 3.10 C). A diminuição progressiva na amplitude da alteração de potencial induzida ocorre porque a corrente injetada vaza pela membrana axonal; em função disso, há menos corrente disponível para alterar o potencial de membrana mais adiante no axônio (Quadro 3C). Portanto, a propriedade de vazamento da membrana axonal evita a transmissão passiva efetiva de sinais elétricos em todos axônios, exceto nos mais curtos (aqueles com 1 mm ou menos de comprimento). Da mesma maneira, a propriedade de vazamento da membrana torna mais lentas as curvas de tempo das respostas medidas a distâncias maiores do lugar onde a corrente foi injetada (Figura 3.10D).

a qualquer tempo, V_t , após o início do pulso de corrente (Figura B), pode também ser descrita por uma relação exponencial.

$$V_t = V_\infty(1 - e^{-t/\tau})$$

onde V_∞ é o valor para o equilíbrio estacionário da alteração do potencial de membrana, t é o tempo após o início de um pulso de corrente, e τ é a constante de tempo da membrana. A constante de tempo é, portanto, definida como o tempo em que a resposta de voltagem (V_t) alcança $1 - (1/e)$ (ou 63%) da V_∞ . Depois que o pulso de corrente cessa, a alteração do potencial de membrana também

diminui exponencialmente, de acordo com a relação:

$$V_t = V_\infty e^{-t/\tau}$$

Durante esse decaimento, o potencial de membrana retorna a $1/e$ do V_∞ por um período de tempo igual a t . Para células com geometrias mais complexas do que o axônio da Figura 3.10, as curvas de tempo para as alterações no potencial de membrana não são simples exponenciais, porém, mesmo assim, dependem da constante de tempo da membrana. Portanto, a constante de tempo caracteriza quão rapidamente um fluxo de corrente altera o potencial de membrana. A

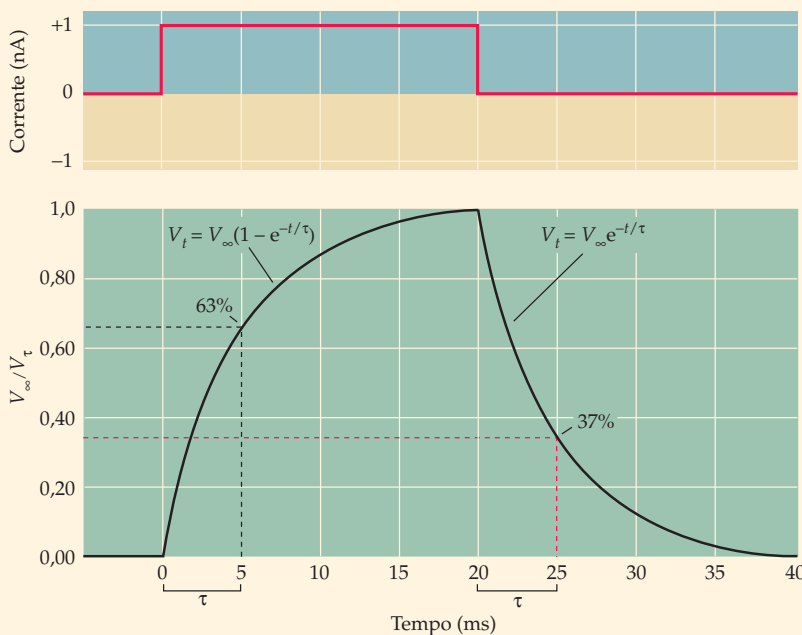
constante de tempo da membrana depende também das propriedades físicas da célula nervosa, especificamente da resistência (r_m) e da capacitância (c_m) da membrana plasmática, de tal forma que:

$$\tau = r_m c_m$$

Os valores de r_m e c_m dependem, em parte, do tamanho do neurônio, sendo que células maiores possuem menores resistências e maiores capacitâncias. Em geral, células nervosas pequenas tendem a ter constantes de tempo longas, e células grandes, constantes de tempo breves.

Referências

- HODGKIN, A. L. and W. A. H. RUSHTON (1938) The electrical constants of a crustacean nerve fibre. *Proc. R. Soc. Lond.* 133: 444-479.
- JOHNSTON, D. and S. M.-S. Wu (1995) *Foundations of Cellular Neurophysiology*. Cambridge, MA: MIT Press.
- RALL, W. (1977) Core conductor theory and cable properties of neurons. In *Handbook of Physiology*, Section 1: *The Nervous System*, Vol. 1: *Cellular Biology of Neurons*. E. R. Kandel (ed.). Bethesda, MD: American Physiological Society, p. 39-98.



(B) Curso temporal das alterações do potencial produzidas por um pulso de corrente em uma célula espacialmente uniforme. O aumento e a queda do potencial de membrana (V_t) podem ser descritos como funções exponenciais, com a constante de tempo τ definindo o tempo necessário para a resposta atingir $1 - (1/e)$ do valor para o equilíbrio estacionário da alteração do potencial de membrana (V_∞), ou para declinar a $1/e$ do V_∞ .

Se o experimento mostrado na Figura 3.10 é repetido com um pulso de corrente despolarizante grande o suficiente para produzir um potencial de ação, o resultado é muito diferente (Figura 3.11A). Nesse caso, ocorre um potencial de ação sem diminuição ao longo de todo o comprimento do axônio, que, em humanos, pode atingir a distância de 1 m ou mais (Figura 3.11B). Assim, potenciais de ação de alguma maneira evadem a propriedade de vazamento inerente dos neurônios.

Como, então, potenciais de ação atravessam grandes distâncias ao longo de um condutor passivo tão ruim? A resposta é, em parte, fornecida pela observação de que a amplitude dos potenciais de ação registrados em distâncias diferentes é constante. Esse comportamento tudo-ou-nada indica que mais do que um simples fluxo de corrente passiva deve estar envolvido na propagação do

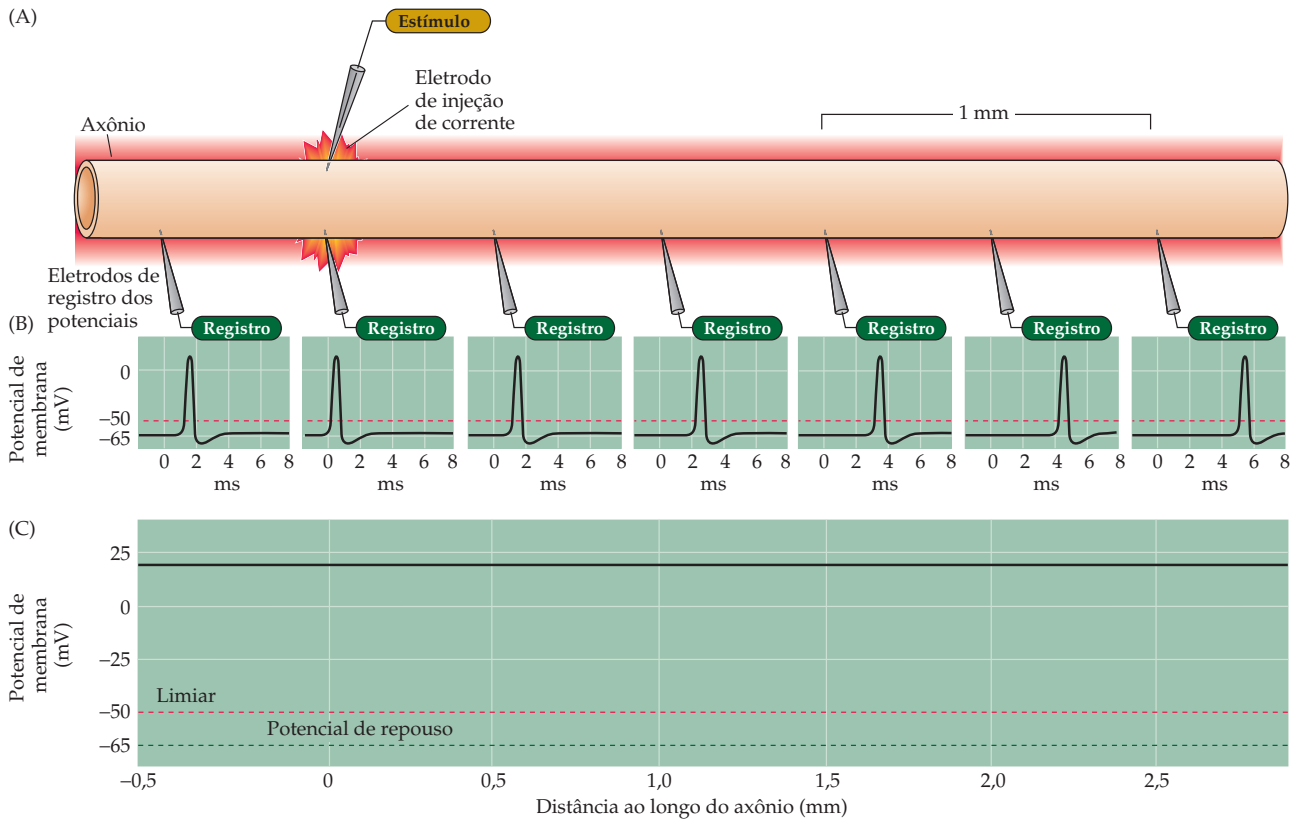


Figura 3.11 Propagação de um potencial de ação. (A) Neste arranjo experimental, um eletrodo provoca um potencial de ação ao injetar uma corrente supraliminal. (B) Respostas de potencial registradas nas posições indicadas por microeletrodos. A amplitude do potencial de ação é constante ao longo do comprimento do axônio, embora o tempo de surgimento do potencial de ação seja retardado com o aumento da distância. (C) A amplitude constante do potencial de ação (linha preta contínua), medida a diferentes distâncias do ponto de injeção da corrente.

potencial de ação. Um segundo indício vem do exame do tempo de ocorrência dos potenciais de ação registrados a diferentes distâncias a partir do lugar de estimulação: potenciais de ação ocorrem mais e mais tarde quanto maiores as distâncias no axônio (veja Figura 3.11B). Assim, o potencial de ação tem uma taxa de transmissão mensurável, denominada **velocidade de condução**. O atraso na chegada do potencial de ação a pontos sucessivamente mais distantes ao longo do axônio difere do exemplo mostrado na Figura 3.10, em que as alterações elétricas produzidas por fluxo passivo de corrente ocorrem aproximadamente ao mesmo tempo em todos os pontos.

É fácil de se entender o mecanismo de propagação do potencial de ação depois que se compreende como ele é gerado e como a corrente flui passivamente ao longo do axônio (Figura 3.12). Um estímulo despolarizante – um potencial sináptico ou um potencial de receptor em um neurônio intacto, ou um pulso de corrente injetada em um experimento – despolariza localmente o axônio, abrindo assim canais de Na^+ sensíveis à voltagem nessa região. A abertura de canais de Na^+ causa entrada de Na^+ , e a consequente despolarização do potencial de membrana gera um potencial de ação naquele lugar. Parte da corrente local gerada pelo potencial de ação fluirá passivamente pelo axônio, da mesma maneira que correntes subliminares espalham-se ao longo do axônio (veja Figura 3.10). Observe que esse fluxo de corrente passiva não requer o movimento de Na^+ ao longo do axônio, mas, em vez disso, ocorre por um deslocamento de cargas, semelhante ao que acontece quando cabos elétricos conduzem eletricidade passivamente, pela mera condução dos elétrons. Esse fluxo de corrente passiva despolariza o potencial de membrana na região adjacente do axônio, abrindo, assim, canais de Na^+ na membrana próxima. A despolarização local dispara um potencial de ação nessa região, que, então, espalha-se de novo, em um ciclo contínuo até alcançar o final do axônio. Assim, a propagação do potencial de ação requer a ação coordenada de duas formas de

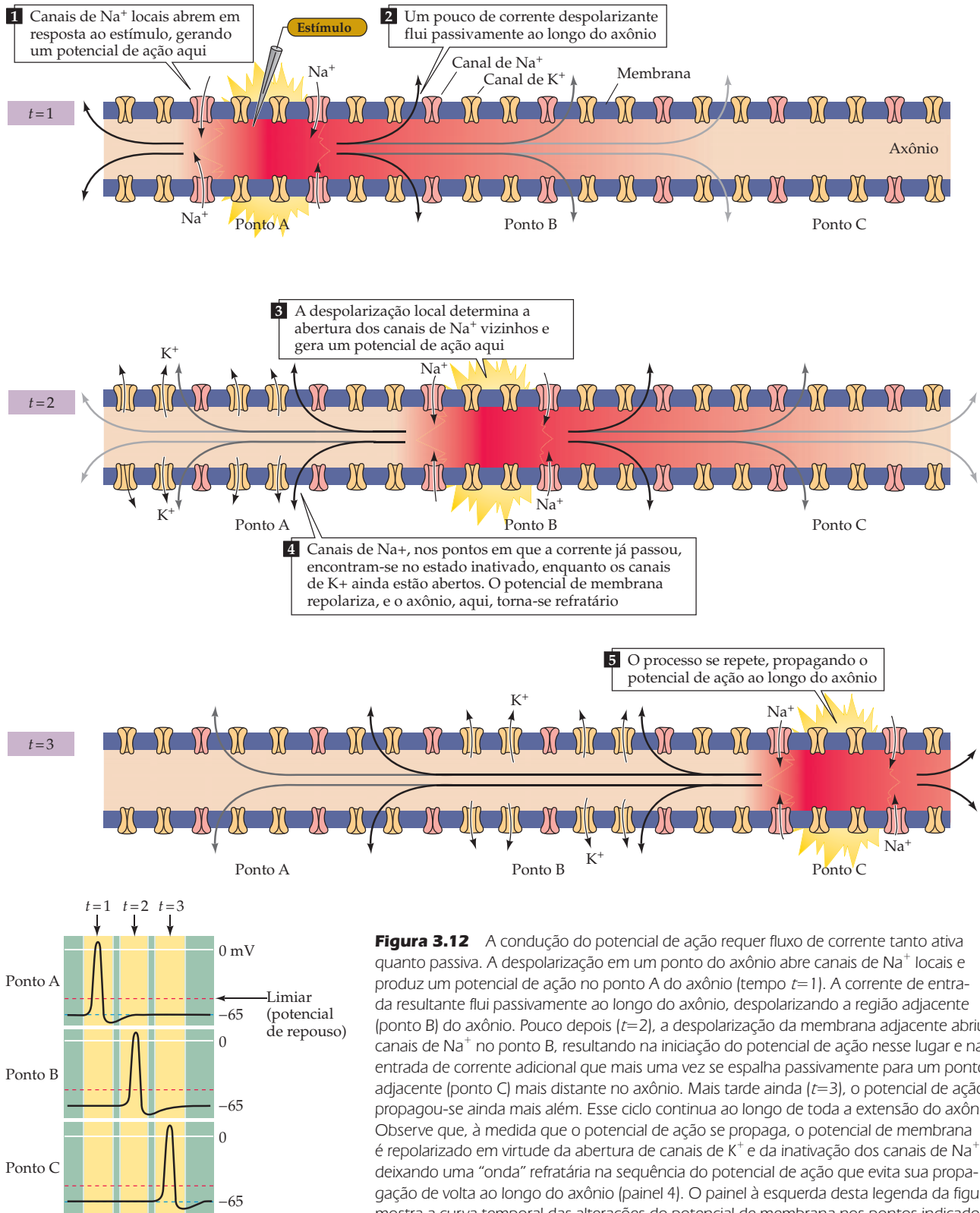


Figura 3.12 A condução do potencial de ação requer fluxo de corrente tanto ativa quanto passiva. A despolarização em um ponto do axônio abre canais de Na⁺ locais e produz um potencial de ação no ponto A do axônio (tempo t=1). A corrente de entrada resultante flui passivamente ao longo do axônio, despolarizando a região adjacente (ponto B) do axônio. Pouco depois (t=2), a despolarização da membrana adjacente abriu canais de Na⁺ no ponto B, resultando na iniciação do potencial de ação nesse lugar e na entrada de corrente adicional que mais uma vez se espalha passivamente para um ponto adjacente (ponto C) mais distante no axônio. Mais tarde ainda (t=3), o potencial de ação propagou-se ainda mais além. Esse ciclo continua ao longo de toda a extensão do axônio. Observe que, à medida que o potencial de ação se propaga, o potencial de membrana é repolarizado em virtude da abertura de canais de K⁺ e da inativação dos canais de Na⁺, deixando uma “onda” refratária na sequência do potencial de ação que evita sua propagação de volta ao longo do axônio (painel 4). O painel à esquerda desta legenda da figura mostra a curva temporal das alterações do potencial de membrana nos pontos indicados.

fluxo de corrente – o fluxo de corrente passiva e as correntes ativas, ambas fluindo através de canais iônicos dependentes de voltagem. As propriedades regenerativas de abertura dos canais de Na^+ permitem que os potenciais de ação propaguem-se de uma maneira tudo-ou-nada por atuarem estimulando cada ponto ao longo do axônio, garantindo, assim, a transmissão de sinais elétricos a longa distância.

O período refratário garante a propagação unidirecional dos potenciais de ação

Lembre-se de que os axônios tornam-se refratários após um potencial de ação, ou seja, a geração de um potencial de ação torna transitória e mais difícil ao axônio gerar potenciais de ação subsequentes (veja Figura 3.8B). Assim, o período refratário limita o número de potenciais de ação que um dado neurônio pode produzir por unidade de tempo, sendo que diferentes tipos de neurônios possuem diferentes taxas máximas de disparo de potencial de ação, em virtude das diferenças nos tipos e nas densidades dos canais iônicos. Como descrito na seção anterior, o período refratário surge porque a despolarização que ocasiona a abertura de canais de Na^+ também causa tardias ativação de canais de K^+ e inativação de canais de Na^+ , o que temporariamente torna mais difícil para o axônio produzir outro potencial de ação. O potencial de ação passa com rapidez ao longo da extensão do axônio e deixa os canais de Na^+ inativados e os canais de K^+ ativados por um breve período de tempo. A refratariedade da membrana no sítio de início do potencial de ação impede a subsequente reexcitação dessa membrana (veja Figura 3.12), o que explica por que potenciais não se propagam de volta ao ponto de início à medida que percorrem a extensão de um axônio. Assim, o comportamento refratário assegura a propagação polarizada do potencial de ação a partir de seu ponto usual de início, próximo ao corpo celular do neurônio, em direção aos terminais sinápticos na extremidade distal do axônio.

A mielinização leva ao aumento da velocidade de condução

A velocidade da condução do potencial de ação limita o fluxo de informação no sistema nervoso. Não surpreende, portanto, que vários mecanismos tenham sido desenvolvidos para otimizar a propagação de potenciais de ação ao longo de axônios. Como a condução do potencial de ação requer fluxo de corrente passiva e ativa (veja Figura 3.12), a velocidade de propagação do potencial de ação é determinada por esses dois fenômenos. Uma maneira de aumentar o fluxo de corrente passiva é aumentar o diâmetro de um axônio, o que efetivamente diminui a resistência interna ao fluxo de corrente passiva (veja Quadro 3C). O consequente aumento na velocidade de condução do potencial de ação supostamente explica por que axônios gigantes evoluíram em invertebrados como a lula e por que, em todos os animais, os axônios que conduzem o potencial com rapidez tendem a ser maiores do que aqueles que o conduzem lentamente.

Outra estratégia para aumentar o fluxo passivo de corrente elétrica é isolar a membrana axonal, reduzindo a possibilidade de a corrente vazar do axônio e, assim, aumentando a distância, ao longo do axônio, pela qual uma dada corrente local pode fluir passivamente. Entre os vertebrados, essa estratégia é evidente na **mielinização** dos axônios, um processo mediante o qual oligodendrócitos no sistema nervoso central (e células de Schwann no sistema nervoso periférico) envolvem o axônio em **mielina**, que consiste em múltiplas camadas de membranas gliais intimamente justapostas (Figura 3.13A). Ao atuar como isolante elétrico, a mielina aumenta muito a velocidade de condução do potencial de ação (Figura 3.14). Por exemplo, enquanto as velocidades de condução de um axônio não mielinizado variam entre 0,5 e 10 m/s, axônios mielinizados podem conduzir o potencial a velocidades de até 150 m/s. Esse grande aumento na velocidade acontece principalmente porque o processo demorado de geração do potencial de ação ocorre apenas em pontos específicos ao longo do axônio, denominados **nodos de Ranvier**, onde não há mielina enrolada. Se toda a superfície de um axônio fosse

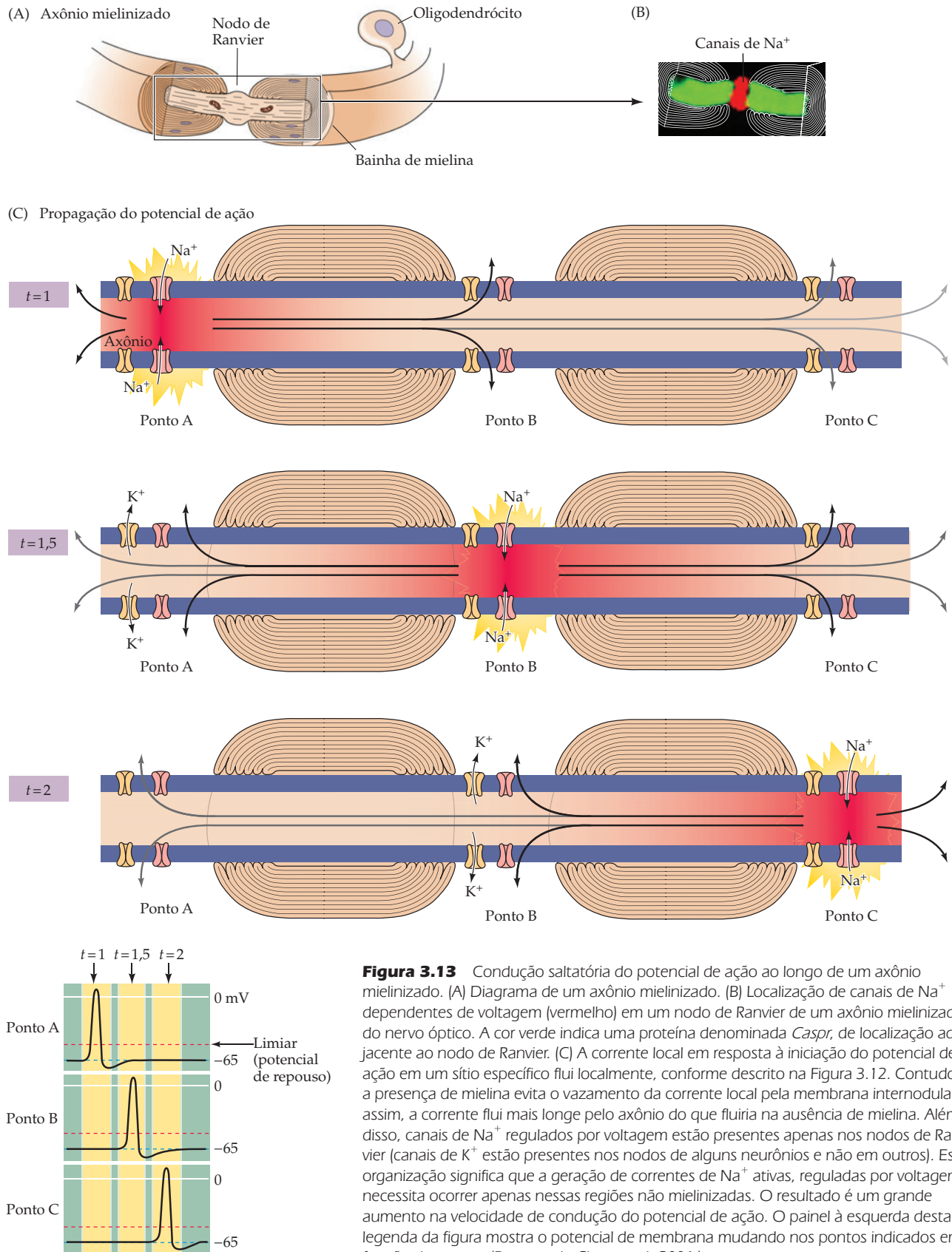
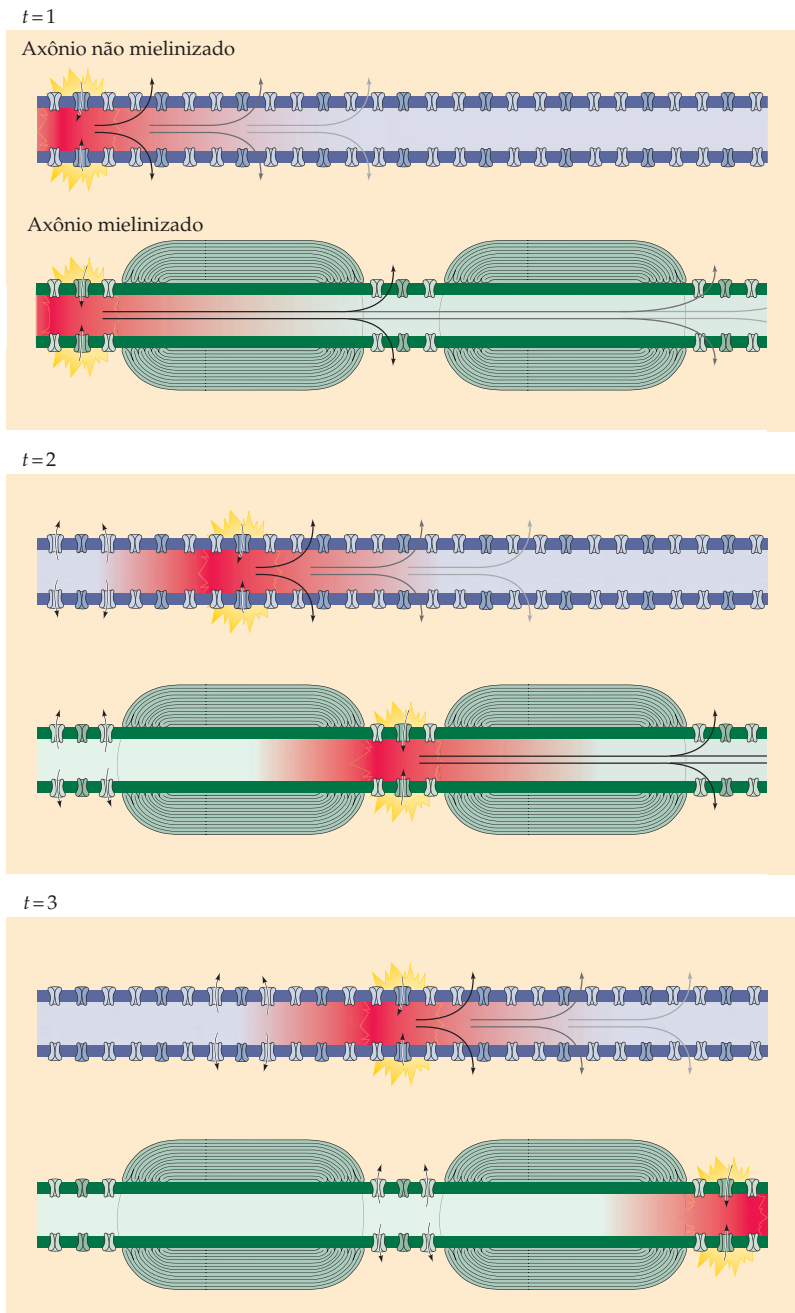


Figura 3.14 Comparação da velocidade de condução do potencial de ação em axônios não mielinizados (parte superior) e mielinizados (parte inferior). Para maior clareza, o fluxo de corrente passiva é mostrado apenas no sentido da propagação do potencial de ação.



isolada, não haveria lugar para a corrente sair do axônio, e potenciais de ação não poderiam ser gerados. Assim, os canais de Na^+ dependentes de voltagem necessários para o potencial de ação são encontrados apenas nesses nodos de Ranvier (Figura 3.13B). Um potencial de ação gerado em um nodo de Ranvier produz uma corrente que flui passivamente no interior do segmento mielinizado até que o próximo nodo seja atingido. Esse fluxo de corrente local gera, então, um potencial de ação no segmento vizinho, sendo o ciclo repetido ao longo da extensão do axônio. Já que a corrente flui através da membrana neuronal apenas nos nodos (Figura 3.13C), esse tipo de propagação é chamada de **saltatória**, significando que o potencial de ação pula de um nodo para outro. Não é surpresa alguma que a perda de mielina, como ocorre em doenças como a esclerose múltipla, causa uma variedade de problemas neurológicos sérios (Quadro 3D).

QUADRO 3D Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença do sistema nervoso central caracterizada por uma série de problemas clínicos que surgem em virtude da desmielinização e da inflamação de rotas axonais em múltiplas regiões. O distúrbio normalmente se inicia entre 20 e 40 anos de idade, sendo caracterizado pelo surgimento abrupto de deficiências neurológicas que, em geral, persistem por dias ou semanas e então cessam. O quadro clínico vai desde pacientes que não apresentam perda neurológica persistente, alguns dos quais experienciam apenas exacerbações tardias ocasionais, até outros que se deterioram progressivamente em função do comprometimento gradual e extensivo do sistema nervoso central.

Os sinais e sintomas da EM são determinados pela localização das regiões afetadas. Especialmente comuns são cegueira monocular (devida a lesões no nervo óptico), fraqueza motora ou paralisia (devida a lesões no tracto corticospinal), sensações somáticas anormais (devidas a lesões nas rotas somatossensoriais, frequentemente nas colunas posteriores), visão dupla (devida a lesões no fascículo longitudinal medial) e tonturas (devidas a lesões nas rotas vestibulares). Frequentemente, anormalidades são aparentes no fluido cerebrospinal dos pacientes, que, em geral, têm um número excessivo de células associadas à inflamação e um conteúdo aumentado de anticorpos (um sinal de resposta imunitária alterada).

O diagnóstico da EM normalmente se baseia na presença de um problema neurológico que cessa e então retorna em um local não relacionado. A confirmação, às vezes, pode ser obtida por imageamento por ressonância magnética (IRM) ou por evidência funcional de lesões em uma via específica por potenciais evocados anormais. A característica histológica da EM em um exame *post mortem* é a presença de lesões múltiplas em locais diferentes, com perda de mielina associada à infiltração de células inflamatórias e, em alguns casos, perda dos próprios axônios.

O conceito de EM como uma doença desmielinizante está profun-

damente enraizado na literatura clínica, embora seja pouco compreendido com precisão como a desmielinização se traduz em deficiências funcionais. A perda da bainha de mielina que envolve os axônios claramente diminui a condução do potencial de ação, e os padrões anormais de condução nervosa resultantes são supostamente responsáveis pela maioria das deficiências clínicas da doença. Contudo, os efeitos da EM podem estender-se além da perda da bainha de mielina. Sabe-se que alguns axônios são de fato destruídos, provavelmente em consequência da inflamação que atinge a cobertura de mielina e/ou da perda do apoio trófico dos oligodendrócitos ao axônio. Assim, a perda do axônio também contribui para as deficiências funcionais na EM, em especial nas formas crônicas e progressivas da doença.

A causa principal da EM permanece desconhecida. O sistema imunitário sem dúvida contribui para a doença, e terapias imunorregulatórias fornecem benefícios substanciais a alguns pacientes. Não se sabe como exatamente o sistema imunitário é ativado para causar a deterioração. A hipótese mais popular é que a EM seja uma doença autoimune (i. e., uma doença na qual o sistema imunitário ataca os próprios constituintes do organismo). O fato de que a imunização de animais experimentais com qualquer uma das várias moléculas que constituem a bainha de mielina possa produzir uma doença desmielinizante (denominada encefalomielite alérgica experimental) mostra que um ataque autoimune da membrana de mielina é suficiente para produzir um quadro clínico similar à EM. Uma explicação possível para a doença humana seria a de que um indivíduo geneticamente suscetível seria por algum tempo infectado (p. ex., em uma doença viral sem gravidade) por um microrganismo que expressa uma molécula estruturalmente similar a um componente da mielina. Uma resposta imunitária a esse antígeno seria montada para atacar o invasor, mas a incapacidade do sistema imunitário em discriminar entre uma proteína exógena e uma

própria resultaria na destruição da mielina normal. Esse exato cenário ocorre em camundongos infectados com o vírus de Theiler.

Uma hipótese alternativa é que a EM seria causada por uma infecção persistente por um vírus ou por outro microrganismo; nesse cenário, os esforços do sistema imunitário para se livrar do patógeno causariam dano à mielina. A paraparesia espástica tropical (PET) fornece um precedente para essa ideia. A PET é uma doença caracterizada pela progressão gradativa de fraqueza nas pernas e pela deficiência no controle da função da bexiga associadas a um aumento dos reflexos tendinosos profundos e um sinal positivo de Babinski (veja Capítulo 17). Esse quadro clínico é similar ao da EM que avança com rapidez. Sabe-se que a PET é causada por uma infecção persistente por um retrovírus (HTLV-1, vírus linfotrópico humano para células T tipo 1). Apesar desse precedente, provar a hipótese da infecção viral persistente para a EM requer uma demonstração inequívoca da presença de um vírus. Embora haja relatos periódicos de um vírus associado à EM, evidências convincentes não têm sido apresentadas. Assim, a EM continua sendo um terrível desafio clínico.

Referências

- ADAMS, R. D. and M. VICTOR (2005) *Principles of Neurology*, 8th Ed. New York: McGraw-Hill, pp. 771–796.
- FROHMAN, E. M., M. K. RACKE and C. S. RAINE (2006) Multiple sclerosis: The plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 354: 942-955.
- HAUSER, S. L. and J. R. OKSENBERG (2006) The neurobiology of multiple sclerosis: Genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 52: 61-76.
- MILLER, D. H. and 9 others (2003) A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 348: 15-23.
- WAXMAN, S. G. (2006) Ions, energy and axonal injury: Towards a molecular neurology of multiple sclerosis. *Trends Mol. Med.* 12: 192-195.
- ZANVIL, S. S. and L. STEINMAN (2003) Diverse targets for intervention during inflammatory and neurodegenerative phases of multiple sclerosis. *Neuron* 38: 685-688.

Resumo

O potencial de ação e todas as suas propriedades complexas podem ser explicados por alterações dependentes de tempo e de voltagem nas permeabilidades de Na^+ e K^+ nas membranas neuronais. Essa conclusão deriva principalmente de evidências obtidas por um instrumento denominado fixador de voltagem. A técnica de fixação de voltagem é um método de retroalimentação eletrônica que permite controlar o potencial de membrana neuronal e, simultaneamente, fornecer uma medida direta dos fluxos de Na^+ e K^+ dependentes de voltagem que produzem o potencial de ação. Experimentos de fixação de voltagem mostram que um aumento transitório na condutância de Na^+ é ativado com rapidez e, então, inativado durante uma despolarização sustentada do potencial de membrana. Esses experimentos também demonstram um aumento na condutância do K^+ , ativada posteriormente, que, ao contrário da condutância do Na^+ , não é inativada. A modelagem matemática das propriedades dessas condutâncias indica que elas, e apenas elas, são responsáveis pela produção dos potenciais de ação tudo-ou-nada nos axônios de lula. Potenciais de ação propagam-se ao longo do axônio da célula nervosa, iniciados pelo gradiente de voltagem entre regiões ativas e inativas do axônio, em virtude do fluxo de corrente local. Dessa maneira, potenciais de ação compensam as propriedades elétricas passivas relativamente pobres das células nervosas e permitem sinalização neural a longas distâncias. Esses estudos eletrofisiológicos clássicos fornecem uma base sólida para considerarmos as variações funcionais e moleculares na sinalização neural, abordadas no próximo capítulo.

Leitura complementar

Revisões

- ARMSTRONG, C. M. and B. HILLE (1998) Voltage-gated ion channels and electrical excitability. *Neuron* 20: 371–80.
- NEHER, E. (1992) Ion channels for communication between and within cells. *Science* 256: 498–502.
- SALZER, J. L. (2003) Polarized domains of myelinated axons. *Neuron* 40: 297–318.

Artigos originais importantes

- ARMSTRONG, C. M. and L. BINSTOCK (1965) Anomalous rectification in the squid giant axon injected with tetraethylammonium chloride. *J. Gen. Physiol.* 48: 859–872.
- CHEN and 17 others (2004) Mice lacking sodium channel $\beta 1$ subunits display defects in neuronal excitability, sodium channel expression, and nodal architecture. *J. Neurosci.* 24: 4030–4042.
- HODGKIN, A. L. and A. F. HUXLEY (1952a) Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116: 449–472.
- HODGKIN, A. L. and A. F. HUXLEY (1952b) The components of membrane

conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116: 473–496.

HODGKIN, A. L. and A. F. HUXLEY (1952c) The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116: 497–506.

HODGKIN, A. L. and A. F. HUXLEY (1952d) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 116: 507–544.

HODGKIN, A. L. and W. A. H. RUSHTON (1938) The electrical constants of a crustacean nerve fibre. *Proc. R. Soc. Lond.* 133: 444–479.

HODGKIN, A. L., A. F. HUXLEY and B. KATZ (1952) Measurements of current–voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116: 424–448.

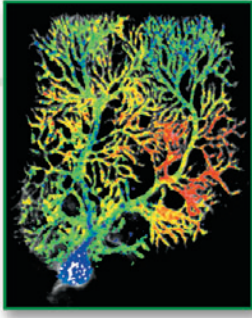
HUXLEY, A. F. and L. STAMPELI (1949) Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. *J. Physiol.* 108: 315–339.

MOORE, J. W., M. P. BLAUSTEIN, N. C. ANDERSON and T. NARAHASHI (1967) Basis of tetrodotoxin's selectivity in blockage of squid axons. *J. Gen. Physiol.* 50: 1401–1411.

TASAKI, I. and T. TAKEUCHI (1941) Der am Ranvierschen Knoten entstehende Aktionsstrom und seine Bedeutung für die Erregungsleitung. *Pflügers Arch.* 244: 696–711.

Livros

- AIDLEY, D. J. and P. R. STANFIELD (1996) *Ion Channels: Molecules in Action*. Cambridge: Cambridge University Press.
- HILLE, B. (2001) *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3rd Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- JOHNSTON, D. and S. M.-S. WU (1995) *Foundations of Cellular Neurophysiology*. Cambridge, MA: MIT Press.
- JUNGE, D. (1992) *Nerve and Muscle Excitation*, 3rd Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- MATTHEWS, G. G. (2003) *Cellular Physiology of Nerve and Muscle*, 4th Ed. Malden, MA: Blackwell Publishing.
- MOORE, J. W. and A. E. STUART (2007) *Neurons in Action: Tutorials and Simulations Using NEURON, Version 2*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.



Capítulo 4

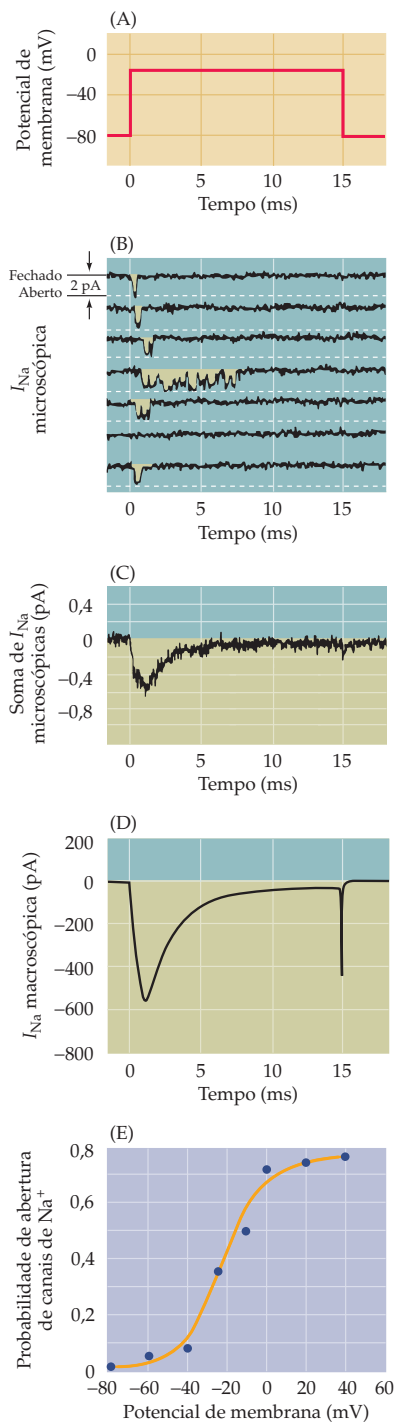
Canais e Transportadores

Visão geral

A geração de sinais elétricos em neurônios exige que a membrana estabeleça gradientes de concentração para íons específicos e seja capaz de sofrer mudanças rápidas e seletivas em sua permeabilidade a esses íons. As proteínas de membrana responsáveis pelas mudanças na permeabilidade seletiva são chamadas de canais iônicos, enquanto outras proteínas, denominadas transportadores ativos, originam e mantêm os gradientes iônicos. Como o nome sugere, canais iônicos são proteínas transmembrana que contêm estruturas especializadas, denominadas poros, que permitem que íons específicos atravessem a membrana neuronal. Alguns desses canais também contêm estruturas capazes de atuar como sensores do potencial elétrico através da membrana. Tais canais regulados por voltagem abrem-se ou fecham-se em resposta à magnitude do potencial de membrana, permitindo que a permeabilidade da membrana seja regulada por mudanças nesse potencial. Alguns canais iônicos são regulados por sinais químicos extracelulares, como neurotransmissores; outros, por sinais intracelulares, como segundos mensageiros. Outros ainda respondem a estímulos mecânicos, a alterações na temperatura ou a uma combinação de estímulos. Muitos tipos de canais iônicos têm sido caracterizados nos níveis genômico e proteico, resultando na identificação de um grande número de subtipos de canais iônicos, com diferentes expressões em células neuronais e não neuronais. O padrão específico de expressão de canais iônicos em cada tipo celular pode gerar um amplo espectro de características elétricas. Diferentemente das funções dos canais iônicos, os transportadores ativos são proteínas de membrana que produzem e mantêm gradientes de concentração iônica. O mais importante desses transportadores é a bomba de Na^+ , a qual hidrolisa ATP para regular as concentrações intracelulares tanto de Na^+ como de K^+ . Outros transportadores ativos produzem gradientes de concentração para toda a gama de íons fisiologicamente importantes, incluindo Cl^- , Ca^{2+} e H^+ . Do ponto de vista da sinalização elétrica, transportadores ativos e canais iônicos são complementares: transportadores criam gradientes iônicos que impulsionam íons através de canais iônicos abertos, gerando, desse modo, sinais elétricos.

Canais iônicos subjacentes a potenciais de ação

Embora Hodgkin e Huxley não tivessem conhecimento da natureza física dos mecanismos de condutância subjacentes aos potenciais de ação, eles, no entanto, mostraram que as membranas das células nervosas têm canais que permitem que íons passem seletivamente de um lado para o outro da membrana (veja Capítulo 3). Com base nas condutâncias e nas correntes iônicas medidas nos experimentos de fixação de voltagem, os supostos canais deveriam ter várias propriedades. Primeiro, uma vez que as correntes iônicas são bem grandes, os canais deveriam ser capazes de permitir altas taxas de movimento de íons através da membrana. Segundo, já que as correntes iônicas dependem do gradiente eletroquímico através da membrana, os canais deveriam utilizar-se desses gradientes. Terceiro, como Na^+ e K^+ fluem pela membrana sem depender um do outro, diferentes tipos de canais deveriam ser capazes de discriminar entre Na^+ e K^+ , permitindo que apenas um desses íons fluísse para o outro lado da membrana sob as condições



relevantes. Por fim, considerando que as condutâncias são dependentes de voltagem, os canais deveriam ser capazes de perceber a queda de voltagem através da membrana, abrindo-se apenas quando a voltagem alcançasse níveis apropriados. Enquanto esse conceito de canais era altamente especulativo, na década de 1950, trabalhos experimentais subsequentes demonstraram, sem deixar dúvida, que proteínas transmembranas denominadas canais iônicos sensíveis à voltagem realmente existem e são responsáveis por todo o fenômeno de condutância iônica descrito no Capítulo 3.

A primeira evidência direta da presença de canais seletivos para íons e sensíveis à voltagem nas membranas das células nervosas veio de medições das correntes iônicas que fluem por canais iônicos individuais. O aparato de fixação de voltagem usado por Hodgkin e Huxley pode diferenciar apenas a corrente *coletiva* resultante do fluxo de íons através de muitos milhares de canais. Uma técnica capaz de medir as correntes que fluem através de canais individuais foi desenvolvida em 1976 por Erwin Neher e Bert Sakmann, no Instituto Max Planck, em Goettingen. Essa abordagem excepcional, denominada fixação de membrana (Quadro 4A), revolucionou o estudo de correntes de membrana. Particularmente, o método de fixação de membrana forneceu os meios para se testar diretamente as propostas de Hodgkin e Huxley sobre as características dos canais iônicos.

Correntes que fluem por canais de Na⁺ são mais bem examinadas em circunstâncias experimentais que evitam o fluxo de corrente através de outros tipos de canais presentes na membrana (p. ex., canais de K⁺). Nessas condições, a despolarização de um pedaço da membrana de um axônio gigante de lula causa o fluxo de uma pequeníssima corrente de entrada, mas apenas ocasionalmente (Figura 4.1). A amplitude dessas correntes é minúscula – aproximadamente 1-2 pA (i. e., 10⁻¹² amperes), que é algumas ordens de magnitude menor do que as correntes de Na⁺ do axônio inteiro medidas por fixação de voltagem. As correntes que fluem através de canais individuais são chamadas de **correntes microscópicas** para distingui-las das **correntes macroscópicas** que fluem pelo grande número de canais distribuídos por uma região muito mais extensa da superfície da membrana. Embora correntes microscópicas sejam certamente pequenas, uma corrente de 1 pA reflete o fluxo de milhares de íons por milissegundo. Portanto, como previsto, um único canal pode deixar muitos íons passarem para o outro lado da membrana em um curto intervalo de tempo.

Várias observações subsequentes provaram que as correntes microscópicas na Figura 4.1B devem-se à abertura de um único canal de Na⁺ ativado por voltagem. Primeiro, as correntes são levadas por Na⁺; assim, elas são direcionadas para dentro da célula em potenciais de membrana mais negativos do que o E_{Na^+} ; revertendo sua polaridade no E_{Na^+} , são mandadas para fora em potenciais mais positivos e são reduzidas quando a concentração extracelular de Na⁺ é diminuída. Esse comportamento é um paralelo exato das correntes macroscópicas de Na⁺ descritas no Capítulo 3. Segundo, os canais possuem um tempo para abertura, para fechamento e para inativação que se iguala à cinética das correntes macroscópicas de Na⁺. Essa correspondência é difícil de ser apreciada nas medições de correntes microscópicas que fluem por um único canal aberto, porque canais individuais abrem-se e

Figura 4.1 Medições por fixação de membrana de correntes iônicas que fluem por canais de Na⁺ individuais em um axônio gigante de lula. Nesses experimentos, aplicou-se Cs⁺ ao axônio para bloquear os canais de K⁺ sensíveis à voltagem. Pulsos de voltagem despolarizante (A) aplicados no pedaço de membrana que contém um único canal de Na⁺ resultam em correntes breves (B, deflexões para baixo) nas sete medições sucessivas da corrente de membrana (I_{Na}). (C) A soma das várias correntes medidas mostra que a maioria dos canais abrem-se nos primeiros 1-2 ms após a despolarização da membrana; depois disso, a probabilidade de um canal se abrir diminui por causa da inativação. (D) Uma corrente macroscópica medida em outro axônio mostra a estreita correlação entre as curvas de tempo das correntes de Na⁺ microscópicas e macroscópicas. (E) A probabilidade de um canal de Na⁺ abrir-se depende do potencial de membrana, probabilidade que aumenta à medida que a membrana é despolarizada. (B, C, segundo Bezanilla e Correa, 1995; D, segundo Vandenburg e Bezanilla, 1991; E, segundo Correa e Bezanilla, 1994.)

QUADRO 4A O método de fixação de membrana

Uma abundância de novas informações sobre canais iônicos resultou da invenção, na década de 1970, do método de fixação de membrana. Essa técnica baseia-se em uma ideia muito simples. Uma pipeta de vidro com uma abertura muito pequena é usada para fazer um contato firme com uma pequena área da membrana neuronal. Depois da aplicação de pequena sucção na pipeta, a junção entre a pipeta e a membrana torna-se tão justa e firme que nenhum íon consegue escapar por entre a pipeta e a membrana. Assim, todos os íons que fluem quando um único canal iônico se abre têm que correr para dentro da pipeta. A corrente elétrica resultante, embora pequena, pode ser medida com um amplificador eletrônico ultrasensível conectado à pipeta. Com base na geometria envolvida, esse arranjo é normalmente chamado de *método de medição aderida à célula por fixação de membrana*. Tal como o método de fixação de voltagem convencional, o método de fixação de membrana possibilita o controle experimental do potencial de membrana para caracterizar a dependência da voltagem das correntes de membrana.

Pequenas modificações técnicas fornecem ainda outras configurações para registro. Por exemplo, se o pedaço de membrana dentro da pipeta for rompido pela aplicação breve de uma sucção forte, o interior da pipeta torna-se uma continuação do citoplasma da célula. Esse arranjo permite que sejam feitas medições dos potenciais e das correntes elétricas de toda a célula, sendo, portanto, chamado de *método de medição da célula inteira*. A configuração com a célula inteira permite ainda a troca por difusão entre a pipeta e o citoplasma, fornecendo uma maneira conveniente de injetar substâncias no interior da célula "fixada".

Quatro configurações de medições de correntes iônicas por fixação de membrana.

Duas outras variantes do método de fixação de membrana originaram-se da descoberta de que, após estabelecida uma junção firme entre a membrana e a pipeta de vidro, pequenos pedaços de membrana podiam ser puxados para fora da célula sem perturbar a junção; isso produz uma preparação que está livre das complicações impostas pelo resto da célula. A simples retração da pipeta que está na configuração aderida à célula leva a uma pequena vesícula de membrana a permanecer aderida à pipeta. Ao expor a ponta da pipeta ao ar, a vesícula abre-se, produzindo um pequeno retalho de membrana com o que era sua superfície intracelular exposta. Esse arranjo, denominado *configuração de medição de membrana com interior (face intracelular) para fora*, permite a medição de correntes de um único canal, com o benefício adicional de

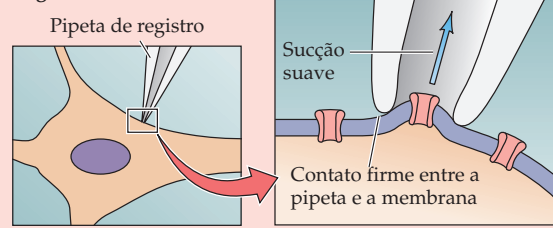
tornar possível a alteração do meio ao qual a face intracelular da membrana está exposta. Assim, a configuração interior para fora é especialmente valiosa para se estudar a influência de moléculas intracelulares na função do canal iônico.

Alternativamente, se a pipeta é retraída durante a configuração da célula inteira, o retalho de membrana produzido possui sua face extracelular exposta. Esse arranjo, denominado de *configuração de membrana com exterior (face extracelular) para fora*, é o mais adequado para se estudar como a atividade do canal é influenciada por sinais químicos extracelulares, como neurotransmissores (veja Capítulo 5). Essa gama de configurações possíveis torna o método de fixação de membrana uma técnica excepcionalmente versátil no estudo da função de canais iônicos.

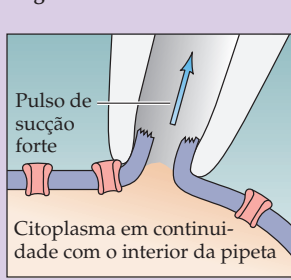
Referências

- HAMILL, O. P., A. MARTY, E. NEHER, B. SAKMANN and F. J. SIGWORTH (1981) Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch.* 391: 85–100.
- LEVIS, R. A. and J. L. RAE (1998) Low-noise patch-clamp techniques. *Meth. Enzym.* 293: 218–266.
- SAKMANN, B. and E. NEHER (1995) *Single-Channel Recording*, 2nd Ed. New York: Plenum Press.

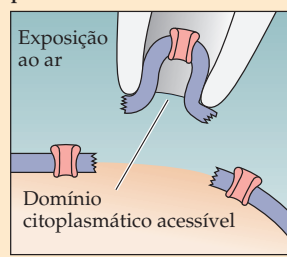
Registro aderido à célula



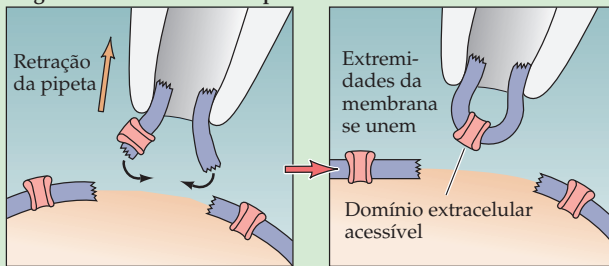
Registro com a célula inteira

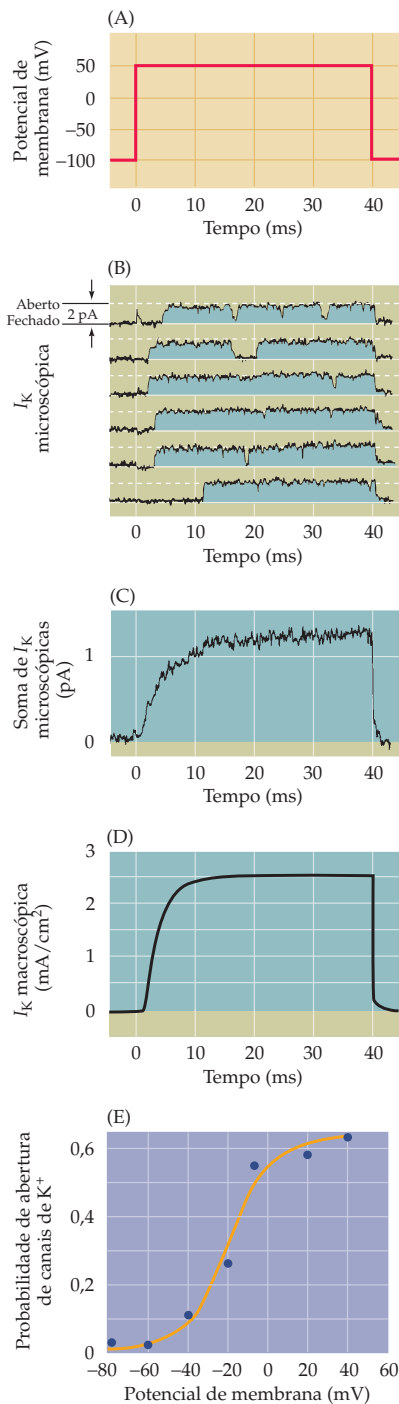


Registro com a face interna para fora



Registro com a face externa para fora





fecham-se de uma maneira estocástica (isto é, aleatória), como pode ser observado nos traços individuais na Figura 4.1B. Contudo, despolarizações repetidas do potencial de membrana levam cada canal de Na⁺ a se abrir e a se fechar várias vezes.

Quando é feita a média das respostas de corrente de um grande número desses estímulos, a resposta coletiva possui uma curva de tempo muito parecida com a corrente macroscópica de Na⁺ (Figura 4.1C). Em especial, os canais abrem-se principalmente no início de uma despolarização prolongada, mostrando que eles são subsequentemente inativados, conforme observado para a corrente macroscópica de Na⁺ (compare as Figuras 4.1C e 4.1D). Terceiro, tanto a abertura como o fechamento dos canais são dependentes de voltagem; assim, os canais estão fechados em -80 mV, mas abrem-se quando o potencial de membrana é despolarizado. Na verdade, a probabilidade de que qualquer canal esteja aberto varia com o potencial de membrana (Figura 4.1E), mais uma vez, conforme previsto, a partir da condutância macroscópica de Na⁺ (veja Figura 3.7). Por fim, a tetrodotoxina, que bloqueia a corrente macroscópica de Na⁺ (veja Quadro 4C), também bloqueia correntes microscópicas de Na⁺. O conjunto desses resultados mostra que a corrente macroscópica de Na⁺ medida por Hodgkin e Huxley surge, de fato, do efeito coletivo de muitos milhares de correntes microscópicas de Na⁺, cada uma representando a abertura de um único canal de Na⁺ dependente de voltagem.

Experimentos de fixação de membrana têm revelado também as propriedades dos canais responsáveis pelas correntes macroscópicas de K⁺ associadas a potenciais de ação. Quando o potencial de membrana é despolarizado (Figura 4.2A), correntes microscópicas para fora (Figura 4.2B) podem ser observadas sob condições em que canais de Na⁺ estejam bloqueados. As correntes microscópicas para fora têm todas as características esperadas para correntes que fluem através de canais de K⁺ relacionados ao potencial de ação. Desse modo, as correntes microscópicas (Figura 4.2C), assim como seus equivalentes macroscópicos (Figura 4.2D), não se inativam durante despolarizações breves. Ademais, essas correntes de canais individuais são sensíveis a manipulações iônicas e a drogas que afetam as correntes macroscópicas de K⁺ e, como as correntes macroscópicas de K⁺, são dependentes de voltagem (Figura 4.2E). Essa e outras evidências mostram que correntes macroscópicas de K⁺ associadas a potenciais de ação surgem da abertura de muitos canais de K⁺ sensíveis à voltagem.

Em resumo, a fixação de membrana tem permitido a observação direta de correntes iônicas microscópicas que fluem através de canais iônicos individuais, confirmando que canais de Na⁺ e K⁺ sensíveis à voltagem são responsáveis pelas condutâncias e pelas correntes macroscópicas subjacentes ao potencial de ação. Medições do comportamento de canais iônicos individuais também mostram muitos dos atributos moleculares desses canais. Por exemplo, as medições mostram que a membrana do axônio de lula contém pelo menos dois tipos de canais – um seletivamente permeável ao Na⁺ e outro seletivamente permeável ao K⁺. Desse modo, esses canais apresentam **seletividade iônica**, significando que são capazes de diferenciar Na⁺ de K⁺. Ambos os tipos de canais são **dependentes de voltagem**, o que significa que sua abertura é influenciada pelo potencial de membrana. Para cada canal, a despolarização aumenta a probabilidade de o canal

Figura 4.2 Medições por fixação de membrana de correntes iônicas que fluem por canais de K⁺ individuais em um axônio gigante de lula. Nesses experimentos, tetrodotoxina foi aplicada no axônio para bloquear canais de Na⁺ dependentes de voltagem. Pulsos de voltagem despolarizantes (A), aplicados ao pedaço de membrana contendo um único canal de K⁺, resultam em correntes breves (B, deflexões para cima) sempre que o canal se abre. (C) O somatório de tais medições de corrente mostra que a maioria dos canais abrem-se com atraso, mas permanecem abertos durante a despolarização. (D) Uma corrente macroscópica medida em outro axônio mostra a correlação entre as curvas de tempo das correntes de K⁺ microscópicas e macroscópicas. (E) A probabilidade de um canal de K⁺ se abrir depende do potencial de membrana, probabilidade que aumenta à medida que a membrana é despolarizada. (B e C, segundo Augustine e Bezanilla, em Hille, 2001; D, segundo Augustine e Bezanilla, 1990; E, segundo Perozo *et al.*, 1991.)

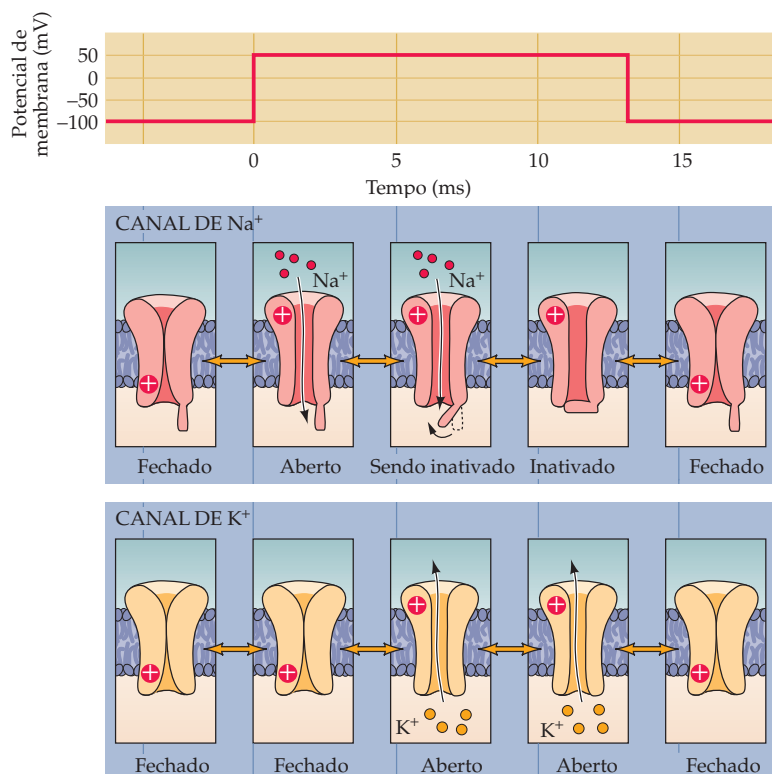


Figura 4.3 Estados funcionais de canais de Na^+ e K^+ dependentes de voltagem. Os portões para os dois canais estão fechados quando o potencial de membrana está hiperpolarizado. Quando o potencial é despolarizado, sensores de voltagem (indicados por +) permitem a abertura dos portões dos canais – primeiro os canais de Na^+ e, então, os canais de K^+ . Os canais de Na^+ também se inativam durante uma despolarização prolongada, enquanto muitos tipos de canais de K^+ não se inativam.

se abrir, ao passo que a hiperpolarização o fecha (veja Figuras 4.1E e 4.2E). Assim, ambos os tipos de canais possuem um **sensor de voltagem** que detecta o potencial através da membrana (Figura 4.3). No entanto, esses canais diferem em aspectos importantes. Além da diferença na seletividade iônica, a despolarização também inativa o canal de Na^+ , mas não o de K^+ , levando os canais de Na^+ a passarem a um estado de não condução. O canal de Na^+ deve, portanto, possuir um mecanismo molecular adicional responsável pela **inativação**. Além disso, de acordo com o comportamento macroscópico das correntes de Na^+ e K^+ descritas no Capítulo 3, as propriedades cinéticas do controle dos dois canais são diferentes. Essa informação detalhada sobre a fisiologia de canais individuais preparou o terreno para os estudos subsequentes da diversidade molecular dos canais iônicos em vários tipos celulares e do detalhamento de suas características funcionais.

A diversidade dos canais iônicos

Estudos de genética molecular, juntamente ao método de fixação de membrana e outras técnicas, permitiram uma compreensão muito melhor dos canais iônicos. Os genes que codificam os canais de Na^+ e K^+ , bem como vários outros tipos de canais, têm sido identificados e clonados. Um fato surpreendente que emergiu desses estudos moleculares é a diversidade de genes que codificam canais iônicos. Bem mais de cem genes para canais iônicos foram descobertos, um número que não poderia ter sido antecipado a partir dos primeiros estudos da função de canais iônicos. Para se compreender o significado funcional dessa infinidade de genes para canais iônicos, os canais podem ser expressos seletivamente em sistemas experimentais bem-definidos, tal como em culturas de células ou oócitos de rã (Quadro 4B), e, então, estudados por fixação de membrana e por outras técnicas fisiológicas. Genes para canais podem também ser deletados de organismos geneticamente modificados, como camundongos ou moscas-da-fruta, para determinar que papéis eles desempenham no organismo intacto. Esses estudos têm encontra-

QUADRO 4B Expressão de canais iônicos em oócitos de *Xenopus*

Estabelecer o elo entre a sequência do gene de um canal iônico e a compreensão de sua função é um desafio. Para vencer esse desafio, é essencial possuir um sistema experimental no qual o produto do gene possa ser expresso eficientemente e no qual a função do canal, uma vez expresso, possa ser estudada por métodos como a técnica de fixação de membrana. De preferência, o veículo para a expressão deve estar prontamente disponível, possuir poucos canais endógenos e ser grande o suficiente para permitir que ARNm e ADN sejam microinjetados com facilidade. Oócitos (óvulos imaturos) da rã africana *Xenopus laevis* (Figura A) preenchem todos esses requisitos. Essas células enormes (aproximadamente 1 mm de diâmetro; Figura B) são facilmente coletadas da fêmea de *Xenopus*. Um trabalho realizado na década de 1970 por John Gurdon, um biólogo do desenvolvimento, mostrou que a injeção de ARNm exógeno em oócitos de rã os faz sintetizar a proteína exógena em grandes quantidades. No início da década de 1980, Ricardo Miledi, Eric Barnard e outros neurobiólogos demonstraram que oócitos de *Xenopus* poderiam expressar canais iônicos exógenos e que métodos fisiológicos poderiam ser usados para estudar as correntes iônicas geradas pelos canais recém-sintetizados (Figura C).

Como resultado desses estudos pioneiros, experimentos de expressão heteróloga tornaram-se um método-padrão de se estudar canais iônicos. Essa abordagem tem sido especialmente valiosa para se decifrar a relação entre a estrutura e a função de um canal. Nesses experimentos, mutações definidas (com frequência afetando um único nucleotídeo) são feitas na região do gene do canal que codifica a estrutura de interesse; as proteínas-canal resultantes são então expressas em oócitos para avaliar as consequências funcionais da mutação.

A capacidade de se combinar métodos moleculares e fisiológicos em

um único sistema celular tornou os oócitos de *Xenopus* uma ferramenta experimental poderosa. De fato, esse sistema tem sido tão valioso nos estudos atuais de canais iônicos dependentes de voltagem quanto o axônio de lula foi para esses estudos nas décadas de 1950 e 60.

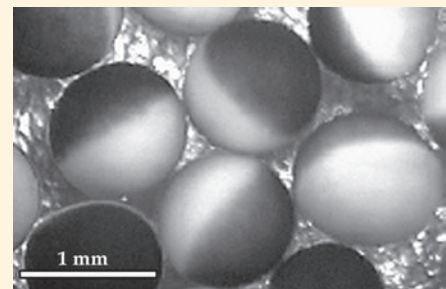
Referências

- GUNDERSEN, C. B., R. MILEDI and I. PARKER (1984) Slowly inactivating potassium channels induced in *Xenopus* oocytes by messenger ribonucleic acid from *Torpedo* brain. *J. Physiol. (Lond.)* 353: 231–248.
- GURDON, J. B., C. D. LANE, H. R. WOODLAND and G. MARBAIX (1971) Use of frog eggs and oocytes for the study of messenger RNA and its translation in living cells. *Nature* 233: 177–182.
- STÜHMER, W. (1998) Electrophysiological recordings from *Xenopus* oocytes. *Meth. Enzym.* 293: 280–300.
- SUMIKAWA, K., M. HOUGHTON, J. S. EMTAGE, B. M. RICHARDS and E. A. BARNARD (1981) Active multi-subunit ACh receptor assembled by translation of heterologous mRNA in *Xenopus* oocytes. *Nature* 292: 862–864.

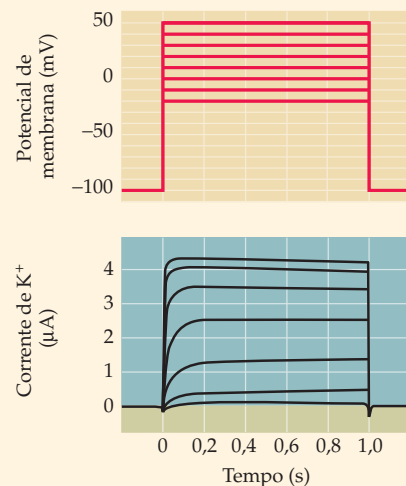
(A)



(B)



(C)



(A) A rã africana *Xenopus laevis*. (B) Vários oócitos de *Xenopus* mostrando a coloração escura do polo animal e a coloração mais clara do polo vegetal. (Cortesia de P. Reinhart.) (C) Resultados de um experimento de fixação de voltagem mostrando as correntes de K^+ produzidas após a injeção de ARNm para canal de K^+ dentro do oócito. (Segundo Gundersen *et al.*, 1984.)

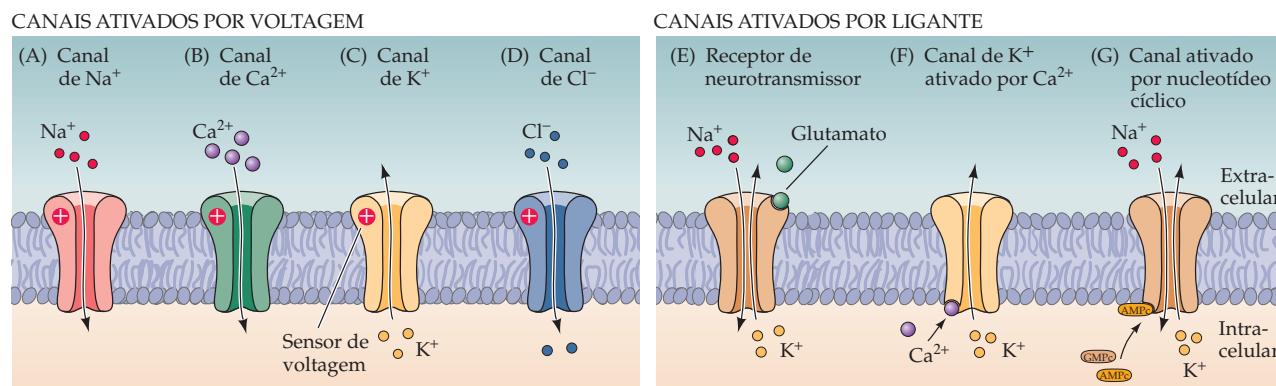
do muitos genes que codificam canais dependentes de voltagem que respondem ao potencial de membrana quase da mesma maneira que os canais de Na^+ e K^+ subjacentes ao potencial de ação. Outros canais, contudo, são ativados por sinais químicos que ligam domínios extracelulares ou intracelulares nessas proteínas e são insensíveis à voltagem da membrana. Outros ainda são sensíveis a deslocamento mecânico ou a alterações na temperatura.

Aumentando ainda mais a diversidade dos canais iônicos, há uma variedade de mecanismos capazes de produzir tipos funcionalmente diferentes de canais iônicos a partir de um único gene. Genes para canais têm um grande número de regiões codificantes que podem sofrer corte-junção de diferentes formas (usando diferentes sítios de processamento no ARN), de modo que um único gene pode gerar múltiplas formas de proteínas de canais que podem ser muitíssimo diferentes em suas propriedades funcionais. ARNs que codificam canais iônicos também podem ser editados, tendo sua composição de bases modificada após a transcrição. Por exemplo, a edição do ARN para alguns receptores do neurotransmissor glutamato (veja Capítulo 6) pode determinar a modificação de um único aminoácido dentro do receptor, uma alteração que origina canais que diferem em suas seletividades para cátions e em suas condutâncias. As subunidades de proteínas dos canais podem também sofrer modificações pós-traducionais, como por exemplo, fosforilação por proteínas cinases (veja Capítulo 7), que alteram ainda mais suas características funcionais. Assim, embora os sinais elétricos básicos do sistema nervoso sejam relativamente estereotipados, as proteínas responsáveis por sua geração são extraordinariamente diversas, conferindo propriedades sinalizadoras distintas aos vários tipos de células neuronais que compõem o sistema nervoso. Esses canais estão ainda envolvidos em uma ampla gama de doenças neurológicas.

Canais iônicos dependentes de voltagem

Canais iônicos dependentes de voltagem que são seletivamente permeáveis a cada um dos principais íons fisiológicos – Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- – foram agora descobertos (Figura 4.4A-D). De fato, muitos genes diferentes foram descobertos para cada tipo de canal iônico dependente de voltagem. Por exemplo, 10 genes para canais de Na^+ humanos foram identificados. Essa descoberta era inesperada, porque canais de Na^+ de vários tipos de células diferentes possuem propriedades funcionais similares compatíveis com sua origem a partir de um único gene. Atualmente está claro, contudo, que todos esses genes para canais de Na^+ (denominados *genes SCN*) produzem proteínas que diferem na sua estrutura, na função e na distribuição em tecidos específicos. Por exemplo, além dos canais de Na^+ que se inativam rapidamente, descobertos por Hodgkin e Huxley no axônio de lula, foi identifica-

Figura 4.4 Tipos de canais iônicos dependentes de voltagem. Exemplos de canais dependentes de voltagem incluem aqueles seletivamente permeáveis a Na^+ (A), Ca^{2+} (B), K^+ (C) e Cl^- (D). Canais iônicos ativados por ligante incluem aqueles ativados pela presença extracelular de neurotransmissores, como o glutamato (E). Outros canais ativados por ligante são ativados por segundos mensageiros intracelulares, como o Ca^{2+} (F), ou pelos nucleotídeos cíclicos AMPc e GMPc (G).



do, em neurônios de mamíferos, um canal de Na^+ sensível à voltagem que não é inativado. Como seria de se esperar, esse canal ocasiona potenciais de ação de longa duração e é um dos alvos de anestésicos locais como benzocaína e lidocaína.

Outras respostas elétricas em neurônios são resultado da ativação de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (Figura 4.4B). Em alguns neurônios, canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem ocasionam potenciais de ação quase da mesma maneira que os canais de Na^+ sensíveis à voltagem. Em outros neurônios, canais de Ca^{2+} podem controlar o formato dos potenciais de ação gerados principalmente por alterações na condutância de Na^+ . O resultado mais geral da atividade de canais de Ca^{2+} , contudo, é a alteração das concentrações intracelulares de Ca^{2+} , o que leva à regulação de uma gama enorme de processos bioquímicos de sinalização no interior das células (veja Capítulo 7). Talvez o mais importante dos processos encefálicos regulados por canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem seja a liberação de neurotransmissores nas sinapses (veja Capítulo 5). Considerando essas funções cruciais, talvez não seja surpreendente que 16 genes diferentes para canais de Ca^{2+} (denominados *genes CACNA*) tenham sido identificados. Assim como os canais de Na^+ , canais de Ca^{2+} distintos diferem em suas propriedades de ativação e inativação, permitindo variações sutis nos processos sinalizadores elétricos e químicos mediados por Ca^{2+} . Como consequência, drogas que bloqueiam canais de Ca^{2+} regulados por voltagem são particularmente valiosas no tratamento de várias condições, desde doenças cardíacas até transtornos de ansiedade.

A maior e mais diversa classe de canais iônicos dependentes de voltagem são os canais de K^+ (Figura 4.4C). Aproximadamente cem genes para canais de K^+ são conhecidos até o momento, e eles se enquadram em vários grupos distintos que diferem substancialmente em suas propriedades de ativação, engatilhamento e inativação. Alguns levam minutos para se inativarem, como no caso dos canais de K^+ do axônio de lula estudados por Hodgkin e Huxley (Figura 4.5A); outros inativam-se em milissegundos, como é típico da maioria dos canais de Na^+ dependentes de voltagem (Figura 4.5B). Essas propriedades influenciam a duração e a velocidade do disparo de potenciais de ação, com consequências importantes para a condução axonal e para a transmissão sináptica. Talvez a função mais importante dos canais de K^+ seja a que eles exercem na geração do potencial de repouso da membrana (veja Capítulo 2). Pelo menos duas famílias de canais de K^+ abertos em potenciais de membrana bastante negativos contribuem para o estabelecimento do potencial de membrana de repouso (Figura 4.5D).

Por fim, vários tipos de canais de Cl^- dependentes de voltagem também foram identificados (veja Figura 4.4D). Esses canais estão presentes em todos os tipos de neurônio, onde eles controlam a excitabilidade, contribuem para o potencial de repouso da membrana e auxiliam na regulação do volume celular.

Canais iônicos ativados por ligante

Muitos tipos de canais iônicos respondem a sinais químicos (ligantes) em vez de alterações no potencial de membrana. Os mais importantes desses **canais iônicos ativados por ligante** no sistema nervoso são aqueles ativados pela ligação de neurotransmissores (Figura 4.4E). Esses canais são essenciais na transmissão sináptica e em outras formas de sinalização célula-célula discutidas nos Capítulos 5 a 7. Enquanto os canais iônicos dependentes de voltagem subjacentes ao potencial de ação, em geral, permitem a passagem de apenas um tipo de íon, canais ativados por ligantes extracelulares são normalmente menos seletivos, permitindo a passagem de dois ou mais tipos de íons através do poro do canal.

Outros canais ativados por ligante são sensíveis a sinais químicos provenientes do citoplasma de neurônios (veja Capítulo 7). Esses canais podem ser seletivos para íons específicos, como K^+ ou Cl^- , ou podem ser permeáveis a todos os cátions fisiológicos. Esses canais possuem domínios de ligação a ligante na sua superfície *intracelular*, os quais interagem com segundos mensageiros como Ca^{2+} , os nucleotídeos cíclicos AMPc e GMPc ou prótons. Exemplos de canais que respondem a

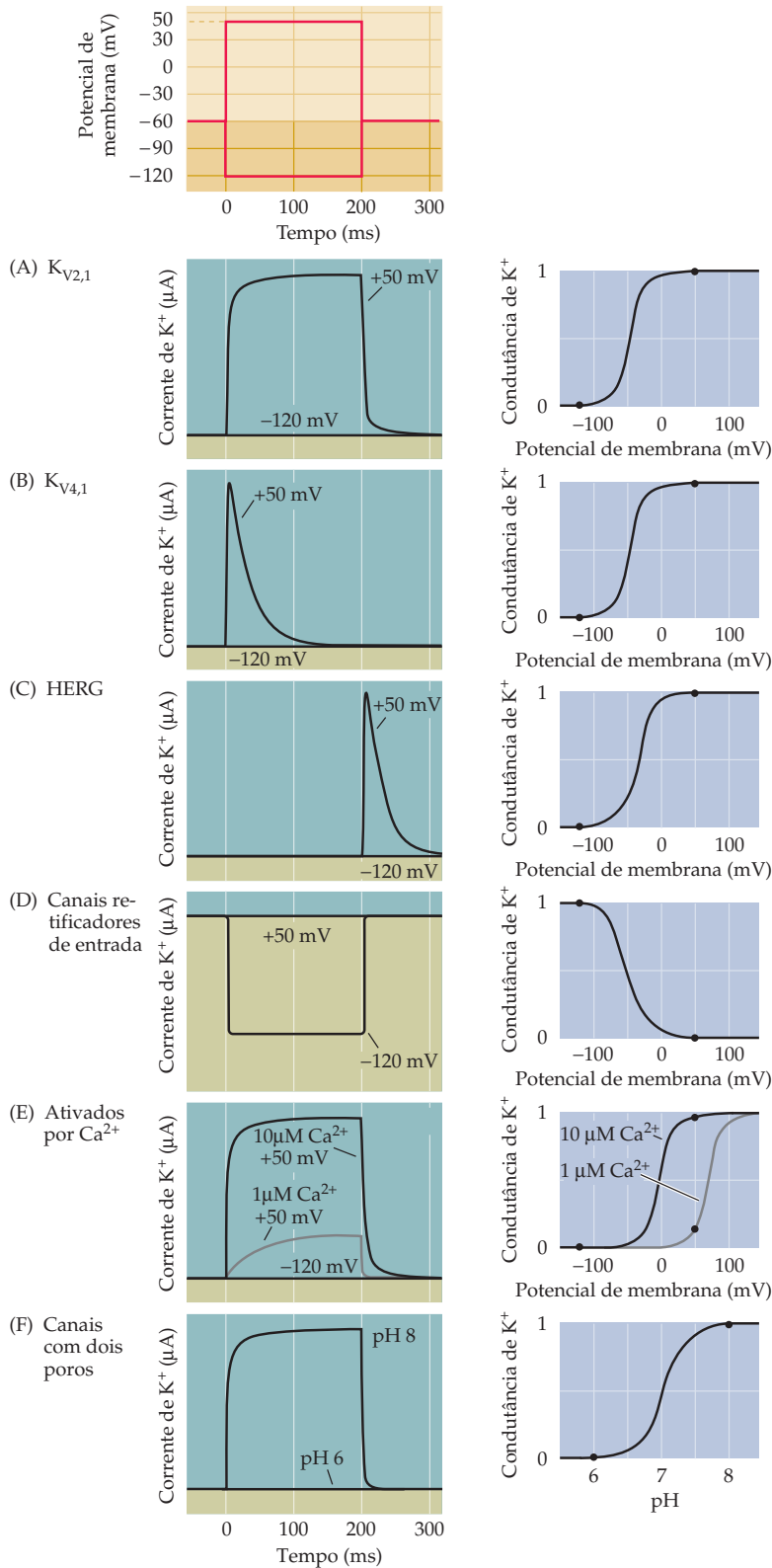


Figura 4.5 Diversas propriedades dos canais de K^+ . Diferentes tipos de canais de K^+ foram expressos em oócitos de *Xenopus* (veja Quadro 4B), e o método de fixação de voltagem foi usado para alterar o potencial de membrana (parte superior da figura) e medir as correntes resultantes que fluem através de cada tipo de canal. Esses canais de K^+ têm grande variedade nas suas propriedades de controle de abertura e fechamento, como fica evidente em suas correntes (esquerda) e condutâncias (direita). (A) Canais de $K_{V2,1}$ apresentam pouca inativação e estão muito relacionados aos canais de K^+ retificadores atrasados envolvidos na repolarização do potencial de ação. (B) Canais de $K_{V4,1}$ inativam-se durante a despolarização. (C) Canais HERG inativam-se com tanta rapidez que a corrente flui apenas quando a inativação é rapidamente abolida ao final de uma despolarização. (D) Canais de K^+ retificadores de entrada permitem que mais corrente de K^+ flua em potenciais hiperpolarizados do que em potenciais despolarizados. (E) Canais de K^+ ativados por Ca^{2+} abrem-se em resposta a íons Ca^{2+} intracelulares e, em alguns casos, à despolarização da membrana. (F) Canais de K^+ com dois poros normalmente respondem a sinais químicos, como pH, em vez de a alterações no potencial de membrana.

sinais intracelulares incluem canais de K^+ ativados por Ca^{2+} (Figura 4.4F), canal de cátions ativado por nucleotídeos cíclicos (Figura 4.4G) ou canais iônicos sensíveis a ácidos (ASICs, de *acid-sensing ion channels*). A principal função desses canais é converter sinais químicos intracelulares em informação elétrica. Esse processo é particularmente importante na transdução sensorial, na qual canais ativados por nucleotídeos cíclicos convertem odores e luz, por exemplo, em sinais elétricos.

Embora a maior parte dos canais iônicos ativados por ligantes esteja localizada na superfície da membrana celular, outros são encontrados nas membranas de organelas intracelulares, como a mitocôndria ou o retículo endoplasmático. Alguns desses últimos canais são seletivamente permeáveis ao Ca^{2+} e regulam a liberação de Ca^{2+} da luz do retículo endoplasmático para o citoplasma. A liberação de Ca^{2+} pode, então, desencadear um espectro de respostas celulares, como descrito no Capítulo 7.

Canais ativados por estiramento mecânico e por calor

Alguns canais iônicos respondem ao calor ou à deformação da membrana. Canais iônicos ativados por calor, como alguns membros da família de genes TRP (potencial transitório de receptor, de *transient receptor potential*), contribuem para as sensações de dor e de temperatura e auxiliam na mediação da inflamação (veja Capítulo 10). Esses canais iônicos são frequentemente especializados na detecção de variações em certas temperaturas específicas e alguns são até mesmo ativados pelo frio. Outros canais iônicos respondem à distorção mecânica da membrana plasmática, sendo a base dos receptores de estiramento e dos reflexos de estiramento neuromusculares (veja Capítulos 9, 16 e 17). Uma forma especializada desses canais aparentemente capacita a audição por permitir às células ciliadas auditivas responderem às ondas sonoras (veja Capítulo 13).

Em resumo, essa enorme variedade de canais iônicos permite aos neurônios gerarem sinais elétricos em resposta a alterações no potencial de membrana, no estímulo sináptico, em segundos mensageiros intracelulares, na luz, nos odores, no calor, no som, no tato e em muitos outros estímulos.

A estrutura molecular dos canais iônicos

A compreensão da estrutura física dos canais iônicos é, por óbvio, a chave para elucidar como eles, de fato, funcionam. Até recentemente, a maior parte da informação acerca da estrutura dos canais era obtida indiretamente, a partir de estudos da composição de aminoácidos e das propriedades fisiológicas dessas proteínas. Por exemplo, muito se aprendeu acerca das funções de determinados aminoácidos dentro das proteínas utilizando-se **mutagênese** para investigar a expressão de tais canais em oócitos de *Xenopus* (veja Quadro 4B). Esses estudos revelaram uma arquitetura transmembrana geral comum a todas as principais famílias de canais iônicos. Essas moléculas são todas proteínas integrais de membrana que cruzam a membrana plasmática diversas vezes. As proteínas que constituem canais de Na^+ e Ca^{2+} consistem em motivos repetidos de seis regiões que cruzam a membrana e que se repetem quatro vezes, em um total de 24 regiões transmembrana (Figura 4.6A,B). Canais de Na^+ ou Ca^{2+} podem ser produzidos por apenas uma dessas proteínas, embora outras proteínas acessórias, denominadas subunidades β , possam regular a função desses canais.

Proteínas que formam canais de K^+ geralmente cruzam a membrana seis vezes (Figura 4.6C), embora haja alguns canais de potássio (incluindo um canal bacteriano e diversos canais de mamíferos) formados por proteínas que cruzam a membrana apenas duas vezes (Figura 4.6D) e por outras que cruzam a membrana quatro vezes (Figura 4.6F) ou sete vezes (Figura 4.6E). Cada uma dessas proteínas funciona como uma subunidade de um canal de K^+ , com quatro subunidades que normalmente se agregam para formar um único canal iônico funcional.

Experimentos bem criativos utilizando mutagênese forneceram informações acerca de como funcionam essas proteínas. Em todos os canais iônicos, dois domínios que cruzam a membrana parecem formar um **poro** central através do qual

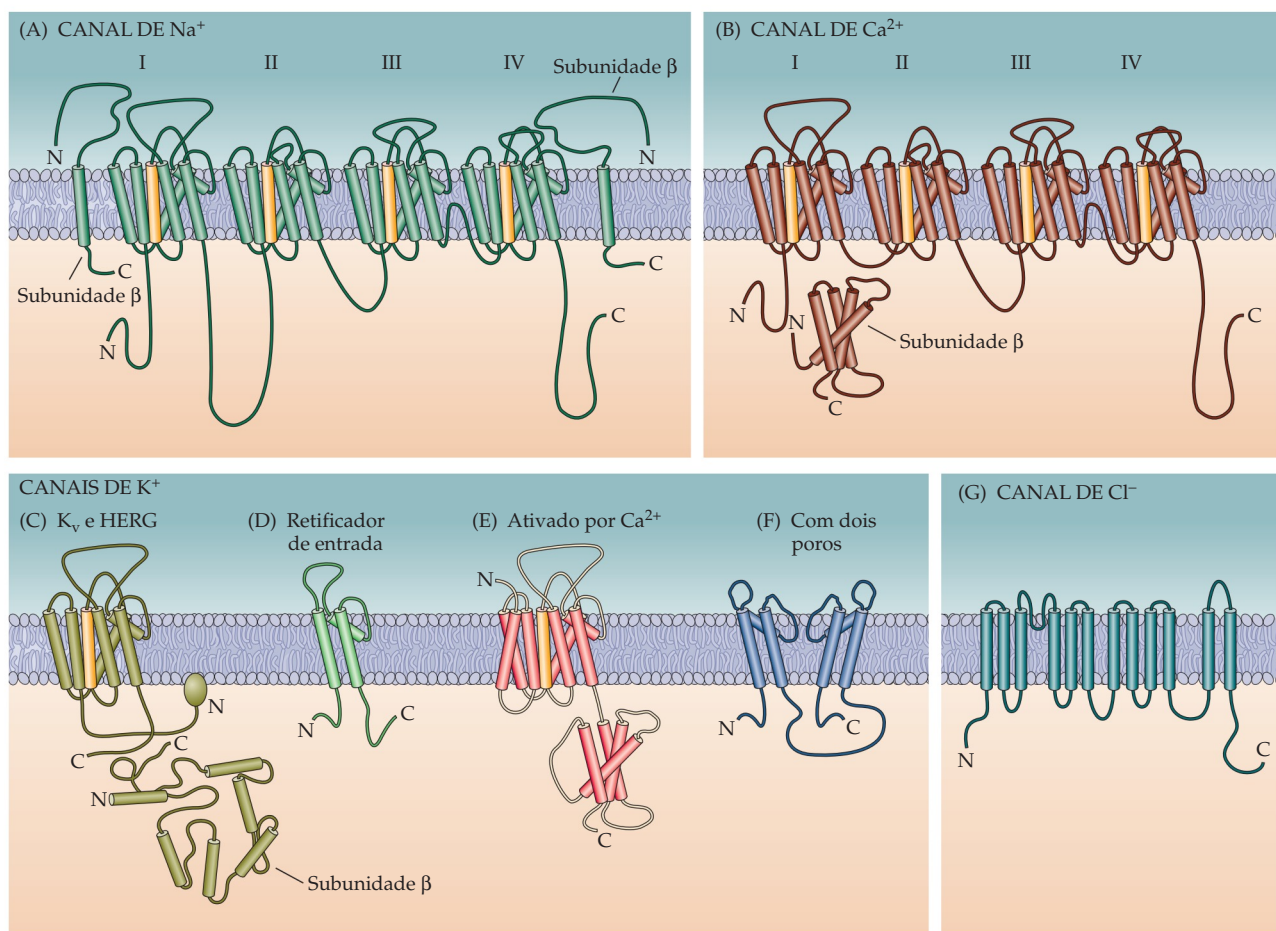


Figura 4.6 Topologia das principais subunidades de canais de Na^+ , Ca^{2+} , K^+ e Cl^- dependentes de voltagem. Os motivos repetitivos dos canais de Na^+ (A) e Ca^{2+} (B) estão indicados por I, II, III e IV; (C-F) canais de K^+ são mais diversos. Em todos os casos, quatro subunidades combinam-se para formar um canal funcional. (G) Canais de cloreto são estruturalmente distintos de todos os outros canais dependentes de voltagem.

os íons podem se difundir, e um desses domínios contém uma alça proteica que confere seletividade iônica, permitindo que apenas certos íons se difundam através do poro do canal (Figura 4.7). Como se esperava, a sequência dos aminoácidos constituintes da alça do poro difere de acordo com o íon conduzido pelo canal. Essas características estruturais distintas das proteínas do canal também fornecem sítios de ligação exclusivos para drogas e para várias neurotoxinas conhecidas por bloquearem subclasses específicas de canais iônicos (Quadro 4C). Além disso, muitos canais iônicos dependentes de voltagem apresentam um tipo distinto de hélice transmembrana contendo diversos aminoácidos carregados positivamente ao longo de uma face da hélice (as estruturas em amarelo nas Figuras 4.6 e 4.7). Essa estrutura é, evidentemente, o sensor de voltagem que detecta mudanças no potencial elétrico através da membrana. A despolarização da membrana influencia a carga desses aminoácidos e determina uma mudança na posição da hélice, permitindo que o poro do canal abra, mas a natureza dessa mudança de posição ainda não está clara. Outros experimentos utilizando mutagênese demonstraram que uma das extremidades de certos canais de K^+ desempenha um importante papel na inativação do canal. Essa estrutura intracelular (marcada com “N” na Figura 4.6C) pode acionar o poro do canal durante uma despolarização prolongada.

Mais recentemente, informações diretas acerca do suporte estrutural para a função dos canais iônicos foram obtidas por estudos utilizando **crystalografia por raio X** de canais de K^+ . A primeira informação sobre a estrutura do poro do canal de K^+ veio de estudos de um canal de K^+ bacteriano. Essa molécula foi escolhida para análise porque a grande quantidade de proteína-canal necessária para a cristalografia podia ser obtida pelo crescimento de um grande número de bactérias que expressavam essa molécula. Os resultados desses estudos mostraram que o

QUADRO 4C Toxinas que envenenam canais iônicos

Dada a importância dos canais de Na^+ e K^+ na excitabilidade neuronal, não é surpresa que diversos organismos tenham desenvolvido toxinas específicas para canais como mecanismos de autodefesa ou para captura de presas. Uma rica coleção de toxinas naturais tem como alvo seletivo canais iônicos de neurônios e outras células. Essas toxinas são valiosas não apenas para a sobrevivência desses organismos, mas também para o estudo da função de canais iônicos celulares. A toxina para canal mais conhecida é a *tetrodotoxina*, produzida por certos peixes como o *fugu* ou o *baiacu* e por outros animais. A tetrodotoxina produz uma obstrução potente e específica dos canais de Na^+ responsáveis pela geração do potencial de ação, de modo a paralisar os animais que foram infelizes o suficiente para ingeri-la. A *saxitoxina*, um homólogo químico da tetrodotoxina produzida por dinoflagelados, possui uma ação similar nos canais de Na^+ . Os efeitos potencialmente letais da ingestão de ostras e mariscos que se alimentaram desses dinoflagelados da “maré vermelha” são devidos às ações neurais potentes da saxitoxina.

Escorpiões paralisam sua presa ao injetarem uma mistura potente de toxinas peptídicas que também afetam canais iônicos. Entre essas estão as α -toxinas, que retardam a inativação de canais de Na^+ (Figura A1); a exposição de neurônios a essas toxinas

prolonga o potencial de ação (Figura A2), perturbando, assim, o fluxo de informação no sistema nervoso da vítima a ser devorada. Outros peptídeos no veneno de escorpião, denominados β -toxinas, alteram a dependência pela voltagem da ativação de canais de Na^+ (Figura B). Essas toxinas causam a abertura de canais de Na^+ em potenciais muito mais negativos do que o normal, perturbando a geração do potencial de ação. Algumas toxinas alcalóidicas combinam essas ações, impedindo a inativação e alterando a ativação de canais de Na^+ . Uma dessas toxinas é a *batracotoxina*, produzida por uma espécie de rã; algumas tribos indígenas na América do Sul usam esse veneno na ponta de suas flechas. Algumas plantas produzem toxinas similares, incluindo *aconitina*, de ranúnculos; *veratridina*, de lírios e toxinas inseticidas produzidas por plantas como crisântemos e azaleias.

Canais de potássio também têm sido alvos de organismos produtores de toxinas. Toxinas peptídicas que afetam canais de K^+ incluem *dendroto-*

xina, de vespas; *apamina*, de abelhas, e *caribdotoxina*, outra toxina produzida por escorpiões. Todas essas toxinas têm como ação principal o bloqueio de canais de K^+ ; não se conhece toxina que afete a ativação ou inativação desses canais, embora haja a possibilidade de que esses agentes estejam apenas aguardando para ser descobertos.

Referências

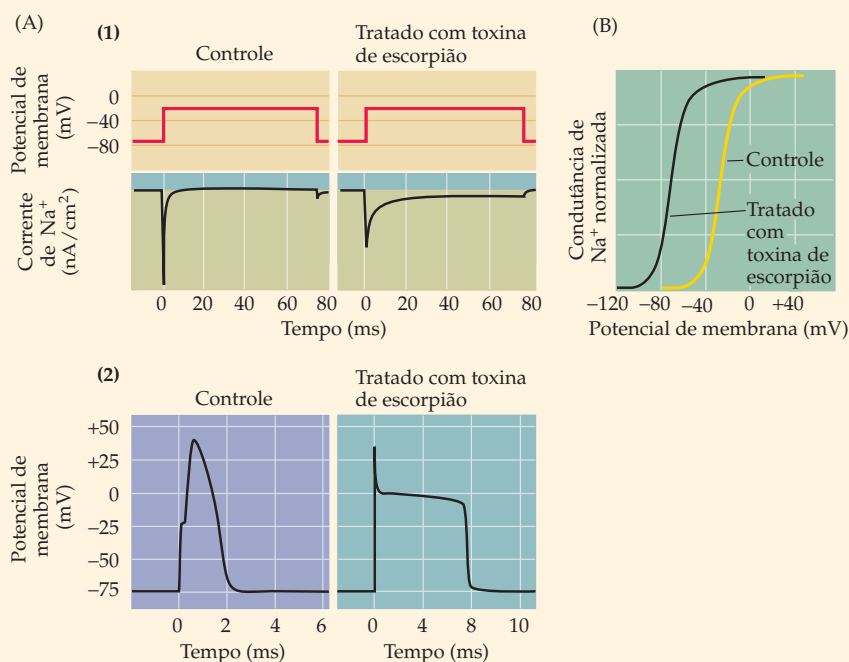
CAHALAN, M. (1975) Modification of sodium channel gating in frog myelinated nerve fibers by *Centruroides sculpturatus* scorpion venom. *J. Physiol. (Lond.)* 244: 511–534.

CATERALL, W. A., S. CESTELE, V. YAROV-YAROVY, F. H. YU, K. KONOKI and T. SCHEUER (2007) Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins. *Toxicol* 49: 124–141.

NARAHASHI, T. (2000) Neuroreceptors and ion channels as the basis for drug action: Present and future. *J. Pharmacol. Exptl. Therapeutics* 294: 1–26.

SCHMIDT, O. and H. SCHMIDT (1972) Influence of calcium ions on the ionic currents of nodes of Ranvier treated with scorpion venom. *Pflügers Arch.* 333: 51–61.

(A) Efeitos do tratamento com toxina em axônios de rã. (1) A α -toxina do escorpião *Leiurus quinquestriatus* prolonga as correntes de Na^+ medidas pelo método de fixação de voltagem. (2) Como resultado do aumento na corrente de Na^+ , a α -toxina prolonga muito a duração do potencial de ação axonal. Note a mudança na escala de tempo após tratamento com a toxina. (B) O tratamento de um axônio de rã com β -toxina de outro escorpião, *Centruroides sculpturatus*, altera a ativação de canais de Na^+ , de modo que a condutância de Na^+ começa a aumentar em potenciais muito mais negativos do que o normal. (A, segundo Schmidt e Schmidt, 1972; B, segundo Cahalan, 1975.)



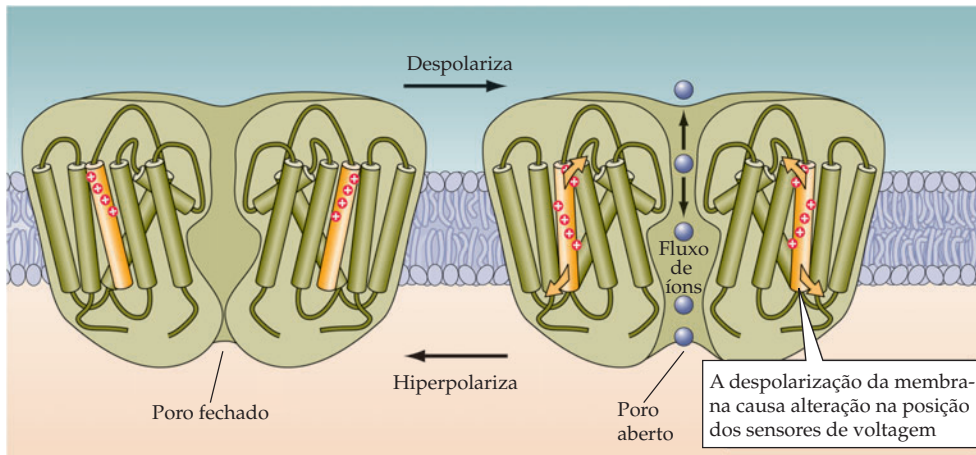


Figura 4.7 Um sensor de voltagem carregado permite o controle dependente de voltagem do canal iônico. O processo de ativação pela voltagem envolve o movimento de um sensor de voltagem carregado positivamente dentro da membrana. Esse movimento causa alteração na conformação do poro do canal, capacitando o canal a conduzir íons específicos.

canal é formado por subunidades que cruzam a membrana plasmática duas vezes; entre essas duas estruturas que atravessam a membrana, há uma alça que se insere na membrana plasmática (Figura 4.8A). Quatro dessas subunidades são montadas para formar um canal (Figura 4.8B). No centro do canal montado, existe uma abertura estreita através da proteína que permite o fluxo de K^+ pela membrana. O poro, como esse túnel é normalmente denominado, é formado pela alça proteica, bem como pelos domínios que atravessam a membrana. A estrutura do poro é muito adequada para conduzir íons K^+ (Figura 4.8C). A parte mais estreita está próxima da boca externa do canal, sendo tão estreita que apenas um K^+ não hidratado cabe nesse gargalo. Cátions maiores, como o Cs^+ , não conseguem atravessar essa região do poro, enquanto cátions menores, como o Na^+ , não podem entrar no poro porque as “paredes” do poro estão muito distantes uma da outra para estabilizar um íon Na^+ desidratado. Essa parte do complexo do canal é, portanto, responsável pela permeabilidade seletiva ao K^+ , sendo, então, chamada de **filtro de seletividade**. A sequência de aminoácidos que constitui parte desse filtro de seletividade com frequência é denominada “sequência-assinatura” do canal de K^+ e difere das sequências encontradas em canais permeáveis a outros cátions.

Mais no interior do canal, há uma cavidade preenchida com água, que faz conexão com o interior da célula. Essa cavidade evidentemente coleta K^+ do citoplasma e, utilizando cargas negativas da proteína, desidrata os íons K^+ , de maneira que eles possam entrar através do filtro de seletividade. Esses íons “nus” são então capazes de se mover através de quatro sítios de ligação ao K^+ dentro do filtro de seletividade até alcançar o espaço extracelular (lembre-se de que o gradiente de concentração normal impele K^+ para fora da célula). A presença de múltiplos (até quatro) íons K^+ dentro do filtro de seletividade causa repulsão eletrostática entre os íons, o que ajuda a acelerar seu trânsito através desse filtro, permitindo assim um rápido fluxo iônico através do canal.

Estudos cristalográficos recentes determinaram também a estrutura de um canal de K^+ dependente de voltagem de mamíferos. Esses estudos forneceram importantes informações acerca de como ocorre a ativação dependente de voltagem dos canais iônicos. Como no caso dos canais de K^+ bacterianos descritos anteriormente, quatro subunidades são reunidas para formar o canal de K^+ dependente de voltagem (Figura 4.9A). Embora a região do poro desse canal seja muito semelhante àquela dos canais de K^+ bacterianos (Figura 4.9B), o canal dependente de voltagem apresenta estruturas adicionais em seu lado citoplasmático, como uma subunidade β e um domínio T1 que une a subunidade β ao canal. Espaços entre o domínio T1 e a parte do canal mergulhada na membrana possibilitam o K^+ entrar no canal e permitem a inserção de partes do canal envolvidas na inativação (Figura 4.9C). Mais importante, esse canal possui senso-

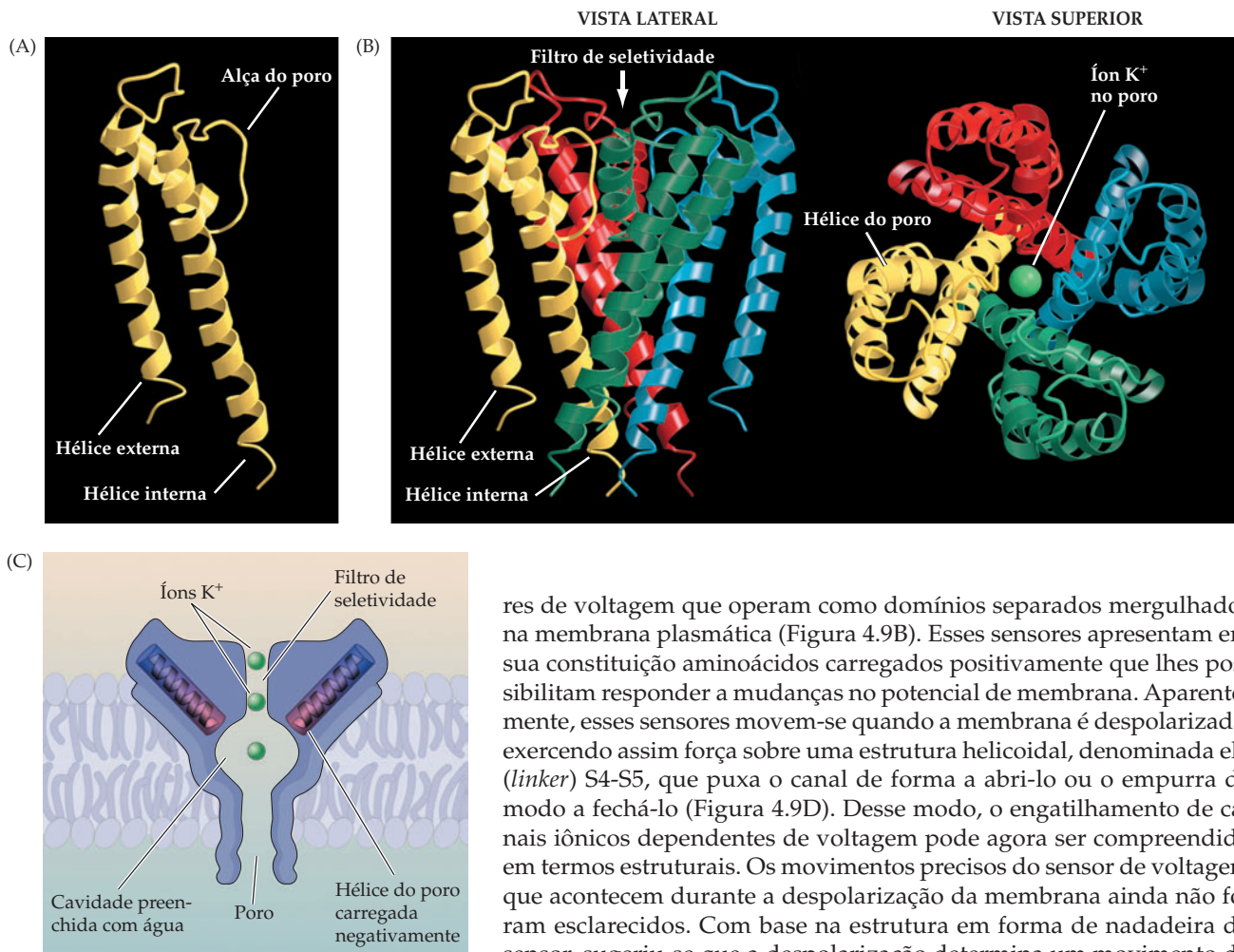


Figura 4.8 Estrutura de um canal de K^+ bacteriano simples determinado por cristalografia. (A) Estrutura de uma subunidade do canal, que consiste em dois domínios que atravessam a membrana e em uma alça do poro que se insere na membrana. (B) Arranjo tridimensional de quatro subunidades (cada uma em uma cor) para formar um canal de K^+ . A vista superior ilustra um íon K^+ (verde) dentro do canal. (C) A rota de permeação do canal de K^+ consiste em uma ampla cavidade aquosa conectada a um filtro de seletividade estreito. Domínios helicoidais do canal apontam cargas negativas (em vermelho) em direção à cavidade, permitindo que íons K^+ (verde) sejam desidratados e então se movam através do filtro de seletividade. (D) Estrutura de canais de K^+ em conformações fechada (à esquerda) e aberta (à direita). São mostradas três das quatro subunidades do canal. A abertura do poro do canal envolve a torção de um domínio transmembrana no ponto indicado em vermelho, o que então dilata o poro. (Segundo Doyle *et al.*, 1998.)

res de voltagem que operam como domínios separados mergulhados na membrana plasmática (Figura 4.9B). Esses sensores apresentam em sua constituição aminoácidos carregados positivamente que lhes possibilitam responder a mudanças no potencial de membrana. Aparentemente, esses sensores movem-se quando a membrana é despolarizada, exercendo assim força sobre uma estrutura helicoidal, denominada elo (*linker*) S4-S5, que puxa o canal de forma a abri-lo ou o empurra de modo a fechá-lo (Figura 4.9D). Desse modo, o engatilhamento de canais iônicos dependentes de voltagem pode agora ser compreendido em termos estruturais. Os movimentos precisos do sensor de voltagem que acontecem durante a despolarização da membrana ainda não foram esclarecidos. Com base na estrutura em forma de nadadeira do sensor, sugeriu-se que a despolarização determina um movimento do sensor de um lado da membrana para o outro (Figura 4.9E).

Em resumo, canais iônicos são proteínas integrais de membrana com propriedades características que lhes permitem organizar-se em agregados multimoleculares. Coletivamente, essas estruturas permitem aos canais conduzirem íons, perceberem o potencial de membrana, inativarem-se e ligarem várias neurotoxinas. Uma combinação de estudos fisiológicos, de biologia molecular e cristalográficos começou a fornecer uma descrição física detalhada dos canais de K^+ . Esses trabalhos trouxeram informações consideráveis acerca de como são conduzidos os íons de um lado a outro da membrana plasmática, como um canal pode ser seletivamente permeável a um único tipo de íon, como proteínas que constituem os canais são capazes de perceber alterações no potencial de membrana e como é controlado o poro do canal. É provável que outros tipos de canais iônicos sejam semelhantes em sua arquitetura funcional. Esse tipo de trabalho também ajudou a esclarecer como mutações em genes de canais iônicos podem causar diversas disfunções neurológicas (Quadro 4D).

Transportadores ativos criam e mantêm gradientes iônicos

Até aqui, a discussão das bases moleculares da sinalização elétrica partiu do pressuposto de que as células nervosas mantêm gradientes de concentração iônica através de suas membranas plasmáticas. Contudo, nenhum dos íons fisiologicamente importantes (Na^+ , K^+ , Cl^- e

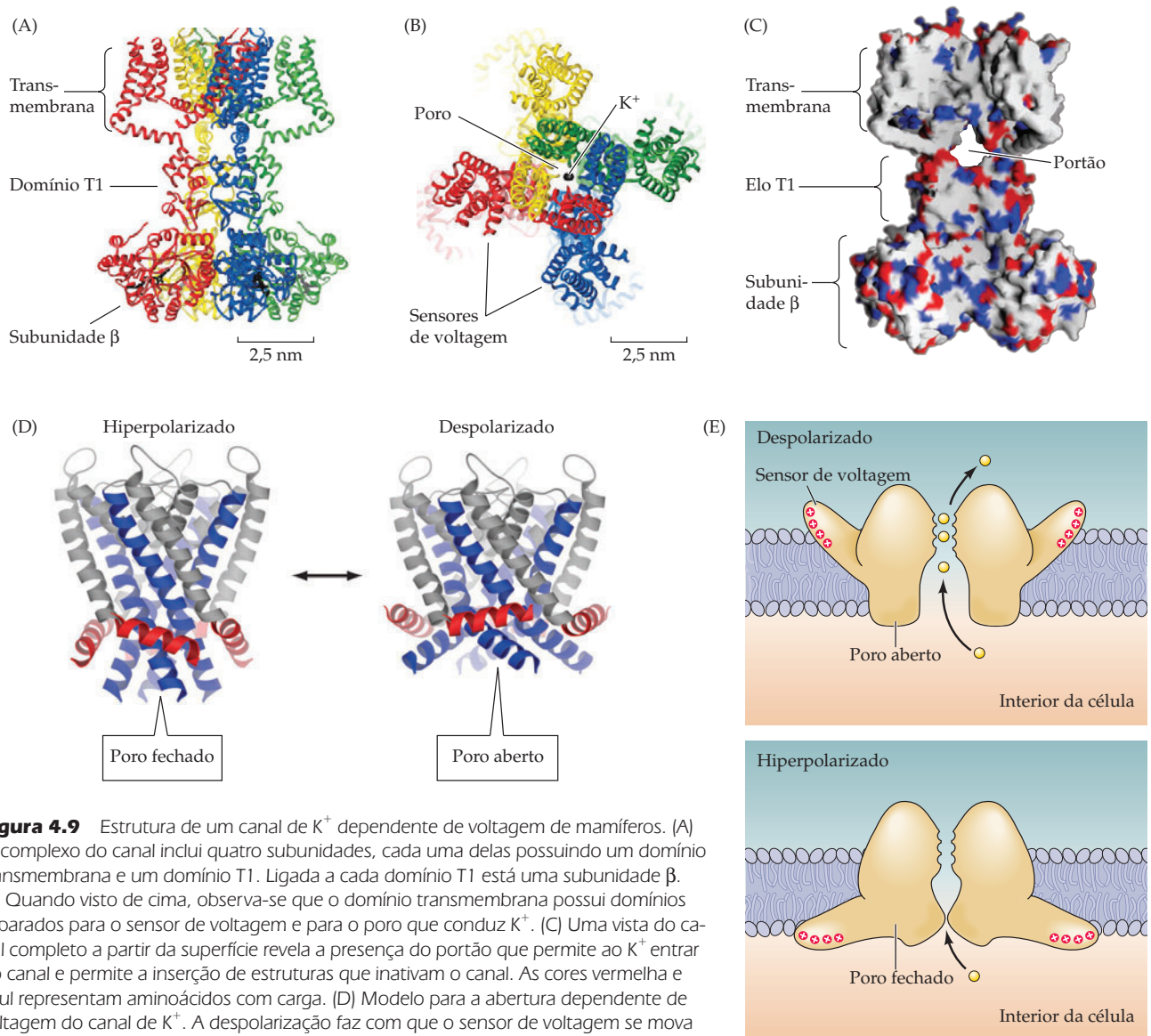


Figura 4.9 Estrutura de um canal de K^+ dependente de voltagem de mamíferos. (A) O complexo do canal inclui quatro subunidades, cada uma delas possuindo um domínio transmembrana e um domínio T1. Ligada a cada domínio T1 está uma subunidade β . (B) Quando visto de cima, observa-se que o domínio transmembrana possui domínios separados para o sensor de voltagem e para o poro que conduz K^+ . (C) Uma vista do canal completo a partir da superfície revela a presença do portão que permite ao K^+ entrar no canal e permite a inserção de estruturas que inativam o canal. As cores vermelha e azul representam aminoácidos com carga. (D) Modelo para a abertura dependente de voltagem do canal de K^+ . A despolarização faz com que o sensor de voltagem se mova em direção à superfície extracelular da membrana, puxando o elo S4-S5 (em vermelho) e, assim, abrindo o poro do canal (em azul). A hiperpolarização, por sua vez, faz com que esse elo seja empurrado, fechando o poro do canal. (E) Modelo das nadadeiras para o movimento do sensor de voltagem. A despolarização faz com que o domínio semelhante a nadadeiras, que contém o sensor de voltagem, se mova em direção à superfície extracelular da membrana, enquanto a hiperpolarização determina seu movimento em direção à superfície intracelular da membrana. (A-C, segundo Long *et al.*, 2005a; D, segundo Long *et al.*, 2005b; E, segundo Lee, 2006.)

Ca^{2+}) está em equilíbrio eletroquímico. Pelo fato de esses canais produzirem efeitos elétricos ao deixarem um ou mais desses íons difundirem a favor de seus gradientes eletroquímicos, haveria uma dissipação gradativa desses gradientes de concentração, a menos que as células nervosas pudessem recuperar os íons deslocados durante o fluxo de corrente que acontece como resultado da sinalização neural e do vazamento contínuo de íons que ocorre em repouso. O trabalho de geração e manutenção dos gradientes de concentração iônica para íons específicos é realizado por um grupo de proteínas da membrana plasmática conhecidas como **transportadores ativos**.

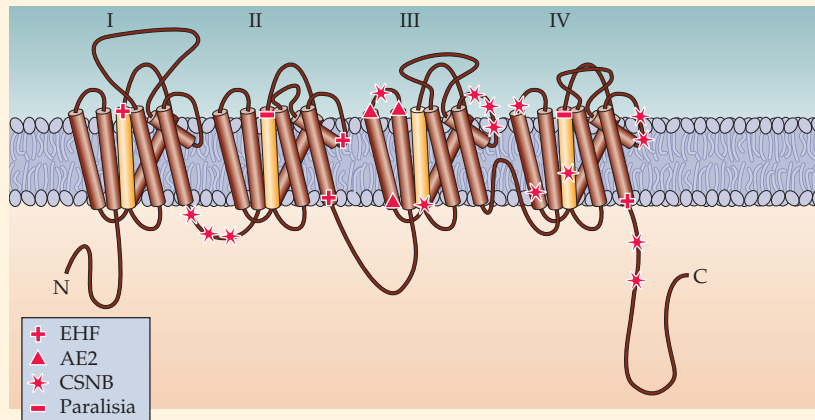
QUADRO 4D Doenças causadas por alterações em canais iônicos

Várias doenças genéticas, denominadas coletivamente *canalopatias*, são decorrentes de alterações pequenas, mas críticas, em genes para canais iônicos (Figura A). As mais bem caracterizadas dessas doenças são aquelas que afetam as células musculares esqueléticas. Nesses distúrbios, alterações em proteínas de canais iônicos produzem miotonia (rigidez muscular devida à excitabilidade elétrica excessiva) ou paralisia (devida à excitabilidade muscular insuficiente). Outras doenças surgem em virtude de defeitos em canais iônicos no coração, no rim e no ouvido interno.

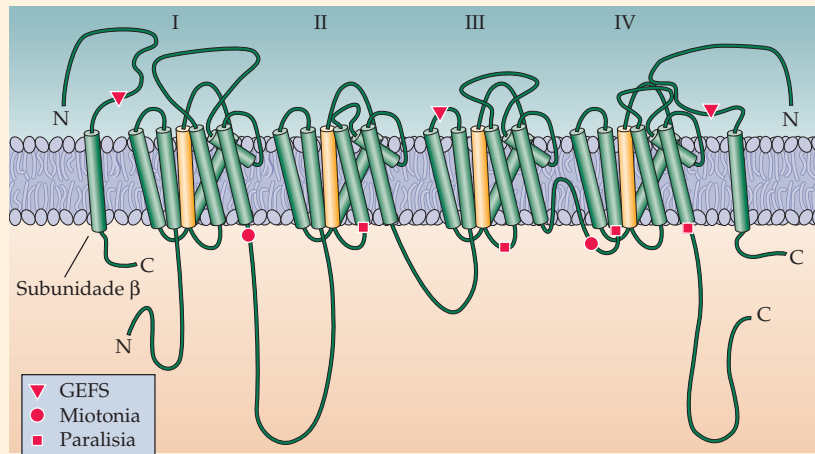
Canalopatias associadas a canais iônicos localizados no encéfalo são muito mais difíceis de serem estudadas. Apesar disso, canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem têm sido recentemente implicados em uma gama de doenças neurológicas. Elas incluem ataxia episódica, degeneração espinocerebelar, cegueira noturna e enxaquecas. A *enxaqueca hemiplérgica familiar* (EHF) é caracterizada por ataques de enxaqueca que duram geralmente de um a três dias. Durante esses episódios, os pacientes experimentam intensas dores de cabeça e vômitos. Várias mutações em um canal de Ca^{2+} humano foram identificadas em famílias com enxaqueca hemiplérgica familiar, cada uma apresentando sintomas clínicos diferentes. Por exemplo, uma mutação na região que forma o poro do canal produz enxaqueca hemiplérgica com ataxia cerebelar progressiva, enquanto outras mutações causam apenas os sintomas usuais da enxaqueca hemiplérgica familiar. Não se sabe como essas propriedades alteradas dos canais de Ca^{2+} levam a ataques de enxaqueca.

A *ataxia episódica tipo 2* (AE2) é uma doença neurológica em que os indivíduos afetados sofrem ataques recorrentes de descoordenação motora e ataxia grave. Esses problemas são, às vezes, acompanhados de vertigem, náusea e dor de cabeça. Normalmente, os ataques são desencadeados por estresse emocional, exercício ou álcool e duram algumas horas. As mutações em AE2 deixam canais de Ca^{2+} truncados em vários sítios, o que pode

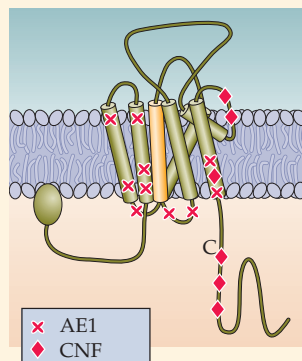
CANAIS DE Ca^{2+}



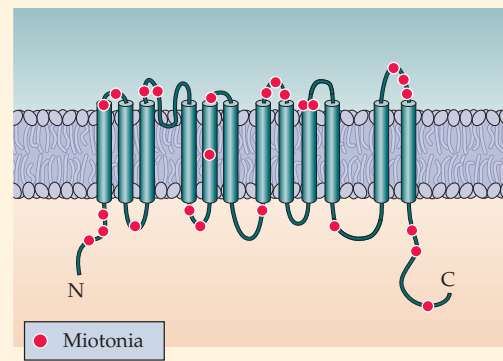
CANAIS DE Na^{+}



CANAIS DE K^{+}



CANAIS DE Cl^{-}



(A) Mutações genéticas em canais de Ca^{2+} , de Na^{+} , de K^{+} e de Cl^{-} que resultam em doenças. Símbolos vermelhos indicam sítios e patologias específicas dessas mutações. (Segundo Lehmann-Horn e Jurkat-Kott, 1999.)

causar as manifestações clínicas da doença ao evitar a montagem normal dos canais de Ca^{2+} na membrana.

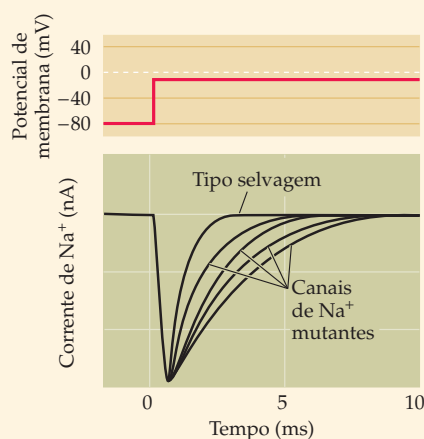
A *cegueira noturna estacionária congênita ligada ao X* (CSNB, de *congenital stationary night blindness*)

é um distúrbio retinal recessivo que causa cegueira noturna, diminuição da acuidade visual, miopia, nistagmo e estrabismo. A cegueira noturna estacionária congênita completa torna não funcionais os fotorreceptores retinianos do tipo bastonete. A cegueira noturna estacionária congênita incompleta consiste no funcionamento subnormal (mas mensurável) dos fotorreceptores cones e bastonetes. Assim como a AE2, o tipo incompleto da cegueira noturna estacionária congênita é causado por mutações que produzem canais de Ca^{2+} truncados. A função anormal da retina pode surgir a partir de uma diminuição nas correntes de Ca^{2+} e na liberação de neurotransmissores dos fotorreceptores (veja Capítulo 11).

Um defeito nos canais de Na^+ no encéfalo causa *epilepsia generalizada com acessos febris* (GEFS, de *generalized epilepsy with febrile seizures*), que principia no início da infância e normalmente continua até o início da puberdade. Esse defeito foi atribuído a duas mutações: uma no cromossomo 2, que codifica uma subunidade α de um canal de Na^+ dependente de voltagem, e a outra no cromossomo 19, que codifica uma subunidade β do canal de Na^+ . Essas mutações acarretam atraso na inativação do canal de Na^+ (Figura B), o que pode explicar a hiperexcitabilidade neuronal subjacente à GEFS.

Outro tipo de ataque, a *convulsão neonatal familiar benigna* (CNFB), é devido a mutações em canais de K^+ . Essa doença é caracterizada por

ataques breves, mas frequentes, que começam na primeira semana de vida e desaparecem espontaneamente em alguns meses. A doença foi atribuída a mutações em pelo menos dois genes para canais de K^+ dependentes de voltagem. Uma redução no fluxo de corrente de K^+ através dos canais mutados é provavelmente responsável pela hiperexcitabilidade associada a esse defeito. Uma doença relacionada, a ataxia episódica tipo 1 (AE1), foi ligada a um defeito em outro tipo de canal de K^+ dependente de voltagem. A AE1 é caracterizada por episódios breves de ataxia. Canais mutantes inibem a função de outros canais de K^+ , não mutados, podendo produzir os sintomas clínicos por prejudicar a repolarização do potencial de ação. Mutações nos canais de K^+ do mús-



(B) Mutações em canais de Na^+ diminuem a velocidade de inativação das correntes de Na^+ . (Segundo Barchi, 1995.)

culo cardíaco são responsáveis pela frequência cardíaca irregular de pacientes com síndrome do QT longo. Numerosos defeitos genéticos afetam canais dependentes de voltagem do músculo esquelético e são responsáveis por uma série de doenças musculares que causam ou fraqueza muscular (*paralisia*) ou contração muscular (*miotonia*).

Referências

- ASHCROFT, F. M. (2000) *Ion Channels and Disease*. Boston: Academic Press.
- BARCHI, R. L. (1995) Molecular pathology of the skeletal muscle sodium channel. *Annu. Rev. Physiol.* 57: 355–385.
- BERKOVIC, S. F. and I. E. SCHEFFER (1997) Epilepsies with single gene inheritance. *Brain Develop.* 19:13–28.
- COOPER, E. C. and L. Y. JAN (1999) Ion channels genes and human neurological disease: Recent progress, prospects, and challenges. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 4759–4766.
- DAVIES, N. P. and M. G. HANNA (1999) Neurological channelopathies: Diagnosis and therapy in the new millennium. *Ann. Med.* 31: 406–420.
- JEN, J. (1999) Calcium channelopathies in the central nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 9: 274–280.
- KHOSRAVANI, H. and G. W. ZAMPONI (2006) Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. *Physiol. Rev.* 86: 941–966.
- LEHMANN-HORN, F. and K. JURKAT-ROTT (1999) Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol. Rev.* 79: 1317–1372.

Os transportadores ativos desempenham essa tarefa formando complexos com os íons que serão transladados. O processo de ligar e desligar o íon para o translado geralmente requer vários milissegundos. Em consequência disso, o translado de íons por transportadores ativos é muito mais lento do que o movimento de íons por canais (lembre que canais iônicos podem conduzir milhares de íons para o outro lado da membrana em cada *milissegundo*). Em resumo, transportadores ativos gradualmente armazenam energia na forma de gradientes de concentração iônica, enquanto a abertura de canais iônicos dissipa, com rapidez, essa energia armazenada, durante eventos de sinalização elétrica relativamente breves.

Vários tipos de transportadores ativos foram identificados. Embora os trabalhos específicos dos transportadores sejam diferentes, todos devem transladar íons contra seus gradientes eletroquímicos. Mover íons desfavoravelmente requer

consumo de energia, e os transportadores neuronais enquadram-se em duas classes, com base na sua fonte de energia. Alguns transportadores adquirem energia diretamente da hidrólise de ATP, sendo chamados de **bombas ATPase** (Figura 4.10, à esquerda). O exemplo mais notável de uma bomba ATPase é a **bomba de Na⁺** (ou, mais apropriadamente, a bomba de Na⁺/K⁺ ATPase), que é responsável pela manutenção dos gradientes transmembrana de concentração de Na⁺ e K⁺ (Figura 4.10A). Outro exemplo é a bomba de Ca²⁺, que fornece um dos principais mecanismos de remoção de Ca²⁺ das células (Figura 4.10B).

A segunda classe de transportadores ativos não usa ATP diretamente, porém depende dos gradientes eletroquímicos de outros íons como fonte de energia. Esse tipo de transportador carrega um ou mais íons *contra* seu gradiente eletroquímico enquanto leva simultaneamente outro íon (geralmente Na⁺) *a favor* de seu gradiente. Como pelo menos duas espécies iônicas estão envolvidas nessas transações, esses transportadores são usualmente chamados de **trocadores de íons** (Figura 4.10, à direita). Um exemplo de um desses transportadores é o trocador de Na⁺/Ca²⁺, que divide com a bomba de Ca²⁺ a importante função de manter baixas as concentrações intracelulares de Ca²⁺ (Figura 4.10C). Dois outros trocadores nessa categoria regulam a concentração intracelular de Cl⁻, ao transportar Cl⁻ juntamente a Na⁺ e/ou K⁺ extracelulares. Esses transportadores são o cotransporte Na⁺/K⁺/Cl⁻, que carrega Cl⁻ junto a Na⁺ e K⁺ para dentro das células (Figura 4.10D), e o cotransporte K⁺/Cl⁻, que remove o Cl⁻ intracelular juntamente ao K⁺ (Figura 4.10E). Uma vez que esses dois cotransportadores movem o Cl⁻ em sentidos opostos, a concentração líquida intracelular do íon dependerá do equilíbrio entre ambas as atividades. Outros trocadores iônicos, como o de Na⁺/H⁺ (Figura 4.10F), também regulam o pH intracelular. Ainda outros trocadores iônicos estão envolvidos no transporte de neurotransmissores para dentro dos terminais sinápticos (Figura 4.10G), como descrito no Capítulo 6. Embora o gradiente eletroquímico do Na⁺ (ou de outros contraíons) seja a fonte de energia mais direta para trocadores de íons, esses gradientes dependem, em última análise, da hidrólise de ATP por bombas ATPases, tal como a bomba de Na⁺/K⁺ ATPase.

Propriedades funcionais da bomba de Na⁺/K⁺

Dos vários transportadores, o mais bem compreendido é a bomba de Na⁺/K⁺. Estima-se que a atividade dessa bomba seja responsável por 20 a 40% do consumo de energia do encéfalo, o que indica sua importância crucial. A bomba de Na⁺ foi descoberta em neurônios na década de 1950, quando Richard Keynes, na Universidade de Cambridge, usou Na⁺ radioativo para demonstrar o efluxo de Na⁺ dependente de energia, proveniente dos axônios gigantes de lula. Keynes e seus colaboradores observaram que o efluxo cessava quando o suprimento de ATP no axônio era interrompido por tratamento com venenos metabólicos (Figura 4.11A,

Figura 4.10 Exemplos de transportadores iônicos encontrados nas membranas celulares. (A, B) Alguns transportadores obtêm energia da hidrólise de ATP (bombas ATPases), enquanto outros (C-G) usam os gradientes eletroquímicos de íons cotransportados como fonte de energia (trocadores de íons).

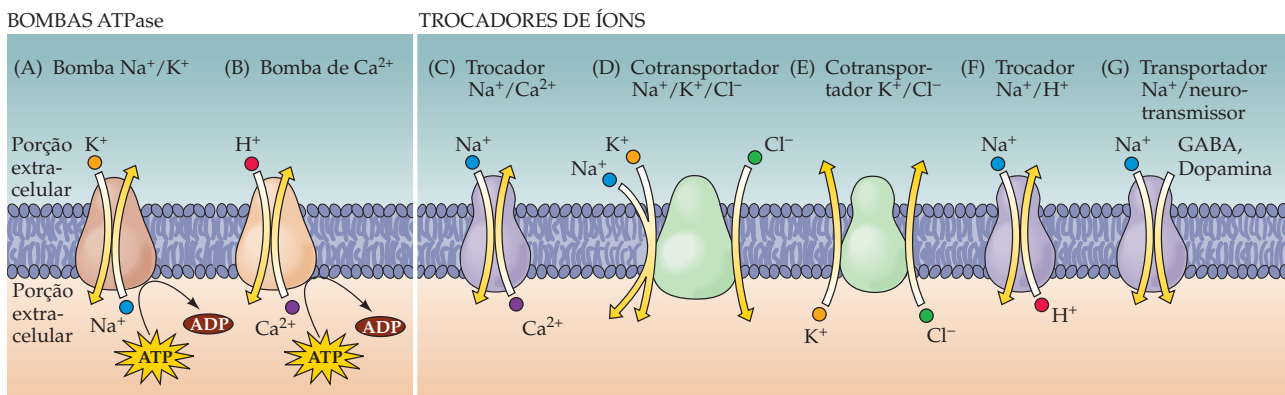
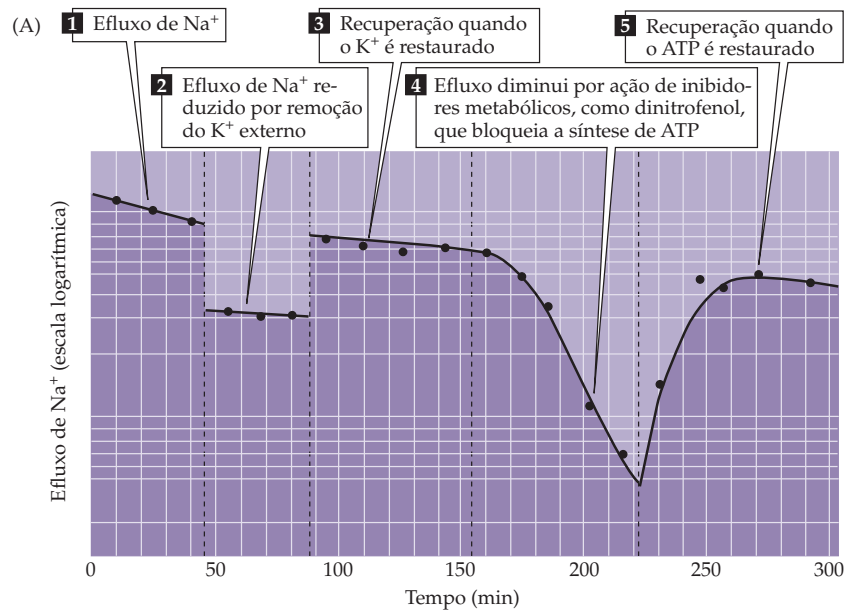
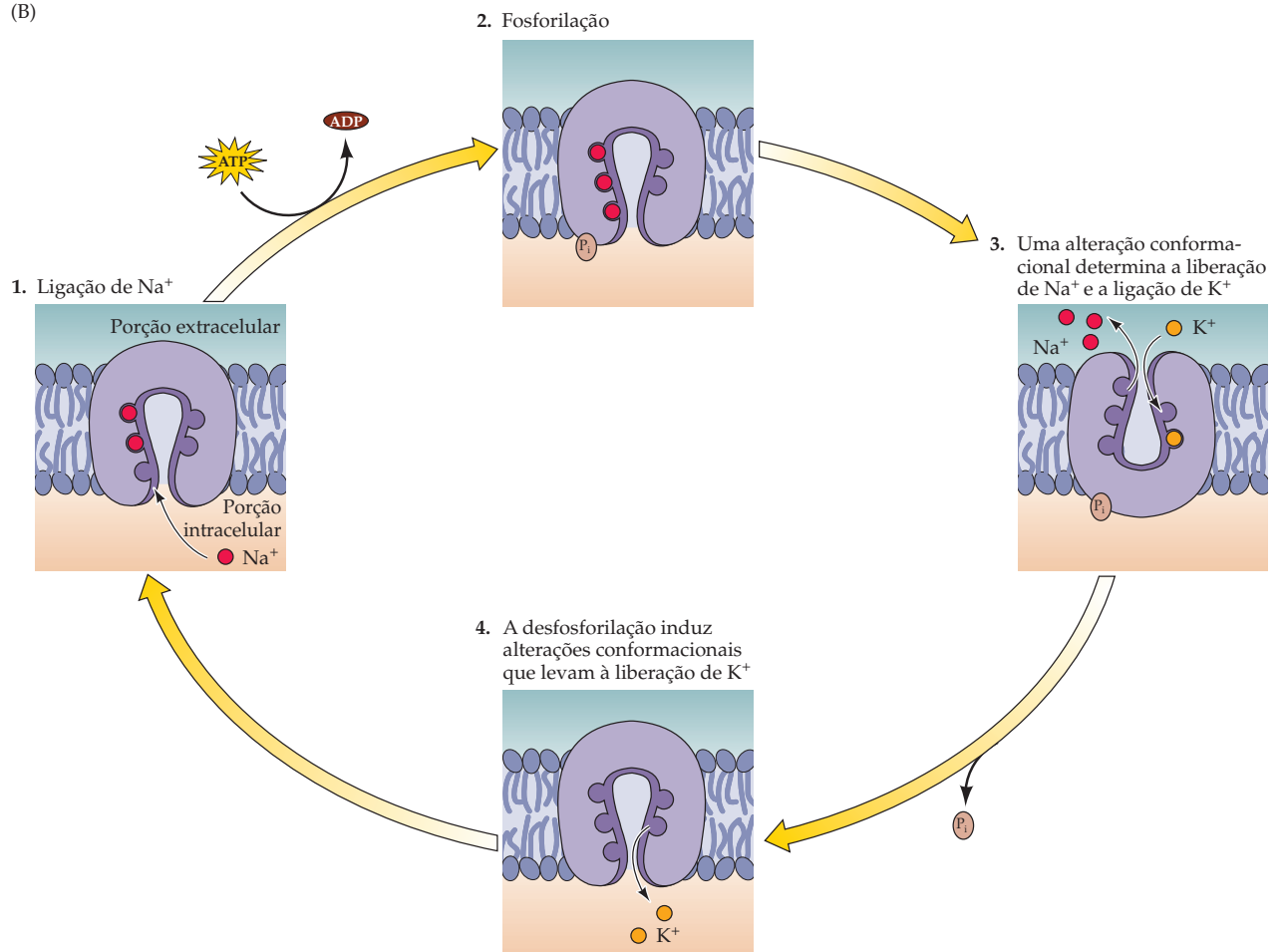


Figura 4.11 Movimentos iônicos devidos à bomba de Na^+/K^+ . (A) Medição do efluxo de Na^+ radioativo de um axônio gigante de lula. Esse efluxo é dependente do K^+ extracelular e do ATP intracelular. (B) Um modelo para o movimento de íons pela bomba de Na^+/K^+ . Os movimentos de Na^+ e K^+ contra seus gradientes são impulsionados por ATP, que fosforila a bomba. Esses fluxos são assimétricos, sendo três íons Na^+ carregados para fora para cada dois íons K^+ trazidos para dentro. (A, segundo Hodgkin e Keynes, 1955; B, segundo Lingrel *et al.*, 1994.)



(B)

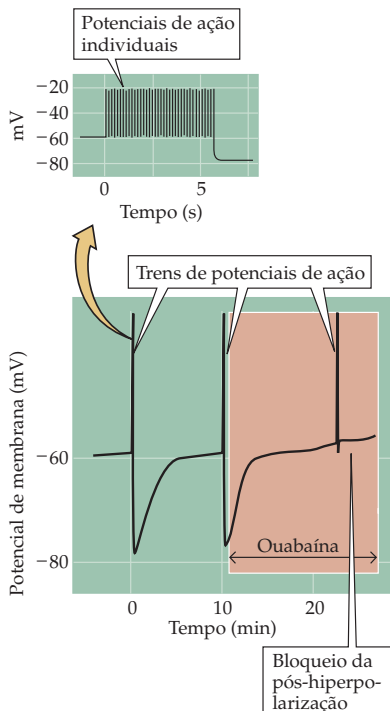


ponto 4). (Outras condições que diminuem o ATP intracelular também evitam o efluxo de Na^+ .) Esses experimentos mostraram que a remoção do Na^+ intracelular necessita do metabolismo celular.

Estudos subsequentes com K^+ radioativo demonstraram que o efluxo de Na^+ está associado ao influxo de K^+ simultâneo e dependente de ATP. Esses fluxos opostos de Na^+ e K^+ são inseparáveis operacionalmente: a remoção de K^+ externo reduz muito o efluxo de Na^+ (Figura 4.11, ponto 2) e vice-versa. Esses movimentos de Na^+ e K^+ dependentes de energia fizeram supor a existência de uma bomba de Na^+/K^+ que hidroliza ATP para a geração de gradientes transmembranas de Na^+ e K^+ . O mecanismo exato responsável por esses fluxos de Na^+ e K^+ ainda não está esclarecido por completo, mas acredita-se que a bomba translade esses íons alternadamente para o outro lado da membrana, em um ciclo alimentado pela transferência de um grupo fosfato do ATP à bomba proteica (Figura 4.11B).

Estudos quantitativos adicionais dos movimentos de Na^+ e K^+ indicaram que os dois íons não são bombeados em velocidades idênticas: o influxo de K^+ é de apenas dois terços do efluxo de Na^+ . Assim, a bomba aparentemente transporta para dentro da célula dois K^+ para cada três Na^+ que são removidos (veja Figura 4.11B). Essa estequiometria acarreta a perda líquida de dentro da célula de um íon carregado positivamente durante cada ciclo de bombeamento, o que significa que a bomba gera uma corrente elétrica que pode hiperpolarizar o potencial de membrana. Por essa razão, diz-se que a bomba de Na^+/K^+ é **eletrogênica**. Uma vez que bombas atuam muito mais lentamente do que os canais iônicos, a corrente produzida pela bomba de Na^+/K^+ é bem pequena. Por exemplo, no axônio de lula, a corrente líquida gerada pela bomba é menos do que 1% da corrente que flui através de canais de Na^+ dependentes de voltagem, afetando o potencial de repouso da membrana em apenas 1 milivolt ou menos.

Embora a corrente elétrica gerada pela atividade da bomba de Na^+/K^+ seja pequena, em circunstâncias especiais, a bomba pode influenciar de modo significativo o potencial de membrana. Por exemplo, uma estimulação prolongada de axônios pequenos não mielinizados produz uma hiperpolarização substancial (Figura 4.12). Durante o período de estimulação, o Na^+ atravessa canais regulados por voltagem e acumula-se nos axônios. À medida que a bomba remove esse Na^+ extra, a corrente resultante gera uma hiperpolarização de longa duração. A sustentação para essa interpretação vem da observação de que condições que bloqueiam a bomba de Na^+/K^+ – por exemplo, tratamento com ouabaína, um glicosídeo vegetal que inibe especificamente a bomba – evitam a hiperpolarização. A contribuição elétrica da bomba de Na^+/K^+ é especialmente significativa nesses axônios de pequeno diâmetro, porque sua grande relação superfície/volume causa um aumento na concentração intracelular de Na^+ em níveis mais altos do que ocorreria em outras células. Mesmo assim, é importante enfatizar que, na maioria das vezes, a bomba de Na^+/K^+ não desempenha qualquer papel na geração do potencial de ação e tem um efeito *direto* muito pequeno no potencial de repouso.



A estrutura molecular da bomba de Na^+/K^+

Os resultados descritos anteriormente indicam que a bomba de Na^+ e K^+ deve apresentar várias propriedades moleculares: (1) ela deve ligar tanto Na^+ como K^+ ; (2) ela deve possuir sítios de ligação a ATP e receber um grupamento fosfato desse ATP, e (3) ela deve ligar ouabaína, a toxina que bloqueia essa bomba (Figura 4.13A).

Diversos estudos identificaram regiões da bomba de Na^+/K^+ que podem ser responsáveis por essas propriedades. Essa bomba é uma grande proteína integral

Figura 4.12 O transporte eletrogênico de íons pela bomba de Na^+/K^+ pode influenciar o potencial de membrana. Medições do potencial de membrana de um axônio pequeno não mielinizado mostram que um trem de potenciais de ação é seguido por uma hiperpolarização de longa duração. Essa hiperpolarização é bloqueada por ouabaína, indicando que é resultado da atividade da bomba de Na^+/K^+ . (Segundo Rang e Ritchie, 1968.)

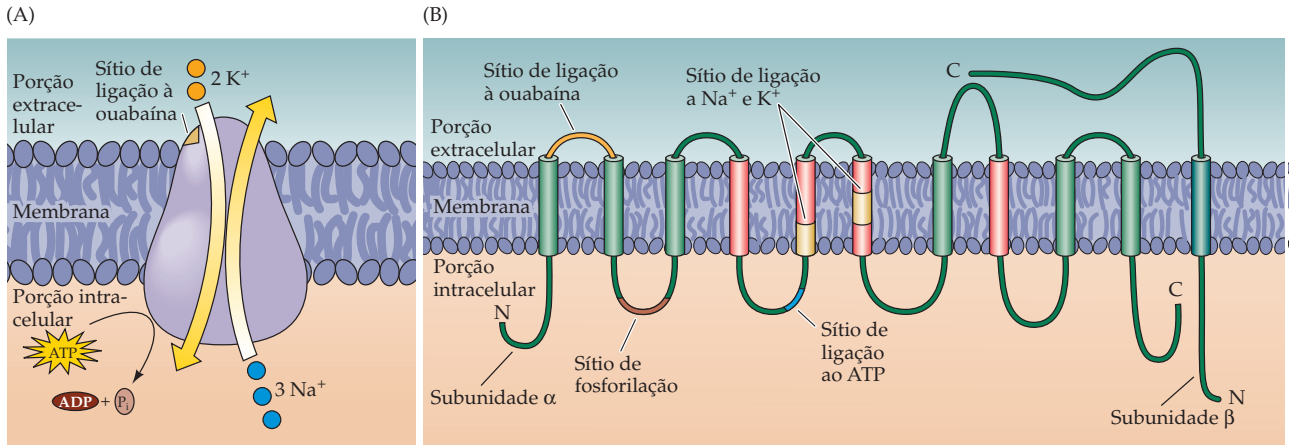


Figura 4.13 Organização molecular da bomba de Na^+/K^+ . (A) Características gerais da bomba. (B) A molécula atravessa a membrana 10 vezes. Resíduos de aminoácidos supostamente importantes para a ligação de ATP, K^+ e ouabaina estão realçados. (Segundo Lingrel *et al.*, 1994.)

de membrana constituída por pelo menos duas subunidades, denominadas α e β . A sequência primária mostra que a subunidade α atravessa a membrana 10 vezes, estando a maior parte da molécula presente na face citoplasmática, enquanto a subunidade β atravessa a membrana uma vez, sendo predominantemente extracelular (Figura 4.13B). Embora ainda não se conheça, com detalhes, a estrutura da bomba de Na^+/K^+ , algumas partes da sequência de aminoácidos possuem funções identificadas. Um domínio intracelular da proteína é necessário para a ligação e a hidrólise de ATP, e o aminoácido fosforilado pelo ATP foi identificado. Outro domínio extracelular pode representar o sítio de ligação à ouabaina. Contudo, os sítios envolvidos na função mais importante da bomba – o movimento de Na^+ e K^+ – ainda não foram identificados. Apesar disso, a alteração de certos domínios que atravessam a membrana (em vermelho na Figura 4.13B) prejudica o traslado de íons; além disso, estudos cinéticos indicam que os dois íons ligam-se à bomba no mesmo sítio. Como esses íons movem-se para o outro lado da membrana, é provável que esse sítio atravesse a membrana plasmática; é também provável que o sítio tenha carga negativa, uma vez que tanto Na^+ como K^+ são carregados positivamente. A observação de que a remoção de resíduos carregados negativamente em um domínio da proteína que atravessa a membrana (amarelo claro na Figura 4.13B) reduz muito a ligação de Na^+ e K^+ nos dá pelo menos uma ideia sobre o domínio transportador de íons dessa molécula.

A relação entre a estrutura e a função de um transportador foi mais bem elucidada no caso da bomba de Ca^{2+} que está bastante relacionada à bomba de Na^+ e K^+ . Essa bomba utiliza a hidrólise do ATP para fornecer energia para translocar Ca^{2+} do citoplasma através da membrana do retículo sarcoplasmático, uma organela de armazenamento do Ca^{2+} intracelular no músculo que é análoga ao retículo endoplasmático utilizado para armazenar e liberar Ca^{2+} dentro de neurônios e células gliais (veja Capítulo 7). A estrutura dessa bomba ATPase foi determinada com a utilização das mesmas técnicas de cristalografia de raios X que elucidaram a estrutura molecular dos canais de K^+ e de muitas outras proteínas. Esses estudos revelaram que a bomba de Ca^{2+} , assim como a bomba de Na^+ e K^+ , é uma proteína muito grande que atravessa a membrana 10 vezes e consiste em diversos domínios (Figura 4.14A). Um desses domínios liga ATP e é chamado de domínio de ligação de nucleotídeo, enquanto outros domínios estão envolvidos na fosforilação da bomba ou na translocação de íons. Como também ocorre com a bomba de Na^+ e K^+ , a bomba de Ca^{2+} sofre fosforilação que impulsiona um ciclo de alterações conformacionais.

Por meio do exame da bomba de Ca^{2+} em diferentes estágios de seu ciclo, o mecanismo da translocação de Ca^{2+} foi esclarecido. O Ca^{2+} liga-se primeiro ao lado citoplasmático da bomba. Os íons são então transportados através da membrana como resultado de alterações conformacionais induzidas por fosforilação nos

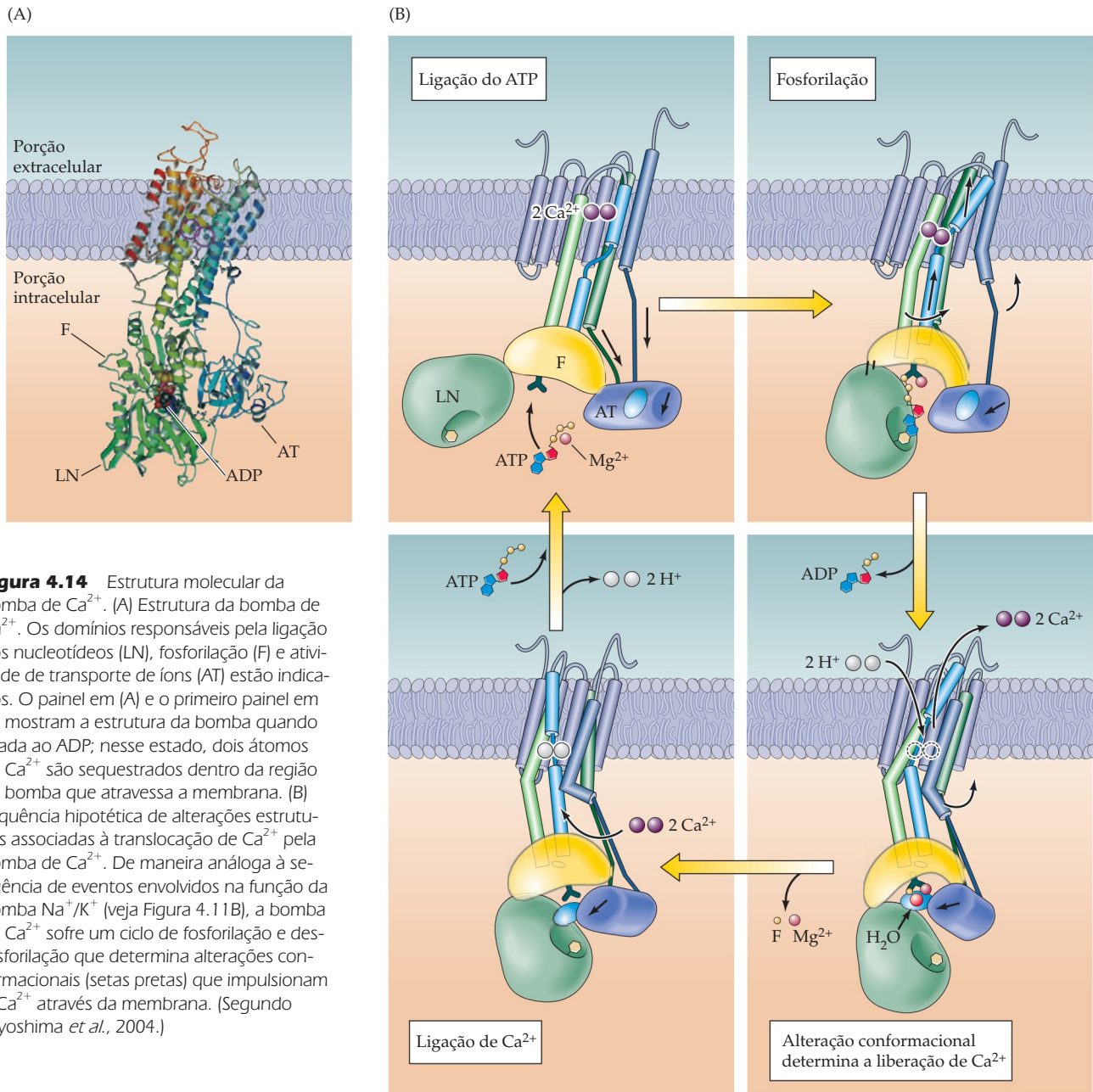


Figura 4.14 Estrutura molecular da bomba de Ca²⁺. (A) Estrutura da bomba de Ca²⁺. Os domínios responsáveis pela ligação dos nucleotídeos (LN), fosforilação (F) e atividade de transporte de íons (AT) estão indicados. O painel em (A) e o primeiro painel em (B) mostram a estrutura da bomba quando ligada ao ADP; nesse estado, dois átomos de Ca²⁺ são sequestrados dentro da região da bomba que atravessa a membrana. (B) Sequência hipotética de alterações estruturais associadas à translocação de Ca²⁺ pela bomba de Ca²⁺. De maneira análoga à sequência de eventos envolvidos na função da bomba Na⁺/K⁺ (veja Figura 4.11B), a bomba de Ca²⁺ sofre um ciclo de fosforilação e desfosforilação que determina alterações conformacionais (setas pretas) que impulsionam o Ca²⁺ através da membrana. (Segundo Toyoshima *et al.*, 2004.)

domínios que cruzam a membrana que por fim resultam na liberação do Ca²⁺ no outro lado da membrana (Figura 4.14B). Diferentemente dos canais iônicos, nos quais a translocação de íons ocorre por movimento com base em difusão através de um poro aquoso, a translocação de Ca²⁺ pela bomba ocorre por meio do sequestro desse íon, que fica ligado em uma região profunda da proteína, separado do meio aquoso. Isso explica como a bomba é capaz de mover Ca²⁺ contra o acentuado gradiente eletroquímico do Ca²⁺ presente através da membrana.

Resumo

Transportadores e canais iônicos possuem funções complementares. O principal propósito dos transportadores é gerar gradientes de concentração transmembrana, os quais são então aproveitados por canais iônicos para gerar sinais elétricos.

Canais iônicos são responsáveis pelas condutâncias dependentes de voltagem das membranas das células nervosas. Os canais subjacentes ao potencial de ação são proteínas integrais de membrana que abrem ou fecham poros seletivos para íons em resposta ao potencial de membrana, deixando íons específicos difundirem para o outro lado da membrana. O fluxo de íons através de canais individuais abertos pode ser detectado como correntes elétricas minúsculas; a abertura sincronizada de muitos desses canais gera a corrente macroscópica que produz potenciais de ação. Estudos moleculares mostram que tais canais dependentes de voltagem possuem estruturas altamente conservadas que são responsáveis por propriedades como permeação iônica e sensibilidade à voltagem, bem como pelas propriedades que determinam a seletividade iônica e a suscetibilidade a toxinas. Outros tipos de canais são sensíveis a sinais químicos, como neurotransmissores ou segundos mensageiros, ou a calor ou deformação da membrana. Um grande número de genes para canais iônicos originam canais com uma correspondente gama de características funcionais, dessa maneira permitindo que tipos diferentes de neurônios tenham um extraordinário espectro de propriedades elétricas. Proteínas transportadoras de íons são bem diferentes tanto na estrutura como na função. A energia necessária para o movimento de íons contra um gradiente de concentração (p. ex., na manutenção do potencial de repouso) é fornecida ou pela hidrólise de ATP ou pelo gradiente eletroquímico de íons cotransportados. A bomba de Na^+/K^+ produz e mantém os gradientes de Na^+ e K^+ através da membrana, enquanto outros transportadores são responsáveis pelos gradientes eletroquímicos de outros íons fisiologicamente importantes, como Cl^- , Ca^{2+} e H^+ . Juntos, transportadores e canais fornecem uma explicação molecular razoavelmente abrangente para a capacidade dos neurônios em gerar sinais elétricos.

Leitura complementar

Revisões

ARMSTRONG, C. M. and B. HILLE (1998) Voltage-gated ion channels and electrical excitability. *Neuron* 20: 371–380.

BEZANILLA, F. and A. M. CORREA (1995) Single-channel properties and gating of Na^+ and K^+ channels in the squid giant axon. In *Cephalopod Neurobiology*, N. J. Abbott, R. Williamson e L. Maddock (eds.). New York: Oxford University Press, pp. 131–151.

CATTERALL, W. A. (2000) From ionic currents to molecular mechanisms: The structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 26: 13–25.

GOUAUX, E. and R. MACKINNON (2005) Principles of selective ion transporter in channels and pumps. *Science* 310: 1461–1465.

JAN, L. Y. and Y. N. JAN (1997) Voltage-gated and inwardly rectifying potassium channels. *J. Physiol.* 505: 267–282.

JENTSCH, T. J., M. POET, J. C. FUHRMANN and A. A. ZDEBIK (2005) Physiological function of Cl^- channels gleaned from human genetic disease and mouse models. *Annu. Rev. Physiol.* 67: 779–807.

KAPLAN, J. H. (2002) Biochemistry of Na^+ , K^+ -ATPase. *Annu. Rev. Biochem.* 71: 511–535.

KRISHTAL, O. (2003) The ASICs: Signaling molecules? Modulators? *Trends Neurosci.* 26: 477–483.

LINGREL, J. B., J. VAN HUYSE, W. O'BRIEN, E. JEWELL-MOTZ, R. ASKEW and P. SCHULTHEIS (1994) Structure-function studies of the Na^+ , K^+ -ATPase. *Kidney Internat.* 45: S32–S39.

MACKINNON, R. (2003) Potassium channels. *FEBS Lett.* 555: 62–65.

MOLLER, J. V., P. NISSEN, T. L. SORENSEN and M. Le MAIRE (2005) Transport mechanism of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase pump. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 15: 387–393.

NEHER, E. (1992) Nobel lecture: Ion channels for communication between and within cells. *Neuron* 8: 605–612.

PATAPOUTIAN, A., A. M. PEIER, G. M. STORY and V. VISWANATH (2003) Thermo TRP channels and beyond: Mechanisms of temperature sensation. *Nature Rev. Neurosci.* 4: 529–539.

SEEBURG, P. H. (2002). A-to-I editing: New and old sites, functions and speculations. *Neuron* 35: 17–20.

Artigos originais importantes

BOULTER, J. and 6 others (1990) Molecular cloning and functional expression of glutamate receptor subunit genes. *Science* 249: 1033–1037.

CATERINA, M. J., M. A. SCHUMACHER, M. TOMINAGA, T. A. ROSEN, J. D. LEVINE and D. JULIUS (1997) The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816–824.

CHA, A., G. E. SNYDER, P. R. SELVIN and F. BEZANILLA (1999) Atomic scale movement of the voltage-sensing region in a potassium channel measured via spectroscopy. *Nature* 402: 809–813.

CHANDA, B., O. K. ASAMOAH, R. BLUNCK, B. ROUX and F. BEZANILLA (2005) Gating charge displacement in voltage-gated ion channels involves limited transmembrane movement. *Nature* 436: 852–856.

CUELLO, L. G., D. M. CORTES and E. PEROZO (2004) Molecular architecture of the KvAP voltage-dependent K^+ channel in a lipid bilayer. *Science* 306: 491–495.

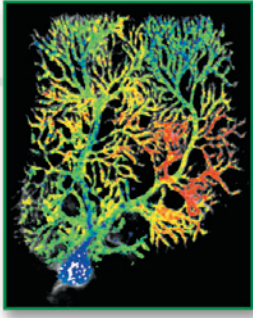
DOYLE, D. A. and 7 others (1998) The structure of the potassium channel: Molecular basis of K^+ conduction and selectivity. *Science* 280: 69–77.

FAHLKE, C., H. T. YU, C. L. BECK, T. H. RHODES and A. L. GEORGE JR. (1997) Pore-forming segments in voltage-gated chloride channels. *Nature* 390: 529–532.

- HO, K. and 6 others (1993) Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. *Nature* 362: 31–38.
- HODGKIN, A. L. and R. D. KEYNES (1955) Active transport of cations in giant axons from *Sepia* and *Loligo*. *J. Physiol.* 128: 28–60.
- HOSHI, T., W. N. ZAGOTTA and R. W. ALDRICH (1990) Biophysical and molecular mechanisms of *Shaker* potassium channel inactivation. *Science* 250: 533–538.
- JIANG, Y. and 6 others (2003) X-ray structure of a voltage-dependent K⁺ channel. *Nature* 423: 33–41.
- LEE, A. G. (2006) Ion channels: A paddle in oil. *Nature* 444: 697.
- LLANO, I., C. K. WEBB and F. BEZANILLA (1988) Potassium conductance of squid giant axon. Single-channel studies. *J. Gen. Physiol.* 92: 179–196.
- LONG, S. B., E. B. CAMPBELL and R. MACKINNON (2005a) Crystal structure of a mammalian voltage-dependent Shaker family K⁺ channel. *Science* 309: 897–903.
- LONG, S. B., E. B. CAMPBELL and R. MACKINNON (2005b) Voltage sensor of Kv1.2: Structural basis of electromechanical coupling. *Science* 309: 903–908.
- MIKAMI, A. and 7 others (1989) Primary structure and functional expression of the cardiac dihydropyridine-sensitive calcium channel. *Nature* 340: 230–233.
- NODA, M. and 6 others (1986) Expression of functional sodium channels from cloned cDNA. *Nature* 322: 826–828.
- NOWYCKY, M. C., A. P. FOX and R. W. TSIEN (1985) Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 316: 440–443.
- PAPAZIAN, D. M., T. L. SCHWARZ, B. L. TEMPEL, Y. N. JAN and L. Y. JAN (1987) Cloning of genomic and complementary DNA from *Shaker*, a putative potassium channel gene from *Drosophila*. *Science* 237: 749–753.
- RANG, H. P. and J. M. RITCHIE (1968) On the electrogenic sodium pump in mammalian non-myelinated nerve fibres and its activation by various external cations. *J. Physiol.* 196: 183–221.
- SIGWORTH, F. J. and E. NEHER (1980) Single Na⁺ channel currents observed in cultured rat muscle cells. *Nature* 287: 447–449.
- THOMAS, R. C. (1969) Membrane current and intracellular sodium changes in a snail neurone during extrusion of injected sodium. *J. Physiol.* 201: 495–514.
- TOYOSHIMA, C., H. NOMURA and T. TSUDA (2004) Luminal gating mechanism revealed in calcium pump crystal structures with phosphate analogues. *Nature* 432: 361–368.
- VANDERBERG, C. A. and F. BEZANILLA (1991) A sodium channel model based on single channel, macroscopic ionic, and gating currents in the squid giant axon. *Biophys. J.* 60: 1511–1533.
- WALDMANN, R., G. CHAMPIGNY, F. BASSILANA, C. HEURTEAUX and M. LAZDUNSKI (1997) A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature* 386: 173–177.
- WEI, A. M., A. COVARRUBIAS, A. BUTLER, K. BAKER, M. PAK and L. SALKOFF (1990) K⁺ current diversity is produced by an extended gene family conserved in *Drosophila* and mouse. *Science* 248: 599–603.
- YANG, N., A. L. GEORGE JR. and R. HORN (1996) Molecular basis of charge movement in voltage-gated sodium channels. *Neuron* 16: 113–122.

Livros

- AIDLEY, D. J. and P. R. STANFIELD (1996) *Ion Channels: Molecules in Action*. Cambridge: Cambridge University Press.
- ASHCROFT, F. M. (2000) *Ion Channels and Disease*. Boston: Academic Press.
- HILLE, B. (2001) *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3rd Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- JUNGE, D. (1992) *Nerve and Muscle Excitation*, 3rd Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.



Capítulo 5

Transmissão Sináptica

Visão geral

O encéfalo humano contém pelo menos 100 bilhões de neurônios, cada um com capacidade para influenciar muitas outras células. É óbvio que são necessários mecanismos muito sofisticados e eficientes para permitir a comunicação entre esse número astronômico de elementos. Tal comunicação é feita por sinapses, o contato funcional entre neurônios. Com base em seu mecanismo de transmissão, as sinapses podem ser caracterizadas em duas categorias: elétricas e químicas. Na sinapse elétrica, a corrente flui através de junções comunicantes, as quais são canais de membrana especializados que conectam as duas células. Em contraste, as sinapses químicas permitem a comunicação neurônio-a-neurônio através da secreção de neurotransmissores; esses agentes químicos liberados pelos neurônios pré-sinápticos produzem uma corrente secundária nos neurônios pós-sinápticos por ativação de moléculas receptoras específicas. Não se conhece o número exato de neurotransmissores, mas talvez passem de 100. Praticamente todos os neurotransmissores apresentam um ciclo similar que inclui síntese e empacotamento em vesículas sinápticas, liberação pelo neurônio pré-sináptico, ligação a receptores pós-sinápticos e, por fim, remoção rápida da fenda sináptica seguida ou não por degradação. A secreção de neurotransmissores é desencadeada por um influxo de Ca^{2+} através de canais específicos dependentes de voltagem, os quais geram um aumento transitório na concentração de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico. O aumento na concentração de Ca^{2+} causa a fusão das vesículas sinápticas – as organelas pré-sinápticas de armazenamento de neurotransmissores – com a membrana plasmática pré-sináptica e libera seus conteúdos no espaço entre a pré e a pós-sinapse. Embora ainda não se compreenda com exatidão como o Ca^{2+} desencadeia a exocitose, proteínas específicas na superfície das vesículas sinápticas e em outros lugares no terminal pré-sináptico claramente medeiam esse processo. Os neurotransmissores desencadeiam respostas elétricas pós-sinápticas, mediadas por sua ligação a membros de um grupo de receptores diverso. Existem duas classes principais de receptores: aqueles nos quais a molécula receptora é também um canal iônico e aqueles nos quais o receptor e o canal iônico são moléculas distintas. Esses tipos diferentes de receptores desencadeiam sinais induzidos pelo neurotransmissor decorrentes da abertura e do fechamento de canais iônicos. As ações pós-sinápticas, excitatórias ou inibitórias, de um neurotransmissor em particular são determinadas pela permeabilidade iônica do canal induzida pelo neurotransmissor e pela concentração de íons encaminhados para fora ou para dentro da célula.

Sinapses elétricas

Os diferentes tipos de sinapses encontradas no encéfalo humano podem ser divididos em duas classes gerais: sinapses elétricas e sinapses químicas. Embora sejam uma minoria distinta, as sinapses elétricas são encontradas em todos os sistemas nervosos, permitindo o fluxo passivo direto da corrente elétrica de um neurônio para outro.

A estrutura de uma sinapse elétrica é mostrada esquematicamente na Figura 5.1A. O neurônio a montante é denominado elemento **pré-sináptico**, e o neurô-

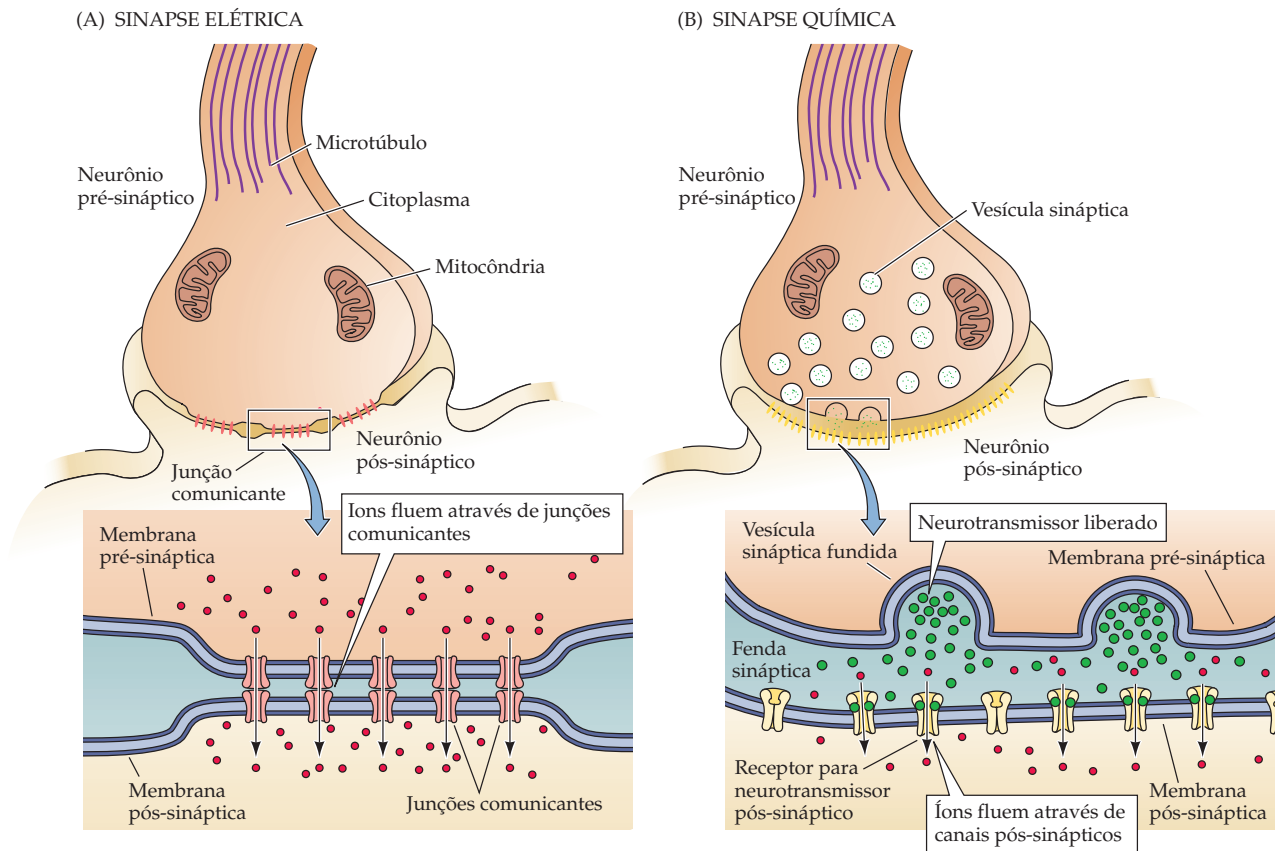


Figura 5.1 Sinapses elétricas e químicas diferem fundamentalmente em seus mecanismos de transmissão. (A) Nas sinapses elétricas, junções comunicantes entre as membranas pré e pós-sinápticas permitem à corrente fluir passivamente através de canais intercelulares (veja detalhe ampliado do esquema). Essa corrente muda o potencial de membrana pós-sináptico, iniciando (ou inibindo em alguns casos) a geração de potenciais de ação pós-sinápticos. (B) Nas sinapses químicas, não há continuidade intercelular, e, portanto, não há passagem direta de corrente do neurônio pré-sináptico para o pós-sináptico. A corrente sináptica flui através da membrana pós-sináptica apenas em resposta à secreção de neurotransmissores, os quais abrem ou fecham canais iônicos pós-sinápticos depois de se ligarem a moléculas receptoras (veja detalhe ampliado do esquema).

nio a jusante, por onde a corrente flui, é denominado elemento **pós-sináptico**. As membranas dos dois neurônios comunicantes aproximam-se muito junto à sinapse e são conectadas por uma especialização intercelular denominada **junção comunicante** ou em fenda*. Junções comunicantes contêm canais nas membranas pré e pós-sinápticas precisamente pareados e alinhados, de tal maneira que cada par de canais forma um poro (Figura 5.2A). O poro da junção comunicante é maior do que os canais dependentes de voltagem descritos no capítulo anterior. Como resultado, uma variedade de substâncias pode apenas difundir-se entre os citoplasmas dos neurônios pré e pós-sinápticos. Além de íons, as substâncias que se difundem através dos poros das junções comunicantes incluem moléculas com pesos moleculares tão grandes quanto várias centenas de dalttons. Isso permite que o ATP e outros importantes metabólitos intracelulares, tais como os segundos mensageiros (veja Capítulo 7), sejam transferidos entre neurônios.

Sinapses elétricas, portanto, funcionam permitindo que a corrente iônica flua de forma passiva através dos poros das junções comunicantes de um neurônio para outro. A fonte usual dessa corrente é a diferença de potencial gerada no local pelo potencial de ação (veja Capítulo 3). A comunicação através dessas junções tem inúmeras consequências interessantes: uma delas é que a transmissão pode ser bidirecional, isto é, a corrente pode fluir em qualquer direção através da junção comunicante, dependendo de qual membro do par acoplado é invadido por um potencial de ação (embora alguns tipos de junções comunicantes tenham propriedades especiais que resultem em uma transmissão unidirecional). Outro aspecto importante das sinapses elétricas é a transmissão extremamente rápida:

* N. de T. Do inglês *gap junction*, em que *gap* significa “fenda”. O termo “sinapse elétrica” não deve ser usado como sinônimo de junção comunicante, uma vez que essa é encontrada também entre outras células além dos neurônios.

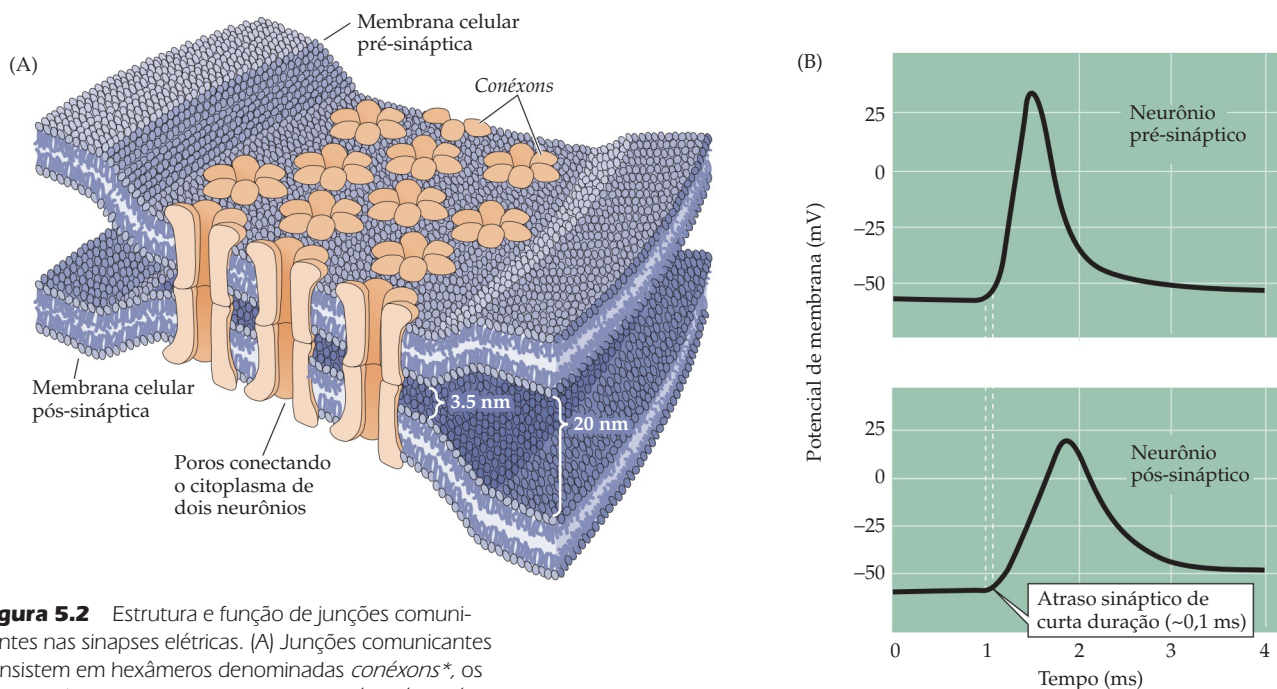


Figura 5.2 Estrutura e função de junções comunicantes nas sinapses elétricas. (A) Junções comunicantes consistem em hexâmeros denominadas *conexons**, os quais estão presentes nas membranas pré e pós-sinápticas. Os poros desses canais conectam os neurônios, criando uma continuidade entre as células. (B) A rápida transmissão dos sinais nas sinapses elétricas do lagostim. Um potencial de ação no neurônio pré-sináptico leva à despolarização do neurônio pós-sináptico em uma fração de milissegundo. (C) As sinapses elétricas permitem a sincronização da atividade elétrica em interneurônios hipocámpais. Em um par de interneurônios conectados por sinapses elétricas, a geração de um potencial de ação em um neurônio muitas vezes resulta no disparo de um potencial de ação para outro neurônio (asteriscos em vermelho) (B, Furshpan and Potter, 1959; C, Beierlein *et al.*, 2000).

o fluxo da corrente passiva através da junção comunicante é praticamente instantâneo, sem atrasos na comunicação, como ocorre nas sinapses químicas.

Esses aspectos são evidentes no funcionamento das primeiras sinapses elétricas descobertas no sistema nervoso do lagostim. Um sinal elétrico pós-sináptico é observado nessa sinapse em uma fração de milissegundo depois da geração do potencial pré-sináptico (Figura 5.2B). De fato, parte desse breve atraso sináptico é causado pela propagação do potencial no terminal pré-sináptico, não havendo, portanto, atraso na transmissão de sinais na sinapse elétrica. Tais sinapses interconectam muitos dos neurônios que permitem aos lagostins escaparem de seus predadores, minimizando o tempo de transmissão entre o estímulo ameaçador e uma resposta motora potencialmente de sobrevivência.

O propósito mais geral das sinapses elétricas é sincronizar a atividade elétrica entre populações de neurônios. Por exemplo, neurônios do tronco encefálico que controlam o ritmo da atividade elétrica envolvida na respiração estão sin-

* N. de T. Cada *conexon* é formado por seis subunidades proteicas denominadas *conexinas*.

cronizados por sinapses elétricas, assim como populações de interneurônios no córtex cerebral, no tálamo, no cerebelo e em outras regiões do SNC (Figura 5.2C). A transmissão elétrica entre determinados neurônios secretores de hormônios no hipotálamo de mamíferos garante que todas as células desencadeiem potenciais de ação quase ao mesmo tempo, facilitando a descarga da secreção hormonal na circulação. O fato de que os poros das junções comunicantes são grandes o suficiente para permitir a difusão intercelular de moléculas como ATP e segundos mensageiros também permite que as sinapses elétricas coordenem a sinalização e o metabolismo de neurônios acoplados. Essa propriedade pode ser importante, em especial, para células gliais, as quais formam extensas redes de sinalização através de junções comunicantes.

Transmissão de sinal nas sinapses químicas

A estrutura geral de uma sinapse química é mostrada esquematicamente na Figura 5.1B. O espaço entre os neurônios pré e pós-sinápticos é muito maior nas sinapses químicas do que nas sinapses elétricas e é chamado de **fenda sináptica**. Entretanto, um aspecto essencial de todas as sinapses químicas é a presença de pequenas organelas próximas ou ligadas à membrana no terminal pré-sináptico denominadas **vesículas sinápticas**. Essas organelas esféricas são preenchidas com um ou mais **neurotransmissores**, os sinais químicos secretados pelos neurônios pré-sinápticos que agem como mensageiros entre os neurônios comunicantes, dando nome à sinapse de acordo com a natureza do neurotransmissor.

A transmissão nas sinapses químicas baseia-se em uma elaborada sequência de eventos descritos na Figura 5.3. O processo é iniciado quando um potencial de ação invade o terminal neuronal pré-sináptico. A mudança no potencial de ação causada pela chegada do potencial provoca a abertura de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem no terminal pré-sináptico. Em virtude do enorme gradiente de concentração através da membrana pré-sináptica (a concentração de Ca^{2+} externa é de cerca de 10^{-3}M , enquanto a concentração interna é cerca de 10^{-7}M), a abertura desses canais causa um influxo rápido de Ca^{2+} no terminal, o que resulta em elevação transitória da concentração de Ca^{2+} . Essa elevação, por sua vez, permite a fusão das vesículas com a membrana plasmática do terminal pré-sináptico. A fusão das vesículas com a membrana do terminal permite a liberação do conteúdo vesicular (principalmente neurotransmissores) na fenda sináptica.

Seguindo a exocitose, os neurotransmissores se difundem através da fenda sináptica e se ligam a receptores específicos na membrana neuronal pós-sináptica. A ligação de neurotransmissores aos receptores causa a abertura (ou o fechamento em alguns casos) de canais na membrana pós-sináptica, alterando, portanto, a permeabilidade iônica nas células pós-sinápticas. A corrente resultante induzida pelo neurotransmissor altera a condutância e, comumente, o potencial de membrana pós-sináptica, aumentando ou diminuindo a probabilidade do neurônio de desencadear um potencial de ação. Dessa maneira, a informação é transmitida de um neurônio para outro.

Propriedades dos neurotransmissores

A noção de que a informação elétrica pode ser transferida de um neurônio ao seguinte mediante sinais químicos foi objeto de intenso debate durante a primeira metade do século XX. Um experimento-chave que veio apoiar essa ideia foi realizado, em 1926, pelo fisiologista alemão Otto Loewi. Trabalhando sobre uma ideia que teria lhe ocorrido no meio da noite, Loewi provou que a estimulação elétrica do nervo vago diminuiu os batimentos cardíacos mediante a liberação de um sinal químico. Ele isolou e perfundiu os corações de duas rãs, monitorando suas taxas de batimentos (Figura 5.4). A ideia central em seu experimento era coletar o líquido que havia sido perfundido através do coração estimulado e transferi-lo para o segundo coração. Embora o nervo vago do segundo coração não houvesse sido estimulado, seus batimentos também diminuíram, mostrando que o nervo vago regula a taxa de batimentos cardíacos pela liberação de

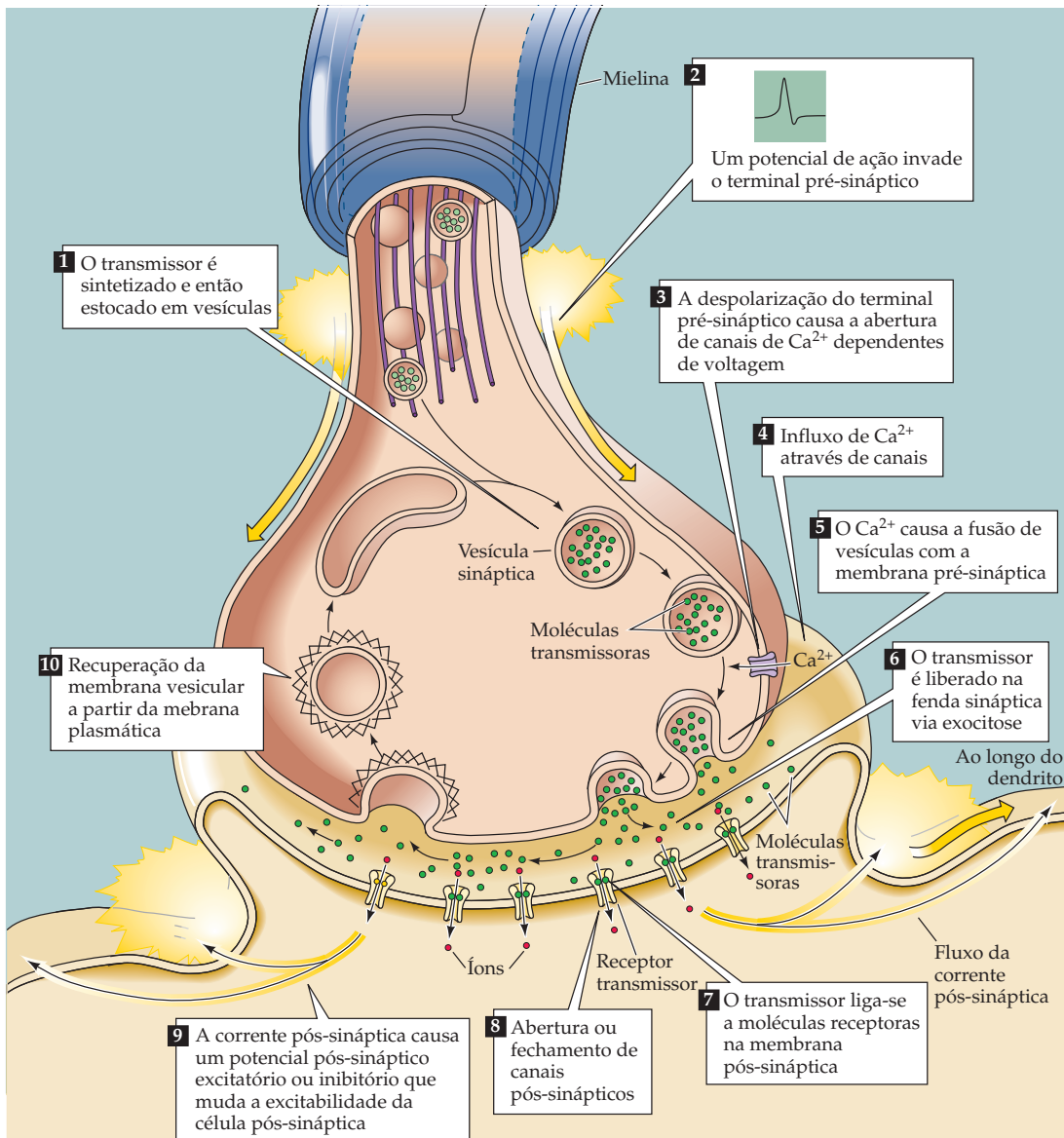


Figura 5.3 Sequência de eventos envolvidos na transmissão de uma sinapse química típica.

uma substância química que se acumula no líquido perfundido. Esse agente, originalmente referido como “substância do vago”, mais tarde demonstrou ser a **acetilcolina (ACh)**. A ACh atua não apenas no coração, mas também em uma variedade de alvos pós-sinápticos nos sistemas nervosos central e periférico, principalmente na junção neuromuscular dos músculos estriados e no sistema motor visceral (veja Capítulos 6 e 21).

Com o passar dos anos, foram estabelecidos critérios formais que permitiram a caracterização de uma substância como neurotransmissor (Quadro 5A). Esses critérios conduziram à identificação de mais de 100 neurotransmissores diferentes, os quais podem ser classificados em duas amplas categorias: neurotransmissores de baixo peso molecular* e neuropeptídeos (veja Capítulo 6). O repertório

* N. de T. Os neurotransmissores de baixo peso molecular podem ser aminoácidos, ATP, derivados de aminoácidos ou adenosina. Entretanto, a classificação usada aqui baseia-se no tamanho ou no peso molecular; embora útil, não é um critério muito adequado, já que, por exemplo, o ATP tem massa molecular aproximada de 507 g/mol, enquanto o peptídeo metilencefalina tem 573 g/mol.

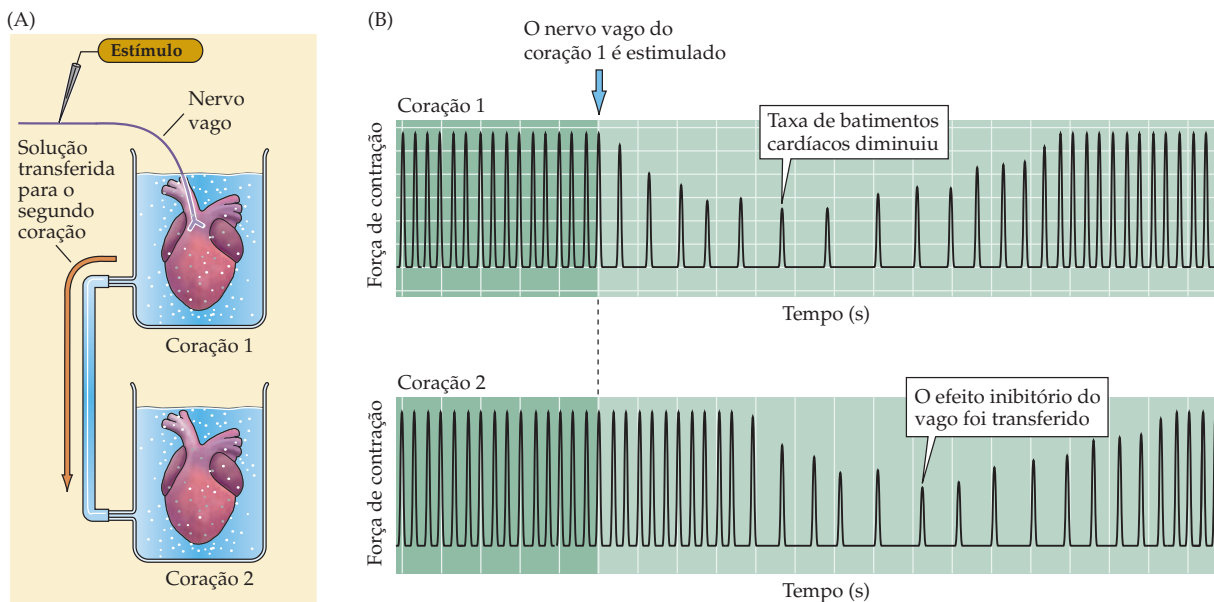


Figura 5.4 O experimento de Loewi demonstrando a neurotransmissão química. (A) Diagrama do aparato experimental. (B) Quando o nervo vago de um coração de rã isolado era estimulado, a taxa de batimentos cardíacos diminuía (painel superior). Se o fluido de perfusão do coração estimulado fosse transferido para um segundo coração, sua taxa de batimentos diminuiria da mesma forma (painel inferior).

funcional de sinapses fica diversificado, em função de haver mais de um tipo de neurotransmissor. Múltiplos neurotransmissores podem produzir diferentes tipos de respostas em neurônios pós-sinápticos. Por exemplo, um neurônio pode ser excitado por um tipo de neurotransmissor e ser inibido por outro tipo. A velocidade das respostas pós-sinápticas produzidas por diferentes neurotransmissores também varia, permitindo o controle da sinalização elétrica em diferentes escalas de tempo. De maneira geral, os neurotransmissores de baixo peso molecular medeiam ações sinápticas rápidas, enquanto os neuropeptídeos tendem a modular mais lentamente a atividade sináptica em andamento.

Até relativamente pouco tempo, acreditava-se que um dado neurônio produziria apenas um único tipo de neurotransmissor. Há agora, no entanto, evidências convincentes de que muitos tipos de neurônios sintetizam e liberam dois ou mais neurotransmissores diferentes. Quando mais de um neurotransmissor está presente em um terminal nervoso, as moléculas são denominadas **cotransmissores**. Como diferentes tipos de transmissores podem ser empacotados em diferentes populações de vesículas sinápticas, os cotransmissores não são necessariamente liberados de forma simultânea. Quando neuropeptídeos e neurotransmissores de baixo peso molecular atuam como cotransmissores na mesma sinapse, eles são liberados de maneira diferenciada de acordo com o padrão de atividade sináptica: atividade de baixa frequência, com frequência, libera neurotransmissores de baixo peso, ao passo que atividade de alta frequência é necessária para a liberação de neuropeptídeos. Consequentemente, as propriedades da sinalização química em tais sinapses variam de acordo com o padrão de atividade.

A eficiência da transmissão sináptica requer um controle preciso da concentração de neurotransmissores dentro da fenda sináptica. Os neurônios desenvolveram, portanto, uma sofisticada habilidade para regular a síntese, o empacotamento, a liberação e a degradação (ou remoção) de neurotransmissores para atingir os níveis desejados dessas moléculas. A síntese de neurotransmissores de baixo peso molecular ocorre dentro dos terminais pré-sinápticos (Figura 5.5A). As enzimas necessárias para a síntese do transmissor são sintetizadas no corpo neuronal e transportadas para o citoplasma do terminal nervoso a uma velocidade de 0,5 a 5 milímetros por dia, mediante um mecanismo denominado

QUADRO 5A Critérios que definem um neurotransmissor

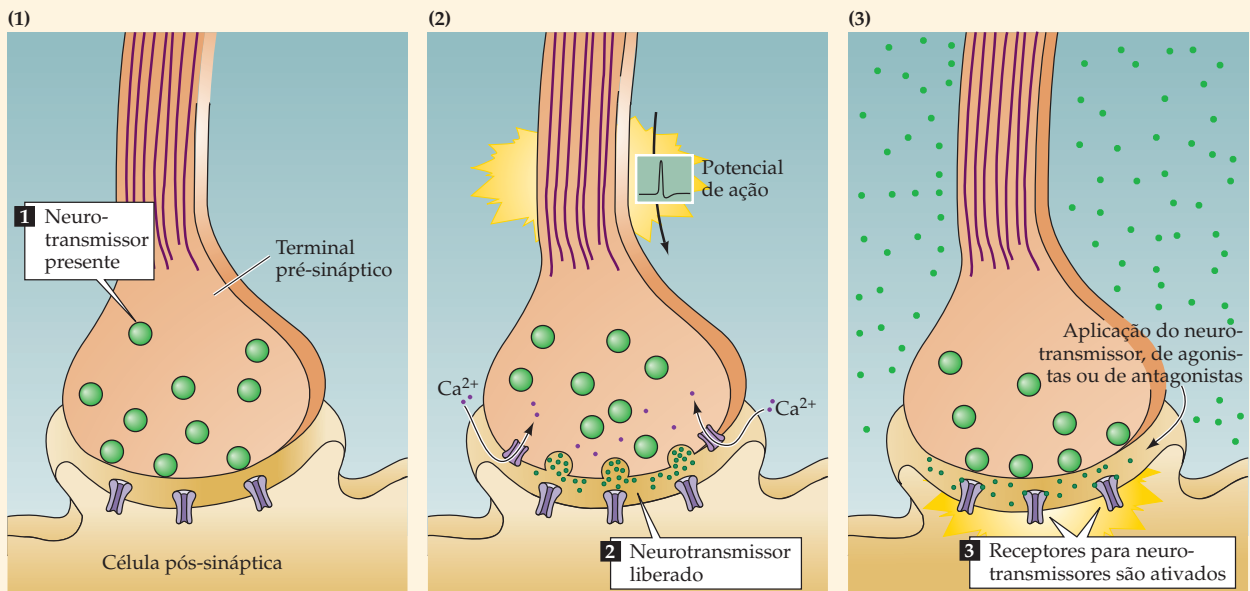
Três critérios principais têm sido utilizados ao longo dos anos para confirmar se uma molécula atua como um neurotransmissor em determinada sinapse química.

1. A substância deve estar presente no interior do neurônio pré-sináptico. É claro que uma substância química não pode ser secretada de um neurônio pré-sináptico, a não ser que esteja ali presente. Uma vez que vias bioquímicas elaboradas são necessárias para produzir neurotransmissores, a demonstração de que as enzimas e os precursores necessários para a síntese da substância estão presentes em neurônios pré-sinápticos gera evidências adicionais de que, a substância é utilizada como neurotransmissor. Observe, entretanto, que, uma vez que os transmissores glutamato, glicina e aspartato são também necessários na síntese proteica e em outras reações metabólicas em todos os neurônios, suas presenças *não* são evidência suficiente para provar que sejam neurotransmissores.
2. A substância deve ser liberada em resposta à despolarização pré-sináptica, e a liberação deve ser dependente de Ca^{2+} . Outro critério essencial para identificar um neurotransmissor é a demonstração de que ele é liberado de um neurônio pré-sináptico em resposta à atividade elétrica pré-sináptica e que essa liberação requer influxo de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico. A satisfação desse critério é tecnicamente um desafio, não apenas porque pode ser difícil estimular seletivamente os neurônios pré-sinápticos, mas também porque enzimas e transportadores removem os neurotransmissores secretados de forma eficiente.
3. Receptores específicos para essa substância devem estar presentes na célula pós-sináptica. Um neurotransmissor não pode atuar em seu alvo, a não ser que receptores específicos ao transmissor estejam presentes na membrana pós-sináptica. Uma maneira de demonstrar a existência de receptores consiste em mostrar que a aplicação exógena de transmissor mimetiza os efei-

tos pós-sinápticos da estimulação pré-sináptica. Uma demonstração mais rigorosa é a comprovação de que agonistas e antagonistas que alteram a resposta pós-sináptica normal apresentam o mesmo efeito quando a substância em questão é aplicada exogenamente. Métodos histológicos de alta resolução também podem ser utilizados para demonstrar que receptores específicos estão presentes na membrana pós-sináptica.

Quando uma substância preenche esses critérios, pode-se estabelecer, de forma inequívoca, que ela é utilizada como um transmissor em determinada sinapse. Em muitos tipos de sinapses, porém, dificuldades técnicas impedem que esses padrões sejam aplicados. É por essa razão que tantas substâncias são referidas como neurotransmissores "putativos".

Verificar a identidade de um neurotransmissor requer demonstrar (1) sua presença, (2) sua liberação e (3) a presença de receptores pós-sinápticos específicos.



transporte axonal lento. As moléculas precursoras utilizadas por essas enzimas de síntese são normalmente captadas para o interior do terminal nervoso por proteínas transportadoras encontradas na membrana plasmática do terminal. As enzimas sintetizam os neurotransmissores no citoplasma do terminal pré-sináptico, e os transmissores são então carregados nas vesículas sinápticas por proteínas transportadoras localizadas na membrana vesicular (veja Capítulo 4). Para alguns neurotransmissores de baixo peso molecular, os passos finais da síntese ocorrem dentro das vesículas sinápticas. A maioria dos neurotransmissores de baixo peso é empacotada em vesículas de 40 a 60 nm de diâmetro, cujos centros parecem claros em micrografias eletrônicas; por isso, essas vesículas são referidas como **vesículas pequenas e eletrônicas** (Figura 5.5B). Os neuropeptídeos são sintetizados no corpo neuronal, o que significa que são produzidos longe do local de secreção (Figura 5.5C). Para resolver esse problema, vesículas carregadas de peptídeos são transportadas ao longo do axônio no sentido do terminal sináptico por meio de um **transporte axonal rápido**. Esse processo leva vesículas a uma velocidade de 400 milímetros por dia ao longo de elementos do citoesqueleto denominados microtúbulos, que são longos filamentos cilíndricos com diâmetro de 25 nm. As vesículas contendo os peptídeos se movem ao longo dos microtúbulos sobre trilhas específicas, envolvendo proteínas motoras que usam ATP, como a cinesina. Os neuropeptídeos são empacotados em vesículas com diâmetro de 90 a 250 nm, as quais são densas em micrografias eletrônicas; por isso, são denominadas **vesículas grandes e eletrônicas** (Figura 5.5D).

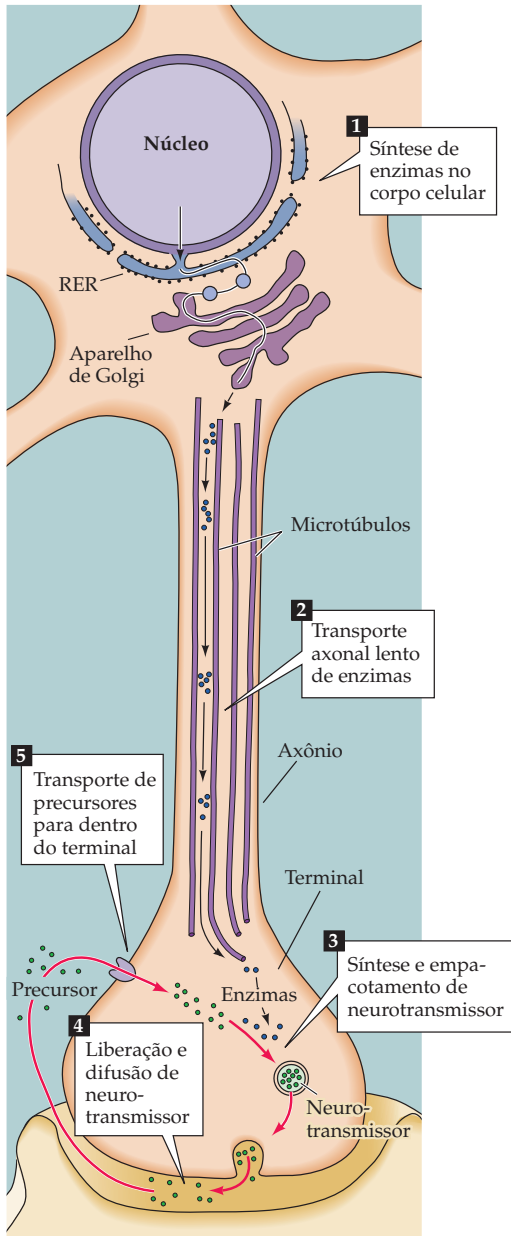
Depois de um neurotransmissor ser secretado na fenda sináptica, ele deve ser removido para permitir que o neurônio pós-sináptico se envolva em outro ciclo de transmissão sináptica. A remoção de neurotransmissores pressupõe sua difusão para longe dos receptores pós-sinápticos, sua recaptação nos terminais neuronais ou pelas células gliais que cercam a sinapse, sua metabolização por enzimas específicas ou a combinação desses mecanismos. Proteínas transportadoras específicas removem a maioria dos neurotransmissores de baixo peso (ou seus metabólitos) da fenda sináptica, devolvendo-os, muitas vezes, aos terminais sinápticos para reutilização.

Neurotransmissão quântica nas sinapses neuromusculares

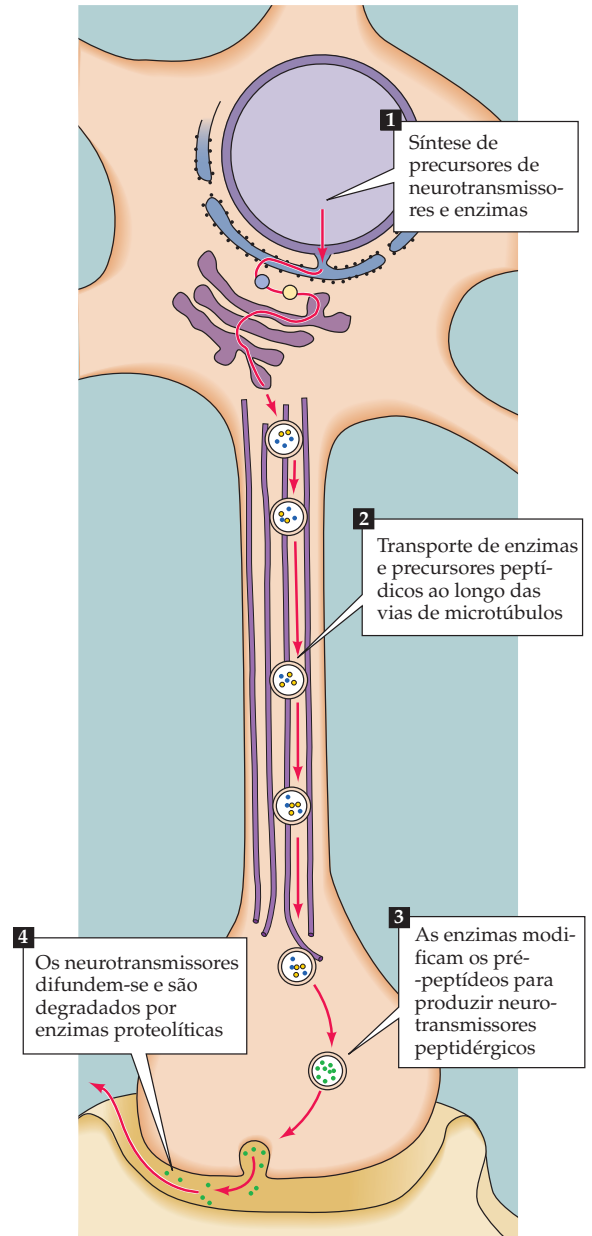
Muitas das evidências para a compreensão atual da transmissão sináptica química foram obtidas em experimentos que examinam a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares. Essas sinapses entre os neurônios motores da medula espinhal e as células musculares esqueléticas são simples, grandes e lo-

Figura 5.5 Metabolismo de neurotransmissores de baixo peso molecular e neuropeptídeos. (A) Neurotransmissores de baixo peso são sintetizados nos terminais sinápticos. As enzimas necessárias para a síntese dos neurotransmissores são sintetizadas no corpo celular do neurônio pré-sináptico (1) e são transportadas ao longo do axônio pelo processo de transporte axonal lento (2). Os precursores são captados pelos terminais nervosos por transportadores específicos, e a síntese do neurotransmissor, assim como seu empacotamento, ocorre dentro dos terminais nervosos (3). Após fusão das vesículas e liberação dos transmissores (4), o neurotransmissor pode ser degradado enzimaticamente. A recaptação do neurotransmissor (ou de seus metabólitos) começa outro ciclo de síntese, empacotamento, liberação e remoção (5). (B) Vesículas pequenas e eletrônicas em uma sinapse entre um terminal axonal e um espinho dendrítico no SNC. Tais vesículas, em geral, contêm neurotransmissores de baixo peso molecular. (C) Neurotransmissores peptídicos, assim como as enzimas que processarão seus precursores, são sintetizados no corpo neuronal (1). As enzimas e os pró-peptídeos são empacotados em vesículas no aparelho de Golgi. Durante o transporte axonal rápido dessas vesículas para os terminais nervosos (2), as enzimas modificam os pró-peptídeos, produzindo um ou mais peptídeos neurotransmissores (3). Após a fusão da vesícula e a exocitose, os peptídeos difundem para outros pontos e são degradados por enzimas proteolíticas (4). (D) Vesículas grandes e eletrônicas em outro tipo de terminal axonal central que estabelece uma sinapse com um dendrito. Tais vesículas contêm, normalmente, neuropeptídeos ou, em alguns casos, aminas biogênicas. (B e D, de Peters, Palay e Webster, 1991).

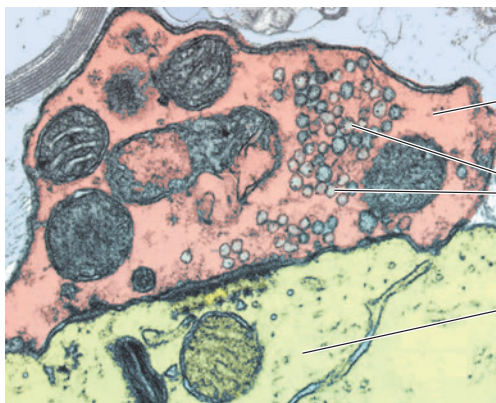
(A) NEUROTRANSMISSORES DE BAIXO PESO MOLECULAR



(C) NEUROTRANSMISSORES PEPTIDÉRGICOS



(B)



(D)

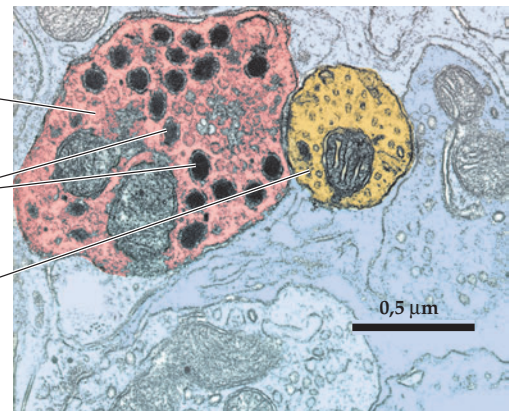
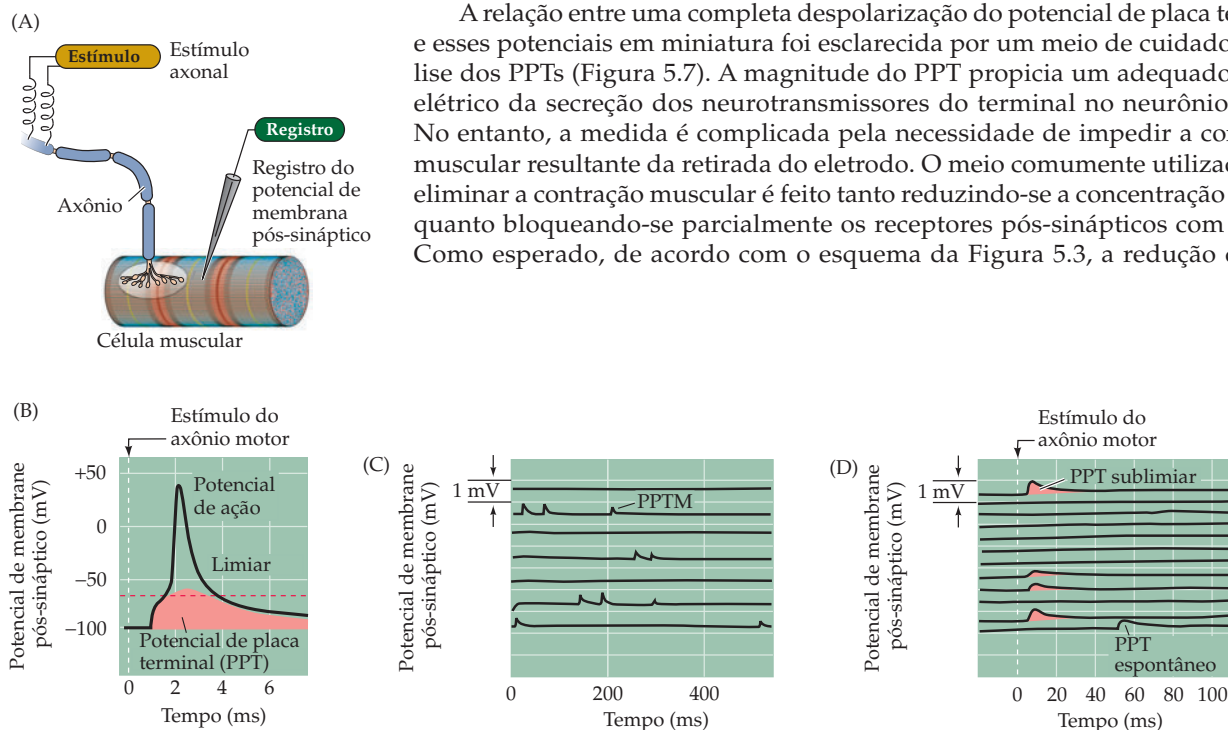


Figura 5.6 Transmissão sináptica na junção neuromuscular. (A) Arranjo experimental típico usando o músculo de rato ou de rã. O axônio de um neurônio motor inervando a fibra muscular é estimulado com um eletrodo, enquanto o microeletrodo intracelular é inserido na célula muscular pós-sináptica para registrar suas respostas sinápticas. (B) Potenciais de placas terminais (EPPs) evocados por estimulação de um neurônio motor estão normalmente acima do limiar e, portanto, produzem um potencial de ação na fibra muscular pós-sináptica. (C) Potenciais pós-sinápticos espontâneos em miniatura ocorrem na ausência de estimulação pré-sináptica. (D) Quando a junção neuromuscular é banhada em uma solução que tem baixa concentração de Ca^{2+} , a estimulação do neurônio motor evoca PPTs que têm amplitudes pequenas comparáveis aos PPTMs. (Segundo Fatt e Katz, 1952.)



calizadas periféricamente, o que as torna especialmente acessíveis para análise experimental. Tais sinapses ocorrem em especializações denominadas **placas terminais**. Essas placas têm a aparência de um prato sobre a fibra muscular onde o axônio pré-sináptico expande seus terminais (Figura 5.6A). A maior parte do trabalho pioneiro sobre a transmissão neuromuscular foi desenvolvida por Bernard Katz e seus colaboradores na Universidade de Londres, nas décadas de 1950 e 1960. Katz tem sido amplamente reconhecido por suas contribuições para a compreensão da transmissão sináptica. Embora ele tenha trabalhado inicialmente com junções neuromusculares em rãs, os trabalhos subsequentes confirmaram a aplicabilidade dos dados dessas sinapses para as sinapses químicas em todo o sistema nervoso.

Quando microeletrodos intracelulares são usados para registrar o potencial de membrana nas células musculares, o potencial de ação na região pré-sináptica do neurônio motor pode induzir uma despolarização transitória da fibra muscular pós-sináptica. Essa mudança no potencial de membrana, denominada **potencial de placa terminal (PPT)**, é comumente grande o suficiente para colocar o potencial de membrana muscular acima do limiar para gerar o potencial de ação (Figura 5.6B). O potencial de ação pós-sináptico desencadeado pelo PPT causa a contração da fibra muscular. Diferente das sinapses elétricas, aqui há um atraso evidente entre o tempo em que o neurônio motor pré-sináptico é estimulado e o momento em que o PPT ocorre na célula muscular pós-sináptica. Esse atraso é característico de todas as sinapses químicas.

Um dos achados originais de Katz, em colaboração com Paul Fatt, em 1951, foi que mudanças espontâneas no potencial de membrana muscular ocorrem mesmo na ausência da estimulação pré-sináptica do neurônio motor. Essas mudanças têm a mesma forma dos PPTs, mas são muito menores (geralmente menos de 1 mV em amplitude, enquanto um PPT atinge 40 ou 50 mV). Tanto os PPTs como essas pequenas e espontâneas descargas são sensíveis aos agentes farmacológicos que bloqueiam os receptores pós-sinápticos da acetilcolina, como o curare (veja Quadro 6B). Essas e outras semelhanças entre o PPT e as despolarizações espontâneas levaram Katz e seus colegas a chamarem tais eventos de **PPT em miniatura** ou **PPTM** (Figura 5.6C).

A relação entre uma completa despolarização do potencial de placa terminal e esses potenciais em miniatura foi esclarecida por um meio de cuidadosa análise dos PPTs (Figura 5.7). A magnitude do PPT propicia um adequado ensaio elétrico da secreção dos neurotransmissores do terminal no neurônio motor. No entanto, a medida é complicada pela necessidade de impedir a contração muscular resultante da retirada do eletrodo. O meio comumente utilizado para eliminar a contração muscular é feito tanto reduzindo-se a concentração de Ca^{2+} quanto bloqueando-se parcialmente os receptores pós-sinápticos com curare. Como esperado, de acordo com o esquema da Figura 5.3, a redução da con-

centração de Ca^{2+} diminui a secreção de neurotransmissores, reduzindo, assim, a magnitude do PPT abaixo do limiar necessário para produção do potencial pós-sináptico e permitindo maior precisão em sua medida. Nessas condições, a estimulação do neurônio motor produz vários pequenos PPTs com uma amplitude flutuante de ensaio para ensaio (Figura 5.6D). Essas flutuações fornecem elementos consideráveis para a compreensão dos mecanismos responsáveis pela liberação de neurotransmissores. Em especial, a resposta evocada em baixas concentrações de Ca^{2+} é atualmente entendida como o resultado da liberação de quantidades unitárias de neurotransmissores pelos terminais nervosos pré-sinápticos. De fato, a amplitude da menor resposta evocada tem incrível semelhança com o tamanho de um simples potencial em miniatura (compare as Figuras 5.6C e D). Sustentando essa similaridade, incrementos na resposta dos PPTs (Figura 5.7A) ocorrem em unidades de tamanho aproximado ao de um simples PPTM (Figura 5.7B). Essas flutuações “quânticas” na amplitude dos PPTs indicaram a Katz e a seus colegas que os PPTs são feitos de unidades individuais, cada uma equivalente a um PPTM.

A ideia de que os PPTs representam a simultânea liberação de muitas unidades do tipo PPTM pode ser testada estatisticamente. Um método de análise estatística com base na ocorrência independente de eventos unitários (a equação de Poisson) prevê a distribuição de amplitudes dos PPTs durante um grande número de ensaios de estimulação de neurônios motores, considerando que os PPTs são constituídos de eventos unitários do tipo PPTM (veja Figura 5.7B). A distribuição da amplitude dos PPTs determinada experimentalmente corresponde àquela esperada se a liberação de neurotransmissores dos neurônios motores for de fato quântica (a curva em vermelho na Figura 5.7A). Tal análise confirma a ideia de que a liberação de acetilcolina de fato ocorre em pequenos pacotes*, cada um equivalente a um PPTM. Em resumo, o potencial de ação pré-sináptico causa um PPT pós-sináptico porque sincroniza a liberação quântica dos neurotransmissores.

Liberação dos neurotransmissores das vesículas sinápticas

A descoberta da liberação quântica de pacotes de neurotransmissores levantou de imediato a questão de como tais *quanta* são formados e descarregados na fenda sináptica. Na mesma época em que Katz e seus colegas estavam usando métodos fisiológicos para propor a liberação quântica, a microscopia eletrônica revelava, pela primeira vez, a presença de vesículas sinápticas nos terminais pré-sinápticos. Juntando essas duas descobertas, Katz e outros propuseram que as vesículas sinápticas carregadas de neurotransmissores eram as fontes dos *quanta*. Subseqüentes estudos bioquímicos confirmaram que as vesículas são reservatórios de neurotransmissores. Esses estudos têm mostrado que a acetilcolina é altamente con-

* N. de T. Cada pacote (*quantum*) corresponde ao conteúdo de neurotransmissores de uma vesícula sináptica.

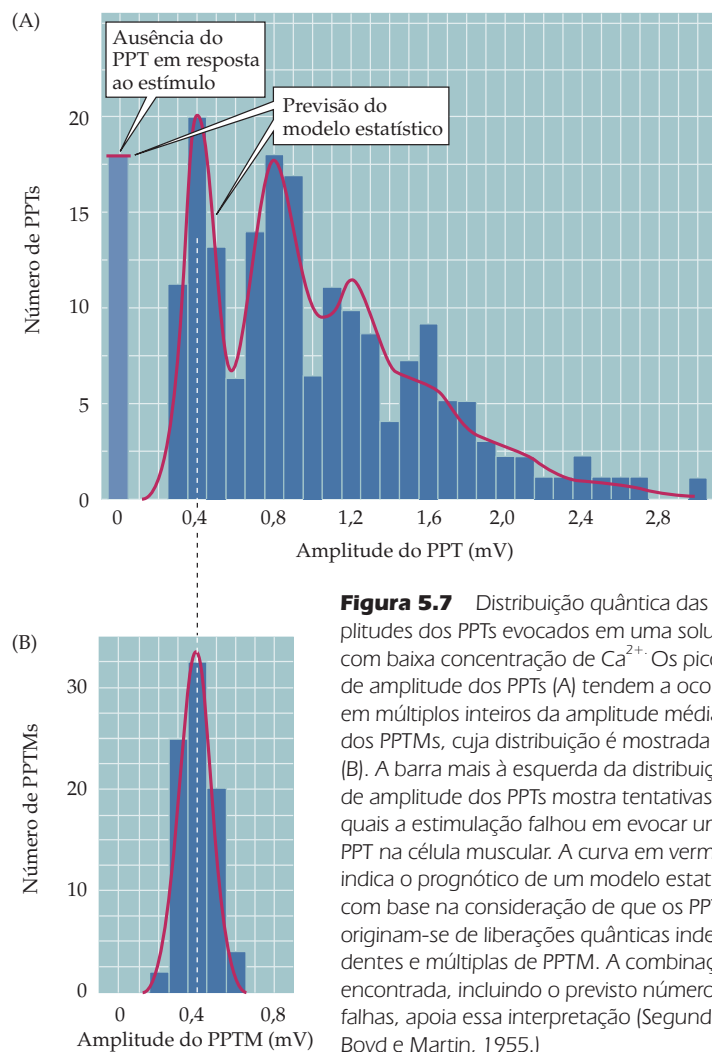


Figura 5.7 Distribuição quântica das amplitudes dos PPTs evocados em uma solução com baixa concentração de Ca^{2+} . Os picos de amplitude dos PPTs (A) tendem a ocorrer em múltiplos inteiros da amplitude média dos PPTMs, cuja distribuição é mostrada em (B). A barra mais à esquerda da distribuição de amplitude dos PPTs mostra tentativas, nas quais a estimulação falhou em evocar um PPT na célula muscular. A curva em vermelho indica o prognóstico de um modelo estatístico com base na consideração de que os PPTs originam-se de liberações quânticas independentes e múltiplas de PPTM. A combinação encontrada, incluindo o previsto número de falhas, apoia essa interpretação (Segundo Boyd e Martin, 1955.)

centrada nas vesículas sinápticas de neurônios motores, onde está presente em uma concentração aproximada de 100 mM. Considerando o tamanho da vesícula sináptica (~50 nm), ela contém cerca de 10 mil moléculas de neurotransmissores. Esse número corresponde aproximadamente à quantidade necessária de acetilcolina que deve ser aplicada a uma junção neuromuscular para mimetizar um EPP em miniatura, dando suporte à ideia de que os *quanta* se originam da descarga dos conteúdos de vesículas sinápticas.

Para provar que os *quanta* são decorrentes da fusão de vesículas sinápticas individuais com a membrana plasmática, é necessário mostrar que cada vesícula fundida causa um único evento quântico registrável na pós-sinapse. Esse desafio foi enfrentado no fim dos anos 1970, quando John Heuser, Tom Reese e outros colegas correlacionaram medidas de fusão vesicular com os conteúdos quânticos dos PPTs na junção neuromuscular. Em seus experimentos, o número de vesículas fundidas com a membrana plasmática foi medido por microscopia eletrônica nos terminais que tinham sido tratados com uma droga (4-aminopiridina ou 4-AP) que aumenta o número de fusões produzidas por um simples potencial de ação (Figura 5.8A). Paralelamente, foram feitas medidas elétricas do conteúdo quântico dos PPTs evocados dessa maneira. A comparação do número de fusões de vesículas sinápticas observadas na microscopia eletrônica e o número de *quanta* liberado nas sinapses mostraram uma correlação positiva entre as duas medidas (Figura 5.8B). Esses resultados ainda são uma das mais fortes linhas de apoio à ideia de que um *quantum* da liberação de neurotransmissores é devido à fusão de uma vesícula sináptica com a membrana plasmática pré-sináptica. Evidências posteriores, com base em outros métodos de medida da fusão vesicular, não deixam dúvidas

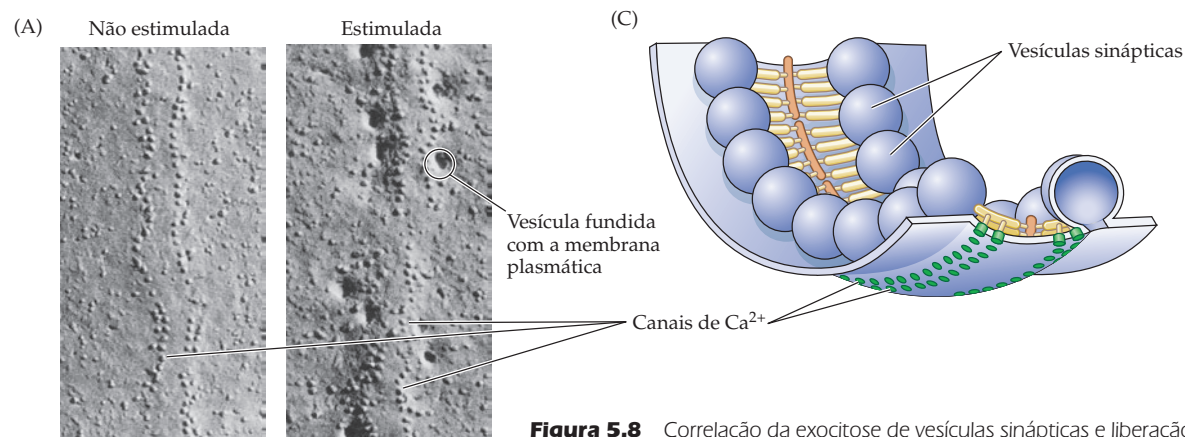
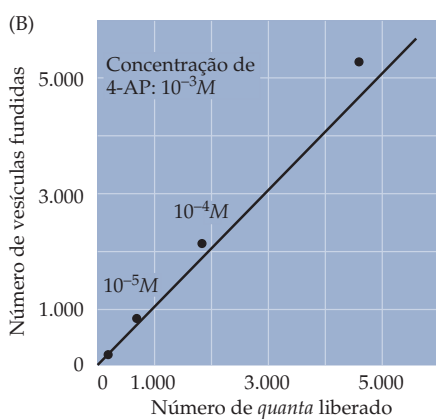


Figura 5.8 Correlação da exocitose de vesículas sinápticas e liberação quântica de neurotransmissores. (A) Uma técnica especial de microscopia eletrônica denominada “fratura a frio” foi usada para visualizar a fusão das vesículas sinápticas nos terminais pré-sinápticos de neurônios motores de rã. Painel esquerdo: Imagem da membrana plasmática de um terminal pré-sináptico não estimulado por um potencial de ação. Painel direito: Imagem de uma membrana plasmática de um terminal estimulado por um potencial de ação. A estimulação causou a aparência de uma estrutura com covas que representam a fusão das vesículas sinápticas. (B) Comparação do número de fusões vesiculares ao número de *quanta* liberado pelo potencial de ação na pré-sinapse. A liberação de neurotransmissores foi variada pelo uso de 4-AP que afeta a duração do potencial pré-sináptico, alterando, portanto, a quantidade de Ca^{2+} que entra durante o potencial de ação. A linha diagonal representa a relação 1:1 esperada se cada vesícula aberta liberasse um único *quantum* de neurotransmissor. (C) Estrutura dos locais de fusão nos terminais pré-sinápticos. As vesículas sinápticas estão dispostas em fileiras e estão conectadas uma a outra e à membrana plasmática por uma variedade de elementos proteicos (em amarelo). As estruturas em verde na membrana pré-sináptica correspondem à fileira de partículas vistas em (A), que se acredita serem canais de Ca^{2+} (A e B, de Heuser *et al.*, 1979; C, segundo Harlow *et al.*, 2001).



sobre a validade dessa interpretação geral da transmissão sináptica química. Um trabalho mais recente identificou as estruturas dentro do terminal pré-sináptico que conectam vesículas à membrana plasmática e podem estar envolvidas na fusão de membranas (Figura 5.8C).

Reciclagem local de vesículas sinápticas

A fusão de vesículas sinápticas causa uma adição de membrana à membrana plasmática do terminal pré-sináptico, mas essa adição não é permanente. Embora a excitação possa aumentar, de forma significativa, a área da superfície dos terminais pré-sinápticos, a membrana extra é removida em alguns minutos. Heuser e Reese executaram outro importante conjunto de experimentos mostrando que a vesícula fundida é realmente recuperada e devolvida ao citoplasma do terminal nervoso (em um processo denominada endocitose). Os experimentos, executados novamente em junções neuromusculares de rã, basearam-se no preenchimento da fenda sináptica com peroxidase de rabanete (HRP, de *horseradish peroxidase*), uma enzima capaz de produzir um produto denso que é visível à microscopia eletrônica. Sob condições experimentais apropriadas, a endocitose poderia, então, ser visualizada pela captação da HRP nos terminais nervosos (Figura 5.9). Para ativar a endocitose, o terminal pré-sináptico foi estimulado com uma sequência de potenciais de ação e, subsequentemente, o destino da HRP foi seguido por microscopia eletrônica. Logo após a estimulação, a HRP foi encontrada em organelas endocíticas especiais, denominadas vesículas revestidas com clatrina (Figura 5.9A,B). Alguns minutos mais tarde, entretanto, as vesículas revestidas desapare-

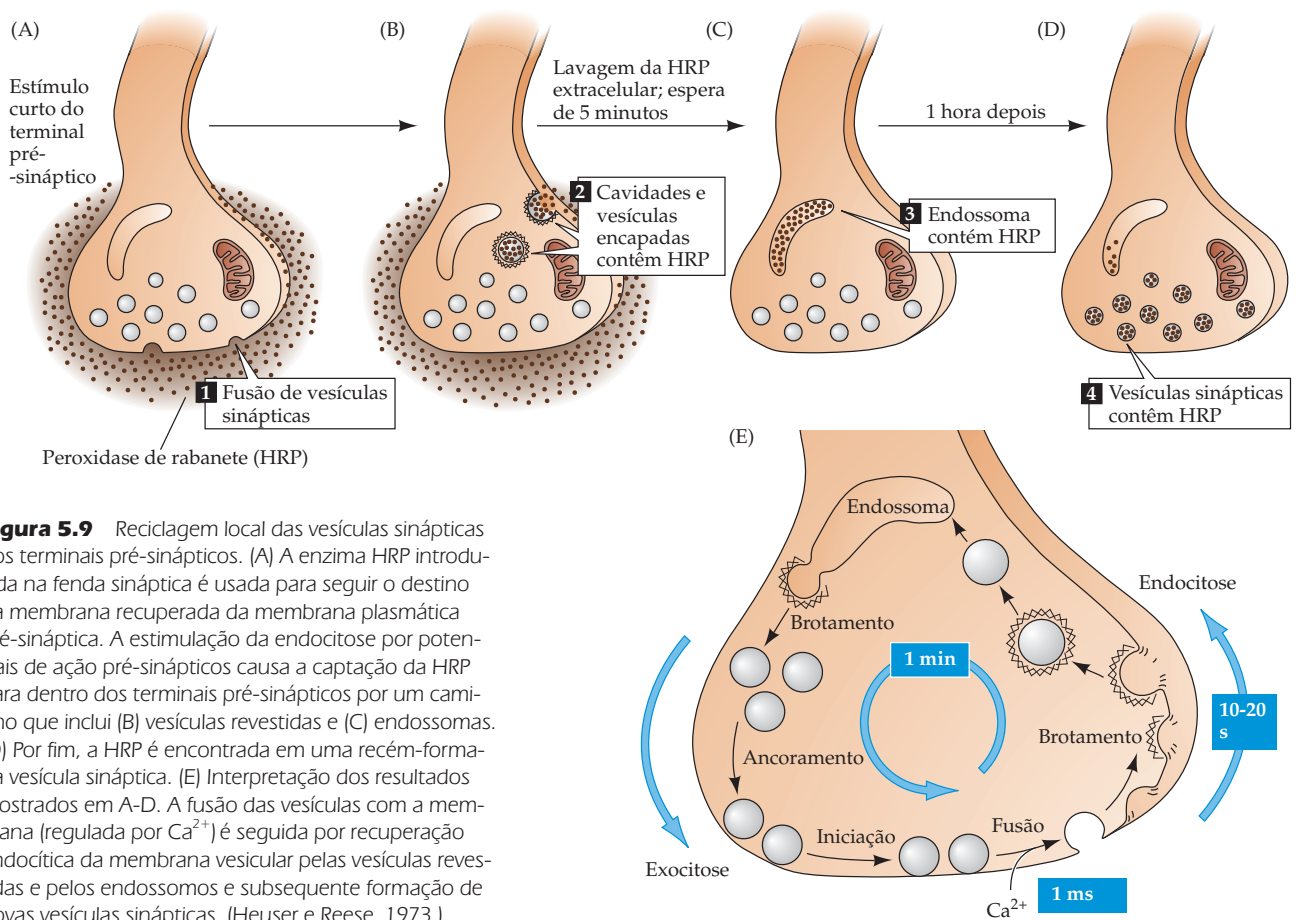


Figura 5.9 Reciclagem local das vesículas sinápticas nos terminais pré-sinápticos. (A) A enzima HRP introduzida na fenda sináptica é usada para seguir o destino da membrana recuperada da membrana plasmática pré-sináptica. A estimulação da endocitose por potenciais de ação pré-sinápticos causa a captação da HRP para dentro dos terminais pré-sinápticos por um caminho que inclui (B) vesículas revestidas e (C) endossomas. (D) Por fim, a HRP é encontrada em uma recém-formada vesícula sináptica. (E) Interpretação dos resultados mostrados em A-D. A fusão das vesículas com a membrana (regulada por Ca^{2+}) é seguida por recuperação endocítica da membrana vesicular pelas vesículas revestidas e pelos endossomos e subsequente formação de novas vesículas sinápticas. (Heuser e Reese, 1973.)

ceram, e a HRP foi encontrada em uma organela diferente, o endossomo (Figura 5.9C). Por fim, mais ou menos uma hora depois da estimulação, a reação da HRP foi localizada dentro de vesículas sinápticas (Figura 5.9D).

Essas observações indicam que a vesícula sináptica é reciclada dentro do terminal pré-sináptico por meio da sequência detalhada na Figura 5.9E. Nesse processo, denominado **ciclo da vesícula sináptica**, a membrana vesicular recuperada passa por diversos compartimentos intracelulares (vesículas revestidas e endossomos) e é finalmente usada para fazer novas vesículas. Depois de reconstituídas, as vesículas são armazenadas no citoplasma até que participem novamente da liberação de neurotransmissores. Elas são mobilizadas, ancoradas na membrana pré-sináptica e preparadas para participar da exocitose em um novo ciclo. Trabalhos mais recentes, utilizando marcadores fluorescentes em vez de HRP, permitiram determinar o tempo nas etapas de reciclagem de vesículas sinápticas. Esses estudos indicam que um ciclo completo dura cerca de 1 min, sendo que a etapa de endocitose leva de 10 a 20 s. Como pode ser visto pelo atraso de 1 ms na transmissão após a excitação da membrana pré-sináptica (veja Figura 5.6B), a etapa de fusão durante a exocitose é muito mais rápida do que a de brotamento da endocitose. Portanto, todas as etapas interpostas entre o brotamento da membrana e a subsequente fusão de uma vesícula ocorrem inteiramente em menos de 1 min.

Os precursores para vesículas sinápticas *originalmente* foram produzidos no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi, no corpo neuronal. Em virtude da longa distância entre o corpo celular e o terminal pré-sináptico, na maioria dos neurônios, o transporte de vesículas do soma não permitiria uma rápida reposição de vesículas durante a contínua atividade neural. Portanto, a reciclagem local é bem adequada à anatomia peculiar dos neurônios, fornecendo aos terminais nervosos os meios para dar contínuo suplemento de vesículas sinápticas. Como poderia ser esperado, defeitos na reciclagem de vesículas causam distúrbios neurológicos graves, alguns dos quais são descritos no Quadro 5B.

O papel do Ca^{2+} na secreção de neurotransmissores

Como pôde ser percebido nos experimentos de Katz e em outros descritos nas seções anteriores, a redução da concentração externa de Ca^{2+} na região pré-sináptica de neurônios motores reduziu o tamanho dos PPTs (compare as Figuras 5.6B e D). Além disso, a medida do número quântico de neurotransmissores liberados nessas condições mostra que a razão de o PPT ter ficado menor é que a redução da concentração de Ca^{2+} diminuiu o número de vesículas que se fundiram com a membrana do terminal. Um importante conceito para entender *como* o Ca^{2+} regula a fusão das vesículas sinápticas foi a descoberta de que os terminais pré-sinápticos têm canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem em suas membranas plasmáticas (veja Capítulo 4).

A primeira indicação da existência de canais de Ca^{2+} foi dada por Katz e Ricardo Miledi. Eles observaram que os terminais tratados com tetrodotoxina (a qual bloqueia canais de Na^+ ; veja Capítulo 3) poderiam ainda gerar um potencial de ação particularmente prolongado. A explicação para esse achado surpreendente foi que a corrente continuava a fluir através de canais de Ca^{2+} , substituindo pela corrente usual através dos canais de Na^+ . Experiências subsequentes por Rodolfo Llinás e outros, usando a fixação de voltagem em terminais gigantes de lula (Figura 5.10A), confirmaram a presença de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem no terminal pré-sináptico (Figura 5.10B). Essas experiências mostraram que a quantidade de neurotransmissor liberado é muito sensível à quantidade de Ca^{2+} que entra. O bloqueio desses canais com drogas também inibe a liberação de neurotransmissores (Figura 5.10B, painéis à direita). Todas essas observações confirmam que canais de Ca^{2+} estão diretamente envolvidos na neurotransmissão. Portanto, potenciais de ação pré-sinápticos abrem canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem, resultando em um influxo desse íon.

QUADRO 5B Doenças que afetam o terminal pré-sináptico

Vários passos na exocitose e na endocitose de vesículas sinápticas são alvos de um grande número de doenças neurológicas raras, mas debilitantes. Muitas delas são síndromes miastênicas, nas quais a neurotransmissão anormal leva à fraqueza e à fadiga dos músculos esqueléticos. Um dos exemplos mais bem entendidos desses distúrbios é a síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS, de *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*), uma complicação frequente em pacientes com certos tipos de câncer. Biópsias do tecido muscular de pacientes com LEMS permitem obter registros idênticos àqueles mostrados na Figura 5.6. Tais registros mostram que, quando um neurônio motor é estimulado, o número de *quanta* contido em individuais PPTs é enormemente reduzido, embora a amplitude de espontâneos PPTMs esteja normal. Portanto, a LEMS prejudica a evocação da liberação de neurotransmissores, mas não afeta o tamanho dos *quanta* individualmente.

Várias linhas de evidência indicam que a redução na liberação de neurotransmissores é devida à perda de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem nos terminais pré-sinápticos dos neurônios motores. O defeito na transmissão neuromuscular pode ser superado pelo aumento de Ca^{2+} extracelular. Estudos morfológicos indicam uma menor densidade de proteínas de canais de Ca^{2+} na membrana plasmática pré-sináptica. A perda de canais de Ca^{2+} na LEMS parece ser resultado de um defeito do sistema imunológico. O sangue de pacientes com LEMS tem alta concentração de anticorpos que se ligam aos canais de Ca^{2+} , e esses anticorpos são provavelmente a causa primária da síndrome. A remoção de anticorpos anticanaís de Ca^{2+} por substituição do plasma reduz a fraqueza muscular. De maneira similar, drogas imunossupressoras podem aliviar os sintomas. Talvez o mais impressionante seja o fato de que a injeção desses anticorpos em animais experimentais cause fraqueza

muscular e transmissão neuromuscular anormal.

O porquê de o sistema imunológico gerar anticorpos contra canais de Ca^{2+} não é claro. A maioria dos pacientes com LEMS possui carcinoma de pequenas células, uma forma de câncer pulmonar que pode, de alguma maneira, iniciar a resposta imune aos canais de Ca^{2+} . Seja qual for a origem, a ligação dos anticorpos aos canais causa a redução das correntes nos canais de Ca^{2+} . Esse defeito induzido pelo anticorpo na entrada de Ca^{2+} na região pré-sináptica justifica a fraqueza muscular associada à LEMS.

Síndromes miastênicas congênitas são distúrbios genéticos que também causam fraqueza muscular, por afetarem a transmissão neuromuscular. Algumas dessas síndromes afetam a acetilcolinesterase que degrada a acetilcolina na fenda sináptica, enquanto outras afetam os receptores de acetilcolina por resposta autoimune (veja Quadro 6B). Entretanto, um grande número de síndromes miastênicas congênitas origina-se de defeitos na liberação de acetilcolina em virtude de alteração do tráfego vesicular nos terminais dos neurônios motores. Sinapses neuromusculares em alguns desses pacientes têm PPTs com reduzido conteúdo quântico, uma deficiência que é particularmente significativa quando a sinapse é ativada de forma repetida. A microscopia eletrônica mostra que os terminais pré-sinápticos têm grande redução no número de vesículas. O defeito na liberação de neurotransmissores resulta evidentemente de inadequado número de vesículas disponíveis para liberação durante uma atividade pré-sináptica contínua. A razão dessa escassez de vesículas sinápticas não é clara, mas poderia ser tanto por um defeito na endocitose no terminal nervoso (veja a figura) quanto ser por reduzida suplementação de vesículas pelo corpo dos neurônios motores.

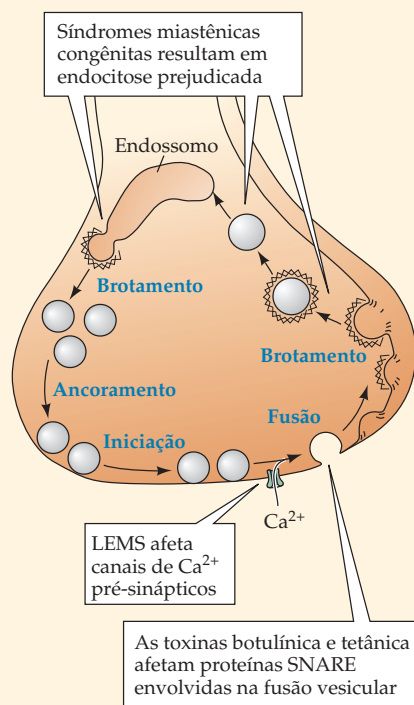
Outros pacientes que sofrem de *miastenia familiar infantil* parecem ter fraqueza muscular originada mais da

redução no tamanho individual dos *quanta* do que do número de *quanta* liberados. Terminais de neurônios motores desses pacientes têm vesículas que são normais na quantidade, mas menores no diâmetro. Essa ocorrência sugere um tipo diferente de lesão genética que, de alguma maneira, altera a formação de novas vesículas depois da endocitose, levando, portanto, a uma redução do conteúdo de acetilcolina em cada vesícula.

Outro distúrbio na liberação da transmissão sináptica resulta do envenenamento pela bactéria anaeróbica *Clostridium*. Esse gênero de microrganismos produz algumas das mais potentes toxinas conhecidas, incluindo várias toxinas tetânicas e botulínicas. Tanto o botulismo como o tétano são doenças potencialmente letais.

O *botulismo* ocorre pelo consumo de alimentos que contêm a bactéria *Clostridium* ou por infecção com es-

(Continua)



Alvos pré-sinápticos de vários distúrbios neurológicos

QUADRO 5B (Continuação)

poros desses organismos tão ubíquos. Em qualquer caso, a presença da toxina causa paralisia das sinapses periféricas neuromusculares em virtude da supressão da liberação de neurotransmissor. Essa interferência na transmissão neuromuscular causa fraqueza da musculatura esquelética e, em casos extremos, produz falha respiratória em virtude da paralisia do diafragma e de outros músculos envolvidos na respiração. Toxinas botulínicas também bloqueiam sinapses em músculos lisos de vários órgãos, causando disfunção motora visceral.

O tétano comumente resulta da contaminação de feridas de lesões perfurantes pela bactéria *Clostridium*, que produz toxina tetânica. Em contraste com o botulismo, a toxina tetânica bloqueia a liberação de neurotransmissores inibitórios nos interneurônios da medula espinhal.

Esse efeito causa a perda da inibição sináptica dos neurônios motores espinhais, produzindo hiperexcitação dos músculos esqueléticos e contrações tetânicas dos músculos afetados (por isso, o nome da doença).

Embora as consequências clínicas sejam muito diferentes, as toxinas do *Clostridium* têm um mecanismo de ação comum (veja a figura). As toxinas tetânica e botulínica funcionam cortando as proteínas SNARE envolvidas na fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática pré-sináptica (veja Quadro 5C). A ação proteolítica provavelmente justifica o bloqueio da liberação de neurotransmissores nas sinapses afetadas. As diferentes ações dessas toxinas na transmissão sináptica em neurônios motores excitatórios *versus* sinapses inibitórias resultam aparentemente do fato de que essas toxinas são captadas

por distintos neurônios. Enquanto as toxinas botulínicas são captadas por neurônios motores, a toxina tetânica é dirigida, de preferência, aos interneurônios. A base para essa diferença na captação de toxinas não é conhecida, mas provavelmente se deve à presença de tipos diferentes de receptores de toxinas nos dois tipos de neurônios.

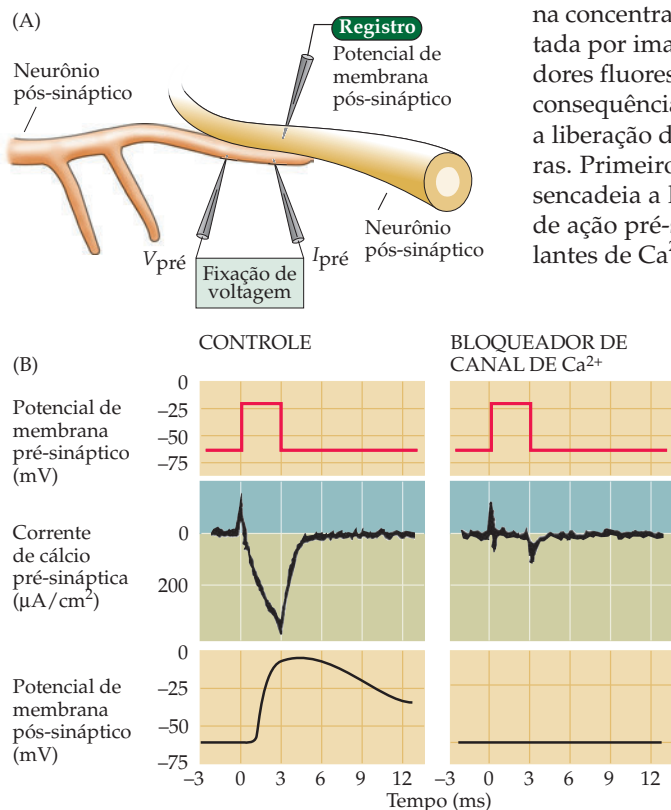
Referências

ENGEL, A. G. (1991) Review of evidence for loss of motor nerve terminal calcium channels in Lambert-Eaton myastenic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 635:246-258.

ENGEL, A. G. (1994) Congenital myastenic syndromes. *Neurol. Clin.* 12:401-437.

LANG, B. and A. VINCENT (2003) Autoantibodies to ion channels at the neuromuscular junction. *Autoimmun. Rev.* 2:94-100.

MASELLI, R. A. (1998) Pathogenesis of human botulism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 841:122-139.



Essa entrada de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico causa um aumento na concentração de Ca^{2+} dentro do terminal, a qual tem sido documentada por imagens microscópicas dos terminais carregados com marcadores fluorescentes sensíveis à concentração de Ca^{2+} (Figura 5.11A). As consequências do aumento na concentração de Ca^{2+} pré-sináptico para a liberação de neurotransmissores têm sido mostradas de duas maneiras. Primeiro, a microinjeção de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos desencadeia a liberação de neurotransmissores na ausência de potencial de ação pré-sináptico (Figura 5.11B). Segundo, a microinjeção de quelantes de Ca^{2+} (substâncias que ligam Ca^{2+} e mantêm sua concentração

Figura 5.10 A entrada de Ca^{2+} através de canais específicos dependentes de voltagem no terminal pré-sináptico causa a liberação de neurotransmissores. (A) Uma preparação experimental usando uma sinapse extraordinariamente grande de lula. O método de fixação de voltagem detecta correntes fluindo através da membrana pré-sináptica quando o potencial de membrana é despolarizado. (B) Agentes farmacológicos que bloqueiam correntes fluindo através de canais de Na^+ e K^+ revelam a permanência de correntes através de canais de Ca^{2+} . Esse influxo de Ca^{2+} desencadeia a secreção de neurotransmissores, indicada pela mudança no potencial de membrana pós-sináptico. O tratamento dos mesmos terminais com cádmio, um bloqueador de canais de Ca^{2+} , elimina tanto a corrente de Ca^{2+} na região pré-sináptica quanto a resposta pós-sináptica. (Segundo Augustine e Eckert, 1984.)

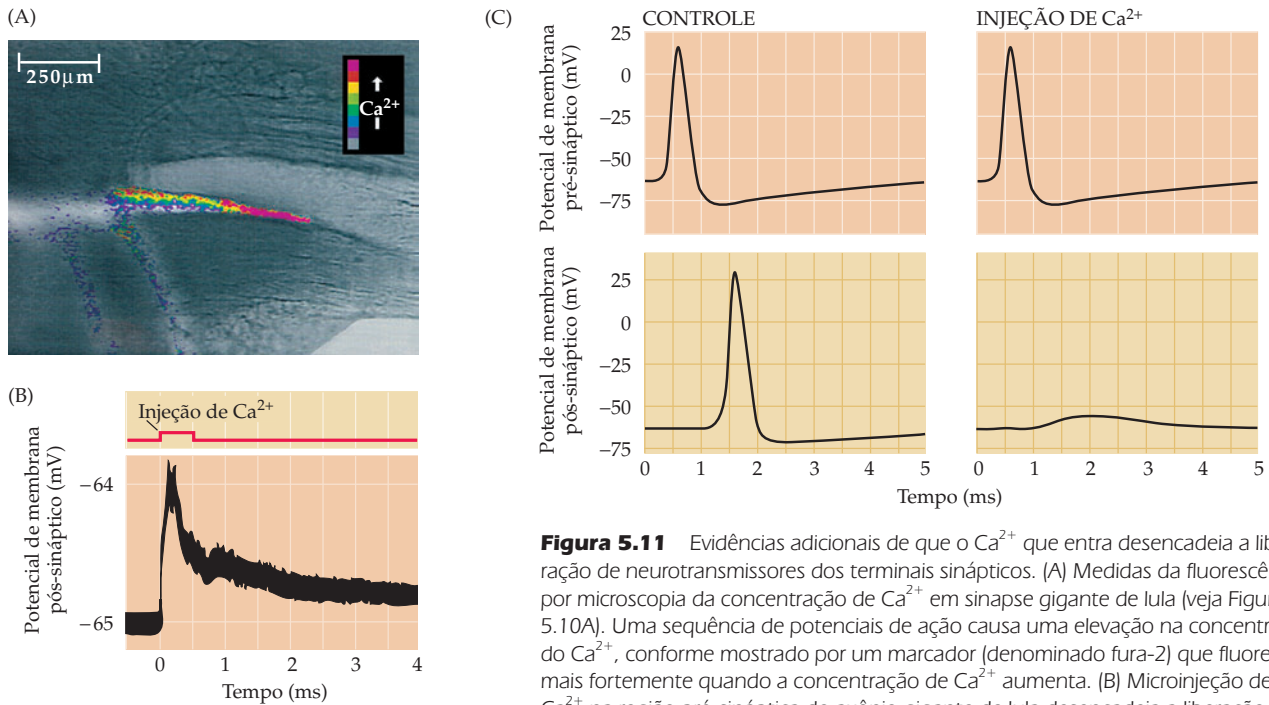


Figura 5.11 Evidências adicionais de que o Ca^{2+} que entra desencadeia a liberação de neurotransmissores dos terminais sinápticos. (A) Medidas da fluorescência por microscopia da concentração de Ca^{2+} em sinapse gigante de lula (veja Figura 5.10A). Uma seqüência de potenciais de ação causa uma elevação na concentração do Ca^{2+} , conforme mostrado por um marcador (denominado fura-2) que fluoresce mais fortemente quando a concentração de Ca^{2+} aumenta. (B) Microinjeção de Ca^{2+} na região pré-sináptica do axônio gigante de lula desencadeia a liberação de neurotransmissores, medida como uma despolarização do potencial de membrana pós-sináptico. (C) Microinjeção de BAPTA, um quelante de Ca^{2+} , no terminal pré-sináptico gigante de lula impede a liberação de neurotransmissores. (A, de Smith *et al.*, 1993; B, segundo Miledi, 1971; C, segundo Adler *et al.*, 1991.)

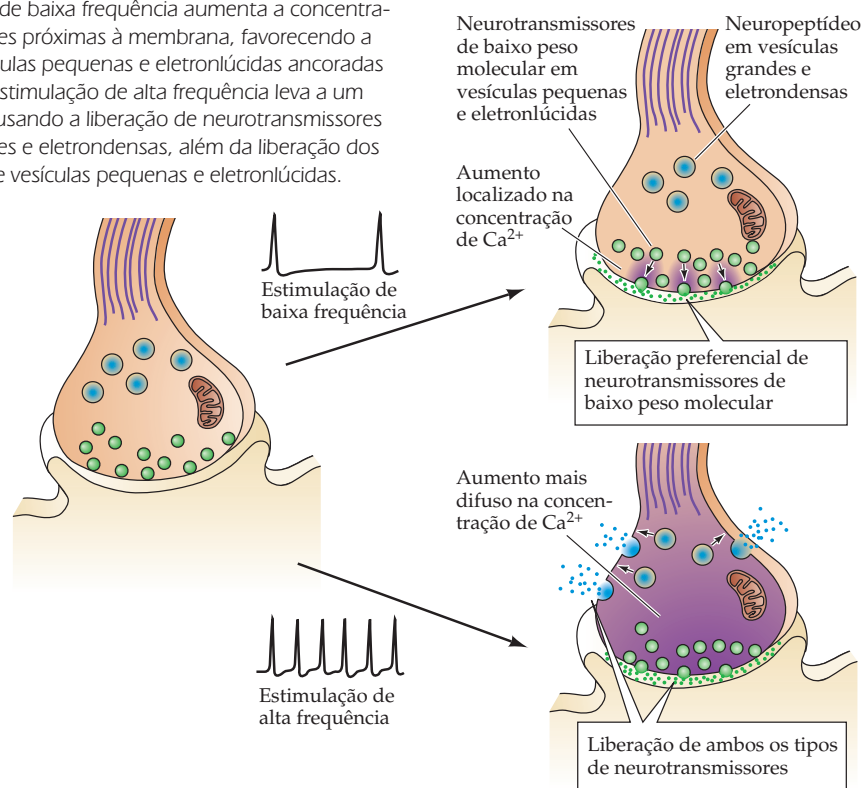
tamponada em baixos níveis) nos terminais pré-sinápticos impede que potenciais de ação causem secreção de neurotransmissores (Figura 5.11C). Esses resultados demonstram, sem dúvida alguma, que o aumento de Ca^{2+} é necessário e suficiente para a liberação de neurotransmissores. Portanto, como acontece em muitas outras formas de sinalização neuronal (veja o Capítulo 7), o Ca^{2+} funciona como um segundo mensageiro durante a liberação de neurotransmissores.

Enquanto o Ca^{2+} é um desencadeador universal da liberação de neurotransmissores, nem todos são liberados com a mesma velocidade. Por exemplo, enquanto a secreção de acetilcolina nos neurônios motores requer apenas uma fração de 1 ms (veja Figura 5.6), a liberação de neuropeptídeos requer potenciais de ação estimuladores em alta frequência por alguns segundos. Essas diferenças provavelmente se devam às diferenças de arranjo espacial das vesículas, em relação aos canais de Ca^{2+} pré-sinápticos. Isso é mais evidente nos casos em que neurotransmissores de baixo peso molecular e peptídeos atuam como cotransmissores (Figura 5.12). Ao passo que as vesículas pequenas e eletrólúcidas contendo neurotransmissores de baixo peso molecular estão ancoradas na membrana plasmática antes mesmo da entrada de Ca^{2+} , as vesículas grandes e eletrondensas contendo os neuropeptídeos estão longe da membrana (veja Figura 5.5D). Em estímulos de baixa frequência, a concentração de Ca^{2+} pode aumentar próximo à membrana plasmática, limitando a liberação de neurotransmissores às vesículas ancoradas. A estimulação prolongada de alta frequência aumenta a concentração do Ca^{2+} através do terminal sináptico, induzindo, desse modo, a liberação mais lenta de neuropeptídeos.

Os mecanismos moleculares da transmissão sináptica

Ainda não se entende de forma precisa como um aumento na concentração de Ca^{2+} na região pré-sináptica desencadeia fusão vesicular e liberação de neuro-

Figura 5.12 Liberação diferencial de neuropeptídeos e de cotransmissores de baixo peso molecular. Uma estimulação de baixa frequência aumenta a concentração de Ca^{2+} preferencialmente em regiões próximas à membrana, favorecendo a liberação do transmissor a partir de vesículas pequenas e eletronlúcidas ancoradas às especializações pré-sinápticas. Uma estimulação de alta frequência leva a um aumento mais generalizado no Ca^{2+} , causando a liberação de neurotransmissores peptidérgicos a partir de vesículas grandes e eletrondensas, além da liberação dos neurotransmissores pequenos a partir de vesículas pequenas e eletronlúcidas.



transmissores. Entretanto, indícios importantes vêm de estudos moleculares de identificação e de caracterização de proteínas em vesículas sinápticas (Figura 5.13A) e suas proteínas associadas na membrana plasmática pré-sináptica e no citoplasma. A maioria, se não todas, atuam em um ou mais passos no ciclo da vesícula sináptica. Embora o quadro molecular da liberação de neurotransmissores ainda esteja incompleto, os papéis de várias proteínas envolvidas têm sido deduzidos (Figura 5.13B).

Várias linhas de evidência indicam que a proteína **sinapsina**, que liga vesículas sinápticas de maneira reversível, interconecta vesículas aos filamentos de actina do citoesqueleto mantendo as vesículas presas ao reservatório citoplasmático. A mobilização desse reservatório de vesículas é resultado da fosforilação da sinapsina pela ação de proteínas cinases, principalmente a **proteína cinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina do tipo II** (CaMKII; veja o Capítulo 7). A fosforilação mediada pela CaMKII permite a dissociação da sinapsina da vesícula. Uma vez que as vesículas estão livres de suas amarras, elas fazem seu caminho para a membrana plasmática, na qual ancoram por reações ainda pouco conhecidas. Então, uma série de reações preparatórias (denominada fase de iniciação) antecede a reação de fusão da vesícula com a membrana plasmática.

Grande quantidade de proteínas estão envolvidas na fase de iniciação, incluindo algumas que também participam de outros eventos de fusão de membranas (Figura 5.13B). Por exemplo, duas proteínas originalmente encontradas na fusão de vesículas com as membranas do aparelho de Golgi, a ATPase **NSF** (a proteína de fusão sensível a N-etilmaleimida, de *NEM-sensitive fusion proteins*) e as **SNAP** (proteínas solúveis anexas a NSF, de *soluble NSF-attachment proteins*),

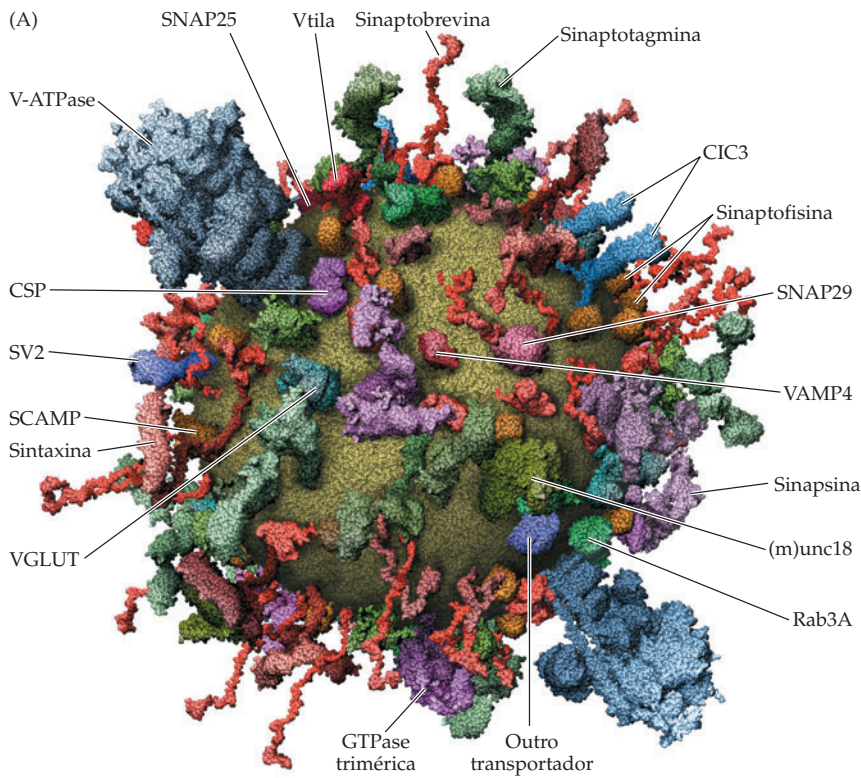
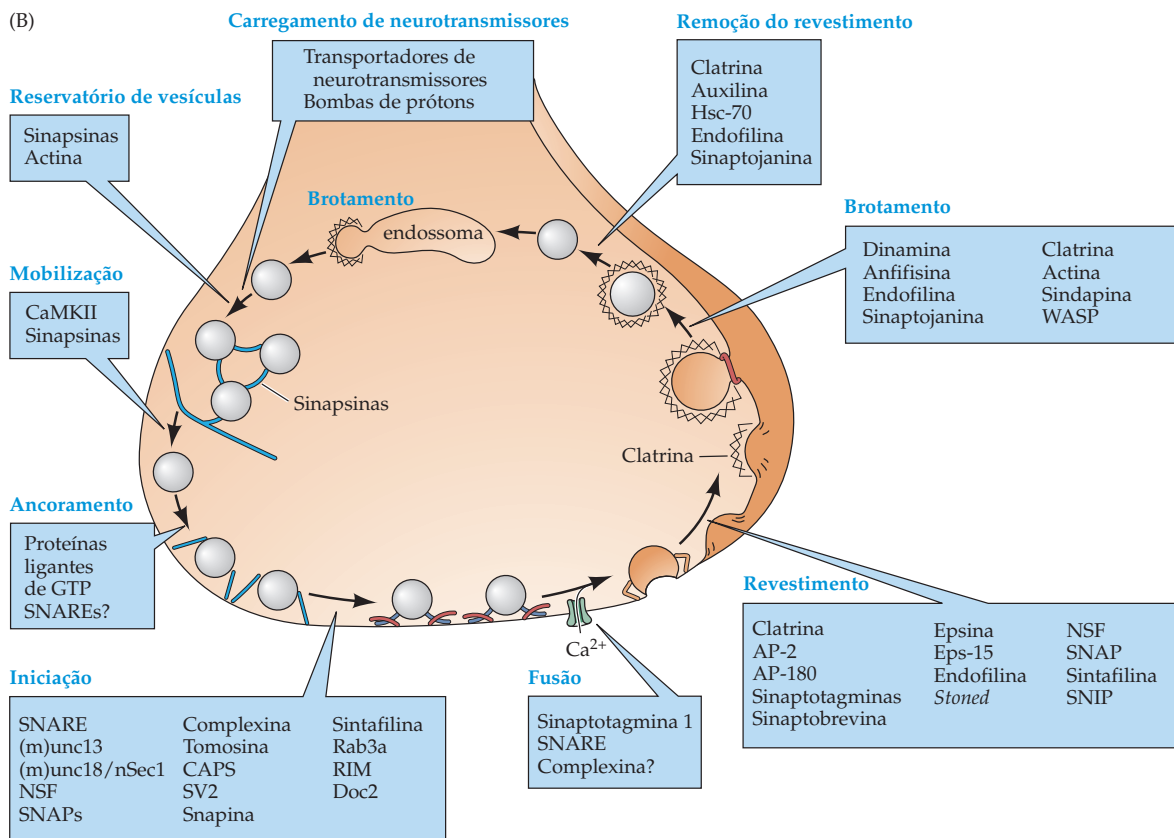
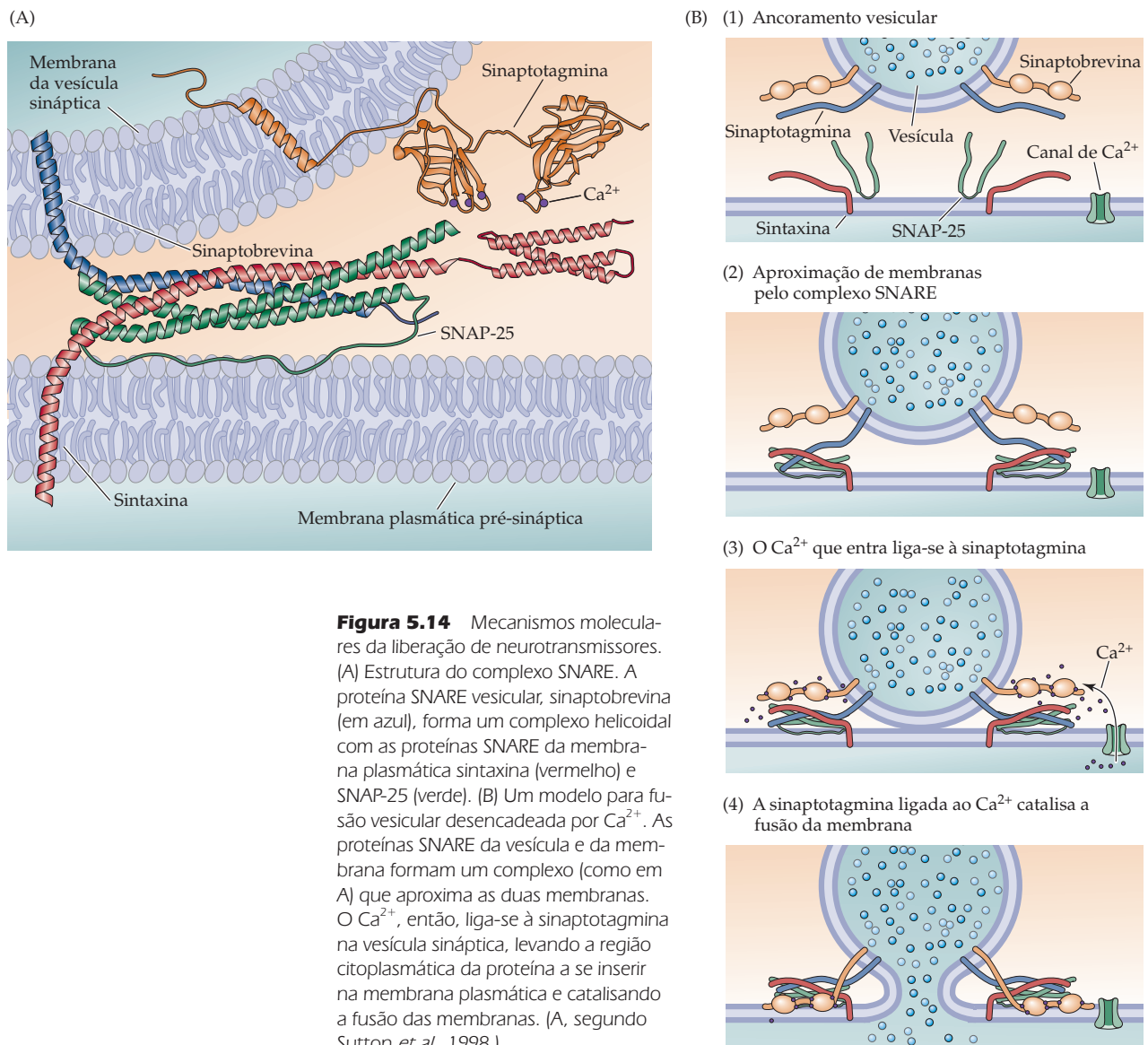


Figura 5.13 As proteínas pré-sinápticas envolvidas no ciclo das vesículas sinápticas. (A) Um modelo molecular da organização da vesícula sináptica. A superfície citoplasmática da vesícula é densamente coberta por proteínas, das quais apenas 70% estão aqui representadas. (B) O tráfego do ciclo vesicular, já mostrado na Figura 5.9E, é mediado por um grande número de proteínas pré-sinápticas (algumas citadas em A), que participam nas diversas etapas (A, Takamori *et al.*, 2006.)



também envolvidas na fase de iniciação das vesículas para fusão. Essas duas proteínas regulam a agregação de outras proteínas denominadas **SNARE** (receptores para SNAP, de SNAP receptores). Muitas outras proteínas envolvidas na fase de iniciação, incluindo munc-13, nsec-1, complexina, snapin, sintafilina e tomosina, interagem com as SNAREs.

Um dos principais propósitos da fase da iniciação parece ser o de organizar as proteínas SNARE na conformação necessária para a fusão de membranas. Uma das proteínas SNARE, a **sinaptobrevina**, está na membrana de vesículas sinápticas, enquanto duas outras proteínas SNARE, a **sintaxina** e a **SNAP-25**, são encontradas predominantemente na membrana plasmática. Essas proteínas SNARE podem formar um complexo macromolecular que atravessa as duas membranas, trazendo-as para uma estreita aposição (Figura 5.14A). Tal arranjo é bem adequado para promover a fusão das duas membranas, e várias evidências sugerem que isso realmente ocorre. Uma importante observação é



a de que toxinas que cortam as proteínas SNARE bloqueiam a liberação de neurotransmissores (Quadro 5C). Além disso, adicionar proteínas SNARE em membranas lipídicas artificiais e permitir a interação entre elas resulta na fusão das membranas.

Como as proteínas SNARE não ligam Ca^{2+} , outras moléculas devem ser responsáveis pela regulação da liberação de neurotransmissores. Várias proteínas pré-sinápticas, incluindo calmodulina, CAPS e (m)unc-13, são capazes de ligar Ca^{2+} . Entretanto, parece que regulação do Ca^{2+} na liberação de neurotransmissores é mediada pela **sinaptotagmina**, uma proteína encontrada na membrana das vesículas sinápticas (Figura 5.14A). A sinaptotagmina liga Ca^{2+} a uma concentração similar àquela dentro do terminal pré-sináptico; essa propriedade causa a liberação vesicular. Ela pode agir como um sensor de Ca^{2+} , sinalizando a elevação do Ca^{2+} dentro do terminal e, portanto, desencadeando a fusão das vesículas. Em apoio a essa ideia, alterações nas propriedades da sinaptotagmina nos terminais pré-sinápticos de camundongos, de moscas, de lulas e de outros animais experimentais prejudicam a liberação de neurotransmissores dependentes de Ca^{2+} . De fato, a exclusão de qualquer um dos 19 genes para sinaptotagmina em camundongos é uma mutação letal, levando a morte após o nascimento. Ainda não é claro como a ligação do Ca^{2+} com a sinaptotagmina leva à exocitose. Sabe-se que o Ca^{2+} altera as propriedades da sinaptotagmina permitindo a sua inserção em membranas e a interação com outras proteínas. Um modelo plausível é aquele em que as proteínas SNARE aproximem as duas membranas e em que as mudanças na sinaptotagmina induzidas por Ca^{2+} mediem os passos finais da fusão das vesículas sinápticas (Figura 5.14B).

Outras proteínas ainda podem estar envolvidas nos passos subsequentes do ciclo da vesícula sináptica (Figura 5.15). A proteína mais importante envolvida no brotamento endocítico de vesículas é a **clatrina**. Essa proteína tem uma estrutura única, o trisquélio, assim denominada por parecer ter três patas (Figura 5.15A). Durante a endocitose, a clatrina cobre a membrana a ser recuperada (Figura 5.15B). Um grupo de proteínas adaptadoras, como AP-2 e AP-180, conectam

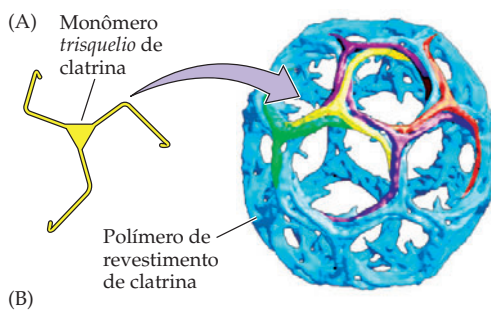
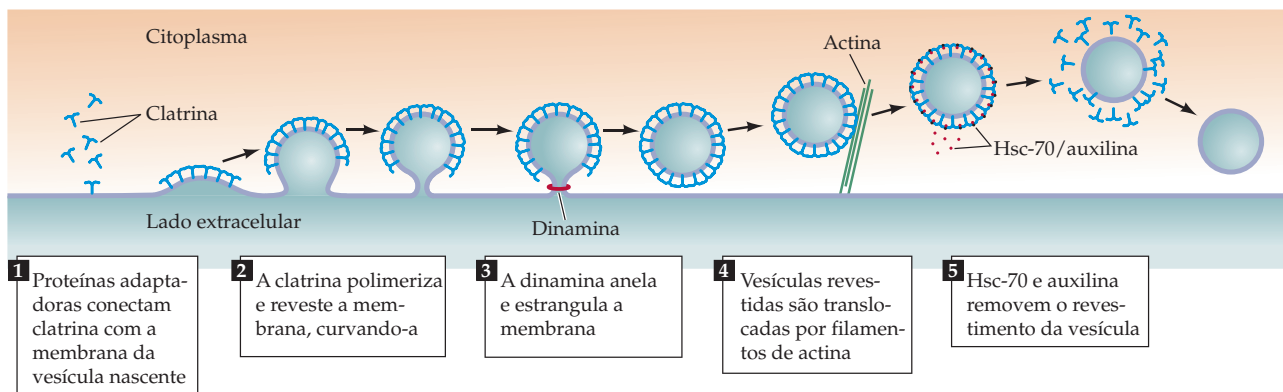


Figura 5.15 Mecanismos moleculares da endocitose após a liberação de neurotransmissores. (A) Monômeros trisquélio de clatrina (à esquerda) se reúnem para formar revestimento das membranas (à direita), envolvidas no brotamento durante a endocitose. (B) Um modelo de brotamento durante a endocitose. Após a fusão de membrana na exocitose, os monômeros trisquélio da clatrina aderem à membrana. Essa adesão é orientada por proteínas adaptadoras, tais como AP-2 e AP-180. A polimerização da clatrina leva a membrana a curvar-se, permitindo a dinamina estrangular e completar a formação da vesícula revestida. A remoção posterior do revestimento da vesícula é feita pelas proteínas ATPase Hsc-70 e auxilina.



QUADRO 5C Toxinas que afetam a liberação de neurotransmissor

Vários conceitos importantes sobre a base molecular da secreção de neurotransmissores vêm da análise da ação de uma série de toxinas biológicas produzidas por uma fascinante variedade de organismos. Uma família de tais agentes é a das toxinas do *Clostridium* responsáveis pelo botulismo e pelo tétano (veja Quadro 5B). Essas substâncias exercem suas ações tóxicas inibindo a liberação de neurotransmissores. Trabalhos bioquímicos engenhosos e de paciência têm mostrado que essas toxinas são proteases muito específicas que clivam proteínas SNARE pré-sinápticas (veja a figura). A toxina tetânica e as toxinas botulínicas (tipos B, D, F e G) clivam especificamente a sinaptobrevina, uma proteína SNARE de vesícula sináptica. Outras toxinas botulínicas são proteases que clivam sintaxina (tipo C) e SNAP-25 (tipos A e E), proteínas SNARE da membrana pré-sináptica. A destruição dessas proteínas pré-sinápticas é a base para a ação dessas toxinas sobre a liberação de neurotransmissores. Essas observações, bem como outras evidências descritas no texto, demonstram que essas três proteínas são importantes no processo de fusão entre a vesícula sináptica e a membrana plasmática.

Outra toxina que atinge alvos na liberação de neurotransmissores é a α -latrotoxina, um veneno encontrado na fêmea da aranha viúva-negra. A aplicação dessa molécula à sinapse neuromuscular causa uma descarga massiva de vesículas sinápticas, mesmo quando o Ca^{2+} está ausente no meio extracelular. Embora não seja claro como essa toxina desencadeia uma exocitose independente de Ca^{2+} , a α -latrotoxina liga-se a dois tipos de proteínas pré-sinápticas que podem mediar as suas ações. Um desses grupos são as neurexinas, um grupo de proteínas integrais da membrana, encontradas em terminais pré-sinápticos. Vários resultados indicam a ligação a neurexinas em pelo menos algumas das ações da α -latrotoxina. Como as neurexinas ligam-se à sinaptotagmi-

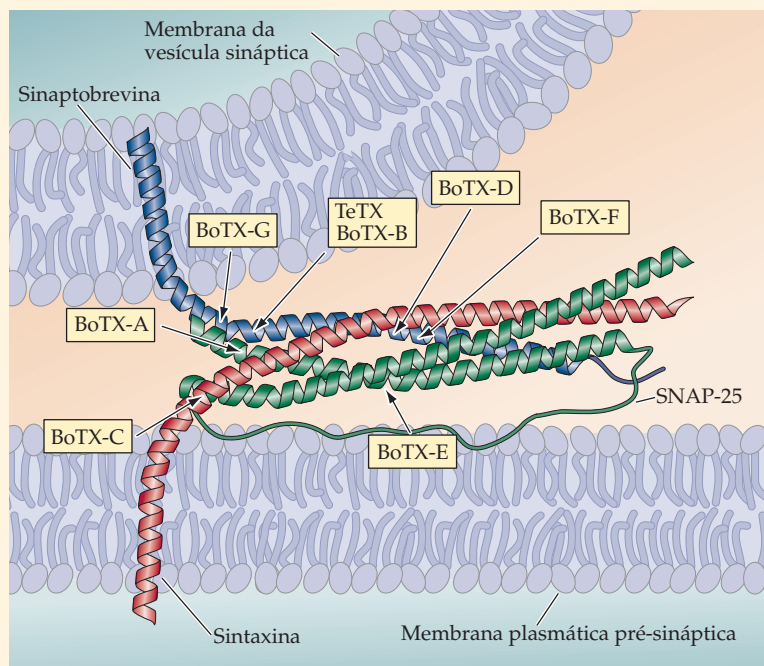
na, uma proteína vesicular ligante de Ca^{2+} importante na exocitose, essa interação poderia prescindir de Ca^{2+} para desencadear a fusão vesicular. Outro tipo de proteína pré-sináptica que pode ligar-se a α -latrotoxina é denominada CL1 (com base em seu nome prévio, receptor independente de Ca^{2+} para latrotoxina ou latrofilina-1). A CL1 é parente dos receptores acoplados à proteína G que medeiam as ações de neurotransmissores e de outros sinais químicos extracelulares (veja Capítulo 7). Portanto, a ligação da α -latrotoxina à CL1 poderia ativar uma cascata de sinalização intracelular, talvez envolvida na ação da toxina independente de Ca^{2+} . Enquanto mais trabalho é necessário para estabelecer definitivamente o papel das neurexinas e da CL1 nas ações da α -latrotoxina, o efeito sobre essas proteínas provavelmente justifica a potente ação pré-sináptica dessa toxina.

Até o momento, outras toxinas produzidas por cobras, lesmas,

aranhas e outros predadores são conhecidas por afetarem a liberação de neurotransmissores, mas seus sítios de ação ainda precisam ser identificados. Com base nos exemplos aqui descritos, é provável que esses venenos biológicos continuem a fornecer instrumentos úteis para a elucidação da base molecular da liberação de neurotransmissores, assim como continuarão a permitir que os predadores obtenham suas presas.

Referências

- GRUMELLI, C., C. VERDERIO, D. POZZI, O. ROSSETTO, C. MONTECUCCO and M. MATTEOLI (2005) Internalization and mechanism of action of clostridial toxins in neurons. *Neurotoxicology* 26:761-767.
- HUMEAU, Y., F. DOUSSAU, N. J. GRANT and B. POULAIN (2000) How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie* 82: 427-446.
- SUDHOF, T. C. (2001) α -Latrotoxin and its receptors: Neurexins and CIRL/latrophilins. *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 933-962.



Clivagem das proteínas SNARE por toxinas clostrídicas. Os sítios de proteólise da toxina (TeTX) e de vários tipos de toxinas botulínicas (BoTX) estão indicados (Segundo Sutton *et al.*, 1998).

a clatrina às proteínas e aos lipídeos de membrana. Essas proteínas adaptadoras, bem como outras como a anfifisina, epsina e Eps-15, ajudam a agregar os monômeros trisquelíno em arranjos que lembram os domos geodésicos (veja Figura 5.15A). Esses arranjos cobrem a parte que inicia o brotamento, aumentando a curvatura do broto até formar uma estrutura vesicular revestida. Outra proteína, denominada **dinamina**, causa um estrangulamento da membrana que completa a formação da vesícula revestida. O revestimento de clatrina é removido por ação da ATPase **Hsc-70** junto a sua proteína associada, a **auxilina**. Outras proteínas, como a **sinaptojanina**, também contribuem na remoção do revestimento. Vesículas sem o revestimento podem então continuar o processo de reciclagem, sendo recarregadas com neurotransmissores em virtude da ação dos transportadores na membrana. Esses transportadores trocam neurotransmissores (que entram) por prótons (que saem); o interior ácido da vesícula é produzido por uma bomba de prótons, também localizada na membrana da vesícula.

Em suma, uma complexa cascata de proteínas, atuando em uma definida ordem temporal e espacial, permite aos neurônios secretarem neurotransmissores. Embora o mecanismo responsável pela secreção não esteja completamente claro, constantes progressos têm sido feitos para se atingir esse objetivo.

Receptores de neurotransmissores

A geração de sinais elétricos pós-sinápticos é hoje razoavelmente compreendida. Em 1907, o fisiologista britânico John N. Langley introduziu o conceito de **moléculas receptoras** para explicar as ações específicas e potentes de certas substâncias químicas sobre células musculares e nervosas. Grande parte dos trabalhos subsequentes têm mostrado que, de fato, as moléculas receptoras justificam a capacidade que possuem os neurotransmissores, os hormônios e as drogas de alterarem as propriedades funcionais dos neurônios. Embora tenha ficado claro, desde a época de Langley, que os receptores são importantes para a transmissão sináptica, a sua identidade e seus mecanismos de ação detalhados permaneceram um mistério até pouco tempo. Agora, sabe-se que receptores para neurotransmissores são proteínas inseridas na membrana plasmática de células pós-sinápticas. Os domínios da molécula receptora que se estendem até a fenda sináptica ligam neurotransmissores liberados nesse espaço pelo neurônio pré-sináptico. A ligação de neurotransmissores, direta ou indiretamente, causa a abertura ou o fechamento de canais iônicos na membrana pós-sináptica. O fluxo iônico resultante, em geral, altera o potencial de membrana da célula pós-sináptica, mediando, então, a transferência de informação através da sinapse.

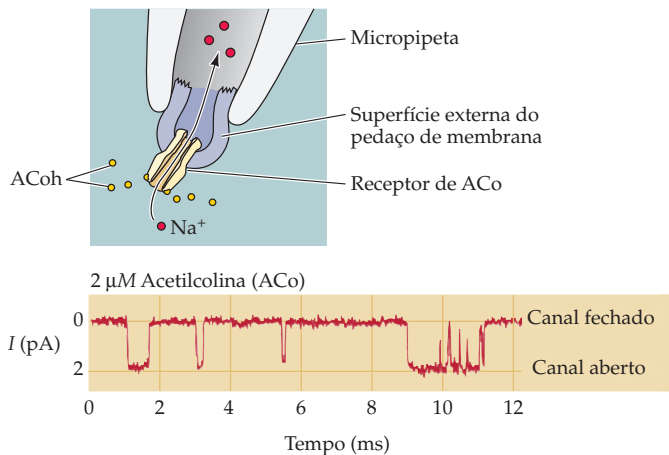
Mudanças de permeabilidade na membrana pós-sináptica durante a neurotransmissão

Os estudos da sinapse neuromuscular pavimentaram o caminho para a compreensão da liberação de neurotransmissores, bem como foram valiosos para o entendimento dos mecanismos que permitem aos receptores de neurotransmissores gerar sinais pós-sinápticos. A ligação da acetilcolina aos receptores pós-sinápticos abre canais iônicos na membrana da fibra muscular. Graças ao trabalho de Erwin Neher e Bert Sakmann em 1976, esse efeito pode ser diretamente demonstrado pelo uso do método que “pinça” pequenos pedaços de membrana – a *fixação de membrana* (veja Quadro 4A), para medir as diminutas correntes iônicas pós-sinápticas que fluem quando duas moléculas individuais de acetilcolina ligam-se aos receptores. A exposição da superfície extracelular de um pedaço de membrana pós-sináptica à acetilcolina gera por alguns milissegundos correntes através de canais iônicos isolados (Figura 5.16A). Isso mostra que a ligação da acetilcolina a seus receptores abre canais ativados por ligantes, da mesma maneira que mudanças no potencial de membrana abrem canais iônicos dependentes de voltagem (veja Capítulo 4).

As ações elétricas da ligação de acetilcolina multiplicam-se muito quando um potencial de ação em um neurônio motor pré-sináptico causa a liberação de milhões de moléculas de acetilcolina na fenda sináptica. Fisiologicamente, nesse caso, um arranjo denso de moléculas transmissoras liga-se a milhares de receptores para acetilcolina na membrana pós-sináptica, abrindo de forma transitória um grande número de canais iônicos pós-sinápticos. Embora os receptores para acetilcolina, individualmente, abram-se apenas por breves momentos (Figura 5.16B1), a abertura de um grande número de canais é sincronizada em um curto espaço de tempo, no qual a acetilcolina é secretada a partir dos terminais pré-sinápticos (Figura 5.16B2,3). A corrente macroscópica resultante da soma da abertura de muitos canais iônicos é denominada **corrente de placa terminal** (ou **CPT**). Em virtude do fato de a CPT normalmente dirigir-se para o interior da célula, ela causa uma despolarização do potencial pós-sináptico de membrana. Essa mudança despolarizante no potencial é o PPT (Figura 5.16C), que desencadeia normalmente o potencial de ação pós-sináptico, em virtude da abertura de canais de Na^+ e de K^+ dependentes de voltagem (veja Figura 5.6B).

A identidade dos íons que fluem durante a CPT pode ser determinada pela mesma abordagem usada para identificar o papel dos fluxos de Na^+ e K^+ na geração do potencial de ação (veja o Capítulo 3). A chave para tal análise é identificar

(A) Medida da corrente em um receptor isolado de ACo em um pedaço de membrana medido pela técnica de fixação de membrana



(B) Correntes produzidas por:

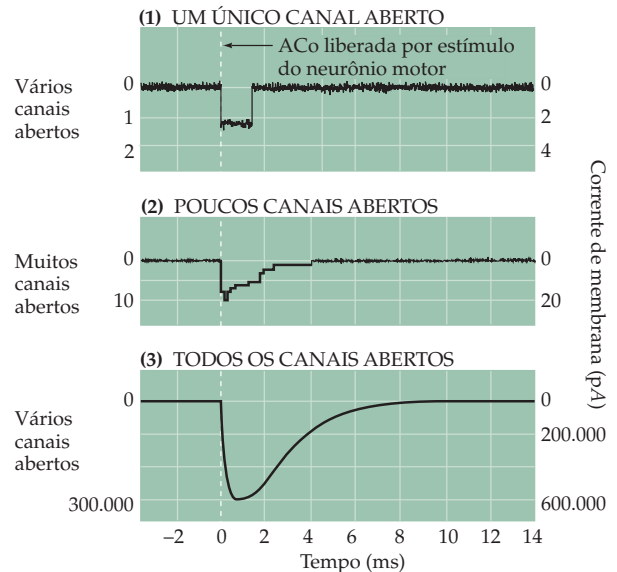
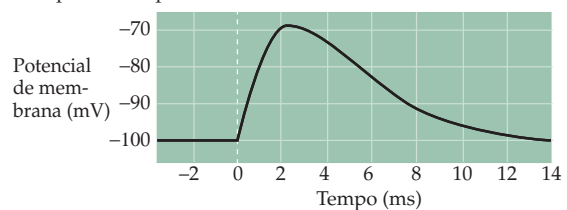


Figura 5.16 Ativação de receptores para acetilcolina (ACo) nas sinapses neuromusculares. (A) Medida de uma corrente em um receptor para ACo isolado na superfície externa de uma porção de membrana de uma célula muscular pós-sináptica, obtida pela técnica de fixação de membrana. Quando a ACo é aplicada na superfície extracelular da membrana fixada com voltagem negativa, a abertura breve e repetida de um único canal pode ser vista como uma deflexão para baixo, correspondendo à corrente de entrada (isto é, cátions fluindo para dentro). (B) Abertura sincronizada de vários canais ativados por ACo em uma porção de sinapse fixada com voltagem negativa. (1) Se um único canal é examinado durante a liberação de ACo do terminal pré-sináptico, o canal se abre transitoriamente. (2) Se alguns são examinados juntos, a liberação de ACo abre os canais quase que de maneira sincrônica. (3) A abertura de um grande número de canais pós-sinápticos produz uma EPC macroscópica. (C) Em uma célula muscular normal (isto é, não fixada eletricamente), a CPT que entra despolariza a célula pós-sináptica, gerando um PPT. Em geral, a despolarização gera um potencial de ação (não mostrado).

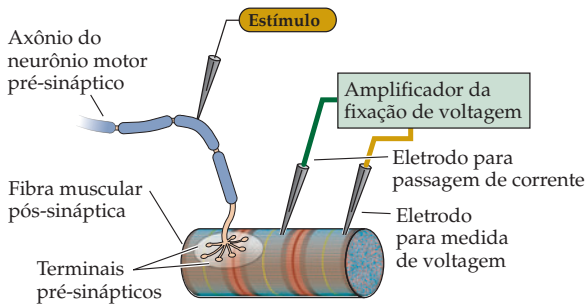
(C) Mudança no potencial de placa terminal (PPT) produzido por CPT



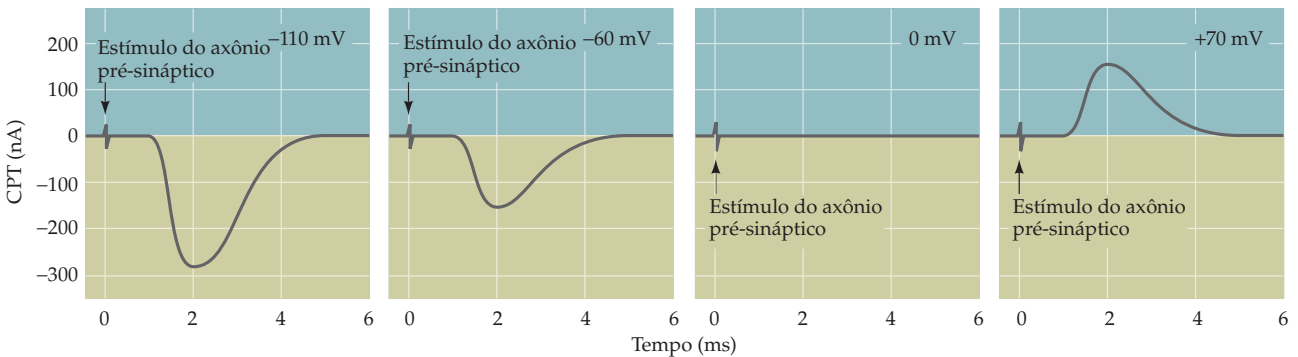
o potencial de membrana, no qual nenhuma corrente flui. Quando o potencial da célula muscular pós-sináptica é controlado pelo método de fixação de voltagem (Figura 5.17A), a magnitude do potencial claramente afeta a amplitude e a polaridade das CPTs (Figura 5.17B). Portanto, quando o potencial de membrana pós-sináptico fica mais negativo do que o potencial de repouso, a amplitude da CPT se torna maior, ao passo que essa corrente é reduzida quando o potencial fica mais positivo. Nenhuma CPT é detectada quando a voltagem se aproxima de zero, e, mesmo em potenciais mais positivos, a corrente inverte essa polaridade, tornando-se mais de saída do que de entrada (Figura 5.17C). O potencial onde ocorre a inversão da CPT é denominado **potencial de inversão**.

Figura 5.17 A influência do potencial de membrana pós-sináptico na corrente da placa terminal (CPT). (A) A região pós-sináptica da fibra muscular tem sua voltagem fixada usando dois eletrodos, enquanto o neurônio pré-sináptico é eletricamente estimulado para liberar ACo de seus terminais. Esse arranjo experimental permite registrar as EPCs macroscópicas produzidas pela ACo. (B) A amplitude e a curva de tempo das CPTs geradas pela estimulação do neurônio motor, com a voltagem pós-sináptica fixada em quatro distintos potenciais de membrana. (C) A relação entre o pico de amplitude das CPTs e o potencial pós-sináptico é aproximadamente linear, com o potencial de inversão (a voltagem na qual a direção da corrente muda de entrada para saída) próximo a zero. Também estão indicados nesses gráficos os potenciais de equilíbrio de Na^+ , K^+ e Cl^- . (D) Baixando a concentração externa de Na^+ , as CPTs invertem-se para potenciais mais negativos. (E) Aumentando a concentração externa de K^+ , são gerados potenciais de inversão mais positivos. (Segundo Takeuchi e Takeuchi, 1960.)

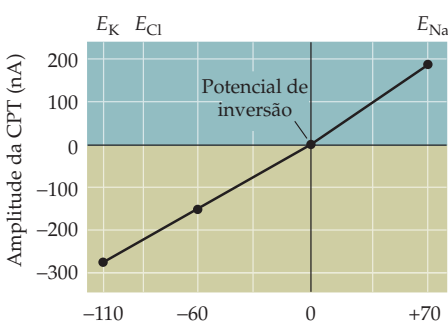
(A) Esquema ilustrando a fixação de voltagem em uma fibra muscular pós-sináptica



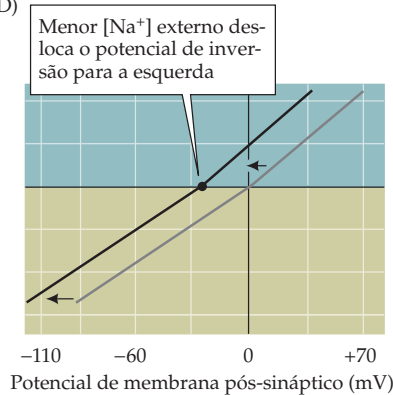
(B) Efeito da voltagem de membrana sobre correntes na placa terminal pós-sináptica (B)



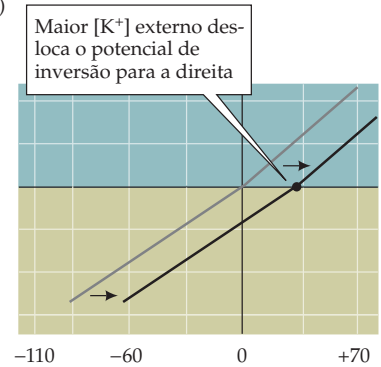
(C)



(D)



(E)



Como no caso das correntes fluindo através de canais iônicos dependentes de voltagem (veja Capítulo 3), a magnitude da CPT em qualquer potencial de membrana é obtida pelo produto da condutância iônica ativada pela ACo (g_{ACo}) e da força eletromotriz, a força que move os íons através dos canais iônicos ativados por ligantes. Portanto, o valor da CPT é dado pela relação:

$$CPT = g_{ACo} (V_m - E_{inv})$$

onde E_{inv} é o potencial de inversão para EPC. Essa relação prevê que a EPC será uma corrente de entrada em potenciais mais negativos do que E_{inv} porque a força eletromotriz ($V_m - E_{inv}$) é um número negativo; portanto, a EPC torna-se menor em potenciais próximos de E_{inv} , uma vez que a força motriz está reduzida. Em potenciais mais positivos do que E_{inv} , a CPT é de saída porque a força motriz tem a direção inversa (isto é, positiva). Em virtude do fato de os canais abertos pela ACo não serem sensíveis à voltagem da membrana, a condutância g_{ACo} deveria depender apenas do número de canais abertos pela ACo (que, por sua vez, depende da concentração de ACo na fenda sináptica). Portanto, a magnitude e a polaridade do potencial de membrana pós-sináptico determinam a direção e a amplitude da CPT apenas por alteração da força motriz dos íons fluindo através dos canais receptores abertos pela ACo.

Quando V_m está no potencial de inversão, $V_m - E_{inv}$ é igual a zero, e não há força motriz líquida nos íons que podem permear o canal ativado por neurotransmissor. Como resultado, a identidade dos íons que fluem durante a CPT pode ser deduzida pela observação de como o potencial de inversão da CPT compara o potencial de equilíbrio das diversas espécies iônicas (Figura 5.18). Por exemplo, se a ACo abrisse um canal permeável somente ao K^+ , então o potencial de inversão da CPT estaria no potencial de equilíbrio para o K^+ , o qual é cerca de -100 mV no músculo (Figura 5.18A). Se os canais ativados por ACo fossem permeáveis somente ao Na^+ , então o potencial de inversão da corrente seria de aproximadamente $+70$ mV, o potencial de equilíbrio do Na^+ nas fibras musculares (Figura 5.18B); se esses canais fossem permeáveis somente ao Cl^- , então o potencial de inversão se situaria próximo de -50 mV (veja Figura 5.18C). Por essa razão, canais ativados por ACo não podem ser permeáveis somente a um desses íons, porque o potencial de inversão da CPT não está próximo de nenhum deles (veja Figura 5.17C). Entretanto, se os canais fossem permeáveis tanto ao Na^+ quanto ao K^+ , o potencial de inversão da CPT estaria entre $+70$ mV e -100 mV (Figura 5.18D).

O fato de que as CPTs se invertem ao se aproximarem de 0 mV é compatível com a ideia de que os canais iônicos ativados por ACo são quase igualmente permeáveis a Na^+ e a K^+ . Isso foi testado em 1960 por Akira e Noriko Takeuchi, os quais realizaram experiências mostrando que, como previsto, a magnitude e o potencial de inversão da CPT são modificados pela alteração dos gradientes de concentração de Na^+ e de K^+ . Baixar experimentalmente a concentração de Na^+ , que gera um E_{Na} mais negativo, produz um desvio negativo no E_{inv} (veja Figura 5.17D), enquanto elevar a concentração externa de K^+ , que gera um E_K mais positivo, causa um desvio no E_{inv} para um potencial mais positivo (Figura 5.17E). Essas experiências confirmam que os canais iônicos ativados por ACo são, de fato, permeáveis tanto a Na^+ quanto a K^+ .

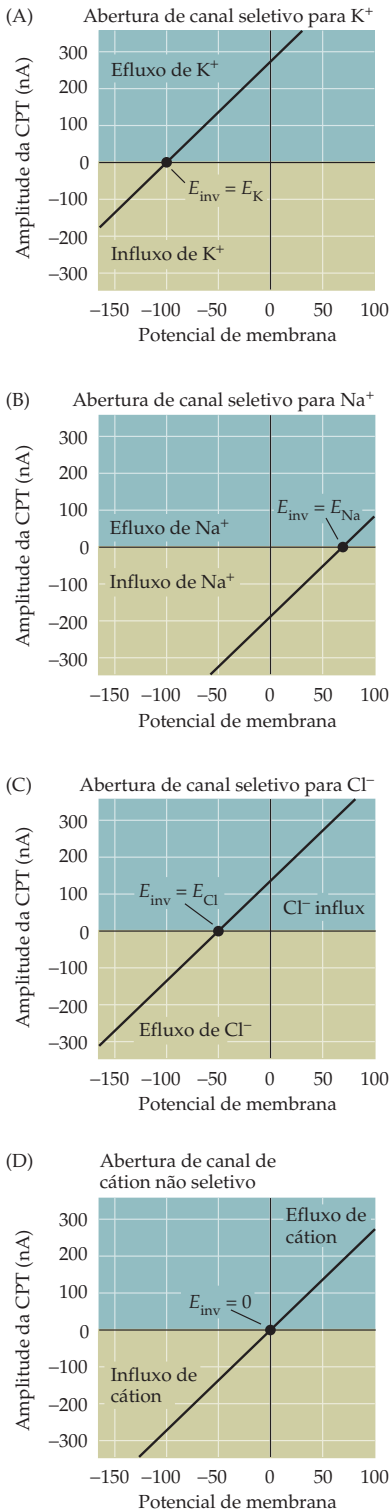


Figura 5.18 O efeito da seletividade dos canais iônicos sobre o potencial de inversão. A fixação da voltagem em uma célula pós-sináptica, durante a liberação de neurotransmissores, revela a identidade dos íons permeando os receptores pós-sinápticos sendo ativados. (A) A ativação de canais pós-sinápticos permeáveis apenas ao K^+ resulta em correntes invertidas no E_K próximo de -100 mV. (B) A ativação de canais de Na^+ pós-sinápticos resulta em correntes inversas no E_{Na} próximo de $+70$ mV. (C) Correntes seletivas ao Cl^- invertem no E_{Cl} próximo de -50 mV. (D) Canais iônicos ativados por neurotransmissor que são igualmente permeáveis ao Na^+ e ao K^+ mostram um potencial de inversão próximo de 0 mV.

Mesmo considerando que os canais abertos por ACo sejam permeáveis tanto a Na^+ quanto a K^+ , no potencial de repouso, a CPT é gerada fundamentalmente por influxo de Na^+ . Se o potencial de membrana é mantido no E_K , a CPT origina-se inteiramente do influxo de Na^+ , porque nesse potencial não há força motriz sobre o K^+ (Figura 5.19A). No potencial de repouso da fibra muscular, normalmente a -90 mV, há uma pequena força motriz sobre o K^+ , mas uma muito maior sobre o Na^+ . Portanto, durante a CPT, muito mais Na^+ flui para dentro do músculo do que flui K^+ para fora (Figura 5.19B); esse é o influxo resultante de Na^+ que constitui a corrente de entrada, medida como CPT. No potencial de inversão próximo de 0 mV, o influxo de Na^+ e o efluxo de K^+ estão equilibrados, não gerando corrente durante a abertura de canais por ACo (Figura 5.19C). Em potenciais mais positivos do que E_{inv} , o balanço se inverte; por exemplo, no E_{Na} não há influxo de Na^+ , e existe um grande efluxo de K^+ em virtude da grande força motriz sobre esse íon (Figura 5.19D). Mesmo os potenciais mais positivos causam efluxo de Na^+ e K^+ , produzindo uma CPT de saída ainda maior.

Se fosse possível medir a carga do potencial na placa terminal ao mesmo tempo que a corrente na placa (a técnica de fixação de voltagem impede isso por manter o potencial de membrana constante), o PPT seria visto variando em paralelo com a amplitude e a polaridade da CPT (Figuras 5.19E,F). No potencial de repouso pós-sináptico comum de -90 mV, a grande CPT de entrada leva o potencial de membrana pós-sináptico a se tornar mais despolarizado, como visto na Figura 5.19F. Entretanto, a 0 mV, o PPT inverte essa polaridade, e em potenciais mais positivos ele é hiperpolarizante. Portanto, a polaridade e a magnitude da CPT dependem da força motriz eletroquímica, a qual determina a polaridade e a magnitude do PPT. Os PPTs despolarizarão quando o potencial de membrana for mais negativo do que E_{inv} , e hiperpolarizarão quando o potencial de membrana for mais positivo do que o E_{inv} . A regra geral é que a ação de um neurotransmissor conduz o potencial de membrana pós-sináptico em relação ao E_{inv} dos canais iônicos que estão sendo ativados.

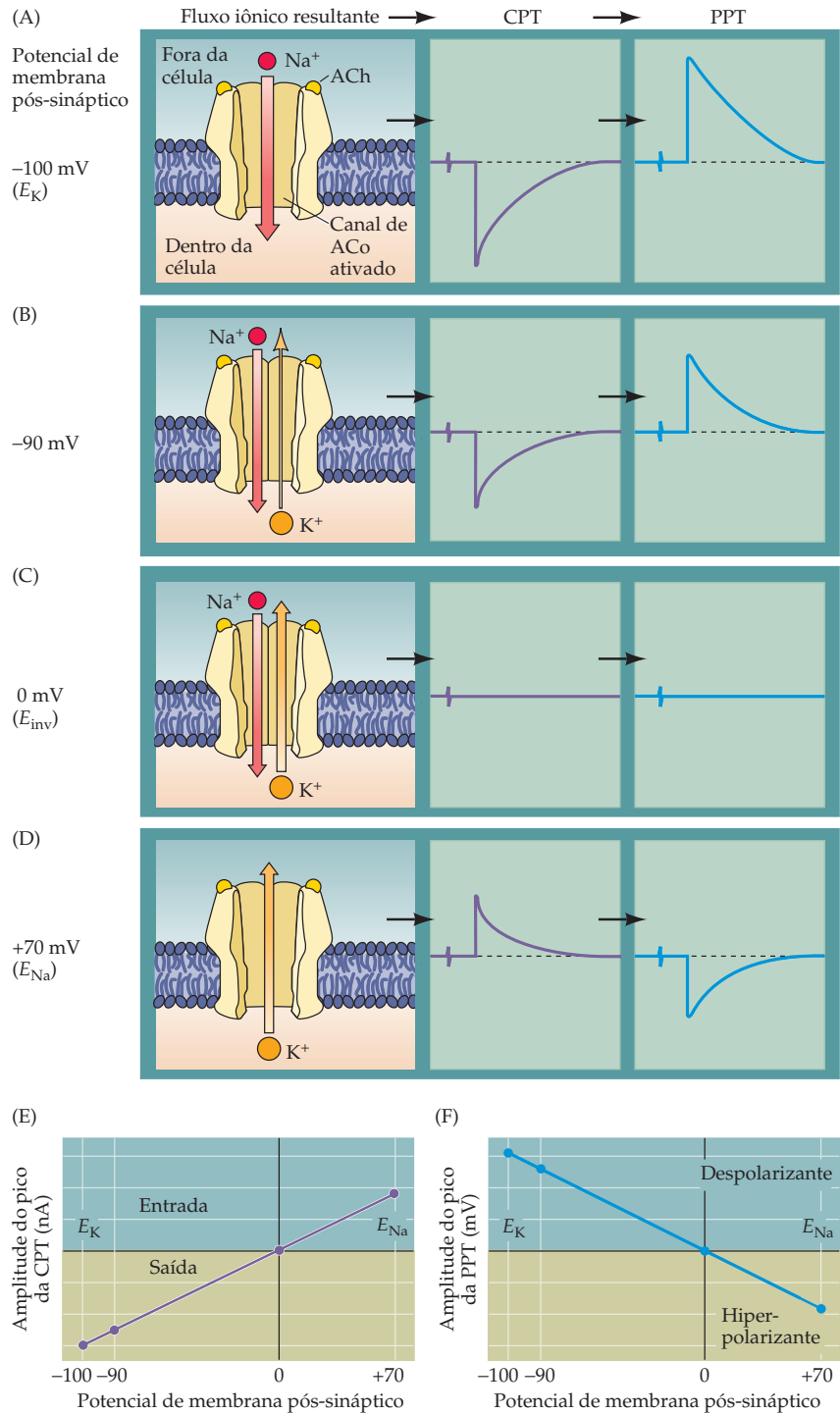
Embora essa discussão tenha sido focalizada na transmissão neuromuscular, mecanismos similares geram as respostas pós-sinápticas em todas as sinapses químicas. O princípio que emerge é o de que a ligação do neurotransmissor ao receptor produz uma mudança na condutância pós-sináptica quando os canais iônicos são abertos (ou fechados algumas vezes). A condutância pós-sináptica é aumentada se – como na junção neuromuscular – os canais são abertos e é reduzida se eles são fechados. Essa mudança na condutância comumente gera uma corrente elétrica, a **corrente pós-sináptica** (ou **CPS**), a qual, por sua vez, muda o potencial de membrana pós-sináptico produzindo um **potencial pós-sináptico** (ou **PPS**). Como no caso do PPT na junção neuromuscular, o PPS será despolarizante se o potencial de inversão for mais positivo do que o potencial de membrana pós-sináptico e será hiperpolarizante se o potencial de inversão for mais negativo.

As mudanças na condutância e os PPSs que comumente as acompanham são o resultado final na maioria das sinapses químicas, concluindo uma sequência de eventos elétricos e químicos que começa com a chegada de um potencial de ação nos terminais pré-sinápticos de um neurônio. Os eventos que produzem os PSPs são similares, em vários aspectos, àqueles que geram potenciais em axônios: as mudanças na condutância produzidas por canais iônicos conduzem a correntes iônicas que mudam o potencial de membrana (veja Figura 5.19).

Potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios

Os PPSs, em última análise, alteram a probabilidade de que um potencial de ação seja produzido no neurônio pós-sináptico. Na junção neuromuscular, a ação sináptica aumenta a probabilidade de que um potencial de ação ocorra na célula muscular pós-sináptica; de fato, a grande amplitude do PPT garante que um

Figura 5.19 Movimentos dos íons Na^+ e do K^+ durante CPTs e PPTs. (A-D) Cada um dos potenciais pós-sinápticos (V_{post}) indicados no lado esquerdo resulta em diferentes fluxos líquidos relativos de Na^+ e K^+ (fluxos iônicos). Esses fluxos iônicos determinam a amplitude e a polaridade dos CPTs, os quais, por sua vez, determinam os PPTs. Note-se que, próximo a 0 mV, o fluxo de Na^+ fica exatamente balanceado por um fluxo oposto de K^+ , o que resulta na ausência de fluxo líquido de cargas e, portanto, numa variação nula de potencial de membrana. (E) Os CPTs são correntes de entrada em potenciais mais negativos que E_{rev} , sendo de saída em valores mais positivos que E_{rev} . (F) Os PPTs despolarizam a célula pós-sináptica em potenciais mais negativos que E_{rev} . Em potenciais mais positivos do que E_{rev} , os PPTs hiperpolarizam a célula.



potencial de ação seja sempre disparado. Em muitas outras sinapses, os PPSs, de maneira similar, aumentam a probabilidade de disparo de um potencial de ação pós-sináptico. Entretanto, ainda outras sinapses diminuem a probabilidade de que células pós-sinápticas gerem um potencial de ação. Os PPSs são denominados **excitatórios (PEPS)** se eles aumentam a possibilidade de um potencial de

ação pós-sináptica ocorrer, e **inibitórios (PIPS)** se eles reduzem essa possibilidade. Considerando que a maioria dos neurônios recebe sinais tanto das sinapses excitatórias quanto das inibitórias, é importante entender mais precisamente os mecanismos que determinam se uma sinapse em particular excita ou inibe o componente pós-sináptico.

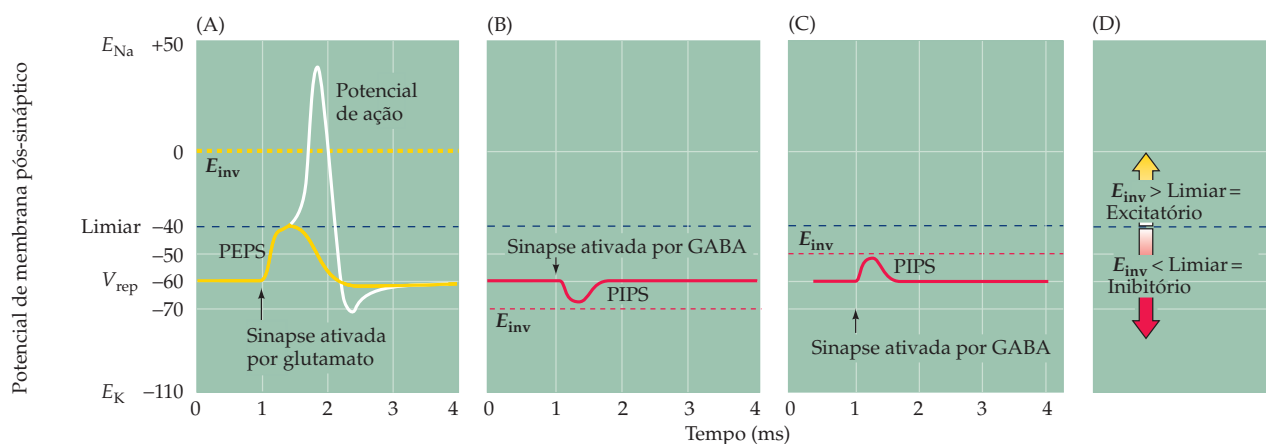
Os princípios da excitação, descritos para a junção neuromuscular, são pertinentes para todas as sinapses excitatórias. Os princípios da inibição pós-sináptica são, em grande parte, os mesmos para a excitação e são também bem gerais. Em ambos os casos, os neurotransmissores ligam-se aos receptores que abrem ou fecham canais iônicos na célula pós-sináptica. Se a resposta é um PEPS ou um PIPS, isso depende do tipo de canal que está acoplado ao receptor e da concentração dos íons permeantes dentro e fora da célula. De fato, o único fator que distingue a excitação da inibição pós-sináptica é o potencial de inversão do PPS, em relação ao limiar de voltagem para gerar potenciais de ação na célula pós-sináptica.

Considere, por exemplo, uma sinapse neuronal que usa glutamato como neurotransmissor. Muitas dessas sinapses têm receptores que, como os da ACo na sinapse neuromuscular, abrem canais permeáveis a cátions (veja Capítulo 6). Quando esses receptores glutamatérgicos são ativados, Na^+ e K^+ fluem através da membrana pós-sináptica, gerando um potencial de inversão próximo de 0 mV. Se o potencial de repouso do neurônio pós-sináptico é -60 mV, o PEPS resultante despolarizará, trazendo o potencial de membrana pós-sináptico para cerca de 0 mV. Para o neurônio hipotético mostrado na Figura 5.20A, o limiar do potencial de ação é -40 mV. Portanto, o PEPS induzido pelo glutamato aumentará a probabilidade de que esse neurônio gere um potencial de ação, caracterizando a sinapse como excitatória.

Como um exemplo de ação pós-sináptica inibitória, considere uma sinapse neuronal que usa o GABA como neurotransmissor. Em tais sinapses, os receptores GABA em geral abrem canais seletivamente permeáveis ao Cl^- , e a ação do GABA causa um fluxo de Cl^- através da membrana pós-sináptica. Considere o caso em que E_{Cl} é -70 mV, como acontece em muitos neurônios, de forma que o potencial de repouso pós-sináptico de -60 mV é menos negativo do que E_{Cl} . A força eletromotriz resultante ($V_m - E_{\text{inv}}$) irá causar um fluxo carregado negativamente de Cl^- para dentro, gerando um PIPS hiperpolarizante (Figura 5.20B). Esse PIPS deixará a membrana pós-sináptica afastada do limiar do potencial de ação de -40 mV, inibindo de forma clara a célula pós-sináptica.

De forma surpreendente, as sinapses inibitórias não necessitam produzir PIPS hiperpolarizantes. Por exemplo, se o E_{Cl} fosse -50 mV em vez de -70 mV, então a força eletromotriz causaria um fluxo de Cl^- para fora da célula e produziria um

Figura 5.20 Os potenciais de inversão e os potenciais de limiar determinam a excitação e a inibição pós-sináptica. (A) Se o potencial de inversão para um PPS (0 mV) é mais positivo do que o limiar do potencial de ação (-40 mV), o efeito de um transmissor será excitatório e vai gerar PEPS. (B) Se o potencial de inversão para um PPS é mais negativo do que o limiar do potencial de ação, o transmissor será inibitório e vai gerar PIPSS. (C) PIPSS podem, contudo, despolarizar células pós-sinápticas se o potencial de inversão estiver entre o potencial de repouso e o limiar do potencial de ação. (D) A regra geral da ação pós-sináptica é a seguinte: se o potencial de inversão é mais positivo do que o potencial de limiar, resulta em excitação. A inibição ocorre se o potencial de inversão for mais negativo do que o potencial de limiar.



PIPS despolarizante (Figura 5.20C). Entretanto, a sinapse ainda seria inibitória. Considerando que o potencial de inversão é ainda mais negativo do que o limiar do potencial de ação (-40 mV), o PIPS despolarizante inibiria, porque o potencial de membrana pós-sináptico seria mantido mais negativo do que o limiar para o potencial de ação. Outra maneira de se pensar sobre essa peculiaridade é a de que, se outro sinal despolarizante trouxer o potencial de repouso para -41 mV, imediatamente acima do limiar de disparo de um potencial de ação, o PIPS então hiperpolarizaria o potencial de membrana para -50 mV, afastando-o do limiar do potencial de ação. Portanto, enquanto os PEPSs despolarizam as células pós-sinápticas, os PIPSs podem hiperpolarizar ou despolarizar. De fato, uma mudança inibitória na condutância pode não produzir mudança no potencial e, ainda assim, exercer um efeito inibitório, dificultando um PEPS em evocar um potencial de ação na célula pós-sináptica.

Embora a ação pós-sináptica apresente particularidades complexas, uma regra simples pode distinguir excitação e inibição pós-sináptica: um PEPS tem um potencial de inversão mais positivo do que o limiar do potencial de ação, enquanto um PIPS tem um potencial de inversão mais negativo do que o limiar (Figura 5.20D). Intuitivamente, essa regra pode ser compreendida percebendo-se que um PEPS tenderá a despolarizar a membrana de forma que ele exceda o limiar, enquanto um PIPS sempre atuará no sentido de manter o potencial de membrana mais negativo do que o limiar do potencial de ação.

Somatório dos potenciais sinápticos

Os efeitos pós-sinápticos da maioria das sinapses no sistema nervoso não são menores do que aqueles na junção neuromuscular; de fato, PEPS produzidos por sinapses individuais podem ser de apenas uma fração de um milivolt e comumente bem abaixo do limiar para gerar potenciais de ação. Como, então, podem as sinapses transmitir a informação se os seus potenciais pós-sinápticos são subliminares? A resposta é que os neurônios no sistema nervoso central são inervados normalmente por milhares de sinapses, e os potenciais pós-sinápticos produzidos por sinapse ativa podem ser *somados* – no tempo e no espaço – para determinar o comportamento do neurônio pós-sináptico.

Considere um caso altamente simplificado em que um neurônio é inervado por duas sinapses excitatórias, cada uma gerando um PEPS subliminar e uma sinapse inibitória que produz um PIPS (Figura 5.21A). Enquanto a ativação de uma sinapse excitatória sozinha (E1 ou E2 na Figura 5.21B) produz um PEPS subliminar, a ativação simultânea de ambas as sinapses excitatórias gera a soma de dois PEPSs. Se a soma dos dois PEPSs ($E1 + E2$) despolarizar o neurônio em um nível suficiente para atingir o potencial limiar, ocorrerá um potencial de ação pós-sináptico. Portanto, o **somatório** permite que os PEPSs subliminares afetem a produção do potencial de ação. Da mesma maneira, um PIPS gerado por uma sinapse inibitória (I) pode somar-se (algebricamente falando) com um PEPS subliminar, reduzindo sua amplitude ($E1 + I$), ou pode somar-se com um PEPS supraliminar para impedir que o neurônio pós-sináptico atinja o potencial limiar ($E1 + I + E2$).

Em resumo, a soma de PEPS e PIPS em um neurônio pós-sináptico permite ao neurônio integrar a informação elétrica fornecida por todas as sinapses excitatórias e inibitórias que atuam sobre ele em qualquer momento. Se a soma de sinais sinápticos de entrada resulta na produção de um potencial de ação ou não, isso dependerá do equilíbrio entre a excitação e a inibição. Se a soma de todos os PEPS e PIPS resultar em despolarização, com amplitude suficiente para elevar o potencial de membrana acima do limiar, então a célula pós-sináptica produzirá um potencial de ação. Por outro lado, se a inibição prevalecer, então a célula pós-sináptica permanecerá em silêncio. Normalmente, o equilíbrio entre os PEPSs e os PIPSs muda continuamente, dependendo do número de sinapses excitatórias e inibitórias ativas em um determinado momento e da magnitude da corrente de

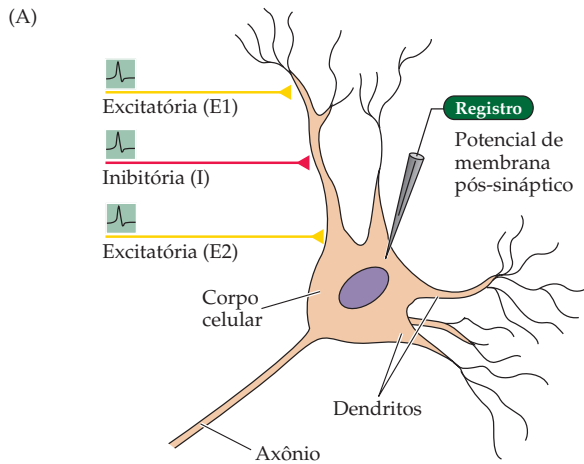
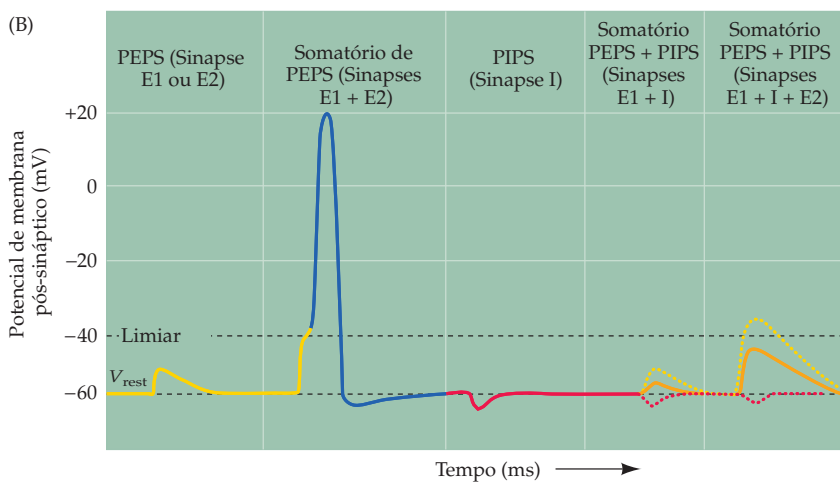


Figura 5.21 Somatório de potenciais pós-sinápticos. (A) Um microeletrodo registra os potenciais pós-sinápticos produzidos pela atividade de duas sinapses excitatórias (E1 e E2) e de uma sinapse inibitória (I). (B) Respostas elétricas à ativação sináptica. A estimulação de uma sinapse excitatória (E1 ou E2) produz um PEPS subliminar, enquanto a estimulação simultânea de ambas as sinapses (E1 + E2) produz um PEPS supraliminal, que evoca um potencial de ação pós-sináptico (mostrado em azul). A ativação da sinapse inibitória sozinha (I) resulta em um PIPS hiperpolarizante. Somando esse PIPS (linha tracejada em vermelho) com o PEPS (linha tracejada em amarelo) produzido por uma sinapse excitatória (E1 + I), com reduzida amplitude de PEPS (linha em laranja), ou mesmo somando-o com o PEPS supraliminal produzido pela ativação das sinapses E1 e E2, o neurônio pós-sináptico se mantém abaixo do limiar, não evocando potencial de ação.



cada sinapse. A soma, é portanto, uma espécie de “cabo de guerra”, induzido pelos neurotransmissores, entre todas as correntes pós-sinápticas excitatórias e inibitórias; o resultado da disputa determina se um neurônio pós-sináptico dispara ou não um potencial de ação e se ele se torna, portanto, um elemento ativo no circuito neural ao qual pertence (Figura 5.22).

As duas famílias de receptores pós-sinápticos

A abertura ou o fechamento de canais iônicos pós-sinápticos é realizada de diferentes maneiras pelas duas grandes famílias de receptores proteicos. Os receptores em uma das famílias – denominados **receptores ionotrópicos** – estão ligados diretamente a canais iônicos (do grego *tropos*, significando movimento em resposta a um estímulo). Esses receptores contêm dois domínios funcionais: um extracelular que liga o neurotransmissor, e um outro que se estende através da membrana, formando o canal iônico (Figura 5.23A). Portanto, receptores ionotrópicos combi-

Figura 5.22 Eventos desde a liberação de neurotransmissores até a excitação ou inibição pós-sináptica. A liberação de neurotransmissores nos terminais pré-sinápticos em uma célula resulta em ligação ao receptor, o qual causa a abertura ou o fechamento de canais iônicos específicos. A mudança na condutância resultante causa um fluxo da corrente capaz de mudar o potencial de membrana. A célula pós-sináptica soma (ou integra) todos os PEPSs e PIPSS, controlando momento a momento a geração do potencial de ação.



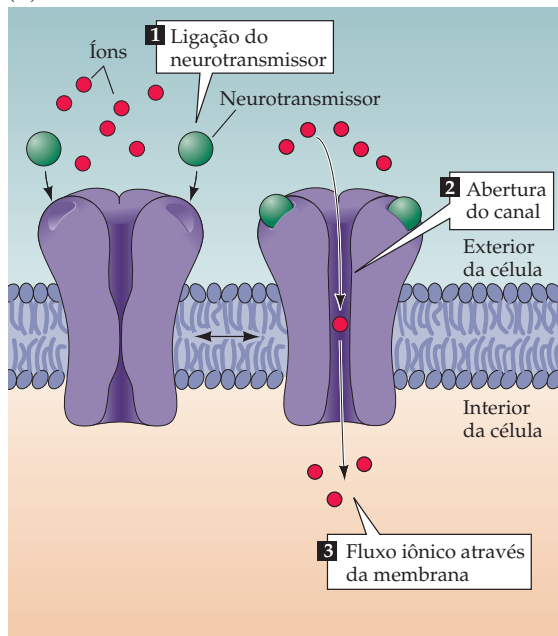
nam as funções de ligante do neurotransmissor e de canal em uma única entidade molecular (eles também são chamados de **canais iônicos ativados por ligante**, refletindo essa concatenação). Esses receptores são multímeros com pelo menos quatro ou cinco subunidades proteicas, cada uma contribuindo para a formação do poro do canal iônico.

A segunda família de receptores para neurotransmissores são os **receptores metabotrópicos**, assim chamados porque o movimento resultante de íons através dos canais depende de um ou mais passos metabólicos. Esses receptores não têm canais iônicos como parte de sua estrutura e só podem afetar canais vizinhos mediante a ativação de moléculas intermediárias denominadas **proteínas G** (Figura 5.23B). Por essa razão, os receptores metabotrópicos são também chamados de **receptores acoplados à proteína G**. Receptores metabotrópicos são proteínas monoméricas com um domínio extracelular que liga o neurotransmissor e com outro domínio intracelular que se liga a proteínas G. A ligação dos neurotransmissores a receptores metabotrópicos ativa proteínas G, as quais se dissociam do receptor e interagem diretamente com canais iônicos ou se ligam a outras proteínas efetoras, como enzimas, produzindo mensageiros intracelulares que abrem ou fecham canais iônicos. Os eventos de sinalização pós-sinápticos iniciados pelos receptores metabotrópicos são apresentados em detalhes no Capítulo 7.

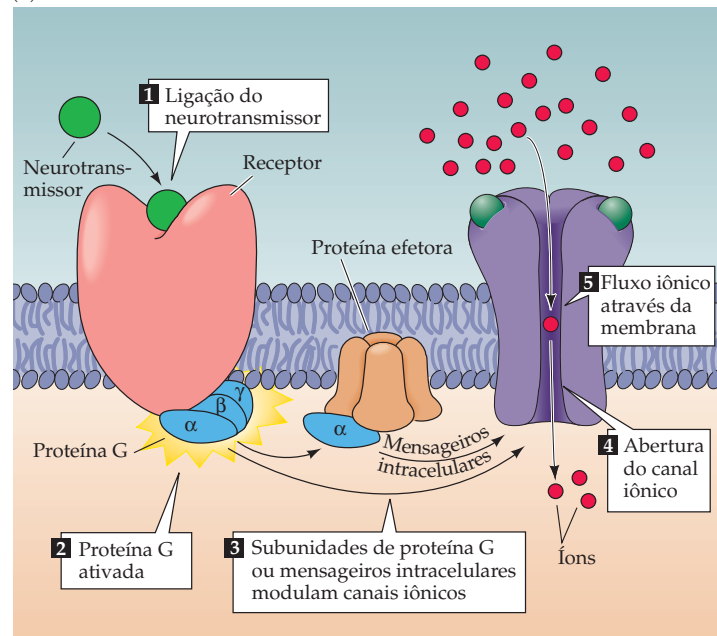
Figura 5.23 Um neurotransmissor pode afetar a atividade de uma célula pós-sináptica através de dois tipos diferentes de receptores proteicos: os receptores ionotrópicos, ou canais iônicos ativados por ligante, e os receptores metabotrópicos. (A) Os ionotrópicos combinam as funções de receptor e de canal iônico em um mesmo complexo proteico. (B) Os metabotrópicos geralmente ativam proteínas G que modulam canais iônicos de forma direta ou indireta através de enzimas efetoras e segundos mensageiros.

Essas duas famílias de receptores pós-sinápticos originam potenciais com padrões de tempo bem diferentes, produzindo ações pós-sinápticas em uma faixa que varia de menos de um milissegundo a minutos, horas ou mesmo dias. Canais iônicos ativados por ligante geralmente medeiam ações pós-sinápticas rápidas. Exemplos são os PPTs produzidos nas sinapses neuromusculares pela ACo (veja Figura 5.16), os PEPs produzidos em certas sinapses glutamatérgicas (veja Figura 5.19A) e os PIPs produzidos em certas sinapses GABAérgicas (veja Figura 5.20B). Em todos esses casos, os potenciais pós-sinápticos surgem dentro de um ou dois milissegundos após um potencial de ação que chega ao terminal pré-sináptico e duram algumas dezenas de milissegundos ou menos. Por outro lado, a ativação de receptores metabotrópicos geralmente produz respostas muito mais lentas, va-

(A) CANAL IÔNICO ATIVADO POR LIGANTE



(B) RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G



riando de centenas de milissegundos a minutos ou mais. A ação lenta dos receptores metabotrópicos reflete o fato de que múltiplas proteínas precisam se ligar em uma sequência capaz de produzir uma resposta fisiológica final. É importante mencionar que um dado neurotransmissor pode ativar tanto os receptores ionotrópicos quanto os metabotrópicos para produzir tanto os PPSs rápidos quanto os lentos na mesma sinapse.

Talvez o mais importante princípio a se ter em mente é o de que a resposta provocada por um neurotransmissor é determinada pela quantidade complementar de receptores pós-sinápticos e seus canais associados. Os mecanismos moleculares que permitem aos neurotransmissores e a seus receptores gerar respostas sinápticas serão analisados no próximo capítulo.

Resumo

As sinapses comunicam a informação transportada pelos potenciais de ação de um neurônio a outro em circuitos neurais. Os mecanismos celulares que estão na base da transmissão sináptica relacionam-se intimamente com os mecanismos que geram outros tipos de sinais elétricos, ou seja, com o fluxo iônico através dos canais de membrana. No caso das sinapses elétricas, esses canais são as junções comunicantes; um fluxo direto, porém passivo, de corrente através das junções comunicantes é a base da transmissão sináptica nessa situação. No caso das sinapses químicas, canais com poros menores e mais seletivos são ativados pela ligação de neurotransmissores aos receptores pós-sinápticos, após a liberação do terminal pré-sináptico. O grande número de neurotransmissores existentes no sistema nervoso pode ser dividido em duas amplas classes, neurotransmissores de baixo peso molecular e neuropeptídeos. Os neurotransmissores são sintetizados a partir de precursores específicos, em reações enzimáticas reguladas; a seguir, são empacotados em vesículas, que podem ser de diferentes tipos, e, por fim, são liberados na fenda sináptica, mediante um processo dependente de Ca^{2+} . Muitas sinapses liberam mais de um tipo de neurotransmissor, e múltiplos neurotransmissores podem ser empacotados na mesma vesícula sináptica. Neurotransmissores são liberados em unidades ou *quanta*, refletindo seu modo de armazenamento vesicular. As vesículas descarregam seus conteúdos na fenda sináptica quando a despolarização gerada pela invasão de um potencial de ação abre canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, permitindo que o Ca^{2+} aumente no terminal pré-sináptico. Ainda não está comprovado como o Ca^{2+} desencadeia a liberação de neurotransmissores, mas um grande número de proteínas no terminal pré-sináptico, incluindo a sinaptotagmina e as SNAREs, estão claramente envolvidas. Os receptores pós-sinápticos transduzem as ligações dos neurotransmissores em sinais elétricos pela abertura ou pelo fechamento de canais iônicos. As correntes pós-sinápticas produzidas pela abertura ou pelo fechamento sincronizado de canais mudam a condutância da célula pós-sináptica, aumentando ou diminuindo, portanto, sua excitabilidade. As mudanças na condutância que aumentam a probabilidade de disparo de um potencial de ação são ditas excitatórias, enquanto as que diminuem essa possibilidade são ditas inibitórias. Em virtude do fato de que os neurônios pós-sinápticos são comumente inervados por muitos sinais de entrada diferentes, o efeito integrado das mudanças na condutância de todos os PEPs e PIPs produzidos na célula pós-sináptica, a qualquer instante, determina se essa célula disparará ou não um potencial de ação. Duas grandes famílias de receptores para neurotransmissores estão envolvidas na realização das ações de sinalização pós-sináptica. Os efeitos pós-sinápticos dos neurotransmissores serão finalizados pela sua degradação na fenda sináptica, pelo transporte de volta ao interior das células ou pela simples difusão para longe da fenda sináptica.

Leitura complementar

Revisões

AUGUSTINE, G. J. and H. KASAI (2007) Bernard Katz, quantal transmitter release and the foundations of presynaptic physiology. *J Physiol* 578: 623-625.

BRODSKY, F. M., C. Y. CHEN, C. KNUEHL, M. C. TOWLER and D. E. WAKEHAM (2001) Biological basket

weaving: formation and function of clathrin-coated vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17: 517-568.

BRUNGER, A. T. (2005) Structure and function of SNARE and SNARE-interacting proteins. *Q Rev Biophys* 38: 1-47.

CARLSSON, A. (1987). Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Annu Rev Neurosci* 10: 19-40.

CONNORS, B. W. and M. A. LONG (2004) Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu Rev Neurosci* 27: 393-418.

DE CAMMIL, P. (2004-2005) Molecular mechanisms in membrane traffic at the neuronal synapse: Role of protein-lipid interactions. Harvey Lecture 100:1-28

EMSON, P. C. and O. LINDVALL (1979) Distribution of putative neurotransmitters in the neocortex. *Neuroscience* 4: 1-30.

GALARRETA, M. and S. HESTRIN (2001) Electrical synapses between GABA-releasing interneurons. *Nat Rev Neurosci* 2: 425-433.

JACKSON, M. B. and E. R. CHAPMAN (2006) Fusion pores and fusion machines in Ca^{2+} -triggered exocytosis. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 35: 135-160.

MARSH, M. and H. T. MCMAHON. 1999. The structural era of endocytosis. *Science* 285: 215-220.

PIERCE, K. L., R. T. PREMONT and R. J. LEFKOWITZ (2002) Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 639-650.

RIZZOLI, S. O. and W. J. BETZ (2005) Synaptic vesicle pools. *Nat Rev Neurosci* 6: 57-69.

ROTHMAN, J. E. (2002). The machinery and principles of vesicle transport in the cell. *Nat Med* 8: 1059-1062.

SUDHOF, T. (2004) The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci* 27: 509-547.

Artigos originais importantes

ADLER, E. M. ADLER, G. J. AUGUSTINE, M. P. CHARLTON and S. N. DUFFY, (1991) Alien intracellular calcium chelators attenuate neurotransmitter release at the squid giant synapse. *J Neurosci* 11: 1496-1507.

AUGUSTINE, G. J. and R. ECKERT (1984) Divalent cations differentially support transmitter release at the squid giant synapse. *J Physiol* 346: 257-271.

BEIERLEIN, M., J. R. GIBSON and B. W. CONNORS (2000) A network of electrically coupled interneurons drives synchronized inhibition in neocortex. *Nat Neurosci* 3: 904-910.

BOYD, I. A. and A. R. MARTIN (1956) The end-plate potential in mammalian muscle. *J Physiol* 132: 74-91.

CURTIS, D. R., J. W. PHILLIS and J. C. WATKINS (1959) Chemical excitation of spinal neurones. *Nature* 183: 611-612.

DALE, H. H., W. FELDBERG and M. VOGT (1936) Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J Physiol* 86: 353-380.

DEL CASTILLO, J. and B. KATZ (1954) Quantal components of the end-plate potential. *J Physiol* 124: 560-573.

FATT, P. and B. KATZ. 1951. An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. *J Physiol* 115: 320-370.

FATT, P. and B. KATZ (1952) Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J Physiol* 117: 109-128.

FURSHPAN, E. J. and D. D. POTTER (1959) Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *J Physiol* 145: 289-325.

GEPPERT, M. and 6 others (1994) Synaptotagmin I: a major Ca^{2+} sensor for transmitter release at a central synapse. *Cell* 79: 717-727.

HARRIS, B. A., J. D. ROBISHAW, S. M. MUMBY and A. G. GILMAN (1985) Molecular cloning of complementary DNA for the alpha subunit of the G protein that stimulates adenylate cyclase. *Science* 229: 1274-1277.

HEUSER, J. E. and T. S. REESE (1973) Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular junction. *J Cell Biol* 57: 315-344.

HEUSER, J. E., T. S. REESE, M. J. DENNIS, Y. JAN, L. JAN and L. EVANS (1979) Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correlated with quantal transmitter release. *J Cell Biol* 81: 275-300.

HÖKFELT, T., O. JOHANSSON, A. LJUNGDAHL, J. M. LUNDBERG and M. SCHULTZBERG (1980) Peptidergic neurones. *Nature* 284: 515-521.

JONAS, P., J. BISCHOFBERGER and J. SANDKUHLER (1998) Co-release of two fast neurotransmitters at a central synapse. *Science* 281: 419-424.

LOEWI, O. (1921) Über humorale übertragbarkeit der herznervenwirkung. *Pflügers Arch.* 189 239-242

MILEDI, R. (1973) Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 183: 421-425.

NEHER, E. and B. SAKMANN (1976) Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature* 260: 799-802.

REKLING, J. C., X. M. SHAO and J. L. FELDMAN (2000) Electrical coupling and excitatory synaptic transmission between rhythmogenic respiratory neurons in the pre-Botzinger complex. *J Neurosci* 20: RC113.

SMITH, S. J., J. BUCHANAN, L. R. OSSES, M. P. CHARLTON and G. J. AUGUSTINE (1993) The spatial distribution of calcium signals in squid presynaptic terminals. *J Physiol (Lond)* 472: 573-593.

SUTTON, R. B., D. FASSHAUER, R. JAHN and A. T. BRUNGER (1998) Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Å resolution. *Nature* 395: 347-353.

TAKAMORI, S. and 21 others (2006) Molecular anatomy of a trafficking organelle. *Cell* 127: 831-846.

TAKEUCHI, A. and N. TAKEUCHI. 1960. On the permeability of end-plate membrane during the action of transmitter. *J Physiol (Lond)* 154: 52-67.

WICKMAN, K. and 7 others (1994) Recombinant $G_{\beta T}$ activate the muscarinic-gated atrial potassium channel. *Nature* 368: 255-25

Livros

COOPER, J. R., F. E. BLOOM and R. H. ROTH (2002) *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. New York: Oxford University Press

HALL, Z. (1992) *An Introduction to Molecular Neurobiology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

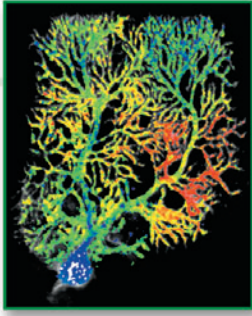
KATZ, B. (1966) *Nerve, Muscle, and Synapse*. New York: McGraw-Hill.

KATZ, B. (1969) *The Release of Neural Transmitter Substances*. Liverpool: Liverpool University Press.

LLINÁS, R. R. (1999) *The Squid Giant Synapse: A Model for Chemical Synaptic Transmission*. Oxford: Oxford University Press.

NICHOLLS, D. G. (1994) *Proteins, Transmitters, and Synapses*. Oxford: Blackwell.

PETERS, A., S. L. PALAY and H. DE F. WEBSTER (1991) *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and their Supporting Cells*, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press.



Capítulo 6

Neurotransmissores e seus Receptores

Visão geral

A maioria dos neurônios no encéfalo humano comunica-se mediante a liberação de mensageiros químicos denominados neurotransmissores. Um grande número de neurotransmissores são hoje conhecidos, e outros ainda deverão ser descobertos. O principal neurotransmissor excitatório no encéfalo é o aminoácido glutamato, enquanto o principal neurotransmissor inibitório é o ácido γ -aminobutírico, ou GABA. Esses e todos os demais neurotransmissores evocam respostas elétricas pós-sinápticas, ativando e ligando-se a membros de um grupo ainda mais variado de proteínas, os denominados receptores de neurotransmissores. A maior parte dos neurotransmissores é capaz de ativar diversos receptores diferentes, aumentando ainda mais as formas possíveis de sinalização sináptica. Após ativarem seus receptores pós-sinápticos, os neurotransmissores são removidos da fenda sináptica por seus transportadores ou por enzimas de degradação. Anormalidades na função de neurotransmissores contribuem para uma ampla variedade de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Como resultado, muitas terapias neurofarmacológicas baseiam-se em drogas que alteram os neurotransmissores, seus receptores e/ou proteínas responsáveis pela remoção desses neurotransmissores da fenda sináptica.

Categorias de neurotransmissores

São conhecidos mais de cem diferentes agentes que atuam como neurotransmissores. Esse grande número permite uma enorme diversidade na sinalização química entre os neurônios. Será útil separarmos essa infinidade de transmissores em duas amplas categorias apenas de acordo com seus tamanhos (Figura 6.1). **Neuropeptídeos** são moléculas transmissoras relativamente grandes, compostas de 3 a 36 aminoácidos. Aminoácidos individuais, como o glutamato e o GABA, assim como os transmissores acetilcolina, serotonina e histamina, são muito menores do que os neuropeptídeos, sendo, portanto, chamados de **neurotransmissores pequenos** (ou neurotransmissores de moléculas pequenas). Dentro dessa categoria de neurotransmissores de moléculas pequenas, as **aminas biogênicas** (dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina e histamina) são frequentemente discutidas em separado, em virtude de suas propriedades químicas e ações pós-sinápticas semelhantes. Os detalhes de síntese, empacotamento, liberação e remoção diferem para cada neurotransmissor (Tabela 6.1). Este capítulo descreverá algumas das principais características desses transmissores e seus receptores pós-sinápticos.

Acetilcolina

Conforme foi mencionado no capítulo anterior, a acetilcolina (ACo) foi a primeira substância identificada como um neurotransmissor. Além de sua ação como neurotransmissor das junções neuromusculares esqueléticas (veja o Capítulo 5) e da sinapse neuromuscular entre o nervo vago e as fibras musculares cardíacas, a ACo atua como neurotransmissor nas sinapses dos gânglios do sistema motor visceral e em diversos sítios dentro do sistema nervoso central. Sabe-se muito so-

NEUROTRANSMISSORES PEQUENOS

Acetilcolina $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{CH}_3$

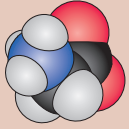
AMINOÁCIDOS

Glutamato $\text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\text{H}}{\text{C}} - \text{COO}^-$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{CH}_2$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{CH}_2$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{COOH}$

Aspartato $\text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\text{H}}{\text{C}} - \text{COO}^-$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{CH}_2$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{COOH}$

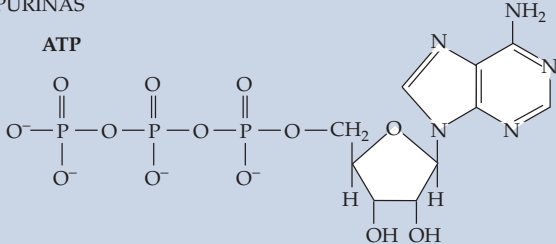
GABA $\text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COO}^-$

Glicina $\text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\text{H}}{\text{C}} - \text{COO}^-$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{H}$



PURINAS

ATP




AMINAS BIOGÊNICAS

CATECOLAMINAS

Dopamina $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{OH}$

Noradrenalina $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \overset{\text{OH}}{\text{CH}_2} - \text{CH}_2 - \overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{OH}$



Adrenalina $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \overset{\text{OH}}{\text{CH}_2} - \text{CH}_2 - \overset{+}{\text{N}}\text{H}_2 - \text{CH}_3$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{OH}$

INDOLAMINA

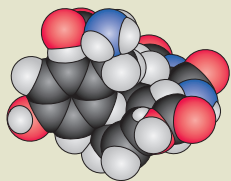
Serotonina (5-HT) $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Indole} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$

IMIDAZOLAMINA

Histamina $\text{Imidazole} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$

NEUROTRANSMISSORES PEPTÍDICOS (mais de 100 peptídeos, geralmente com 3 a 30 aminoácidos na cadeia peptídica)

Exemplo: Metionilencefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)



$\text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\text{H}}{\text{C}} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$	$\text{H} - \overset{\text{H}}{\text{C}} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$	$\text{H} - \overset{\text{H}}{\text{C}} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$	$\text{H} - \overset{\text{H}}{\text{C}} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$	$\text{H} - \overset{\text{H}}{\text{C}} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{O}^-$
$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $
$\quad \quad \quad \text{CH}_2$	$\quad \quad \quad \text{H}$	$\quad \quad \quad \text{H}$	$\quad \quad \quad \text{CH}_2$	$\quad \quad \quad \text{CH}_2$
$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $
$\quad \quad \quad \text{C}_6\text{H}_4$	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad \text{C}_6\text{H}_5$	$\quad \quad \quad \text{CH}_2$
$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $
$\quad \quad \quad \text{OH}$	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad \text{S}$
	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $
	$\quad \quad \quad \text{H}$	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad $	$\quad \quad \quad \text{CH}_3$
Tyr	Gly	Gly	Phe	Met

TABELA 6.1 Características funcionais dos principais neurotransmissores

Neurotransmissor	Efeito pós-sináptico ^a	Precursor(es)	Passo limitante da síntese	Mecanismo de remoção	Tipo de vesícula
ACo	Excitatório	Colina + acetil-Coa	CAT	ACoE	Pequena, clara
Glutamato	Excitatório	Glutamina	Glutaminase	Transportadores	Pequena, clara
GABA	Inibitório	Glutamato	GAD	Transportadores	Pequena, clara
Glicina	Inibitório	Serina	Fosfosserina	Transportadores	Pequena, clara
Catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina)	Excitatório	Tirosina	Tirosina-hidroxilase	Transportadores, MAO, COMT	Pequena e densa ou grande irregular e densa
Serotonina (5-HT)	Excitatório	Triptofano	Triptofano-hidroxilase	Transportadores, MAO	Grande, densa
Histamina	Excitatório	Histidina	Histidin Descarboxilase	Transportadores	Grande, densa
ATP	Excitatório	ADP	Fosforilação oxidativa mitocondrial; glicólise	Hidrólise a AMP e adenosina	Pequena, clara
Neuropeptídeos	Excitatório e inibitório	Aminoácidos (síntese proteica)	Síntese e transporte	Proteases	Grande, densa
Endocanabinoides	Inibe a inibição	Lipídeos de membrana	Modificação enzimática de lipídeos	Hidrólise pela AGH	Nenhuma
Óxido nítrico	Excitatório e inibitório	Arginina	Óxidonítrico sintase	Oxidação espontânea	Nenhuma

^aO efeito pós-sináptico mais comum é indicado; o mesmo transmissor pode determinar excitação ou inibição pós-sináptica, dependendo da natureza dos canais iônicos afetados pela ligação do transmissor (veja Capítulo 5).

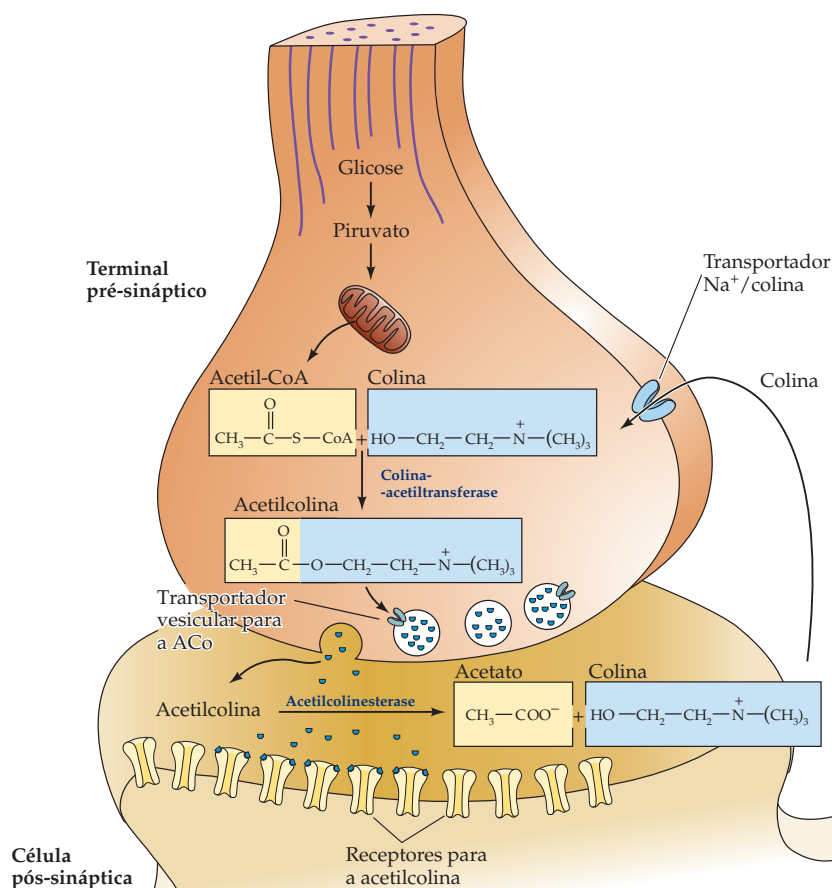
bre a função da transmissão colinérgica na junção neuromuscular e nas sinapses ganglionares, porém as ações da ACo no sistema nervoso central são bem menos compreendidas.

A acetilcolina é sintetizada nos terminais nervosos a partir da acetil-coenzima A (acetil-CoA, que é sintetizada a partir da glicose) e da colina, em uma reação catalisada pela colina-acetiltransferase (CAT; Figura 6.2). A colina está presente no plasma em alta concentração (cerca de 10 mM) e é captada por neurônios colinérgicos por meio de um transportador Na⁺/colina de alta afinidade. Após a síntese no citoplasma do neurônio, um transportador vesicular de ACo carrega aproximadamente 10 mil moléculas de ACo em cada vesícula colinérgica.

Em contraste com a maioria dos demais neurotransmissores pequenos, a ação pós-sináptica da ACo em muitas sinapses colinérgicas (em especial na junção neuromuscular) não é encerrada pela recaptação, mas por uma poderosa enzima de hidrólise, a acetilcolinesterase (ACoE). Essa enzima encontra-se concentrada na fenda sináptica, assegurando uma rápida diminuição na concentração da ACo após sua liberação do terminal pré-sináptico. A ACoE tem uma atividade catalítica muito alta (uma molécula de ACoE transforma cerca de 5.000 moléculas de ACo por segundo) e hidrolisa a ACo em acetato e colina. A colina produzida pela

Figura 6.1 Exemplos de neurotransmissores pequenos e de neurotransmissores peptídicos. Transmissores pequenos podem ser subdivididos em acetilcolina, aminoácidos, purinas e aminas biogênicas. As catecolaminas, assim referidas porque compartilham a porção catecol (isto é, um anel benzênico hidroxilado) em suas moléculas, constituem um subgrupo distinto dentro das aminas biogênicas. A serotonina e a histamina contêm um anel indólico e um anel imidazólico, respectivamente. Diferenças de tamanho entre neurotransmissores pequenos e neurotransmissores peptídicos são indicadas nos modelos de preenchimento para a glicina, a noradrenalina e a metionilencefalina. (Átomos de carbono estão representados em preto; átomos de nitrogênio, em azul, e átomos de oxigênio, em vermelho.)

Figura 6.2 Metabolismo da acetilcolina nos terminais nervosos colinérgicos. A síntese de acetilcolina a partir de colina e acetil-CoA é catalisada pela enzima colina-acetiltransferase. A acetil-CoA é produzida a partir do piruvato, gerado pela glicólise, ao passo que a colina é transportada para dentro dos terminais por um transportador dependente de Na^+ . A acetilcolina é carregada em vesículas sinápticas por meio de um transportador vesicular. Após sua liberação, a acetilcolina é metabolizada rapidamente pela acetilcolinesterase, e a colina é transportada de volta para dentro do terminal.



hidrólise da ACo é transportada de volta para os terminais nervosos e utilizada para ressintetizar ACo.

Entre as muitas drogas interessantes que interagem com enzimas colinérgicas estão os organofosforados, entre os quais estão alguns agentes que são potentes armas químicas de guerra. Um desses compostos é o gás dos nervos, denominado "Sarin", que ficou famoso depois que um grupo de terroristas o lançou no metrô de Tóquio. Os organofosforados podem ser letais, pois inibem a ACoE, levando a ACo a acumular-se em sinapses colinérgicas. Esse aumento na ACo despolariza a célula pós-sináptica e a torna refratária a liberações subsequentes de ACo, causando, entre outros efeitos, paralisia neuromuscular. A alta sensibilidade dos insetos a esses inibidores da ACoE tornou os organofosforados inseticidas populares.

Muitas das ações pós-sinápticas da ACo são mediadas pelo receptor colinérgico nicotínico (nAChR), assim designado porque a nicotina, um estimulante do SNC, também se liga a esses receptores. O consumo de nicotina produz um certo grau de euforia, relaxamento e, por fim, dependência, e acredita-se que esses efeitos sejam mediados, nesse caso, pelos nAChRs. Os receptores nicotínicos constituem o tipo mais bem estudado de receptor ionotrópico para neurotransmissores. Como descrito no Capítulo 5, nAChRs são canais de cátions não seletivos que geram respostas pós-sinápticas excitatórias. Um certo número de toxinas biológicas ligam-se especificamente a esses receptores, bloqueando-os (Quadro 6A). A disponibilidade desses ligantes altamente específicos – em especial de um componente do veneno de serpente denominado α -bungarotoxina – tem dado aos pesquisadores uma ferramenta valiosa para isolar e purificar nAChRs. Esses trabalhos pioneiros abriram o caminho para a clonagem e o sequenciamento dos genes que codificam as várias subunidades do nAChR.

QUADRO 6A Neurotoxinas que atuam em receptores pós-sinápticos

Plantas tóxicas e animais venenosos são amplamente encontrados na natureza. As toxinas que produzem têm sido utilizadas para vários propósitos, incluindo caça, terapias, alteração do estado de consciência e, mais recentemente, pesquisa. Várias dessas toxinas possuem ações potentes no sistema nervoso, muitas vezes interferindo na transmissão sináptica por sua atuação em receptores de neurotransmissores. Produtos tóxicos encontrados em alguns organismos contêm um único tipo de toxina, enquanto outros contêm uma mistura de dezenas ou mesmo centenas de toxinas.

Considerando-se o papel central dos receptores colinérgicos na mediação da contração muscular nas junções neuromusculares em numerosas espécies, não é surpresa que um grande número de toxinas naturais interfiram na transmissão nessa sinapse. De fato, a classificação dos receptores colinérgicos em nicotínicos e muscarínicos é com base na sensibilidade desses receptores a dois alcaloides tóxicos extraídos de plantas, a nicotina e a muscarina, os quais ativam receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos, respectivamente. A nicotina é derivada das folhas secas da

planta do tabaco, *Nicotinia tabacum*, e a muscarina é obtida de um cogumelo vermelho tóxico, a *Amanita muscaria*. Ambas as toxinas são estimulantes que produzem náusea, vômito, confusão mental e convulsões. O envenenamento por muscarina pode também levar a colapso circulatório, coma e morte.

O envenenamento com α -bungarotoxina, um dos muitos peptídeos que, em conjunto, constituem o veneno de uma serpente indiana listrada, *Bungarus multicinctus* (Figura A), bloqueia a transmissão na junção neuromuscular e é utilizada pela serpente para paralisar sua presa. Essa toxina de 74 aminoácidos bloqueia a transmissão ligando-se irreversivelmente a receptores colinérgicos nicotínicos, impedindo que a ACo abra canais iônicos pós-sinápticos. O resultado é a paralisia, pois os músculos esqueléticos não mais podem ser ativados pelos neurônios motores. Como resultado de sua especificidade e alta afinidade pelos receptores colinérgicos nicotínicos, o α -bungarotoxina tem contribuído enormemente para a compreensão da molécula do receptor de ACo. Outras toxinas de serpentes que bloqueiam os receptores colinérgicos nicotínicos são o α -neurotoxina

e a toxina da serpente-do-mar, o peptídeo erabutoxina. A mesma estratégia utilizada por essas serpentes para paralisar suas presas foi adotada por índios sul-americanos, que, para imobilizar suas presas ao caçar, utilizaram na ponta das flechas uma mistura de toxinas obtidas da planta *Chondrodendran tomentosum*, denominada curare. O agente ativo do curare, o δ -tubocurarina, bloqueia receptores colinérgicos nicotínicos.

Outra interessante classe de toxinas animais que bloqueiam receptores pós-sinápticos são os peptídeos produzidos por caracóis marinhos do gênero *Conus*, que são caçadores de peixes (Figura B). Esses moluscos coloridos matam pequenos peixes “disparando” neles dardos venenosos. O veneno contém centenas de peptídeos conhecidos como conotoxinas, muitos dos quais atuam sobre proteínas importantes para a transmissão sináptica. Há conotoxinas que bloqueiam receptores colinérgicos e glutamatergicos, assim como canais de Ca^{2+} e de Na^{+} dependentes de voltagem. O conjunto de respostas fisiológicas produzidas por esses peptídeos funciona no sentido de imobilizar qualquer presa suficientemente sem sorte por encontrar um desses moluscos.

(Continua)

(A)



(A) A serpente listrada *Bungarus multicinctus*. (B) Um caramujo marinho do gênero *Conus* (*Conus* sp.) utiliza dardos envenenados para matar um pequeno peixe. (C) Nozes-de-bétel, *Areca catechu*, uma palmeira da Malásia. (A, Robert Zappalorti/Photo Researchers, Inc.; B, Zoya Maslak e Beldomera Olivera, University of Utah; C, Fletcher Baylis/Photo Researchers, Inc.)

(B)



(C)



QUADRO 6A (Continuação)

Muitos outros organismos, incluindo outros moluscos, corais, vermes e rãs, também utilizam toxinas contendo bloqueadores específicos de receptores colinérgicos.

Outras toxinas naturais são capazes de alterar o estado de consciência ou o comportamento e, em alguns casos, têm sido utilizadas há milhares de anos por feiticeiros e, mais recentemente, por médicos. Dois exemplos são os alcaloides vegetais que bloqueiam os receptores colinérgicos muscarínicos: a atropina, obtida da erva-moura mortal (beladona), e a escopolamina, obtida do meimendro. Uma vez que essas plantas crescem em várias partes do mundo sem serem cultivadas, a exposição a essas toxinas não é rara, e o envenenamento por qualquer uma delas pode ser fatal.

Outra neurotoxina pós-sináptica que, como a nicotina, é utilizada como droga social é encontrada nas sementes da noz-de-bétel, *Areca catechu* (Figura C). A utilização dessa noz para mascar, embora desconhecida em alguns países, é um costume praticado por até 25% da população na Índia, em Bangladesh, no Ceilão, na Malásia e nas Filipinas. Quando essas nozes são mascadas, os indivíduos experimentam uma euforia causada pela arecolina, um alcaloide que atua como agonista dos receptores colinérgicos nicotínicos. Assim como a nicotina, a arecolina é um estimulante do sistema nervoso central capaz de causar dependência.

Muitas outras neurotoxinas alteram a transmissão em sinapses não colinérgicas. Por exemplo, aminoácidos encontrados em certos cogu-

melos, algas e sementes são potentes agonistas de receptores glutamatérgicos. Os aminoácidos excitotóxicos cainato, da alga vermelha *Digenea simplex*, e quisqualato, da semente de *Quisqualis indica*, são utilizados para diferenciar entre duas famílias de receptores glutamatérgicos não NMDA (veja o texto). Outros aminoácidos neurotóxicos ativadores de receptores glutamatérgicos incluem o ácido ibotênico e o ácido acromélico, encontrados em cogumelos, e o domoato, observado em algas marinhas e mexilhões. Outro grande grupo de neurotoxinas peptídicas bloqueia receptores glutamatérgicos, incluindo as α -agatoxinas, da aranha-de-teia-em-funil, a NSTX-3, das aranhas orbitelas, a jorotoxina, da aranha *Nephila clavata*, e a β -filantotoxina, do veneno da vespa, assim como muitas toxinas de caracóis do gênero *Conus*.

Todas as toxinas discutidas até aqui atuam em sinapses excitatórias. Os receptores inibitórios para GABA e glicina, entretanto, não foram esquecidos pelas demandas relacionadas à sobrevivência. A estricnina, um alcaloide extraído das sementes de *Strychnos nux-vomica*, é a única droga conhecida que possui ações específicas na transmissão de sinapses glicinérgicas. Uma vez que essa toxina bloqueia receptores da glicina, o envenenamento por estricnina causa aumento da atividade da medula espinhal e do tronco encefálico, levando a convulsões. A estricnina tem sido usada comercialmente há muito tempo como veneno para roedores, embora alternativas como o anticoagulante coumadina sejam mais popu-

lares atualmente, em virtude de sua maior segurança para os humanos. Neurotoxinas que bloqueiam os receptores GABA_A incluem alcaloides vegetais, como a bicuculina, isolada inicialmente da *Dicentra cucullaria*, e a picrotoxina, da *Anamerta cocculus*. A dieldrina, um inseticida comercial, também bloqueia esses receptores. Esses agentes, assim como a estricnina, são poderosos estimulantes do sistema nervoso central. O muscimol, uma toxina extraída de cogumelos, é um poderoso depressor e alucinógeno que ativa receptores GABA_A. Um análogo sintético do GABA, o baclofen, é um agonista GABA_B que reduz o PEPS em alguns neurônios do tronco encefálico e é usado clinicamente para reduzir a frequência e a gravidade dos espasmos musculares.

A guerra química entre espécies tem, desse modo, fornecido um surpreendente conjunto de moléculas capazes de atuar em sinapses em todo o sistema nervoso. Embora essas toxinas tenham sido desenhadas para prejudicar o funcionamento normal das sinapses, elas também forneceram um conjunto de ferramentas poderosas para a compreensão dos mecanismos pós-sinápticos.

Referências

- ADAMS, M. E. and B. M. OLIVERA (1994) Neurotoxins: Overview of an emerging research technology. *Trends Neurosci.* 17: 151-155.
- HUCHO, F. and Y. OVCHINNIKOV (1990) *Toxins as tools in neurochemistry*. Berlin: Walter de Gruyter.
- LEWIS, R. L. and L. GUTMANN (2004) Snake venoms and the neuromuscular junction. *Seminars Neurol.* 24: 175-179.

Com base nesses estudos moleculares, sabe-se agora que o nACoR é um grande complexo proteico, consistindo em cinco subunidades arranjadas em torno de um poro central que atravessa a membrana (Figura 6.3). No caso dos nACoRs do músculo esquelético, esse pentâmero receptor contém duas subunidades α , cada uma das quais liga uma molécula de ACo. Uma vez que ambos os sítios de ligação para a ACo devem estar ocupados para o canal ser aberto, apenas concentrações relativamente altas desse neurotransmissor levam à ativação do canal. Essas subunidades também ligam outras substâncias, como nicotina e α -bungarotoxina. Na junção neuromuscular, as duas subunidades α combinam-se com até quatro outros tipos de subunidades – β , γ , δ , ϵ – na razão $2\alpha:\beta:\epsilon:\delta$. Os

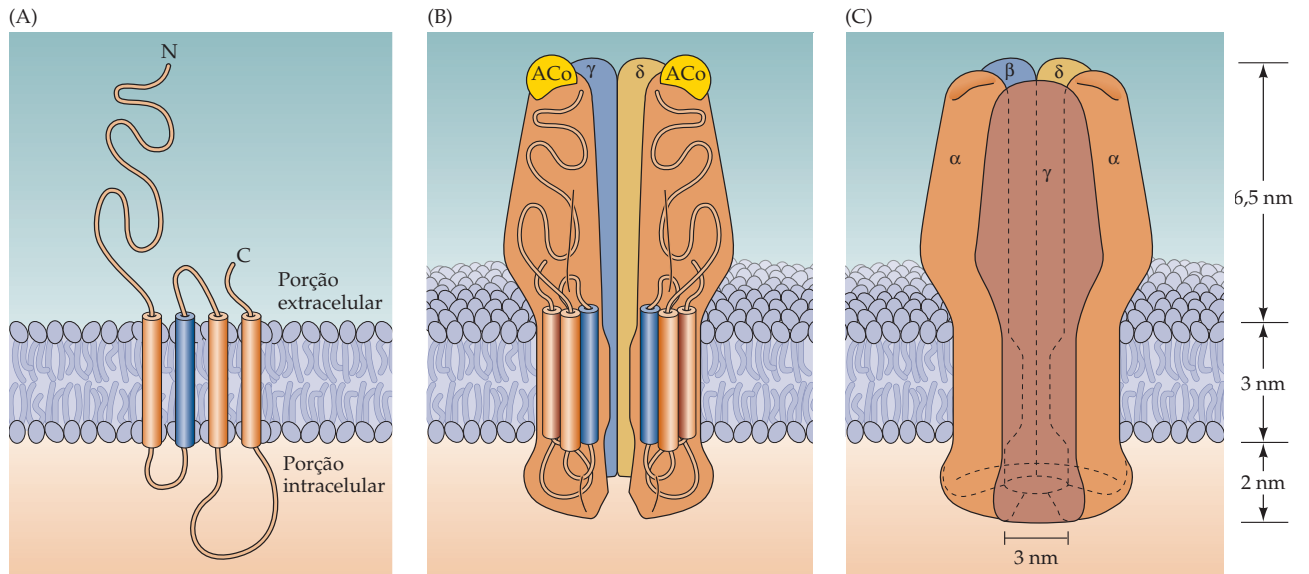
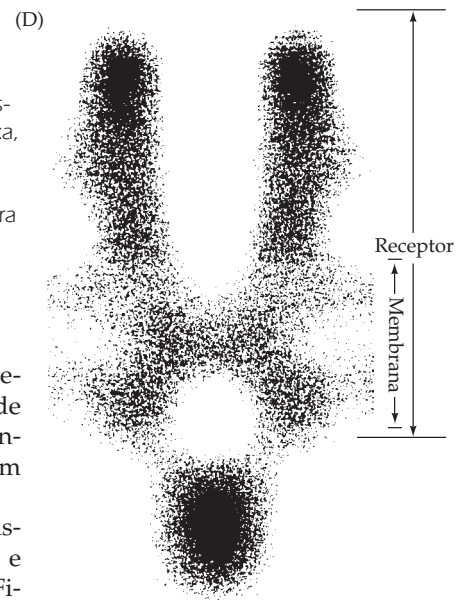


Figura 6.3 A estrutura do receptor/canal nAChR. (A) Cada subunidade do receptor cruza quatro vezes a membrana. O domínio que atravessa a membrana delimitando o poro é mostrado em azul. (B) Cinco dessas subunidades são unidas para formar uma estrutura complexa, contendo vinte domínios transmembrana que envolvem um poro central. (C) As aberturas em qualquer uma das extremidades do canal são bem largas – aproximadamente 3 nm de diâmetro; mesmo a região mais estreita do poro possui um diâmetro de cerca de 0,6 nm. Para fins de comparação, o diâmetro do Na^+ ou do K^+ é menor do que 0,3 nm. (D) Uma micrografia eletrônica do receptor nAChR, mostrando a posição real e o tamanho da proteína em relação à membrana. (D, obtido de Toyoshima e Unwin, 1990.)

nAChRs neuronais em geral diferem dos musculares pelo fato de não apresentarem sensibilidade à α -bungarotoxina e de terem apenas dois tipos de subunidades no receptor (α e β), os quais estão presentes na razão $3\alpha:2\beta$. Contudo, em todos os casos, cinco subunidades estão reunidas para formar um receptor nAChR funcional, seletivo para cátions.

Cada subunidade da molécula do nAChR contém quatro domínios transmembrana que constituem a porção do receptor que forma o canal iônico e uma longa região extracelular que constitui o domínio de ligação da ACh (Figura 6.3A). A elucidação da estrutura molecular dessa região do receptor nAChR forneceu pistas acerca do mecanismo que permite que canais iônicos ativados por ligante respondam, com rapidez, a neurotransmissores: a íntima associação dos sítios de ligação da ACh com o poro do canal é, presumivelmente, responsável pela rápida resposta à ACh (Figura 6.3B-D). De fato, esse arranjo geral é característico de todos os canais iônicos ativados por ligante em sinapses que respondem com rapidez, como resumido na Figura 6.4. Desse modo, o receptor nicotínico tem servido como um paradigma para os estudos de outros canais iônicos ativados por ligantes, ao mesmo tempo que levou a uma compreensão mais profunda de diversas doenças neuromusculares (Quadro 6B).

Uma segunda classe de receptores para a ACh é ativada por muscarina, um alcaloide tóxico encontrado em alguns cogumelos (veja Quadro 6A), de modo que são denominados receptores colinérgicos muscarínicos (mAChRs). Os mAChRs são metabotrópicos e medeiam a maior parte dos efeitos da ACh no cérebro. Diversos subtipos de mAChR são conhecidos (Figura 6.5). Os receptores colinérgicos muscarínicos são altamente expressos no estriado e em várias outras regiões do prosencéfalo, onde exercem uma influência inibitória sobre os efeitos motores mediados pela dopamina. Esses receptores são também encon-



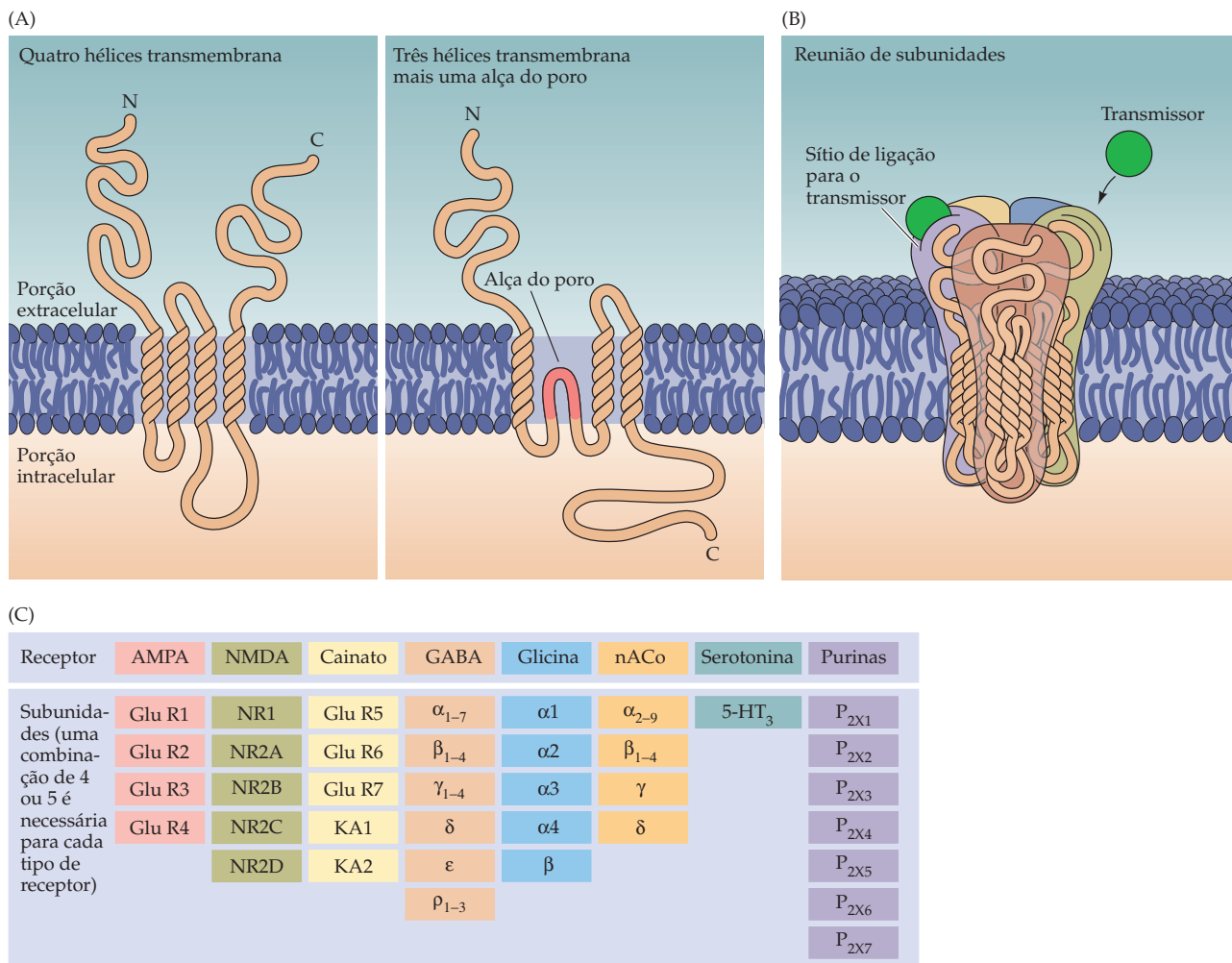


Figura 6.4 A arquitetura geral dos receptores ativados por ligantes. (A) Uma das subunidades de um receptor completo. A longa região N-terminal forma um sítio de ligação para o ligante, enquanto o restante da cadeia proteica atravessa a membrana quatro vezes (à esquerda) ou três vezes (à direita). (B) Reunião de quatro ou cinco subunidades em um receptor completo. (C) Uma diversidade de subunidades pode ser reunida para formar receptores ionotrópicos funcionais para neurotransmissores.

trados nos gânglios do sistema nervoso periférico. Por fim, eles medeiam respostas colinérgicas periféricas em órgãos efetores do sistema neurovegetativo – como coração, músculo liso e glândulas exócrinas – e são responsáveis pela inibição da frequência cardíaca determinada pelo nervo vago. Numerosas drogas atuam como agonistas ou antagonistas nos receptores mAco, mas a maioria delas não faz distinção entre diferentes tipos de receptores muscarínicos e frequentemente produzem efeitos colaterais. Ainda assim, bloqueadores mAco terapêticamente úteis incluem a atropina (utilizada para dilatar a pupila), a escopolamina (efetiva na prevenção de náuseas) e o ipratrópio (útil no tratamento da asma).

Glutamato

O glutamato é o mais importante transmissor na função encefálica normal. Quase todos os neurônios excitatórios no sistema nervoso central são glutamatérgicos, e estima-se que mais da metade de todas as sinapses do encéfalo liberem esse agente. O glutamato desempenha um papel especialmente importante na neurologia clínica, pois elevadas concentrações de glutamato extracelular, liberado como resultado de uma lesão neural, são tóxicas para os neurônios (Quadro 6C).

O glutamato é um aminoácido não essencial que não cruza a barreira hematoencefálica, devendo ser sintetizado nos neurônios a partir de precursores locais. O principal precursor para a síntese de glutamato é a glutamina, que é liberada pelas células gliais. Uma vez liberada, a glutamina é captada pelos terminais pré-sinápticos e metabolizada em glutamato pela enzima mitocondrial gluta-

QUADRO 6B Miastenia Grave

A miastenia grave é uma doença que interfere na transmissão entre neurônios motores e as fibras musculares esqueléticas (veja Quadro 5B), atingindo aproximadamente uma em cada 200.000 pessoas. Primeiramente descrita pelo médico britânico Thomas Willis, em 1685, a principal característica da doença é fraqueza muscular, especialmente durante atividade física continuada (Figura A). Embora o curso seja variável, a miastenia em geral afeta os músculos que controlam as pálpebras (resultando em queda das pálpebras ou ptose) e os movimentos oculares (resultando em visão dupla ou diplopia). Os músculos que controlam as expressões faciais, a mastigação, a deglutição e a fala são outros alvos comuns.

Uma indicação importante acerca da causa da miastenia grave surgiu da observação clínica de que a fraqueza muscular melhora após tratamento com inibidores da acetilcolinesterase, a enzima que normalmente degrada a acetilcolina na junção neuromuscular. Estudos de músculos de pacientes miastênicos mostraram que tanto os potenciais da placa motora (PPMs) como os minipotenciais de placa motora (MPPMs) são muito menores que o normal (Figura B; veja tam-

bém Capítulo 5). Uma vez que tanto a frequência dos MPPMs quanto o conteúdo quântico dos PPMs são normais, parece provável que a miastenia grave afeta as células musculares pós-sinápticas. De fato, a microscopia eletrônica mostrou que a estrutura das junções neuromusculares é alterada; mudanças evidentes são um alargamento da fenda sináptica e uma aparente redução no número de receptores para a acetilcolina na membrana pós-sináptica.

Um fato observado ao acaso no início da década de 1970 levou à descoberta da causa subjacente a essas alterações. Jim Patrick e Jon Lindstrom, então no Instituto Salk, estavam tentando produzir anticorpos contra receptores colinérgicos nicotínicos pela imunização de coelhos com esses receptores. Inesperadamente, os coelhos imunizados desenvolveram fraqueza muscular que melhorou após tratamento com inibidores da acetilcolinesterase. Trabalhos subsequentes demonstraram que o sangue de pacientes miastênicos contém anticorpos contra receptores colinérgicos e que esses anticorpos estão presentes nas sinapses neuromusculares. A remoção dos anticorpos por troca de plasma melhora a fraqueza. Por fim, a injeção

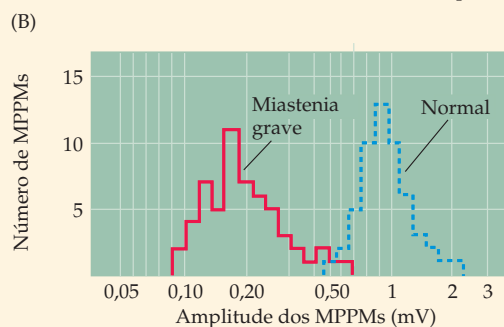
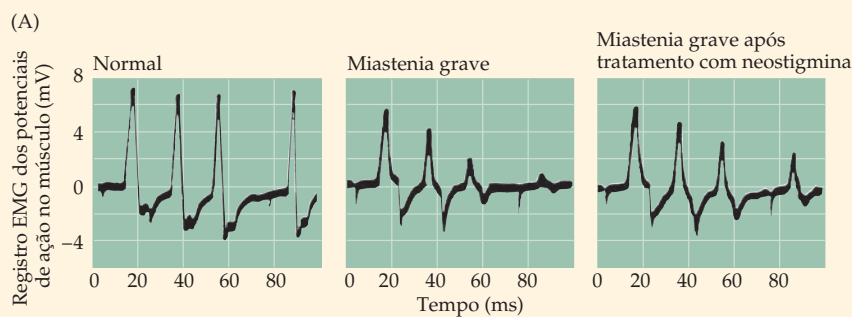
do soro de pacientes miastênicos em camundongos produz efeitos miastênicos (pois o soro contém anticorpos circulantes).

Esses achados indicam que a miastenia grave é uma doença autoimune, direcionada a receptores colinérgicos nicotínicos. A resposta imunológica reduz a quantidade de receptores funcionais na junção neuromuscular e pode, por fim, destruí-los, diminuindo a eficácia da transmissão sináptica. A fraqueza muscular ocorre porque os neurônios motores são menos capazes de excitar as células musculares pós-sinápticas. Essa sequência causal também explica porque os inibidores da colinesterase atenuam os sinais e sintomas da miastenia – os inibidores aumentam a concentração de acetilcolina na fenda sináptica, permitindo uma ativação mais efetiva dos receptores pós-sinápticos ainda não destruídos pelo sistema imunitário.

Ainda não foi esclarecida a razão pela qual o sistema imunitário começa a produzir uma resposta autoimune contra receptores colinérgicos. Essas observações, no entanto, permitiram que muitos pacientes fossem tratados com uma combinação de imunossuppressores e inibidores da colinesterase.

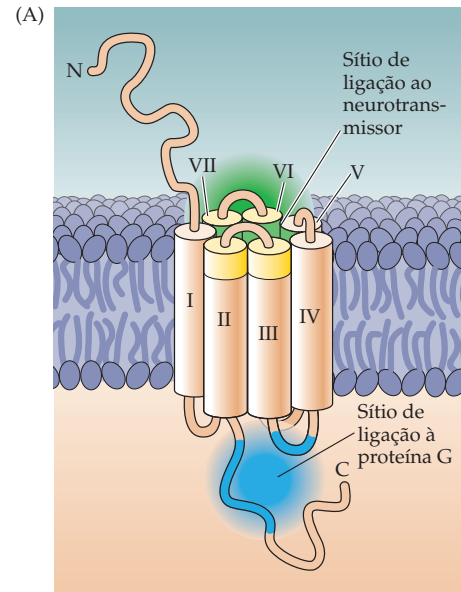
Referências

- ELMQVIST, D., W. W. HOFMANN, J. KUGELBERG and D. M. J. QUASTEL (1964) An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J. Physiol. (Lond.)* 174:417-434.
- PATRICK, J. and J. LINDSTROM (1973) Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 180: 871-872.
- VINCENT, A. (2002) Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nature Rev. Immunol.* 2: 797-804.



(A) A miastenia grave reduz a eficácia da transmissão neuromuscular. Eletromiografias mostram respostas musculares determinadas pela estimulação de nervos motores. Em indivíduos normais, cada estímulo de uma sequência evoca a mesma resposta contrátil. Por outro lado, nos pacientes miastênicos, a transmissão rapidamente sofre fadiga, embora possa ser parcialmente restaurada pela administração de inibidores da acetilcolinesterase, como a neostigmina. (B) Distribuição de amplitudes de MPPMs (observe a escala logarítmica) em fibras musculares de pacientes miastênicos (linhas contínuas) e controles (linhas tracejadas). O menor tamanho dos MPPMs nos miastênicos deve-se a um número diminuído de receptores pós-sinápticos. (A, segundo Harvey *et al.*, 1941; B, segundo Elmqvist *et al.*, 1964.)

Figura 6.5 Estrutura e função dos receptores metabotrópicos. (A) A arquitetura transmembrana dos receptores metabotrópicos. Essas proteínas monoméricas contêm sete domínios transmembrana. Porções dos domínios II, III, VI e VII constituem a região de ligação ao neurotransmissor. Proteínas G ligam-se à alça entre os domínios V e VI e a porções da região C-terminal. (B) Variedades de receptores metabotrópicos para neurotransmissores.



(B)

Classe do receptor	Glutamato	GABA _B	Dopamina	Noradrenalina, Adrenalina	Histamina	Serotonina	Purinas	Muscarínicos
Subtipo do receptor	Class I	GABA _B R1	D1 _A	α1	H1	5-HT 1	A type	M1
	mGlu R1	GABA _B R2	D1 _B	α2	H2	5-HT 2	A1	M2
	mGlu R5		D2	β1	H3	5-HT 4	A2a	M3
	Class II		D3	β2		5-HT 5	A2b	M4
	mGlu R2		D4	β3		5-HT 6	A3	M5
mGlu R3						5-HT 7	P type	
Class III							P2x	
mGlu R4							P2y	
mGlu R6							P2z	
mGlu R7							P2t	
mGlu R8							P2u	

minase (Figura 6.6). O glutamato pode também ser sintetizado por transaminação do 2-cetoglutarato, um intermediário do ciclo do ácido cítrico. Assim, parte da glicose metabolizada pelos neurônios pode também ser utilizada para a síntese de glutamato.

O glutamato sintetizado no citoplasma pré-sináptico é empacotado em vesículas sinápticas por transportadores, denominados VGLUT. Pelo menos três diferentes genes para VGLUTs foram identificados. Uma vez liberado, o glutamato é removido da fenda sináptica por diversos transportadores de aminoácidos excitatórios (TAAEs). Há cinco tipos diferentes de transportadores de alta afinidade para o glutamato, alguns deles presentes em células gliais e outros em terminais pré-sinápticos. O glutamato captado pelas células gliais é convertido em glutamina pela enzima glutamina sintetase; a glutamina é, então, transportada para fora das células gliais e a seguir para dentro dos terminais nervosos. Dessa forma, os terminais sinápticos atuam em cooperação com as células gliais para manter um suprimento adequado do neurotransmissor. O conjunto dessa sequência de eventos é referido como **ciclo do glutamato-glutamina** (veja Figura 6.6).

Foram identificados diversos tipos de receptores para o glutamato. Três deles são receptores ionotrópicos, denominados **receptores NMDA**, **receptores AMPA** e **receptores cainato** (veja Figura 6.4C). Esses receptores para o glutamato são assim

QUADRO 6C Excitotoxicidade na lesão encefálica aguda

A *excitotoxicidade* refere-se à capacidade do glutamato e de compostos relacionados de destruir neurônios mediante ativação excessiva de receptores glutamatérgicos. Normalmente, a concentração de glutamato liberado na fenda sináptica eleva-se a níveis bem altos (aproximadamente 1 mM), permanecendo, porém, nesses níveis por apenas uns poucos milissegundos. Se concentrações anormalmente altas de glutamato se acumularem na fenda, a ativação excessiva dos receptores glutamatérgicos neuronais pode, literalmente, excitar os neurônios até sua morte.

O fenômeno da excitotoxicidade foi descoberto em 1957, quando D. R. Lucas e J. P. Newhouse acidentalmente descobriram que a administração de glutamato de sódio em camundongos recém-nascidos destrói neurônios na retina. Cerca de uma década mais tarde, John Olney, na Universidade de Washington, ampliou essa descoberta, mostrando que regiões de morte neuronal induzida pelo glutamato podem ocorrer por todo o encéfalo. A lesão restringia-se claramente a células pós-sinápticas – os dendritos dos neurônios-alvo ficavam inteiramente intumescidos –, enquanto os terminais pré-sinápticos eram poupados. Olney também examinou a potência relativa de análogos do glutamato e descobriu que suas ações neurotóxicas eram análogas à sua capacidade de ativar receptores glutamatérgicos pós-sinápticos. Além disso, antagonistas dos receptores glutamatérgicos eram eficazes no bloqueio dos efeitos neurotóxicos do glutamato. Em face dessas evidências, Olney postulou que o glutamato destrói neurônios mediante um mecanismo semelhante à transmissão em sinapses glutamatérgicas excitatórias, tendo cunha-

do o termo *excitotóxico* para se referir a esse efeito patológico.

Evidências de que a excitotoxicidade seja uma causa importante de dano neuronal após uma lesão encefálica foram obtidas principalmente de estudos a respeito das consequências de redução do fluxo sanguíneo. A causa mais comum para uma redução no fluxo sanguíneo no encéfalo (isquemia) é a oclusão de um vaso sanguíneo cerebral (isto é, um acidente vascular cerebral; veja Apêndice). A ideia de que a atividade sináptica excessiva contribui para a lesão isquêmica surgiu de observações de que as concentrações de glutamato e de aspartato no espaço extracelular aumentam durante a isquemia. Além disso, microinjeções de antagonistas de receptores glutamatérgicos em animais experimentais protegem os neurônios de lesões induzidas pela isquemia. Em conjunto, esses achados sugerem que o acúmulo extracelular de glutamato durante a isquemia ativa receptores glutamatérgicos de maneira excessiva e que, de alguma forma, isso dispara uma cadeia de eventos que leva à morte neuronal. O suprimento reduzido de oxigênio e glicose durante a isquemia presumivelmente determina uma elevação nos níveis extracelulares de glutamato em virtude da diminuição na captação de glutamato liberado nas sinapses, captação essa que é dependente de energia.

O envolvimento de mecanismos excitotóxicos tem sido demonstrado em outras formas de agressão neuronal aguda, inclusive hipoglicemia, trauma e convulsões intensas repetidas (o que é denominado *status epilepticus*). A compreensão da excitotoxicidade, portanto, tem implicações importantes para o tratamento de vários distúrbios neurológicos. Por

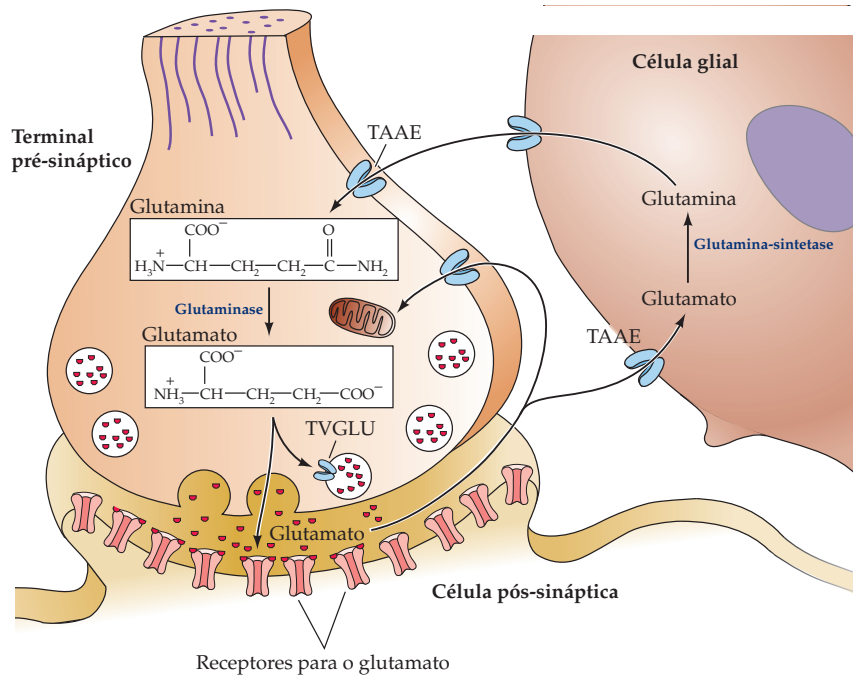
exemplo, um bloqueio de receptores glutamatérgicos poderia, em princípio, proteger neurônios da lesão causada por um acidente vascular cerebral, um trauma ou por outras causas. Infelizmente, tentativas clínicas de utilização de antagonistas de receptores glutamatérgicos não promoveram uma melhora acentuada após um acidente vascular cerebral. A ineficácia desse tratamento bastante lógico se deve a diversos fatores, um dos quais é que uma lesão excitotóxica considerável se dá em um período bem curto após a isquemia, antes do início de um tratamento típico. É também provável que a excitotoxicidade seja apenas um dos diversos mecanismos pelos quais a isquemia lesiona neurônios, sendo que outros candidatos incluem a lesão secundária à inflamação. Intervenções farmacológicas capazes de abranger todos esses mecanismos nos dão esperanças consideráveis de minimizar lesões encefálicas após acidentes vasculares cerebrais ou outros danos.

Referências

- LUCAS, D. R. and J. P. NEWHOUSE (1957) The toxic effects of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *Arch. Ophthalmol.* 58: 193–201.
- OLNEY, J. W. (1969) Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 164: 719–721.
- OLNEY, J. W. (1971) Glutamate-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus: An electron microscopic study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 30: 75–90.
- ROTHMAN, S. M. (1983) Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons. *Science* 220: 536–537.
- SYNTICHAKI, P. and N. TAVERNARAKIS (2003) The biochemistry of neuronal necrosis: Rogue biology? *Nature Neurosci. Rev.* 4: 672–684.

designados em função dos agonistas que os ativam: NMDA (*N*-metil-D-aspartato), AMPA (α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato) e ácido caínico. Todos os receptores glutamatérgicos ionotrópicos são canais catiônicos não seletivos, semelhantes aos nACoRs, permitindo a passagem de Na⁺ e K⁺ e, em alguns casos, de pequenas quantidades de Ca²⁺. Desse modo, a ativação de receptores NMDA, AMPA ou cainato sempre produz respostas pós-sinápticas excitatórias. Assim

Figura 6.6 Síntese do glutamato e seu ciclo entre neurônio e glia. A ação do glutamato liberado na fenda sináptica é encerrada por sua captação pelo neurônio e por células gliais vizinhas, por transportadores específicos. Dentro do terminal nervoso, a glutamina liberada pelas células gliais e captada pelo neurônio é novamente convertida em glutamato. O glutamato é transportado para dentro das células pelos transportadores de aminoácidos excitatórios (TAAEs) e carregado nas vesículas sinápticas pelos transportadores vesiculares do glutamato (TVGLU).



como outros receptores ionotrópicos, os receptores AMPA/cainato e NMDA também são formados pela associação de diversas subunidades proteicas, que podem se combinar de muitas maneiras, produzindo um grande número de isoformas desses receptores.

Os receptores NMDA apresentam propriedades especialmente interessantes (Figura 6.7A). Talvez a mais significativa seja o fato de que o canal iônico do receptor NMDA permite a entrada de Ca^{2+} , além de cátions monovalentes, como Na^+ e K^+ . Como resultado, os PEPS produzidos pela abertura do receptor NMDA podem aumentar a concentração de Ca^{2+} dentro do neurônio pós-sináptico; a mudança na concentração de Ca^{2+} pode então atuar como um segundo mensageiro, ativando cascatas de sinalização intracelulares (veja Capítulo 7). Outra propriedade-chave desses receptores é sua capacidade de ligar Mg^{2+} extracelular. Em potenciais de membrana hiperpolarizados, esse íon bloqueia o poro do canal do receptor NMDA. A despolarização, no entanto, empurra o Mg^{2+} para fora do poro, permitindo o fluxo de outros cátions. Essa propriedade fornece a base para o fluxo de corrente voltagem-dependente através do receptor (linha tracejada na Figura 6.7B) e significa que o receptor NMDA permite a passagem de cátions (mais notavelmente de Ca^{2+}) apenas durante a despolarização da célula pós-sináptica, em virtude ou da ativação de um grande número de sinais de entrada excitatórios e/ou do disparo repetitivo de potenciais de ação na célula pré-sináptica. Acredita-se que essas propriedades sejam a base para algumas formas de plasticidade sináptica, como descrito no Capítulo 8. Outra propriedade incomum dos receptores NMDA é a abertura do canal desse receptor que necessita a presença de um coagonista, o aminoácido glicina (Figura 6.7A,B). Há pelo menos cinco formas de subunidades para o receptor NMDA (NMDA-R1 e NMDA-R2A a NMDA-R2D); diferentes sinapses possuem distintas combinações dessas subunidades, produzindo uma variedade de respostas pós-sinápticas mediadas por receptores NMDA.

Enquanto algumas sinapses glutamatérgicas possuem apenas receptores AMPA ou NMDA, a maioria delas apresenta tanto os receptores AMPA quanto os NMDA. Um antagonista de receptores NMDA, o APV (2-amino-5-fosfono-valerato), é com frequência utilizado para distinguir entre os dois tipos de receptores. A utilização dessa droga também tem demonstrado diferenças entre os sinais

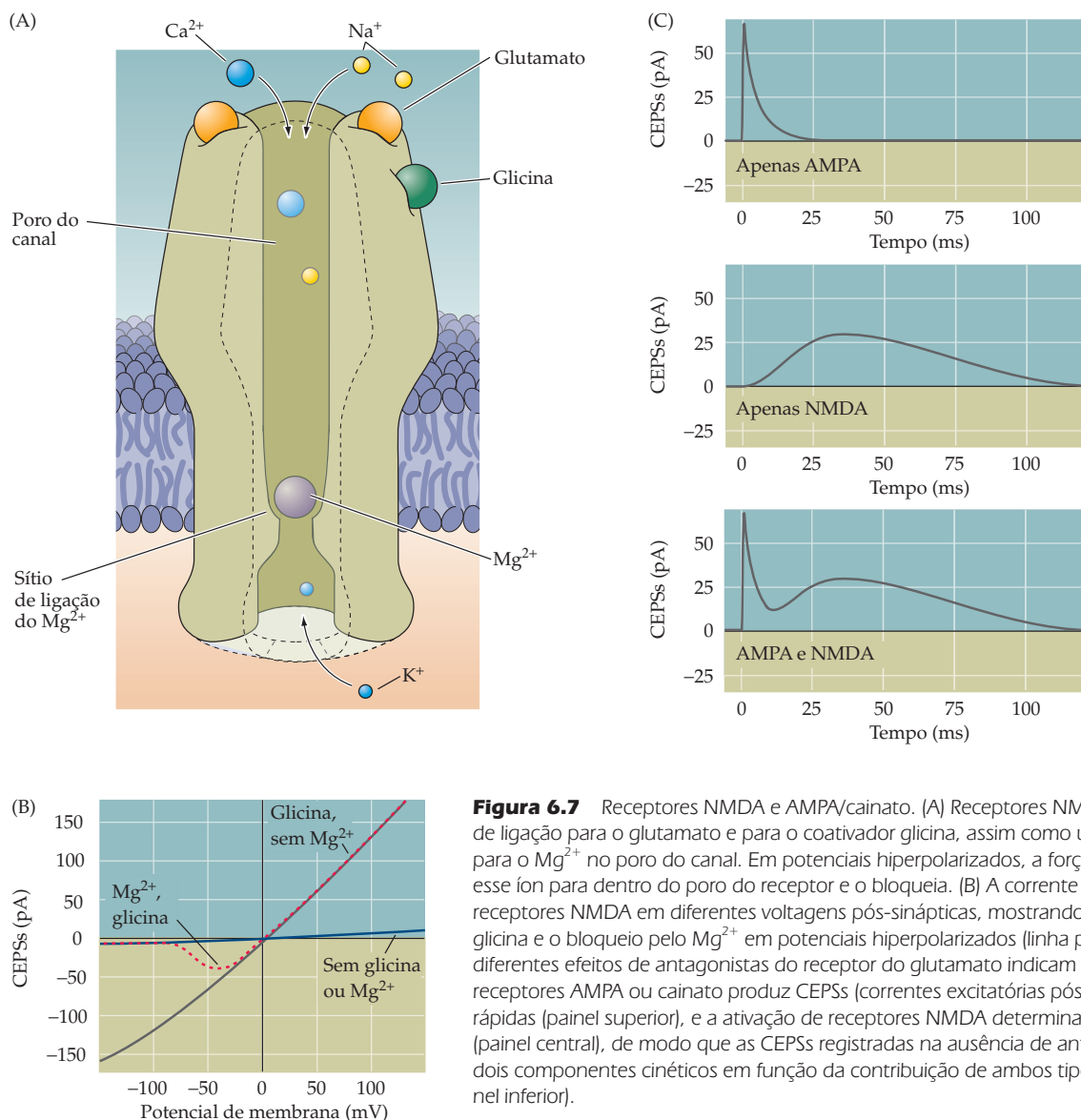
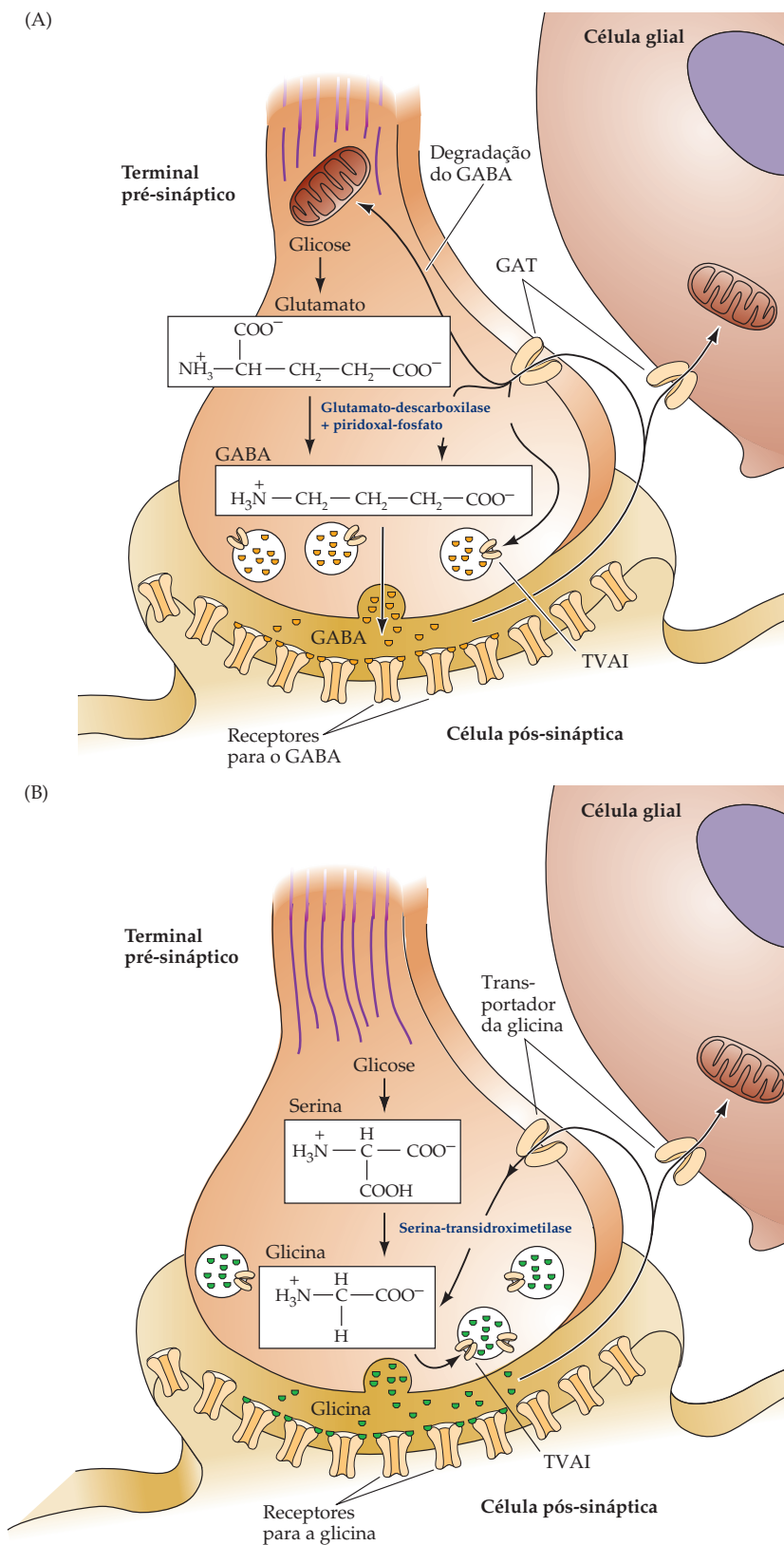


Figura 6.7 Receptores NMDA e AMPA/cainato. (A) Receptores NMDA contêm sítios de ligação para o glutamato e para o coativador glicina, assim como um sítio de ligação para o Mg^{2+} no poro do canal. Em potenciais hiperpolarizados, a força elétrica empurra esse íon para dentro do poro do receptor e o bloqueia. (B) A corrente que flui através dos receptores NMDA em diferentes voltagens pós-sinápticas, mostrando a necessidade da glicina e o bloqueio pelo Mg^{2+} em potenciais hiperpolarizados (linha pontilhada). (C) Os diferentes efeitos de antagonistas do receptor do glutamato indicam que a ativação de receptores AMPA ou cainato produz CEPSS (correntes excitatórias pós-sinápticas) muito rápidas (painel superior), e a ativação de receptores NMDA determina CEPSS mais lentas (painel central), de modo que as CEPSS registradas na ausência de antagonistas mostram dois componentes cinéticos em função da contribuição de ambos tipos de resposta (painel inferior).

elétricos produzidos pelo NMDA e aqueles produzidos pelos receptores AMPA, como o fato de que correntes sinápticas produzidas pela estimulação de receptores NMDA são mais lentas e de mais longa duração do que aquelas produzidas pela estimulação de receptores AMPA/cainato (veja Figura 6.7C). Os papéis fisiológicos dos receptores cainato são menos bem definidos; em alguns casos, esses receptores são encontrados em terminais pré-sinápticos e servem como um mecanismo de retroalimentação para regular a liberação de glutamato.

Além desses receptores ionotrópicos para o glutamato, há três tipos de receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluRs) (Figura 6.5). Esses receptores, que modulam indiretamente canais iônicos pós-sinápticos, diferem em seu acoplamento às vias intracelulares de transdução de sinal (veja Capítulo 7) e em sua sensibilidade a agentes farmacológicos. Diferentemente dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos, que são excitatórios, os mGluRs causam respostas pós-sinápticas mais lentas que podem aumentar ou diminuir a excitabilidade das células pós-sinápticas. Como resultado, os papéis fisiológicos dos mGluRs são bem variados.

Figura 6.8 Síntese, liberação e recaptação dos neurotransmissores inibitórios GABA e glicina. (A) O GABA é sintetizado a partir do glutamato pela enzima glutamato-descarboxilase, que necessita de piridoxal-fosfato. (B) A glicina pode ser sintetizada por diversas vias metabólicas; no encéfalo, o principal precursor é a serina. Transportadores de alta afinidade encerram as ações desses transmissores e repõem o GABA ou a glicina nos terminais sinápticos para reutilização, com ambos os transmissores sendo carregados em vesículas sinápticas pelo transportador vesicular de aminoácidos inibitórios (TVAI).



GABA e glicina

A maior parte das sinapses inibitórias no encéfalo e na medula espinhal utiliza ou o ácido γ -aminobutírico (GABA) ou a glicina como neurotransmissores. Como o glutamato, o GABA foi identificado no tecido encefálico durante a década de 1950, e os detalhes de sua síntese e de sua degradação foram determinados pouco tempo depois pelo trabalho de Ernst Florey e Eugene Roberts. David Curtis e Jeffrey Watkins foram os primeiros a demonstrar, naquela época, que o GABA diminui a capacidade de neurônios de mamíferos de disparar potenciais de ação. Estudos subsequentes, realizados por Edward Kravitz e colegas, estabeleceram que o GABA funciona como um transmissor inibitório em sinapses neuromusculares de lagosta. É sabido, hoje em dia, que até um terço das sinapses no encéfalo utilizam GABA como seu neurotransmissor inibitório. O GABA é mais comumente encontrado em interneurônios, em circuitos locais, embora as células de Purkinje no cerebelo (veja Capítulo 19) forneçam um exemplo de neurônios de projeção GABAérgicos.

O principal precursor para a síntese de GABA é a glicose, que é metabolizada até intermediários do ciclo do ácido cítrico, gerando por fim glutamato (piruvato e glutamina também podem ser precursores). A enzima glutamato Descarboxilase (GAD), que é encontrada quase que exclusivamente em neurônios GABAérgicos, catalisa a conversão de glutamato em GABA (Figura 6.8A). Para sua atividade, a GAD requer um cofator, o piridoxal-fosfato. Uma vez que o piridoxal-fosfato é derivado da vitamina B₆, uma deficiência dessa vitamina pode levar à redução na síntese de GABA. A importância dessa observação tornou-se clara após uma desastrosa série de mortes de bebês ter sido ligada à falta de vitamina B₆ na fórmula de um leite em pó utilizado para alimentá-los. A falta de B₆ resultou em uma grande diminuição no conteúdo de GABA no encéfalo, e a consequente perda da inibição sináptica causou convulsões que, em alguns casos, foram fatais. Uma vez que o GABA é sintetizado, ele é transportado para dentro das vesículas sinápticas por um transportador vesicular de aminoácidos inibitórios (TVAAI).

O mecanismo para a remoção de GABA é semelhante àquele do glutamato: tanto os neurônios como a glia contêm transportadores de alta afinidade para o GABA, denominados GATs, e diversas formas desses transportadores foram identificadas. A maior parte do GABA é convertida, por fim, em succinato, o qual é, a seguir, metabolizado no ciclo do ácido cítrico, que medeia a síntese de ATP na célula. As enzimas necessárias para essa degradação, a GABA-aminotransferase e a desidrogenase do semialdeído succínico, são enzimas mitocondriais. A inibição da degradação do GABA determina um aumento no conteúdo de GABA no tecido e um aumento na atividade de neurônios inibitórios. Há ainda outras vias para a degradação do GABA. A mais notável delas resulta na produção de γ -hidroxibutirato, um derivado do GABA que tem sido utilizado para drogar vítimas de estupro em encontros. A administração oral de γ -hidroxibutirato pode causar euforia, déficits de memória e inconsciência. Presume-se que esses efeitos sejam causados por ação em sinapses GABAérgicas no SNC.

Sinapses inibitórias que empregam GABA como seu transmissor podem exibir três tipos de receptores pós-sinápticos, denominados GABA_A, GABA_B e GABA_C. GABA_A e GABA_C são receptores ionotrópicos, enquanto os receptores GABA_B são metabotrópicos. Os receptores GABAérgicos ionotrópicos são geralmente inibitórios, pois os canais a eles associados são permeáveis ao Cl⁻ (Figura 6.9). O potencial de inversão para o Cl⁻ em geral é mais negativo do que o limiar para o disparo neuronal (veja Figura 5.20) em virtude da ação do cotransportador K⁺/Cl⁻ (veja Figura 4.10), que mantém baixa a concentração intracelular de Cl⁻. O resultante influxo de Cl⁻ negativamente carregado através dos receptores GABAérgicos ionotrópicos inibe as células pós-sinápticas. Em casos em que a concentração de Cl⁻

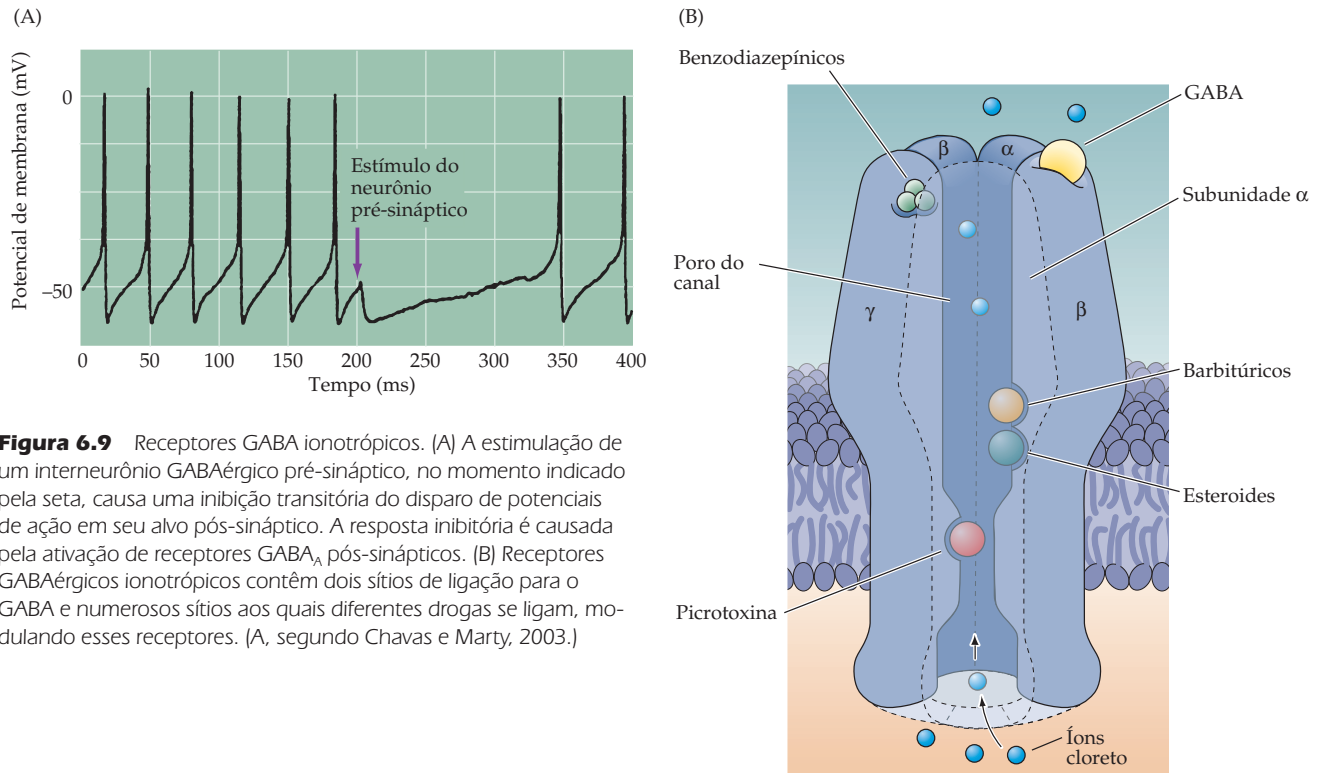


Figura 6.9 Receptores GABA ionotrópicos. (A) A estimulação de um interneurônio GABAérgico pré-sináptico, no momento indicado pela seta, causa uma inibição transitória do disparo de potenciais de ação em seu alvo pós-sináptico. A resposta inibitória é causada pela ativação de receptores GABA_A pós-sinápticos. (B) Receptores GABAérgicos ionotrópicos contêm dois sítios de ligação para o GABA e numerosos sítios aos quais diferentes drogas se ligam, modulando esses receptores. (A, segundo Chavas e Marty, 2003.)

dentro da célula pós-sináptica é alta (p. ex., nos encéfalos em desenvolvimento), os receptores GABA_A podem excitar seus alvos pós-sinápticos (Quadro 6.D).

Assim como outros receptores ionotrópicos, os receptores GABAérgicos são pentâmeros reunidos a partir de uma combinação de cinco tipos de subunidades (α , β , γ , δ e ρ ; veja Figura 6.4C). Como resultado dessa diversidade de subunidades, assim como de uma estequiometria variável das subunidades, as funções dos receptores GABA_A diferem amplamente entre os tipos neuronais. Drogas que atuam como agonistas ou moduladores em receptores GABAérgicos pós-sinápticos, como os benzodiazepínicos e os barbitúricos, são utilizadas clinicamente para tratar a epilepsia e são sedativos e anestésicos eficientes. Sítios de ligação para GABA, barbitúricos, esteroides e picrotoxina estão todos localizados no canal, dentro do domínio do poro (Figura 6.9B). Outro sítio, denominado sítio de ligação de benzodiazepínicos, situa-se fora do poro e modula a atividade do canal. Os benzodiazepínicos, como o diazepam (Valium®) e o clordiazepóxido (Librium®), são drogas tranquilizantes (reduzem a ansiedade) que aumentam a transmissão GABAérgica por ligarem-se às subunidades α e δ dos receptores GABA_A. Os barbitúricos, como o fenobarbital e o pentobarbital, são hipnóticos que se ligam às subunidades α e β de alguns receptores GABA e são utilizados terapêuticamente em anestésias e para o controle da epilepsia. Outra droga que pode alterar a atividade de circuitos inibitórios GABAérgicos é o álcool; pelo menos alguns aspectos do comportamento do indivíduo alcoolizado são causados por alterações mediadas pelo álcool em receptores GABAérgicos ionotrópicos.

Os receptores GABAérgicos metabotrópicos (GABA_B) também encontram-se amplamente distribuídos no encéfalo. Assim como os receptores ionotrópicos GABA_A, os receptores GABA_B são inibitórios. Entretanto, em vez de ativarem canais seletivos para o Cl⁻, a inibição mediada pelos receptores GABA_B deve-se à ativação de canais de K⁺. Um segundo mecanismo para a inibição mediada pelos receptores GABA_B é o bloqueio de canais de Ca²⁺, que tende a hiperpolarizar as células pós-sinápticas. Ao contrário de alguns outros receptores metabotrópicos, os receptores GABA_B apresentam-se na forma de heterodímeros de subunidades GABA_BR1 e R2.

QUADRO 6D Ações excitatórias do GABA no encéfalo em desenvolvimento

No encéfalo maduro, o GABA normalmente funciona como um neurotransmissor inibitório. No encéfalo em desenvolvimento, no entanto, o GABA excita suas células-alvo. Essa notável reversão da ação do GABA origina-se de alterações na homeostase intracelular do cloreto durante o desenvolvimento.

Em neurônios corticais jovens, a concentração intracelular de cloreto é controlada principalmente pelo cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$. Esse transportador bombeia cloreto para dentro dos neurônios, ensejando uma alta $[\text{Cl}^-]$ no interior da célula (Figura A, à esquerda). À medida que o neurônio continua a se desenvolver, ele começa a expressar um cotransportador K^+/Cl^- que bombeia cloreto para fora dos neurônios, dessa maneira diminuindo $[\text{Cl}^-]$ (Figura A, à direita). Essas alterações na homeostase do Cl^- podem fazer com que a $[\text{Cl}^-]$ seja reduzida em diversas vezes nas primeiras uma ou duas semanas de desenvolvimento pós-natal (Figura B).

Uma vez que os receptores GABA ionotrópicos são canais permeáveis a Cl^- , o fluxo iônico através desses receptores varia de acordo com o potencial eletroquímico do Cl^- . Em neurônios jovens, em que a $[\text{Cl}^-]$ é alta, E_{Cl^-} é mais positivo do que o potencial de repouso. Como resultado, o GABA

despolariza esses neurônios. O E_{Cl^-} é frequentemente mais positivo do que o limiar para o disparo de potenciais de ação, de modo que o GABA pode excitar esses neurônios levando-os a disparar potenciais de ação (Figura C, à esquerda). Como descrito no texto, a menor $[\text{Cl}^-]_i$ em neurônios maduros faz com que o E_{Cl^-} seja mais negativo do que o limiar para o potencial de ação (e, frequentemente, mais negativo do que o potencial de repouso), levando a respostas inibitórias ao GABA (Figura C, à direita).

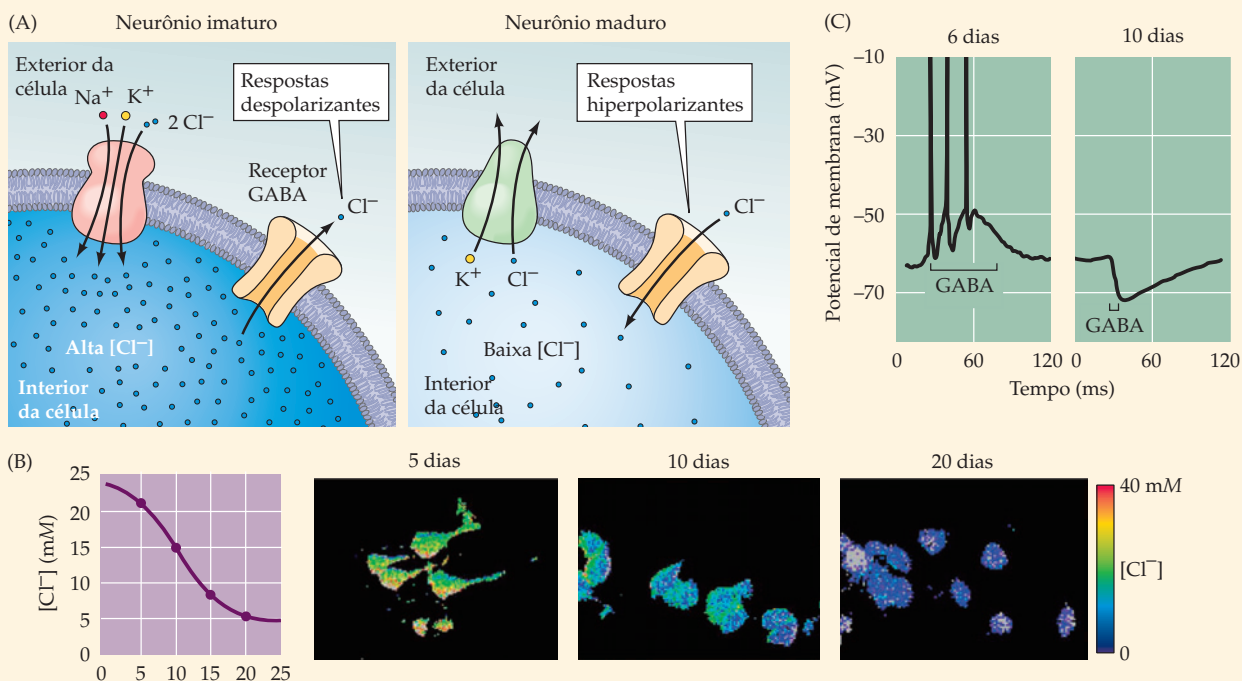
Por que o GABA sofre essa alteração em suas respostas pós-sinápticas? Embora a lógica desse fenômeno não esteja completamente esclarecida, parece que as respostas de despolarização ao GABA produzem atividade elétrica que controla a proliferação, a migração, o crescimento e a maturação neuronal, além de determinar a conectividade sináptica. Uma vez que esses processos do desenvolvimento sejam concluídos, o funcionamento adequado dos circuitos neurais resultantes necessita de transmissão *inibitória* – que também pode ser fornecida pelo GABA. Estudos posteriores serão necessários para apreciarmos todo o significado das ações excitatórias do GABA, assim como para compreendermos os mecanismos subjacentes à expressão do cotransportador K^+/Cl^- que encerra a

breve carreira do GABA como um neurotransmissor excitatório.

Referências

- CHERUBINI E., J. L. GAIARSA and Y. BEN-ARI (1991) GABA: An excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.* 14: 515-519.
- OBATA K., M. OIDE and H. TANAKA (1978) Excitatory and inhibitory actions of GABA and glycine on embryonic chick spinal neurons in culture. *Brain Res.* 144: 179-184.
- PAYNE J. A., C. RIVERA, J. VOIPIO and K. KAILA (2003) Cation-chloride co-transporters in neuronal communication, development and trauma. *Trends Neurosci.* 26: 199-206.
- RIVERA C. and 8 others (1999) The K^+/Cl^- co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 397: 251-255.

(A) A alteração na expressão de transportadores de Cl^- durante o desenvolvimento reduz a $[\text{Cl}^-]_i$, desse modo revertendo o sentido do fluxo de Cl^- através dos receptores GABA. (B) Imageamento da $[\text{Cl}^-]$ no período pós-natal (P), entre os dias 5 e 20 (à esquerda), demonstrando uma redução progressiva na $[\text{Cl}^-]_i$ (à direita). (C) Alterações na $[\text{Cl}^-]_i$ durante o desenvolvimento fazem com que as respostas ao GABA mudem de despolarizantes nos neurônios jovens (6 dias de idade, à esquerda) para hiperpolarizantes em neurônios mais velhos (10 dias de idade, à direita), cultivados a partir de medula espinal de um pinto. (B, cortesia de T. Kuner e G. Augustine; C, segundo Obata *et al.*, 1978.)



QUADRO 6E Aminas biogênicas neurotransmissoras e transtornos psiquiátricos

A regulação de aminas biogênicas neurotransmissoras é alterada em vários transtornos psiquiátricos. De fato, muitas drogas psicotrópicas (definidas como drogas que alteram o comportamento, o humor ou a percepção) afetam seletivamente um ou mais passos na síntese, no empacotamento ou na degradação das aminas biogênicas. A descoberta de como essas drogas atuam tem sido extremamente útil para começarmos a compreender os mecanismos moleculares responsáveis por alguns desses transtornos.

Com base em seus efeitos em humanos, as drogas psicoterápicas podem ser divididas em diversas categorias bem amplas: antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos e estimulantes. A primeira droga antipsicótica utilizada para melhorar transtornos como a esquizofrenia foi a reserpina. A reserpina foi desenvolvida durante a década de 1950 e inicialmente era utilizada como anti-hipertensivo. Essa droga bloqueia a captação de noradrenalina em vesículas sinápticas e, portanto, reduz a concentração do transmissor em terminais aminérgicos, diminuindo a capacidade da divisão simpática do sistema motor visceral em provocar vasoconstrição (veja Capítulo 21). Um efeito colateral importante em pacientes hipertensivos tratados com reserpina – depressão comportamental – abriu a possibilidade de utilização dessa droga como antipsicótico em pacientes que sofrem de agitação e ansiedade patológica. (A capacidade da reserpina de causar depressão em indivíduos mentalmente normais sugeriu também o envolvimento de transmissores aminérgicos nos transtornos de humor; veja Quadro 29E.)

Embora a reserpina não mais seja utilizada como agente antipsicótico, seu sucesso inicial estimulou o desenvolvimento de drogas antipsicóticas como a clorpromazina, o haloperidol e o benperidol, que, ao longo das últimas décadas, mudaram radicalmente o tratamento dos transtornos psicóticos. Antes do descobrimento dessas drogas, os pacientes psicóticos eram

normalmente hospitalizados por longos períodos, às vezes indefinidamente, e, na década de 1940, eram até mesmo submetidos a medidas precipitadas, como a lobotomia frontal (veja Quadro 26B). Drogas antipsicóticas modernas agora permitem à maioria dos pacientes um tratamento em suas casas, após breve estada no hospital. É importante observar que a eficácia clínica dessas drogas correlaciona-se com sua capacidade de bloquear receptores dopaminérgicos no encéfalo, o que sugere que a ativação excessiva de receptores da dopamina seja responsável por alguns tipos de transtornos psicóticos. Grandes esforços continuam a ser aplicados no desenvolvimento de drogas psicóticas mais eficazes, com menos efeitos colaterais, e na descoberta do mecanismo e do sítio de ação desses medicamentos.

A segunda categoria de drogas psicoterápicas é a dos agentes ansiolíticos. Estima-se que transtornos de ansiedade aflijam entre 10 e 35% da população, sendo, portanto, os problemas psiquiátricos mais comuns. As duas principais formas de ansiedade patológica – ataques de pânico e transtorno de ansiedade generalizada – respondem a drogas que afetam a transmissão aminérgica. Os agentes utilizados para o tratamento de transtornos do pânico incluem inibidores da enzima monoamino-oxidase (inibidores da MAO), necessária para o catabolismo dos neurotransmissores aminérgicos, e bloqueadores de receptores da serotonina. As drogas mais eficazes para o tratamento da ansiedade generalizada têm sido os benzodiazepínicos, como o clordiazepóxido (Librium®) e o diazepam (Valium®). Ao contrário de muitas outras drogas psicoterápicas, esses agentes aumentam a eficácia da transmissão em sinapses GABAérgicas do tipo GABA_A, em vez de atuarem em sinapses aminérgicas.

Antidepressivos e estimulantes também afetam a transmissão aminérgica. Muitas drogas são utilizadas para o tratamento de transtornos de-

pressivos na clínica. As três principais classes de antidepressivos – inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina, como a fluoxetina (Prozac®) e a trazodona – todas influenciam vários aspectos da transmissão aminérgica. Inibidores da MAO, como a fenelzina, bloqueiam a degradação de aminas, enquanto antidepressivos tricíclicos, como a desipramina, bloqueiam a recaptação de noradrenalina e de outras aminas. O antidepressivo fluoxetina (Prozac®), que se tornou extraordinariamente popular, bloqueia de forma seletiva a recaptação de serotonina, sem afetar a recaptação de catecolaminas. Estimulantes como a anfetamina são também utilizados para o tratamento de alguns transtornos depressivos. A anfetamina estimula a liberação de noradrenalina a partir de terminais nervosos; o “pique” (*euforia*) transitório, resultante da ingestão de anfetaminas, é provavelmente devido ao oposto emocional da depressão, que, às vezes, se segue à depleção de noradrenalina induzida por reserpina.

Apesar do número relativamente pequeno de neurônios aminérgicos no encéfalo, essa litania de ações farmacológicas enfatiza que esses neurônios são de importância decisiva para a manutenção da saúde mental.

Referências

- FRANKLE W. G., J. LERMA and M. LARUELLE (2003) The synaptic hypothesis of schizophrenia. *Neuron* 39: 205-216.
- FREEDMAN R. (2003) *Schizophrenia*. *N. Engl. J. Med.* 349: 1738-1749.
- LEWIS D. A. and P. LEVITT (2002) Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu. Rev. Neurosci.* 25: 409-432.
- NESTLER E. J., M. BARROT, R. J. DILEONE, A. J. EISCH, S. J. GOLD and L. M. MONTEGGIA (2002) Neurobiology of Depression. *Neuron* 34: 13-25.
- ROSS C. A., R. L. MARGOLIS, S. A. READING, M. PLETNIKOV and J. T. COYLE (2006) Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 52: 139-153.

A distribuição do aminoácido neutro glicina no sistema nervoso central é mais localizada do que aquela do GABA. Cerca de metade das sinapses inibitórias da medula espinhal utiliza a glicina; a maioria das demais sinapses inibitórias utiliza o GABA. A glicina é sintetizada a partir da serina pela isoforma mitocondrial da serina hidroximetiltransferase (veja Figura 6.8B) e é transportada para dentro das vesículas sinápticas pelo mesmo transportador vesicular de aminoácidos inibitórios que carrega o GABA em vesículas. Uma vez liberada da célula pré-sináptica, a glicina é rapidamente removida da fenda sináptica por transportadores de glicina na membrana plasmática. Mutações em genes que codificam algumas dessas enzimas resultam em hiperglicinemia, uma doença devastadora em neonatos, caracterizada por letargia, convulsões e retardo mental.

Os receptores para a glicina são também canais de Cl^- ativados por ligantes, sua estrutura geral espelhando a dos receptores GABA_A . Os receptores para a glicina são pentâmeros que consistem em misturas de quatro produtos de genes que codificam as subunidades α , que ligam a glicina, juntamente à subunidade acessória β . Os receptores para a glicina são fortemente bloqueados pela estricnina, o que pode ser responsável pelas propriedades tóxicas desse alcaloide de plantas (veja Quadro 6A).

As aminas biogênicas

Aminas biogênicas que funcionam como transmissores regulam muitas funções encefálicas e também apresentam atividade no sistema nervoso periférico. Uma vez que estão implicadas em tão amplo espectro de comportamentos (desde funções homeostáticas centrais a fenômenos cognitivos, como a atenção), não é surpresa nenhuma que defeitos na função das aminas biogênicas estejam implicados na maior parte dos transtornos psiquiátricos. A farmacologia da sinapse aminérgica é de enorme importância para a psicoterapia, com drogas que estão entre os agentes mais importantes do arsenal da farmacologia moderna (Quadro 6E) e são capazes de afetar a síntese, a ligação aos receptores ou o catabolismo desses transmissores. Muitas drogas de abuso também atuam sobre vias relacionadas às aminas biogênicas.

Há cinco aminas biogênicas reconhecidas como neurotransmissores: as três catecolaminas – dopamina, noradrenalina (norepinefrina) e adrenalina (epinefrina) –, a histamina e a serotonina (veja Figura 6.1). Todas as catecolaminas (assim designadas em função do fato de apresentarem o grupamento catecol em sua estrutura) são derivadas de um precursor comum, o aminoácido tirosina (Figura 6.10). O primeiro passo na síntese das catecolaminas é catalisado pela tirosina-hidroxilase, em uma reação que requer oxigênio como cossubstrato e tetra-hidrobiopterina como cofator, para sintetizar di-hidroxifenilalanina (DOPA). A histamina e a serotonina são sintetizadas por outras rotas, como descrito a seguir.

• Embora a *dopamina* esteja presente em diversas regiões encefálicas (Figura 6.11A), a área com maior conteúdo de dopamina no encéfalo é o corpo estriado, que recebe importantes aferências oriundas da substância nigra e desempenha um papel especial na coordenação dos movimentos corporais. Na doença de Parkinson, por exemplo, os neurônios dopaminérgicos da substância nigra degeneram, levando a uma disfunção motora característica (veja Quadro 18A). Acredita-se que a dopamina também esteja envolvida na motivação, na recompensa e no reforço, e muitas drogas de abuso atuam afetando sinapses dopaminérgicas no SNC (Quadro 6F). Além desses papéis no SNC, a dopamina também desempenha um papel, ainda não bem compreendido, em alguns gânglios simpáticos.

A dopamina é produzida pela ação da enzima DOPA-descarboxilase sobre o DOPA (veja Figura 6.10). Após sua síntese no citoplasma dos terminais pré-sinápticos, a dopamina é estocada em vesículas sinápticas por um transportador

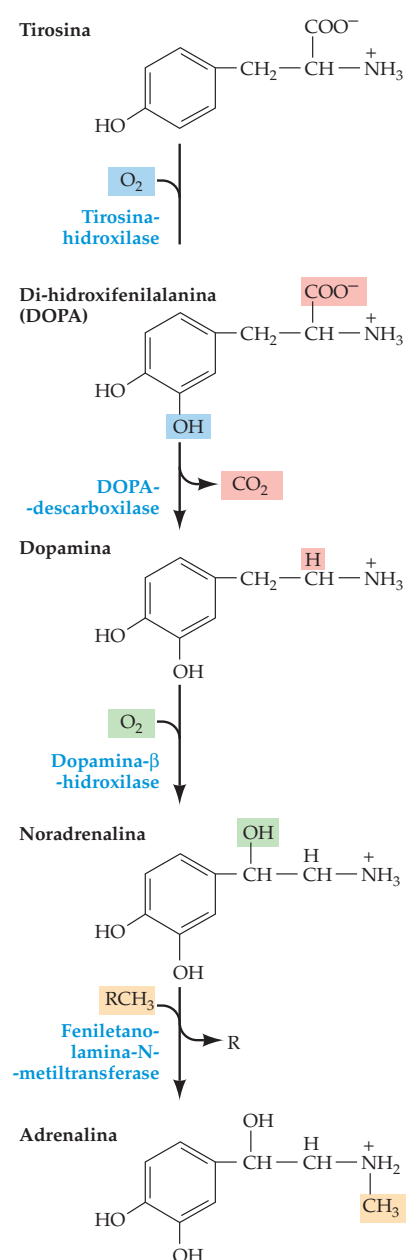


Figura 6.10 Via biossintética das catecolaminas neurotransmissoras. O aminoácido tirosina é o precursor para todas as três catecolaminas. O primeiro passo nessa via de reações, catalisado pela tirosina-hidroxilase, é limitante da velocidade.

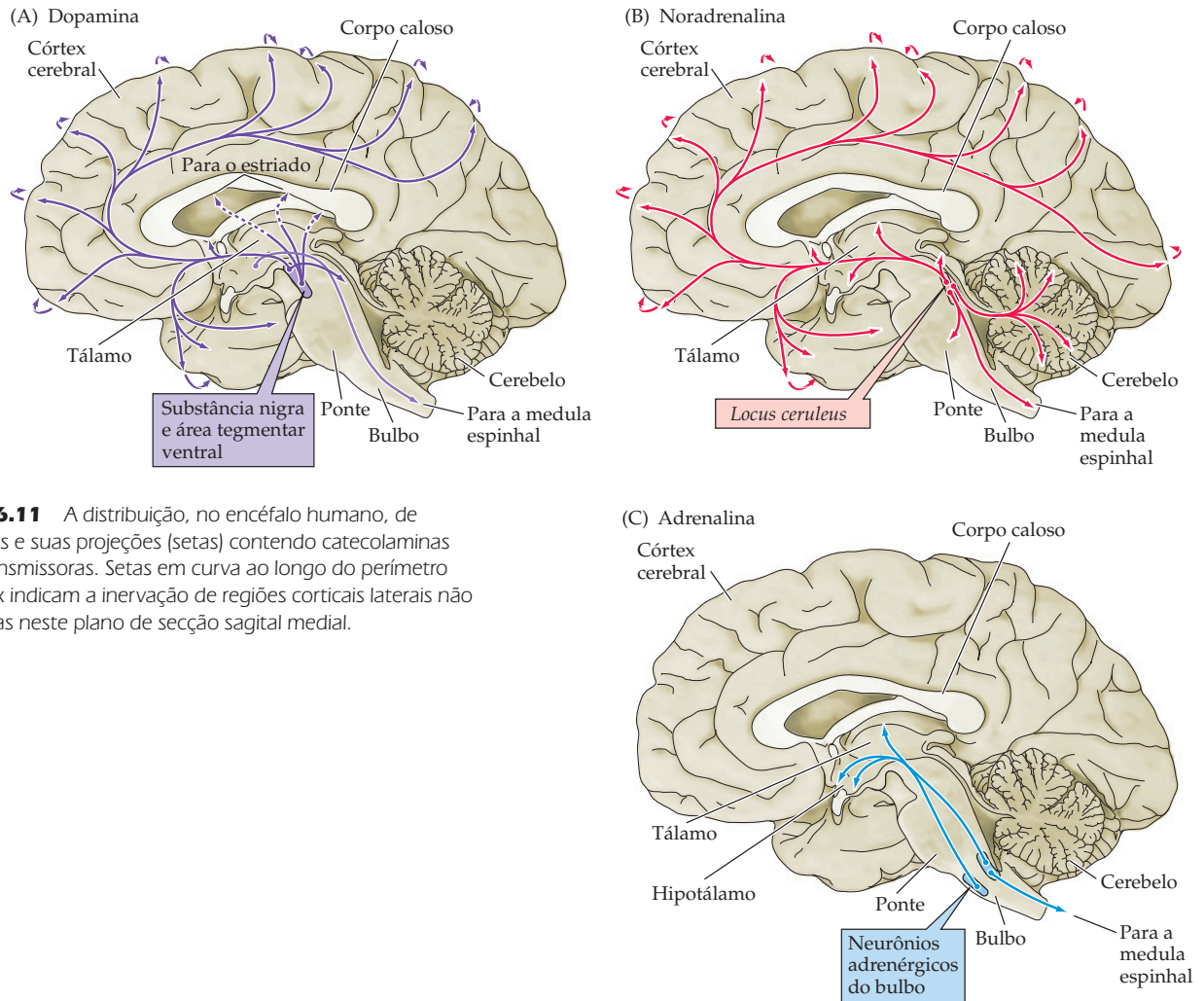


Figura 6.11 A distribuição, no encéfalo humano, de neurônios e suas projeções (setas) contendo catecolaminas neurotransmissoras. Setas em curva ao longo do perímetro do córtex indicam a inervação de regiões corticais laterais não mostradas neste plano de secção sagital medial.

vesicular de monoaminas (TVMA). A ação da dopamina na fenda sináptica é terminada por sua recaptação pelos terminais nervosos ou por células gliais vizinhas por um transportador de dopamina dependente de Na^+ , denominado TDA. A cocaína aparentemente produz seus efeitos psicotrópicos ligando-se ao TDA e inibindo esse transportador, resultando em um aumento líquido na concentração de dopamina na fenda sináptica. A anfetamina, outra droga causadora de dependência, também inibe o TDA, assim como o transportador da noradrenalina (veja a seguir). As duas principais enzimas envolvidas no catabolismo da dopamina são a monoamino-oxidase (MAO) e a catecol-O-metiltransferase (COMT). Tanto neurônios quanto células gliais contêm MAO mitocondrial e COMT citoplasmática. Inibidores dessas enzimas, como a fenelzina e a tranilcipromina, são utilizados clinicamente como antidepressivos (veja Quadro 6E).

Uma vez liberada, a dopamina atua exclusivamente pela ativação de receptores acoplados a proteínas G. A maior parte dos subtipos de receptores para a dopamina (veja Figura 6.5B) atua por ativação ou por inibição da adenilato-ciclase (veja Capítulo 7). A ativação desses receptores geralmente contribui para comportamentos complexos; por exemplo, a administração de agonistas de receptores para a dopamina determina hiperatividade e repetidos comportamentos estereotipados em animais de laboratório. A ativação de um outro tipo de receptor para a dopamina no bulbo inibe o vômito. Assim, antagonistas desses receptores são utilizados como eméticos, para induzir vômito após envenenamento ou *overdose*

QUADRO 6F Dependência química

A dependência química é uma doença crônica, recorrente, com evidentes consequências médicas, sociais e políticas. A dependência química é um distúrbio persistente da função encefálica, na qual a utilização de drogas escapa ao controle, tornando-se compulsiva, apesar das sérias consequências negativas para o indivíduo. A dependência química pode ser definida em termos tanto de dependência *física* quanto de dependência *psicológica*, na qual o indivíduo continua a manter um comportamento de autoadministração da droga apesar das óbvias consequências de adaptação inadequada.

Uma ampla variedade de substâncias é capaz de gerar esse tipo de dependência; hoje em dia, os agentes primários de abuso são os opioides, a cocaína, as anfetaminas, a maconha, o álcool e a nicotina. É importante considerar que o fenômeno de dependência química não se restringe ao comportamento humano, mas é também demonstrável em animais de laboratório: a maioria desses agentes pode ser autoadministrada se primatas, roedores ou outras espécies tiverem a oportunidade de fazê-lo.

Além da compulsão à autoadministração do agente de abuso, um dos aspectos principais da dependência química a muitas dessas drogas é a variedade de características fisiológicas e emocionais negativas, referida de forma não muito bem definida como “síndrome de abstinência”, que ocorre quando a droga é retirada. Os sinais e sintomas da síndrome de abstinência são diferentes para cada droga de abuso, mas em geral caracterizam-se por efeitos opostos àqueles da experiência positiva induzida pela própria droga. Considere, como exemplo, a cocaína, uma droga que se estima tenha sido utilizada regularmente por 5 a 6 milhões de norte-americanos durante a década de 1990, com cerca de 600 mil consumidores regulares dependentes ou em alto risco de dependência. Os efeitos positivos da droga fumada ou inalada como pó (na forma de uma base livre alcaloídica) é um “pique” (*euforia*) quase imediato, que dura geralmente uns poucos minutos, levando normalmente ao desejo de mais

droga em um curto período de 10 a 30 minutos. O “pique” é descrito como uma sensação de bem-estar, autoconfiança e satisfação. Ao contrário, quando a droga não é ingerida, consumidores que a usam com frequência experimentam depressão, insônia, fadiga, fissura e uma sensação generalizada de estar doente.

Outro aspecto da dependência à cocaína ou a outros agentes é a tolerância, definida como uma redução na resposta à droga diante da administração repetida. A tolerância ocorre como uma consequência do uso persistente de muitas drogas, mas é particularmente significativo quando se trata de dependência a drogas, pois aumenta progressivamente a dose necessária para que o indivíduo experimente os efeitos desejados.

Embora deva se dizer que a neurobiologia da dependência química é pouco compreendida, para a cocaína e muitos outros agentes de abuso os efeitos da dependência baseiam-se na ativação de receptores da dopamina em regiões encefálicas decisivas, envolvidas na motivação e no reforço emocional (veja Capítulo 29). A mais importante dessas áreas compreende o sistema dopaminérgico do mesencéfalo, em especial suas projeções da área tegmentar ventral para o núcleo *accumbens*. Agentes como a cocaína parecem agir por meio do aumento dos níveis de dopamina nessas áreas, tornando esse transmissor mais ao alcance dos receptores por interferirem no transportador de dopamina, alterando a recaptação da dopamina sinapticamente liberada. Acredita-se que o reforço e a motivação de comportamentos de autoadministração de drogas estejam relacionados com as projeções ao núcleo *accumbens*.

A droga opioide de abuso mais comum é a heroína. A heroína é um derivado do ópio da papoula e não está legalmente disponível para fins clínicos nos Estados Unidos. Estima-se que o número de dependentes de heroína nos EUA esteja entre 750 mil e 1 milhão de indivíduos. As sensações positivas produzidas pela heroína, descritas geralmente como o *rush*, são frequentemente comparadas com a

sensação do orgasmo sexual e começam em menos de um minuto após a injeção intravenosa. Há, a seguir, uma sensação de bem-estar que dura cerca de uma hora. Os sintomas de abstinência podem ser intensos e incluem inquietação, irritabilidade, náusea, dor muscular, depressão, insônia e sensação de ansiedade e mal-estar. Os aspectos de reforço da droga envolvem o mesmo circuito dopaminérgico da área tegmentar ventral e do núcleo *accumbens*, onde a cocaína age, embora áreas adicionais estejam certamente implicadas, especialmente os sítios de receptores opioides descritos no Capítulo 10.

O tratamento de qualquer forma de dependência é difícil e deve ser estabelecido de acordo com as circunstâncias individuais do paciente. Além de tratar problemas agudos de abstinência e “destoxificação”, padrões de comportamento devem ser alterados, o que pode levar meses ou anos. A dependência química é, então, um estado de doença crônica que requer contínuo monitoramento durante toda a vida dos indivíduos suscetíveis.

Referências

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed. (DSM IV). Washington, D.C.
- HYMAN S. E. and R. C. MALENKA (2001) Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Rev. Neurosci.* 2: 695-703.
- KALIVAS P. W., N. VOLKOW and J. SEAMANS (2005) Unmanageable motivation in addiction: A pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron* 45: 647-650.
- LAAKSO A., A. R. MOHN, R. R. GAINET-DINOV and M. G. CARON (2002) Experimental genetic approaches to addiction. *Neuron* 36: 213-228.
- MADRAS B. K., C. M. COLVIS, J. D. POLLOCK, J. L. RUTIER, D. SHURTLEFF and M. VON ZASTROW (2006) *Cell Biology of addiction*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- O'BRIEN, C. P. (2006) Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: McGraw-Hill, Chapter 23, p. 607-627.

de drogas. Antagonistas de receptores para a dopamina podem também induzir catalepsia, um estado em que o indivíduo experimenta dificuldade para iniciar movimentos motores voluntários, sugerindo uma base para esse aspecto em algumas psicoses.

- A *noradrenalina* (também denominada norepinefrina) é utilizada como neurotransmissor no *locus ceruleus*, um núcleo do tronco encefálico que se projeta difusamente para vários alvos no prosencéfalo (Figura 6.11B), onde influencia o sono e a vigília, a atenção e o comportamento alimentar. Talvez os mais notáveis neurônios noradrenérgicos sejam as células ganglionares simpáticas, que empregam noradrenalina como o principal neurotransmissor periférico dessa divisão do sistema motor visceral (veja Capítulo 21).

A síntese de noradrenalina necessita da enzima dopamina- β -hidroxilase, que catalisa a produção de noradrenalina a partir de dopamina (veja Figura 6.10). A noradrenalina é transportada para dentro de vesículas, utilizando o mesmo TVMA envolvido no transporte vesicular de dopamina. A noradrenalina é removida da fenda sináptica pelo transportador de noradrenalina (TNA), o qual é também capaz de captar dopamina. Como mencionado anteriormente, o TNA é o alvo molecular para a anfetamina, que atua como estimulante, produzindo um aumento líquido na concentração de noradrenalina e de dopamina liberadas. Uma mutação no gene para o TNA é a causa da intolerância ortostática, um distúrbio que produz vertigem quando o indivíduo fica de pé. Assim como a dopamina, a noradrenalina é degradada pela MAO e pela COMT.

Assim como a adrenalina, a noradrenalina atua em receptores adrenérgicos α e β (veja Figura 6.5B). Ambos são acoplados a proteínas G; de fato, o receptor β -adrenérgico foi o primeiro receptor metabotrópico para neurotransmissor a ser identificado. Duas subclasses de receptores α -adrenérgicos são hoje conhecidas. A ativação de receptores α_1 , geralmente resulta em uma lenta despolarização, ligada à inibição de canais de K^+ , enquanto a ativação de receptores α_2 produz uma lenta hiperpolarização, devida à ativação de um tipo diferente de canais de K^+ . Há três subtipos de receptores β -adrenérgicos, dois dos quais são expressos em muitos tipos de neurônios. Agonistas e antagonistas de receptores adrenérgicos, como o β -bloqueador propranolol (Inderol®), são utilizados clinicamente para várias condições, desde arritmias cardíacas a enxaquecas. No entanto, a maior parte das ações desses fármacos ocorrem via receptores do músculo liso, em especial nos sistemas cardiovascular e respiratório (veja Capítulo 21).

- A *adrenalina* (também denominada epinefrina) está presente no encéfalo em níveis mais baixos do que as demais catecolaminas e também está presente em um menor número de neurônios do encéfalo do que outras catecolaminas. Neurônios que contêm adrenalina no sistema nervoso central são encontrados principalmente no sistema tegmentar lateral e no bulbo e projetam-se para o hipotálamo e para o tálamo (Figura 6.11C). A função desses neurônios secretores de adrenalina não é bem conhecida.

A enzima que sintetiza a adrenalina, a feniletanolamina-N-metiltransferase (veja Figura 6.10), está presente apenas em neurônios secretores de adrenalina. Por outro lado, o metabolismo da adrenalina é muito semelhante àquele da noradrenalina. A adrenalina é transportada para dentro de vesículas pelo TVMA. Na membrana plasmática, transportadores específicos para a adrenalina têm sido identificados, embora o TNA seja capaz de transportar adrenalina. Como já foi observado, a adrenalina atua em receptores α e β -adrenérgicos.

- A *histamina* é encontrada em neurônios do hipotálamo, que se projetam de forma esparsa, porém bastante difusa, a todas as regiões do encéfalo e da medula espinhal (Figura 6.12A). As projeções histaminérgicas centrais medeiam o alerta e a atenção, de forma similar às projeções centrais de ACo e noradrenalina. A histamina também controla a reatividade do sistema vestibular. A histamina é liberada de mastócitos na corrente sanguínea em resposta a reações alérgicas ou dano tecidual. A proximidade entre mastócitos e vasos sanguíneos, juntamente às

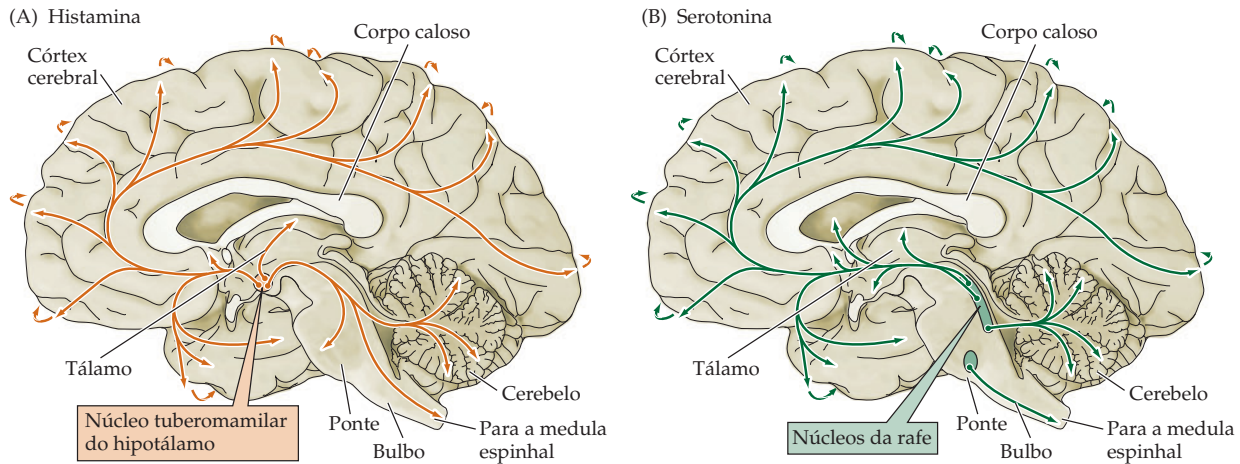


Figura 6.12 A distribuição, no encefalo humano, de neurônios e suas projeções (setas) contendo histamina (A) ou serotonina (B). Setas em curva ao longo do perímetro do córtex indicam a inervação de regiões corticais laterais não mostradas nesse plano de secção sagital medial.

potentes ações da histamina nos vasos sanguíneos, levanta a possibilidade de que a histamina possa influenciar o fluxo sanguíneo encefálico.

A histamina é produzida a partir do aminoácido histidina por uma histidina-descarboxilase (Figura 6.13A) e é transportada para dentro de vesículas pelo mesmo TVMA que transporta as catecolaminas. Ainda não foi identificado qualquer transportador de histamina em membrana plasmática. A histamina é degradada pelas ações combinadas da histamina-metiltransferase e da MAO.

Há três tipos conhecidos de receptores de histamina, todos eles acoplados a proteínas G (veja Figura 6.5B). Em virtude da importância dos receptores da histamina na mediação de respostas alérgicas, muitos antagonistas desses receptores foram desenvolvidos como agentes anti-histamínicos. Anti-histamínicos capazes de cruzar a barreira hematoencefálica, como a difenidramina (Benadryl®), atuam como sedativos, pois interferem no papel da histamina no alerta, no SNC. Antagonistas de receptores H_1 são também utilizados na prevenção do enjoo (p. ex., em viagens), talvez em função do papel da histamina no controle da função vestibular. Receptores H_2 controlam a secreção de suco gástrico no sistema digestório, de forma que antagonistas H_2 podem ser utilizados no tratamento de vários distúrbios da parte superior do trato gastrointestinal (p. ex., úlceras pépticas).

- A *serotonina*, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), foi inicialmente considerada como tendo ação no sentido de aumentar o tônus vascular em virtude de sua presença no soro (por isso, o nome serotonina). A serotonina é encontrada principalmente em grupos de neurônios da região da rafe da ponte e da parte superior do tronco encefálico, as quais apresentam projeções difusas ao prosencefalo (veja Figura 6.12B) e regulam o sono e a vigília (veja Capítulo 28). A serotonina ocupa um lugar de destaque na neurofarmacologia, pois um grande número de drogas antipsicóticas, valiosas para o tratamento da depressão e da ansiedade, atua em vias serotoninérgicas (veja Quadro 6E).

A serotonina é sintetizada a partir do aminoácido triptofano, o qual é um componente essencial da dieta. O triptofano é captado pelos neurônios por um transportador na membrana plasmática e hidroxilado em uma reação catalisada pela enzima triptofano-5-hidroxilase (veja Figura 6.13B), o passo limitante para a síntese de 5-HT. O carregamento de 5-HT nas vesículas sinápticas é realizado pelo mesmo TVMA que também é responsável pelo carregamento de outras monoaminas. Os efeitos sinápticos da serotonina são encerrados por seu transporte de volta aos terminais nervosos, por um transportador específico de serotonina (TSER). Muitos fármacos antidepressivos são inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibindo o transporte de 5-HT pelo TSER. Talvez o mais conhe-

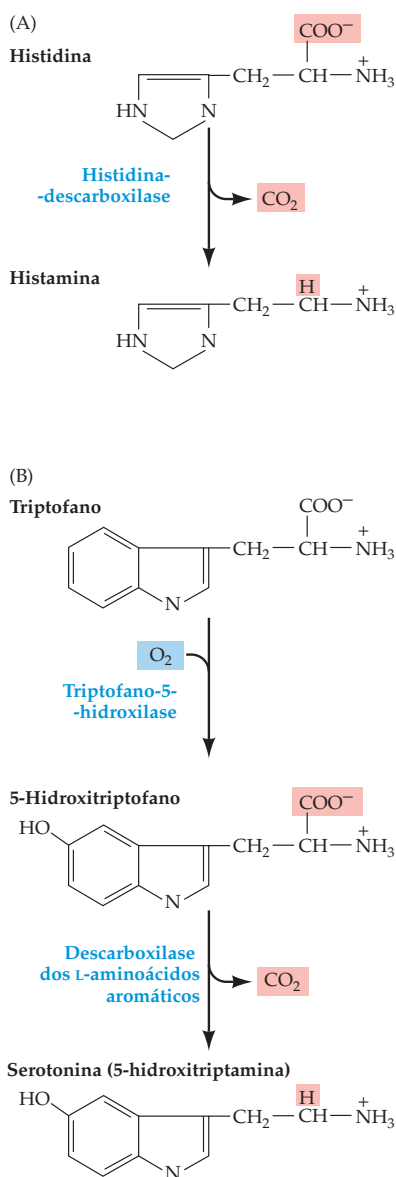


Figura 6.13 Síntese de histamina e de serotonina. (A) A histamina é sintetizada a partir do aminoácido histidina. (B) A serotonina é derivada do aminoácido triptofano por meio de um processo de dois passos que necessita das enzimas triptofano-5-hidroxilase e uma descarboxilase.

cido exemplo de ISRS seja o Prozac®. A via catabólica principal para a serotonina é mediada pela MAO.

Muitos receptores para 5-HT foram identificados. A maioria deles é constituída por receptores metabotrópicos (veja Figura 6.5B). Eles têm sido relacionados a comportamentos que incluem emoções, ritmos circadianos, comportamentos motores e estado de alerta mental. O prejuízo na função desses receptores tem sido relacionado a diversos transtornos psiquiátricos, como depressão, transtornos de ansiedade e esquizofrenia (veja Capítulo 29), e fármacos que atuam em receptores serotoninérgicos são eficientes no tratamento de diversas dessas doenças. A ativação de receptores 5-HT também medeia a saciedade e a redução no consumo de alimento, razão pela qual drogas serotoninérgicas são, algumas vezes, úteis no tratamento de distúrbios alimentares.

Apenas um grupo de receptores para a serotonina, denominados receptores 5-HT₃, é constituído por canais iônicos ativados por ligantes (veja Figura 6.4C). Esses receptores são canais de cátions não seletivos e medeiam, portanto, respostas pós-sinápticas excitatórias. Sua estrutura geral, com canais funcionais formados pela reunião de múltiplas subunidades, é semelhante à de outros receptores ionotrópicos descritos neste capítulo. Dois tipos de subunidades 5-HT₃ são conhecidas e formam canais funcionais pela reunião em estruturas heteromultiméricas. Os receptores 5-HT são alvos para uma série de drogas terapêuticas, incluindo ondansetron (Zofran®) e granisetron (Kytrel®), fármacos utilizados para prevenir náusea pós-operatória e êmese induzida por quimioterapia.

ATP e outras purinas

É interessante observar que todas as vesículas sinápticas contêm ATP, o qual é liberado em conjunto com um ou mais neurotransmissores “clássicos”. Essa observação levanta a possibilidade de que o ATP atue como cotransmissor. É sabido, desde a década de 1920, que a aplicação extracelular de ATP (ou de seus produtos de degradação, o AMP e a adenosina) pode provocar respostas elétricas em neurônios. Hoje, há consideráveis evidências experimentais que apoiam a ideia de que algumas purinas (assim denominadas porque esses compostos contêm um anel purinérgico; veja Figura 6.1) também sejam neurotransmissores. O ATP atua como um neurotransmissor excitatório em neurônios motores da medula espinal, bem como em gânglios sensoriais e neurovegetativos. Ações pós-sinápticas do ATP também foram demonstradas no sistema nervoso central, especificamente em neurônios do corno dorsal e em um subconjunto de neurônios hipocámpais. A adenosina, entretanto, não pode ser considerada um neurotransmissor clássico, pois não é armazenada em vesículas sinápticas, nem liberada de forma dependente de Ca^{2+} . Ao contrário, ela é gerada a partir do ATP pela ação de enzimas extracelulares. Diversas enzimas, como a apirase e a ecto-5'-nucleotidase, assim como transportadores de nucleosídeos estão envolvidos na rápida remoção e no catabolismo das purinas a partir dos sítios extracelulares. Apesar da relativa novidade dessas evidências, elas sugerem que a transmissão excitatória por meio de sinapses purinérgicas ocorre de forma amplamente difundida no encéfalo dos mamíferos.

De acordo com essas evidências, receptores para o ATP e para a adenosina encontram-se amplamente distribuídos no sistema nervoso, assim como em muitos outros tecidos. Três classes de receptores purinérgicos são hoje conhecidas. Uma delas consiste em canais iônicos dependentes de ligantes (veja Figura 6.4C); as demais são constituídas por receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G (veja Figura 6.5B). Como muitos receptores ionotrópicos para transmissores, esses canais dependentes de ligantes são canais não seletivos para cátions e medeiam respostas pós-sinápticas excitatórias. Os genes que codificam esses canais, entre-

tanto, são únicos pelo fato de que parecem codificar canais com apenas dois domínios transmembrana. Receptores purinérgicos ionotrópicos encontram-se amplamente distribuídos em neurônios centrais e periféricos. Nos nervos sensoriais, eles apresentam um papel na sensação mecânica e na dor; sua ação na maioria das demais células, no entanto, não é conhecida.

Os dois tipos de receptores metabotrópicos ativados por purinas diferem em sua sensibilidade a agonistas: um deles é estimulado, de preferência, por adenosina, enquanto o outro é ativado, de preferência, por ATP. Ambos os tipos são encontrados em todo o encéfalo, assim como em tecidos periféricos, como coração, tecido adiposo e rins. As xantinas, como a cafeína e a teofilina, bloqueiam receptores para a adenosina, e acredita-se que essa atividade seja responsável pelo efeito estimulante desses agentes.

Neurotransmissores peptidérgicos

Muitos peptídeos conhecidos como hormônios também atuam como neurotransmissores. Alguns neurotransmissores peptídicos têm sido implicados na modulação das emoções (veja Capítulo 29). Outros, como a substância P e os peptídeos opioides, estão envolvidos na percepção da dor (veja Capítulo 10). Outros peptídeos ainda, como o hormônio estimulador de melanócitos, a adrenocorticotropina e a β -endorfina, regulam respostas complexas ao estresse.

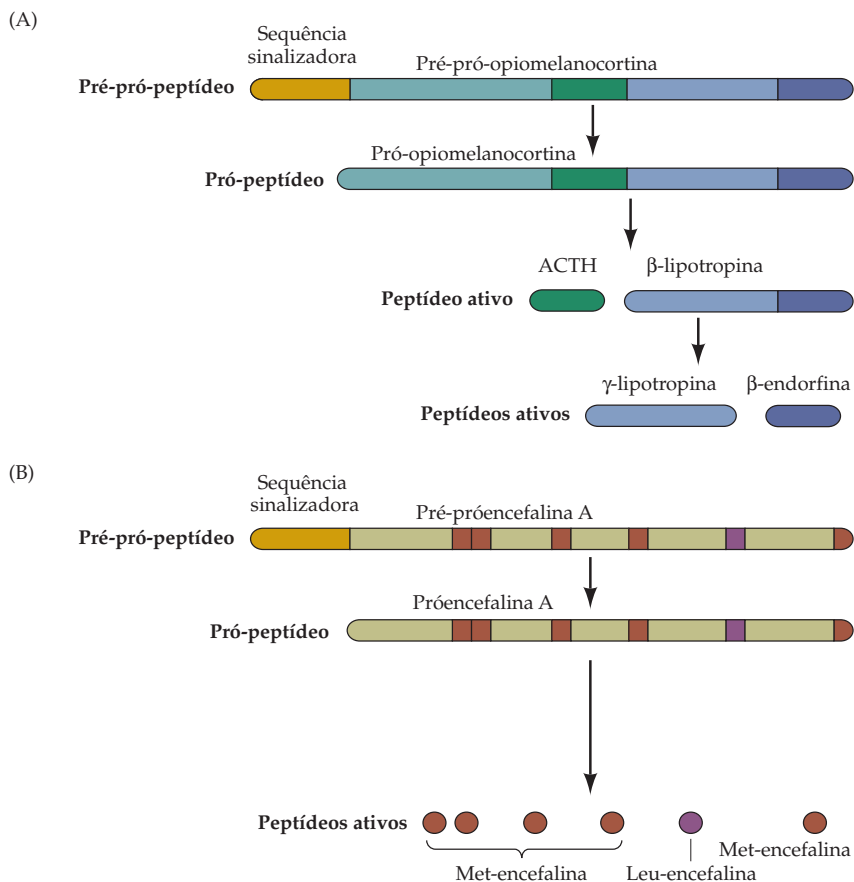
Os mecanismos responsáveis pela síntese e pelo armazenamento de neurotransmissores peptidérgicos são fundamentalmente diferentes daqueles utilizados para neurotransmissores constituídos por moléculas pequenas e são semelhantes à síntese de proteínas destinadas à secreção em células não neuronais (p. ex., enzimas pancreáticas). Os neurônios secretores de peptídeos em geral sintetizam polipeptídeos em seus corpos celulares que são muito maiores do que o peptídeo final, “maduro”. O processamento desses polipeptídeos (que são chamados **pré-pró-peptídeos** ou pré-pró-proteínas) nos corpos celulares ocorre por meio de uma sequência de reações em diversas organelas intracelulares. Pré-pró-peptídeos são sintetizados no retículo endoplasmático rugoso, onde a sequência de aminoácidos sinalizadora – ou seja, a sequência que indica que o peptídeo será excretado – é removida. O polipeptídeo restante, denominado **pró-peptídeo** (ou próproteína) atravessa então o aparelho de Golgi e é empacotado em vesículas na rede *trans*-Golgi. Os estágios finais do processamento de neurotransmissores peptídicos ocorrem após o empacotamento em vesículas e envolvem clivagem proteolítica, modificação das extremidades do peptídeo, glicosilação, fosforilação e formação de pontes dissulfeto.

Os pró-peptídeos precursores são normalmente maiores do que seus produtos peptídicos ativos e podem originar mais de um tipo de neuropeptídeo (Figura 6.14). Isso significa que múltiplos peptídeos neuroativos podem ser liberados a partir de uma única vesícula. Além disso, neuropeptídeos frequentemente são co-liberados com neurotransmissores constituídos por moléculas pequenas. Assim, sinapses peptidérgicas com frequência determinam respostas pós-sinápticas complexas. Os peptídeos são catabolizados em fragmentos inativos de aminoácidos por enzimas denominadas peptidases, em geral localizadas na superfície extracelular da membrana plasmática.

A atividade biológica dos neurotransmissores peptidérgicos depende de sua sequência de aminoácidos (Figura 6.15). Com base nessa sequência de aminoácidos, os peptídeos que funcionam como neurotransmissores têm sido agrupados, de forma relativamente livre, em cinco categorias: peptídeos encefálicos/intestinais, peptídeos opioides, peptídeos hipofisários, hormônios liberadores hipotalâmicos e uma categoria geral que contém outros peptídeos que não são facilmente classificáveis.

A substância P é um exemplo da primeira dessas categorias (Figura 6.15A). O estudo dos neuropeptídeos começou, na verdade, há mais de 60 anos com a descoberta acidental da substância P, um poderoso agente hipotensivo. (O nome peculiar decorre do fato de que essa molécula era um componente não identifica-

Figura 6.14 Processamento proteolítico dos pré-pró-peptídeos pré-pró-opiomelanocortina (A) e pré-pró-encefalina A (B). Para cada pré-pró-peptídeo, a sequência sinalizadora está indicada à esquerda; as localizações dos produtos peptídicos ativos estão indicadas em cores diferentes. O amadurecimento dos pré-pró-peptídeos envolve a clivagem da sequência sinalizadora e outros processamentos proteolíticos. Tal processamento pode resultar em diferentes peptídeos neuroativos, tais como ACTH, γ -lipotropina e β -endorfina (A), ou múltiplas cópias do mesmo peptídeo, como a met-encefalina (B).



do de extratos de encéfalo e de intestino preparados na forma de um “*pro*”). Esse peptídeo de 11 aminoácidos está presente em altas concentrações no hipocampo e no neocórtex humanos, além do trato gastrointestinal; por isso, sua classificação como um peptídeo intestinal e encefálico. A substância P também é liberada das fibras C, as fibras aferentes de pequeno diâmetro nos nervos periféricos que portam informação sobre dor e temperatura (além de sinais neurovegetativos pós-ganglionares). A substância P também é um neurotransmissor sensorial na medula espinhal, onde sua liberação pode ser inibida por peptídeos opioides liberados de interneurônios da medula espinhal, resultando na supressão da dor (veja Capítulo 10). A diversidade de neuropeptídeos é ressaltada pela descoberta de que o gene que codifica a substância P também codifica diversos outros peptídeos neuroativos, incluindo a neurocinina A, o neuropeptídeo K e o neuropeptídeo Y.

Uma categoria especialmente importante de neurotransmissores peptidérgicos é a família dos opioides (Figura 6.15B). Esses peptídeos são assim designados porque se ligam aos mesmos receptores pós-sinápticos ativados pelo ópio. A papoula, de onde o ópio é extraído, tem sido cultivada por pelo menos cinco mil anos, e seus derivados têm sido utilizados com finalidades analgésicas no mínimo desde o Renascimento. Os ingredientes ativos do ópio incluem vários alcaloides vegetais, predominantemente a morfina. A morfina, cujo nome deriva do deus grego dos sonhos, Morfeu, é até hoje um dos analgésicos mais eficazes em uso, apesar de seu potencial de induzir dependência (veja Quadro 6A). Opioides sintéticos, como a meperidina e a metadona, são também utilizados como analgésicos, e o fentanil, um fármaco com 80 vezes a potência analgésica da morfina, é amplamente utilizado em anestesiologia clínica.

Os peptídeos opioides foram descobertos na década de 1970 durante um estudo que procurava por *endorfinas*, compostos *endógenos* que imitassem as ações da morfina. Esperava-se que esses compostos fossem analgésicos e que a

(A) Peptídeos encontrados no encéfalo e no intestino



(B) Peptídeos opioides



Propriedades dos aminoácidos

- Hidrofóbicos
- Polares, sem carga
- Ácidos
- Básicos

(C) Peptídeos hipofisários



(D) Peptídeos liberadores hipotalâmicos



(E) Peptídeos diversos



sua compreensão esclarecesse aspectos da dependência química de drogas. Os ligantes endógenos dos receptores opioides foram posteriormente identificados como uma família de mais de 20 peptídeos opioides, distribuídos em três classes: as endorfinas, as encefalinas e as dinorfinas (Tabela 6.2). Cada uma dessas classes é sintetizada a partir de um pré-pró-peptídeo inativo (pré-pró-opiome-lanocortina, pré-pró-enkefalina A e pré-pró-dinorfina), e esses pré-pró-peptídeos são produzidos a partir de genes distintos (Figura 6.14). O processamento de precursores opioides é realizado por enzimas de processamento com localização em tecidos específicos, empacotadas em vesículas juntamente ao peptídeo precursor no aparelho de Golgi.

Os peptídeos opioides encontram-se amplamente distribuídos por todo o encéfalo e estão com frequência colocalizados com neurotransmissores pequenos, como o GABA e a 5-HT. Em geral, esses peptídeos tendem a ser depressores. Quando injetados intracerebralmente em animais de experimentação, atuam como analgésicos; com base nessa e em outras evidências, acredita-se que seja provável que os opioides estejam envolvidos nos mecanismos da analgesia induzida por acupuntura. Os opioides também estão envolvidos em comportamentos complexos, como a atração sexual e os comportamentos de agressão/submissão. Esses peptídeos também foram relacionados com transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia e o autismo, embora as evidências nesse sentido ainda sejam discutíveis. Infelizmente, a administração repetida de opioides leva à tolerância e à dependência.

Praticamente todos os neuropeptídeos iniciam seus efeitos pela ativação de receptores acoplados a proteínas G. O estudo desses receptores metabotrópicos para peptídeos no encéfalo tem sido difícil, pois há poucos agonistas e antagonistas conhecidos. Os peptídeos ativam seus receptores em baixas concentrações

Figura 6.15 Os neuropeptídeos apresentam comprimento variável, mas normalmente contêm entre 3 e 36 aminoácidos. A sequência de aminoácidos determina a atividade biológica de cada peptídeo.

TABELA 6.2 Peptídeos opioides endógenos

Nome	Sequência de aminoácidos ^a
Endorfinas	
α-Endorfina	<i>Tyr-Gly-Gly-Phe</i> -Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr
α-Neoendorfina	<i>Tyr-Gly-Gly-Phe</i> -Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
β-Endorfina	<i>Tyr-Gly-Gly-Phe</i> -Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Gly-Gln
γ-Endorfina	<i>Tyr-Gly-Gly-Phe</i> -Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu
Enkefalinas	
Leu-enkefalina	<i>Tyr-Gly-Gly-Phe</i> -Leu
Met-enkefalina	<i>Tyr-Gly-Gly-Phe</i> -Met
Dinorfinas	
Dinorfina A	<i>Tyr-Gly-Gly-Phe</i> -Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B	<i>Tyr-Gly-Gly-Phe</i> -Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr

^a Observe a homologia inicial, indicada em itálico.

(nM a μM), quando comparadas às concentrações necessárias para ativar receptores de neurotransmissores pequenos. Essas propriedades permitem que os alvos pós-sinápticos dos peptídeos estejam de certa forma distantes dos terminais pré-sinápticos e modulem as propriedades elétricas de neurônios que estejam simplesmente na vizinhança do sítio de liberação do peptídeo. A ativação de receptores para neuropeptídeos é de especial importância na regulação de sinais de saída pós-ganglionares em gânglios simpáticos e na regulação da atividade do intestino (veja Capítulo 21). Receptores peptidérgicos, em especial o receptor para o neuropeptídeo Y, estão também implicados na iniciação e na manutenção do comportamento alimentar, levando à saciedade ou à obesidade.

Outros comportamentos nos quais está envolvida a ativação de receptores peptidérgicos incluem a ansiedade e os ataques de pânico, e antagonistas de receptores da colecistocinina são clinicamente úteis para o tratamento desses transtornos. Outros fármacos úteis foram desenvolvidos para ação em receptores opioides. Três subtipos bem definidos de receptores opioides (μ, δ e κ) possuem um papel nos mecanismos de recompensa, assim como no estabelecimento de dependência. Em especial, os receptores μ-opioides foram identificados como o principal sítio para a sensação de recompensa mediada por drogas opioides.

Neurotransmissores não convencionais

Além dos transmissores convencionais já descritos, algumas moléculas incomuns também são utilizadas para a sinalização entre neurônios e seus alvos. Esses sinais químicos podem ser considerados como neurotransmissores por seus papéis na sinalização interneuronal e porque sua liberação é regulada por Ca²⁺. No entanto, eles são não convencionais em comparação a outros neurotransmissores, pois não são armazenados em vesículas sinápticas e não são liberados a partir dos terminais pré-sinápticos por meio de mecanismos de excitose. De fato, esses neurotransmissores não convencionais não precisam ser liberados a partir dos terminais pré-sinápticos e estão frequentemente associados à sinalização “retrógrada”, isto é, de células pós-sinápticas para terminais pré-sinápticos.

- Os *endocanabinoides* constituem uma família de sinais endógenos relacionados que interagem com receptores canabinoides. Esses receptores são os alvos moleculares do Δ⁹-tetra-hidrocanabinol, o componente psicoativo da planta da qual se obtém a maconha, a *Cannabis* (Quadro 6G). Enquanto alguns membros desse grupo emergente de sinais químicos ainda não foram identificados, a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) foram identificados como endocanabinoides. Es-

QUADRO 6G A maconha e o encéfalo

O uso medicinal da planta que produz a maconha, a *Cannabis sativa* (Figura A), iniciou há milhares de anos. Civilizações antigas – incluindo os gregos e os romanos, na Europa, assim como as culturas indiana e chinesa, na Ásia – pensavam que essa planta era capaz de produzir relaxamento, euforia e diversas outras ações psicofarmacológicas. Mais recentemente, o uso medicinal da maconha tornou-se bem menos intenso (embora continue sendo útil para o alívio de sintomas em pacientes com câncer terminal); a utilização recreacional da maconha (Figura B) tornou-se tão popular que algumas sociedades têm descriminalizado seu uso.

A compreensão dos mecanismos encefálicos subjacentes às ações da maconha avançou com a descoberta de que um canabinoide, o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC; Figura C), é o seu componente ativo. Essa descoberta levou ao desenvolvimento de derivados sintéticos, como o WIN55.212-2 e o rimonabante (veja Figura 6.16), que serviram como ferramentas valiosas para testar as ações do THC no encéfalo. É de grande interesse o fato de que existem no encéfalo receptores para esses canabinoides e de que esses recep-

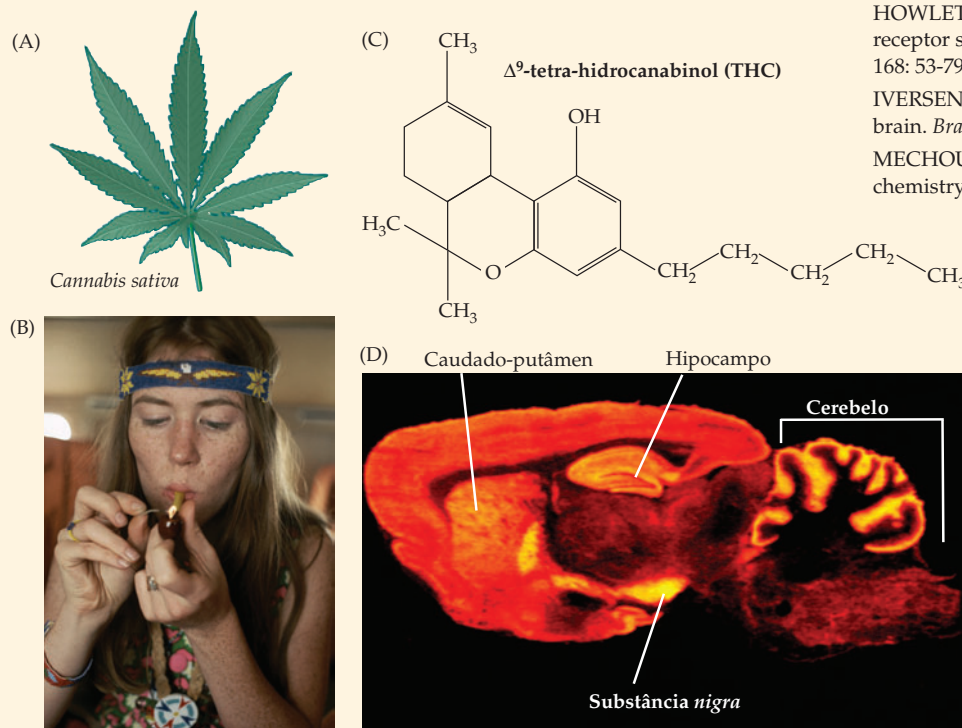
tores tenham uma distribuição com marcantes variações regionais, mostrando grande densidade em algumas áreas do encéfalo – como a substância nigra e o putâmen caudado – implicadas na ação de substâncias capazes de produzir dependência química (Figura D). A presença desses receptores para canabinoides no encéfalo levou, por sua vez, à busca por compostos canabinoides endógenos, culminando com a descoberta dos endocanabinoides, como o 2-AG e a anandamida (veja Figura 6.16). Essa via de descobertas apresenta uma forte relação com a descoberta dos peptídeos opióides endógenos, que resultou da busca por compostos endógenos no encéfalo com ação semelhante à da morfina (veja o texto e Tabela 6.2).

Uma vez que o THC interage com receptores endocanabinoides no encéfalo, especialmente o receptor CB1, é provável que tal interação seja responsável pelas consequências comportamentais do uso da maconha. De fato, muitos dos efeitos bem documentados da maconha são compatíveis com a distribuição e as ações dos receptores CB1 no encéfalo. Por exemplo, os efeitos da maconha sobre a percepção podem ser

devidos aos receptores CB1 no neocórtex; efeitos sobre o controle psicomotor podem ser devidos a receptores endocanabinoides nos núcleos da base e no cerebelo; efeitos sobre memória de curto prazo podem decorrer de receptores canabinoides no hipocampo, e os bem conhecidos efeitos da maconha na estimulação do apetite podem dever-se a ações hipotalâmicas. Enquanto elos formais entre essas consequências comportamentais e os mecanismos encefálicos subjacentes ainda estão sendo moldados, os estudos da ação dessa droga lançaram considerável luz sobre seus mecanismos sinápticos básicos, o que promete levar à elucidação do modo de ação de uma das drogas mais populares do mundo.

Referências

- ADAMS A. R. (1941) Marijuana. *Harvey Lect.* 37: 168-168.
- FREUND R. F., I. KATONA and D. PIOMELLI (2003) Role of endogenous cannabinoids in synaptic signalling. *Physiol. Rev.* 83: 1017-1066.
- GERDEMAN G. L., J. G. PARTRIDGE, C. R. LUPICA and D. M. LOVINGER (2003) It could be habit forming: Drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 26: 184-192.
- HOWLETT A. C. (2005) Cannabinoid receptor signaling. *Hdbk. Exp. Pharmacol.* 168: 53-79.
- IVERSEN L. (2003) Cannabis and the brain. *Brain* 126: 1252-1270.
- MECHOULAM R. (1970) Marijuana chemistry. *Science* 168: 1159-1166.



(A) Folha de *Cannabis sativa*, a planta da qual se obtém a maconha. (B) O fumo de folhas esmagadas de *Cannabis* é um método popular para alcançar os efeitos eufóricos da maconha. (C) Estrutura do THC (Δ^9 -tetra-hidrocanabinol), o ingrediente ativo da maconha. (D) Distribuição de receptores CB1 no encéfalo, visualizados pelo exame da ligação de CP-55.940, um ligante do receptor CB1 [B, foto © Henry Diltz/Corbis; C, segundo Iversen, 2003; D, cortesia de M. Herkenham, NIMH.]

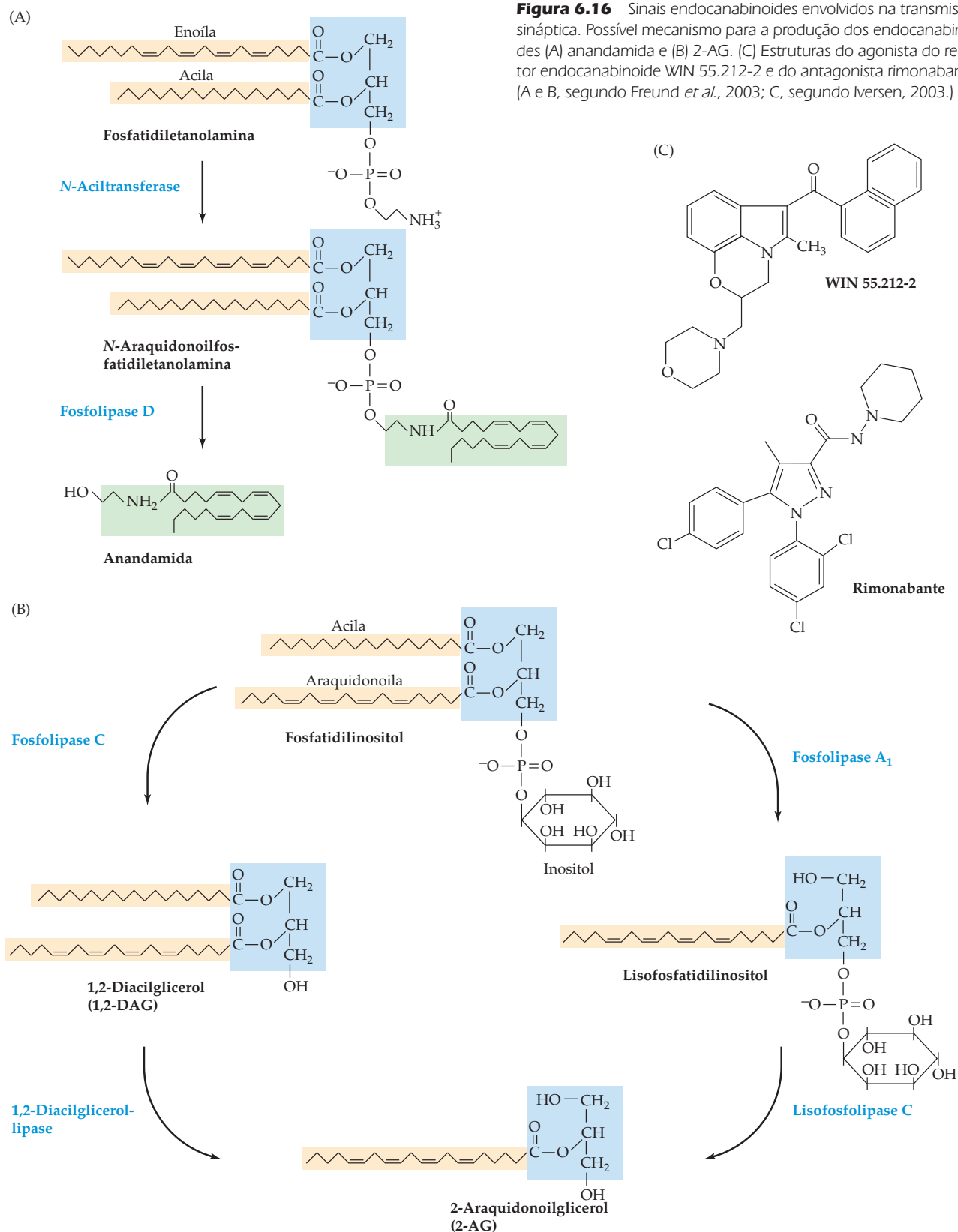


Figura 6.16 Sinais endocanabinoides envolvidos na transmissão sináptica. Possível mecanismo para a produção dos endocanabinoides (A) anandamida e (B) 2-AG. (C) Estruturas do agonista do receptor endocanabinoide WIN 55.212-2 e do antagonista rimonabante. (A e B, segundo Freund *et al.*, 2003; C, segundo Iversen, 2003.)

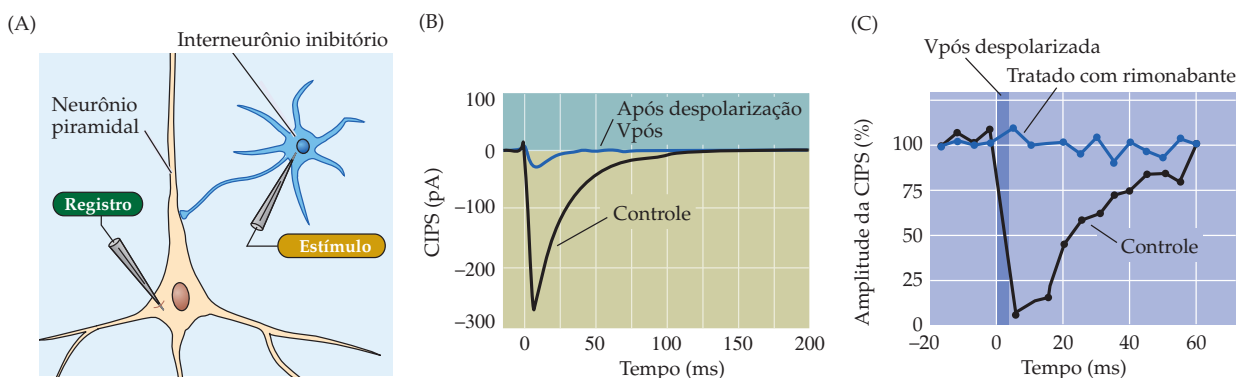
As moléculas sinalizadoras são ácidos graxos insaturados, com grupos que constituem cabeças polares, e são produzidas pela degradação enzimática de lipídeos de membrana (Figura 6.16A,B). A produção de endocanabinoides é estimulada pela produção de um segundo mensageiro dentro dos neurônios pós-sinápticos, geralmente um aumento na concentração pós-sináptica de Ca^{2+} . Embora o mecanismo para a liberação de endocanabinoides não tenha sido esclarecido por completo, é provável que esses sinais hidrofóbicos difundam através da membrana pós-sináptica, alcançando os receptores canabinoides em outras células da vizinhança. A ação dos endocanabinoides é encerrada pelo transporte mediado por carreador desses sinais para dentro do neurônio pós-sináptico. Ali, são hidrolisados pela enzima ácido-graxo-hidrolase (AGH).

Pelo menos dois tipos de receptores canabinoides foram identificados, sendo que a maioria das ações deles no SNC é mediada pelo receptor do tipo denominado CB1. Esse receptor é acoplado à proteína G e relaciona-se com os receptores metabotrópicos para ACo, glutamato e outros neurotransmissores convencionais. Foram sintetizados diversos compostos estruturalmente relacionados com os endocanabinoides e capazes de se ligar ao receptor CB1 (Figura 6.16C). Esses compostos atuam como agonistas ou antagonistas do receptor CB1 e servem tanto como ferramentas na elucidação das funções fisiológicas dos endocanabinoides quanto como alvos para o desenvolvimento de fármacos terapêuticamente úteis.

Os endocanabinoides participam de diversas formas de regulação sináptica. A ação mais bem documentada desses agentes é a inibição da comunicação entre células-alvo pós-sinápticas e suas aferências pré-sinápticas. No hipocampo e no cerebelo, e mesmo em outras regiões, os endocanabinoides servem como sinais retrógrados regulando a liberação de GABA em certos terminais inibitórios. Em tais sinapses, a despolarização do neurônio pós-sináptico causa uma redução transitória nas respostas inibitórias pós-sinápticas – GABAérgicas (Figura 6.17). A despolarização, desse modo, reduz a transmissão sináptica pela elevação da concentração de Ca^{2+} dentro do neurônio pós-sináptico, que dispara a síntese e a liberação de endocanabinoides a partir das células pós-sinápticas. Os endocanabinoides então dirigem-se para os terminais pré-sinápticos e ligam-se aos receptores CB1 nesses terminais. A ativação dos receptores CB1 diminui a quantidade de GABA liberado em resposta aos potenciais de ação pré-sinápticos, reduzindo assim a transmissão inibitória. Os mecanismos responsáveis pela redução na liberação de GABA não foram esclarecidos por inteiro, mas provavelmente envolvem efeitos sobre canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e/ou canais de K^+ nos neurônios pré-sinápticos.

• O óxido nítrico (NO) é um sinal químico singular, mas especialmente interessante. O NO é um gás produzido pela ação da óxido-nítrico-sintase, uma enzima que converte o aminoácido arginina em um metabólito (citrulina), gerando

Figura 6.17 Controle retrógrado mediado por endocanabinoides para a liberação de GABA. (A) Arranjo experimental. A estimulação de um interneurônio pré-sináptico causa a liberação de GABA sobre um neurônio piramidal pós-sináptico. (B) CIPSS produzidas pela sinapse inibitória (controle) têm sua amplitude reduzida após uma breve despolarização do neurônio pós-sináptico. Essa redução nas CIPSS é devida à menor quantidade de GABA liberada do interneurônio pré-sináptico. (C) A redução na amplitude da CIPSS produzida pela despolarização pós-sináptica dura uns poucos segundos e é mediada por endocanabinoides, pois é prevenida por um antagonista de receptor endocanabinoide, o rimonabante. (B, C, segundo Ohno-Shosaku *et al.*, 2001.)



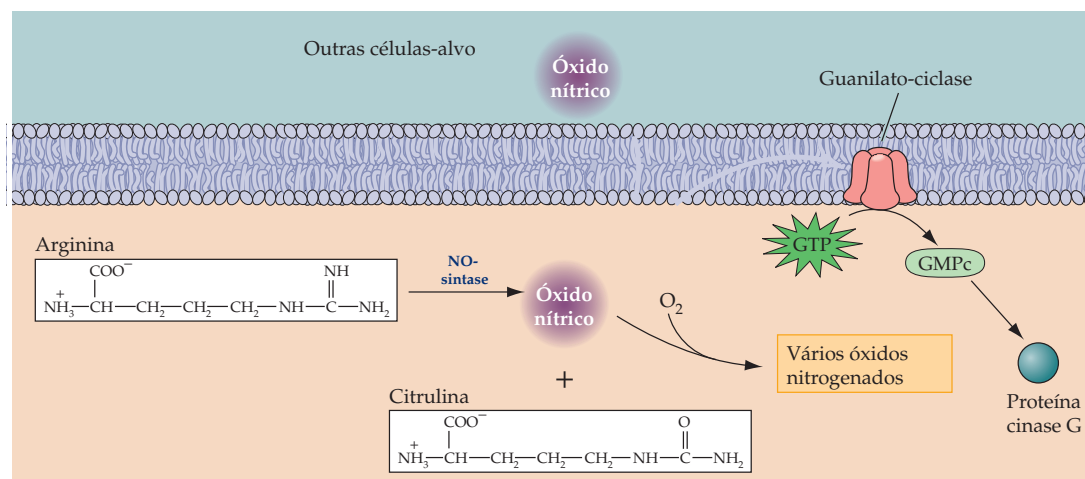


Figura 6.18 Síntese, liberação e encerramento da ação do NO.

simultaneamente NO (Figura 6.18). A NO-sintase neuronal é regulada pela ligação de Ca^{2+} a um sensor de Ca^{2+} , a proteína calmodulina (veja Capítulo 7). Uma vez produzido, o NO pode atravessar a membrana plasmática, o que significa que o NO gerado dentro de uma célula pode viajar pelo meio extracelular e atuar dentro de células vizinhas. Assim, esse sinal gasoso apresenta um raio de influência que estende-se para além da célula de origem, difundindo umas poucas dezenas de micrômetros de seu sítio de produção antes de ser degradado. Essa propriedade torna o NO um agente potencialmente útil para coordenar as atividades de múltiplas células em uma região bem localizada, podendo mediar certas formas de plasticidade sináptica que se espalham dentro de pequenas redes de neurônios.

Todas as ações conhecidas do NO são mediadas dentro de seus alvos celulares; por essa razão, o NO é frequentemente considerado um segundo mensageiro, e não um neurotransmissor. Algumas dessas ações do NO devem-se à ativação da enzima guanilato-ciclase, que produz o segundo mensageiro GMPc dentro das células-alvo (veja Capítulo 7). Outras ações do NO são o resultado da modificação covalente de proteínas-alvo via nitrosilação, a adição de um grupo nitrila a determinados aminoácidos dentro das proteínas. O NO decai espontaneamente por reação com o oxigênio, produzindo óxidos inativos de nitrogênio. Como resultado, o sinal do NO dura apenas um curto período de tempo, da ordem de segundos ou menos. A sinalização pelo NO regula, evidentemente, uma variedade de sinapses que também empregam neurotransmissores convencionais; até o que se sabe atualmente, as sinapses glutamatérgicas representam o alvo mais bem estudado do NO no sistema nervoso central. O NO pode também estar envolvido em alguns distúrbios neurológicos. Tem sido proposto, por exemplo, que um desequilíbrio entre o óxido nítrico e a produção de superóxido participe da etiologia de alguns distúrbios neurodegenerativos.

Resumo

As complexas computações sinápticas que ocorrem nos circuitos neurais em todo o encéfalo surgem das ações de um grande número de neurotransmissores, os quais atuam em um número ainda maior de receptores pós-sinápticos para neurotransmissores. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no encéfalo, enquanto GABA e glicina são os principais neurotransmissores inibitórios. As ações desses neurotransmissores pequenos são normalmente mais rápidas do que aquelas dos neuropeptídeos. Assim, a maioria dos transmissores pequenos medeia a transmissão sináptica quando uma resposta rápida é essencial, enquanto os transmissores neuropeptídicos, assim como as aminas biogênicas e alguns outros neurotransmissores pequenos, tendem a modular, de uma maneira mais gradual e continuada, atividades em andamento no encéfalo ou em tecidos-alvo periféricos. Duas amplas famílias diferentes de receptores para neurotransmissores evoluíram

para efetuar as ações sinalizadoras pós-sinápticas dos neurotransmissores. Receptores ionotrópicos ou canais iônicos ativados por ligantes combinam o receptor do neurotransmissor e o canal iônico em uma única entidade molecular, de modo que podem originar rápidas respostas elétricas pós-sinápticas. Receptores metabotrópicos regulam indiretamente a atividade de canais iônicos pós-sinápticos, em geral pelas proteínas G, e induzem respostas elétricas lentas e de longa duração. Os receptores metabotrópicos são de especial importância na regulação do comportamento, e drogas que influenciam as ações desses receptores têm sido clinicamente valiosas para o tratamento de uma série de transtornos comportamentais. A resposta pós-sináptica em uma dada sinapse é determinada pela combinação de subtipos de receptores, subtipos de proteínas G e canais iônicos expressos na célula pós-sináptica. Uma vez que cada uma dessas características pode variar, tanto no neurônio quanto entre neurônios, uma enorme diversidade de efeitos mediados por transmissores torna-se possível. Fármacos que influenciam as ações de transmissores têm enorme importância no tratamento de distúrbios neurológicos e de transtornos psiquiátricos, bem como em um amplo espectro de outros problemas médicos.

Leitura complementar

Revisões

BARNES, N. M. and T. SHARP (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharm.* 38: 1083-1152.

BOURIN, M., G. B. BAKER and J. BRADWEJN (1998) Neurobiology of panic disorder. *J. Psychosomatic Res.* 44: 163-180.

BURNSTOCK, G. (2006) Purinergic signalling: An overview. *Novartis Found. Symp.* 276: 26-48.

CARLSSON, A. (1987) Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Annu. Rev. Neurosci.* 10: 19-40.

CIVELLI, O. (1998) Functional genomics: The search for novel neurotransmitters and neuropeptides. *FEBS Letters* 430: 55-58.

FREUND, T. F., I. KATONA and D. PIOMELLI. (2003) Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev.* 83: 1017-1066.

HÖKFELT, T. D. and 10 others (1987) Coexistence of peptides with classical neurotransmitters. *Experientia Suppl.* 56: 154-179.

HOWLETT, A. C. (2005) Cannabinoid receptor signaling. *Handbook Exp. Pharmacol.* 168: 53-79.

HYLAND, K. (1999) Neurochemistry and defects of biogenic amine neurotransmitter metabolism. *J. Inher. Metab. Dis.* 22: 353-363.

IVERSEN, L. (2003) Cannabis and the brain. *Brain* 126: 1252-1270.

KOOB, G. F., P. P. SANNA and F. E. BLOOM (1998) Neuroscience of addiction. *Neuron* 21: 467-476.

LAUBE, B., G. MAKSAY, R. SCHEMM and H. BETZ (2002). Modulation of glycine receptor function: A novel approach for therapeutic intervention at inhibitory synapses? *Trends Pharmacol. Sci.* 23: 519-527.

LERMA, J. (2006) Kainate receptor physiology. *Curr. Opin. Pharmacol.* 6: 89-97.

MASSON, J., C. SAGN, M. HAMON and S. E. MESTIKAWY (1999) Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.* 51: 439-464.

NAKANISHI, S. (1992) Molecular diversity of glutamate receptors and implication for brain function. *Science* 258: 597-603.

PERRY, E., M. WALKER, J. GRACE and R. PERRY (1999) Acetylcholine in mind: A neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci.* 22: 273-280.

PIERCE, K. L., R. T. PREMONT and R. J. LEFKOWITZ (2002) Seven-transmembrane receptors. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 3: 639-650.

SCHWARTZ, J. C., J. M. ARRANG, M. GARBARG, H. POLLARD and M. RUAT (1991) Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol. Rev.* 71: 1-51.

SCHWARTZ, M. W., S. C. WOODS, D. PORTE JR., R. J. SEELEY and D. G. BASKIN (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661-671.

STAMLER, J. S., E. J. TOONE, S. A. LIP-TON and N. J. SUCHER (1997) (S)NO Signals: Translocation, regulation and a consensus motif. *Neuron* 18: 691-696.

TUCEK, S., J. RICNY and V. DOLEZAL (1990) Advances in the biology of cholinergic neurons. *Adv. Neurol.* 51: 109-115.

WEBB, T. E. and E. A. BARNARD (1999) Molecular biology of P2Y receptors expressed in the nervous system. *Prog. Brain Res.* 120: 23-31.

WILSON, R. I. and R. A. NICOLL (2002) Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 296: 678-682.

Artigos originais importantes

BRENEWITZ, S. D. and W. G. REGEHR (2003) Calcium dependence of retrograde inhibition by endocannabinoids at synapses onto Purkinji cells. *J. Neurosci.* 23: 6373-6384.

CHAVAS, J. and A. MARTY (2003) Coexistence of excitatory and inhibitory GABA synapses in the cerebellar interneuron network. *J. Neurosci.* 23: 2019-2031.

CHEN, Z. P., A. LEVY and S. L. LIGHTMAN (1995) Nucleotides as extracellular signalling molecules. *J. Neuroendocrinol.* 7: 83-96.

CURTIS, D. R., J. W. PHILLIS and J. C. WATKINS (1959) Chemical excitation of spinal neurons. *Nature* 183: 611-612.

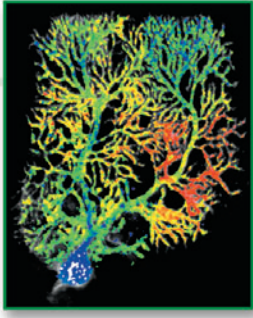
DALE, H. H., W. FELDBERG and M. VOGT (1936) Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J. Physiol.* 86: 353-380.

DAVIES, P. A. and 6 others. (1999) The 5-HT_{3B} subunit is a major determinant of serotonin-receptor function. *Nature* 397: 359-363.

GOMEZA, J. and 6 others (2003) Inactivation of the glycine transporter 1 gene discloses vital role of glial glycine uptake in glycinergic inhibition. *Neuron* 40: 785-796.

GU, J. G. and A. B. MACDERMOTT (1997) Activation of ATP P2X receptors

- elicits glutamate release from sensory neuron synapses. *Nature* 389: 749-753.
- HÖKFELT, T., O. JOHANSSON, A. LJUNGDAHL, J. M. LUNDBERG and M. SCHULTZBERG (1980) Peptidergic neurons. *Nature* 284: 515-521.
- HOLLMANN, M., C. MARON and S. HEINEMANN (1994) N-glycosylation site tagging suggests a three transmembrane domain topology for the glutamate receptor GluR1. *Neuron* 13: 1331-1343.
- HUGHES, J., T. W. SMITH, H. W. KOSTERLITZ, L. A. FOTHERGILL, B. A. MORGAN and H. R. MORRIS (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258: 577-580.
- KAUPMANN, K. and 10 others (1997) Expression cloning of GABA β receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors. *Nature* 386: 239-246.
- LEDEBT, C. and 9 others (1997) Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A_{2a} receptor. *Nature* 388: 674-678.
- NAVEILHAN, P. and 10 others (1999) Normal feeding behavior, body weight and leptin response require the neuropeptide YY₂ receptor. *Nature Med.* 5: 1188-1193.
- OHNO-SHOSAKU, T., T. MAEJIMA and M. KANO (2001) Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron* 29: 729-738.
- ROSENMUND, C., Y. STERN-BACH and C. F. STEVENS (1998) The tetrameric structure of a glutamate receptor channel. *Science* 280: 1596-1599.
- THOMAS, S. A. and R. D. PALMITER (1995) Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development. *Nature* 374: 640-643.
- UNWIN, N. (1995) Acetylcholine receptor channels imaged in the open state. *Nature* 373: 37-43.
- WANG, Y. M. and 8 others (1997) Knockout of the vesicular monoamine transporter 2 gene results in neonatal death and supersensitivity to cocaine and amphetamine. *Neuron* 19: 1285-1296.
- Livros**
- BALAZS, R., R. J. BRIDGES and C. W. COTMAN (2006) *Excitatory amino acid transmission in health and disease*. New York: Oxford University Press.
- COOPER, J. R., F. E. BLOOM and R. H. ROTH (2003) *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. New York: Oxford University Press.
- FELDMAN, R. S., J. S. MEYER and L. F. QUENZER (1997) *Principles of Neuropharmacology*, 2nd Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- HALL, Z. (1992) *An Introduction to Molecular Neurobiology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Chapters 3-7.
- HILLE, B. (2002) *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3rd Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- MYCEK, M. J., R. A. HARVEY and P. C. CHAMPE (2000) *Pharmacology*, 2nd Ed. Philadelphia, New York: Lippincott/Williams and Wilkins Publishers.
- NICHOLLS, D. G. (1994) *Proteins, Transmitters, and Synapses*. Boston: Blackwell Scientific.
- SIEGEL, G. J., B. W. AGRANOFF, R. W. ALBERS, S. K. FISHER and M. D. UHLER (1999) *Basic Neurochemistry*. Philadelphia: Lippincott-Raven.



Capítulo 7

Sinalização Molecular dentro dos Neurônios

Visão geral

Conforme foi mostrado nos capítulos anteriores, os mecanismos de sinalizações química e elétrica permitem que as células nervosas recebam e transmitam informação umas às outras. Este capítulo considera os eventos relacionados com os neurônios e outras células, desencadeados por sinalização química por meio dos receptores. Esse processamento intracelular começa normalmente quando sinais químicos extracelulares, como neurotransmissores, hormônios e fatores tróficos, ligam-se a receptores específicos localizados na superfície, no citoplasma ou no núcleo de células-alvo. Essa ligação ativa os receptores e estimula cascatas de reações intracelulares envolvendo proteínas ligantes de GTP, moléculas de segundos mensageiros, proteínas cinases, canais iônicos e muitas outras proteínas efetoras que alteram temporariamente o estado fisiológico da célula-alvo. Essas várias rotas de transdução intracelular de sinal podem também causar mudanças de longa duração por alterarem a transcrição de genes, afetando dessa forma a composição proteica da célula-alvo de maneira mais permanente. O grande número de componentes envolvidos nas rotas de sinalização intracelular permite um controle temporal e espacial preciso sobre a função de neurônios individuais, ao mesmo tempo que permite a coordenação das atividades elétrica e química de populações de neurônios que compreendem os circuitos e os sistemas neurais.

Estratégias de sinalização molecular

A comunicação química coordena o comportamento individual de células nervosas e gliais em processos fisiológicos que vão desde a diferenciação neural até o aprendizado e a memória. De fato, a sinalização molecular medeia e regula praticamente todas as funções encefálicas. Para realizar tal comunicação, a evolução produziu uma série de rotas de sinalização química complexas e extraordinariamente diversas. Os capítulos anteriores descreveram em detalhes os mecanismos de sinalização elétrica que permitem que neurônios originem potenciais de ação para condução da informação; também descreveram a transmissão sináptica, uma forma específica de sinalização química que transfere informação de um neurônio a outro. A sinalização química não é, no entanto, limitada a sinapses (Figura 7.1A). Outras formas bem caracterizadas de comunicação química incluem a sinalização **parácrina**, que tem um alcance maior do que a transmissão sináptica e envolve a secreção de sinais químicos a um grupo de células-alvo próximas, e a sinalização **endócrina**, que se refere à secreção de hormônios na circulação sanguínea, pela qual eles podem atingir seus alvos por todo o corpo.

Qualquer sinalização química requer três componentes: um *sinal* molecular que transmite informação de uma célula à outra, uma molécula *receptora* que transduz a informação fornecida pelo sinal, e uma molécula *alvo* que medeia a resposta celular (Figura 7.1B). A parte desse processo que ocorre dentro dos limites da célula-alvo é chamada de **transdução intracelular de sinal**. Um bom exemplo de transdução, no contexto de comunicação intracelular, é a sequência de eventos disparada pela transmissão sináptica química: os neurotransmissores são o sinal,

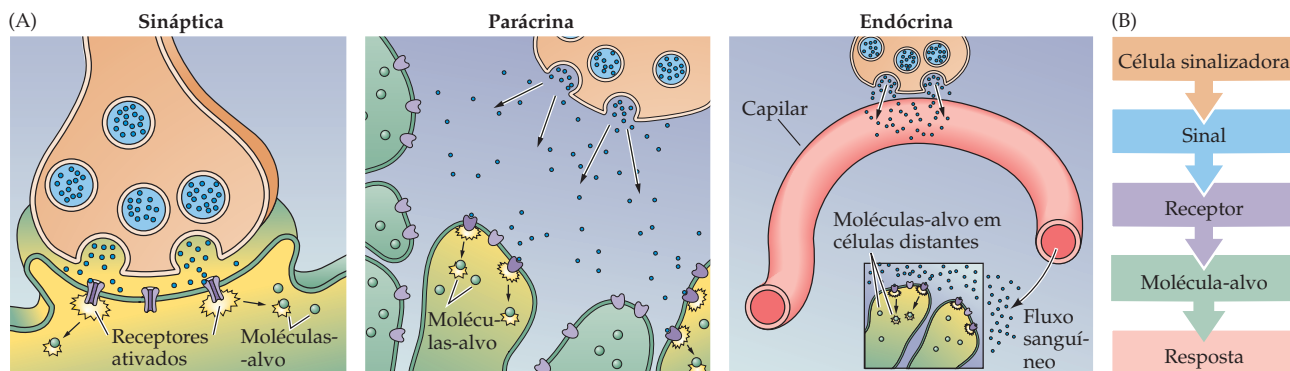


Figura 7.1 Mecanismos de sinalização celular. (A) Formas de comunicação celular incluem transmissão sináptica, sinalização parácrina e sinalização endócrina. (B) Os componentes essenciais da sinalização química são células que iniciam o processo ao liberarem moléculas sinalizadoras, receptores específicos em células-alvo, moléculas-alvo de segundos mensageiros e respostas celulares subsequentes.

os receptores do neurotransmissor são o transdutor do sinal, e a molécula-alvo é um canal iônico que é alterado para desencadear a resposta elétrica na célula pós-sináptica. Em muitos casos, contudo, a transmissão sináptica ativa rotas intracelulares adicionais que têm variadas consequências funcionais. Por exemplo, a ligação do neurotransmissor adrenalina ao seu receptor ativa proteínas ligantes de GTP, produzindo segundos mensageiros no alvo pós-sináptico, ativando cascatas enzimáticas e, por fim, alterando propriedades químicas de inúmeras moléculas-alvo na célula afetada.

Uma vantagem importante dos arranjos de sinalização química tanto extra quanto intracelular é a **amplificação do sinal**. A amplificação ocorre porque reações de sinalização individuais podem originar um número maior de moléculas produzidas em relação ao número de moléculas que iniciam a reação. No caso da sinalização por noradrenalina, por exemplo, a ligação de uma única molécula de noradrenalina ao seu receptor pode gerar milhares de segundos mensageiros (como AMP cíclico), produzindo a ativação de dezenas de milhares de moléculas-alvo (Figura 7.2). Amplificação semelhante ocorre em todas as rotas de transdução de sinal. Além disso, uma vez que os processos de transdução frequentemente são mediados por um conjunto de reações enzimáticas sequenciais, cada uma com seu próprio fator de amplificação, um pequeno número de moléculas sinalizadoras pode ativar um número muito grande de moléculas-alvo. Essa amplificação garante que determinada resposta fisiológica acabe sendo estabelecida apesar de haver outras influências potencialmente contrárias.

Outra razão para os complexos esquemas de transdução de sinal é permitir um controle preciso do comportamento celular em várias escalas de tempo. Algumas interações moleculares permitem que a informação seja transferida com rapidez, enquanto outras são mais lentas e duradouras. Por exemplo, cascatas de sinalização associadas à transmissão sináptica em junções neuromusculares possibilitam a um observador responder a indicações que mudam rapidamente, como a trajetória de uma bola arremessada, enquanto respostas mais lentas desencadeadas por hormônios da medula adrenal secretados durante uma partida de jogo disputada (adrenalina e noradrenalina) produzem efeitos mais lentos (e duradouros) no metabolismo muscular (veja Capítulo 21) e no estado emocional (veja Capítulo 29). Para codificar a informação que varia ao longo do tempo, a concentração das moléculas sinalizadoras relevantes deve ser precisamente controlada. Por um lado, a concentração de cada molécula sinalizadora na cascata de sinalização deve voltar a valores subliminares antes da chegada de outro estímulo. Por outro lado, a manutenção dos intermediários em uma rota de sinalização ativada é fundamental para uma resposta sustentada. A existência de vários níveis de interação molecular facilita a cronometragem desses eventos.

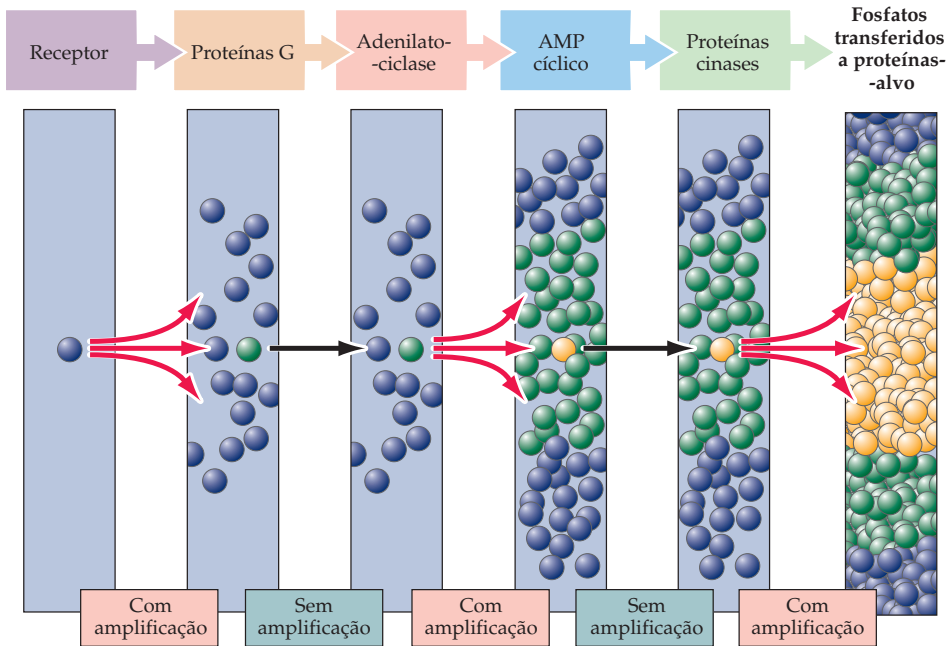


Figura 7.2 Amplificação em rotas de transdução de sinal. A ativação de um único receptor por uma molécula sinalizadora, como o neurotransmissor nora-drenalina, pode levar à ativação de inúmeras proteínas G no interior celular. Essas proteínas ativadas podem ligar-se a outras moléculas sinalizadoras, tal como a enzima adenilato-ciclase. Cada molécula de enzima ativada pode, então, gerar um grande número de moléculas de AMPc. O AMPc liga-se e ativa outra família de enzimas, as proteínas cinases. Essas enzimas podem, por sua vez, fosforilar muitas proteínas-alvo. Mesmo que nem todas as etapas dessa rota de sinalização envolvam amplificação, no total, a cascata resulta em um enorme aumento na potência do sinal inicial.

A ativação de rotas de sinalização

Os componentes moleculares dessas rotas de transdução de sinal são sempre ativados por uma molécula química sinalizadora. Moléculas sinalizadoras podem ser agrupadas em três classes: **impermeáveis à célula**, **permeáveis à célula** e **moléculas sinalizadoras associadas à célula** (Figura 7.3). As primeiras duas classes são moléculas secretadas, podendo, portanto, agir em células-alvo distantes do sítio de síntese ou liberação do sinal. Moléculas sinalizadoras impermeáveis à célula caracteristicamente ligam-se a receptores associados à membrana celular. Centenas de moléculas secretadas foram identificadas, incluindo os neurotransmissores discutidos no Capítulo 6, proteínas, como, por exemplo, os fatores neurotróficos (veja Capítulo 23), e hormônios peptídicos, como glucagon, insulina e vários hor-

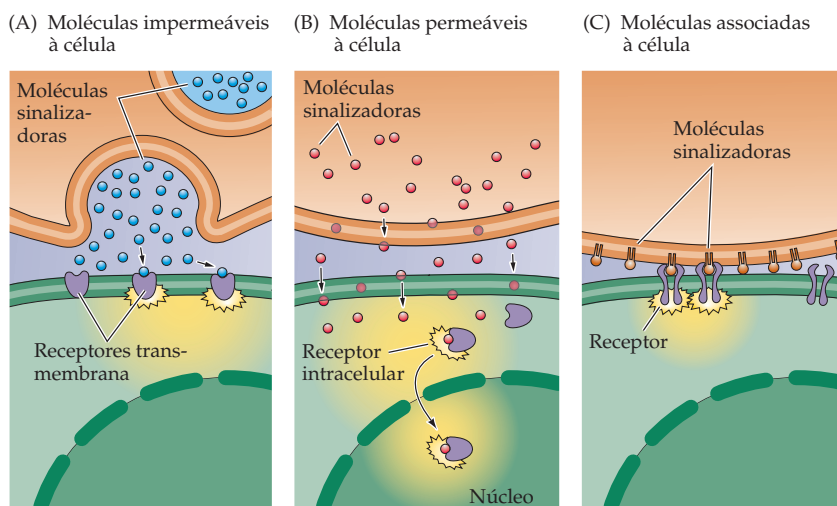


Figura 7.3 Três classes de moléculas de sinalização celular. (A) Moléculas sinalizadoras impermeáveis à célula, como os neurotransmissores, não podem atravessar a membrana plasmática da célula-alvo, devendo ligar-se à porção extracelular de proteínas transmembrana receptoras. (B) Moléculas sinalizadoras permeáveis à célula são capazes de cruzar a membrana plasmática e ligar-se a receptores no citoplasma ou no núcleo da célula-alvo. (C) Moléculas associadas à célula estão presentes na superfície extracelular da membrana plasmática. Esses sinais ativam receptores em células-alvo apenas se elas estiverem diretamente adjacentes à célula sinalizadora.

mônios reprodutivos. Essas moléculas sinalizadoras são tipicamente de vidas curtas, seja porque são metabolizadas com rapidez, seja porque são internalizadas por endocitose logo que ligadas a seus receptores.

Moléculas sinalizadoras permeáveis à célula podem cruzar a membrana plasmática para agir diretamente nos receptores presentes no interior da célula. Exemplos incluem inúmeros hormônios esteroides (glicocorticoides, estradiol e testosterona), tireoides (tiroxina) e retinoides. Essas moléculas sinalizadoras são relativamente insolúveis em solução aquosa, sendo transportadas, com frequência, no sangue e em outros fluidos extracelulares ligados a proteínas carregadoras específicas. Nessa forma, elas podem persistir na corrente sanguínea por horas ou mesmo dias.

O terceiro grupo de moléculas químicas sinalizadoras, as moléculas sinalizadoras associadas à célula, estão posicionadas na face extracelular da membrana plasmática. Como resultado, essas moléculas agem apenas em células que estão fisicamente em contato com a célula que possui esses sinais. Exemplos incluem proteínas como as integrinas e moléculas de adesão de células neurais (MACN) que influenciam o crescimento axonal (veja Capítulo 23). Moléculas sinalizadoras ligadas à membrana são mais difíceis de serem estudadas, mas são evidentemente importantes no desenvolvimento neuronal e em outras circunstâncias, nas quais o contato físico entre células fornece informação sobre identidade celular.

Tipos de receptores

Independentemente da natureza do sinal de iniciação, as respostas celulares são determinadas pela presença de receptores que se ligam especificamente a moléculas sinalizadoras. A ligação de moléculas de sinalização causa uma mudança conformacional no receptor, o que dispara, então, a cascata de sinalização subsequente. Uma vez que sinais químicos podem agir tanto na membrana plasmática quanto no citoplasma (ou no núcleo) da célula-alvo, não é surpresa que receptores sejam encontrados em ambos os lados da membrana plasmática. Os receptores para moléculas de sinalização impermeáveis são proteínas que atravessam a membrana e apresentam componentes tanto na parte externa quanto na parte interna da superfície celular. O domínio extracelular desses receptores inclui o sítio de ligação para o sinal, ao passo que o domínio intracelular ativa cascatas de sinalização intracelulares após a ligação do sinal. Um grande número desses receptores foi identificado e está agrupado em três famílias definidas pelo mecanismo usado para traduzir a ligação do sinal em uma resposta celular (Figura 7.4).

Receptores acoplados a canais (também denominados canais iônicos ativados por ligante) possuem o receptor e as funções de transdução como parte da mesma molécula proteica. A interação do sinal químico com o sítio de ligação do receptor causa a abertura ou o fechamento de um poro do canal iônico em outra parte da mesma molécula. O consequente fluxo iônico altera o potencial de membrana da célula-alvo e, em alguns casos, pode levar à entrada de íons Ca^{2+} que servem como segundos mensageiros no interior da célula. Bons exemplos desses receptores são os receptores para neurotransmissores descritos nos Capítulos 5 e 6.

Receptores acoplados a enzimas também têm um sítio de ligação extracelular para sinais químicos. O domínio intracelular desses receptores é uma enzima, cuja atividade catalítica é regulada pela ligação de um sinal extracelular. A grande maioria desses receptores são **proteínas-cinases** que fosforilam proteínas-alvo intracelulares, frequentemente em resíduos de tirosina nessas proteínas, com alteração subsequente da função fisiológica das células-alvo. Membros notáveis desse grupo de receptores incluem a família Trk de receptores para neurotrofinas (veja Capítulo 23) e outros receptores para fatores de crescimento.

Receptores acoplados à proteína G regulam reações intracelulares por um mecanismo indireto que envolve uma molécula de transdução intermediária, denominada **proteína ligante de GTP** (ou **proteína G**). Como esses receptores compartilham a característica estrutural que consiste em cruzar sete vezes a

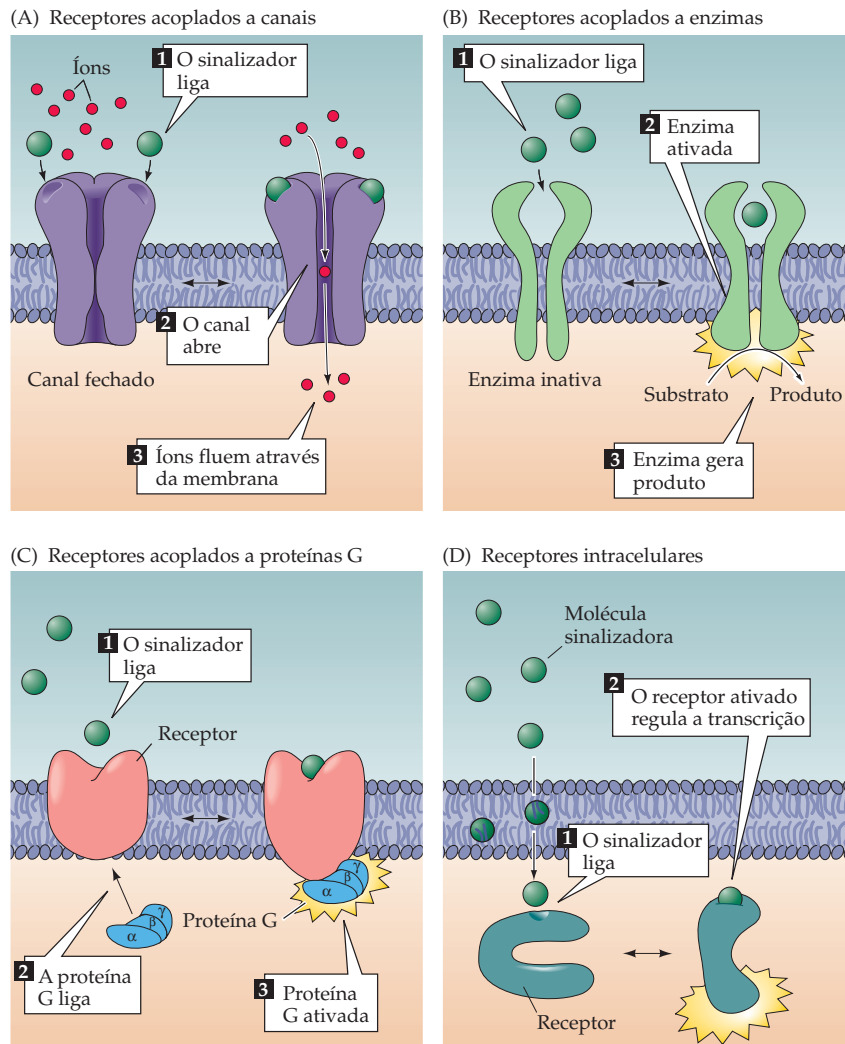


Figura 7.4 Categorias de receptores celulares. Moléculas sinalizadoras não permeáveis à membrana podem ligar-se a e ativar receptores acoplados a canais (A), receptores acoplados a enzimas (B) ou receptores acoplados a proteínas G (C). Moléculas sinalizadoras permeáveis à membrana ativam receptores intracelulares (D).

membrana plasmática, eles também são chamados de receptores transmembrana “7-passantes” (ou receptores metabotrópicos; veja Capítulo 5). Foram identificadas centenas de diferentes receptores acoplados à proteína G. Os exemplos mais conhecidos incluem o receptor β -adrenérgico, o receptor para acetilcolina do tipo muscarínico, os receptores metabotrópicos para glutamato, receptores para odorantes no sistema olfatório e muitos tipos de receptores para hormônios peptídicos. A rodopsina, uma proteína sensível à luz, presente em fotorreceptores da retina, é outra forma de receptor metabotrópico acoplado a proteína G (veja Figura 11.9).

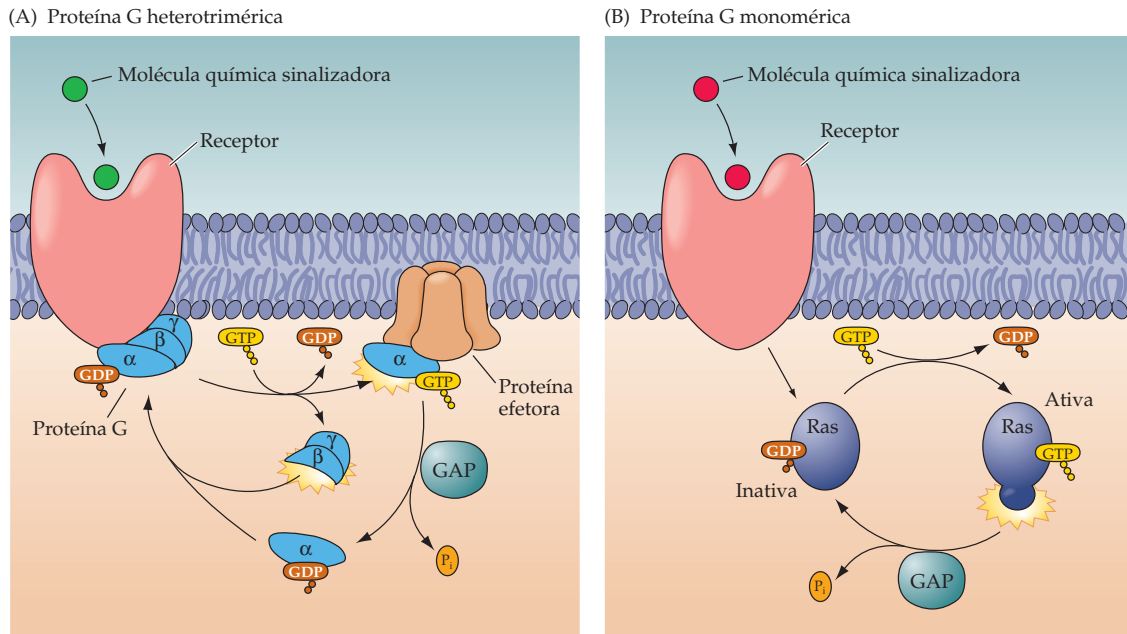
Receptores intracelulares são ativados por moléculas sinalizadoras permeáveis a célula ou lipofílicas (Figura 7.4D). Muitos desses receptores levam à ativação de cascatas de sinalização que produzem ARNm e proteínas na célula-alvo. Frequentemente, esses receptores consistem em uma proteína receptora ligada a um complexo proteico inibitório. Quando a molécula sinalizadora liga-se ao receptor, o complexo inibitório dissocia-se para expor um domínio, no receptor, de ligação a ADN. Essa forma ativada do receptor pode então deslocar-se ao núcleo e interagir diretamente com ADN nuclear, alterando a transcrição. Alguns receptores intracelulares estão localizados principalmente no citoplasma, enquanto outros estão no núcleo. Em ambos os casos, uma vez que esses receptores são ativados, eles podem afetar a expressão gênica ao alterar a transcrição do ADN.

Proteínas G e seus alvos moleculares

Receptores acoplados à proteína G e receptores acoplados a enzimas podem ativar cascatas de reações bioquímicas que acabam por modificar a função de proteínas-alvo. Para esses dois tipos de receptores, o acoplamento entre a ativação do receptor e seus efeitos subsequentes é feito por proteínas ligantes de GTP. Existem duas classes gerais de proteínas ligantes de GTP (Figura 7.5). **Proteínas G heterotriméricas** são compostas de três subunidades distintas (α , β e γ). Existem muitas subunidades α , β e γ diferentes, possibilitando um número muito grande de permutações de proteínas G. Independentemente da composição específica da proteína G heterotrimérica, sua subunidade α liga tanto GTP quanto GDP a nucleotídeos de guanina. A ligação de GDP permite à subunidade α ligar-se às subunidades β e γ para formar um trímero inativo. A ligação de um sinal extracelular ao receptor acoplado à proteína G leva a proteína a se ligar ao receptor, causando a substituição de GDP por GTP (Figura 7.5A). Quando o GTP está ligado à proteína G, a subunidade α dissocia-se do complexo $\beta\gamma$ e ativa a proteína G. Após a ativação, tanto a subunidade α ligada ao GTP como o complexo $\beta\gamma$ livre podem ligar-se a moléculas efetoras, mediando uma variedade de respostas na célula-alvo.

A segunda classe de proteínas ligantes de GTP são as **proteínas G monoméricas** (também referidas como **proteínas G pequenas**). Essas GTPases monoméricas também propagam sinais a partir de receptores de superfície celular ativados em alvos intracelulares, como o citoesqueleto e o aparato de tráfego vesicular da célula. A primeira proteína G monomérica conhecida foi descoberta em um vírus causador de tumor do tipo sarcoma em ratos, sendo chamada de **ras** (de *rat sarcoma*). Ras é uma molécula que auxilia na regulação da diferenciação e da proliferação celular propagando sinais a partir de receptores cinases até o núcleo; a forma viral da ras é defeituosa, o que habilita o vírus a causar uma proliferação celular descontrolada, causando o tumor. Desde então, um grande número de GTPases monoméricas foi identificado, e elas podem ser distribuídas em cinco subfamílias diferentes, apresentando várias funções. Por exemplo, algumas estão envolvidas no tráfego vesicular no terminal pré-sináptico ou em outro local no neurônio, enquanto outras desempenham um papel central no tráfego de proteínas e de ARN para dentro e para fora do núcleo.

Figura 7.5 Tipos de proteínas ligantes de GTP. (A) Proteínas G heterotriméricas são compostas por três subunidades distintas (α , β e γ). A ativação do receptor causa a ligação da proteína G e da subunidade α para substituir GDP por GTP, levando à dissociação das subunidades α e $\beta\gamma$. As ações biológicas dessas proteínas G são terminadas pela hidrólise do GTP, que é estimulada por proteínas ativadoras de GTPase (GAP). (B) Proteínas G monoméricas usam mecanismos similares para propagar sinais a partir de receptores de superfície celular ativados a alvos intracelulares. A ligação de GTP estimula as ações biológicas dessas proteínas G, e suas atividades são interrompidas pela hidrólise do GTP, que também é regulada por proteínas GAP.

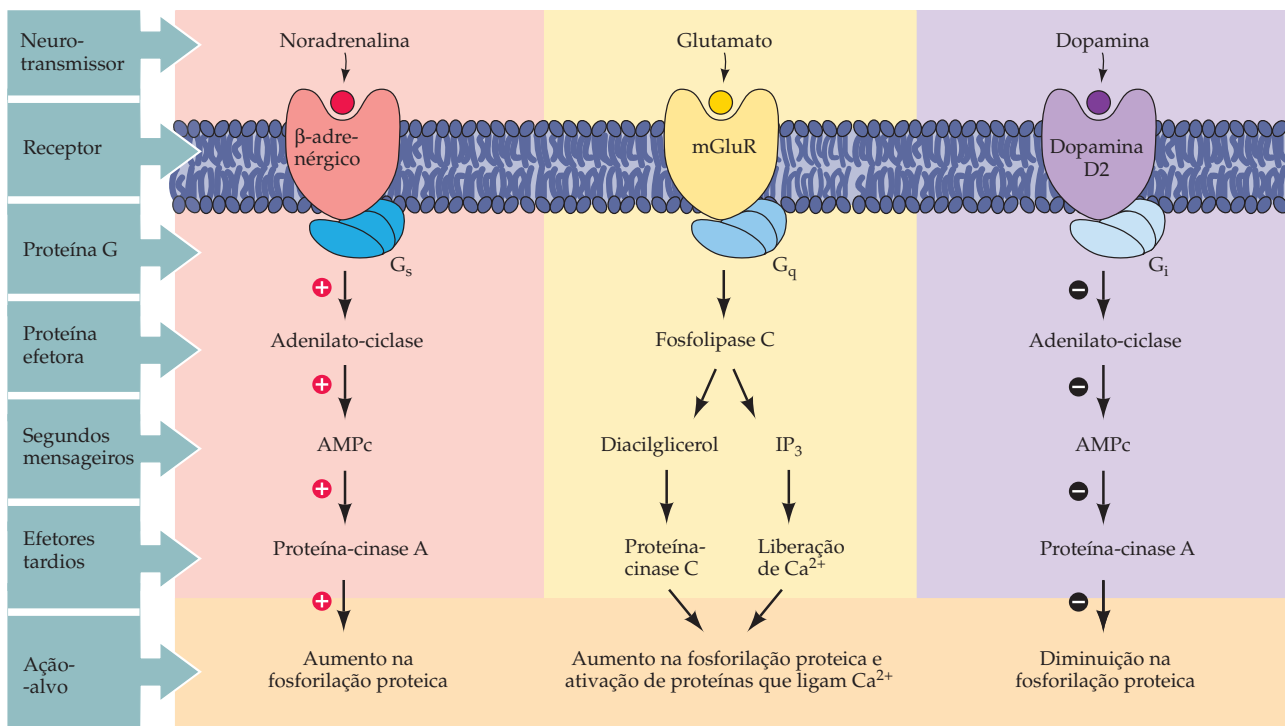


O término da sinalização pelas proteínas G heterotriméricas e monoméricas é determinado pela hidrólise de GTP em GDP. A velocidade da hidrólise do GTP é uma propriedade importante de cada proteína G específica, que pode ser regulada por outras proteínas, denominadas proteínas ativadoras de GTPases (GAP, de *GTPase-activating protein*). Ao hidrolisar GTP, as GAPs levam as proteínas G a retornarem ao seu estado inativo. As GAPs foram inicialmente identificadas como reguladoras de proteínas G monoméricas, mas recentemente se descobriu proteínas similares que regulam as subunidades α de proteínas G heterotriméricas. Portanto, proteínas G monoméricas e heterotriméricas funcionam como cronômetros moleculares que são ativadas quando acopladas à GTP e tornam-se inativadas após terem hidrolisado o GTP à GDP (Figura 7.5B).

Proteínas G ativadas alteram a função de muitos efetores subsequentes. A maioria desses efetores são enzimas que produzem segundos mensageiros intracelulares. Exemplos de enzimas efetoras são adenilato-ciclase, guanilato-ciclase e fosfolipase C, entre outras (Figura 7.6). Os segundos mensageiros produzidos por essas enzimas desencadeiam cascatas de sinalização bioquímicas complexas, que serão discutidas na próxima seção. Como cada uma dessas cascatas é ativada por subunidades específicas de proteína G, as rotas ativadas por um receptor específico são determinadas pela identidade específica das subunidades G associadas a ele.

As proteínas G, além de ativar moléculas efetoras, podem também se ligar e ativar diretamente canais iônicos. Por exemplo, alguns neurônios, assim como células cardíacas e musculares, possuem receptores acoplados à proteína G que ligam acetilcolina. Uma vez que esses receptores são também ativados pelo agonista muscarina, eles são normalmente chamados de receptores muscarínicos (veja Capítulos 6 e 21). A ativação de receptores muscarínicos pode abrir canais de K^+ , inibindo assim a taxa de disparo de potenciais de ação no neurônio ou diminuindo os batimentos do músculo cardíaco. Acredita-se que essas respostas inibitórias resultem da ligação de subunidades $\beta\gamma$ de proteínas G a canais de K^+ . A ativação de subunidades α também pode causar o rápido fechamento de canais

Figura 7.6 Rotas efetoras associadas a receptores acoplados à proteína G. Em todos os exemplos mostrados aqui, a ligação de um neurotransmissor ao receptor ocasiona a ativação de uma proteína G e o recrutamento de rotas subsequentes de segundos mensageiros. G_s , G_q e G_i referem-se a três tipos diferentes de proteínas G heterotriméricas.



de Ca^{2+} e Na^+ dependentes de voltagem. Uma vez que esses canais conduzem correntes de entrada envolvidas na geração de potenciais de ação, o fechamento deles torna muito mais difícil o disparo desses potenciais nas células-alvo (veja Capítulos 3 e 4).

Em resumo, a ligação de sinais químicos aos seus receptores ativa cascatas de eventos de transdução de sinal no citosol de células-alvo. Nessas cascatas, proteínas G têm uma função fundamental por serem elementos de transdução molecular que acoplam receptores de membrana aos seus efetores moleculares no interior da célula. A diversidade de proteínas G e de seus alvos subsequentes proporciona muitos tipos de respostas fisiológicas. Ao regularem diretamente a abertura de canais iônicos, proteínas G podem influenciar o potencial de membrana de células-alvo.

Segundos mensageiros

Neurônios usam muitos segundos mensageiros diferentes como sinais intracelulares. Esses mensageiros diferem no mecanismo pelos quais são produzidos e removidos, bem como em seus alvos e efeitos subsequentes na cascata (Figura 7.7A). Esta seção resume os atributos de alguns dos principais segundos mensageiros.

- **Cálcio.** O íon cálcio (Ca^{2+}) talvez seja o mensageiro intracelular mais comum em neurônios. De fato, poucas funções neuronais estão livres da influência – direta ou indireta – de Ca^{2+} . Em todos os casos, a informação é transmitida por uma elevação transitória na concentração citoplasmática de cálcio, o que permite que o Ca^{2+} se ligue a um grande número de proteínas ligantes de Ca^{2+} , que servem como alvos moleculares. Um dos alvos de Ca^{2+} mais amplamente estudado é a **calmodulina**, uma proteína ligante de Ca^{2+} abundante no citosol de todas as células. A ligação de Ca^{2+} à calmodulina ativa essa proteína, a qual inicia seus efeitos pela ligação a outros alvos subsequentes, como proteínas cinases.

Em geral, a concentração de íons Ca^{2+} no citosol é muito baixa, tipicamente 50-100 nanomolares ($10^{-9} M$). A concentração de íons Ca^{2+} fora dos neurônios – na corrente sanguínea ou no fluido cerebrospinal, por exemplo – é várias ordens de magnitude mais alta, em geral, vários milimolares ($10^{-3} M$). Esse gradiente de Ca^{2+} abrupto é mantido por muitos mecanismos (Figura 7.7B). Nessa manutenção, o mais importante são duas proteínas que transportam Ca^{2+} do citosol para o meio extracelular: uma ATPase denominada **bomba de cálcio** e um **trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$** , que é uma proteína que substitui Ca^{2+} intracelular por íons Na^+ extracelulares (veja Capítulo 4). Além desses mecanismos na membrana plasmática, o Ca^{2+} é também bombeado para dentro do retículo endoplasmático e da mitocôndria. Essas organelas podem então servir de depósitos de armazenamento de íons Ca^{2+} que são mais tarde liberados para participarem em eventos de sinalização. Por fim, células nervosas contêm outras proteínas ligantes de Ca^{2+} – como a **calbindina** – que servem como tampões de Ca^{2+} . Esses tampões ligam Ca^{2+} reversivelmente, dessa maneira diminuindo a magnitude e a cinética de sinais de Ca^{2+} nos neurônios.

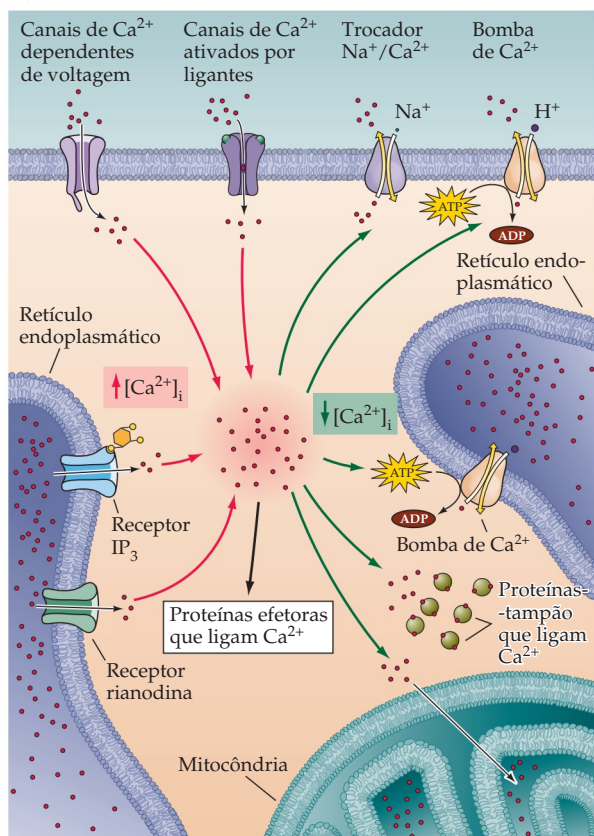
Os íons Ca^{2+} que atuam como sinais intracelulares entram no citosol por um ou mais tipos de canais iônicos permeáveis a Ca^{2+} (veja Capítulo 4). Esses podem ser canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem ou canais ativados por ligantes presentes na membrana plasmática, ambos permitindo o fluxo de Ca^{2+} a favor de seu gradiente a partir do meio extracelular para o interior da célula. Além desses, outros canais permitem a liberação de Ca^{2+} do interior do retículo endoplasmático ao citosol. Esses canais intracelulares de liberação de Ca^{2+} são controlados de modo que podem abrir ou fechar em resposta a vários sinais intracelulares. Um desses canais é o **receptor para inositol trisfosfato (IP_3)**. Como o nome indica, esses canais são ativados por IP_3 , um segundo mensageiro descrito com mais detalhes a seguir. Um segundo tipo de canal intracelular liberador de Ca^{2+} é o **receptor**

(A)

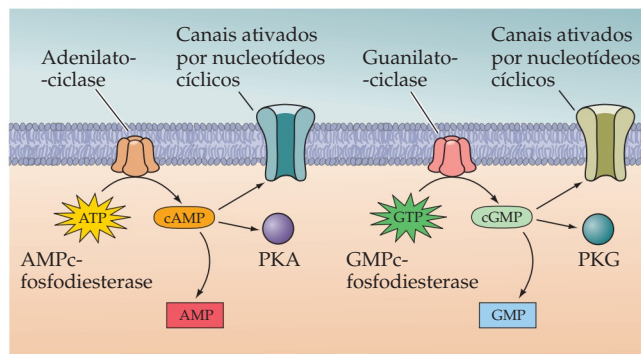
Segundo mensageiro	Fontes	Alvos intracelulares	Mecanismos de remoção
Ca ²⁺	Membrana plasmática: Canais de Ca ²⁺ dependentes de voltagem Canais ativados por vários ligantes	Calmodulina Proteínas-cinases Proteínas-fosfatases Canais iônicos Sinaptotagmina	Membrana plasmática: Trocador Na ⁺ /Ca ²⁺ Bomba de Ca ²⁺
	Retículo endoplasmático: Receptores para IP ₃ Receptores rianodina	Muitas outras proteínas que ligam Ca ²⁺	Retículo endoplasmático: Bomba de Ca ²⁺ Mitocôndria
AMP cíclico	Adenilato-ciclase atua sobre ATP	Proteína-cinase A Canais ativados por nucleotídeos cíclicos	AMPC-fosfodiesterase
GMP cíclico	Guanilato-ciclase atua sobre GTP	Proteína-cinase G Canais ativados por nucleotídeos cíclicos	GMPC-fosfodiesterase
IP ₃	Fosfolipase C atua sobre PIP ₂	Receptores IP ₃ no retículo endoplasmático	Fosfatases
Diacilglicerol	Fosfolipase C atua sobre PIP ₂	Proteína-cinase C	Várias enzimas

Figura 7.7 Segundos mensageiros neuronais. (A) Mecanismos responsáveis pela produção e pela remoção de segundos mensageiros e seus alvos posteriores. (B) Proteínas envolvidas na liberação de cálcio para o citoplasma e na remoção de cálcio do citoplasma. (C) Mecanismos de produção e de degradação de nucleotídeos cíclicos. (D) Rotas envolvidas na produção e na remoção de diacilglicerol (DAG) e IP₃.

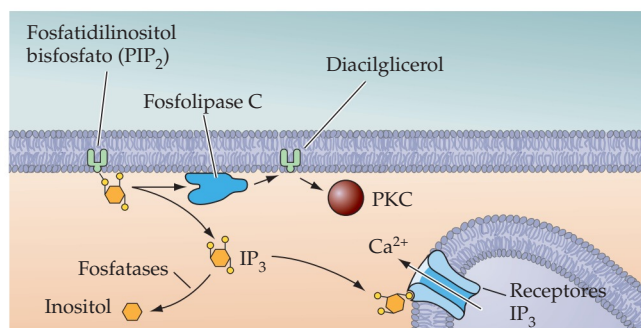
(B)



(C)



(D)



rianodina, nomeado em função de uma droga que se liga a receptores e os abre parcialmente. Entre os sinais biológicos que ativam os receptores rianodina estão o Ca^{2+} citoplasmático e, pelo menos em células musculares, a despolarização da membrana plasmática.

Esses vários mecanismos de elevação e remoção de íons Ca^{2+} possibilitam um controle preciso tanto da cronologia como da localização da sinalização por Ca^{2+} nos neurônios, permitindo o controle por Ca^{2+} de muitos eventos de sinalização diferentes. Por exemplo, canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem permitem que as concentrações de Ca^{2+} aumentem muito rápida e localmente nos terminais pré-sinápticos, para disparar a liberação de neurotransmissores, como descrito no Capítulo 5. Elevações mais lentas e espalhadas na concentração de Ca^{2+} regulam uma ampla variedade de outras respostas, incluindo expressão gênica no núcleo da célula.

- *Nucleotídeos cíclicos*. Outro grupo importante de segundos mensageiros são os nucleotídeos cíclicos, especificamente o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e o monofosfato de guanina cíclico (GMPc) (Figura 7.7C). O AMP cíclico é um derivado da molécula de armazenamento de energia celular, o ATP. O AMP cíclico é produzido quando proteínas G ativam adenilato-ciclase na membrana plasmática. Essa enzima converte ATP em AMPc ao remover dois grupamentos fosfatos do ATP. O GMP cíclico é produzido de maneira semelhante a partir de GTP pela ação da guanilato-ciclase. Assim que a concentração de AMPc ou GMPc é elevada, esses nucleotídeos podem ligar-se a duas classes distintas de alvos. Os alvos mais comuns da ação de nucleotídeos cíclicos são proteínas-cinases, seja a proteína-cinase dependente de AMPc (PKA), seja a proteína cinase dependente de GMPc (PKG). Essas enzimas medeiam muitas respostas fisiológicas ao fosforilarem proteínas-alvo, como descrito na próxima seção. Além disso, AMPc e GMPc podem ligar-se a determinados canais iônicos, desse modo influenciando a sinalização neuronal. Os canais iônicos ativados por nucleotídeos cíclicos são particularmente importantes na fototransdução e em outros processos de transdução sensorial, como o olfato. Sinais que empregam nucleotídeos cíclicos são degradados por fosfodiesterases, enzimas que hidrolisam as ligações fosfodiéster, convertendo AMPc em AMP ou GMPc em GMP.

- *Diacilglicerol e IP_3* . Notavelmente, lipídeos de membrana também podem ser convertidos em segundos mensageiros intracelulares (Figura 7.7D). Os dois mensageiros mais importantes desse tipo são produzidos a partir de fosfatidilinositol bisfosfato (PIP_2). Esse componente lipídico é hidrolisado por fosfolipase C, uma enzima ativada por certas proteínas G e por íons cálcio. A fosfolipase C quebra o PIP_2 em duas moléculas menores que atuam como segundos mensageiros. Um desses mensageiros é o diacilglicerol (DAG), uma molécula que permanece na membrana e ativa a proteína cinase C, a qual, por sua vez, fosforila substratos proteicos tanto na membrana plasmática quanto em outras localizações celulares. O outro mensageiro é o inositol trisfosfato (IP_3), uma molécula que sai da membrana plasmática e difunde-se no citosol. O IP_3 liga-se a receptores IP_3 , canais que liberam Ca^{2+} do retículo endoplasmático. Assim, a ação de IP_3 é produzir ainda outro segundo mensageiro (talvez, nesse caso, um terceiro mensageiro!) que dispara um espectro completo de reações no citosol. As ações do DAG e IP_3 são terminadas por enzimas que convertem essas duas moléculas em formas inertes que podem ser recicladas para produzir novas moléculas de PIP_2 .

As concentrações intracelulares desses segundos mensageiros sofrem alterações dinâmicas com o tempo, permitindo um controle muito preciso de seus alvos subsequentes. Esses sinais podem ser localizados em pequenos compartimentos no interior de uma única célula, ou podem se difundir entre as células através de junções comunicantes (Capítulo 5). O entendimento da dinâmica complexa, espacial e temporal, dos sinais por meio dos segundos mensageiros tem sido satisfatoriamente alcançado em virtude do desenvolvimento de técnicas de imagens que permitem a visualização de segundos mensageiros e de outras moléculas sinalizadoras intracelulares (Quadro 7A).

QUADRO 7A Imagem dinâmica da sinalização intracelular

Progressos expressivos em nossa compreensão do SNC frequentemente dependem do desenvolvimento de novas técnicas experimentais. Por certo, isso tem sido verdadeiro para nosso entendimento da sinalização intracelular em neurônios, que tem se beneficiado muito da invenção de técnicas de imageamento que permitem visualizar diretamente os processos de sinalização em células vivas. O primeiro avanço – e um dos mais significativos – veio com o desenvolvimento do marcador fluorescente fura-2, por Roger Tsien e colegas (Figura A). Os íons cálcio se ligam ao fura-2 e mudam as propriedades fluorescentes do composto. Quando o fura-2 é introduzido em células e elas são vistas com um microscópio para fluorescência, o composto serve

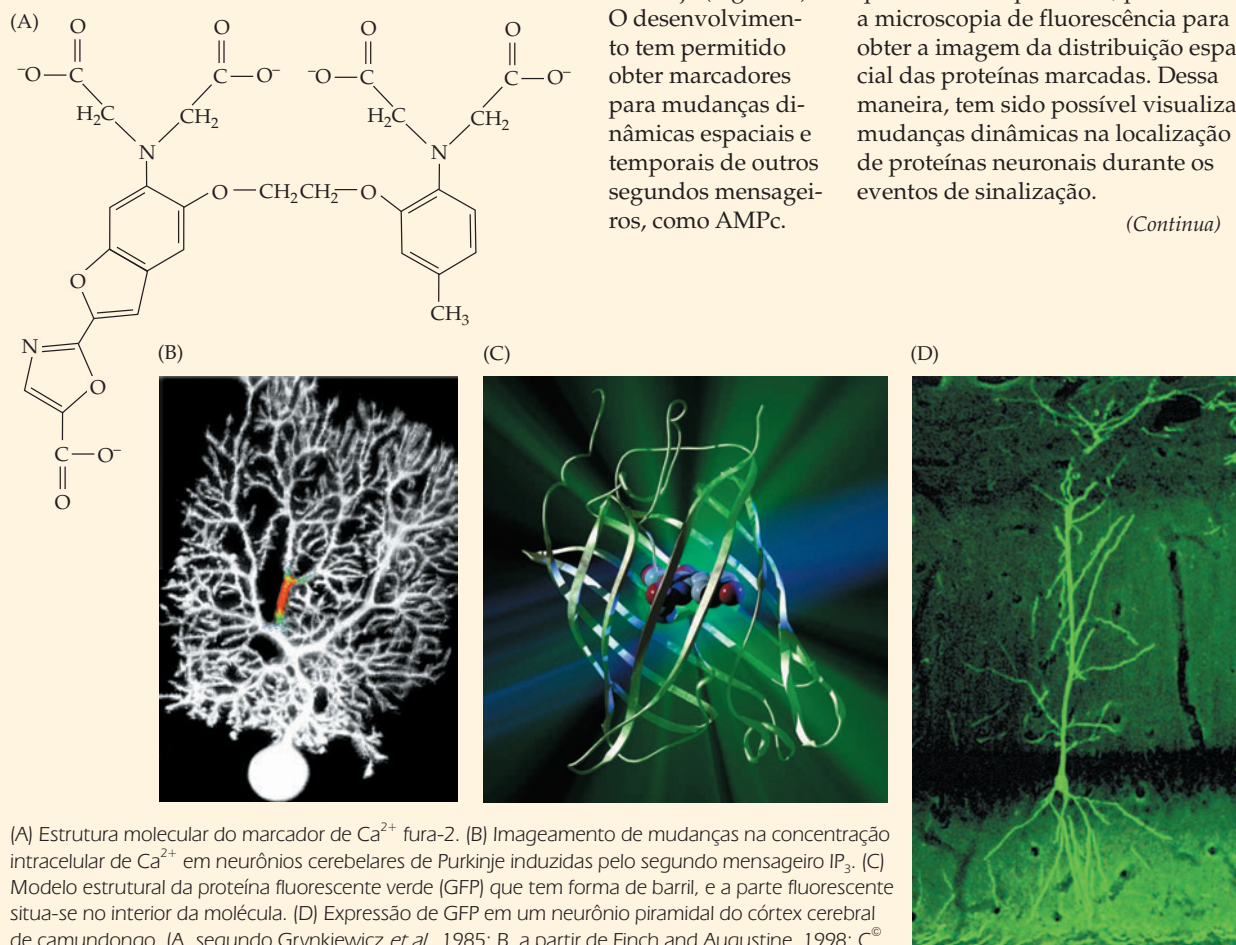
como um marcador da concentração intracelular de Ca^{2+} . As imagens com fura-2 nos permitem detectar as mudanças dinâmicas temporais e espaciais dos sinais de Ca^{2+} que desencadeiam inúmeros processos dentro de neurônios e de células gliais; por exemplo, o fura-2 tem sido usado para obter imagens de Ca^{2+} durante a liberação de neurotransmissores conforme mostrado na Figura 5.11A.

Posteriormente, o refinamento da estrutura do fura-2 tem permitido obter outros marcadores fluorescentes com diferentes propriedades e sensibilidades ao Ca^{2+} . Um desses marcadores é denominado “cálcio verde”, o qual foi usado para obter imagens das mudanças de concentração de Ca^{2+} produzidas pelo mensageiro intracelular IP_3 dentro dos dendritos das células de Purkinje (Figura B). O desenvolvimento tem permitido obter marcadores para mudanças dinâmicas espaciais e temporais de outros segundos mensageiros, como AMPc.

Outros avanços significativos no imageamento dos processos de sinalização vêm da descoberta da proteína fluorescente verde GFP (de *green fluorescent protein*), isolada da água-viva *Aequorea victoria*. Como seu nome indica, a proteína fluoresce no mesmo comprimento de onda da luz verde (Figura C). A clonagem molecular do gene GFP permite visualizar a expressão gênica de produtos marcados com GFP. O primeiro desses experimentos foi feito com o verme *Caenorhabditis elegans*, no qual Martin Chalfie e seus colegas obtiveram neurônios fluorescentes. Muitas experiências posteriores usaram a expressão de GFP no SNC de mamíferos para visualizar neurônios individualmente (Figura D).

As estratégias da genética molecular tornaram possível anexar GFP a quase todas as proteínas, permitindo a microscopia de fluorescência para obter a imagem da distribuição espacial das proteínas marcadas. Dessa maneira, tem sido possível visualizar mudanças dinâmicas na localização de proteínas neuronais durante os eventos de sinalização.

(Continua)



QUADRO 7A (Continuação)

Como no caso do fura-2, o posterior refinamento da GFP conduziu a inúmeros melhoramentos. Um dos quais é a produção de proteínas que fluorescem em comprimentos de onda diferentes do verde, permitindo, portanto, a imagem simultânea de múltiplos tipos de proteínas e/ou de múltiplos tipos de neurônios. Outros refinamentos têm conduzido a técnicas que aproveitam o poder da GFP para monitorar a atividade enzimática de proteínas-quinases e de outras proteínas sinalizadoras.

Exatamente como a técnica de coloração de Golgi abriu nossos olhos para a composição celular do SNC (Capítulo 1), o estudo da sinalização intracelular tem sido revolucionado pelo fura-2, pela GFP e por outras ferramentas moleculares, com o propó-

sito de obter imagens dinâmicas. Não há um limite à vista para o potencial dos métodos de imagem em iluminar novos e importantes aspectos da sinalização neural.

Referências

BACSKAI, B. J. and 6 others (1993) Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons. *Science* 260: 222–226.

CHALFIE, M., Y. TU, G. EUSKIRCHEN, W. W. WARD and D. C. PRASHER (1994) Green fluorescent protein as a marker for gene expression. *Science* 263:802–805.

CONNOR, J. A. (1986) Digital imaging of free calcium changes and of spatial gradients in growing processes in single mammalian central nervous system cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 6179–6183.

FENG, G. and others (2000) Imaging neuronal subsets in transgenic mice expressing

multiple spectral variants of GFP. *Neuron* 28:41–51.

FINCH, E. A. and G. J. AUGUSTINE (1998) Local calcium signaling by IP_3 in Purkinje cell dendrites. *Nature* 396: 753–756.

GIEPMANS, B. N., S. R. ADAMS, M. H. ELLISMAN and R. Y. TSIEN (2006) The fluorescence toolbox for assessing protein location and function. *Science* 312:217–224.

GRYNKIEWICZ, G., M. POENIE and R. Y. TSIEN (1985). A new generation of Ca^{2+} indicators with greatly improved fluorescence properties. *J. Biol. Chem.* 260:3440–3450.

MEYER, T. and M. N. TERUEL (2003) Fluorescence imaging of signaling networks. *Trends Cell Biol.* 13:101–106.

MIYAWAKI, A. (2005) Innovations in the imaging of brain functions using fluorescent proteins. *Neuron* 48:189–199.

TSIEN, R. Y. (1998) The green fluorescent protein. *Annu. Rev. Biochem.* 67:509–544.

Alvos de segundos mensageiros: proteínas-quinases e fosfatases

Como mencionado anteriormente, segundos mensageiros típicos regulam funções neuronais ao modularem o estado de fosforilação de proteínas intracelulares (Figura 7.8). A fosforilação (adição de grupos fosfato) altera a função da proteína rápida e reversivelmente. Proteínas são fosforiladas por uma ampla variedade de **proteínas-quinases**; grupamentos fosfato são removidos por outras enzimas, denominadas **proteínas-fosfatases**. O grau de fosforilação de uma proteína-alvo reflete, portanto, o equilíbrio entre as ações contrárias de proteínas-quinases e fosfatases, integrando um conjunto de rotas de sinalização celular. Entre os substratos de proteínas-quinases e fosfatases estão enzimas, receptores de neurotransmissores, canais iônicos e proteínas estruturais.

Proteínas-quinases e fosfatases caracteristicamente atuam sobre resíduos de serina ou treonina (Ser/Tre-quinases ou fosfatases) ou sobre resíduos de tirosina (Tir-quinases ou fosfatases) dos seus substratos. Algumas dessas enzimas atuam especificamente sobre apenas uma ou algumas poucas proteínas-alvo, enquanto outras são multifuncionais e possuem uma série de substratos proteicos. A atividade de proteínas-quinases e fosfatases pode ser regulada por segundos mensageiros, como AMPc ou Ca^{2+} , ou por sinais químicos extracelulares, como fatores de crescimento. Geralmente, segundos mensageiros ativam Ser/Tre-quinases, enquanto sinais extracelulares ativam Tir-quinases. Embora milhares de proteínas-quinases sejam expressas no encéfalo, é um número relativamente pequeno que funciona como regulador de sinalização neuronal.

- *Proteína-quinase dependente de AMPc (PKA)*. O principal efetor de AMPc é a proteína quinase dependente de AMPc (PKA). A PKA é um complexo tetramérico de duas subunidades catalíticas e duas subunidades inibitórias (regulatórias). O AMPc ativa PKA ao ligar-se às subunidades regulatórias, levando-as a liberarem as subunidades catalíticas ativas. Esse deslocamento dos domínios inibitórios é um mecanismo geral de ativação de várias proteínas-quinases por segundos mensageiros.

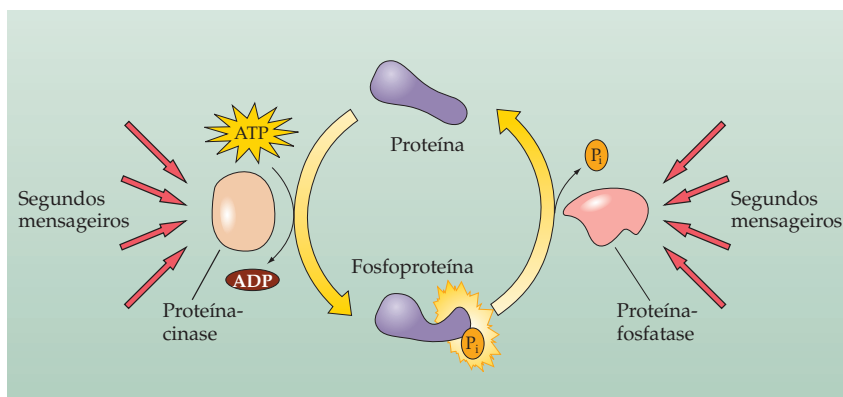


Figura 7.8 Regulação de proteínas celulares por fosforilação. Proteínas-cinases transferem grupos fosfato (P) do ATP para resíduos de serina, treonina ou tirosina em substratos proteicos. A fosforilação altera reversivelmente a estrutura e a função de substratos proteicos. A remoção dos grupos fosfato é catalisada por proteínas-fosfatases. As cinases e as fosfatases são reguladas por vários segundos mensageiros intracelulares.

ros (Figura 7.9A). A subunidade catalítica da PKA fosforila resíduos de serina e treonina em muitas proteínas-alvo diferentes. Embora essa subunidade seja similar aos domínios catalíticos de outras proteínas-cinases, aminoácidos distintos permitem que a PKA ligue proteínas-alvo específicas, fazendo, assim, com que apenas esses alvos sejam fosforilados em resposta a sinais intracelulares de AMPc.

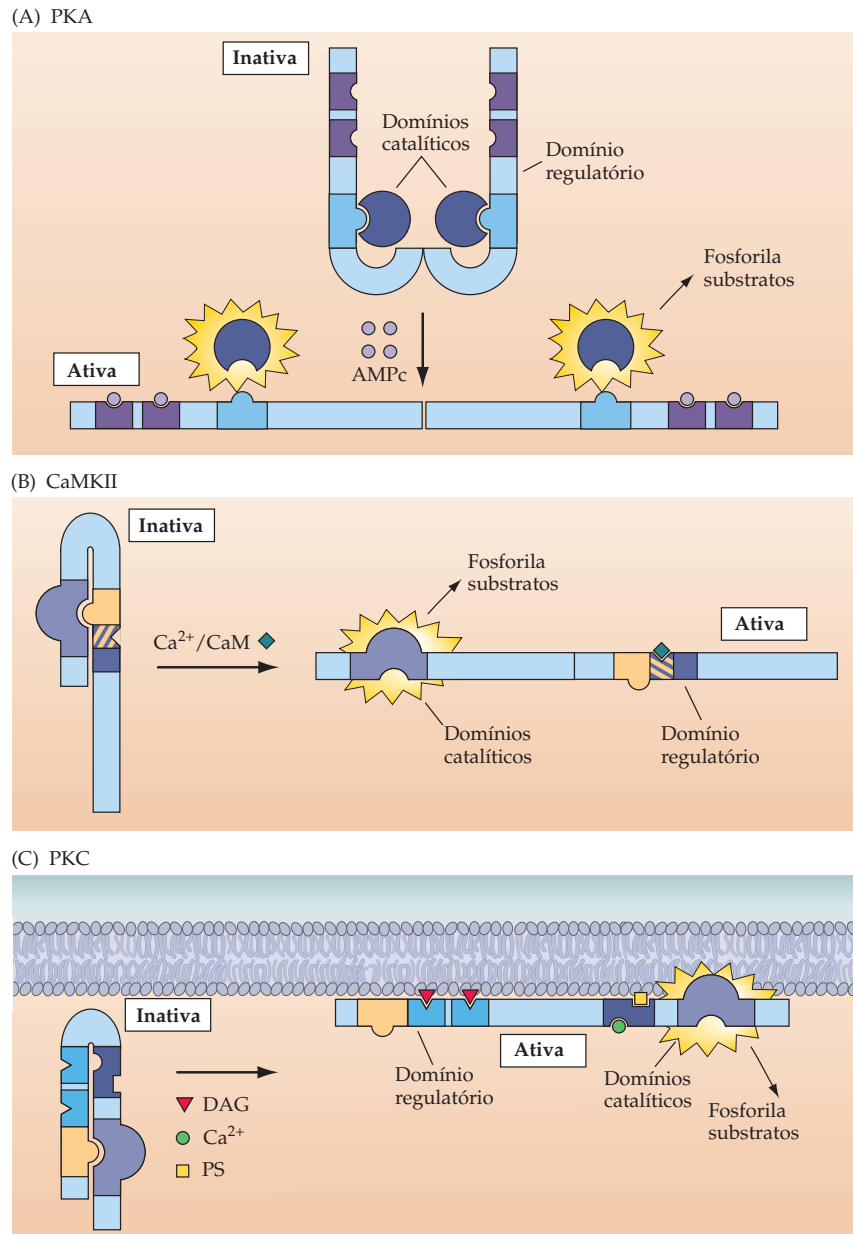
- *Proteína-cinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina tipo II (CaMKII)*. A ligação de íons Ca^{2+} à calmodulina pode regular a fosforilação/desfosforilação de proteínas. Em neurônios, a proteína-cinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina mais abundante é a CaMKII, uma proteína-cinase multifuncional. A CaMKII é composta de aproximadamente 14 subunidades, que no cérebro são dos tipos α e β . Cada subunidade contém um domínio catalítico e um domínio regulatório, bem como outros domínios que permitem à enzima oligomerizar-se e localizar-se na região apropriada no interior celular. Ca^{2+} /calmodulina ativam CaMKII ao deslocar o domínio inibitório que ocupa o sítio catalítico (Figura 7.9B). A CaMKII fosforila um grande número de substratos, entre os quais canais iônicos e outras proteínas envolvidas na transdução intracelular de sinal.

- *Proteína-cinase C (PKC)*. Outro grupo importante de Ser/Tre proteínas-cinases é a proteína-cinase C (PKC). PKC são cinases monoméricas diversas, ativadas por segundos mensageiros como DAG e Ca^{2+} . O DAG leva a PKC a se mover do citosol para a membrana plasmática, onde ela também liga Ca^{2+} e fosfatidilserina, um fosfolípido de membrana (Figura 7.9C). Esses eventos aliviam a autoinibição e levam a PKC a fosforilar vários substratos proteicos. A PKC também se difunde para outros sítios além da membrana plasmática – como citoesqueleto, sítios perinucleares e núcleo – onde ela fosforila ainda outros substratos proteicos. A ativação prolongada da PKC pode ser obtida com ésteres de forbol, compostos que causam tumores e que ativam PKC por mimetizarem DAG.

- *Proteínas-tirosina-cinases*. Duas classes de proteínas-cinases transferem grupos fosfato para resíduos de tirosina em substratos proteicos. Receptores tirosina-cinases são proteínas transmembranas com um domínio extracelular que une ligantes proteicos (fatores de crescimento, fatores neurotróficos ou citocinas) e um domínio catalítico intracelular que fosforila os substratos proteicos relevantes. Tirosina-cinases que não são receptores são enzimas citoplasmáticas ou associadas à membrana ativadas indiretamente por sinais extracelulares. A fosforilação em tirosina é menos comum do que a fosforilação em Ser/Tre e frequentemente serve para recrutar moléculas sinalizadoras junto à proteína fosforilada. As tirosinas-cinases são particularmente importantes no crescimento e na diferenciação celulares (veja Capítulos 22 e 23).

- *Proteína-cinase ativada por mitógeno (MAPK)*. Além das proteínas-cinases que são diretamente ativadas por segundos mensageiros, algumas dessas

Figura 7.9 Mecanismo de ativação de proteínas-quinasas. Proteínas-quinasas contêm vários domínios especializados com funções específicas. Cada uma das cinases possui domínios catalíticos homólogos, responsáveis pela transferência de grupos fosfato a substratos proteicos. Esses domínios catalíticos são mantidos inativos pela presença de um domínio autoinibitório que ocupa o sítio catalítico. A ligação de segundos mensageiros, como AMPc, DAG e Ca^{2+} , ao domínio regulatório apropriado da cinase remove o domínio autoinibitório, permitindo a ativação do domínio catalítico. Para algumas cinases, como a PKC e a CaMKII, os domínios autoinibitório e catalítico são parte da mesma molécula. Para outras cinases, como a PKA, o domínio autoinibitório é uma subunidade separada.



moléculas podem ser ativadas por outros sinais, como fosforilação por outra proteína-quinase. Exemplos importantes dessas proteínas-quinasas são as proteínas-quinasas ativadas por mitógeno (MAPK, de *mitogen-activated protein kinase*), também denominadas cinases reguladas por sinal extracelular (ERKs, de *extracellular regulated kinase*). As MAPKs foram identificadas pela primeira vez como participantes no controle do crescimento celular e são atualmente conhecidas por terem muitas outras funções. As MAPKs em geral são inativas em neurônios, mas são ativadas quando fosforiladas por outras cinases. Na verdade, as MAPKs são parte de uma cascata de cinases na qual uma proteína-quinase fosforila e ativa a próxima proteína-quinase nessa cascata. Os sinais extracelulares que disparam essa cascata de cinases são frequentemente fatores de crescimento que se ligam aos receptores tirosina-quinasas que, por sua vez, ativam proteínas G

monoméricas como a ras. Uma vez ativadas, as MAPKs podem fosforilar fatores de transcrição, proteínas que regulam a expressão gênica. Da ampla variedade de outros substratos para MAPKs, fazem parte várias enzimas, incluindo outras proteínas-quinases e proteínas do citoesqueleto.

As proteínas-fosfatases mais bem caracterizadas são as Ser/Tre-fosfatases PP1, PP2A e PP2B (também denominada calcineurina). Em geral, proteínas-fosfatases apresentam menor especificidade para substratos do que proteínas-quinases. Sua especificidade limitada talvez ocorra pelo fato de que as subunidades catalíticas das três principais proteínas-fosfatases são altamente homólogas, embora cada uma associe-se a um alvo ou a uma subunidade regulatória específicos. A PP1 desfosforila uma ampla gama de substratos proteicos, sendo provavelmente a Ser/Tre-proteína-fosfatase mais prevalente em células de mamíferos. A atividade da PP1 é regulada por várias proteínas inibitórias expressadas em neurônios. A PP2A é uma enzima de múltiplas subunidades com uma ampla variedade de substratos, que se sobrepõem aos substratos da PP1. A PP2B, ou calcineurina, está presente em altos níveis nos neurônios. Uma característica particular dessa fosfatase é sua ativação por Ca^{2+} /calmodulina. A PP2B é composta de uma subunidade catalítica e uma regulatória. Ca^{2+} /calmodulina ativa a PP2B, sobretudo por se ligar à subunidade catalítica e deslocar o domínio regulatório inibitório. A PP2B geralmente não tem os mesmos alvos moleculares da CaMKII, apesar de ambas serem ativadas por Ca^{2+} /calmodulina.

Em resumo, a ativação de receptores de membrana desencadeia cascatas complexas de ativação enzimática, com frequência resultando na produção de segundos mensageiros e fosforilação ou desfosforilação de proteínas. Esses sinais citoplasmáticos produzem uma variedade de respostas fisiológicas rápidas ao regularem transitoriamente a atividade enzimática, os canais iônicos, as proteínas do citoesqueleto e muitos outros processos celulares. Nas sinapses excitatórias, esses componentes de sinalização estão frequentemente presentes no interior dos espinhos dendríticos, os quais aparentemente funcionam como compartimentos especializados de sinalização neuronal (Quadro 7B). Além disso, esses sinais podem propagar-se até o núcleo para causar alterações de longa duração na expressão gênica.

Sinalização nuclear

Segundos mensageiros podem provocar alterações prolongadas na função neuronal por promoverem a síntese de novos ARNs e proteínas. O conseqüente acúmulo de novas proteínas requer pelo menos de 30 a 60 minutos, uma janela de tempo que é ordens de magnitude mais lenta do que as respostas mediadas por fluxos iônicos ou fosforilação. Da mesma maneira, a reversão desses eventos requer horas ou dias. Em alguns casos, mudanças genéticas podem ser desencadeadas para alterar um neurônio permanentemente, como na diferenciação neuronal (veja Capítulo 22).

A quantidade de proteína presente nas células é determinada principalmente pela taxa de transcrição do ADN em ARN (Figura 7.10). A primeira etapa na síntese de ARN é a descondensação da estrutura da cromatina, para fornecer sítios de ligação ao complexo da ARN-polimerase e às **proteínas ativadoras da transcrição**, também denominadas **fatores de transcrição**. Proteínas ativadoras da transcrição aderem a sítios de ligação, presentes na molécula de ADN, próximos ao início da sequência do gene-alvo; elas também se ligam a outras proteínas que promovem o desenrolamento do ADN. O resultado dessas ações é permitir à ARN-polimerase, um complexo enzimático, ajustar-se à região **promotora** e iniciar a transcrição. Além de liberarem o promotor para a ARN-polimerase, as proteínas ativadoras podem estimular a transcrição por interagirem com o complexo da ARN-polimerase ou por interagirem com outras proteínas ativadoras que influenciam a polimerase.

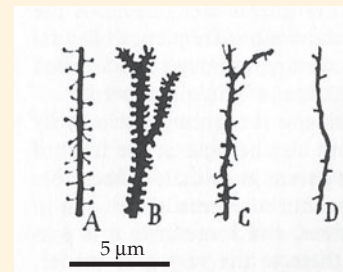
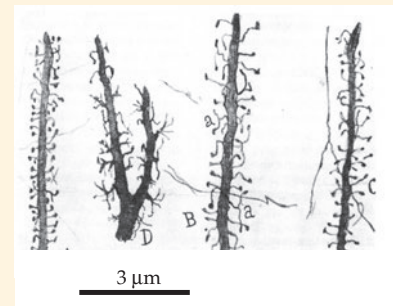
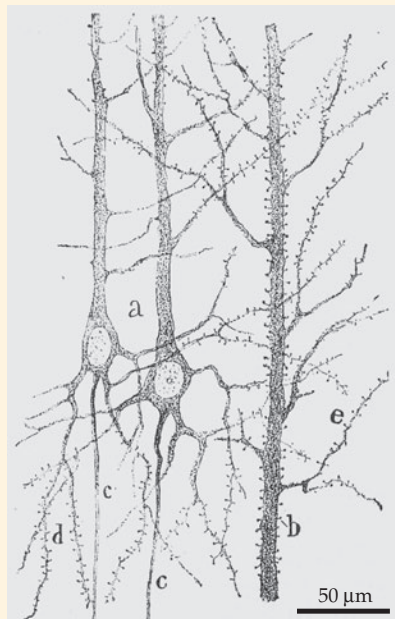
QUADRO 7B Espinhos dendríticos

Muitas sinapses no sistema nervoso central envolvem pequenas protrusões dos ramos dendríticos, conhecidos como espinhos dendríticos (Figura A). Os espinhos são caracterizados pela presença de pontas globulares denominadas cabeças dos espinhos; quando elas estão presentes, os contatos sinápticos no dendrito são feitos nessas cabeças. As cabeças dos espinhos estão conectadas nas hastes dos dendritos por estreitos conexões denominadas pescoços dos espinhos (Figura B). Imediatamente abaixo do sítio de contato entre os terminais e as cabeças dos espinhos estão estruturas intercelulares denominadas densidades pós-sinápticas (Figura C). O número, o tamanho e a forma dos espinhos dendríticos são bem variáveis e podem, em alguns casos, mudar dinamicamente ao longo do tempo (veja Figura 8.12).

Desde a primeira descrição dessas estruturas por Santiago Ramón y Cajal no fim dos anos 1800, os espinhos dendríticos têm fascinado os neurocientistas, inspirando muitas especulações sobre suas funções. Uma das primeiras conjecturas foi a de que o estreito pescoço do espinho isolava eletricamente as sinapses do resto do neurônio. Considerando que o tamanho do pescoço dos espinhos pode variar, tal mecanismo poderia mudar o efeito fisiológico de sinapses individuais com o passar do tempo, produzindo assim, um mecanismo celular para formas de plasticidade sináptica como LTP e LTD. Entretanto, medidas subsequentes das propriedades do pescoço dos espinhos indicam que essas estruturas seriam relativamente ineficientes em atenuar o fluxo da corrente elétrica entre as cabeças e os dendritos.

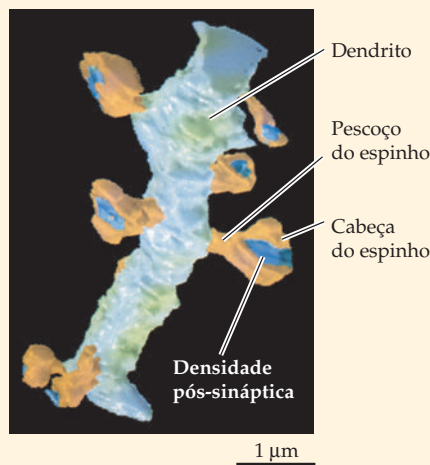
Outra teoria – atualmente o conceito mais difundido e funcional – postula que os espinhos criam compartimentos bioquímicos. Essa ideia baseia-se na suposição de que o pescoço do espinho poderia impedir a difusão de sinais bioquímicos da cabeça para o resto do dendrito. Várias observações são compatíveis

(A)

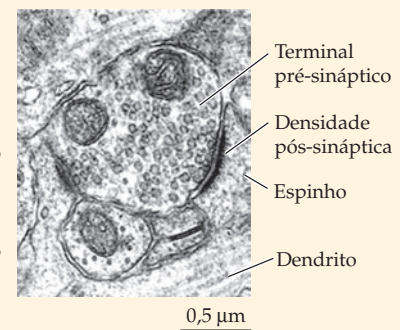


(A) Desenhos clássicos dos espinhos dendríticos por Cajal. À esquerda, dendritos de neurônios corticais e piramidais. À direita, imagens muito ampliadas de vários tipos diferentes de espinhos dendríticos.

(B)



(C)

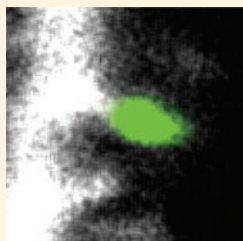


(B) Microscopia eletrônica de alta resolução mostrando uma pequena região de um dendrito de neurônio hipocampal piramidal. (C) Micrografia eletrônica de uma secção transversal em uma sinapse excitatória. (B, a partir Harris, 1994; C, a partir Kennedy, 2000.)

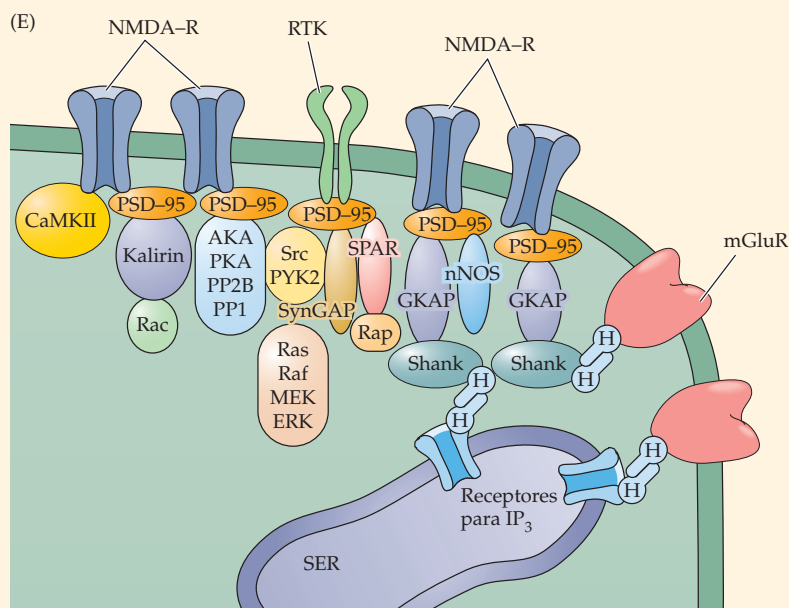
com essa noção. Primeiro, as medidas mostram que o pescoço do espinho de fato serve como uma barreira à

difusão, tornando mais lenta a taxa de movimento molecular na ordem de 100 vezes ou mais. Segundo, os espi-

(D) Sinais de Ca^{2+} localizados (em verde) produzidos num espinho de um neurônio hipocampal piramidal após a ativação da sinapse glutamatérgica. (E) Densidade pós-sináptica incluindo dezenas de moléculas de transdução de sinal, incluindo receptores de glutamato (NMDA-R; mGluR), receptores tirosina cinases (RTK) e moléculas intracelulares de transdução de sinal, mais notavelmente a proteína cinase CamKII. (D, Sabatini ET al., 2002; E, Sheng e Kim, 2002.)



1 μm



nhos são encontrados apenas em sinapses excitatórias, onde se sabe que a transmissão sináptica gera muitos sinais difusíveis, mais notavelmente o segundo mensageiro Ca^{2+} . Por fim, imagens fluorescentes mostram que sinais de Ca^{2+} sinápticos podem de fato estar restritos aos espinhos dendríticos (Figura D).

Contudo, há argumentos contrários à hipótese de que os espinhos fornecem isolados compartimentos bioquímicos. Por exemplo, sabe-se que outros segundos mensageiros, como IP_3 , podem difundir para fora da cabeça do espinho e para dentro da haste dendrítica. Possivelmente, essa diferença na difusão é devida ao fato de que os sinais de IP_3 durem mais do que os sinais de Ca^{2+} , permitindo ao IP_3 tempo suficiente para superar a barreira de difusão do pescoço do

espinho. Outro aspecto relevante é que os sinais de Ca^{2+} pós-sinápticos são altamente localizados, mesmo nas sinapses excitatórias que não têm espinhos. Portanto, pelo menos em algumas situações, os espinhos não são nem necessários nem suficientes para a compartimentalização da sinalização sináptica desse segundo mensageiro.

Uma última ideia, e menos controversa, é a de que os espinhos servem de reservatórios onde proteínas sinalizadoras, tais como alvos moleculares de Ca^{2+} e IP_3 , podem estar concentradas. De acordo com essa possibilidade, receptores de glutamato estão altamente concentrados nas cabeças dos espinhos, e as densidades pós-sinápticas compreendem dezenas de proteínas envolvidas na transdução de sinal. (Figura E). De acordo

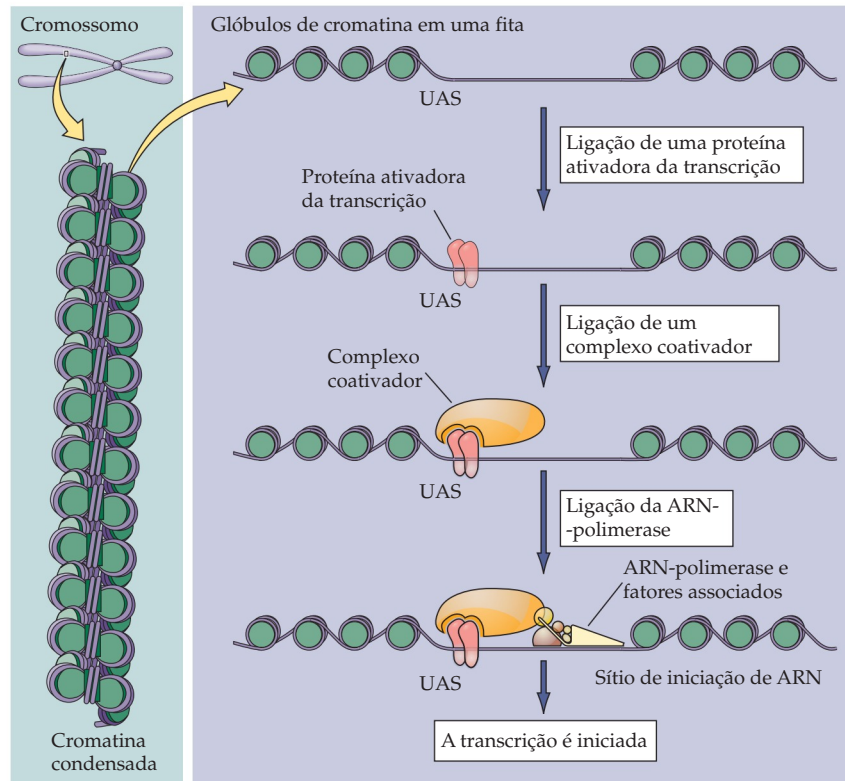
com essa visão, a cabeça dos espinhos é o destino para essas moléculas sinalizadoras durante a junção de sinapses, bem como o alvo dos segundos mensageiros que são produzidos pela ativação local de receptores glutamatérgicos. Trabalhos recentes indicam que os espinhos também podem prender moléculas difusíveis ao longo dos dendritos, sugerindo que eles possam concentrar essas moléculas dentro dos espinhos.

Embora a função dos espinhos permaneça enigmática, sem dúvida, Cajal estaria contente em saber da enorme atenção que essas pequeninas estruturas sinápticas continuam a ter e do real progresso que tem sido feito para entender o que elas são capazes de fazer.

Referências

- GOLDBERG, J. H., G. TAMAS, D. ARONOV and R. YUSTE (2003) Calcium microdomains in aspiny dendrites. *Neuron* 40:807-821.
- HARRIS, K. M. (1994) Serial electron microscopy as a complement to confocal microscopy for the study of synapses and dendritic spines. In *Three-Dimensional Confocal microscopy*. New York: Academic Press.
- KENNEDY, M. B. (2000) Signal-processing machines at the postsynaptic density. *Science* 290:750-754.
- MIYATA, M. and 9 others (2000) Local calcium release in dendritic spines required for long-term synaptic depression. *Neuron* 28:233-244.
- NIMCHINSKY, E. A., B. L. SABATINI and K. SVOBODA (2002) Structure and function of dendritic spines. *Annu. Rev. Physiol.* 64:313-353.
- SABATINI, B. L., T. G. OERTNER and SVOBODA (2002) The life cycle of Ca^{2+} ions in dendritic spines. *Neuron* 33:439-452.
- SANTAMARIA, F., S. WILS, E. DE SHUTTER and G. J. AUGUSTINE (2006) Anomalous diffusion in Purkinje cell dendrites caused by dendritic spines. *Neuron* 52:635-648.
- SHENG, M., and M. J. KIM (2002) Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science* 298:776-780.
- YUSTE, R. and D. W. TANK (1996) Dendritic integration in mammalian neurons, a century after Cajal. *Neuron* 16:701-716.

Figura 7.10 Etapas envolvidas na transcrição de ADN a ARN. A cromatina condensada é descondensada em uma sequência de glóbulos em uma fita de ADN, na qual um sítio ativador a montante (UAS, de *upstream activator site*) está livre de proteínas e é ligado a uma proteína ativadora da transcrição (fator de transcrição) específica para uma sequência. A proteína ativadora da transcrição então se liga a complexos coativadores que tornam a ARN-polimerase, juntamente a seus fatores associados, capaz de ligar o sítio de iniciação da transcrição e iniciar a síntese de ARN.



Cascatas de transdução intracelular de sinal regulam a expressão gênica convertendo proteínas ativadoras da transcrição de um estado inativo em um ativo, no qual são capazes de se ligar ao ADN. Essa conversão ocorre de diversas maneiras. As proteínas ativadoras-chave e os mecanismos que as permitem regular a expressão gênica em resposta a eventos de sinalização serão resumidos nas próximas seções.

- **CREB.** A proteína de ligação ao elemento que responde a AMPc, abreviada como **CREB** (de *cAMP response element binding*), é um ativador transcricional ubíquo (Figura 7.11). A CREB está normalmente ligada ao seu sítio de ligação ao ADN (denominado elemento de resposta ao AMPc, ou CRE) como um homodímero ou ligado a outro fator de transcrição intimamente relacionado. Em células não estimuladas, a CREB não é fosforilada e tem pouca ou nenhuma atividade transcricional. Contudo, a fosforilação de CREB potencializa enormemente a transcrição. Muitas rotas de sinalização celular são capazes de causar a fosforilação de CREB. Tanto a rota de PKA como a de ras, por exemplo, podem fosforilar a CREB. A CREB também pode ser fosforilada em resposta a um aumento no cálcio intracelular. Nesse caso, o sítio CRE é também chamado de sítio CaRE (elemento que responde a cálcio). A fosforilação de CREB dependente de cálcio é causada principalmente por Ca^{2+} /calmodulina-cinase IV, uma cinase da mesma família da CaMKII. A fosforilação de CREB deve ser mantida em tempo suficiente para resultar em transcrição, mesmo que a atividade elétrica neuronal eleve a concentração intracelular de cálcio apenas por algum tempo. Essas cascatas de sinalização podem potencializar a transcrição mediada por CREB ao inibirem a proteína-fosfatase que desfosforila a CREB. A CREB é, portanto, um exemplo da convergência de rotas de sinalização múltiplas sobre um único ativador transcricional.

Muitos genes cuja transcrição é regulada por CREB foram identificados. Genes sensíveis a CREB incluem o gene imediato *c-fos* (veja adiante), a neurotro-

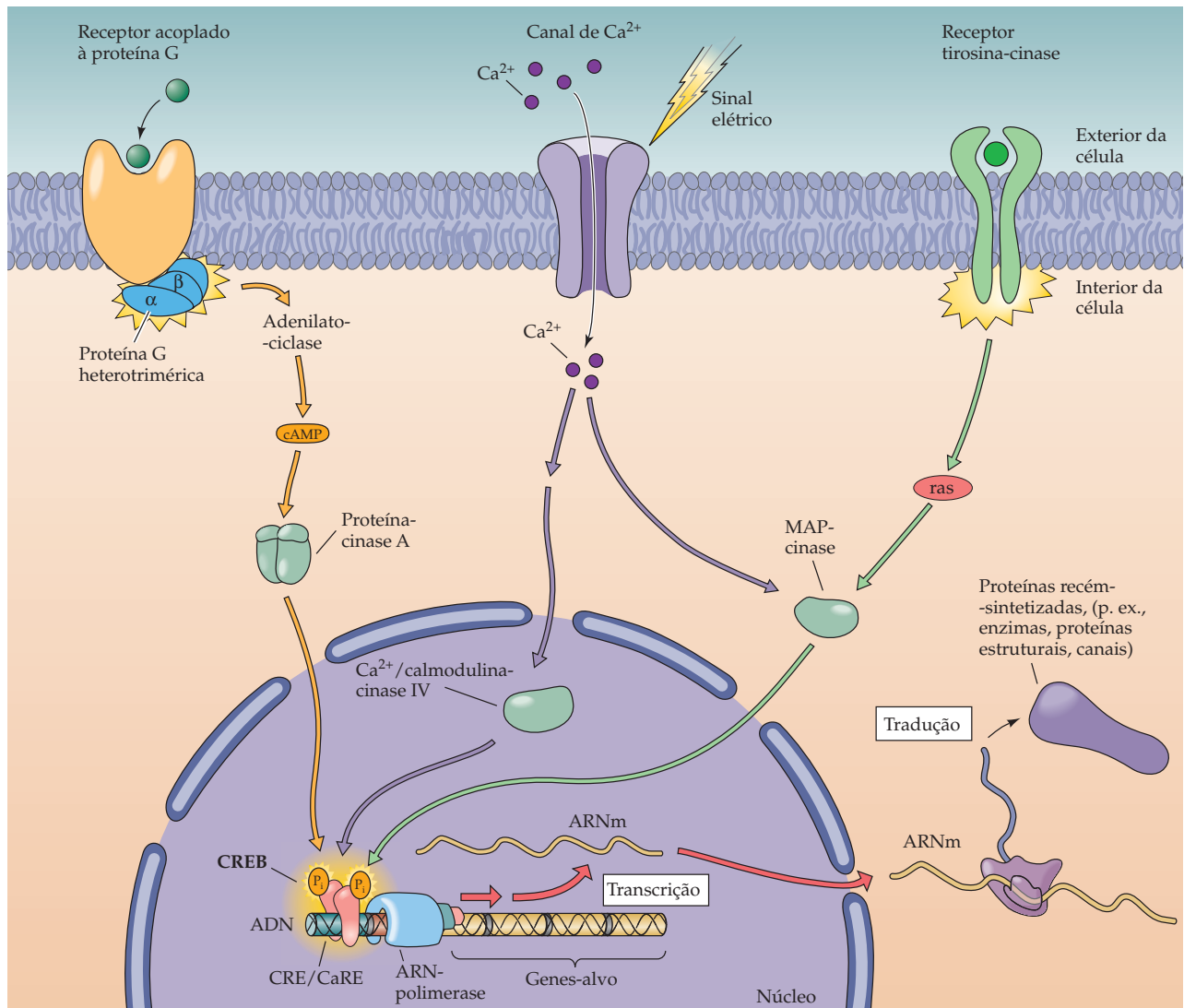


Figura 7.11 Regulação transcricional por CREB. Várias rotas de sinalização convergem ao ativarem cinases que fosforilam CREB. Entre essas, estão PKA, Ca^{2+} /calmodulina-cinase IV e MAP-cinase. A fosforilação de CREB permite-lhe ligar coativadores (não mostrados na figura), que estimulam a ARN-polimerase a iniciar a síntese de ARN. O ARN é, então, processado e exportado ao citoplasma, onde serve como ARN para tradução em proteína.

fina BDNF (veja Capítulo 23), a enzima tirosina-hidroxilase (que é importante na síntese dos neurotransmissores catecolaminérgicos; veja Capítulo 6) e muitos outros neuropeptídeos (incluindo somatostatina, encefalina e o hormônio liberador de corticotrofina). Acredita-se que a CREB também medie alterações de longa duração na função cerebral. Por exemplo, a CREB tem sido envolvida no aprendizado espacial, na sensibilização comportamental, na memória de longa duração para o comportamento condicionado a estímulos odorantes e na plasticidade sináptica (veja Capítulo 8).

- **Receptores nucleares.** Receptores nucleares para ligantes permeáveis à membrana também são ativadores transcricionais. O receptor para hormônios glicocorticoides ilustra um dos modos de ação desses receptores. Na ausência de hormônios glicocorticoides, o receptor localiza-se no citoplasma. A ligação de glicocorticoides ocasiona o “desdobramento” do receptor e seu movimento para o núcleo, onde se liga a um sítio de reconhecimento específico no ADN. Essa ligação ao ADN ativa o complexo de ARN-polimerase relevante para iniciar a transcrição e a subsequente expressão gênica. Portanto, um evento regulatório crucial para receptores esteroides é o seu deslocamento ao núcleo para permitir a ligação ao ADN.

Os receptores para hormônios da tireoide (TH) e para outros receptores nucleares não esteroides ilustram um segundo modo de regulação. Na ausência de TH, o receptor está ligado ao ADN, atuando como um repressor potente da transcrição. Após a ligação do TH, o receptor sofre uma alteração conformacional que acaba por abrir o promotor para a ligação da polimerase. Assim, a ligação do TH leva o receptor a passar de um repressor para um ativador de transcrição.

- *c-fos*. Uma estratégia diferente de regulação gênica é evidente na função da proteína ativadora da transcrição, a **c-fos**. Nas células em repouso, a *c-fos* ocorre em concentração muito baixa. Contudo, a estimulação da célula-alvo acarreta a síntese de *c-fos*, e a quantidade dessa proteína aumenta muito em 30 a 60 minutos. Portanto, a *c-fos* é considerada um **gene de resposta imediata** porque sua síntese é diretamente disparada pelo estímulo. Uma vez sintetizada, a *c-fos* pode atuar como um ativador da transcrição para induzir a síntese de genes de segunda ordem. Esses são denominados **genes de resposta tardia** porque suas atividades são atrasadas em função de que um gene de resposta imediata – *c-fos* nesse caso – precisa ser sintetizado primeiro.

Vários sinais convergem em *c-fos* ao ativarem diferentes fatores de transcrição que se ligam a pelo menos três sítios distintos na região promotora do gene *c-fos*. A região regulatória do gene *c-fos* contém um sítio de ligação que medeia a indução da transcrição por citocinas e fatores neurotróficos ciliares. Outro sítio é alvo de fatores de crescimento, como neurotrofinas, através de *ras* e proteína-cinase C, e de um CRE/CarRE que pode ligar-se a CREB e assim responder à AMPc ou à entrada de cálcio resultante de atividade elétrica. Além das interações sinérgicas entre esses sítios em *c-fos*, sinais de transcrição podem ser integrados por convergirem ao mesmo ativador, como o CREB.

Eventos de sinalização nuclear caracteristicamente resultam na geração de um complexo enorme e relativamente estável composto de uma proteína ativadora da transcrição funcional, de proteínas adicionais que se ligam à proteína ativadora, de ARN-polimerase e de proteínas associadas ligadas ao sítio de iniciação da transcrição. A maioria dos eventos de sinalização relevantes atua para promover esse complexo gerando uma ativa proteína ativadora da transcrição por fosforilação, induzindo uma alteração conformacional nessa proteína após a ligação do ligante, promovendo a localização nuclear, removendo um inibidor ou simplesmente sintetizando mais proteína ativadora.

Exemplos de transdução de sinal neuronal

A compreensão das propriedades gerais de processos de transdução de sinal na membrana plasmática, no citosol e no interior do núcleo torna possível considerar como esses processos atuam orquestradamente para mediar funções específicas no encéfalo. Três rotas de transdução de sinal importantes podem ilustrar algumas das funções de processos de transdução intracelular de sinal no sistema nervoso.

- *NGF/TrkA*. O primeiro desses é sinalizado pelo **fator de crescimento neural (NGF, de *nerve growth factor*)**. Essa proteína é um membro da família de fatores de crescimento neurotróficos, sendo necessária para a diferenciação, a sobrevivência e a conectividade sináptica de neurônios simpáticos e sensoriais (veja Capítulo 23). O NGF atua ligando-se com alta afinidade a um receptor tirosina-cinase, TrkA, presente na membrana plasmática das células-alvo (Figura 7.12). A ligação de NGF causa a dimerização dos receptores TrkA, e a atividade tirosina-cinase intrínseca de cada receptor fosforila então o receptor vizinho. Receptores TrkA fosforilados disparam a cascata *ras*, resultando na ativação de várias proteínas-cinases. Algumas dessas cinases deslocam-se ao núcleo para ativarem fatores de transcrição, como o CREB. O componente com base em *ras* da rota de NGF é o principal responsável pela indução e pela manutenção da diferenciação de neurônios sensíveis a NGF. A fosforilação de TrkA também leva o receptor a estimular a atividade da fosfolipase C, o que aumenta a produção de IP₃ e DAG. O IP₃ induz a

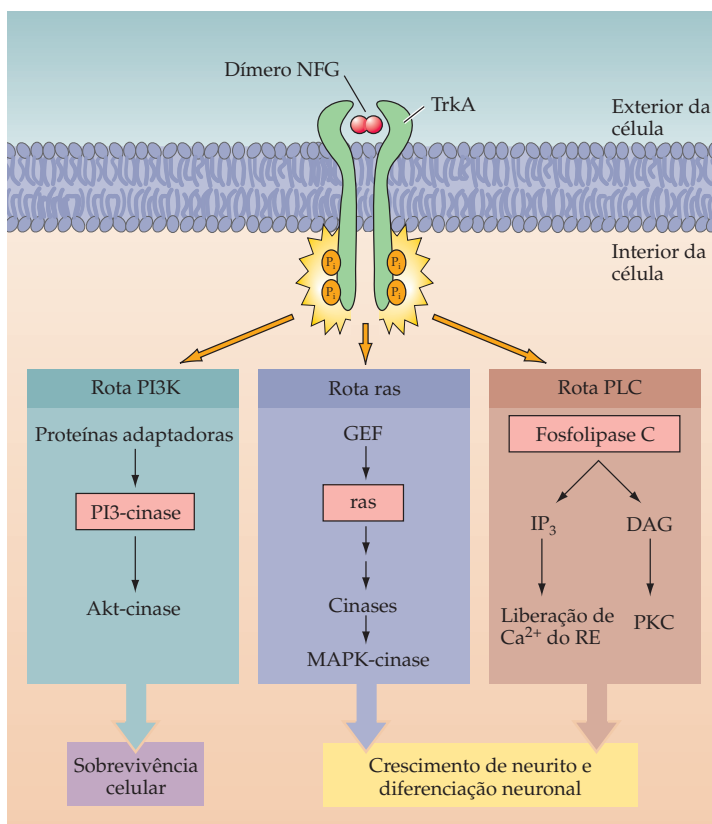


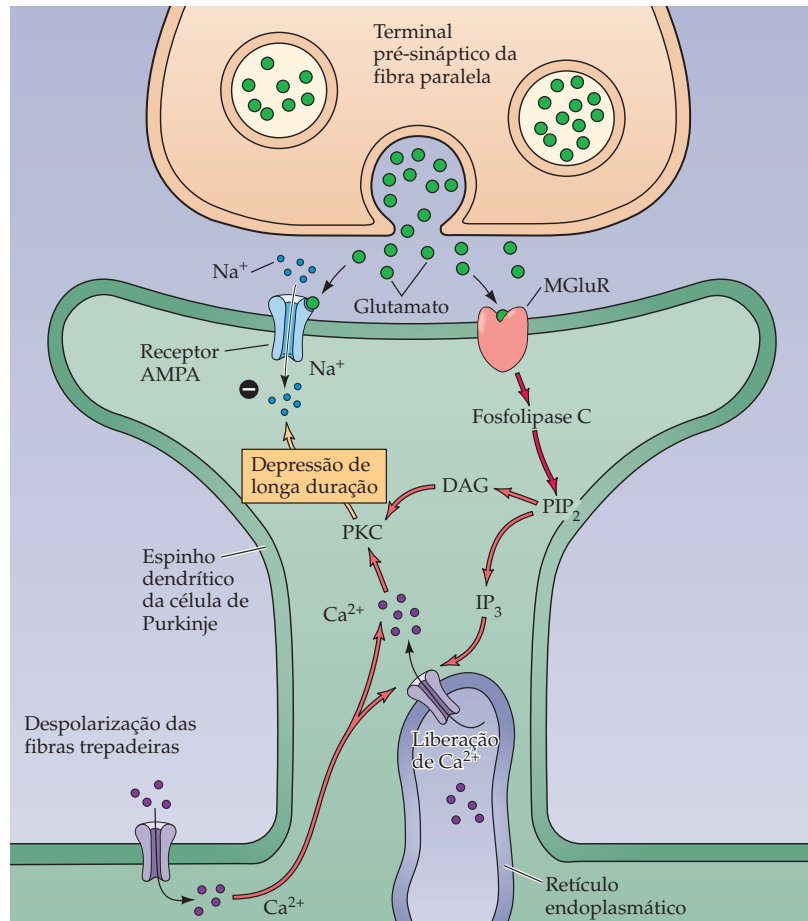
Figura 7.12 Mecanismos de ação do NGF. O NGF liga-se com alta afinidade a um receptor tirosina-cinase, o TrkA, na membrana plasmática para induzir a fosforilação de TrkA em dois resíduos de tirosina. Essas tirosinas fosforiladas servem para ancorar várias proteínas adaptadoras ou fosfolipase C (PLC), que, por sua vez, ativa três principais rotas de sinalização: a rota PI 3 cinase, levando à ativação da Akt-cinase, a rota ras, levando a MAP-cinases, e a rota PLC, levando à liberação de Ca²⁺ intracelular e à ativação de PKC. As rotas ras e PLC estimulam principalmente processos responsáveis por diferenciação neuronal, enquanto a rota PI 3 cinase está principalmente envolvida em sobrevivência celular.

liberação de Ca²⁺ do retículo endoplasmático, enquanto o DAG ativa a PKC. Esses dois segundos mensageiros parecem ter como alvo muitos efetores subsequentes em comum, como o ras. Por fim, a ativação de receptores TrkA também acarreta a ativação de outras proteínas-cinases (como a Akt-cinase) que inibem a morte celular. Essa rota, portanto, medeia principalmente a sobrevivência de neurônios simpáticos e sensoriais dependentes de NGF descrita no Capítulo 23.

- *Depressão de longa duração (LTD, de long term depression)*. A interrelação entre vários sinais intracelulares pode ser observada nas sinapses excitatórias que inervam as células de Purkinje no cerebelo. Essas sinapses são centralizadas no fluxo de informação através do córtex cerebelar, que, por sua vez, auxilia na coordenação de movimentos motores (veja Capítulo 19). Uma dessas sinapses ocorre entre fibras paralelas e células-alvo de Purkinje. A LTD é uma forma de plasticidade sináptica que torna as sinapses entre fibras paralelas menos efetivas (veja Capítulo 8). Quando fibras paralelas estão ativas, elas liberam o neurotransmissor glutamato junto aos dendritos das células de Purkinje. Isso ativa receptores do tipo AMPA, que são canais iônicos ativados por ligante (veja Capítulo 6), causando um pequeno PEPS (veja Capítulo 5) que despolariza a célula de Purkinje por alguns milissegundos. Além desse sinal elétrico, a transmissão por fibra paralela também gera dois segundos mensageiros na célula de Purkinje (Figura 7.13). O glutamato liberado por fibras paralelas ativa receptores glutamatérgicos metabotrópicos, estimulando a fosfolipase C a produzir IP₃ e DAG. Quando somente as sinapses nas fibras paralelas estão ativas, esses sinais intracelulares são insuficientes para abrir canais receptores de IP₃ ou estimular PKC.

A LTD é produzida quando as sinapses de fibras paralelas são ativadas ao mesmo tempo em que as sinapses de fibras trepadeiras glutamatérgicas, que também inervam as células de Purkinje. As sinapses de fibras trepadeiras produzem

Figura 7.13 Sinalização em sinapses de fibras paralelas cerebelares. O glutamato liberado por fibras paralelas ativa receptores tipo AMPA e metabotrópicos. Esses últimos produzem IP_3 e DAG na célula de Purkinje. Quando ocorre aumento na concentração de Ca^{2+} , associado à atividade das sinapses de fibras trepadeiras, o IP_3 causa liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático, enquanto Ca^{2+} e DAG ativam a proteína-quinase C. Juntos, esses sinais alteram as propriedades dos receptores AMPA, produzindo a LTD.



grandes PEPSs que fortemente despolarizam o potencial de membrana das células de Purkinje. Essa despolarização permite ao Ca^{2+} entrar na célula de Purkinje, por meio dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Quando ambas as sinapses são simultaneamente ativadas, o aumento na concentração de Ca^{2+} intracelular causado pela sinapse de fibras trepadeiras aumenta a sensibilidade dos receptores ao IP_3 produzido pelas sinapses de fibras paralelas e permite a abertura dos receptores sensíveis a IP_3 na célula de Purkinje. Isso induz liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático e posterior elevação local na concentração de Ca^{2+} próximo das sinapses de fibras paralelas. Esse grande aumento na concentração de Ca^{2+} , juntamente ao DAG produzido pelas sinapses de fibras paralelas, ativa PKC. A PKC, por sua vez, fosforila inúmeros substratos proteicos. Ao final, esses processos de sinalização alteram os receptores do tipo AMPA nas sinapses de fibras paralelas, de modo que esses receptores produzem sinais elétricos menores em resposta ao glutamato liberado pelas fibras paralelas. Esse enfraquecimento da sinapse das fibras paralelas é a causa final da LTD.

Em resumo, a transmissão sináptica de fibras paralelas produz sinais elétricos breves e sinais químicos que persistem por um longo período. A interrelação temporal entre esses sinais permite à LTD ocorrer apenas quando ambas as sinapses das fibras paralelas e das trepadeiras estão ativas. As ações de IP_3 , DAG e Ca^{2+} também estão restritas a pequenas partes do dendrito da célula de Purkinje, nas quais o espaço é mais limitado do que o atingido pelo PEPS, que se espalha por todo o dendrito e corpo celular da célula de Purkinje. Assim, ao contrário dos sinais elétricos, os sinais de segundos mensageiros podem proporcionar uma informação precisa sobre a localização de sinapses ativas e permitir que a LTD ocorra apenas na vizinhança de fibras paralelas ativas.

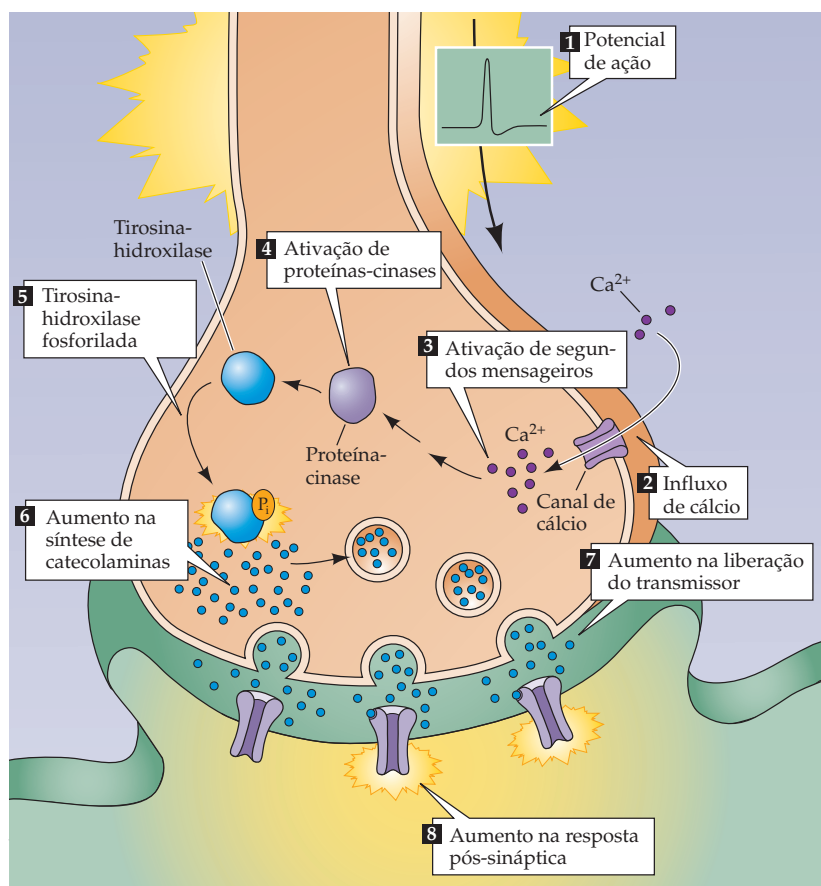


Figura 7.14 Regulação da tirosina-hidroxilase por fosforilação. Essa enzima controla a síntese dos neurotransmissores catecolaminas, sendo estimulada por inúmeros sinais intracelulares. No exemplo mostrado aqui, a atividade elétrica neuronal (1) causa o influxo de Ca^{2+} (2). O consequente aumento na concentração intracelular de Ca^{2+} (3) ativa proteínas-cinases (4), que fosforilam a tirosina-hidroxilase (5) para estimular a síntese de catecolaminas (6). Isso, por sua vez, aumenta a liberação de catecolaminas (7) e amplifica a resposta pós-sináptica produzida pela sinapse (8).

• *Fosforilação de tirosina-hidroxilase.* Um terceiro exemplo de sinalização intracelular no sistema nervoso é a regulação da enzima tirosina-hidroxilase. A tirosina-hidroxilase controla a síntese dos neurotransmissores catecolaminas: dopamina, noradrenalina e adrenalina (veja Capítulo 6). Inúmeros sinais, incluindo atividade elétrica, outros neurotransmissores e NGF, aumentam a velocidade de síntese de catecolamina ao aumentarem a atividade catalítica da tirosina-hidroxilase (Figura 7.14). O rápido aumento na atividade da tirosina-hidroxilase é devido principalmente à fosforilação dessa enzima.

A tirosina-hidroxilase é um substrato para várias proteínas-cinases, entre elas PKA, CaMKII, MAP-cinase e PKC. A fosforilação ocasiona alterações conformacionais que aumentam a atividade catalítica da tirosina-hidroxilase. Estímulos que elevam AMPc, Ca^{2+} ou DAG podem aumentar a atividade da tirosina-hidroxilase, aumentando, dessa maneira, a taxa de biossíntese de catecolaminas. Essa regulação por vários sinais diferentes permite um controle estrito da atividade da tirosina-hidroxilase e ilustra como muitas rotas diferentes podem convergir para influenciar uma enzima-chave envolvida em transmissão sináptica.

Resumo

Existe uma grande diversidade de rotas de transdução de sinal em todos os neurônios. A ativação dessas rotas é normalmente iniciada por sinais químicos, como neurotransmissores e hormônios. Essas moléculas ligam-se a receptores que incluem canais iônicos ativados por ligante, receptores acoplados à proteína G e receptores tirosina-cinase. Muitos desses receptores ativam proteínas G heterotriméricas ou monoméricas que regulam cascatas de enzimas intracelulares e/ou canais iônicos. Uma consequência usual da ativação desses receptores é a produção de segundos mensageiros, como AMPc, Ca^{2+} e IP_3 , que ligam enzimas

efetoras. Efetores particularmente importantes são proteínas-cinases e fosfatases que regulam o estado de fosforilação de seus substratos e, portanto, suas funções. Esses substratos podem ser enzimas metabólicas ou outras moléculas de transdução de sinal, como canais iônicos, proteínas-cinases ou fatores de transcrição que regulam a expressão gênica. Exemplos de fatores de transcrição incluem CREB, receptores para hormônios esteroides e c-fos. Essa grande quantidade de componentes moleculares permite às rotas de transdução de sinal intracelular gerarem respostas em uma ampla gama de tempos e distâncias, aumentando e refinando grandemente a habilidade em processar a informação dos circuitos neuronais e, por fim, dos sistemas.

Leitura complementar

Revisões

AUGUSTINE, G. J., F. SANTAMARIA and K. TANAKA (2003) Local calcium signaling in neurons. *Neuron* 40:331-346.

DEISSEROTH, K., P. G. MERMELSTEIN, H. XIA and R. W. TSJEN (2003) Signaling from synapse to nucleus: the logic behind the mechanisms. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13:354-365.

EXTON, J. H. (1998) Small GTPases. *J. Biol. Chem.* 273: 19923.

FISCHER, E. H. (1999) Cell signaling by protein tyrosine phosphorylation. *Adv. Enzyme Regul. Review* 39: 359-369.

GILMAN, A. G. (1984) G proteins and regulation of adenylate cyclase. *Biosci. Rep.* 15: 65-97.

GRAVES, J. D. and E. G. KREBS (1999) Protein phosphorylation and signal transduction. *Pharmacol. Ther.* 82: 111-121.

GREENGARD, P. (2001) The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 294:1024-1030.

ITO, M. (2002) The molecular organization of cerebellar long-term depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 3:896-902.

KENNEDY, M. B., H. C. BEALE, H. J. CARLISLE and L. R. WASHBURN (2005) Integration of biochemical signalling in spines. *Nat. Rev. Neurosci.* 6:423-434.

KUMER, S. and K. VRANA (1996) Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J. Neurochem.* 67: 443-462.

NISHIZUKA, Y. (1992) Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 258:607-614.

REICHARDT, L. F. (2006) Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos. Trans. Roy. Soc. London B* 361:1545-1564.

RODBELL, M. (1995) Signal transduction: Evolution of an idea. *Bioscience Reports* 15: 117-133.

SHENG, M., and M. J. KIM (2002) Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science* 298:776-780.

WEST, A. E. and 8 others (2001) Calcium regulation of neuronal gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 98:11024-11031.

Artigos originais importantes

BURGESS, G. M., P. P. GODFREY, J. S. MCKINNEY, M. J. BERRIDGE, R. F. IRVINE and J. W. PUTNEY JR. (1984) The second messenger linking receptor activation to internal Ca release in liver. *Nature* 309: 63-66.

DE KONINCK, P. and H. SCHULMAN (1998) Sensitivity of CaM kinase II to the frequency of Ca²⁺ oscillations. *Science* 279: 227-230.

DE ZEEUW, C. I., C. HANSEL, F. BIAN, S. K. KOEKKOEK, A. M. VAN ALPHEN, D. J. LINDEN and J. OBERDICK (1998). Expression of a protein kinase C inhibitor in Purkinje cells blocks cerebellar LTD and adaptation of the vestibulo-ocular reflex. *Neuron* 20:495-508.

FINCH, E. A. and G. J. AUGUSTINE (1998) Local calcium signaling by IP₃ in Purkinje cell dendrites. *Nature* 396: 753-756.

LINDGREN, N. and 8 others (2000) Regulation of tyrosine hydroxylase activity and phosphorylation at ser(19) and ser(40) via activation of glutamate NMDA receptors in rat striatum. *J. Neurochem.* 74: 2470-2477.

MILLER, S. G. and M. B. KENNEDY (1986) Regulation of brain type II Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase by autophosphorylation: A Ca²⁺-triggered molecular switch. *Cell.* 44: 861-870.

NORTHUP, J. K., P. C. STERNWEIS, M. D. SMIGEL, L. S. SCHLEIFER, E. M. ROSS and A. G. GILMAN (1980) Purification of the regulatory component of adenylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 6516-6520.

ROSENBERG, O. S., S. DEINDL, R. J. SUNG, A. C. NAIRN and J. KURIYAN (2005) Structure of the autoinhibited kinase domain of CaMKII and SAXS analysis of the holoenzyme. *Cell* 123:849-860.

SAITOH, T. and J. H. SCHWARTZ (1985) Phosphorylation-dependent subcellular translocation of a Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase produces an autonomous enzyme in *Aplysia* neurons. *J. Cell Biol.* 100: 835-842.

SHEN, K. and T. MEYER (1999) Dynamic control of CaMKII translocation and localization in hippocampal neurons by NMDA receptor stimulation. *Science* 284: 162-166.

SHIFMAN, J. M., M. H. CHOI, S. MIHALAS, S. L. MAYO and M. B. KENNEDY (2006) Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) is activated by calmodulin with two bound calciums. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:13968-13973.

SU, Y. and 7 others (1995) Regulatory subunit of protein kinase A: Structure of deletion mutant with cAMP binding domains. *Science* 269: 807-813.

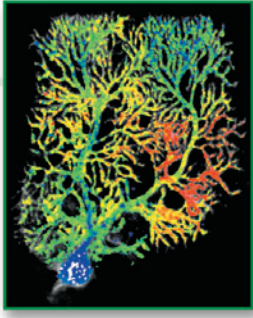
TAO, X., S. FINKBEINER, D. B. ARNOLD, A. J. SHAYWITZ and M. E. GREENBERG (1998). Ca²⁺ influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron* 20: 709-726.

TESMER, J. J., R. K. SUNAHARA, A. G. GILMAN and S. R. SPRANG (1997) Crystal structure of the catalytic domains of adenylyl cyclase in a complex with G_{sα}-GTP_{γS}. *Science* 278: 1907- 1916.

Livros

ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS and P. WALTER (2002) *Molecular Biology of the Cell*, 4th Ed. New York: Garland Science.

CARAFOLI, E. and C. KLEE (1999) *Calcium as a Cellular Regulator*. New York: Oxford University Press.



Capítulo 8

Plasticidade Sináptica

Visão geral

As conexões sinápticas entre os neurônios fornecem os “cabos conectores” básicos da circuitaria do encéfalo. No entanto, de forma diferente da conexão de um aparelho eletrônico, como um computador, a conectividade sináptica entre os neurônios é em uma entidade dinâmica, constantemente alterada em resposta à atividade neural e a outras influências. Essas mudanças na transmissão sináptica decorrem de diferentes formas de plasticidade que variam na escala temporal desde milissegundos até anos. A maior parte das formas de plasticidade sináptica de curta duração afeta a quantidade de neurotransmissor liberado dos terminais pré-sinápticos em resposta a um potencial de ação pré-sináptico. Diversas formas de plasticidade sináptica de curto prazo – incluindo facilitação, aumento e potenciação – intensificam a liberação de neurotransmissor e são causadas por ações persistentes de íons de cálcio dentro do terminal pré-sináptico. Outra forma de plasticidade de curto prazo é a depressão sináptica, que determina uma diminuição na quantidade de neurotransmissor liberado e parece resultar de uma depleção dependente de atividade das vesículas sinápticas disponíveis para sofrer exocitose. Formas de plasticidade sináptica de longo prazo alteram a transmissão sináptica em períodos de 30 minutos ou mais. Exemplos dessas plasticidades de longa duração incluem a potenciação de longa duração e a depressão de longa duração. Essas formas de longa duração de plasticidade sináptica originam-se a partir de mecanismos moleculares que variam ao longo do tempo. As mudanças iniciais na transmissão sináptica surgem de modificações pós-traducionais de proteínas preexistentes, de forma mais notável nas alterações no trânsito de receptores de glutamato, enquanto fases posteriores de modificações sinápticas são resultado de mudanças na expressão gênica. Essas alterações na expressão gênica produzem mudanças estáveis da transmissão sináptica, incluindo crescimento de sinapses, que podem levar a modificações praticamente permanentes da função encefálica.

Plasticidade Sináptica de curta duração

Sinapses químicas podem sofrer mudanças plásticas que reforçam ou enfraquecem a transmissão sináptica. Os mecanismos de plasticidade sináptica ocorrem em períodos que variam de milissegundos a dias, semanas ou mesmo períodos mais longos. As formas de plasticidade de curta duração – aquelas que duram uns poucos minutos ou menos – são facilmente observadas durante a ativação repetida de qualquer sinapse química. A atividade repetitiva produz diversas formas de plasticidade sináptica de curta duração, que diferem em seus cursos temporais e mecanismos subjacentes.

A **facilitação sináptica** é um rápido aumento na eficácia sináptica que ocorre quando dois ou mais potenciais de ação invadem o terminal pré-sináptico de modo sucessivo, um a poucos milissegundos do outro (Figura 8.1A). Variando-se o intervalo entre os potenciais de ação pré-sinápticos, pode-se observar que a facilitação dura dezenas de milissegundos (Figura 8.1B). Muitas evidên-

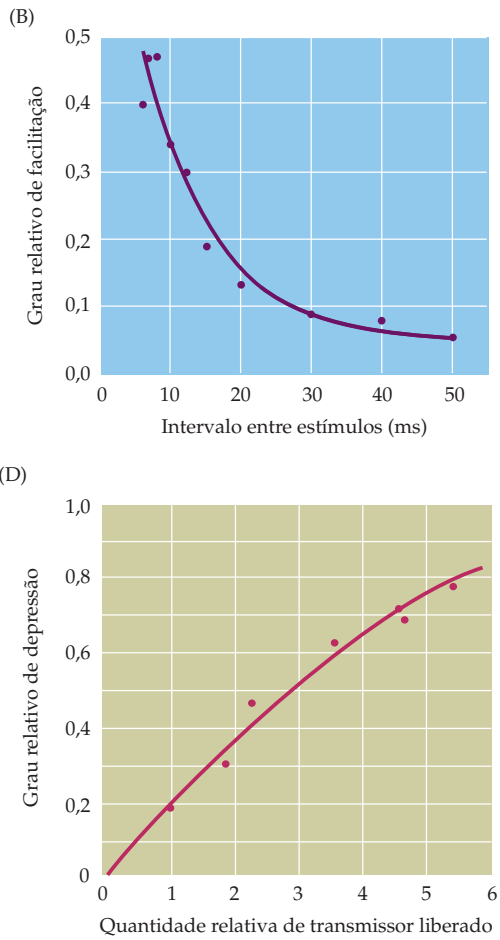
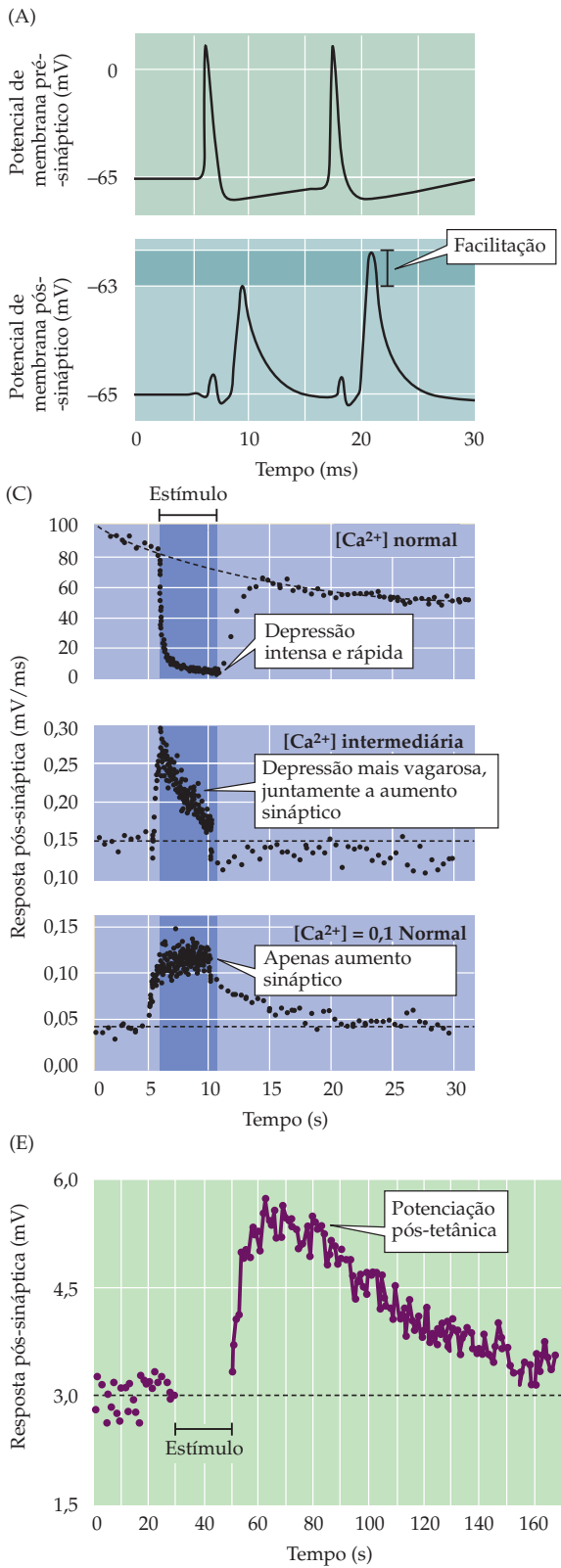


Figura 8.1 Formas de plasticidade sináptica de curta duração. (A) Facilitação na sinapse gigante de lula. Um par de potenciais de ação pré-sinápticos determina dois PEPs. Em função da facilitação, o segundo PEPs é maior do que o primeiro. (B) Variando-se o intervalo de tempo entre os pares de potenciais de ação pré-sinápticos, pode-se observar o decaimento da facilitação ao longo de um curso temporal de dezenas de milissegundos. (C) Em condições fisiológicas normais, um tétano de alta frequência (barra) causa depressão pronunciada dos PEPs na sinapse gigante de lula (parte superior). A redução da concentração externa de Ca^{2+} para um nível intermediário determina a redução na liberação de neurotransmissor e causa um misto de depressão e de aumento sinápticos (gráfico do meio). Maiores reduções no Ca^{2+} externo eliminam a depressão, deixando apenas o aumento sináptico (parte inferior). (D) A depressão sináptica na sinapse neuromuscular de rã aumenta em proporção à quantidade de transmissor liberado do terminal pré-sináptico. (E) A aplicação de um tétano de alta frequência (barra) nos axônios pré-sinápticos que invernam um neurônio motor espinhal causa uma potenciação pós-tetânica que persiste por alguns minutos após o tétano ter cessado. (A, B, segundo Charlton e Bittner, 1978; C, segundo Swandulla *et al.*, 1991; D, segundo Betz, 1970; E, segundo Lev-Tov *et al.*, 1983.)

cias sugerem que a facilitação sináptica seja o resultado da elevação prolongada dos níveis pré-sinápticos de cálcio após a atividade sináptica. Embora a entrada de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico ocorra em um ou dois milissegundos após um potencial de ação chegar (veja Figura 5.10B), os mecanismos de retorno do cálcio aos níveis de repouso são muito mais lentos. Desse modo, quando potenciais de ação chegam temporalmente muito próximos, a concentração de cálcio aumenta dentro do terminal e permite que mais neurotransmissor seja liberado por um potencial de ação pré-sináptico subsequente. O alvo desse sinal residual de Ca^{2+} ainda não foi esclarecido; uma possibilidade é a ocupação parcial de sítios de ligação do Ca^{2+} na sinaptotagmina, a proteína sensora para o Ca^{2+} que dispara a liberação de neurotransmissor.

Em oposição à facilitação, há a **depressão sináptica** (de curta duração), que causa redução na liberação de neurotransmissor durante atividade sináptica sustentada. Um indício importante da causa da depressão sináptica vem da observação de que a depressão depende da quantidade de neurotransmissor liberada. Por exemplo, reduzindo-se a concentração externa de Ca^{2+} (diminuindo assim o número de *quanta* liberado a cada potencial de ação pré-sináptico), observa-se uma redução da taxa de depressão (Figura 8.1C). Da mesma maneira, o grau de depressão é proporcional à *quantidade total* de neurotransmissor liberada do terminal pré-sináptico (Figura 8.1D). Esses resultados levaram à ideia de que a depressão é produzida pelo esgotamento de um conjunto de vesículas sinápticas disponíveis para liberação. Quando as taxas de liberação são altas, essas vesículas esgotam-se com rapidez, determinando uma razoável depressão. Esse esgotamento diminui à medida que a taxa de liberação é reduzida, levando a uma menor depressão. De acordo com essa *hipótese da depressão vesicular*, a depressão faz com que a eficácia da transmissão diminua até que o suprimento das vesículas sinápticas seja recomposto pela mobilização de vesículas de um conjunto de reserva. Coerente com essa explicação é a conclusão de que uma maior depressão é observada quando o tamanho do conjunto de reserva é reduzido pela inibição da sinapsina, uma proteína que preserva as vesículas desse conjunto (veja Capítulo 5).

Outras formas de plasticidade sináptica, como a **potenciação** e o **aumento sinápticos**, também são determinadas por atividade sináptica repetida e causam aumento da quantidade de transmissor liberada dos terminais pré-sinápticos. Tanto o aumento quanto a potenciação intensificam a capacidade do Ca^{2+} que chega ao citoplasma de disparar a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática, mas atuam em diferentes escalas de tempo. Enquanto o aumento é estimulado e volta ao normal em poucos segundos (Figura 8.1C, painel inferior), a potenciação atua em períodos de dezenas de segundos a minutos (Figura 8.1E). Como resultado de seu curso mais lento, a potenciação pode durar por um tempo bem maior do que o tétano* e é frequentemente denominada **potenciação pós-tetânica (PPT)**. Enquanto se acredita que tanto a potenciação quanto o aumento das sinapses decorrem da elevação prolongada dos níveis pré-sinápticos de cálcio durante a atividade sináptica, seus mecanismos moleculares não são bem compreendidos. Aventou-se a hipótese de que esse aumento resulte da estimulação pelo cálcio das ações da proteína pré-sináptica munc-13, enquanto a potenciação poderia derivar da ativação de proteínas-quinases pré-sinápticas pelo cálcio que fosforilariam substratos, como a sinapsina, que regula a liberação de transmissor.

Durante a atividade sináptica repetitiva, esses vários tipos de plasticidade podem interagir de forma complexa, alterando sua transmissão. Por exemplo, em uma sinapse periférica neuromuscular, a atividade repetitiva inicialmente causa facilitação e, então, aumento sináptico, de modo a facilitar a transmissão sináptica (Figura 8.2). O esgotamento das vesículas sinápticas permite, então, depressão para dominar e enfraquecer a sinapse. Potenciais de ação pré-sinápticos que ocorrem um ou dois minutos após o tétano terminar determinam um aumento na liberação de transmissor (isto é, potenciação pós-tetânica). Embora suas contribuições relativas variem de sinapse para sinapse, essas formas de plasticidade de

* N. de T. Um tétano é um trem de pulsos (potenciais de ação) pré-sinápticos de alta frequência.

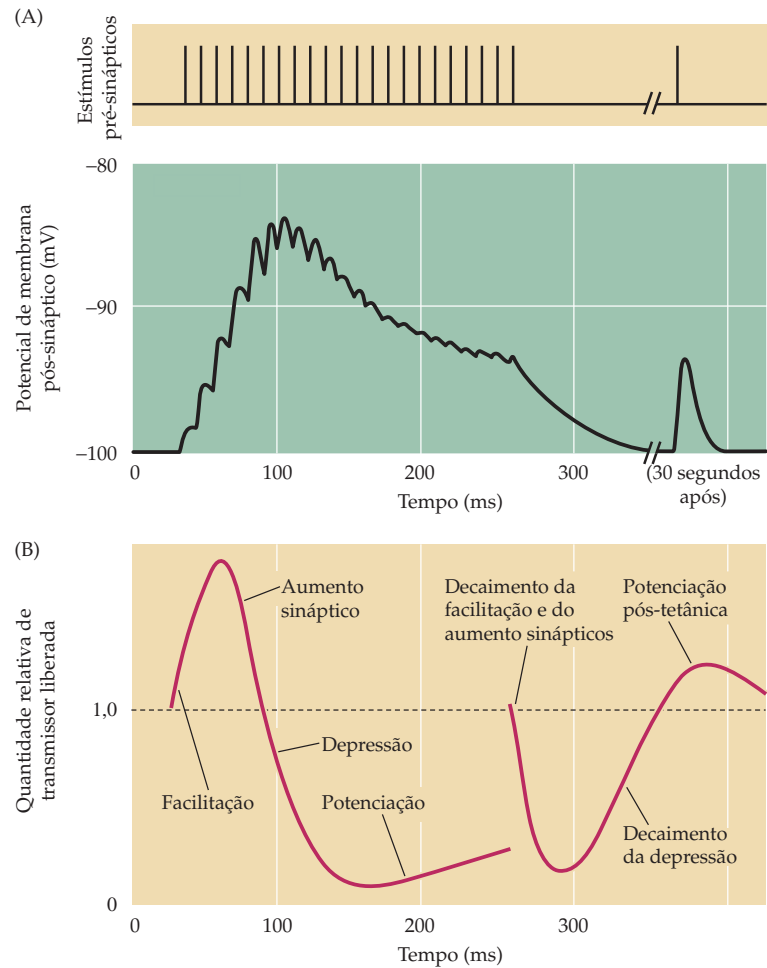


Figura 8.2 Plasticidade de curta duração na sinapse neuromuscular. (A) Um trem de estímulos elétricos (parte superior) aplicado no nervo motor pré-sináptico produz alterações na amplitude de PPMs (potenciais de placa motora; abaixo). (B) Alterações dinâmicas na liberação de transmissor, causadas pela interação de diversas formas de plasticidade de curta duração. A facilitação e o aumento sinápticos do PPM ocorrem no início do trem de estímulos e são seguidos por uma depressão pronunciada do PPM. A potenciação inicia mais tardiamente em relação ao trem de estímulos e permanece por muitos segundos após esses estímulos terem cessado, fenômeno denominado potenciação pós-tetânica. (A, segundo Katz, 1966; B, segundo Malenka e Siegelbaum, 2001.)

curta duração modificam continuamente a eficácia de toda a transmissão sináptica química, que se modifica de forma dinâmica em função da história recente dessa atividade.

Modificações comportamentais na *Aplysia* são causadas por plasticidade sináptica de longa duração

Facilitação, depressão, aumento e potenciação sinápticos são fenômenos que modificam a transmissão sináptica em alguns minutos ou menos. Esses mecanismos são provavelmente responsáveis por muitas alterações de curta duração na circuitaria encefálica. Contudo, eles podem não ser o ponto de partida para mudanças na função encefálica que persistem por semanas, meses ou anos. Muitas sinapses apresentam formas de plasticidade sináptica de longa duração que são substratos plausíveis para mudanças mais permanentes na função encefálica. Em função de sua duração, essas formas de plasticidade sináptica

podem ser consideradas correlatos celulares do aprendizado e da memória. Assim, muito esforço tem sido aplicado na compreensão do modo como esse tipo de plasticidade é gerado

O enorme número de neurônios e a complexidade das conexões sinápticas são obstáculos óbvios à investigação da plasticidade sináptica no encéfalo de humanos e de outros mamíferos. Uma forma de contornar esse problema é examinar a plasticidade em sistemas nervosos mais simples. A suposição nessa estratégia é que a plasticidade é tão fundamental que suas bases moleculares e celulares principais sejam provavelmente mantidas nos sistemas nervosos de organismos muito diferentes. Essa abordagem tem tido sucesso na identificação de várias formas de plasticidade sináptica de longa duração e na demonstração de que elas representam bases moleculares e celulares de formas simples de aprendizado.

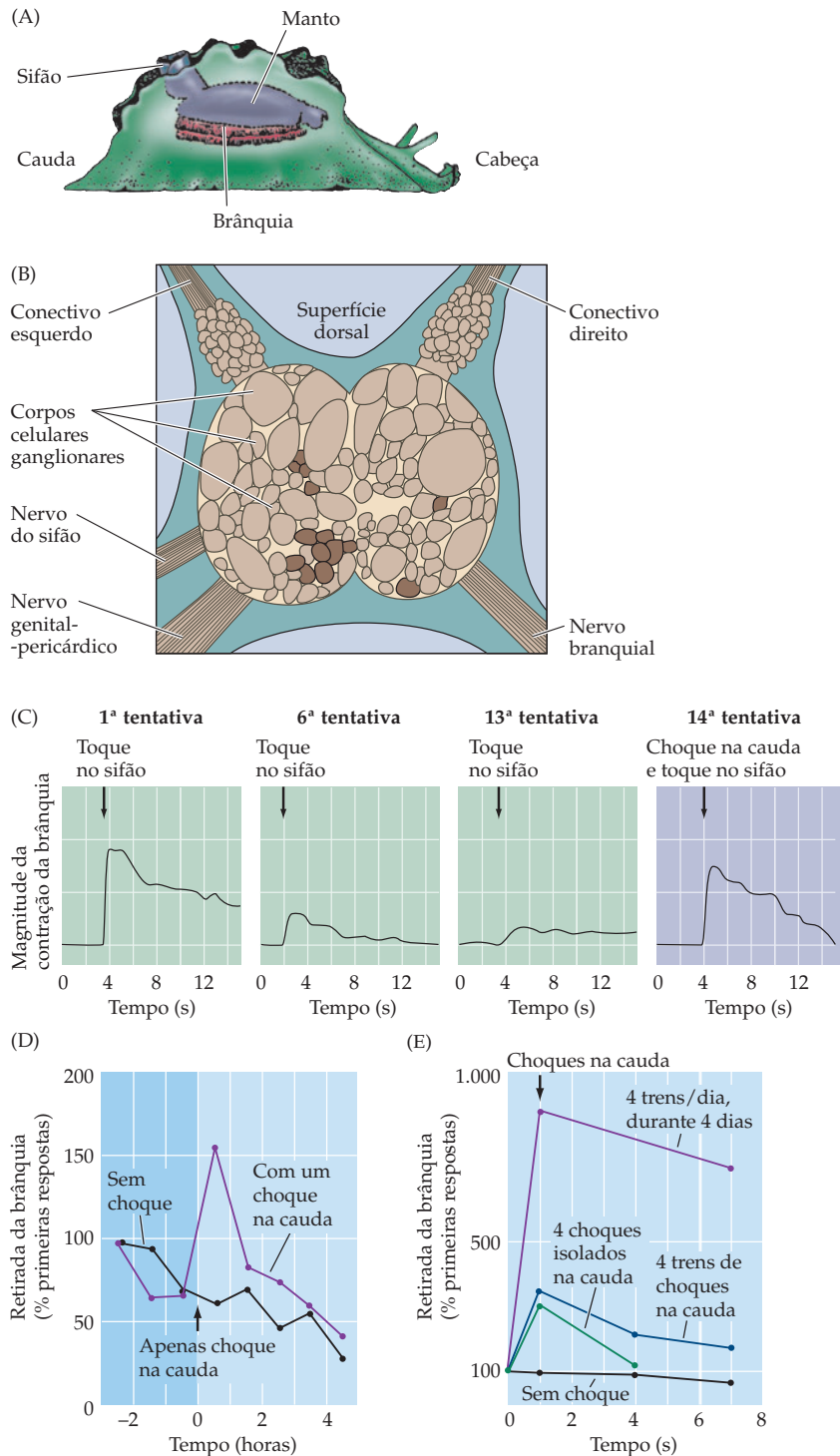
Eric Kandel e colegas, da Universidade de Columbia, investigaram essas questões utilizando o molusco marinho *Aplysia californica*. (Figura 8.3A). Essa espécie de lesma marinha possui apenas umas poucas dezenas de milhares de neurônios, muitos dos quais são bem grandes (até 1 mm de diâmetro) e se localizam em posições estereotipadas dentro de gânglios, que constituem o sistema nervoso desse animal (Figura 8.3B). Esses atributos tornam prática a monitoração da sinalização elétrica de células nervosas específicas e identificáveis e a definição dos circuitos sinápticos envolvidos na mediação do limitado repertório comportamental da *Aplysia*.

A *Aplysia* apresenta diversas formas elementares de plasticidade comportamental. Uma delas é a **habituação**, um processo que torna o animal menos responsivo a estímulos repetitivos. A habituação é observada em muitas outras espécies, incluindo humanos. Por exemplo, quando nos vestimos, experimentamos inicialmente sensações tácteis, à medida que as roupas estimulam nossa pele, mas a habituação rapidamente faz com que essas sensações se desvançam. De forma semelhante, um leve toque no sifão de uma *Aplysia* provoca a remoção da brânquia do animal, mas a habituação a estímulos repetidos do sifão faz com que o processo de retirada enfraqueça (Figura 8.3C).

A resposta da remoção da brânquia na *Aplysia* mostra também uma forma de plasticidade denominada **sensitização**. A sensitização é um processo que permite ao animal generalizar uma resposta aversiva, provocada por um estímulo nocivo, até uma variedade de outros estímulos não nocivos. Na *Aplysia*, uma vez habituada ao toque no sifão, a sensitização do reflexo de retirada da brânquia é determinada se esse toque for pareado com um forte estímulo elétrico na cauda do animal. Esse pareamento faz com que o estímulo no sifão novamente determine uma rápida retirada da brânquia (Figura 8.3C, à direita), porque o estímulo nocivo à cauda sensitiza o reflexo de retirada da brânquia a um leve toque. Mesmo após um único estímulo na cauda, o reflexo de retirada da brânquia permanece aumentado por pelo menos uma hora (Figura 8.3D). Com a repetição do pareamento de estímulos na cauda e no sifão, esse comportamento pode ficar alterado durante dias ou semanas (Figura 8.3E), evidenciando uma forma simples de memória de longo prazo.

O pequeno número de neurônios no sistema nervoso da *Aplysia* torna possível a definição dos circuitos sinápticos envolvidos na retirada da brânquia e a monitoração da atividade de neurônios e sinapses individuais nesses circuitos. Embora centenas de neurônios estejam envolvidos de algum modo na produção desse comportamento simples, as atividades de apenas uns poucos tipos diferentes de neurônios podem explicar a retirada da brânquia e sua plasticidade durante a habituação e a sensitização. Esses neurônios críticos incluem neurônios mecanossensoriais que inervam o sifão, neurônios motores que inervam músculos na brânquia e interneurônios que recebem sinais de entrada de vários neurônios sensoriais (Figura 8.4A). O toque no sifão ativa neurônios mecanossensoriais que inervam o sifão. Esses neurônios, por sua vez, formam sinapses excitatórias que liberam glutamato tanto sobre interneurônios quanto sobre neurônios motores. Desse modo, o toque no sifão aumenta a probabilidade de que esses dois alvos pós-sinápticos produzam potenciais de ação. Os interneurônios formam sinapses excitatórias

Figura 8.3 Sensitização de curta duração do reflexo de retirada da brânquia da *Aplysia*. (A) Diagrama da animal. (B) O gânglio abdominal da *Aplysia*. Os corpos celulares de muitos dos neurônios envolvidos na retirada da brânquia podem ser reconhecidos por seu tamanho, sua forma e sua posição dentro do gânglio. (C) Mudanças no comportamento de retirada da brânquia causadas pela habituação e pela sensitização. Na primeira vez em que o sifão é tocado, a brânquia contrai-se vigorosamente. Toques repetidos determinam menores contrações da brânquia em virtude da habituação. O subsequente pareamento entre o toque no sifão e um choque elétrico na cauda restaura uma contração rápida e intensa da brânquia, em virtude da sensitização de curta duração. (D) Uma sensitização de curta duração da resposta de retirada da brânquia é observada após o pareamento de um único choque na cauda com um toque no sifão. (E) Aplicações repetidas de choque na cauda causam sensitização prolongada da resposta de retirada da brânquia. (Segundo Squire e Kandel, 1999.)



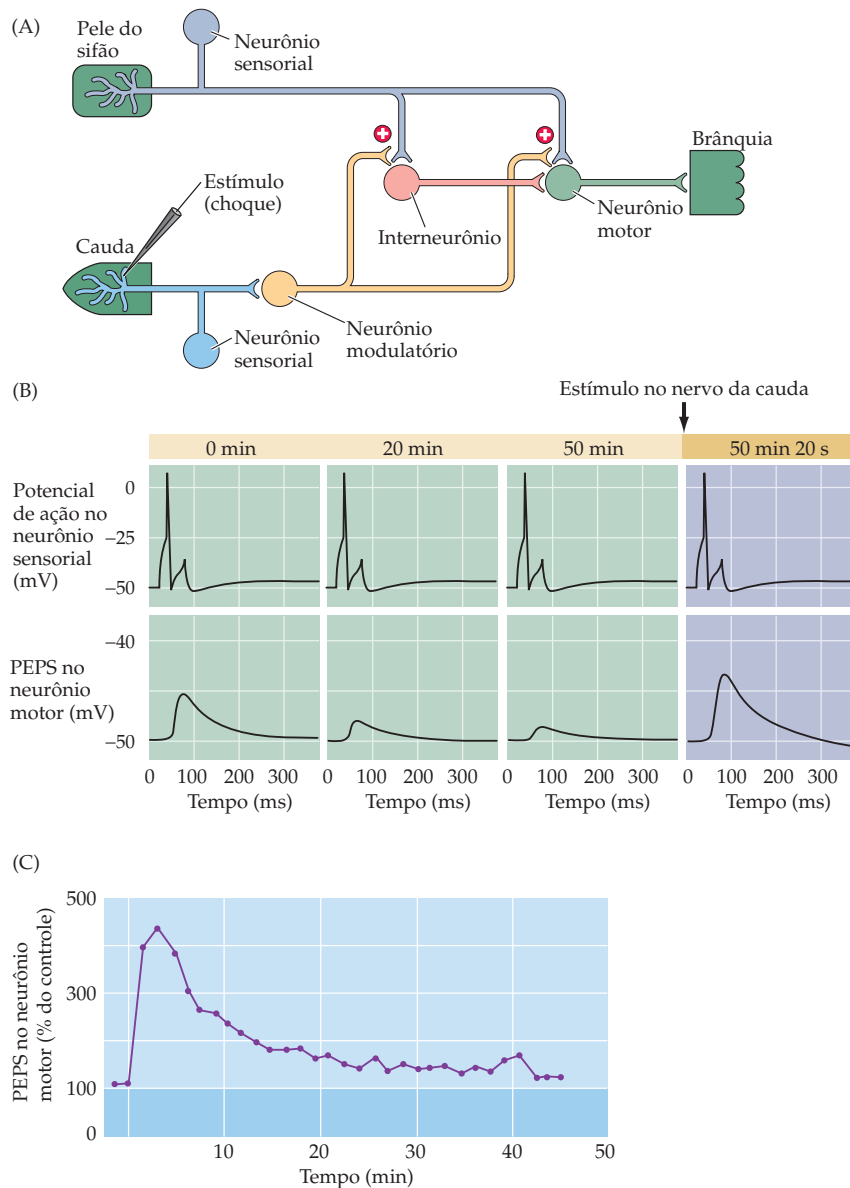


Figura 8.4 Mecanismos sinápticos que formam a base da sensitização de curta duração. (A) Circuitos neurais envolvidos na sensitização. Normalmente, o toque na pele do sifão ativa neurônios sensoriais que excitam interneurônios e neurônios motores da brânquia, possibilitando uma contração do músculo da brânquia. Um choque aplicado à cauda do animal estimula interneurônios modulatorios que alteram a transmissão sináptica entre neurônios sensoriais do sifão e neurônios motores da brânquia, resultando na sensitização. (B) Mudanças na eficácia sináptica na sinapse sensorio-motora durante a sensitização de curta duração. Previamente à sensitização, a ativação de neurônios sensoriais do sifão determina a ocorrência de um PEPS nos neurônios motores da brânquia. A ativação de interneurônios modulatorios serotoninérgicos aumenta a liberação de transmissor dos neurônios sensoriais sobre os neurônios motores, aumentando o PEPS nesses neurônios e levando-os a ativarem mais fortemente o músculo da brânquia. (C) Curso temporal da facilitação da transmissão induzida pela serotonina na sinapse sensorio-motora. (Segundo Squire e Kandel, 1999.)

com os neurônios motores, aumentando, além disso, a probabilidade de que neurônios motores disparem potenciais de ação em resposta à estimulação mecânica do sifão. Quando os neurônios motores estão ativados pelo somatório das excitações sinápticas de neurônios sensoriais e interneurônios, eles liberam acetilcolina que excita as células musculares da brânquia, produzindo a sua retirada.

Tanto a habituação quanto a sensitização parecem originar-se de alterações plásticas na transmissão sináptica nesse circuito. Durante a habituação, a transmissão na pré-sinapse glutamatérgica, entre os neurônios sensorial e motor, está deprimida (Figura 8.4B, à esquerda). Acredita-se que essa depressão sináptica seja responsável pela redução da capacidade de estímulos no sifão evocarem contrações na brânquia durante a habituação. Semelhante à forma de depressão sináptica de curto prazo descrita na seção anterior, essa depressão é pré-sináptica e é devida à redução no número de vesículas sinápticas disponíveis para liberação. Em contraste, a sensitização modifica a função desse circuito pelo recrutamento

de neurônios adicionais. O choque na cauda que produz sensibilização ativa neurônios sensoriais que inervam a cauda. Esses neurônios sensoriais, por sua vez, excitam interneurônios modulatórios que liberam o neurotransmissor serotonina em terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais do sifão (veja Figura 8.4A). A serotonina produz um aumento da liberação de transmissor dos terminais do neurônio sensorial do sifão, levando a um aumento da excitação sináptica dos neurônios motores (Figura 8.4B). A modulação da sinapse neurônio sensorial e neurônio motor dura aproximadamente uma hora (Figura 8.4C), período similar à duração da sensibilização de curto prazo da retirada da brânquia produzida pela aplicação de um único estímulo à cauda (veja Figura 8.3D). Assim, a sensibilização de curto prazo deve-se aparentemente ao recrutamento de elementos sinápticos adicionais que alteram a transmissão sináptica no circuito de retirada da brânquia.

O mecanismo provável para o aumento na transmissão glutamatérgica durante a sensibilização de curta duração é mostrado na Figura 8.5A. A serotonina liberada por interneurônios facilitatórios liga-se a receptores acoplados ao sistema da

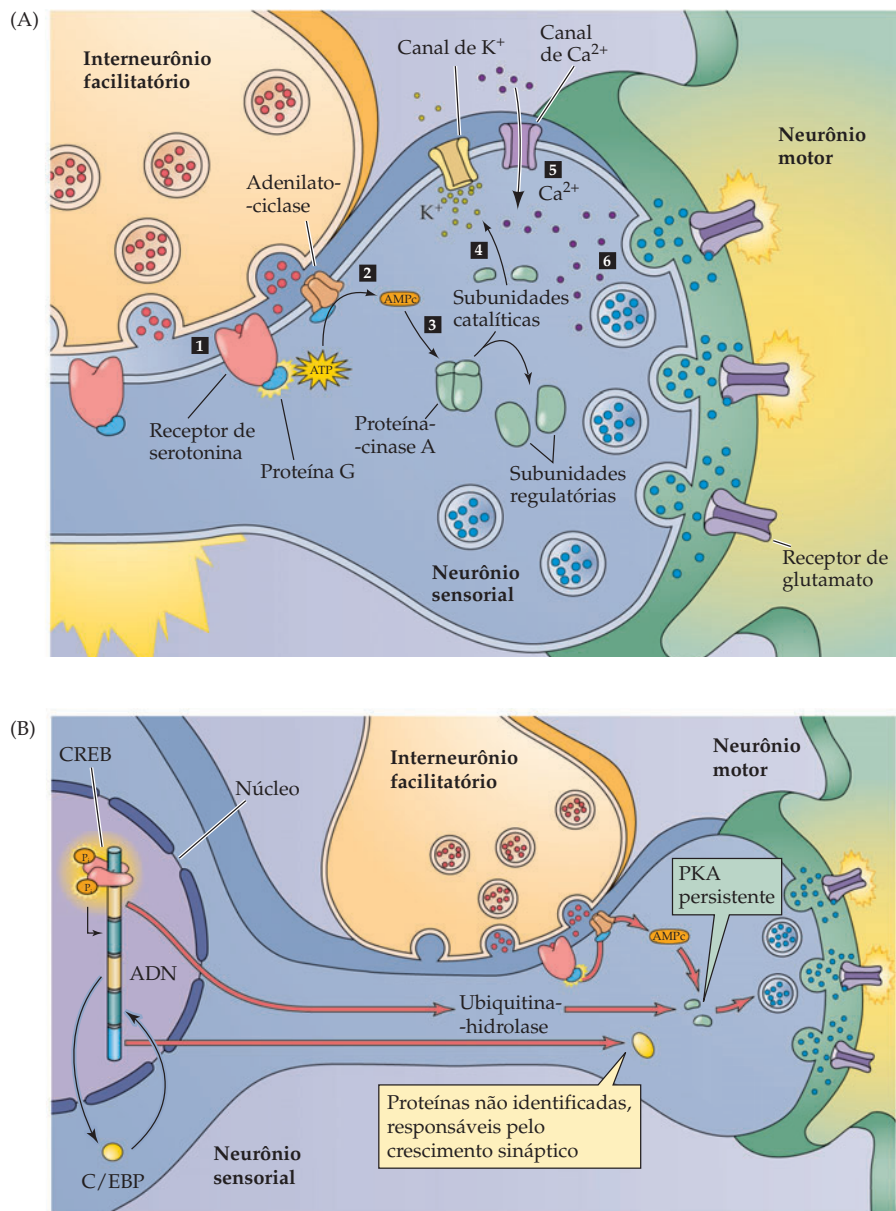


Figura 8.5 Mecanismo para a maior eficácia pré-sináptica subjacente à sensibilização comportamental. (A) A sensibilização de curto prazo é devida a um aumento agudo e dependente de PKA da liberação de glutamato a partir de terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais. Veja o texto para explicação. (B) A sensibilização de longa duração é devida a mudanças na expressão gênica, induzindo a expressão de proteínas que mudam a atividade da PKA e levam a mudanças no crescimento sináptico. [Segundo Squire e Kandel, 1999.]

proteína G em terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais do sifão (1º passo), o que estimula a produção do segundo mensageiro AMPc (2º passo). O AMPc liga-se a subunidades regulatórias da proteína-quinase A (PKA; 3º passo), liberando as subunidades catalíticas da PKA, que então passam a fosforilar diversas proteínas, incluindo provavelmente canais de K^+ (4º passo). O efeito líquido da ação da PKA é a redução da probabilidade da abertura dos canais de K^+ durante um potencial de ação pré-sináptico. Esse efeito prolonga o potencial de ação pré-sináptico, abrindo, assim, mais canais de Ca^{2+} pré-sinápticos (5º passo). Finalmente, o aumento do influxo de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos aumenta a quantidade de transmissor liberado sobre os neurônios motores durante um potencial de ação do neurônio sensorial (6º passo). Em resumo, a sensitização de curta duração da retirada da brânquia é mediada por uma cascata de transdução de sinal que envolve neurotransmissores, segundos mensageiros, uma ou mais proteínas-quinasas e canais iônicos. Essa cascata, por fim, aumenta a transmissão sináptica entre os neurônios sensoriais e motores dentro do circuito de retirada da brânquia.

Acredita-se que os mesmos mecanismos de aumento da liberação de glutamato, induzidos por serotonina, que medeiam a sensitização de curta duração também sejam a base da sensitização de longa duração. Durante a sensitização de longa duração, entretanto, esses circuitos são afetados por até diversas semanas. A duração prolongada dessa forma de plasticidade deve-se, evidentemente, a mudanças na expressão gênica e, assim, na síntese proteica (Figura 8.5B). Com a repetição do treino (isto é, choques adicionais na cauda), a proteína-quinase dependente de AMPc ativada pela serotonina na sensitização de curta duração agora fosforila – e dessa forma ativa – o ativador transcricional CREB. Como descrito no Capítulo 7, a ligação do CREB a elementos responsivos ao AMPc (CREs) em regiões reguladoras do ADN nuclear aumenta a taxa de transcrição de genes posteriores a esses sítios no ADN. Embora as alterações em genes e seus produtos que se seguem à ativação de CRE sejam difíceis de serem deslindadas com precisão, diversas consequências da ativação gênica têm sido identificadas. Primeiro, o CREB estimula a síntese de uma enzima, a ubiquitina-hidroxilase, que estimula a degradação da subunidade regulatória da PKA. Isso causa um aumento persistente na quantidade de subunidades catalíticas livres, significando que a PKA torna-se ativa, em certo grau, de forma permanente, não mais necessitando ser ativada por serotonina. O CREB também estimula outra proteína ativadora transcricional, denominada C/EBP. Essa proteína estimula a transcrição de outros genes, ainda desconhecidos, que causam a adição de novos terminais sinápticos, o que leva a um aumento de longa duração no número de sinapses entre os neurônios sensorial e motor. Essas alterações estruturais não são observadas após a sensitização de curta duração e podem representar a causa primordial para as alterações de longa duração na eficácia geral de conexões relevantes, que produzem um aumento de longa duração na resposta de retirada da brânquia.

Outra proteína envolvida na facilitação sináptica de longa duração é a proteína de ligação ao elemento de poliadenilação citoplasmático, denominada CPEB (nome que pode gerar certa confusão). Essa proteína ativa o ARNm e pode ser importante para o controle local da síntese proteica. O mais intrigante é que a CPEB possui propriedades de autossustentação semelhantes àquelas das proteínas priônicas (veja Quadro 19A), que poderiam permitir a essa proteína permanecer eternamente ativa, mediando assim alterações permanentes na transmissão sináptica.

Trabalhos com a *Aplysia* e com outros invertebrados, como a mosca-das-frutas (Quadro 8A), levaram a pelo menos duas generalizações sobre a plasticidade sináptica. Primeiro, está claro que a plasticidade sináptica leva a mudanças na funcionalidade de circuitos e, por fim, à plasticidade comportamental. Essa conclusão desencadeou um intenso interesse na compreensão de mecanismos de plasticidade sináptica. Segundo, essas alterações plásticas na função sináptica podem ser tanto efeitos de curta duração que funcionam em virtude de modificações pós-tradução de proteínas sinápticas preexistentes quanto mudanças de longa duração que requerem alteração na expressão gênica, na síntese de novas proteínas e no crescimen-

QUADRO 8A A genética do aprendizado e da memória na mosca-das-frutas

Como parte de um renascimento na análise genética de organismos simples, na metade da década de 1970, diversos investigadores reconheceram que a base genética do aprendizado e da memória poderia ser efetivamente estudada na mosca-das-frutas *Drosophila melanogaster*. Embora o aprendizado e a memória estejam com certeza entre os problemas mais difíceis considerados pelos geneticistas de *Drosophila*, seus esforços têm sido surpreendentemente bem-sucedidos. Uma série de mutações genéticas levaram à descoberta de que elas alteram o aprendizado e a memória, e a identificação desses genes proporcionou um quadro valioso para o estudo dos mecanismos celulares desses processos.

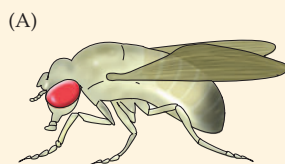
O problema inicial nesse trabalho foi desenvolver testes comportamentais que pudessem identificar aprendizado anormal e/ou defeitos de memória em grandes populações de moscas. Esse desafio foi encarado

por Seymour Benzer e seus colegas Chip Quinn e Bill Harris, do Instituto de Tecnologia da Califórnia, que desenvolveram os testes de aprendizado olfativo e visual que se tornaram a base para a maior parte das análises subsequentes do aprendizado e da memória na mosca-das-frutas. Paradigmas comportamentais pareando odores ou luz com um estímulo aversivo permitiram a Benzer e colegas avaliar o aprendizado associativo em moscas. O desenho do engenhoso aparato de teste apresentava controle para indícios sensitivos não relacionadas com o aprendizado que antes haviam complicado esses testes comportamentais. Além disso, o aparato permitia que um grande número de moscas fosse testado com relativa facilidade, acelerando a análise de populações submetidas a mutagênicos (veja figura).

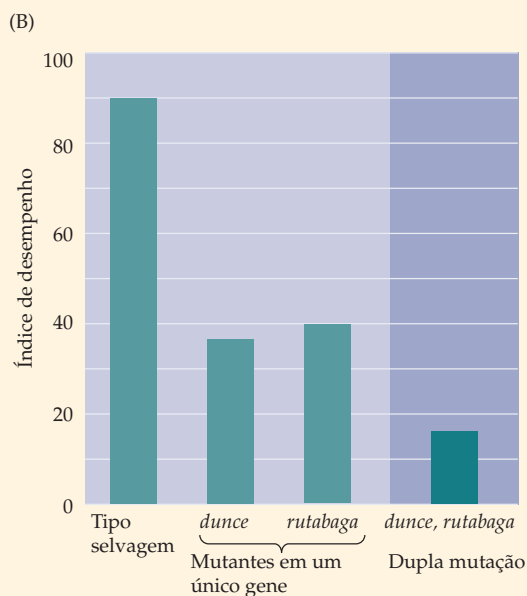
Esses estudos levaram à identificação de um número cada vez maior de mutações gênicas isoladas que preju-

dicavam o aprendizado e/ou a memória em moscas. Os estudos comportamentais e moleculares dos mutantes (que receberam nomes extravagantes, porém descritivos, como *dunce* [bobo], *rutabaga* [nabo] e *amnésico*) sugeriam que uma via central para o aprendizado e para a memória na mosca é a transdução de sinal mediada pelo nucleotídeo cíclico AMPc. Assim, os produtos gênicos dos *loci dunce*, *rutabaga* e *amnésico* são, respectivamente, uma fosfodiesterase (que degrada AMPc), uma adenilato-ciclase (que converte ATP em AMPc) e um transmissor peptídico que estimula a adenilato-ciclase. Essa conclusão sobre a importância do AMPc foi confirmada pela descoberta de que a manipulação genética do fator de transcrição CREB também interfere no aprendizado e na memória em moscas normais.

Essas observações em *Drosophila* estão de acordo com conclusões obtidas em estudos na *Aplysia* e em mamíferos (veja o texto) e têm enfatizado a importância do aprendizado e da memória mediados por AMPc em um amplo espectro de espécies.



(A) A mosca-das-frutas, *Drosophila melanogaster*. (B) Desempenho de moscas normais e mutantes em uma tarefa de aprendizado olfativo. O desempenho dos mutantes *dunce* e *rutabaga* nessa tarefa é pelo menos 50% menor. Moscas mutantes para ambos os *loci*, *dunce* e *rutabaga*, apresentam um decréscimo maior de desempenho, sugerindo que os dois genes prejudicam aspectos diferentes, porém relacionados, do desempenho. (B segundo Tully, 1996.)



Referências

- DAVIS, R. L. (2004) Olfactory learning. *Neuron* 44: 31-48.
- QUINN, W. G., W. A. HARRIS and S. BENZER (1974) Conditioned behavior in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71: 708-712.
- TULLY, T. (1996) Discovery of genes involved with learning and memory: An experimental synthesis of Hirshian and Benzerian perspectives. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 13460-13467.
- WADDELL, S. and W. G. QUINN (2001) Flies, genes, and learning. *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 1283-1309.
- WEINER, J. (1999) *Time, Love, Memory: A Great Biologist and His Quest for the Origins of Behavior*. New York: Knopf.

to de novas sinapses (ou a eliminação de sinapses preexistentes). Assim, parece que alterações de curta e de longa duração na função sináptica apoiam-se em diferentes mecanismos. Como veremos nas seções seguintes, essas generalizações aplicam-se à plasticidade sináptica no sistema nervoso de mamíferos e têm, de fato, ajudado a guiar nossa compreensão acerca dessas formas de plasticidade sináptica.

Potenciação de longa duração em uma sinapse hipocampal

A plasticidade sináptica de longa duração foi também identificada no encéfalo de mamíferos. Aqui, alguns padrões de atividade sináptica produzem um aumento de longa duração na eficácia sináptica, conhecido como **potenciação de longa duração (LTP, de long-term potentiation)**, enquanto outros padrões de atividade produzem uma diminuição de longa duração na eficácia sináptica, conhecida como **depressão de longa duração (LTD, de long-term depression)**. LTP e LTD são termos gerais que descrevem apenas a direção da mudança na eficácia sináptica. De fato, mecanismos moleculares e celulares distintos podem estar envolvidos na produção de LTP e LTD em diferentes sinapses no encéfalo. Em geral, essas diferentes formas de plasticidade sináptica são produzidas por diferentes histórias de atividade e são mediadas por diferentes complementos de vias intracelulares de transdução de sinal nas células nervosas envolvidas.

A plasticidade sináptica de longa duração tem sido estudada mais amplamente em sinapses excitatórias no hipocampo de mamíferos (Figura 8.6, parte superior), uma área do encéfalo que é especialmente importante na formação e/ou evocação de algumas formas de memória (veja Capítulo 31). Em humanos, registros de imageamento funcional mostram que o hipocampo humano é ativado durante certos tipos de tarefas envolvendo memória e que a lesão no hipocampo provoca uma incapacidade para formar certos tipos de novas memórias. Em roedores, neurônios hipocampais disparam potenciais de ação apenas quando o animal está em certos locais. Essas “células de lugar” parecem codificar memórias espaciais, uma interpretação apoiada pelo fato de que a lesão hipocampal impede o rato de desenvolver proficiência em tarefas de aprendizado espacial (veja Figura 31.8). Embora muitas outras áreas encefálicas estejam envolvidas no complexo processo de formação, de armazenamento e de evocação da memória, tais observações têm levado muitos investigadores a estudarem em particular essa forma de plasticidade sináptica em sinapses hipocampais.

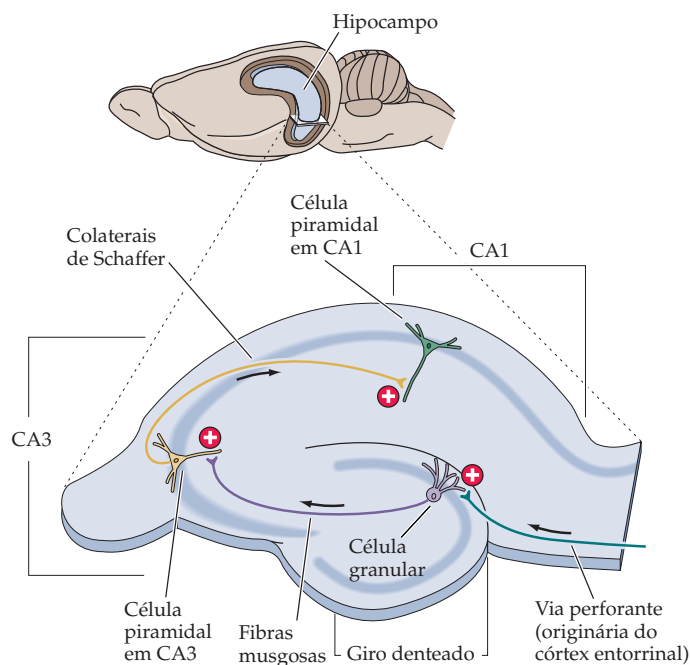
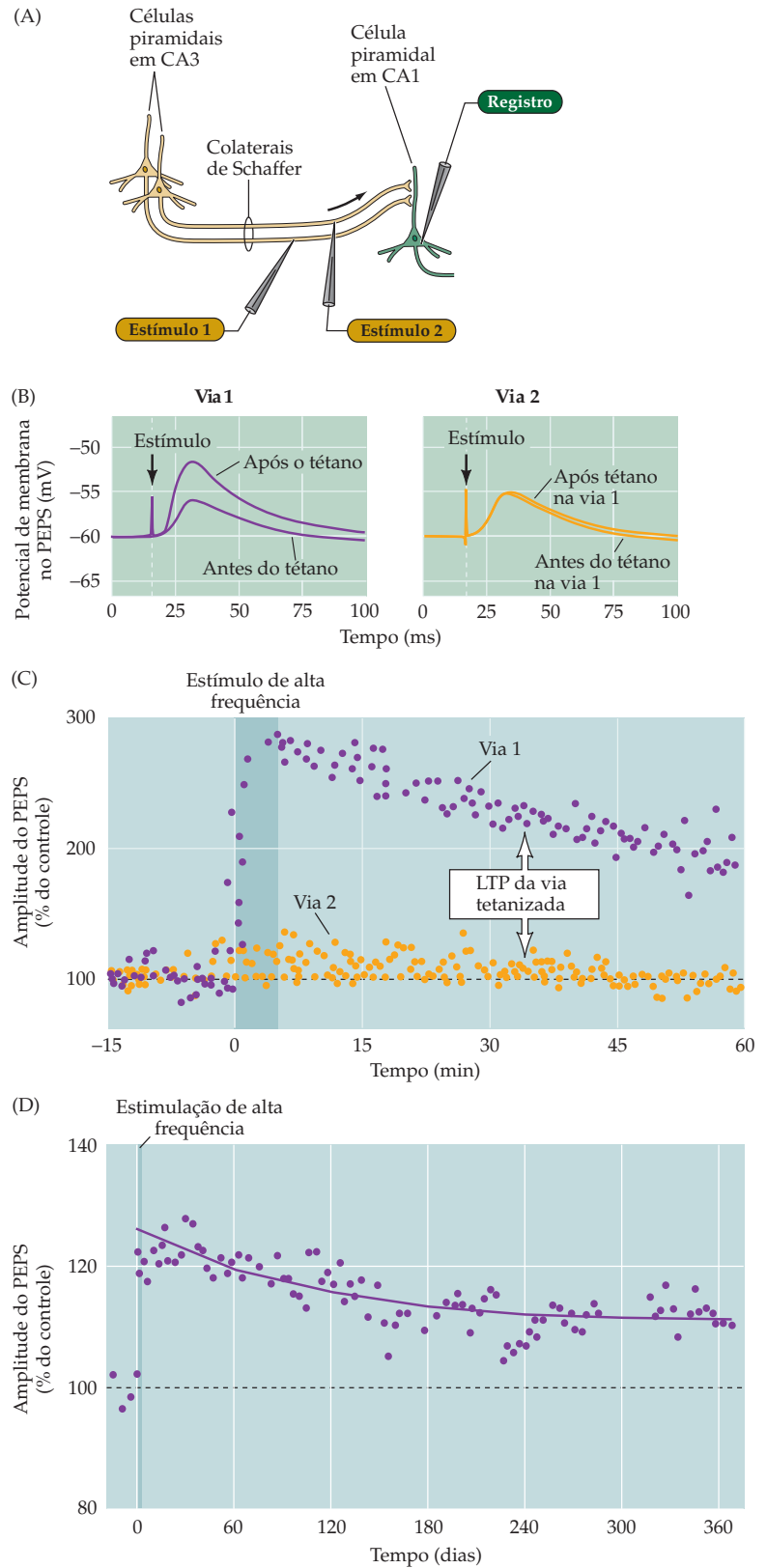


Figura 8.6 Diagrama de uma seção do hipocampo de um roedor mostrando as principais regiões, vias excitatórias e conexões sinápticas. A potenciação de longa duração tem sido observada em cada uma das três conexões sinápticas mostradas aqui.

Figura 8.7 Potenciação de longa duração em sinapses estabelecidas entre colaterais de Schaffer e CA1. (A) Arranjo para o registro da transmissão sináptica; dois eletrodos de estimulação (1 e 2), cada um ativa populações separadas de colaterais de Schaffer, fornecendo, dessa forma, vias sinápticas de teste e de controle. (B) Esquerda: respostas sinápticas registradas em um neurônio em CA1 em resposta a estímulos isolados na via sináptica 1, minutos antes e uma hora após um trem de estímulos de alta frequência. O trem de estímulos de alta frequência aumenta o tamanho do PEPS evocado por um estímulo isolado. Direita: as respostas produzidas pela estimulação da via sináptica 2, que não recebe estimulação de alta frequência, não estão mudadas. (C) Curso temporal nas mudanças na amplitude de PEPSs evocados pela estimulação das vias 1 e 2. A estimulação de alta frequência da via 1 produz um aumento prolongado dos PEPSs nessa via (em cor púrpura). Essa potenciação da transmissão sináptica na via 1 persiste por diversas horas, enquanto a amplitude do PEPS produzido pela via 2 (em laranja) permanece constante. (D) Registros dos PEPSs de um hipocampo vivo revelam que a estimulação de alta frequência pode produzir LTP que dura por mais de um ano. (A-C, segundo Malinow *et al.*, 1989; D, segundo Abraham *et al.*, 2002.)



Estudos com a LTP iniciaram-se no final da década de 1960, quando Terje Lomo e Timothy Bliss, trabalhando no laboratório de Per Andersen, em Oslo, na Noruega, descobriram que uns poucos segundos de estimulação elétrica de alta frequência podiam aumentar a transmissão sináptica no hipocampo do coelho por dias ou mesmo semanas. Mais recentemente, entretanto, progressos na compreensão do mecanismo da LTP têm sido obtidos principalmente por estudos *in vitro* de fatias de hipocampo vivo. O arranjo dos neurônios permite ao hipocampo ser seccionado de tal modo que a maior parte dos circuitos relevantes é mantida intacta. Em tais preparações, os corpos celulares dos neurônios piramidais dispõem-se em uma única camada, densamente empacotada, que é visualizável com facilidade (Figura 8.6, parte inferior). Essa camada é dividida em diversas regiões distintas, sendo CA1 e CA3 as principais. “CA” refere-se a corno de Ammon – uma alegoria ao corno de carneiro, forma a que o hipocampo se assemelha. Os dendritos das células piramidais da região CA1 formam uma banda espessa (o *stratum radiatum*), onde recebem sinapses das colaterais de Schaffer, os axônios das células piramidais da região CA3. Muito do trabalho sobre a LTP tem focado as conexões sinápticas entre as colaterais de Schaffer e as células piramidais em CA1. A estimulação elétrica das colaterais de Schaffer produz potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPSs) nas células pós-sinápticas em CA1 (Figura 8.7A, B). Se as colaterais de Schaffer são estimuladas apenas duas ou três vezes por minuto, a amplitude dos PEPSs evocados nos neurônios CA1 permanece constante. Entretanto, um breve trem de estímulos de alta frequência atuando sobre os mesmos axônios produz LTP, como se verifica pelo aumento de longa duração na amplitude dos PEPSs (Figura 8.7B,C). Embora não se saiba qual a duração máxima da LTP, em alguns casos ela pode durar por mais de um ano (Figura 8.7D). Essa longa duração nos mostra que essa forma de plasticidade sináptica é capaz de funcionar como um mecanismo para o armazenamento de longa duração da informação. A LTP ocorre em cada um dos três tipos de sinapses excitatórias do hipocampo (mostradas na Figura 8.6) e também em muitas outras sinapses em várias outras regiões do encéfalo, incluindo o córtex, a amígdala e o cerebelo.

A LTP nas sinapses das colaterais de Schaffer tem diversas propriedades que a tornam um atraente mecanismo neural para o armazenamento de informação. Primeiro, a LTP é *dependente do estado*: o grau de despolarização da célula pós-sináptica determina se a LTP ocorrerá ou não (Figura 8.8). Se um único estímulo às

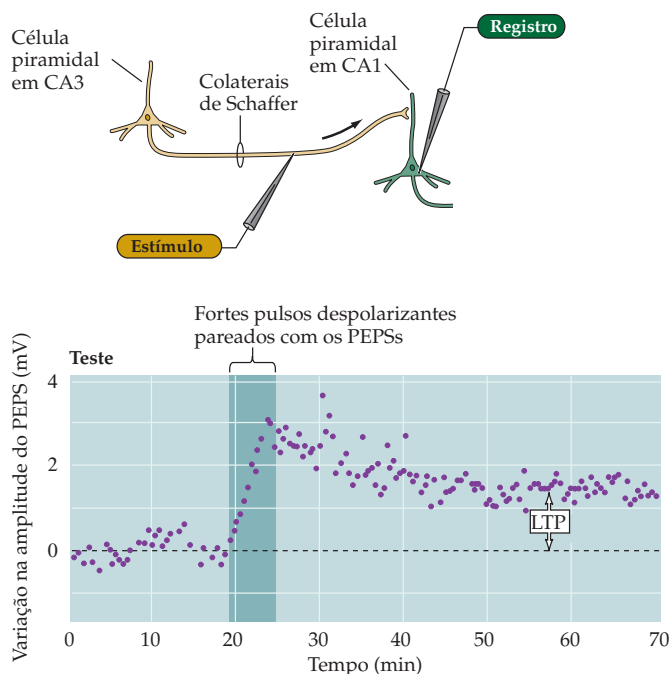
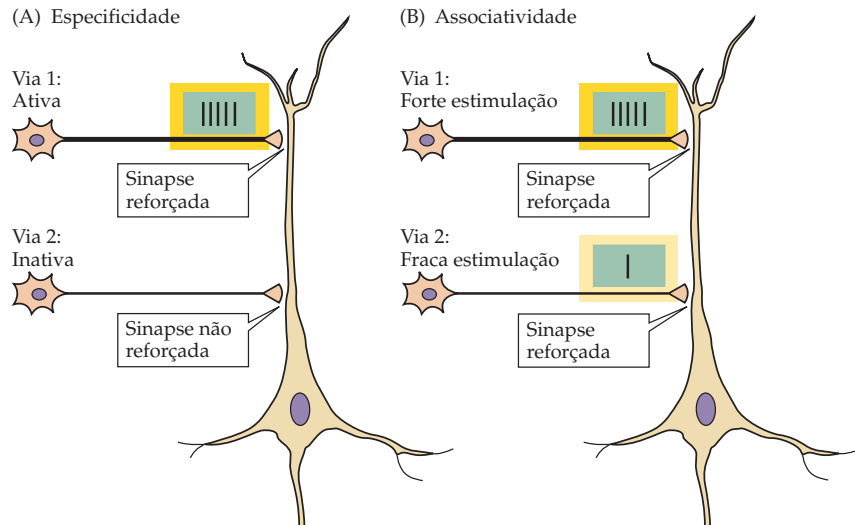


Figura 8.8 Pareamento de atividade pré e pós-sináptica causa LTP. Estímulos isolados aplicados a uma colateral de Schaffer evocam PEPSs no neurônio pós-sináptico em CA1. Esses estímulos não produzem isoladamente qualquer alteração na eficácia sináptica. Entretanto, quando o potencial de membrana do neurônio em CA1 é despolarizado por um curto período (pela aplicação de pulsos de corrente através do eletrodo de registro) juntamente à aplicação de estímulos nas colaterais de Schaffer, há um aumento persistente nos PEPSs. (Segundo Gustafsson *et al.*, 1987.)

Figura 8.9 Propriedades da LTP em um neurônio piramidal em CA1 recebendo sinais de entrada sinápticos de dois conjuntos independentes de axônios de colaterais de Schaffer. (A) Uma forte atividade inicia a LTP nas sinapses ativas (via 1) sem desencadear LTP em sinapses vizinhas inativas (via 2). (B) Uma estimulação fraca apenas da via 2 não desencadeia LTP. Entretanto, quando o mesmo estímulo fraco da via 2 é ativado juntamente com forte estimulação da via 1, ambos os conjuntos de sinapses são reforçados.



colaterais de Schaffer – que, em geral, não induz LTP – é pareado com uma forte despolarização da célula CA1 pós-sináptica, a sinapse ativada da colateral de Schaffer apresentará LTP. Esse aumento ocorre apenas se as atividades pareadas das células pré e pós-sinápticas forem fortemente associadas a tempo, de forma que a intensa despolarização pós-sináptica ocorra em até cerca de 100 ms após a liberação de transmissor pré-sináptico. Lembre-se de que a exigência da ativação coincidente de elementos pré e pós-sinápticos é elemento fundamental da teoria do aprendizado postulada por Donald Hebb em 1949. Hebb propôs que a atividade coordenada de um terminal pré-sináptico e de um neurônio pós-sináptico reforçará a conexão sináptica entre eles, precisamente conforme foi observado para a LTP. O postulado de Hebb também tem sido útil para a compreensão do papel da atividade neuronal em outras áreas encefálicas, em especial no desenvolvimento de circuitos neurais (veja Capítulo 24).

Uma segunda propriedade da LTP é a *especificidade aos sinais de entrada*: quando a LTP é induzida pela estimulação de uma sinapse, ela não ocorre nas outras sinapses inativas que contatam o mesmo neurônio (veja Figura 8.7). Dessa forma, a LTP apresenta especificidade aos sinais de entrada uma vez que se restringe às sinapses ativadas, e não ao conjunto das sinapses de uma determinada célula (Figura 8.9A). Essa característica da LTP é compatível com seu envolvimento na formação da memória (ou ao menos com o armazenamento seletivo da informação em sinapses). Se a ativação de um conjunto de sinapses levasse à potenciação de todas as outras – mesmo as inativas –, seria difícil aumentar seletivamente determinados grupos de sinais, como se presume que seja necessário para armazenar informações específicas.

Outra propriedade importante da LTP é a *associatividade* (Figura 8.9B). Como observado, a estimulação fraca de uma via não desencadeará a LTP por si só. Entretanto, se uma via é ativada de modo fraco ao mesmo tempo em que uma via vizinha sobre a mesma célula é ativada com força, ambas as vias sinápticas desenvolverão LTP. Esse aumento seletivo de conjuntos de sinais de entrada sinápticos ativados conjuntamente é, com frequência, considerado um análogo celular do condicionamento clássico ou associativo. De modo mais geral, a associatividade é esperada em qualquer rede neuronal que associe um conjunto de informações a outro.

Embora haja uma boa distância entre o que sabemos sobre a LTP em sinapses hipocâmpais e o que conhecemos sobre o aprendizado, a memória e outros aspectos da plasticidade comportamental em mamíferos, essa forma de plasticidade sináptica de longa duração disponibiliza um mecanismo neural plausível para al-

terações de longa duração em uma parte do encéfalo sabidamente envolvida na formação de certos tipos de memórias.

Mecanismos moleculares da LTP

Apesar de a LTP ter sido descoberta há cerca de 40 anos, seu mecanismo molecular até recentemente não era bem compreendido. Um avanço nesse sentido ocorreu na metade da década de 1980, quando se descobriu que antagonistas dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA impedem a LTP, mas não apresentam efeito sobre a resposta sináptica evocada por estimulação de baixa frequência das colaterais de Schaffer. Mais ou menos nessa época, as singulares propriedades biofísicas do receptor NMDA foram observadas pela primeira vez. Como descrito no Capítulo 6, o canal do receptor NMDA é permeável ao Ca^{2+} , mas é bloqueado por concentrações fisiológicas de Mg^{2+} . Essa propriedade nos fornece noções consideráveis acerca de como a LTP é induzida, de forma seletiva, por atividade de alta frequência. Assim, durante a transmissão sináptica de baixa frequência, o glutamato liberado pelas colaterais de Schaffer liga-se a ambos os tipos de receptores do glutamato – os NMDA e os AMPA/cainato. Embora ambos os receptores liguem o glutamato, se o neurônio pós-sináptico estiver em seu potencial de membrana de repouso normal, os canais NMDA permanecerão fechados, bloqueados por íons Mg^{2+} , e não haverá fluxo de corrente (Figura 8.10, à esquerda). Nessas condições, o PEPS é mediado inteiramente por receptores AMPA. Como o bloqueio do canal NMDA pelo Mg^{2+} é dependente da voltagem, a função da sinapse muda de forma significativa quando a célula pós-sináptica está despolarizada. Assim, durante a estimulação de alta frequência (como mostrado na Figura 8.7), haverá o somatório dos PEPSs, levando a uma despolarização prolongada. Nessa situação, o Mg^{2+} é expelido do canal do receptor NMDA (Figura 8.10, à direita), permitindo que o Ca^{2+} entre no neurônio pós-sináptico. O aumento resultante na concentração de Ca^{2+} dentro dos espinhos dendríticos da célula pós-sináptica é o fator fundamental para o disparo da LTP. O receptor NMDA, dessa forma, comporta-se como um detector molecular de coincidência. O canal desse receptor se abre (para induzir LTP) apenas quando dois eventos ocorrerem simultaneamente: quando o glutamato estiver ligado aos receptores NMDA e a célula pós-sináptica estiver despolarizada, o que desbloqueia o canal do receptor NMDA, liberando o Mg^{2+} .

Essas propriedades do receptor NMDA podem explicar muitas das características da LTP. A especificidade da LTP (veja Figura 8.9A) pode ser explicada pelo fato de que os canais NMDA abrem apenas em sinapses que estejam ativas e liberando glutamato, de modo que a LTP fica confinada a esses sítios. Com respeito

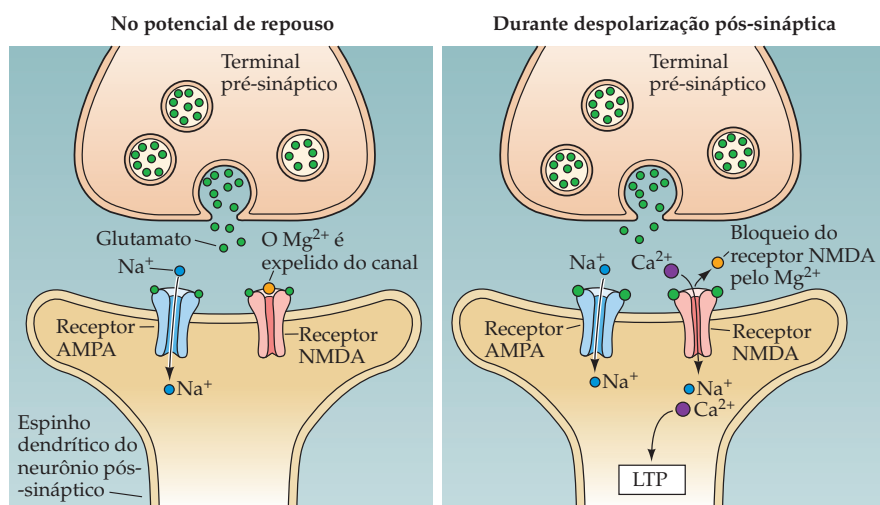
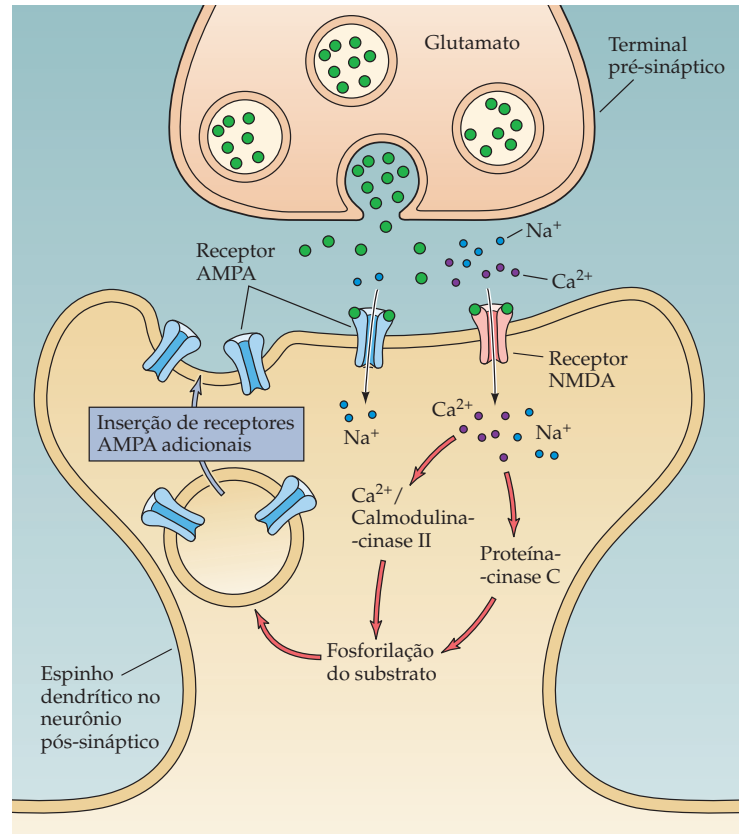


Figura 8.10 O canal do receptor NMDA pode abrir-se apenas durante a despolarização do neurônio pós-sináptico a partir de seu nível normal de repouso. A despolarização expulsa o íon Mg^{2+} do canal NMDA, permitindo que a corrente flua para dentro da célula pós-sináptica. Isso leva à entrada de Ca^{2+} , que, por sua vez, dispara a LTP. (Segundo Nicoll *et al.*, 1988.)

Figura 8.11 Mecanismos de sinalização responsáveis pela LTP. Durante a liberação de glutamato, o canal NMDA abre apenas se a célula pós-sináptica estiver suficientemente despolarizada. Os íons Ca^{2+} que entram na célula através do canal ativam proteína-cinases pós-sinápticas. Essas cinases pós-sinápticas disparam uma série de reações que levam à inserção de novos receptores AMPA no espinho pós-sináptico, aumentando a sensibilidade da célula ao glutamato.



à associatividade (veja Figura 8.9B), um sinal de entrada representando uma estimulação fraca libera glutamato, mas não pode despolarizar de forma suficiente a célula pós-sináptica a ponto de liberar o bloqueio pelo Mg^{2+} . Se sinais de entrada vizinhos forem fortemente estimulados, entretanto, eles promovem a despolarização “associativa” necessária para desbloquear o canal. A dependência de estado da LTP, evidenciada por sua indução pelo pareamento de sinais de entrada sinápticos fracos com despolarização (veja Figura 8.8) pode funcionar de modo semelhante: o sinal de entrada sináptico libera glutamato, enquanto a despolarização coincidente remove o Mg^{2+} , desbloqueando o canal do receptor NMDA.

Diversos tipos de observações têm confirmado que o aumento na concentração de Ca^{2+} no neurônio pós-sináptico em CA1, em virtude da entrada de Ca^{2+} através dos receptores NMDA, funciona como um sinal de segundo mensageiro que induz a LTP. Estudos com imagens, por exemplo, têm mostrado que a ativação de receptores NMDA determina aumentos nos níveis pós-sinápticos de Ca^{2+} . Além disso, a injeção de quelantes de Ca^{2+} bloqueia a indução de LTP, enquanto o aumento dos níveis de Ca^{2+} nos neurônios pós-sinápticos potencia a transmissão sináptica. Íons Ca^{2+} induzem LTP pela ativação de complicadas cascatas de transdução de sinal no neurônio pós-sináptico, as quais incluem a ativação de proteína-cinases. Pelo menos duas proteína-cinases ativadas por Ca^{2+} têm sido implicadas na indução da LTP (Figura 8.11): a proteína-cinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII) e a proteína-cinase C (PKC; veja Capítulo 7). A CaMKII parece desempenhar um papel especialmente importante: essa enzima é a mais abundante proteína pós-sináptica nas sinapses das colaterais de Schaffer, e a inibição farmacológica ou a deleção genética da CaMKII impede a LTP. A CaMKII é também capaz de autofosforilação, e esse mecanismo tem sido responsabilizado pela ativação sustentada da CaMKII que prolonga a duração da LTP. Os alvos nas sequências das cascatas dessas cinases ainda não são completamente conhecidos, mas aparentemente incluem receptores AMPA e muitas outras proteínas sinalizadoras.

Parece que o aumento da eficácia da transmissão sináptica durante a LTP origina-se principalmente de um aumento na sensibilidade da célula pós-sináptica ao glutamato. Diversas observações recentes indicam que sinapses excitatórias podem regular dinamicamente seus receptores pós-sinápticos de glutamato e até mesmo adicionar novos receptores AMPA a sinapses “silenciosas” que antes eram desprovidas de receptores AMPA pós-sinápticos (Quadro 8B). A “expressão” ou manutenção da LTP deve-se, aparentemente, a essa inserção de receptores AMPA na membrana pós-sináptica (em oposição à “indução” da LTP, que se baseia na ativação de receptores NMDA). O aumento resultante na densidade de receptores AMPA no espinho pós-sináptico determina um aumento da resposta da célula pós-sináptica ao glutamato liberado (Figura 8.12A), provocando um reforço na transmissão sináptica que pode durar enquanto a LTP for mantida (Figura 8.12B). Em sinapses silenciosas, nas quais a atividade sináptica não gera respostas pós-sinápticas no potencial de repouso normal, a LTP adiciona receptores AMPA, de forma que a sinapse possa produzir respostas pós-sinápticas (Figura 8.12C). Sob certas circunstâncias, a LTP pode também determinar um aumento sustentado na capacidade dos terminais pré-sinápticos em liberarem glutamato. Uma vez que a LTP é claramente disparada pelas ações do Ca^{2+} dentro do neurônio pós-sináptico (veja Figura 8.11), essa potenciação pré-sináptica necessita que um sinal retrógrado (talvez NO) se difunda do espinho pós-sináptico de volta para os terminais pré-sinápticos.

O esquema antes descrito pode ser responsável pelas mudanças na transmissão sináptica que ocorrem no período de uma ou duas horas após a indução da LTP. Há, no entanto, uma fase mais tardia da LTP que depende de mudanças na expressão gênica e da síntese de novas proteínas. A contribuição dessa fase tardia pode ser observada tratando-se as sinapses com drogas que inibem a síntese proteica. O bloqueio da síntese proteica previne a LTP medida diversas horas após um estímulo, mas não afeta a LTP medida em períodos anteriores (Figura 8.13). A

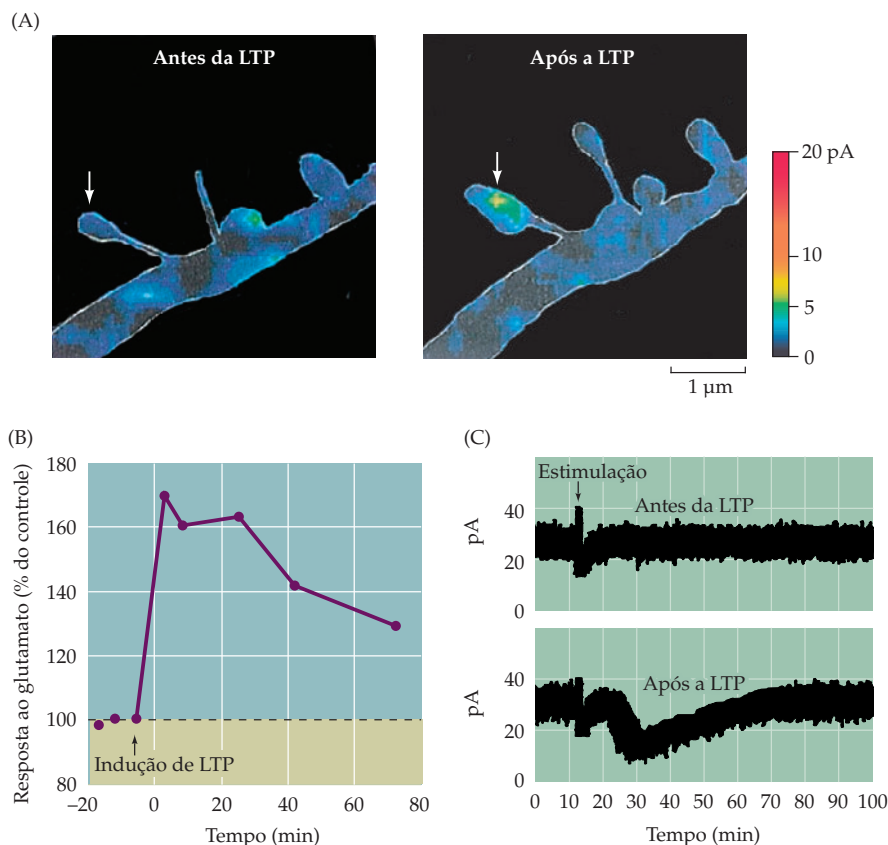


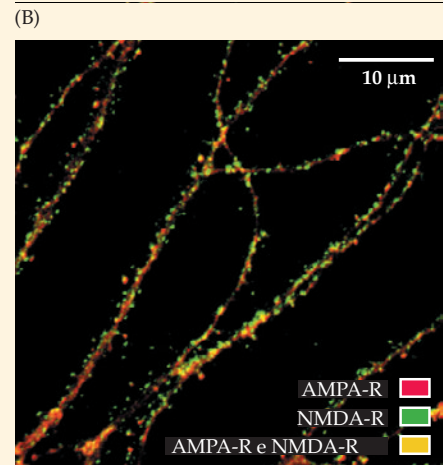
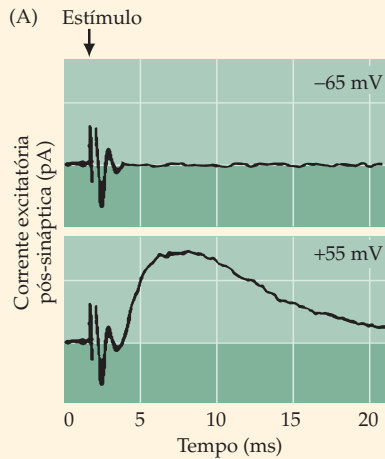
Figura 8.12 Adição de receptores pós-sinápticos do tipo AMPA durante a LTP. (A) Mapas espaciais da sensibilidade ao glutamato de um dendrito de neurônio hipocampal antes da (à esquerda) e 120 minutos após (à direita) a indução da LTP. A escala em cores indica a amplitude da resposta à aplicação altamente localizada de glutamato. A LTP induz um aumento na resposta de um espinho dendrítico ao glutamato (seta), devido ao aumento no número de receptores AMPA na membrana do espinho. (B) Curso temporal das mudanças da sensibilidade ao glutamato em espinhos dendríticos durante a LTP. A indução de LTP (tempo = 0) faz com que a sensibilidade ao glutamato aumente por mais de 60 minutos. (C) A LTP induz respostas a receptores AMPA em sinapses silenciosas no hipocampo. Antes da indução da LTP, não são induzidas quaisquer correntes excitatórias pós-sinápticas (CEPSs) a -65 mV nessa sinapse silenciosa (traçado superior). Após a indução de LTP, o mesmo estímulo produz CEPSs mediadas por receptores AMPA (traçado inferior). (A, B, segundo Matsuzaki *et al.*, 2004; C, segundo Liao *et al.*, 1995.)

QUADRO 8B Sinapses silenciosas

Várias observações recentes indicam que as sinapses excitatórias podem regular de maneira dinâmica seus receptores glutamatérgicos pós-sinápticos. Os primeiros vislumbres desse processo vieram da descoberta de que a estimulação de algumas sinapses glutamatérgicas não gera um sinal elétrico pós-sináptico quando a célula pós-sináptica está em seu potencial de repouso de membrana normal (Figura A). Entretanto, uma vez que a célula pós-sináptica esteja despolarizada, essas “sinapses silenciosas” podem transmitir vigorosas respostas elétricas pós-sinápticas. O fato de que a transmissão, nessas sinapses, pode ser ativada ou desativada em resposta à atividade pós-sináptica sugere um meio interessante e simples de modificação dos circuitos neurais.

Sinapses silenciosas são especialmente abundantes durante o desenvolvimento e têm sido observadas em muitas regiões encefálicas, incluindo o hipocampo, o córtex cerebral e a medula espinhal. O silêncio dessas sinapses é evidentemente devido ao bloqueio dependente de voltagem dos receptores NMDA pelo Mg^{2+} (veja no texto e no Capítulo 6). No potencial de repouso normal da membrana, a liberação pré-sináptica de glutamato não determina resposta pós-sináptica nessas sinapses, pois seus receptores NMDA estão bloqueados pelo Mg^{2+} . Entretanto, a despolarização do neurônio pós-sináptico desloca o Mg^{2+} , permitindo que a liberação de glutamato induza respostas pós-sinápticas mediadas por receptores NMDA.

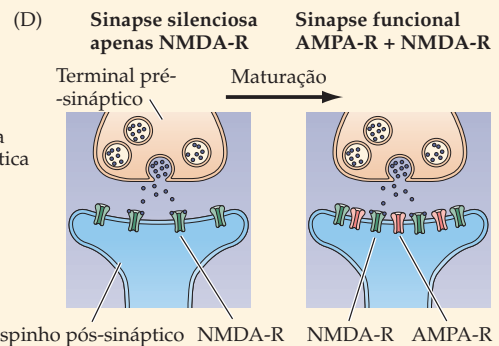
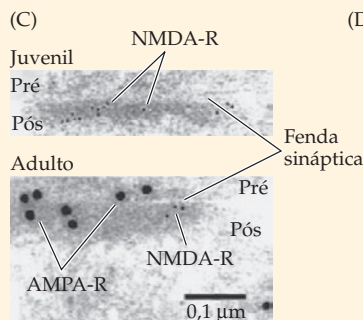
O glutamato liberado em sinapses silenciosas evidentemente liga-se apenas a receptores NMDA. Como, então, se evita que a liberação de glutamato promova a ativação de receptores AMPA? Uma possibilidade é que o glutamato liberado em neurônios vizinhos difunda para sinapses sobre o neurônio no qual o registro elétrico está sendo realizado. Nesse caso, o glutamato que se difunde pode estar presente em concentrações suficientes para ativar receptores NMDA de alta afinidade, mas não receptores AMPA de baixa



(A) Evidências eletrofisiológicas de sinapses silenciosas. A estimulação de alguns axônios falha em ativar sinapses quando a célula pós-sináptica é mantida em um potencial negativo (-65mV, traçado superior). Entretanto, quando a célula pós-sináptica é despolarizada (+55mV), a estimulação produz uma resposta vigorosa (traçado inferior). (B) Localização por imunofluorescência de receptores NMDA (verde) e receptores AMPA (vermelhos) em um neurônio hipocampal em cultura. Muitos espinhos dendríticos são positivos para receptores NMDA, mas não para receptores AMPA, indicando sinapses que apenas contêm receptores NMDA. (A, segundo Liao *et al.*, 1995; B, cortesia de M. Ehlers.)

afinidade. Uma segunda possibilidade é que uma sinapse silenciosa tenha tanto os receptores AMPA quanto os NMDA, mas que seus receptores AMPA sejam, de alguma forma, não funcionais. Por fim, algumas sinapses excitatórias podem

ter apenas receptores NMDA. Existem evidências cada vez maiores apoiando essa última explicação. As mais atraentes são experimentos imunocitoquímicos demonstrando a presença de sinapses excitatórias que apresentam apenas receptores



(C) Microscopia eletrônica de sinapses excitatórias no *stratum radiatum* de CA1 no hipocampo de ratos de 10 dias ou de 5 semanas de idade (adultos), com marcação dupla para receptores NMDA e AMPA. Estão indicados o terminal pré-sináptico (pré), a fenda sináptica e os espinhos pós-sinápticos (pós). Receptores AMPA são abundantes em sinapses de adultos, mas ausentes em sinapses de animais jovens. (D) Modelo de maturação da sinapse glutamatérgica. No início do desenvolvimento pós-natal, muitas sinapses excitatórias contêm apenas receptores NMDA. À medida que amadurecem, receptores AMPA são recrutados. (C, segundo Petralia *et al.*, 1999.)

NMDA (pontos verdes na Figura B). Essas sinapses contendo apenas receptores NMDA são particularmente abundantes no início do desenvolvimento pós-natal e diminuem nos adultos (Figura C). Desse modo, pelo menos algumas sinapses silenciosas não são uma classe separada de sinapses excitatórias que não apresentam receptores AMPA, mas sim um estágio inicial durante a maturação das sinapses glutamatérgicas (Figura D). Evidentemente, receptores AMPA e NMDA não estão ligados de modo inextrincável nas sinapses excitatórias, mas são direcionados por mecanismos celulares independentes. Essa organização da composição de receptores de glutamato específica para certas sinapses implica mecanismos sofisticados

para a regulação da localização de cada tipo de receptor. Mudanças dinâmicas no tráfego de receptores AMPA e NMDA podem reforçar ou enfraquecer a transmissão sináptica e são importantes para a LTP e para a LTD, bem como para a maturação das sinapses glutamatérgicas.

Embora as sinapses silenciosas tenham começado a murmurar seus segredos, muito ainda resta a ser compreendido acerca de sua importância fisiológica e dos mecanismos moleculares que medeiam o rápido recrutamento ou a remoção de receptores sinápticos do tipo AMPA.

Referências

DERKACH, V. A., M. C. OH, E. S. GUIRE and T. R. SODERLING (2007) Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nature Rev. Neurosci.* 8: 101-113.

GOMPERTS, S. N., A. RAO, A. M. CRAIG, R. C. MALENKA and R. A. NICOLL (1998) Postsynaptically silent synapses in single neuron cultures. *Neuron* 21: 1443-1451.

LIAO, D., N. A. HESSLER and R. MALINOW (1995) Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature* 375: 400-404.

LUSCHER, C., R. A. NICOLL, R. C. MALENKA and D. MULLER (2000) Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nature Neurosci.* 3: 545-550.

PETRALIA, R. S. and 6 others (1999) Selective acquisition of AMPA receptors over postnatal development suggests a molecular basis for silent synapses. *Nature Neurosci.* 2: 31-36.

fase tardia da LTP parece ser iniciada pela proteína-cinase A, que segue em frente ativando fatores de transcrição, como o CREB, que estimula a expressão de outras proteínas. Embora a maior parte dessas proteínas cuja síntese é estimulada ainda não tenha sido identificada, elas incluem outros reguladores transcricionais, proteína-cinases e receptores AMPA (Figura 8.14A). Ainda não se sabe como essas proteínas contribuem para a fase tardia da LTP. Há evidências de que o número e o tamanho dos contatos sinápticos aumentem durante a LTP (Figura 8.14B, C), de modo que é provável que algumas dessas proteínas recém-sintetizadas durante a fase tardia da LTP estejam envolvidas na construção de novos contatos sinápticos que tornam a LTP permanente.

Concluindo, parece que a LTP no hipocampo dos mamíferos apresenta muitos paralelos com as mudanças de longa duração na transmissão sináptica subjacentes à sensitização comportamental na *Aplysia*. Ambas apresentam uma fase inicial transitória que envolve ativação de proteínas-cinases produzindo mudanças pós-tradução em canais iônicos da membrana e fases tardias de longa duração que envolvem alterações mediadas pelo CREB na expressão gênica. Ambas as formas de plasticidade sináptica de longa duração estão provavelmente en-

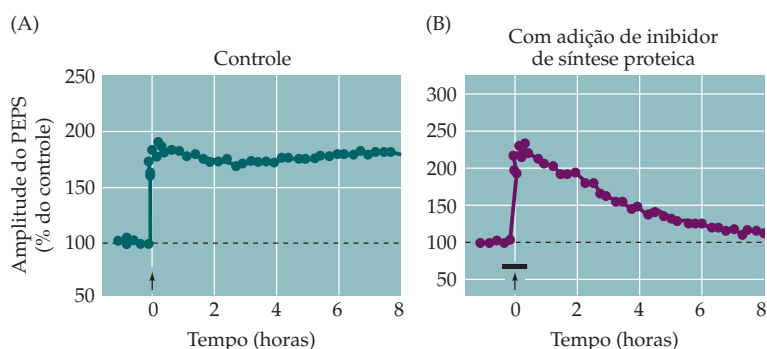


Figura 8.13 Papel da síntese proteica na manutenção da LTP. (A) Estímulos repetitivos de alta frequência (setas) induzem LTP que persiste por muitas horas. (B) Tratamento com anisomicina, um inibidor da síntese proteica (barra), faz com que a LTP decaia em poucas horas após a estimulação de alta frequência ter sido aplicada (setas). (Segundo Frey e Morris, 1997.)

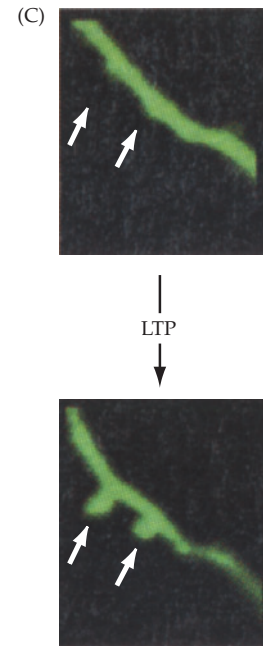
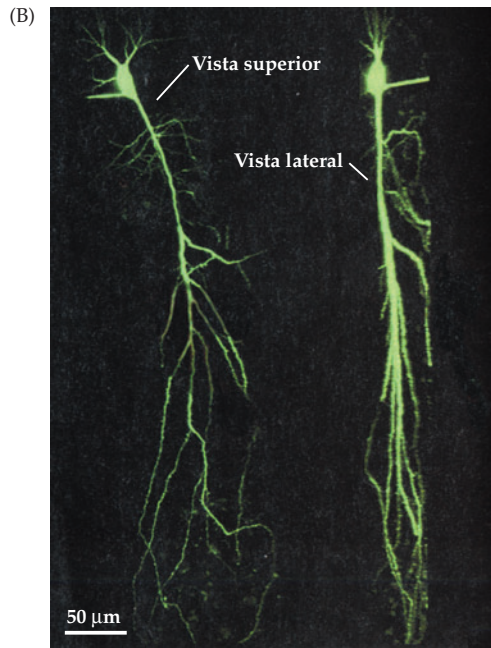
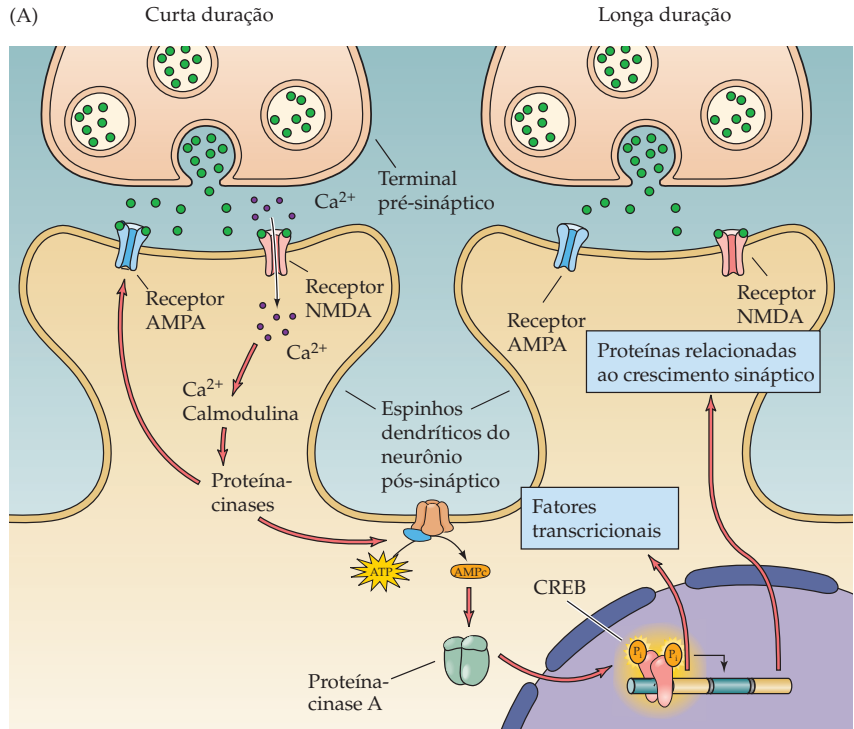


Figura 8.14 Mecanismos responsáveis por alterações de longa duração na transmissão sináptica durante a LTP. (A) O componente tardio da LTP é devido à ativação do fator de transcrição CREB pela PKA, que determina a expressão de diversos genes que produzem mudanças de longa duração na atividade da PKA e na estrutura sináptica. (B, C) Alterações estruturais associadas à LTP no hipocampo. (B) Os dendritos de um neurônio piramidal em CA1 foram visualizados preenchendo a célula com um corante fluorescente. (C) Novos espinhos dendríticos (setas brancas) aparecem cerca de 1 hora após um estímulo que induz LTP. A presença de novos espinhos levanta a possibilidade de que a LTP possa surgir, em parte, da formação de novas sinapses. (A, segundo Squire e Kandel, 1999; B, C, segundo Engert e Bonhoeffer, 1999.)

volvidas no armazenamento de longa duração da informação, embora o papel da LTP no hipocampo para o armazenamento da memória ainda não esteja elucidado por completo.

Depressão sináptica de longa duração

Se as sinapses apenas continuassem a ter sua eficácia aumentada como resultado da LTP, elas atingiriam um nível máximo de eficácia, tornando difícil a codificação de novas experiências. Assim, para que o aumento na eficácia sináptica seja útil, outros processos devem enfraquecer, de forma seletiva, conjuntos específicos de sinapses. A depressão de longa duração (LTD) é um desses processos. No final da década de 1970, descobriu-se a ocorrência de LTD em sinapses entre as colaterais de Schaffer e as células piramidais em CA1 no hipocampo. Enquanto a LTP nessas sinapses requer estimulação breve e de alta frequência, a LTD ocorre quando as colaterais de Schaffer são estimuladas em uma frequência baixa – cerca de 1 Hz – por períodos mais longos (10 a 15 minutos). Esse padrão de atividade deprime os PEPSS por diversas horas e, como a LTP, é específico para as sinapses ativadas (Figura 8.15A,B). Além disso, a LTD pode reverter o aumento na amplitude dos PEPSS em virtude da LTP, e, por sua vez, a LTP pode reverter o decréscimo na

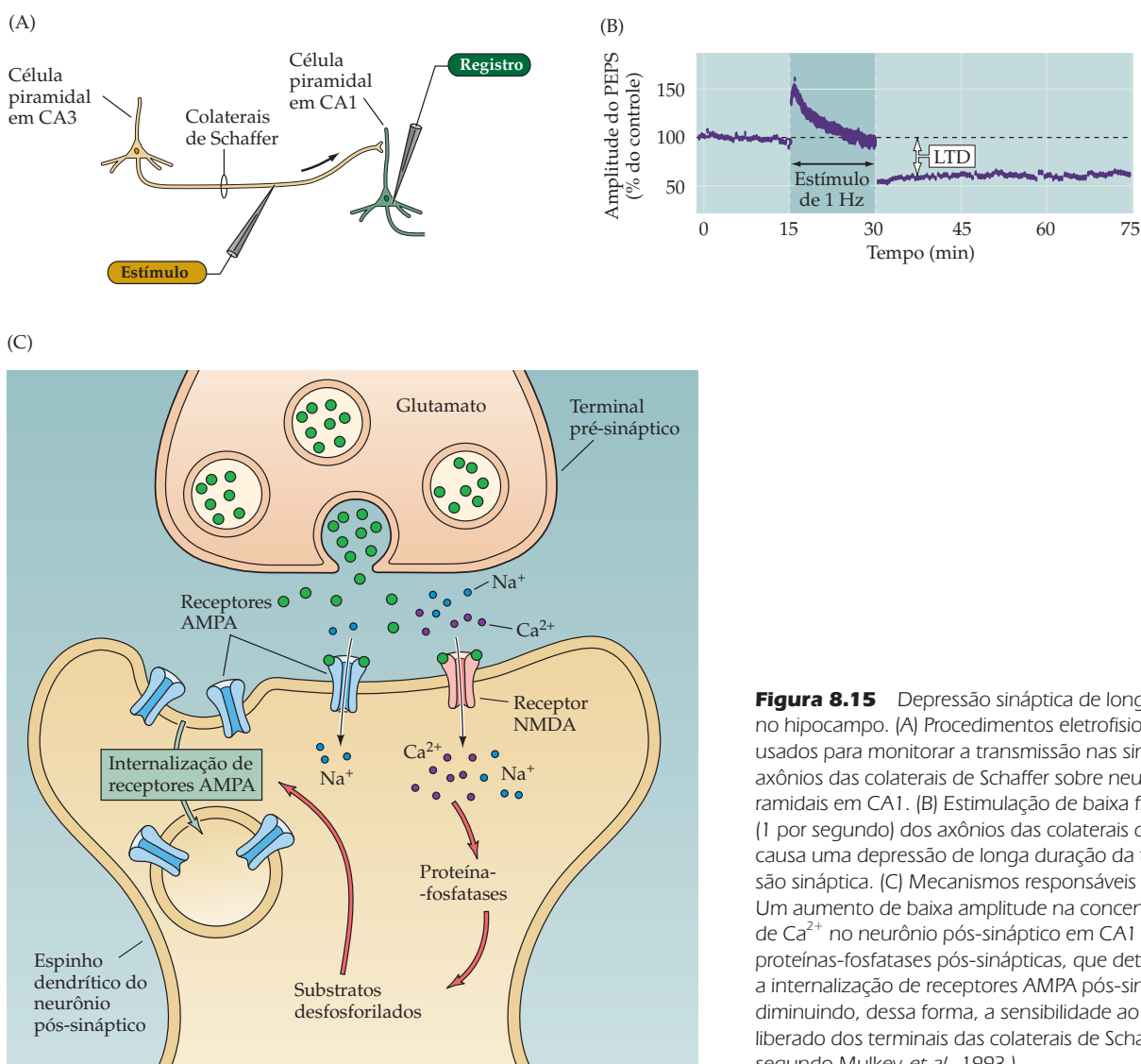


Figura 8.15 Depressão sináptica de longa duração no hipocampo. (A) Procedimentos eletrofisiológicos usados para monitorar a transmissão nas sinapses de axônios das colaterais de Schaffer sobre neurônios piramidais em CA1. (B) Estimulação de baixa frequência (1 por segundo) dos axônios das colaterais de Schaffer causa uma depressão de longa duração da transmissão sináptica. (C) Mecanismos responsáveis pela LTD. Um aumento de baixa amplitude na concentração de Ca^{2+} no neurônio pós-sináptico em CA1 ativa proteínas-fosfatases pós-sinápticas, que determinam a internalização de receptores AMPA pós-sinápticos, diminuindo, dessa forma, a sensibilidade ao glutamato liberado dos terminais das colaterais de Schaffer. (B, segundo Mulkey *et al.*, 1993.)

amplitude dos PEPSs em virtude da LTD. Essa complementaridade sugere que LTP e LTD afetem de forma reversiva a eficácia sináptica por meio da atuação em um sítio comum.

Na verdade, a LTP e a LTD compartilham diversos elementos-chave nas sinapses das colaterais de Schaffer com CA1. Ambas necessitam de ativação de receptores de glutamato do tipo NMDA e a resultante entrada de Ca^{2+} na célula pós-sináptica. O principal determinante do surgimento de LTP ou LTD parece ser a natureza do sinal de Ca^{2+} na célula pós-sináptica. Aumentos pequenos e lentos no Ca^{2+} levam à depressão, enquanto aumentos grandes e rápidos disparam a potenciação. Como observado antes, a LTP se deve, pelo menos de modo parcial, à ativação de proteínas-cinases, que fosforilam suas proteínas-alvo. A LTD, por outro lado, parece resultar da ativação de fosfatases dependentes de Ca^{2+} que clivam grupos fosfato das moléculas-alvo (veja Capítulo 7). Uma evidência que apoia essa ideia é que inibidores de fosfatases previnem a LTD, porém não têm efeito sobre a LTP. Os diferentes efeitos do Ca^{2+} durante a LTP e a LTD podem derivar da ativação seletiva de proteínas-fosfatases e cinases por diferentes tipos de sinais de Ca^{2+} . Embora os substratos da fosfatase importantes para a LTD ainda não tenham sido identificados, é possível que a LTP e a LTD fosforilem e desfosforilem o mesmo conjunto de proteínas regulatórias para controlar a eficácia da transmissão nas sinapses entre as colaterais de Schaffer e CA1. Assim como a LTP nessas sinapses está associada à inserção de receptores AMPA, a LTD está, muitas vezes, associada à perda de receptores AMPA sinápticos. Essa perda deriva provavelmente da internalização de receptores AMPA na célula pós-sináptica (Figura 8.15C), em virtude do mesmo tipo de mecanismos de endocitose dependentes de clatrina que são importantes para a reciclagem de vesículas sinápticas no terminal pré-sináptico (veja Capítulo 5).

Uma forma de LTD de certo modo diferente é observada no cerebelo (veja Capítulo 19). A LTD em sinais de entrada sinápticos sobre células cerebelares de Purkinje foi descrita pela primeira vez no início da década de 1980 por Masao Ito e colegas, no Japão. Neurônios de Purkinje no cerebelo recebem dois tipos distintos de entrada excitatória, fibras trepadeiras e fibras paralelas (Figura 8.16A; veja também Capítulo 19). A LTD diminui a eficácia da transmissão nas sinapses das fibras paralelas (Figura 8.16B), e descobriu-se recentemente que pode reduzir a transmissão também nas sinapses das fibras trepadeiras. Essa forma de LTD tem sido implicada também no aprendizado motor cerebelar, que medeia a coordenação, a aquisição e o armazenamento de movimentos complexos. Embora o papel da LTD no aprendizado motor cerebelar permaneça controverso, tem sido, ainda assim, um sistema de modelagem útil para a compreensão dos mecanismos celulares da plasticidade sináptica de longa duração.

No cerebelo, a LTD é associativa no sentido de que surge apenas quando fibras trepadeiras e fibras paralelas são ativadas ao mesmo tempo (Figura 8.16C). A associatividade deriva das ações combinadas de duas vias intracelulares distintas de transdução de sinal ativadas na célula de Purkinje pós-sináptica em virtude da atividade de sinapses de fibras trepadeiras e de fibras paralelas. Na primeira via, o glutamato liberado dos terminais da fibra paralela ativa dois tipos de seus receptores, receptores AMPA e receptores metabotrópicos (veja Capítulo 6). A ligação de glutamato ao receptor AMPA resulta em despolarização da membrana, enquanto a ligação ao receptor metabotrópico inicia uma cascata de segundos mensageiros que produz inositol trifosfato (IP_3) e diacilglicerol (DAG) (veja Capítulo 7). A segunda via de transdução de sinal, iniciada pela ativação da fibra trepadeira, causa um influxo de Ca^{2+} através de canais dependentes de voltagem, com subsequente aumento na concentração de Ca^{2+} intracelular. Esses segundos mensageiros trabalham em conjunto, levando a um aumento amplificado na concentração de Ca^{2+} intracelular, em virtude da ação conjunta do IP_3 e do Ca^{2+} , o que dispara a liberação sensível ao IP_3 de Ca^{2+} a partir de depósitos intracelulares e a ativação sinérgica da PKC por Ca^{2+} e DAG (Figura 8.16D). Dessa forma, a propriedade associativa da LTD cerebelar parece originar-se da atuação de receptores IP_3 e da PKC como detectores de coincidência. Embora ainda não tenham sido

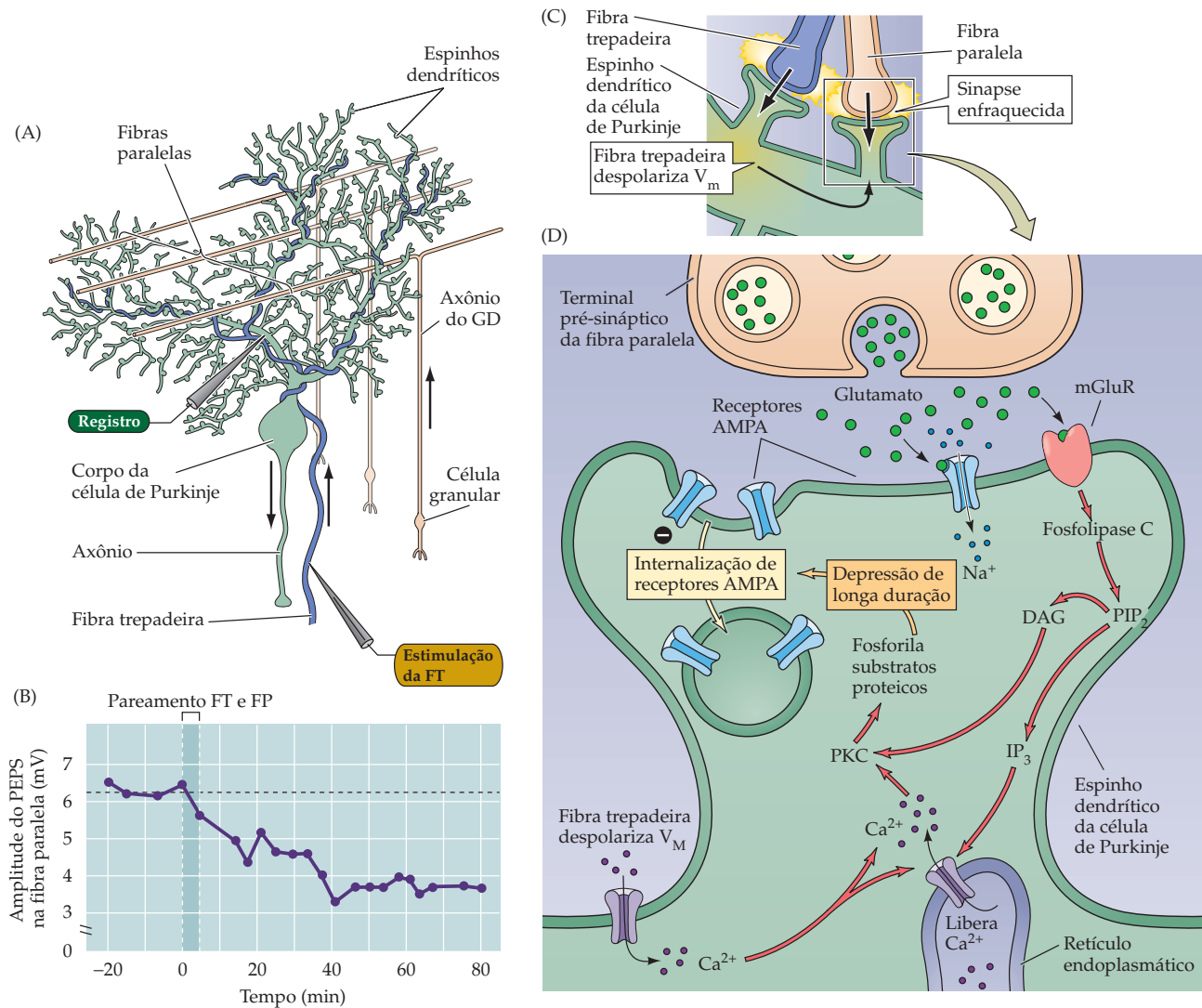


Figura 8.16 Depressão sináptica de longa duração no cerebelo. (A) Arranjo experimental. Respostas sinápticas foram registradas em células de Purkinje após estimulação de fibras paralelas e fibras trepadeiras. (B) Com o pareamento de estimulação de fibras trepadeiras (FT) e fibras paralelas (FP) é produzida a LTD, que reduz PEPs nas fibras paralelas. (C) A LTD requer despolarização da célula de Purkinje, produzida pela ativação de fibras trepadeiras, assim como por sinais gerados pelas sinapses ativas de fibras paralelas. (D) Mecanismo para a LTD cerebelar. O glutamato liberado pelas fibras paralelas ativa receptores glutamatérgicos, tanto AMPA como metabotrópicos. Esses últimos produzem dois tipos de segundos mensageiros, DAG e IP_3 , os quais interagem com o Ca^{2+} que entra quando a atividade das fibras trepadeiras abre canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Isso leva à ativação da PKC, que dispara a internalização dependente de clatrina dos receptores AMPA pós-sinápticos, enfraquecendo a sinapse da fibra paralela. (B, segundo Sakurai, 1987.)

determinadas as proteínas que, na sequência da via, funcionam como substratos da PKC, parece que o receptor AMPA é uma dessas proteínas fosforiladas pela PKC. A consequência da ativação da PKC é uma internalização dos receptores AMPA por endocitose dependente de clatrina (Figura 8.16D). Essa redução nos receptores AMPA diminui a resposta das células de Purkinje pós-sinápticas ao glutamato liberado nos terminais pré-sinápticos das fibras paralelas. Dessa forma, de modo diferente da LTD no hipocampo, a LTD cerebelar precisa da ativação de uma proteína-cinase, em lugar de uma fosfatase, e não envolve a entrada de Ca^{2+} através do receptor de glutamato do tipo NMDA (o qual não ocorre em células de Purkinje maduras). No entanto, o efeito líquido é o mesmo em ambos os casos, a internalização de receptores AMPA é um mecanismo comum para a redução na eficácia de sinapses hipocámpais e cerebelares na LTD. Assim como era o caso para a LTP na sinapse hipocámpal das colaterais de Schaffer e para a plasticidade sináptica de longa duração na *Aplysia*, o CREB parece ser necessário para a fase tardia da LTD cerebelar. Não se sabe ainda quais proteínas são sintetizadas em consequência da ativação do CREB.

Plasticidade dependente do tempo dos disparos (*spike timing*)

As seções precedentes nos mostram que a LTP e a LTD são iniciadas de preferência por taxas diferentes de atividade sináptica repetitiva, com a LTP necessitando atividade de alta frequência e a LTD sendo induzida por atividade de baixa frequência. No entanto, recentemente descobriu-se que outro determinante importante da plasticidade sináptica de longa duração é a relação temporal entre a atividade nas células pré e pós-sinápticas. A uma dada (baixa) frequência de atividade sináptica, a LTD ocorrerá se a atividade pré-sináptica for precedida por um potencial de ação pós-sináptico, enquanto a LTP ocorre se o potencial de ação pós-sináptico se segue à atividade pré-sináptica (Figura 8.17A,B). A relação entre o intervalo temporal e a magnitude da mudança sináptica é uma função muito sensível do intervalo de tempo, e não são observadas mudanças se as atividades pré e pós-sinápticas forem separadas por períodos de 100 milissegundos ou mais (Figura 8.17C).

Essa necessidade de coincidência temporal precisa entre as atividades pré e pós-sinápticas para a indução dessas formas de plasticidade sináptica de longa duração legou-lhes o nome de **plasticidade dependente do tempo dos disparos (STDP, de *spike timing-dependent plasticity*)**. Embora os mecanismos envolvidos não estejam completamente esclarecidos, parece que essas propriedades da STDP derivam de diferenças dependentes do tempo nos sinais de Ca^{2+} pós-sinápticos. De modo mais específico, se um potencial de ação pós-sináptico ocorre após atividade pré-sináptica, a despolarização resultante retirará o bloqueio representado pelo Mg^{2+} no canal dos receptores NMDA, provocando um influxo de Ca^{2+} relativamente grande através dos receptores NMDA pós-sinápticos, ocasionando LTP. Por outro lado, se o potencial de ação pós-sináptico ocorre *antes* do potencial de ação pré-sináptico, então a despolarização associada ao potencial de ação pós-sináptico terá cessado no momento em que ocorrer o PEPS. Isso reduzirá a quantidade de Ca^{2+} que entra através dos receptores NMDA, levando à LTD. Tem sido admitida a possibilidade de que outros sinais, como os endocanabinoides (veja Capítulo 6), possam também ser necessários para a indução de LTD durante a STDP.

A necessidade de uma relação temporal precisa entre as atividades pré e pós-sinápticas significa que a STDP pode realizar diferentes tipos novos de computação neuronal. A STDP fornece um meio de codificar informação acerca de causalidade. Por exemplo, se uma sinapse gera um PEPS acima do limiar, o potencial de ação pós-sináptico resultante se seguiria rapidamente à atividade pré-sináptica, e haveria indução de LTP, codificando o fato de que o potencial de ação pós-sináptico resultou da atividade daquela sinapse. A STDP também poderia servir como um mecanismo para competição entre sinais de entrada sinápticos. Sinais mais fortes teriam maior probabilidade de produzir PEPSs acima do limiar e de serem reforçados pela LTP resultante, enquanto sinais mais fracos não gerariam potenciais de ação pós-sinápticos correlacionados com a atividade pré-sináptica. Há evidências de que a STDP seja importante para a função de cir-

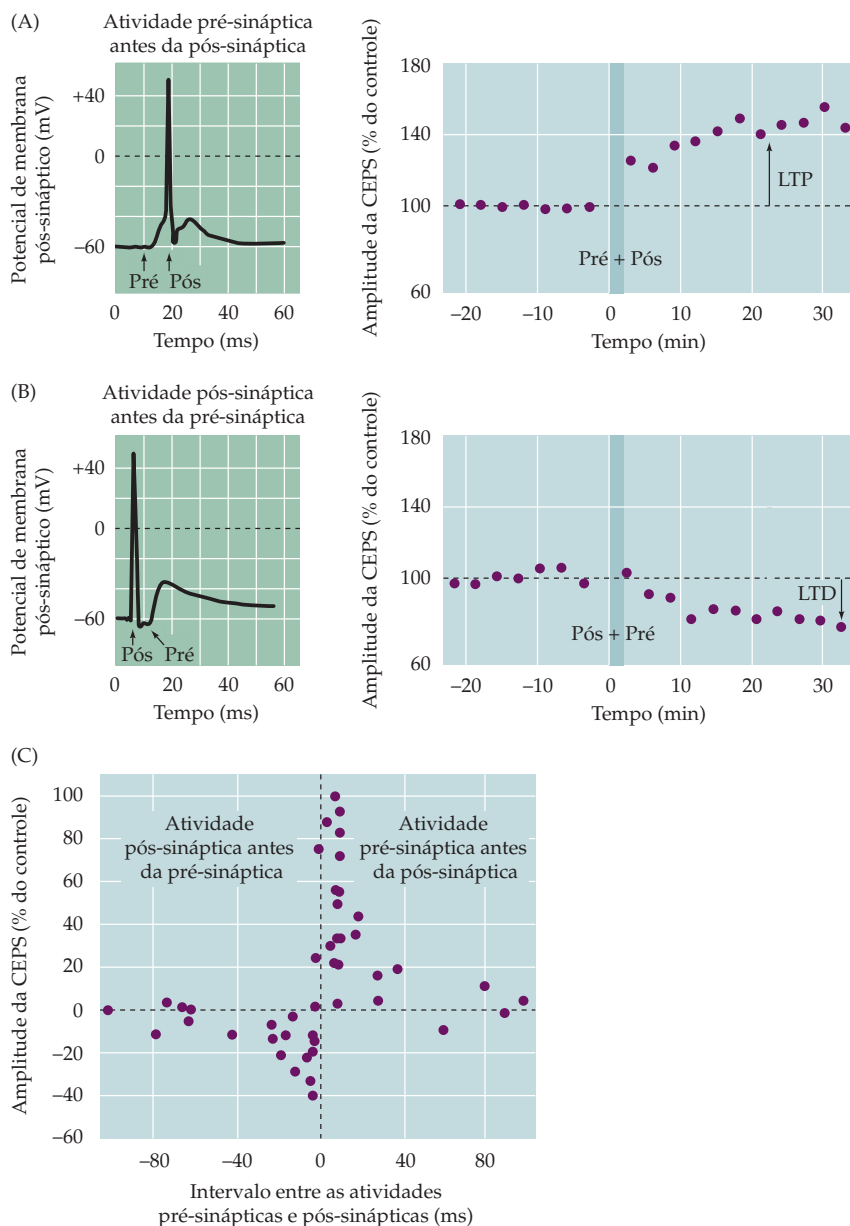


Figura 8.17 Plasticidade sináptica dependente do tempo dos disparos em neurônios hipocámpais em cultura. (A) O gráfico à esquerda mostra que a estimulação de um neurônio pré-sináptico (Pré) causa um PEPS no neurônio pós-sináptico; a aplicação subsequente ao neurônio pós-sináptico (Pós) causa um potencial de ação que se sobrepõe no PEPS. À direita, a aplicação repetitiva do paradigma do estímulo mostrado à esquerda causa uma potenciação de longa duração (LTP) do PEPS. (B) Revertendo a ordem de estimulação, de forma que o neurônio pós-sináptico é excitado antes do neurônio pré-sináptico, ocorre uma depressão de longa duração (LTD) do PEPS. (C) A dependência complexa que a STDP apresenta para o intervalo entre as atividades pré e pós-sinápticas. Se o neurônio pré-sináptico é ativado 40 ms ou menos antes do neurônio pós-sináptico, ocorre LTP. Por sua vez, se o neurônio pós-sináptico é ativado 40 ms ou menos antes do neurônio pré-sináptico, ocorre LTD. Se o intervalo entre os dois eventos for maior do que 40 ms, não se observa STDP. (Segundo Bi e Poo, 1998.)

cuitos neuronais *in vivo*; por exemplo, ela parece ter um papel na determinação de mapas de orientação no sistema visual (veja Capítulo 12).

Em resumo, formas de plasticidade sináptica dependentes de atividade causam mudanças na transmissão sináptica que modificam conexões funcionais dentro de e entre circuitos neurais. Essas mudanças na eficácia e na geometria local da conectividade sináptica podem fornecer uma base para o aprendizado, a memória e outras formas de plasticidade do cérebro. Alterações dependentes de atividade na transmissão sináptica podem também estar envolvidas em algumas patologias. Padrões anormais de atividade neuronal, como aqueles que acontecem na epilepsia, podem estimular alterações anormais nas conexões sinápticas que, por sua vez, podem aumentar a frequência e a gravidade das crises (Quadro 8C). Apesar dos substanciais avanços na compreensão das bases celulares e moleculares de algumas formas de plasticidade, não se sabe como alterações seletivas na eficácia sináptica codificam memórias ou outras modificações comportamentais complexas no cérebro de mamíferos.

QUADRO 8C Epilepsia: o efeito da atividade patológica sobre os circuitos neurais

A epilepsia é um distúrbio encefálico caracterizado por crises convulsivas periódicas e imprevisíveis, causadas por disparos rítmicos de um grande número de neurônios. É provável que a atividade anormal associada à epilepsia gere alterações plásticas nos circuitos corticais que desempenham um papel fundamental na patogênese da doença.

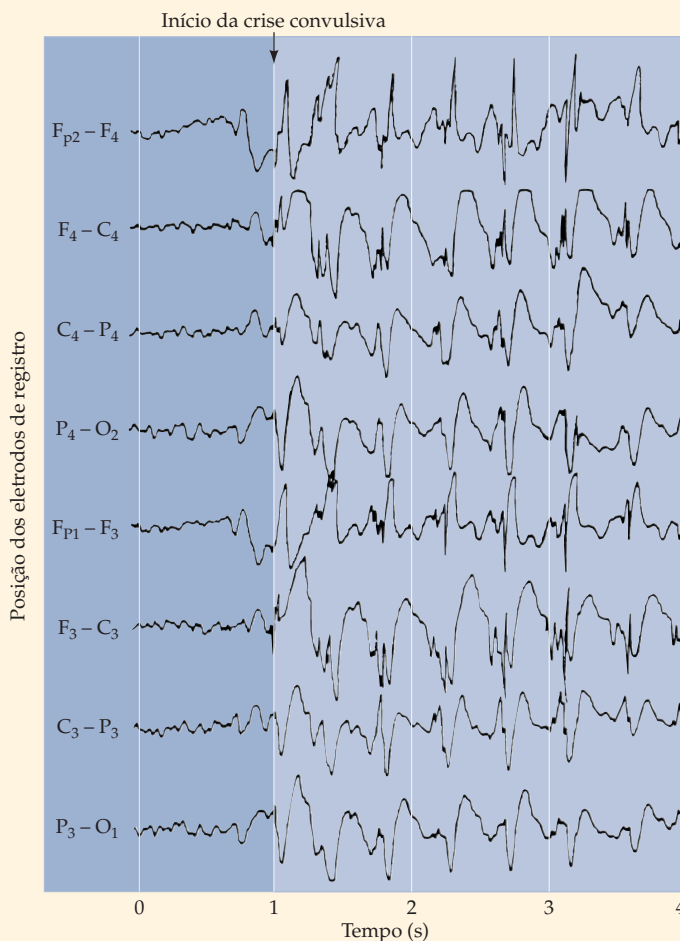
A importância da plasticidade neuronal na epilepsia é indicada claramente por um modelo animal de produção de convulsões chamado de abrasamento (de *kindling*, em uma referência ao uso de pequenos gravetos e cavacos para acender um fogo). Para induzir o abrasamento, um eletrodo de estimulação é implantado no encéfalo, frequentemente na amígdala (um componente do sistema límbico que estabelece conexões recíprocas com o córtex, com o tálamo e com outras estruturas límbicas, incluindo o hipocampo – veja Capítulo 29). No início desse experimento, uma estimulação elétrica fraca, na forma de um trem de pulsos elétricos de baixa amplitude, não apresenta efeitos discerníveis sobre o comportamento animal ou sobre o padrão de atividade elétrica do encéfalo (em geral, ratos ou camundongos de laboratório têm sido utilizados para tais estudos). À medida que essa estimulação fraca é repetida diariamente por diversas semanas, começa a produzir indicações comportamentais e elétricas de crises. No final do experimento, o mesmo estímulo fraco que inicialmente não tinha efeito agora causa crises completas. Esse fenômeno é realmente permanente; mesmo após um intervalo de um ano, um estímulo fraco

igual outra vez disparará uma crise convulsiva. Desse modo, estimulação fraca repetida produz mudanças duradouras na excitabilidade do encéfalo que o tempo não reverte. A palavra abrasamento (*kindling*) é, portanto, bastante apropriada. Um único palito de fósforo pode iniciar um incêndio devastador.

As mudanças nos padrões elétricos da atividade encefálica detectada em animais submetidos ao abrasamento assemelham-se àquelas da epilepsia humana. As manifestações comportamentais das crises epiléticas em pacientes humanos variam de um leve tremor de uma extremidade até a perda da consciência e convulsões incontroláveis. Embora pessoas muito talentosas tenham sofrido de

epilepsia (Alexandre – o Grande –, Júlio César, Napoleão, Dostoevsky e van Gogh, para citar uns poucos), crises de intensidade e frequência suficientes podem obviamente interferir em muitos aspectos da vida diária. Além disso, convulsões incontroláveis podem levar à excitotoxicidade (veja Quadro 6C). Até 1% da população é atingida por essa patologia, tornando a epilepsia um dos problemas neurológicos mais comuns.

O pensamento moderno sobre as causas (e possíveis curas) da epilepsia tem focado o local onde se originam as crises e os mecanismos que tornam a região afetada hiperexcitável. A maior parte das evidências sugere que uma atividade anormal em pequenas áreas do córtex cere-



Eletroencefalograma (EEG) de um paciente registrado durante uma crise. Os traços mostram atividade rítmica persistente que dura muito mais do que o período desse registro. Esse padrão anormal reflete o disparo sincrônico de um grande número de neurônios corticais. (As designações são posições variadas dos eletrodos na cabeça; ver o Quadro 28C para informações adicionais sobre o registro do EEG.) (Segundo Dyro, 1989.)

bral (denominadas focos) fornece o gatilho para uma crise que então se espalha a outras regiões conectadas sinápticamente. Por exemplo, uma crise originária da área no córtex motor direito que controla o polegar se tornará evidente, no início, por movimentos incontroláveis do polegar esquerdo que depois se estendem a outros músculos mais proximais do membro, enquanto uma crise originária do córtex de associação visual no hemisfério direito pode ser precedida por alucinações complexas no campo visual esquerdo. As manifestações comportamentais das crises, portanto, fornecem indícios importantes para o neurologista que busca localizar a região anormal do córtex cerebral.

Crises epilépticas podem ser causadas por vários fatores, congênitos ou adquiridos, incluindo lesão cortical originária de um trauma, acidentes vasculares cerebrais, tumores, disgenesia cortical congênita (falha do córtex em crescer adequadamente) e malformações vasculares congênitas. Uma forma rara de epilepsia, a encefalite de Rasmussen, é uma doença autoimune que surge quando o siste-

ma imunitário do próprio organismo ataca o encéfalo utilizando agentes humorais (anticorpos) e celulares (linfócitos e macrófagos) que podem destruir neurônios. Algumas formas de epilepsia são hereditárias, e mais de uma dúzia de diferentes genes têm sido ligados a formas incomuns de epilepsia. No entanto, a maioria das formas de epilepsia familiar (como a epilepsia mioclônica juvenil e a epilepsia de *petit mal*) são causadas pela herança simultânea de diversos genes mutantes.

Não há prevenção efetiva ou cura para a epilepsia. As terapias farmacológicas que são bem-sucedidas na inibição das crises baseiam-se em duas estratégias gerais. Uma delas é o aumento da função de sinapses inibitórias que utilizam GABA como neurotransmissor; a outra é limitar o disparo de potenciais de ação, agindo em canais de Na^+ dependentes de voltagem. Medicamentos anticonvulsivos utilizados comumente incluem a carbamazepina, o fenobarbital, a fenitoína (Dilantin®) e o ácido valproico. Esses agentes, que devem ser administrados diariamente, inibem

com sucesso as crises em 60 a 70% dos pacientes. Em uma pequena fração de pacientes, a região epileptogênica pode ser removida por operação cirúrgica. Em casos extremos, os médicos recorrem à secção do corpo caloso para prevenir o alastramento da crise (a maior parte dos indivíduos com o “cérebro partido” descritos no Capítulo 26 eram pacientes com epilepsia intratável). Uma das principais razões para o controle da atividade epiléptica é a prevenção de alterações plásticas mais permanentes que, de outro modo, resultariam de atividade neural anormal e excessiva.

Referências

- BERKOVIC, S. F., J. C. MULLEY, I. E. SCHEFFER and S. PETROU (2006) Human epilepsies: Interaction of genetic and acquired factors. *Trends Neurosci.* 29: 391-397.
- DYRO, F. M. (1989) *The EEG Handbook*. Boston: Little, Brown and Co.
- ENGEL, J. JR. and T. A. PEDLEY (1997) *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- MCNAMARA, J. O., Y. Z. HUANG and A. S. LEONARD (2006) Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Science STKE* 356: re12.

Resumo

As sinapses apresentam muitas formas de plasticidade, as quais ocorrem ao longo de uma ampla escala temporal. Em tempos mais curtos (segundos a minutos), facilitação, aumento, potenciação e depressão sinápticos proporcionam modificações rápidas, porém transitórias, na transmissão sináptica. Essas formas de plasticidade alteram a quantidade de neurotransmissor liberado a partir dos terminais pré-sinápticos e baseiam-se em alterações na sinalização do Ca^{2+} e em conjuntos de vesículas sinápticas em terminais recentemente ativos. Plasticidade sináptica de mais longo prazo, como LTP e LTD, também baseiam-se em sinalização por Ca^{2+} e outros segundos mensageiros intracelulares. Pelo menos algumas alterações sinápticas produzidas por essas formas de plasticidade de longa duração são pós-sinápticas, causadas por mudanças no tráfego de receptores de neurotransmissor, embora também possam ocorrer alterações na liberação de neurotransmissor a partir do terminal pré-sináptico. Nessas formas de plasticidade de maior duração, fosforilação de proteínas e mudanças na expressão gênica em geral são muito mais prolongadas do que os períodos de atividade sináptica e podem produzir mudanças na eficácia sináptica que duram por horas, dias ou mesmo por períodos mais prolongados. A plasticidade sináptica de longa duração pode funcionar como um mecanismo neural para muitas formas de plasticidade do encéfalo, como o aprendizado de novos comportamentos ou a aquisição de novas memórias.

Leitura complementar

Revisões

BAILEY, C. H., E. R. KANDEL and K. ST. (2004) The persistence of long-term memory: A molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron* 44: 49-57.

BLISS, T. V. P. and G. L. COLLINGRIDGE (1993) A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361: 31-39.

BREDDT, D. S. and R. A. NICOLL (2003) AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron* 40: 361-379.

DAN, Y. and M. M. POO (2006) Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiol. Rev.* 86: 1033-1048.

HILFIKER, S., V. A. PIERIBONE, A. J. CZERNIK, H. T. KAO, G. J. AUGUSTINE and P. GREENGARD (1999) Synapsins as regulators of neurotransmitter release. *Philos. Trans. Roy. Soc. London B* 354: 269-279.

ITO, M. (2002) The molecular organization of cerebellar long-term depression. *Nature Rev. Neurosci.* 3: 896-902.

MALENKA, R. C. and S. A. SIEGELBAUM (2001) Synaptic plasticity: Diverse targets and mechanisms for regulating synaptic efficacy. In *Synapses*. W. M. Cowan, T. C. Sudhof e C. F. Stevens (eds.) Baltimore: John Hopkins University Press, pp. 393-413.

MALINOW, R. and R. C. MALENKA (2002) AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* 25: 103-126.

NICOLL, R. A. (2003) Expression mechanisms underlying long-term potentiation: A post-synaptic view. *Philos. Trans. Roy. Soc. London B* 358: 721-726.

PITTENGER, C. and E. R. KANDEL (2003) In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: *Aplysia* and the hippocampus. *Philos. Trans. Roy. Soc. London B* 358: 757-763.

ZUCKER, R. S. and W. G. REGEHR (2002) Short-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Physiol.* 64: 355-405.

Artigos originais importantes

ABRAHAM, W. C., B. LOGAN, J. M. GREENWOOD and M. DRAGUNOW (2002) Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J. Neurosci.* 22: 9626-9634.

AHN, S., D. D. GINTY and D. J. LINDEN (1999) A late phase of cerebellar long-term depression requires activation of CaMKIV and CREB. *Neuron* 23: 559-568.

BETZ, W. J. (1970) Depression of transmitter release at the neuromuscular

junction of the frog. *J. Physiol. (Lond.)* 206: 629-644.

BI, G. Q. and M. M. POO (1998) Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J. Neurosci.* 18: 10464-10472.

BLISS, T. V. P. and T. LOMO (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 232: 331-356.

CHARLTON, M. P. and G. D. BITTNER (1978) Presynaptic potentials and facilitation of transmitter release in the squid giant synapse. *J. Gen. Physiol.* 72: 487-511.

CHUNG, H. J., J. P. STEINBERG, R. L. HUGANIR and D. J. LINDEN (2003) Requirement of AMPA receptor GluR2 phosphorylation for cerebellar long-term depression. *Science* 300: 1751-1755.

COLLINGRIDGE, G. L., S. J. KEHL and H. McLENNAN (1983) Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J. Physiol.* 334: 33-46.

ENGERT, F. and T. BONHOEFFER (1999) Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 399: 66-70.

FREY, U. and R. G. MORRIS (1997) Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385: 533-536.

GUSTAFSSON, B., H. WIGSTROM, W. C. ABRAHAM and Y. Y. HUANG (1987) Long-term potentiation in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single volley synaptic potentials. *J. Neurosci.* 7: 774-780.

HAYASHI, Y., S. H. SHI, J. A. ESTEBAN, A. PICCINI, J. C. PONCER and R. MALINOW (2000) Driving AMPA receptors into synapses by LTP and CaMKII: Requirement for GluR1 and PDZ domain interaction. *Science* 287: 2262-2267.

JUNGE, H. J. and 7 others (2004) Calmodulin and munc13 form a Ca²⁺ sensor/effector complex that controls short-term synaptic plasticity. *Cell* 118: 389-401.

KATZ, B. and R. MILEDI (1968) The role of calcium in neuromuscular facilitation. *J. Physiol. (Lond.)* 195: 481-492.

KAUER, J. A., R. C. MALENKA and R. A. NICOLL (1988) A persistent postsynaptic modification mediates long-term potentiation in the hippocampus. *Neuron* 1: 911-917.

KONNERTH, A., J. DREESSEN and G. J. AUGUSTINE (1992) Brief dendritic calcium signals initiate long-lasting synaptic depression in cerebellar Purkinje cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 7051-7055.

LEV-TOV, A., M. J. PINTER and R. E. BURKE (1983) Posttetanic potentiation of group Ia EPSPs: Possible mechanisms for differential distribution among medial gastrocnemius motoneurons. *J. Neurophysiol.* 50: 379-398.

LIAO, D., N. A. HESSLER and R. MALINOW (1995) Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature* 375: 400-404.

MALINOW, R., H. SCHULMAN and R. W. TSIEN (1989) Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science* 245: 862-866.

MATSUZAKI, M., N. HONKURA, G. C. ELLIS-DAVIES and H. KASAI (2004) Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429: 761-766.

MIYATA, M. and 9 others (2000) Local calcium release in dendritic spines required for long-term synaptic depression. *Neuron* 28: 233-244.

MULKEY, R. M., C. E. HERRON and R. C. MALENKA (1993) An essential role for protein phosphatases in hippocampal long-term depression. *Science* 261: 1051-1055.

SAKURAI, M. (1987) Synaptic modification of parallel fibre-Purkinje cell transmission in *in vitro* guinea-pig cerebellar slices. *J. Physiol. (Lond)* 394: 463-480.

SILVA, A. J., R. PAYLOR, J. M. WEHNER and S. TONEGAWA (1992) Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257: 206-211.

SWANDULLA, D., M. HANS, K. ZIPSER and G. J. AUGUSTINE (1991) Role of residual calcium in synaptic depression and posttetanic potentiation: Fast and slow calcium signalling in nerve terminals. *Neuron* 7: 915-926.

ZAKHARENKO, S. S., L. ZABLOW and S. A. SIEGELBAUM (2001) Visualization of changes in presynaptic function during long-term synaptic plasticity. *Nature Neurosci.* 4: 711-717.

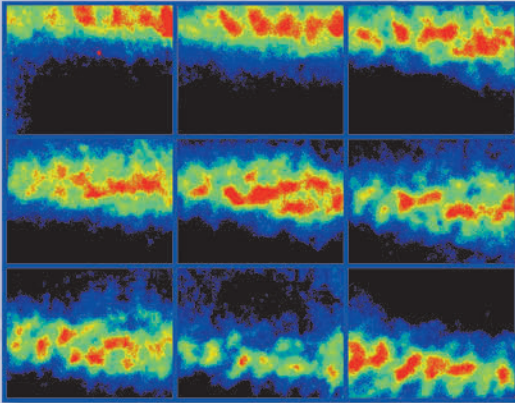
Livros

BAUDRY, M. and J. D. DAVIS (1991) *Long-Term Potentiation: A Debate of Current Issues*. Cambridge, MA: MIT Press.

KATZ, B. (1966) *Nerve, Muscle, and Synapse*. New York: McGraw-Hill.

LANDFIELD, P. W. and S. A. DEADWYLER (eds.) (1988) *Long-Term Potentiation: From Biophysics to Behavior*. New York: A. R. Liss.

SQUIRE, L. R. and E. R. KANDEL (1999) *Memory: From Mind to Molecules*. New York: Scientific American Library.



Vista superficial do córtex visual primário ilustrando padrões neurais de atividade, visualizados com técnicas de imageamento com sinais ópticos intrínsecos. Cada painel ilustra a atividade evocada pela visão de uma única linha vertical fina. A suave progressão da região ativada desde o painel superior à esquerda até o painel inferior à direita ilustra o mapeamento ordenado do espaço visual. A aparência de retalhos na região ativada em cada painel reflete o mapeamento da orientação de preferência em colunas. As regiões vermelhas são as mais ativas, as pretas são as menos ativas. (Cortesia de Bill Bosking, Justin Crowley, Tom Tucker e David Fitzpatrick.)

9 O Sistema Somatossensorial: Tato e Propriocepção

10 Dor

11 Visão: O Olho

12 Vias Centrais da Visão

13 O Sistema Auditivo

14 O Sistema Vestibular

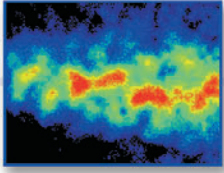
15 Os Sentidos Químicos

As sensações envolvem a capacidade de transduzir, codificar e, por fim, perceber informações geradas por estímulos oriundos tanto do meio externo como do meio interno, e boa parte do encéfalo está devotada a essas tarefas. Embora os sentidos básicos – sensação somática, visão, audição, sensação vestibular e os sentidos

químicos – sejam muito diferentes um do outro, umas poucas regras fundamentais determinam a forma como o sistema nervoso lida com essas diferentes modalidades. Células nervosas altamente especializadas denominadas receptores convertem a energia associada a forças mecânicas, luz, ondas de som, moléculas odoríferas ou substâncias químicas ingeridas em sinais neurais – sinais sensoriais aferentes – que transmitem para o encéfalo a informação acerca do estímulo. Esses sinais sensoriais aferentes ativam neurônios centrais capazes de representar tanto aspectos qualitativos quanto quantitativos do estímulo (o que e quão forte esse estímulo é) e, em algumas modalidades (sensação somática, visão e audição), a localização do estímulo no espaço (onde ele está).

A avaliação clínica de pacientes de forma rotineira requer uma verificação dos sistemas sensoriais para se inferir a natureza e a localização de potenciais problemas neurológicos. O conhecimento acerca de onde e como as diferentes modalidades sensoriais são transduzidas, retransmitidas, representadas e posteriormente processadas para gerar respostas comportamentais adequadas é, portanto, essencial para a compreensão e para o tratamento de uma ampla variedade de doenças. Assim, estes capítulos sobre a neurobiologia da sensação também servem para introduzir algumas das principais relações entre estrutura e função nos componentes sensoriais do sistema nervoso.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 9

O Sistema Somatossensorial: Tato e Propriocepção

Visão geral

O sistema somatossensorial, ou sensorial somático, pode ser considerado o mais variado dos sistemas sensoriais, mediando um amplo espectro de sensações – tato, pressão, vibração, posição dos membros, calor, frio e dor – que são transduzidas por receptores localizados dentro da pele ou dos músculos e retransmitidas para uma variedade de alvos no sistema nervoso central. Não é de surpreender, portanto, que essa complexa maquinaria biológica possa ser dividida em subsistemas funcionalmente distintos, com diferentes conjuntos de receptores periféricos e vias centrais. Um subsistema transmite informações de mecanorreceptores cutâneos e medeia a sensação de tato fino, vibração e pressão. Outro subsistema origina-se em receptores especializados associados aos músculos, aos tendões e às articulações e é responsável pela propriocepção – nossa capacidade de perceber as posições dos membros e de outras partes do corpo no espaço. Um terceiro subsistema provém de receptores que fornecem informações acerca de estímulos dolorosos e de alterações na temperatura, assim como do tato mais grosseiro. Este capítulo enfoca as propriedades dos subsistemas tátil e proprioceptivo; os mecanismos responsáveis pelas sensações de dor, temperatura e tato grosseiro serão considerados no próximo capítulo.

Fibras aferentes transmitem informação somatossensorial para o sistema nervoso central

A sensação somática origina-se da atividade de fibras nervosas aferentes, cujos processos periféricos ramificam-se dentro da pele ou do músculo (Figura 9.1A). Os corpos celulares das fibras aferentes residem em uma série de gânglios situados ao longo da medula espinhal e do tronco encefálico e são considerados parte do sistema nervoso periférico. Neurônios nos **gânglios da raiz dorsal** e nos **gânglios dos nervos cranianos** (que inervam o corpo e a cabeça, respectivamente) são elos cruciais para o fornecimento de informações para circuitos do sistema nervoso central acerca de eventos sensoriais que ocorrem na periferia.

Potenciais de ação gerados nas fibras aferentes por eventos que ocorrem na pele ou no músculo propagam-se ao longo da fibra, passando pelo local do corpo celular nos gânglios até atingirem os terminais sinápticos das fibras, localizados em várias estruturas-alvo do sistema nervoso central (Figura 9.1B). Os componentes centrais e periféricos das fibras aferentes são contínuos, ligados ao corpo celular nos gânglios por um único processo. Por essa razão, os neurônios nos gânglios da raiz dorsal são frequentemente chamados de **pseudounipolares**. Em função dessa configuração, a condução da atividade elétrica através da membrana do corpo celular não é um passo obrigatório da retransmissão da informação sensorial aos alvos centrais. Ainda assim, os corpos celulares dos aferentes sensoriais desempenham um papel decisivo na manutenção da maquinaria celular que medeia a transdução, a condução e a transmissão pelas fibras sensoriais aferentes.

O mecanismo fundamental da **transdução sensorial** – o processo de converter a energia de um estímulo em um sinal elétrico – é semelhante em todos os aferen-

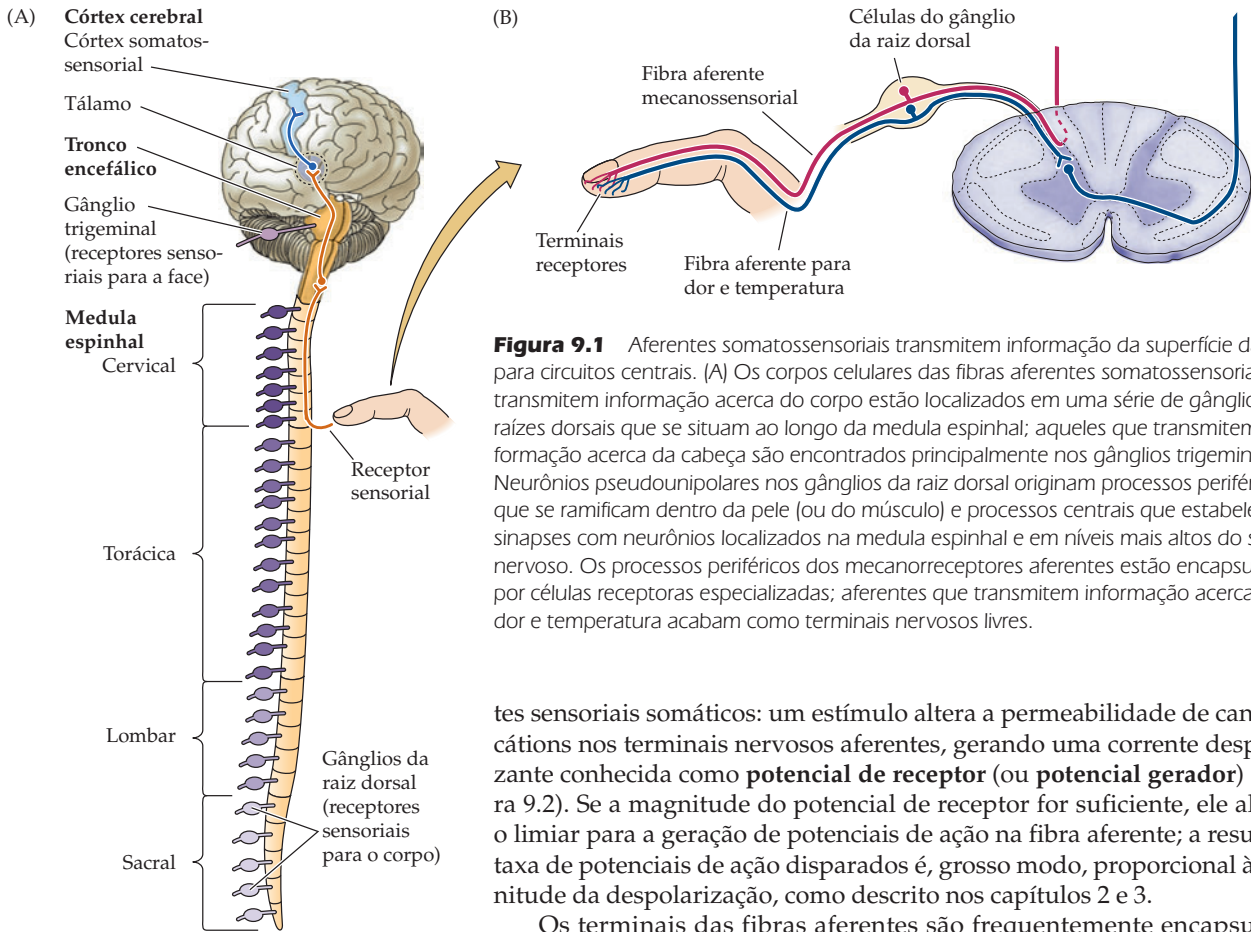


Figura 9.1 Aferentes somatossensoriais transmitem informação da superfície da pele para circuitos centrais. (A) Os corpos celulares das fibras aferentes somatossensoriais que transmitem informação acerca do corpo estão localizados em uma série de gânglios das raízes dorsais que se situam ao longo da medula espinhal; aqueles que transmitem informação acerca da cabeça são encontrados principalmente nos gânglios trigeminiais. (B) Neurônios pseudounipolares nos gânglios da raiz dorsal originam processos periféricos que se ramificam dentro da pele (ou do músculo) e processos centrais que estabelecem sinapses com neurônios localizados na medula espinhal e em níveis mais altos do sistema nervoso. Os processos periféricos dos mecanorreceptores aferentes estão encapsulados por células receptoras especializadas; aferentes que transmitem informação acerca de dor e temperatura acabam como terminais nervosos livres.

tes sensoriais somáticos: um estímulo altera a permeabilidade de canais de cátions nos terminais nervosos aferentes, gerando uma corrente despolarizante conhecida como **potencial de receptor** (ou **potencial gerador**) (Figura 9.2). Se a magnitude do potencial de receptor for suficiente, ele alcança o limiar para a geração de potenciais de ação na fibra aferente; a resultante taxa de potenciais de ação disparados é, grosso modo, proporcional à magnitude da despolarização, como descrito nos capítulos 2 e 3.

Os terminais das fibras aferentes são frequentemente encapsulados por células receptoras especializadas (**mecanorreceptores**) que ajudam

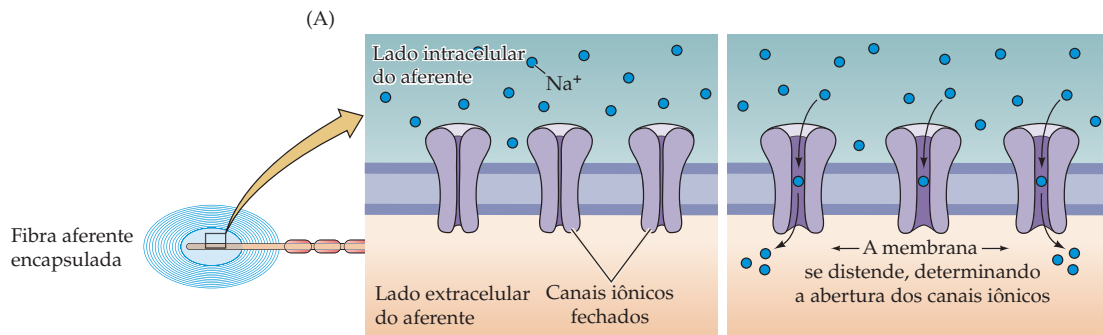


Figura 9.2 Transdução em um aferente mecanossensorial (um corpúsculo de Pacini). (A) A deformação da cápsula leva a um estiramento da membrana da fibra aferente, aumentando a probabilidade da abertura de canais de cátions sensíveis a estiramento na membrana. (B) A abertura de canais de cátions leva à despolarização da fibra aferente (potencial gerador). Se houver suficiente despolarização, um potencial de ação é gerado e propaga-se para alvos centrais.

a sintonizar a fibra aferente para determinadas características da estimulação somática. Fibras aferentes desprovidas de células receptoras especializadas são denominadas **terminações nervosas livres** e são especialmente importantes para a sensação de dor (veja o Capítulo 10). Aferentes que apresentam terminais encapsulados em geral apresentam menores limiares para disparar potenciais de ação e são, portanto, mais sensíveis à estimulação sensorial do que as terminações nervosas livres.

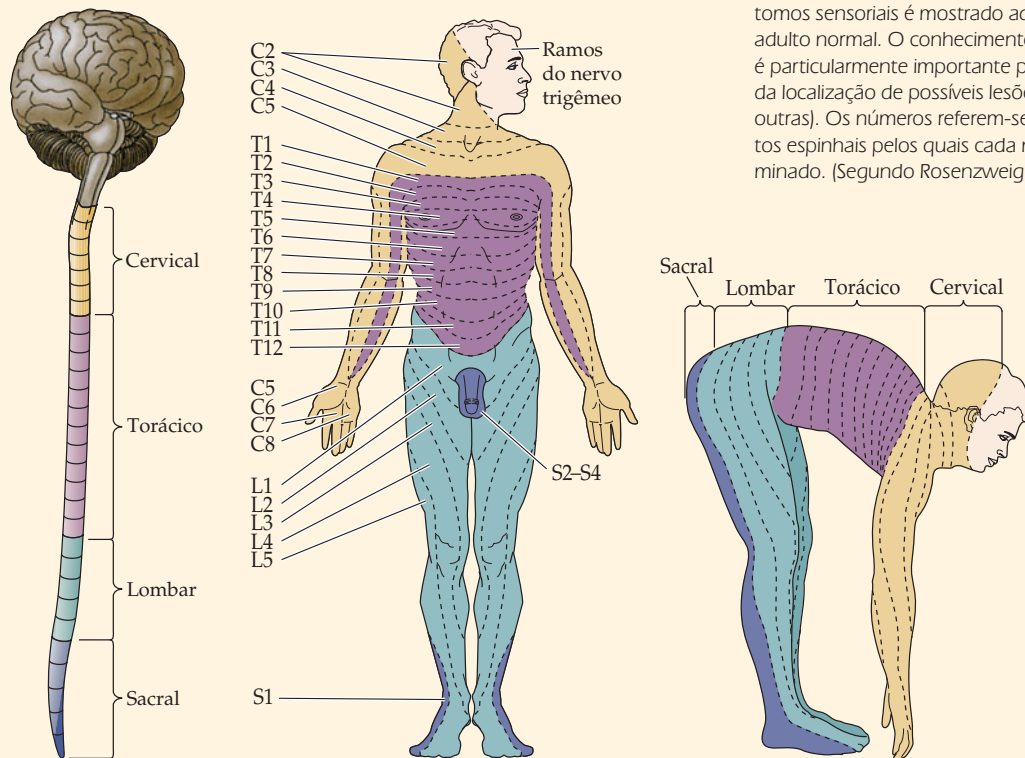
QUADRO 9A Dermátomos

Cada gânglio da raiz dorsal (ou sensorial) e o nervo espinhal associado provém de parte de uma série repetitiva de massas de tecido embrionário, denominadas *somitos*. Esse fato do desenvolvimento explica por que todo o arranjo dos nervos somáticos é segmentar (assim como os alvos por eles inervados) no adulto. O território inervado por um nervo espinhal é denominado **dermátomo**. Em humanos, a área cutânea de cada dermátomo tem sido definida em pacientes nos quais raízes dorsais específicas estavam afetadas (como no herpes-zóster, ou “cobreiro”) ou após secção cirúrgica

(para alívio de dor ou por outras razões). Esses estudos mostram que os mapas de dermátomos variam entre os indivíduos. Além disso, os dermátomos também apresentam substancial sobreposição, de modo que lesões em uma determinada raiz dorsal não levam à completa perda de sensação na região de pele relevante, sendo essa sobreposição maior para tato, pressão e vibração do que para dor e temperatura. Desse modo, testes para avaliação de dor fornecem uma avaliação mais precisa da lesão em um nervo segmentar do que testes para respostas ao tato, à pressão ou à

vibração. Por sua vez, a distribuição segmentar dos proprioceptores não segue o mapa de dermátomos, mas relaciona-se de modo muito mais semelhante com o padrão de inervação muscular. Apesar dessas limitações, o conhecimento dos dermátomos é fundamental para a avaliação clínica de pacientes neurológicos, em especial para a determinação do nível de uma lesão espinhal.

A inervação originária de um único gânglio de raiz dorsal e seu nervo espinhal é chamada de dermátomo. Todo o conjunto de dermátomos sensoriais é mostrado aqui para um adulto normal. O conhecimento desse arranjo é particularmente importante para a definição da localização de possíveis lesões espinhais (e outras). Os números referem-se aos segmentos espinhais pelos quais cada nervo é denominado. (Segundo Rosenzweig *et al.*, 2002.)



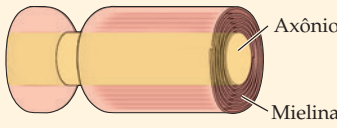
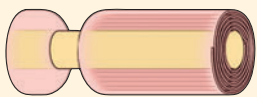
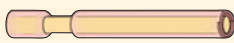

Aferentes somatossensoriais apresentam propriedades funcionais distintas

Aferentes somatossensoriais diferem significativamente em suas propriedades de resposta, e essas diferenças, tomadas em conjunto, definem as distintas classes de aferentes, cada uma das quais capaz de contribuições específicas para a sensação somática. Um dos fatores que distingue as diferentes classes de aferentes somatossensoriais é o diâmetro dos axônios (Tabela 9.1). Os aferentes sensoriais de maior diâmetro (designados **Ia**) são aqueles que fornecem os receptores sensoriais nos músculos. A maior parte da informação relacionada ao tato é transmitida por fibras com diâmetro ligeiramente menor (aferentes **A β**), e informações referentes a dor e temperatura são transmitidas por fibras de diâmetro ainda menor (**A δ** e **C**). O diâmetro do axônio determina a velocidade de condução do potencial de ação e está bem relacionado às propriedades dos circuitos centrais e às várias demandas comportamentais para as quais cada tipo de aferente sensorial é empregado (veja o Capítulo 16).

Outra característica particular dos aferentes sensoriais é o tamanho do **campo receptivo** – a área da superfície da pele sobre a qual uma estimulação causa uma alteração significativa na taxa de potenciais de ação (Figura 9.3A). Uma dada região da superfície corporal é inervada por aferentes sensoriais que variam significativamente no tamanho de seus campos receptivos. O tamanho do campo receptivo é, em grande parte, uma função das características de ramificação do aferente dentro da pele; menor arborização resulta em menores campos receptivos. Além disso, há variações regionais sistemáticas no tamanho médio dos campos receptivos aferentes, as quais refletem a densidade das fibras aferentes que inervam a área. Os campos receptivos em regiões com densa inervação (dedos, lábios, artelhos) são relativamente pequenos se comparados àqueles no antebraço ou nas costas, que são inervados por um menor número de fibras aferentes (Figura 9.3B).

Diferenças regionais nos tamanhos dos campos receptivos e na densidade de inervação são os principais fatores que limitam a acurácia espacial com a qual os estímulos táteis podem ser sentidos. Assim, medidas da **discriminação de dois pontos** – a distância mínima interestímulos para que se possa perceber como

TABELA 9.1 Aferentes somatossensoriais ligando receptores ao sistema nervoso central

Função sensorial	Tipo de receptor	Tipo de aferente axonal ^a	Diâmetro do axônio	Velocidade de condução
Propriocepção	Fuso muscular	 Ia, II	13-20 μm	80-120 m/s
Tato	Células de Merkel, de Meissner, de Pacini e de Ruffini	 A β	6-12 μm	35-75 m/s
Dor, temperatura	Terminais nervosos livres	 A δ	1-5 μm	5-30 m/s
Dor, temperatura, prurido	Terminais nervosos livres	 C	0,2-1,5 μm	0,5-2 m/s

^aDurante as décadas de 1920 e 1930, houve uma explosão de estudos classificando os axônios de acordo com suas velocidades de condução. Três categorias principais foram identificadas, denominadas A, B e C. A categoria A compreende os axônios mais largos e mais rápidos, C, os de menor diâmetro e mais lentos. Axônios com mecanorreceptores em geral pertencem à categoria A. O grupo A é subdividido em subgrupos designados α (o mais rápido), β e δ (o mais lento). Para tornar essa classificação ainda mais confusa, axônios de aferentes musculares em geral são classificados em quatro grupos adicionais – I (o mais rápido), II, III e IV (o mais lento) – com subgrupos designados por números romanos minúsculos (Segundo Rosenzweig *et al.*, 2005.)

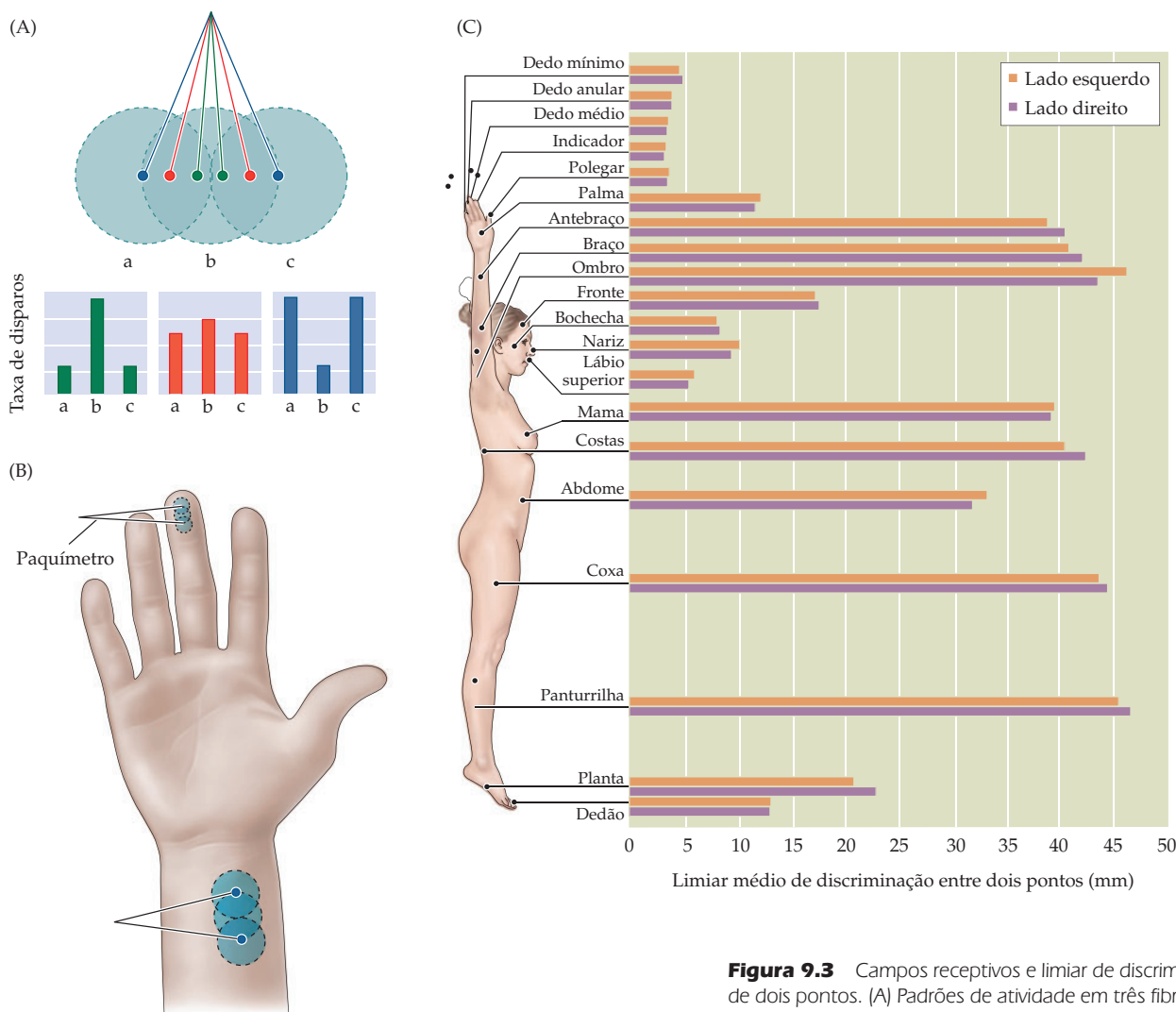


Figura 9.3 Campos receptivos e limiar de discriminação de dois pontos. (A) Padrões de atividade em três fibras aferentes mecanossensoriais, com campos receptivos a, b e c, que se sobrepõem na superfície da pele. Quando os dois estímulos, no teste de discriminação, estão bem próximos (pontos verdes e histograma), há um foco de atividade neural, com o aferente b disparando com mais intensidade. À medida que os estímulos são movidos para pontos mais distantes um do outro (pontos vermelhos e histograma), a atividade nos aferentes a e c aumenta, e a atividade em b diminui. A certa distância (pontos azuis e histograma), a atividade em a e c excede aquela em b em tal extensão que dois focos de estimulação discretos podem ser identificados. Esse padrão de atividade diferencial forma a base para o limiar de discriminação entre dois pontos. (B) O limiar para discriminação entre dois pontos nos dedos é muito menor do que aquele no pulso, em virtude de diferenças nos tamanhos dos campos receptivos – ou seja, a distância entre dois pontos necessária para produzir dois focos distintos de atividade neural na população de aferentes inervando o pulso é muito maior do que para os aferentes inervando as pontas dos dedos. (C) Diferenças no limiar de discriminação entre dois pontos ao longo da superfície do corpo. A acuidade somática é muito maior nos dedos, nos artelhos e na face do que nos braços, nas pernas ou no torso. (C, Segundo Weinstein, 1968.)

distintos dois estímulos aplicados simultaneamente – variam de forma significativa ao longo da superfície da pele (Figura 9.3C). Quando aplicados à pele, nas pontas dos dedos, dois estímulos (p. ex., a indentação produzida pelas pontas de um paquímetro) são percebidos distintamente mesmo estando a apenas 2 mm de distância um do outro. Por outro lado, os mesmos estímulos aplicados ao antebraço não são percebidos como distintos até que estejam a 40 mm um do outro!

Aferentes sensoriais diferenciam-se também pela dinâmica sensorial de sua resposta à estimulação sensorial. Alguns receptores disparam com rapidez quando um estímulo é inicialmente apresentado e, a seguir, silenciam na presença de estimulação continuada, enquanto outros geram uma descarga sustentada na presença de um estímulo que é mantido (Figura 9.4). Acredita-se que **aferentes de adaptação rápida** (aqueles que se tornam quiescentes face à estimulação continuada) sejam especialmente efetivos na transmissão de informações acerca de mudanças na estimulação em questão, como aquelas produzidas por um estímulo em movimento. Por sua vez, **aferentes de adaptação lenta** são mais

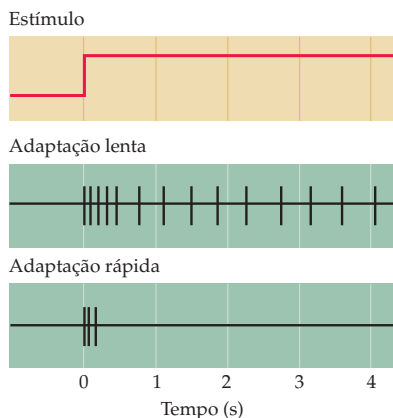


Figura 9.4 Os mecanorreceptores de adaptação lenta continuam a responder a estímulos, enquanto receptores de adaptação rápida respondem apenas durante o início (e, frequentemente, ao final) do estímulo. Essas diferenças funcionais permitem que os mecanorreceptores forneçam informação acerca das qualidades estáticas (por meio de receptores de adaptação lenta) e dinâmicas (por meio de receptores de adaptação rápida) de um estímulo.

adequados para fornecer informações acerca dos atributos espaciais do estímulo, como seu tamanho e sua forma. Pelo menos para algumas classes de fibras aferentes, as características de adaptação podem ser atribuídas às propriedades das células receptoras que as encapsulam. Aferentes de adaptação rápida associados a corpúsculos de Pacini (veja a seguir) tornam-se de adaptação lenta quando o corpúsculo é removido.

Finalmente, aferentes sensoriais respondem de modo diferente às qualidades da estimulação somatossensorial. Em virtude de diferenças nas propriedades dos canais expressos nos aferentes sensoriais, e/ou às propriedades de filtro das células receptoras especializadas que encapsulam muitos aferentes sensoriais, os potenciais de receptor são produzidos apenas por um conjunto restrito de estímulos aplicados sobre uma determinada fibra aferente. Por exemplo, aferentes encapsulados dentro de células receptoras especializadas na pele respondem vigorosamente à deformação mecânica na superfície da pele, mas não a mudanças na temperatura ou à presença de forças mecânicas ou substâncias químicas que sabidamente determinam sensações dolorosas. Esses últimos estímulos são em especial efetivos na produção de respostas em aferentes sensoriais conhecidos como *nociceptores* (veja o Capítulo 10), os quais acabam na pele como terminações nervo-

TABELA 9.2 Sistemas aferentes e suas propriedades

	Campo receptivo pequeno		Campo receptivo grande	
	Merkel	Meissner	Pacini	Ruffini
Localização	Elevações de dobras epidérmicas primárias	Papilas dérmicas (próximas à superfície da pele)	Derme e tecidos mais profundos	Derme
Diâmetro do axônio	7-11 µm	6-12 µm	6-12 µm	6-12 µm
Velocidade de condução	40-65 m/s	35-70 m/s	35-70 m/s	35-70 m/s
Função sensorial	Percepção de forma e textura	Detecção de movimento; controle da capacidade de agarrar	Percepção de eventos distantes por vibração transmitida; uso de ferramentas	Força tangencial; formato da mão; direção do movimento
Estímulos efetivos	Extremidades, pontos, cantos, curvaturas	Movimento da pele	Vibração	Estiramento da pele
Área do campo receptivo ^a	9 mm ²	22 mm ²	Todo o dedo ou toda a mão	60 mm ²
Densidade de inervação (na polpa do dedo)	100/cm ²	150/cm ²	20/cm ²	10/cm ²
Acuidade espacial	0,5 mm	3 mm	10+ mm	7+ mm
Resposta à indentação sustentada	Sustentada (adaptação lenta)	Não há (adaptação rápida)	Não há (adaptação rápida)	Sustentada (adaptação lenta)
Espectro de frequências	0-100 Hz	1-300 Hz	5-1.000 Hz	0-7 Hz
Sensibilidade máxima	5 Hz	50 Hz	200 Hz	0,5 Hz
Limiar para rápida indentação ou vibração				
Menor limiar	8 µm	2 µm	0,01 µm	40 µm
Médio	30 µm	6 µm	0,08 µm	300 µm

^aCampo receptivo, conforme medido com indentação rápida de 0,5 mm. (Obtido de K.O. Johnson, 2002.)

sas livres. Outros subtipos de mecanorreceptores e nociceptores são identificados com base em suas respostas distintas à estimulação somática.

Enquanto um dado aferente sensorial pode originar múltiplas ramificações periféricas, as propriedades de transdução de todas as ramificações de uma única fibra são idênticas. Como resultado, aferentes somatossensoriais constituem **vias paralelas** que diferem na velocidade de condução, no tamanho do campo receptivo, nas propriedades dinâmicas e nas características do estímulo efetivo. Como se tornará evidente, essas diferentes vias permanecem segregadas pelos diversos estágios de processamento central, e sua atividade contribui de modo único para a extração de informação somatossensorial, necessária para o controle apropriado de movimentos tanto direcionados a um objetivo quanto reflexos.

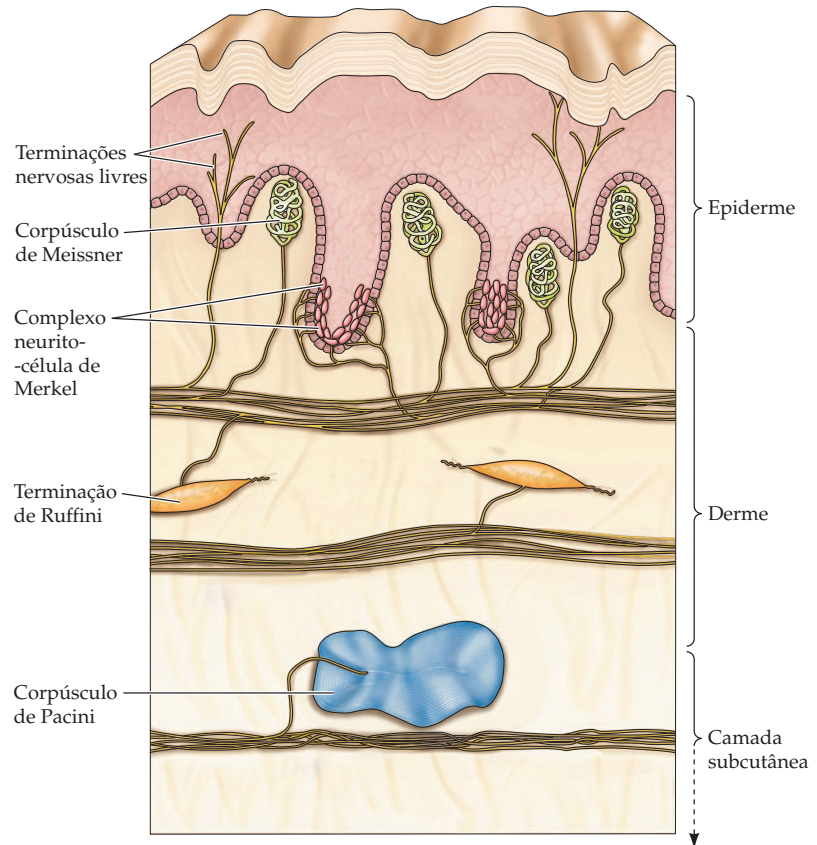
Mecanorreceptores especializados em receber informação tátil

Nossa compreensão da contribuição das distintas vias aferentes para a sensação cutânea está mais bem desenvolvida com relação às porções de pele glabra (sem pelos) da mão (i. e., a palma e as pontas dos dedos). Essas regiões da superfície da pele são especializadas para fornecerem uma imagem neural de alta definição dos objetos manipulados. O tato ativo, ou **háptico**, envolve a interpretação de complexos padrões espaço-temporais de estímulos que tenham probabilidade de ativar muitas classes de mecanorreceptores. De fato, a manipulação de um objeto pode, muitas vezes, fornecer informação suficiente para a identificação do objeto, uma capacidade denominada **estereognose**. Utilizando-se os registros de respostas de aferentes sensoriais individuais nos nervos de humanos e de primatas não humanos, tem sido possível caracterizar as respostas desses aferentes sob condições controladas, obtendo-se vislumbres de suas contribuições para a sensação somática. Aqui consideramos quatro classes distintas de aferentes mecanorreceptores que inervam a pele glabra da mão (Figura 9.5 e Tabela 9.2).

Aferentes com células de Merkel são fibras de adaptação lenta, que perfazem cerca de 25% dos aferentes mecanossensoriais na mão. As pontas dos dedos são especialmente enriquecidas nesse tipo de receptores e são os únicos aferentes que transmitem informações a partir de células receptoras localizadas na epiderme. Complexos de neuritos das células de Merkel estão localizados em elevações de dobras epidérmicas primárias – extensões da epiderme que se projetam para dentro da derme subjacente, estando precisamente alinhados com as saliências dérmicas (como as impressões digitais) na superfície dos dedos. O papel exato das células de Merkel na transdução somatossensorial não está completamente esclarecido. As células de Merkel são células excitáveis que expressam canais de cálcio sensíveis à voltagem e moléculas necessárias para a liberação de vesículas sinápticas. No entanto, os potenciais de ação parecem surgir a partir de canais iônicos mecanossensíveis na membrana da fibra aferente, sugerindo que as células de Merkel tenham a função de modular a atividade dos aferentes e não a de serem um sítio de transdução. Aferentes com células de Merkel apresentam a maior resolução espacial entre todos os aferentes sensoriais – aferentes individuais de Merkel podem perceber a diferença entre detalhes espaciais de 0,5 mm. Eles também são altamente sensíveis a pontas, bordas e curvaturas, o que os torna ideais para o processamento de informação acerca de formas e texturas.

Os **aferentes de Meissner** são fibras de adaptação rápida que inervam a pele ainda mais densamente do que os aferentes de Merkel, perfazendo cerca de 40% da inervação mecanossensorial da mão humana. Os corpúsculos de Meissner localizam-se nas elevações das papilas dérmicas adjacentes às dobras epidérmicas primárias e bem próximas da superfície da pele (veja Figura 9.5). São receptores alongados, formados por uma cápsula de tecido conjuntivo que abrange diversas lamelas das células de Schwann. O centro da cápsula contém 2 a 6 fibras nervosas aferentes que terminam como discos entre as lâminas das células de Schwann, uma configuração que, acredita-se, contribui para a resposta transitória desses aferentes a estímulos somáticos. Em virtude, ao menos em parte, da grande proximidade da superfície da pele, os aferentes de Meissner são mais de quatro vezes mais sensíveis a deformações da pele do que os aferentes de Merkel. No entanto, seus campos

Figura 9.5 A pele apresenta uma variedade de mecanorreceptores morfológicamente distintos. O diagrama representa a pele macia e desprovida de pelos (também denominada glabra) das pontas dos dedos. As principais características dos vários tipos de receptores estão resumidas na Tabela 9.2. (Segundo Johansson e Vallbo, 1983.)



receptivos são maiores do que aqueles dos aferentes de Merkel e, assim, transmitem sinais com reduzida resolução espacial (Tabela 9.2).

Os corpúsculos de Meissner são particularmente eficientes na transdução de informação referente às vibrações de frequência relativamente baixa (3 a 40 Hz) que ocorrem quando objetos texturizados são movidos ao longo da pele. Diversas linhas de evidências sugerem que a informação transmitida pelos aferentes de Meissner seja responsável pela detecção de um deslizamento entre a pele e um objeto segurado na mão, fornecendo retroalimentação de informação essencial para um controle eficiente da preensão manual.

Os **aferentes de Pacini** são fibras de adaptação rápida que constituem 10 a 15% da inervação mecanossensorial da mão. Os corpúsculos de Pacini estão localizados mais profundamente na derme ou no tecido subcutâneo. Sua aparência assemelha-se a uma pequena cebola, com camadas de membranas concêntricas cercando uma única fibra aferente (veja Figura 9.5). Essa cápsula laminar atua como um filtro, permitindo que apenas distúrbios transitórios, em altas frequências (250 a 350 Hz) ativem os terminais nervosos. Os corpúsculos de Pacini adaptam-se com mais rapidez do que os de Meissner e possuem um limiar de resposta mais baixo. Os mais sensíveis aferentes de Pacini geram potenciais de ação para deslocamentos da pele tão pequenos quanto 10 nm. Uma vez que são tão sensíveis, os campos receptivos dos aferentes de Pacini são frequentemente grandes, e seus limites são de difícil definição. As propriedades dos aferentes de Pacini os tornam adequados para detectar vibrações transmitidas através de objetos em contato com a mão ou que estejam sendo agarrados pela mão – sem dúvida uma capacidade importante para o uso habilidoso de ferramentas (p. ex., usar uma chave-inglesa, cortar o pão com uma faca, escrever).

Os **aferentes de Ruffini** são fibras de adaptação lenta e são os menos compreendidos dos mecanorreceptores cutâneos. Os terminais de Ruffini são es-

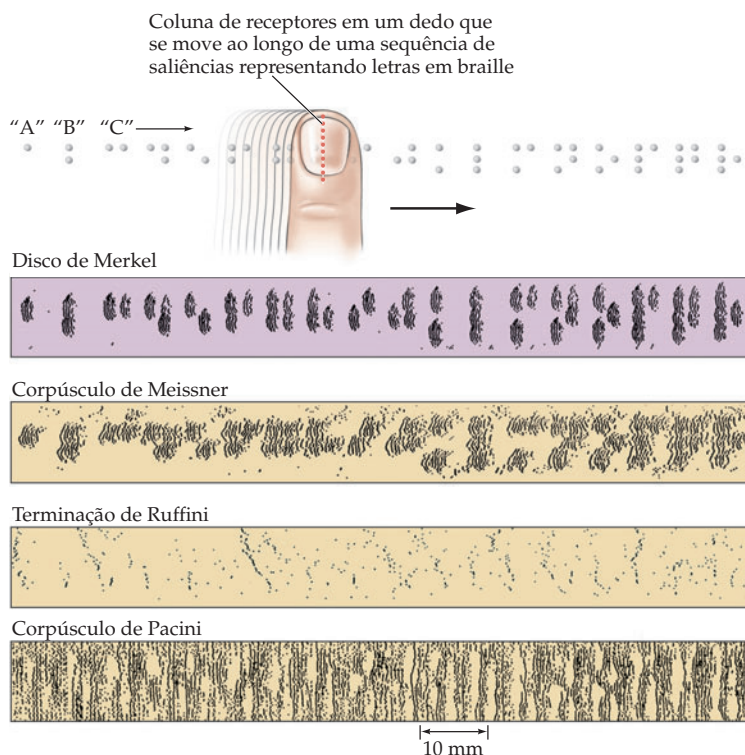


Figura 9.6 Simulação de padrões de atividade em diferentes classes de aferentes mecanossensoriais à medida que a ponta de um dedo move-se ao longo de uma sequência de símbolos em braille. Nos registros de respostas, cada ponto representa um potencial de ação registrado a partir de uma única fibra aferente mecanossensorial inervando o dedo humano. Uma linha horizontal de pontos na varredura gráfica representa o padrão de atividade como resultado do movimento do padrão da esquerda para a direita ao longo do dedo. A posição do padrão (relativa à ponta do dedo) foi então deslocada a uma pequena distância, e o padrão foi movido novamente ao longo do dedo. A repetição desse padrão múltiplas vezes produz um registro que simula o padrão de atividade que surgiria em uma população de aferentes cujos campos receptivos situam-se ao longo de uma linha na ponta do dedo (pontos vermelhos). Apenas aferentes com discos de Merkel de adaptação lenta (painel púrpura) fornecem uma representação de alta fidelidade do padrão braille – ou seja, os pontos braille individuais podem ser distinguidos apenas no padrão de atividade neural dos aferentes de Merkel. (Segundo Phillips *et al.*, 1990.)

pecializações capsulares alongadas, com formato de fuso, localizadas profundamente na pele, bem como em ligamentos e tendões (veja Figura 9.5). O eixo longitudinal do corpúsculo é, em geral, orientado de forma paralela às linhas de tensão da pele; assim, os corpúsculos de Ruffini são particularmente sensíveis ao estiramento cutâneo produzido por movimentos dos dedos ou dos membros. Eles perfazem cerca de 20% dos mecanorreceptores na mão humana, e, embora sua função ainda esteja por ser determinada, acredita-se que respondam principalmente a estímulos gerados internamente, tais como os movimentos dos dedos. A informação fornecida pelos aferentes de Ruffini contribui, em conjunto com os receptores musculares, para fornecer uma representação acurada das posições dos dedos e da conformação da mão (veja a seção acerca da propriocepção, a seguir).

Os diferentes tipos de informação que os aferentes sensoriais transmitem para estruturas centrais estão ilustrados de forma cuidadosa com os experimentos conduzidos por Johnson e colaboradores, que compararam as respostas de diferentes aferentes enquanto a ponta de um dedo movia-se sobre uma linha de letras em braille (Figura 9.6). Todos os tipos de aferentes são claramente ativados por essa estimulação, porém a informação fornecida a partir de cada tipo varia muito. O padrão de atividade nos aferentes de Merkel é suficiente para o reconhecimento dos detalhes do padrão braille, e os aferentes de Meissner fornecem uma versão ligeiramente mais grosseira desse padrão. No entanto, esses detalhes são perdidos nos aferentes de Pacini e de Ruffini; presume-se que essas respostas tenham mais a ver com o monitoramento dos movimentos e da posição do dedo do que com a identidade específica dos caracteres em braille.

Mecanorreceptores especializados na propriocepção

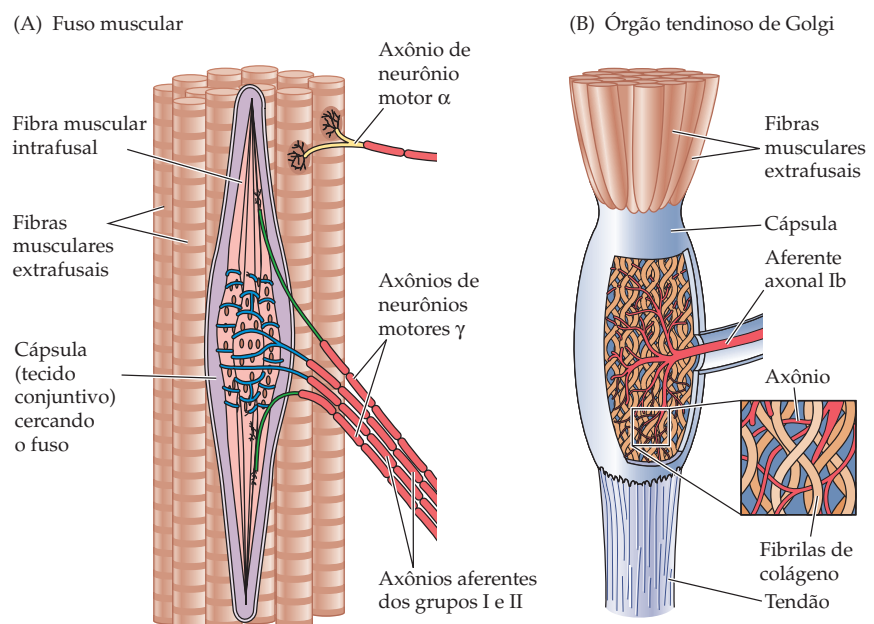
Enquanto que mecanorreceptores cutâneos fornecem informação derivada de estímulos externos, outra importante classe de receptores fornece informação acerca de forças mecânicas que são originárias do próprio corpo, em especial do sistema músculo-esquelético. Esses são denominados **proprioceptores**, significando, gros-

so modo, “receptores para si próprio”. O propósito dos proprioceptores é principalmente o fornecimento de informação detalhada e contínua acerca da posição dos membros e de outras partes do corpo no espaço. Mecanorreceptores de limiar baixo, incluindo receptores de fusos musculares, órgãos tendinosos de Golgi e receptores de articulações, fornecem esse tipo de informação sensorial, que é essencial para o desempenho preciso de movimentos complexos. Informações acerca da posição e do movimento da cabeça são particularmente importantes. Nesse caso, os proprioceptores estão integrados com o sistema vestibular altamente especializado, que será considerado em separado no Capítulo 14. (Proprioceptores especializados também existem no coração e nos principais vasos para fornecer informação acerca da pressão sanguínea, mas esses neurônios são considerados parte do sistema motor visceral; veja Capítulo 21.)

O conhecimento mais detalhado sobre os proprioceptores vem de estudos de **fusos musculares**, que são encontrados em todos os músculos estriados (esqueléticos), com poucas exceções. Fusos musculares consistem em 4 a 8 **fibras musculares intrafusais**, cercadas por uma cápsula de tecido conjuntivo. As fibras intrafusais estão distribuídas entre as fibras comuns (**extrafusais**, aquelas responsáveis pela força da contração muscular) do músculo esquelético, em um arranjo paralelo (Figura 9.7A). Os aferentes sensoriais estão enrolados em torno da parte central do fuso, e, quando o músculo é distendido, a tensão aplicada às fibras intrafusais ativa de forma mecânica canais iônicos com portão nos terminais nervosos, disparando potenciais de ação. A inervação do fuso muscular é feita por duas classes de fibras: terminais primários e secundários. Os terminais primários provêm dos maiores axônios sensoriais mielinizados (**aferentes do grupo Ia**) e possuem respostas de adaptação rápida a mudanças no comprimento muscular. Por outro lado, terminais secundários (**aferentes do grupo II**) produzem respostas contínuas a comprimentos musculares constantes. Acredita-se que os terminais primários transmitam informação acerca da dinâmica dos membros – velocidade e direção dos movimentos – enquanto os terminais secundários fornecem informação acerca da posição estática dos membros.

Mudanças no comprimento muscular não são os únicos fatores impactantes nas respostas do fuso muscular. As fibras intrafusais são, elas próprias, fibras musculares contráteis, controladas por um conjunto separado de neurônios motores (**neurônios motores γ**), situados no corno ventral da medula espinal. Embora as

Figura 9.7 Proprioceptores no sistema muscular esquelético fornecem informações acerca da posição dos membros e de outras partes do corpo no espaço. (A) Um fuso muscular e diversas fibras musculares extrafusais. As fibras musculares intrafusais especializadas do fuso estão cercadas por uma cápsula de tecido conjuntivo. (B) Órgãos de Golgi são mecanorreceptores de baixo limiar, encontrados nos tendões. Eles fornecem informação acerca de mudanças na tensão muscular. (A, segundo Matthews, 1964.)



fibras intrafusais não adicionem força apreciável à contração muscular, mudanças na tensão dessas fibras possuem um impacto significativo sobre a sensibilidade dos aferentes em fusos a mudanças na contração muscular. Assim, a fim de que os circuitos centrais possuam um detalhamento acurado da posição e do movimento dos membros, o nível de atividade do sistema γ deve ser considerado. (Uma explicação mais detalhada da interação do sistema γ e da atividade dos aferentes em fusos é dada nos Capítulos 16 e 17.)

A densidade de fusos nos músculos humanos varia. Músculos grandes que geram movimentos pouco refinados apresentam relativamente poucos fusos; por outro lado, os músculos extraoculares e os músculos intrínsecos da mão e do pescoço são supridos, de forma abundante, com fusos, refletindo a importância dos movimentos precisos do olho, a necessidade de manipular objetos com maior fineza e a contínua necessidade do posicionamento correto da cabeça. Essa relação entre densidade de receptores e tamanho muscular é compatível com a generalização de que o aparato sensorio-motor, em todos os níveis do sistema nervoso, é muito mais rico para as mãos, a cabeça, os órgãos da fala e outras partes do corpo que são utilizadas para desempenhar tarefas especialmente importantes e que exigem grande controle muscular. Uns poucos músculos não apresentam fusos, como aqueles do ouvido médio, que não requerem o tipo de retroalimentação que esses receptores fornecem.

Enquanto os fusos musculares são especializados em sinalizar mudanças no comprimento muscular, mecanorreceptores de baixo limiar nos tendões informam o sistema nervoso central acerca de mudanças na tensão muscular. Esses mecanorreceptores, denominados **órgãos tendinosos de Golgi**, são formados por ramificações de **aferentes do grupo Ib** e estão distribuídos entre as fibras de colágeno que formam os tendões (Figura 9.7B). Cada órgão tendinoso de Golgi está arranjado em série com um pequeno número (10 a 20) de fibras musculares extrafusais. Em conjunto, a população de órgãos tendinosos de Golgi para um dado músculo fornece uma amostragem acurada da tensão existente no músculo.

Ainda está sendo investigada a maneira como cada um desses aferentes proprioceptivos colabora para a percepção da posição, do movimento e da força dos membros. Experimentos utilizando vibradores que estimulam os fusos de músculos específicos têm fornecido evidências bastante fortes de que a atividade desses aferentes possa originar sensações vívidas de movimento em membros imobilizados. Por exemplo, a vibração do músculo bíceps leva à ilusão de que o cotovelo está se movendo para uma posição de extensão, como se o bíceps estivesse sendo estirado. Ilusões semelhantes de movimento são evocadas por estimulação de músculos posturais e faciais. Em alguns casos, a magnitude do efeito é tão grande que produz uma percepção que é anatomicamente impossível. Por exemplo, quando um músculo extensor do pulso sofre vigorosa vibração, os participantes da pesquisa contam que a mão está hiperestendida a ponto de estar quase em contato com a parte posterior do antebraço. Em tais casos, a ilusão ocorre apenas se o participante está vendado e não pode ver a posição do membro, demonstrando que, em condições normais, tanto informações visuais quanto somáticas desempenham papéis importantes embora os aferentes proprioceptivos possam isoladamente fornecer dicas acerca da posição dos membros.

Anteriormente a esses estudos, acreditava-se que a fonte principal de informação acerca da posição e do movimento dos membros fossem os mecanorreceptores dentro e ao redor das articulações. Esses **receptores de articulação** assemelham-se a muitos dos receptores encontrados na pele, incluindo terminais de Ruffini e corpúsculos de Pacini. No entanto, descobriu-se que indivíduos que receberam implantes de articulações artificiais exibem apenas déficits menores na determinação da posição ou do movimento dos membros e que a anestesia de uma articulação como o joelho não tem efeito sobre a percepção da posição ou do movimento dessa articulação. Embora tenham pouca importância para a propriocepção dos membros, os receptores de articulação parecem ser importantes para determinar a posição dos dedos. Juntamente a sinais cutâneos dos aferentes de Ruffini e sinais dos fusos musculares que contribuem para a representação fina da

posição dos dedos, os receptores de articulação parecem desempenhar um papel protetor, sinalizando posições próximas aos limites das possibilidades normais de movimento das articulações.

Vias centrais que transmitem informação tátil originada do corpo: o sistema coluna dorsal-lemnisco medial

Os axônios dos aferentes mecanossensoriais cutâneos entram na medula espinhal através das raízes dorsais, e a maior parte deles ascende ipsilateralmente através das **colunas dorsais** (também denominadas **funículos posteriores**) da medula espinhal para o bulbo inferior, onde estabelecem sinapses com os neurônios dos **núcleos da coluna dorsal** (Figura 9.8A). O termo coluna refere-se à aparência grosso modo “colunar” apresentada por essas fibras enquanto percorrem a extensão da medula espinhal. Os **neurônios de primeira ordem** nessa via podem apresentar processos axonais bem longos: neurônios inervando as extremidades inferiores, por exemplo, possuem axônios que se estendem por toda a extensão da medula espinhal.

As colunas dorsais da medula espinhal estão topograficamente organizadas, de tal modo que as fibras que transmitem informação dos membros inferiores situam-se na porção mais medial e estão contidas em um feixe circunscrito, conhecido como **fascículo grácil**, enquanto axônios que transmitem informação relativa aos membros superiores, ao tronco e ao pescoço situam-se em um fascículo mais lateral, conhecido como **fascículo cuneiforme** (*fasciculus*, termo do latim para “feixe”). As fibras desses dois tractos, por sua vez, terminam em subdivisões diferentes dos núcleos da coluna dorsal: uma subdivisão medial, o **núcleo grácil**, e uma subdivisão lateral, o **núcleo cuneiforme**.

Os **neurônios de segunda ordem**, nos núcleos da coluna dorsal, enviam seus axônios para a porção somatossensorial do tálamo (veja Figura 9.8A). Os axônios que deixam os núcleos da coluna dorsal estão identificados como **fibras do arqueado interno**. Essas fibras a seguir cruzam a linha média e formam um tracto alongado dorsoventralmente, conhecido como **lemnisco medial**. A palavra *lemnisco* significa “fita”; o cruzamento das fibras do arqueado interno denomina-se *decussação* do lemnisco medial (palavra originada do numeral romano X, ou *decem*). Em uma secção transversal do bulbo, como aquela mostrada na Figura 9.8A, os axônios do lemnisco medial transmitindo informação oriunda dos membros inferiores estão localizados ventralmente, enquanto os axônios relacionados com os membros superiores estão localizados dorsalmente. À medida que o lemnisco medial ascende, atravessando ponte e mesencéfalo, sofre uma rotação de 90° lateralmente, de tal forma que as fibras que representam a parte superior do corpo estarão ao final localizadas na porção medial do tracto, e aquelas representando a parte inferior do corpo estão na porção lateral. Os axônios do lemnisco medial estabelecem sinapses com neurônios talâmicos localizados no **núcleo ventral posterior lateral (VPL)** do tálamo.

Os **neurônios de terceira ordem**, no VPL, enviam seus axônios pela **cápsula interna**, terminando no **giro pós-central** do córtex cerebral, uma região conhecida como **córtex somatossensorial primário**, ou **SI**. Neurônios no VPL também enviam axônios para o **córtex somatossensorial secundário (SII)**, uma região menor situada na banda superior do sulco lateral.

Vias centrais que transmitem informação tátil a partir da face: o sistema trigeminotalâmico

A informação originária de mecanorreceptores cutâneos na face é transmitida para o sistema nervoso central por um conjunto separado de neurônios de primeira ordem localizados no **gânglio trigeminal** (Figura 9.8B). Os processos periféricos desses neurônios formam as três principais subdivisões do **nervo trigêmeo**, ou **nervo craniano V** (os **ramos oftálmico, maxilar e mandibular**). Cada ramo inerva um território bem definido na face e na cabeça, incluindo os dentes e as mucosas

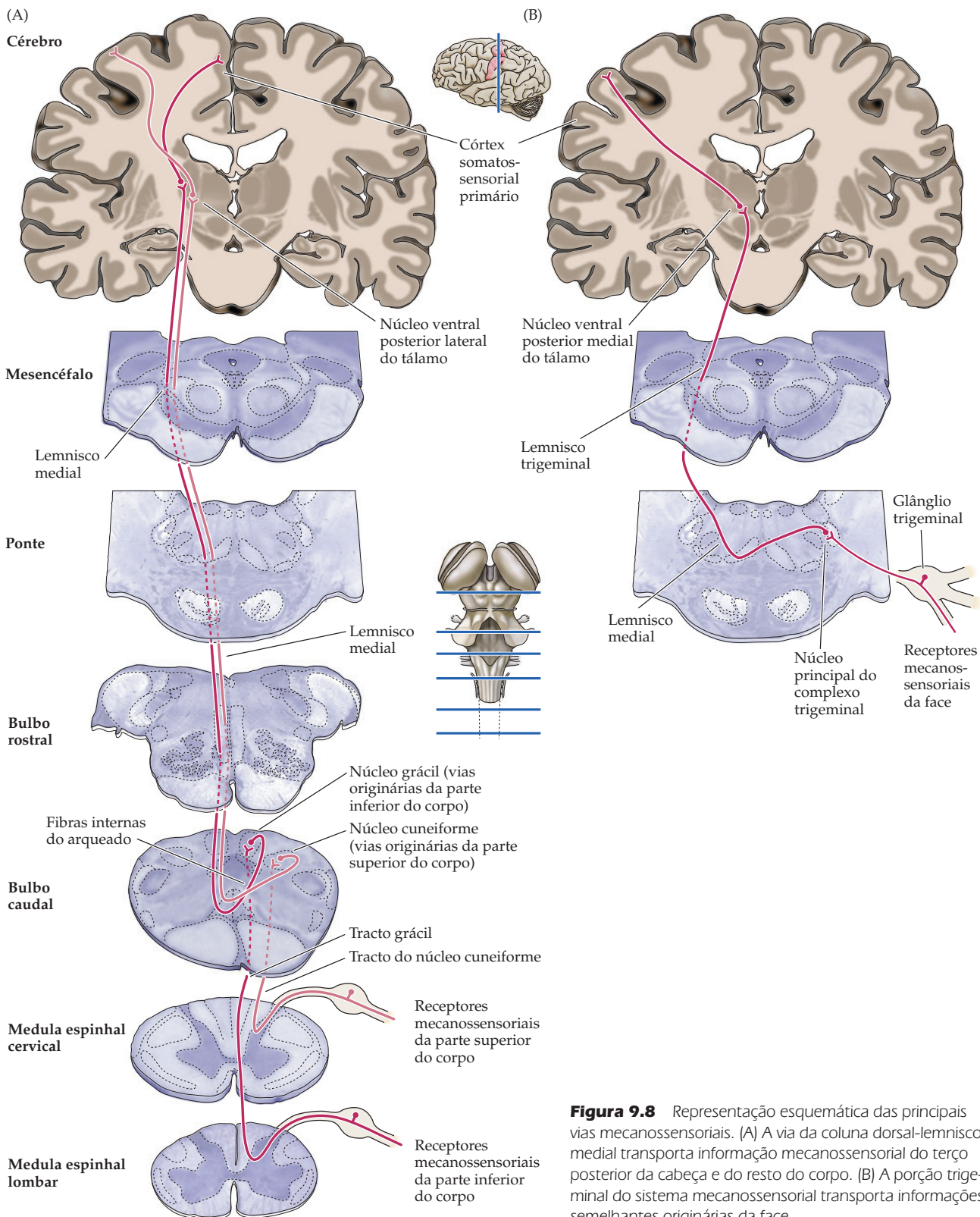


Figura 9.8 Representação esquemática das principais vias mecanossensoriais. (A) A via da coluna dorsal-lemnisco medial transporta informação mecanossensorial do terço posterior da cabeça e do resto do corpo. (B) A porção trigeminal do sistema mecanossensorial transporta informações semelhantes originárias da face.

das cavidades oral e nasal. Os processos centrais das células do gânglio trigeminal formam as raízes sensoriais do nervo trigêmeo; eles entram no tronco no nível da ponte e terminam em neurônios do **complexo trigeminal do tronco encefálico**.

O complexo trigeminal apresenta dois componentes principais: o **núcleo principal** e o **núcleo espinhal** (um terceiro componente, o núcleo trigeminal mesencefálico, será considerado em separado posteriormente). A maior parte dos aferentes que transmitem informação oriunda de mecanorreceptores cutâneos de baixo limiar termina no núcleo principal. De fato, esse núcleo corresponde aos núcleos da coluna dorsal que retransmitem informação mecanossensorial originária do resto do corpo. O núcleo espinhal contém neurônios do sistema de dor, temperatura e tato grosseiro e será discutido no Capítulo 10. Os neurônios de segunda ordem nos núcleos trigeminais do tronco encefálico originam axônios que cruzam a linha média e ascendem para o **núcleo ventral posterior medial (VPM)** do tálamo através do **tracto trigeminotalâmico** (também denominado de **lemnisco trigeminal**). Neurônios do VPM enviam seus axônios para as áreas corticais SI e SII.

Vias centrais que retransmitem informação proprioceptiva originária do corpo

Como seus equivalentes para a sensação cutânea, os axônios dos aferentes proprioceptivos entram na medula espinhal através das raízes dorsais e, na maior parte de seu curso, transitam com os axônios que transmitem informação cutânea. No entanto, há algumas diferenças nos caminhos seguidos pelas vias proprioceptivas na medula espinhal que refletem o importante papel que a informação proprioceptiva desempenha na regulação reflexa do controle motor, assim como na sua percepção.

Primeiro, quando entram na medula espinhal, muitas das fibras dos aferentes proprioceptivos se bifurcam em ramos ascendentes e descendentes, os quais, por sua vez, enviam ramificações colaterais para diversos segmentos espinhais (Figura 9.9). Alguns ramos colaterais penetram no corno dorsal da medula espinhal e estabelecem sinapses com neurônios ali localizados, assim como com neurônios do corno ventral. Essas sinapses medeiam, entre outras coisas, reflexos segmentais, como o reflexo patelar ou reflexo miotático, descrito no Capítulo 1, e são estudados em mais detalhe nos Capítulos 16 e 17.

Em segundo lugar, a informação fornecida pelos aferentes proprioceptivos é importante não apenas para nossa capacidade de perceber a posição dos membros; ela também é essencial para funções do cerebelo, uma estrutura que regula o padrão temporal das contrações musculares necessárias para o desempenho dos movimentos voluntários. Como consequência, a informação proprioceptiva alcança circuitos corticais superiores, como ramos de vias que também atingem o cerebelo, e alguns desses axônios transitam através de tractos da medula espinhal, cujos nomes refletem sua associação com essa estrutura.

A associação com vias cerebelares é especialmente clara para a rota que transmite informação proprioceptiva originária da parte inferior do corpo para os núcleos da coluna dorsal. Aferentes proprioceptivos de primeira ordem que entram na medula espinhal entre os níveis mediolombar e torácico (L2-T1) estabelecem sinapses com neurônios no **núcleo de Clark**, um núcleo situado no aspecto medial do corno dorsal (veja Figura 9.9, vias em vermelho). Aqueles que entram abaixo desse nível ascendem através da coluna dorsal e então estabelecem sinapses com neurônios do núcleo de Clark. Neurônios de segunda ordem, no núcleo de Clark, enviam seus axônios ipsilateralmente, através da coluna lateral posterior da medula espinhal, onde transitam até o nível do bulbo no tracto espinocerebelar dorsal. Esses axônios continuam até o cerebelo, porém, em seu curso, fornecem colaterais que estabelecem sinapses com neurônios situados logo ao lado do núcleo grácil (para os propósitos deste capítulo, “neurônios proprioceptivos” dos núcleos da coluna dorsal). Axônios desses neurônios de terceira ordem decussam e juntam-se ao lemnisco medial, acompanhando as fibras dos mecanorreceptores cutâneos em seu curso para o VPL do tálamo.

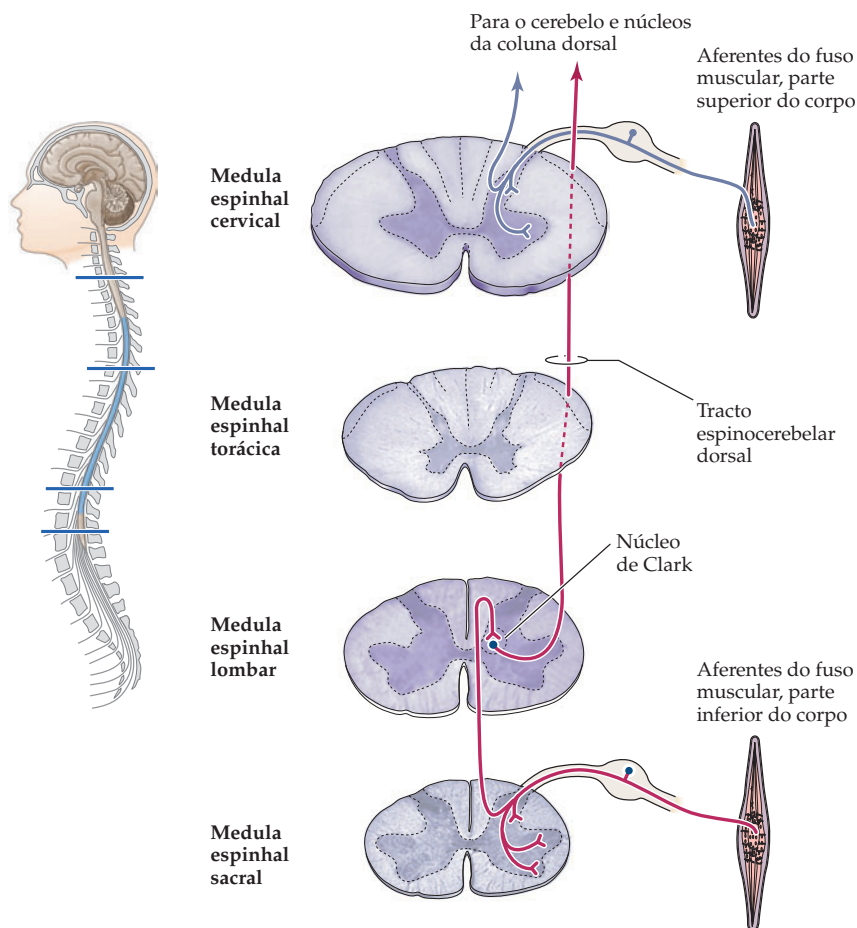


Figura 9.9 Vias proprioceptivas para as porções superior e inferior do corpo. Aferentes proprioceptivos para a porção inferior do corpo estabelecem sinapses com neurônios nos cornos dorsal e ventral da medula espinhal e com neurônios no núcleo de Clark. Esses últimos enviam seus axônios pelo tracto espinocerebelar dorsal para núcleos da coluna dorsal e do cerebelo. Aferentes proprioceptivos da parte superior do corpo também estabelecem sinapses nos cornos dorsal e ventral, mas ascendem pela coluna dorsal para o cerebelo e para núcleos da coluna dorsal. Neurônios-alvo proprioceptivos nos núcleos da coluna dorsal enviam seus axônios que cruzam a linha média e ascendem pelo lemnisco medial para o núcleo ventral posterior (veja Figura 9.8).

Aferentes proprioceptivos de primeira ordem, originários dos membros superiores, possuem um curso similar ao dos mecanorreceptores cutâneos (veja Figura 9.9, via azul). Eles entram na medula espinhal e transitam através das colunas dorsais (fascículo cuneiforme) até o bulbo, onde estabelecem sinapses com neurônios proprioceptivos nos núcleos da coluna dorsal. Neurônios de segunda ordem enviam seus axônios cruzando a linha média, onde juntam-se ao lemnisco medial e ascendem ao VPL do tálamo.

Vias centrais que retransmitem informação proprioceptiva originária da face

Assim como a informação dos mecanorreceptores cutâneos, a informação proprioceptiva originária da face é transmitida pelo nervo trigêmeo. Os corpos celulares dos neurônios proprioceptivos de primeira ordem para a face, no entanto, possuem uma localização incomum: em vez de residirem nos gânglios trigeminais, são encontrados dentro do sistema nervoso central, no **núcleo trigeminal mesencefálico**, um agrupamento bem definido de neurônios situado na extensão lateral da região cinzenta central do mesencéfalo. Como seus equivalentes nos gânglios trigeminal e das raízes dorsais, esses neurônios pseudounipolares apresentam processos periféricos que inervam fusos musculares e órgãos tendinosos de Golgi associados à musculatura facial (em especial os músculos da mandíbula) e a processos centrais que incluem projeções a núcleos do tronco encefálico responsáveis pelo controle reflexo dos músculos faciais. Embora a rota exata não tenha sido esclarecida por completo, informações dos aferentes proprioceptivos no núcleo trigeminal mesencefálico também atingem o tálamo e estão representadas no córtex somatossensorial.

Os componentes somatossensoriais do tálamo

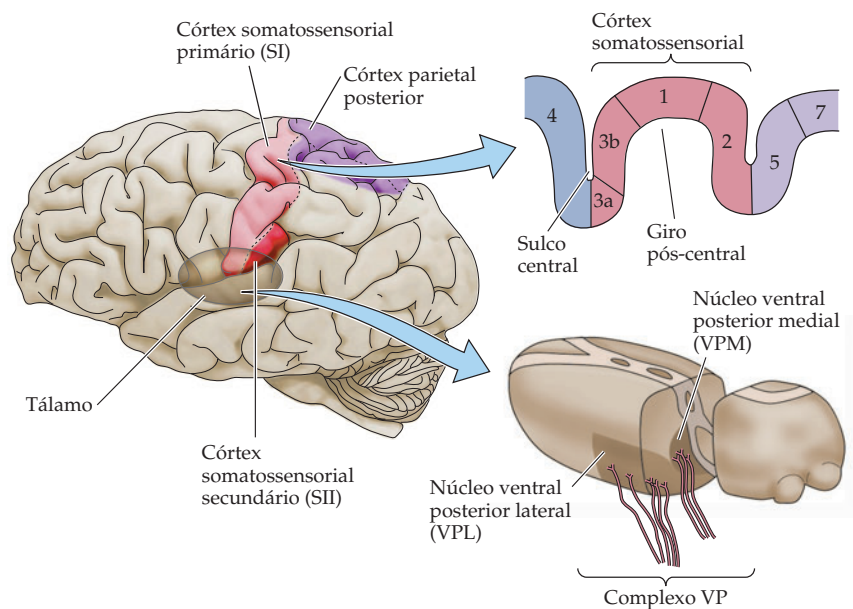
Cada uma das várias vias somatossensoriais ascendentes que se originam na medula espinhal e no tronco encefálico converge para o **complexo ventral posterior** do tálamo e termina de forma organizada (Figura 9.10). Uma das características da organização desse complexo, possibilitada pelo padrão das terminações aferentes, é uma completa e ordenada representação somatotópica do corpo e da cabeça. Como já mencionamos, o núcleo ventral posterior lateral (VPL), localizado mais lateralmente, recebe projeções do lemnisco medial carregando informação somatossensorial originária do corpo e da parte posterior da cabeça, enquanto o núcleo ventral posterior medial (VPM), localizado mais medialmente, recebe axônios do lemnisco trigeminal, retransmitindo informação somatossensorial da face. Além disso, sinais de entrada contendo diferentes tipos de informação somatossensorial – por exemplo, aqueles que respondem a diferentes tipos de mecanorreceptores, a aferentes de fusos musculares ou de órgãos tendinosos de Golgi – terminam em diferentes populações de células de retransmissão dentro do complexo ventral posterior. Assim, a informação fornecida pelos diferentes receptores somatossensoriais permanece segregada em sua passagem para os circuitos corticais.

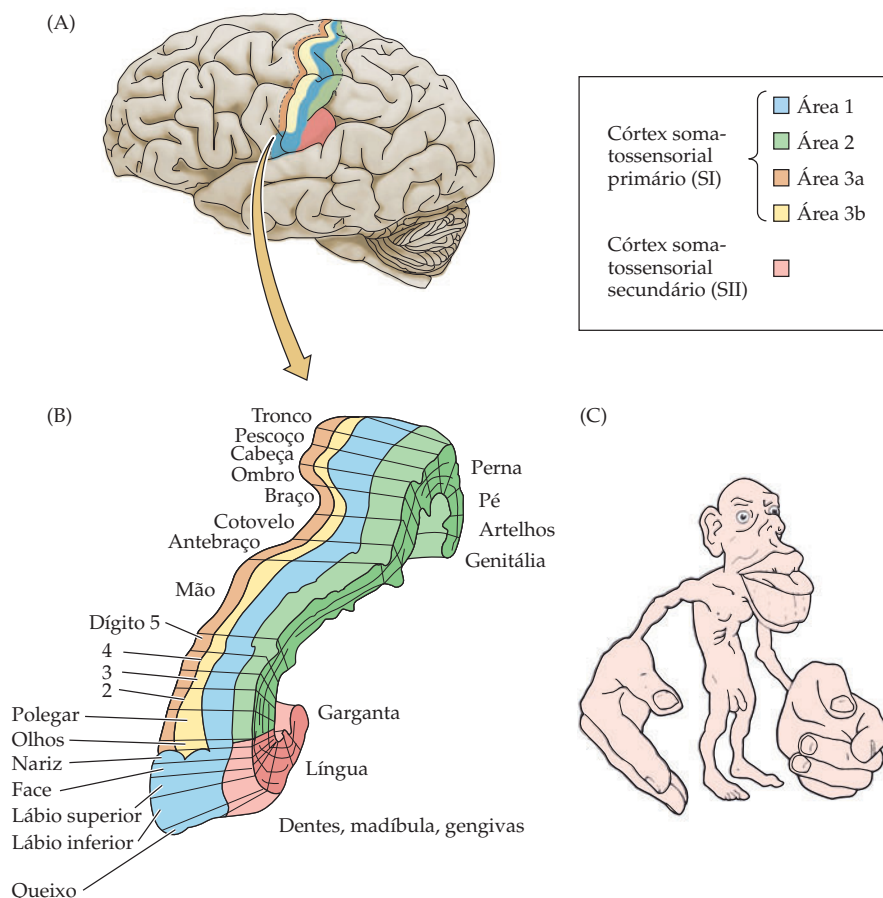
O córtex somatossensorial primário

Os axônios que se originam de neurônios no complexo ventral posterior do tálamo projetam, em sua maioria, para neurônios corticais localizados principalmente na camada 4 do córtex somatossensorial primário (veja Quadro 26A para uma descrição mais detalhada da laminação cortical). Em humanos, o **córtex somatossensorial primário** (também denominado **SI**) está localizado no giro pós-central do lobo parietal e compreende quatro regiões, ou campos, distintos, conhecidos como **áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 e 2** (Figura 9.11A). Estudos de mapeamento em humanos e outros primatas indicam que cada uma dessas áreas corticais contém uma representação separada e completa do corpo. Nesses **mapas somatotópicos**, pé, perna, tronco, membros superiores e rosto estão representados em um arranjo de posição medial para lateral, como mostrado na Figura 9.11B.

Uma característica marcante dos mapas somatotópicos, reconhecida logo após a sua descoberta, é sua falha em representar o corpo humano em suas pro-

Figura 9.10 Diagrama das porções somatossensoriais do tálamo e de seus alvos corticais no giro pós-central. O complexo nuclear ventral posterior compreende o VPM, que retransmite a informação somatossensorial que chega pelo sistema trigeminal desde a face, e o VPL, que retransmite a informação somatossensorial originária do resto do corpo. O diagrama na parte superior à direita mostra a organização do córtex somatossensorial primário no giro pós-central, aqui mostrado em uma secção que corta o giro transversalmente. (Segundo Brodal, 1992, e Jones *et al.*, 1982.)





porções reais. Quando os neurocirurgiões determinaram a representação do corpo humano no córtex sensorial (e motor) primário, o homúnculo (literalmente significando “pequeno homem”) definido por tais procedimentos de mapeamento apresentava face e mãos grandemente aumentadas em relação ao torso e aos membros proximais (Figura 9.11C). Essas anomalias originaram-se porque a manipulação, a expressão facial e a fala são extraordinariamente importantes para os humanos, necessitando grande ação de circuitaria, tanto central quanto periférica, para governá-las. Assim, em humanos, a parte cervical da medula espinhal apresenta-se aumentada para acomodar circuitos extras relacionados à mão e aos membros superiores, e, como já foi mencionado, a densidade de receptores é maior em regiões como mãos e lábios.

Essas distorções são também evidentes quando mapas topográficos são comparados entre espécies diferentes. No encéfalo do rato, por exemplo, uma área incomumente grande do córtex somatosensorial está devotada à representação das grandes vibrissas faciais que representam um componente-chave dos sinais de entrada somatosensoriais para ratos e camundongos (Quadro 9B), enquanto que guaxinins apresentam uma super-representação de suas patas e os ornitorrincos, de seu bico. Em resumo, os sinais de entrada sensoriais (ou sinais de saída motores) que são particularmente significativos para uma dada espécie terão relativamente maior representação cortical.

Embora a organização topográfica das diversas áreas somatosensoriais seja semelhante, as propriedades funcionais dos neurônios em cada uma dessas regiões são distintas. Experimentos realizados em primatas não humanos

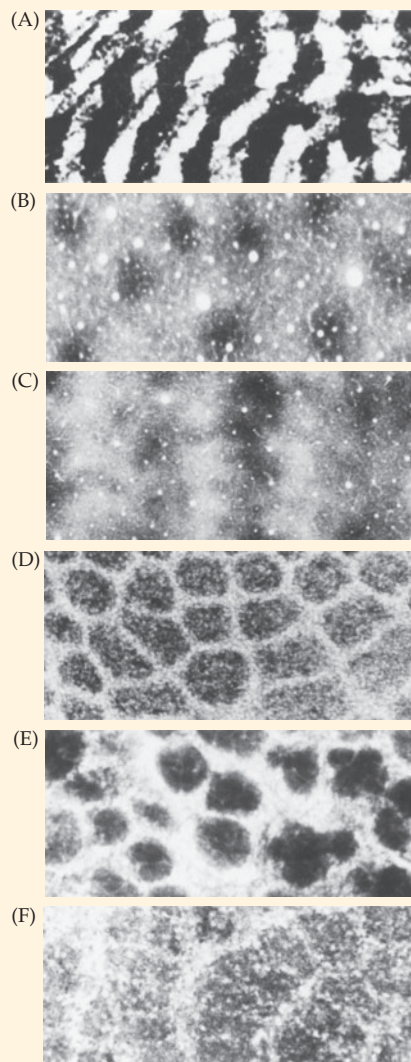
QUADRO 9B Padrões de organização dentro dos córtices sensoriais: módulos cerebrais

Observações realizadas ao longo dos últimos 40 anos tornaram claro que existe uma subestrutura repetitiva dentro dos mapas corticais somatossensoriais (e de muitos outros). Essa subestrutura toma a forma de unidades denominadas *módulos*, cada um deles envolvendo centenas ou milhares de células nervosas em padrões repetitivos. A vantagem desses padrões repetitivos para o funcionamento do encéfalo permanece um mistério; para o neurobiólogo, entretanto, esses arranjos repetitivos forneceram importantes indicações acerca das conexões corticais e dos mecanismos pelos quais a atividade neural influencia o desenvolvimento do encéfalo (veja Capítulos 23 e 24).

A observação de que o córtex somatossensorial compreende unidades elementares de células alinhadas verticalmente foi, de início, observada na década de 1920 pelo neuroanatomista espanhol Rafael Lorente de Nó, com base em seus estudos no rato. A importância em potencial da modularidade cortical, entretanto, não foi bem estudada até a década de 1950, quando experimentos eletrofisiológicos indicaram um arranjo de unidades de repetição no encéfalo de gatos e, mais tarde, no de macacos. Vernon Mountcastle, um neurofisiólogo na Universidade Johns Hopkins, descobriu que a penetração vertical de microeletrodos no córtex somatossensorial primário

desses animais encontrava células que respondiam ao mesmo tipo de estímulo mecânico apresentado à mesma localização da superfície corporal. Logo após o trabalho pioneiro de Mountcastle, David Hubel e Torsten Wiesel descobriram um arranjo semelhante no córtex visual primário de gatos. Essas e outras observações levaram Mountcastle à visão geral de que “o padrão elementar de organização do córtex cerebral é uma coluna ou cilindro de células orientado verticalmente, capaz das funções de receber e emitir sinais de considerável complexidade”. Desde essas descobertas, no final da década de 1950 e no início da década de 1960, a visão de que circuitos em

Exemplos de subestruturas modulares, repetitivas no encéfalo de mamífero. (A) Colunas de dominância ocular na camada IV do córtex visual primário (V1) de um macaco *rhesus*. (B) Unidades de repetição denominadas “bolhas” nas camadas II e III, em V1, de um macaco-esquilo. (C) Listras nas camadas II e III em V2 de um macaco-esquilo. (D) Barris na camada IV no córtex somatossensorial primário de um rato. (E) Glomérulos no bulbo olfatório de um camundongo. (F) Unidades repetitivas denominadas “barriloides” no tálamo de um rato. Esses e outros exemplos indicam que a organização modular é lugar-comum no encéfalo. Essas unidades apresentam uma seção transversal da ordem de uma a diversas centenas de micrômetros. (Obtido de Purves et al., 1992.)



indicam que neurônios nas áreas 3b e 1 respondem principalmente a estímulos cutâneos, enquanto neurônios em 3a respondem principalmente à estimulação de proprioceptores; neurônios da área 2 processam tanto estímulos táteis como proprioceptivos. Essas diferenças nas propriedades de resposta refletem, pelo menos em parte, conjuntos paralelos de sinais de entrada, originários de classes de neurônios funcionalmente distintas no complexo ventral posterior. Além disso, um rico padrão de conexões corticocorticais entre as áreas de SI contribui significativamente para a elaboração das propriedades de resposta de SI. A área 3b recebe a maior parte dos sinais do complexo ventral posterior e fornece uma projeção particularmente densa para as áreas 1 e 2. Esse arranjo de conexões estabelece uma hierarquia funcional na qual a área 3b serve como um primeiro passo obrigatório no processamento cortical da informação somatossensorial (Figura 9.12). Coerente com esse cenário, lesões da área 3b em primatas não humanos causam profundos déficits em todas as formas de sensações táteis mediadas por

módulos representam uma característica fundamental do córtex cerebral de mamíferos tem ganho ampla aceitação, e muitas dessas entidades têm sido descritas em várias regiões corticais (veja figura).

Essa riqueza de evidências para circuitos padronizados levou muitos neurocientistas a concluir, como Mountcastle, que os módulos são uma característica fundamental do córtex cerebral, essencial para a percepção, a cognição e, talvez, mesmo para a consciência. Apesar da prevalência de módulos repetitivos, há alguns problemas com a opinião de que unidades em módulos são universalmente importantes para a função cortical. Primeiro, embora circuitos modulares de uma dada classe sejam observados

com facilidade nos encéfalos de algumas espécies, eles não foram encontrados nas mesmas regiões encefálicas de outros animais, mesmo sendo, às vezes, proximamente relacionados. Segundo, nem todas as regiões do córtex de mamíferos estão organizadas de forma modular. E, terceiro, nenhuma função desses módulos tem sido discernida com clareza, apesar de muito esforço e especulação. Essa característica marcante da organização do córtex somatossensorial e de outras regiões corticais (e de algumas subcorticais), portanto, continua sendo um intrigante quebra-cabeças.

Referências

HUBEL, D. H. (1988) *Eye, Brain, and Vision*. Scientific American Library. New York: W. H. Freeman.

LORENTE DE NÓ, R. (1949) The structure of the cerebral cortex. *Physiology of the Nervous System*, 3rd Ed. New York: Oxford University Press.

MOUNTCASTLE, V. B. (1957) Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J. Neurophysiol.* 20: 408–434.

MOUNTCASTLE, V. B. (1998) *Perceptual Neuroscience: The Cerebral Cortex*. Cambridge: Harvard University Press.

PURVES, D., D. RIDDLE and A. LAMANTIA (1992) Iterated patterns of brain circuitry (or how the cortex gets its spots). *Trends Neurosci.* 15: 362–368.

WOOLSEY, T. A. and H. VAN DER LOOS (1970) The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res.* 17: 205–242.

mecanorreceptores cutâneos, enquanto lesões limitadas às áreas 1 ou 2 provocam déficits parciais e incapacidade de utilizar informação tátil para discriminar entre texturas de objetos (déficit de área 1) ou entre tamanho e forma de objetos (déficit de área 2).

Existem parcelas ainda mais finas de populações neuronais dentro de áreas corticais únicas. Com base em sua análise da penetração de eletrodos no córtex somatossensorial primário, Vernon Mountcastle foi o primeiro a sugerir que neurônios com propriedades de respostas similares poderiam estar agrupados em “colunas” distintas com funcionalidades que atravessariam transversalmente o córtex. Estudos subsequentes com a utilização de eletrodos penetrando na área 3b e finamente espaçados forneceram fortes evidências apoiando essa ideia, demonstrando que neurônios que respondem a mecanorreceptores de adaptação rápida e lenta estavam agrupados em zonas separadas dentro da representação de um único dígito (Figura 9.13). Agrupamentos semelhantes de neurônios, res-

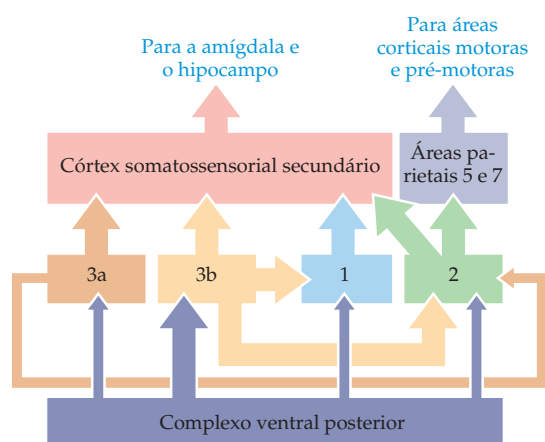


Figura 9.12 Conexões dentro do córtex somatossensorial estabelecem hierarquias funcionais. Sinais de entrada originários do núcleo ventral posterior do tálamo terminam nas áreas 3a, 3b, 1 e 2, com maior densidade de projeções na área 3b. A área 3b, por sua vez, projeta densamente para as áreas 1 e 2, e as funções dessas áreas são dependentes da atividade da área 3b. Todas as subdivisões do córtex somatossensorial primário projetam para o córtex somatossensorial secundário, e as funções de SII são dependentes da atividade de SI.

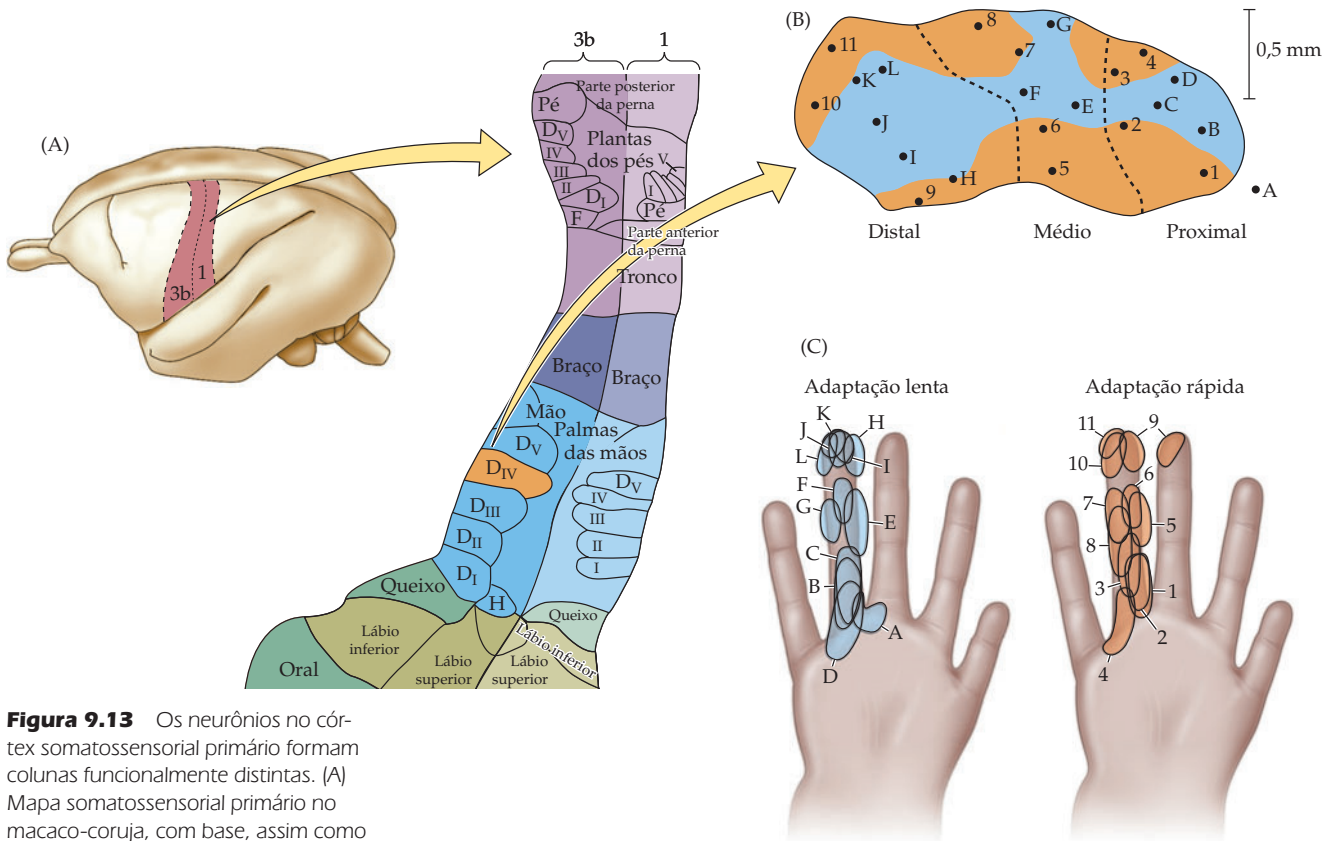


Figura 9.13 Os neurônios no córtex somatossensorial primário formam colunas funcionalmente distintas. (A) Mapa somatossensorial primário no macaco-coruja, com base, assim como o mapa para o córtex humano na Figura 9.11, nas respostas elétricas do córtex à estimulação periférica. A ampliação à direita mostra as áreas de Brodmann 3b e 1, as quais processam a maior parte da informação mecanossensorial cutânea. O arranjo é, em geral, semelhante àquele observado em humanos. Observe a presença de regiões devotadas à representação dos dígitos individuais. (B) Organização modular das respostas dentro da representação de um único dígito, mostrando a localização de eletrodos que, ao penetrar, encontram respostas de adaptação rápida (em laranja) e lenta (em azul) dentro da representação do quarto dígito. (C) Distribuição de campos receptivos de adaptação lenta e rápida, utilizados para obter o gráfico em (B). Embora os campos receptivos desses aferentes de diferentes classes apresentem sobreposição na superfície da pele, eles estão segregados na representação cortical. (A, segundo Kaas, 1983; C, segundo Sur *et al.*, 1984.)

pondo preferencialmente a diferentes aferentes somatossensoriais têm sido descritos nas áreas 2 e 1. Essa organização modular de áreas corticais é uma característica fundamental da organização cortical, que é especialmente pronunciada nas áreas corticais visuais (veja Capítulo 11). Enquanto esses padrões refletem a especificidade nos padrões subjacentes de conexões talamocorticais e corticocorticais, o significado funcional das colunas permanece para ser esclarecido (veja Quadro 9B).

Além de SI: vias corticocorticais e vias descendentes

A informação sensorial somática é distribuída a partir do córtex somatossensorial primário para campos corticais de “ordem mais alta”. Um desses centros corticais de ordem mais alta, o córtex somatossensorial secundário (SII), situa-se na borda superior do sulco lateral (veja Figuras 9.10 e 9.12). SII recebe projeções convergentes oriundas de todas as subdivisões de SI, e essas aferências são necessárias para as funções de SII; lesões em SI eliminam as respostas somatossensoriais dos neurônios de SII. A área SII, por sua vez, envia projeções para estruturas límbicas, como a amígdala e o hipocampo (veja Capítulos 29 e 31). Acredita-se que essa última via tenha um papel importante no aprendizado e na memória táteis.

Neurônios em SI também projetam para áreas parietais posteriores à área 2, em especial as áreas 5a e 7b. Essas áreas recebem projeções diretas da área 2 e, por sua vez, fornecem sinais a neurônios nas áreas motora e pré-motora do lobo frontal. Essa é uma importante via pela qual a informação originária de aferentes proprioceptivos, sinalizando o estado atual de contração muscular, ganha acesso a circuitos que iniciam os movimentos voluntários. De modo mais geral, as projeções do córtex parietal para o córtex motor são fundamentais para a integração de

informação sensorial e motora (veja Capítulos 20 e 26, que consideram as funções das regiões de “associação” do córtex cerebral).

Por fim, uma característica fundamental, porém frequentemente desconsiderada, do sistema sensorial somático é a presença de projeções descendentes massivas. Essas vias originam-se nos campos corticais sensoriais e dirigem-se para o tálamo, o tronco encefálico e a medula espinhal. De fato, as projeções descendentes do córtex somatossensorial são mais numerosas do que as vias somatossensoriais ascendentes! Embora seu papel fisiológico não seja bem compreendido, supõe-se, em geral (com certo apoio experimental), que as projeções descendentes modulem o fluxo ascendente de informação sensorial no tálamo e no tronco encefálico.

Plasticidade no córtex cerebral adulto

A análise dos mapas da superfície corporal no córtex somatossensorial primário e das respostas a padrões alterados de atividade nos aferentes periféricos tem sido de extrema importância para a compreensão do potencial de reorganização dos circuitos corticais em adultos. Jon Kaas e Michael Merzenich foram os primeiros a explorar essa questão, examinando o impacto de lesões periféricas (p. ex., a secção de um nervo que inerva a mão, ou a amputação de um dígito) sobre os mapas topográficos no córtex somatossensorial. Imediatamente após a lesão, observou-se que a região correspondente do córtex não estava respondendo. Após poucas semanas, no entanto, essa área tornou-se responsiva à estimulação de regiões vizinhas da pele (Figura 9.14). Por exemplo, se o terceiro dígito era amputado, neurônios corticais, que anteriormente respondiam à estimulação do dígito 3, agora respondiam à estimulação dos dígitos 2 ou 4. Assim, a representação central dos dígitos remanescentes havia se expandido, tomando o território cortical que havia perdido seu principal aferente. Esse “remapeamento funcional” também ocorre nos núcleos somatossensoriais do tálamo e do tronco encefálico; de fato, parte da reorganização dos circuitos corticais pode depender dessa simultânea plasticidade subcortical. Esse tipo de ajuste no sistema somatossensorial pode contribuir para a sensação alterada de membros-fantasma após uma amputação (veja Quadro 10D). Mudanças plásticas semelhantes têm sido demonstradas nos córtices visual, auditivo e motor, sugerindo que uma certa capacidade de reorganização após privação periférica ou lesão seja propriedade geral do neocórtex maduro.

Mudanças apreciáveis na representação cortical também podem ocorrer em resposta a mudanças mais fisiológicas relacionadas à experiência sensorial ou motora. Por exemplo, se um macaco é treinado para utilizar um dígito específico para executar uma tarefa, que é repetida muitas vezes, a representação funcional daquele dígito determinada por mapeamento eletrofisiológico pode apresentar-se expandida às custas dos outros dígitos (Figura 9.15). De fato, mudanças significativas nos campos receptivos de neurônios somatossensoriais podem ser observadas quando um nervo periférico é bloqueado temporariamente por um anestésico local. A perda transitória de sinal sensorial a partir de uma pequena área da pele induz uma reorganização reversível dos campos receptivos tanto de neurônios corticais quanto subcorticais. Durante esse período, os neurônios assumem novos campos receptivos que respondem à estimulação tátil da pele na vizinhança

Figura 9.14 Alterações funcionais no córtex somatossensorial de um macaco-coruja após a amputação de um dígito. (A) Diagrama do córtex somatossensorial do macaco-coruja, mostrando a localização aproximada da representação da mão. (B) Representação da mão no animal antes da amputação; os números correspondem aos diferentes dígitos. (C) Mapa cortical determinado no mesmo animal dois meses após a amputação do dígito 3. O mapa mudou substancialmente: neurônios na área que antes respondia à estimulação do dígito 3, agora respondem à estimulação dos dígitos 2 e 4. [Segundo Merzenich *et al.*, 1984.]

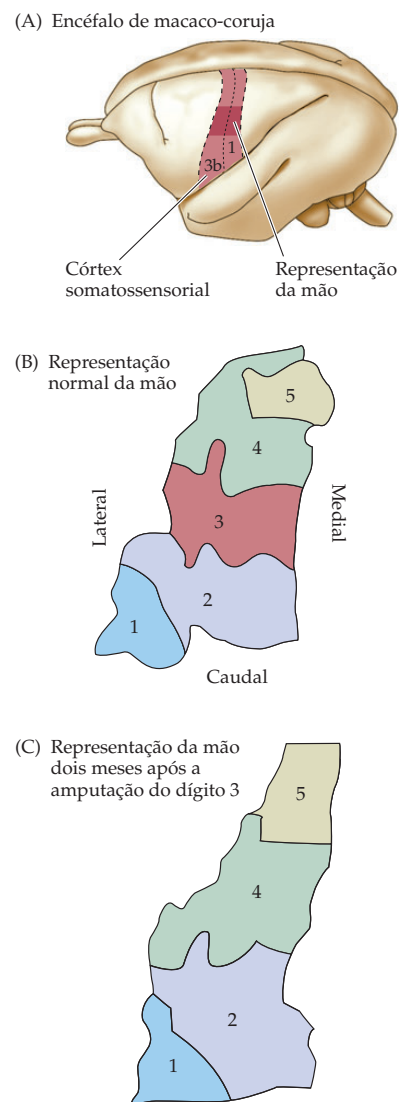
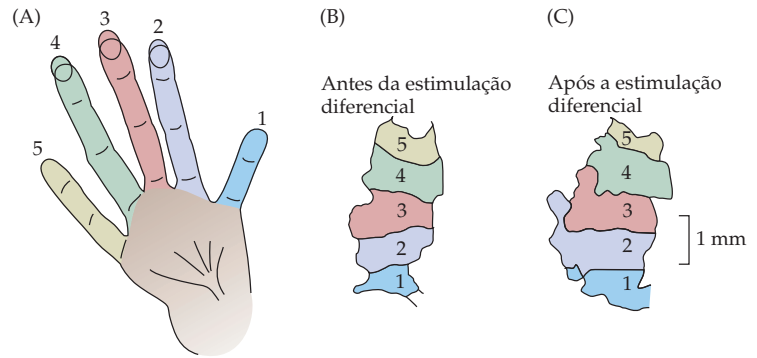


Figura 9.15 Expansão funcional de uma representação cortical por uma tarefa de comportamento repetitivo. (A) Um macaco-coruja foi treinado em uma tarefa que exigia o uso intenso dos dígitos 2 e 3 e, ocasionalmente, do dígito 4. (B) O mapa dos dígitos no córtex somatossensorial primário antes do treino é mostrado. (C) Após diversos meses de “prática”, uma região maior do córtex continha neurônios ativados pelos dígitos usados na tarefa. Observe que os arranjos específicos das representações dos dígitos são, de certo modo, diferentes do macaco mostrado na Figura 9.14, indicando a variabilidade da representação cortical em indivíduos. (Segundo Jenkins *et al.*, 1990.)



da região anestesiada. Uma vez que cesse o efeito do anestésico local, os campos receptivos dos neurônios corticais e subcorticais retornam a seu tamanho usual. A experiência comum de sentir como desproporcionalmente grande uma área anestesiada da pele – como se experimenta, por exemplo, após anestesia dental – pode ser uma consequência dessa alteração transitória.

Apesar dessas observações intrigantes, o mecanismo, o propósito e o significado da reorganização dos mapas sensorial e motor que ocorre no córtex adulto não são conhecidos. Está claro que mudanças na circuitaria cortical ocorrem no encéfalo adulto; no entanto, como séculos de observações clínicas mostram, essas mudanças parecem ser de valor limitado para a recuperação da função após uma lesão encefálica e podem levar a sintomas que pioram, em vez de melhorar, a qualidade de vida após dano neural. Dado seu caráter rápido e reversível, a maior parte dessas mudanças na função cortical reflete, provavelmente, alterações na eficácia de sinapses já presentes. De fato, encontrar formas de prevenir ou redirecionar os eventos sinápticos subjacentes à plasticidade induzida por lesão poderia reduzir o impacto a longo prazo de lesões encefálicas agudas.

Resumo

Os componentes do sistema sensorial somático processam a informação transmitida por estímulos mecânicos que são aplicados à superfície do corpo (mecanorrecepção cutânea) ou que são gerados dentro do próprio corpo (propriocepção). Esse processamento é realizado por neurônios distribuídos por diversas estruturas encefálicas conectadas, por vias tanto ascendentes quanto descendentes. A transmissão da informação mecanossensorial aferente da periferia ao encéfalo começa em uma variedade de tipos de receptores capazes de iniciar potenciais de ação. Essa atividade é conduzida rumo ao SNC por uma cadeia de neurônios, que, conforme sua posição, são chamados de neurônios de primeira, segunda ou terceira ordem. Os neurônios de primeira ordem localizam-se nos gânglios das raízes dorsais ou dos nervos cranianos. Os de segunda ordem estão localizados em núcleos do tronco encefálico. Os de terceira ordem, por sua vez, encontram-se no tálamo, a partir de onde emitem projeções ao córtex cerebral. Essas vias nervosas estão arranjadas topograficamente por todo o sistema nervoso, sendo que a quantidade de espaço cortical ou subcortical alocado a cada parte do corpo é proporcional à densidade de receptores periféricos que a referida área possui. Estudos realizados com primatas não humanos mostram que regiões corticais específicas correspondem a cada submodalidade funcional; a área 3b, por exemplo, processa informação oriunda dos receptores cutâneos de baixo limiar, enquanto a área 3a processa sinais originados nos proprioceptores. Assim, no mínimo dois critérios amplos comandam a organização do sistema somatossensorial: modalidade e somatotopia. O resultado final dessa complexa interação é a representação perceptiva unificada do corpo e as interações que a cada instante realiza com o ambiente.

Leitura complementar

Revisões

CHAPIN, J. K. (1987) Modulation of cutaneous sensory transmission during movement: Possible mechanisms and biological significance. In *Higher Brain Function: Recent Explorations of the Brain's Emergent Properties*. S. P. Wise (ed.). New York: John Wiley and Sons, pp. 181-209.

DARIAN-SMITH, I. (1982) Touch in primates. *Ann. Rev. Psychol.* 33: 155-194.

JOHANSSON, R. S. and A. B. VALLBO (1983) Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human. *Trends Neurosci.* 6: 27-32.

JOHNSON, K. O. (2002) Neural basis of haptic perception. In *Seven's Handbook of Experimental Psychology*, 3rd Ed. Vol. 1: *Sensation and Perception*. H. Pashler e S. Yantis (eds.). New York: John Wiley, pp. 537-583.

KAAS, J. H. (1990) Somatosensory system. In *The Human Nervous System*. G. Paxinos (ed.). San Diego: Academic Press, pp. 813-844.

KAAS, J. H. (1993) The functional organization of somatosensory cortex in primates. *Ann. Anat.* 175: 509-518.

KAAS, J. H. and C. E. COLLINS (2003) The organization of somatosensory cortex in anthropoid primates. *Adv. Neurol.* 93: 57-67.

MOUNTCASTLE, V. B. (1975) The view from within: Pathways to the study of perception. *Johns Hopkins Med. J.* 136: 109-131.

NICOLELIS, M. A. and E. E. FANSELOW (2002) Thalamocortical optimization of tactile processing according to behavioral state. *Nature Neurosci.* 5(6): 517-523.

PETERSEN, R. S., S. PANZERI and M. E. DIAMOND (2002) Population coding in somatosensory cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12: 441-447.

WOOLSEY, C. (1958) Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In *The Biological and Biochemical Bases of Behavior*. H. F. Harlow e C. N. Woolsey (eds.). Madison, WI: University of Wisconsin Press, pp. 63-82.

Artigos originais importantes

ADRIAN, E. D. and Y. ZOTTERMAN (1926) The impulses produced by sensory nerve endings. Part II. The response of a single end organ. *J. Physiol.* 61: 151-171.

FRIEDMAN, R. M., L. M. CHEN and A. W. ROE (2004) Modality maps within primate somatosensory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 12724-12729.

JOHANSSON, R. S. (1978) Tactile sensibility of the human hand: Receptive field characteristics of mechanoreceptive units in the glabrous skin. *J. Physiol. (Lond.)* 281: 101-123.

JOHNSON, K. O. and G. D. LAMB (1981) Neural mechanisms of spatial tactile discrimination: Neural patterns evoked by Braille-like dot patterns in the monkey. *J. Physiol. (Lond.)* 310: 117-144.

JONES, E. G. and D. P. FRIEDMAN (1982) Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* 48: 521-544.

JONES, E. G. and T. P. S. POWELL (1969) Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral connexions. *Brain* 92: 477-502.

LAMOTTE, R. H. and M. A. SRINIVASAN (1987) Tactile discrimination of sha-

pe: Responses of rapidly adapting mechanoreceptive afferents to a step stroked across the monkey fingerpad. *J. Neurosci.* 7: 1672-1681.

LAUBACH, M., J. WESSBER and M. A. L. NICOLELIS (2000) Cortical ensemble activity increasingly predicts behavior outcomes during learning of a motor task. *Nature* 405: 567-571.

MOORE, C. I. and S. B. NELSON (1998) Spatiotemporal subthreshold receptive fields in the vibrissa representation of rat primary somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* 80: 2882-2892.

MOORE, C. I., S. B. NELSON and M. SUR (1999) Dynamic of neuronal processing in rat somatosensory cortex. *Trends Neurosci.* 22: 513-520.

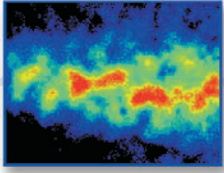
NICOLELIS, M. A. L., L. A. BACCALA, R. C. S. LIN and J. K. CHAPIN (1995) Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. *Science* 268: 1353-1358.

SUR, M. (1980) Receptive fields of neurons in areas 3b and 1 of somatosensory cortex in monkeys. *Brain Res.* 198: 465-471.

WALL, P. D. and W. NOORDENHOS (1977) Sensory functions which remain in man after complete transection of dorsal columns. *Brain* 100: 641-653.

ZHU, J. J. and B. CONNORS (1999) Intrinsic firing patterns and whisker-evoked synaptic responses of neurons in the rat barrel cortex. *J. Neurophysiol.* 81: 1171-1183.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 10

Dor

Visão geral

Uma hipótese natural é a de que a dor origina-se de uma estimulação excessiva dos mesmos receptores que geram outras sensações somáticas (i. e., aqueles discutidas no Capítulo 9). Esse não é o caso, no entanto. Apesar de ser, de certo modo, similar ao processamento sensorial da estimulação mecânica comum, a percepção da dor, chamada, de forma mais específica, de *nociceção*, depende de receptores e vias a ela dedicados de modo específico. Uma vez que alertar o encéfalo acerca de perigos causados por estímulos nocivos difere, de forma substancial, de informá-lo acerca de estímulos somatossensoriais inócuos, faz sentido haver um sistema especial devotado à percepção de circunstâncias com potencial de ameaça. A importância crucial da dor na prática clínica, bem como muitos dos aspectos da fisiologia e da farmacologia da dor que ainda não estão perfeitamente compreendidos, continuam a fazer da nociceção uma área extremamente ativa de pesquisa.

Nociceptores

As terminações nervosas não muito especializadas que iniciam a sensação de dor são chamadas de **nociceptores** (do latim *nocere*, “machucar”). Como outros receptores cutâneos e subcutâneos, os nociceptores transduzem uma variedade de estímulos em potenciais de receptores, que por sua vez disparam potenciais de ação aferentes. Além disso, os nociceptores, assim como outros receptores sensoriais somáticos, originam-se de corpos celulares nos gânglios das raízes dorsais (ou no gânglio do trigêmeo) que emitem um processo axonal para a periferia e o outro para dentro da medula espinhal ou tronco encefálico (veja Figura 9.1).

Uma vez que os axônios nociceptivos periféricos originam “terminações livres” não especializadas, convencionou-se classificar os nociceptores de acordo com as propriedades dos axônios associados a eles (veja Tabela 9.1). Como foi descrito no capítulo anterior, os receptores sensoriais somáticos responsáveis pela percepção de estímulos mecânicos inócuos estão associados a axônios mielinizados que possuem velocidades de condução relativamente rápidas. Os axônios associados aos nociceptores, ao contrário, apresentam velocidade de condução mais lenta, sendo mielinizados apenas de leve ou, mais comumente, não mielinizados. Assim, axônios conduzindo informação nociceptiva estão no grupo A δ de axônios mielinizados, que conduzem a 5-30 m/s, ou no grupo de fibras C de axônios não mielinizados, que conduzem a velocidades quase sempre menores do que 2 m/s. Assim, embora a condução de toda a informação nociceptiva seja relativamente lenta, há vias de dor lentas e rápidas.

Em geral, os nociceptores de condução mais rápida (A δ) respondem a estímulos mecânicos de intensidade perigosa, ou a estímulos intensos tanto mecânicos quanto térmicos. A maioria dos nociceptores não mielinizados (fibras C)

* N. de T. “Nociceção” é a atividade induzida por estímulos nocivos e envolve receptores, nervos e o próprio sistema nervoso central. “Dor”, por outro lado, é a sensação ou a experiência emocional desagradável associada, em geral, a uma lesão tecidual, sendo, ademais, considerada subjetiva. A atividade nociceptiva geralmente causa dor, mas ela pode ocorrer de forma independente desse processo.

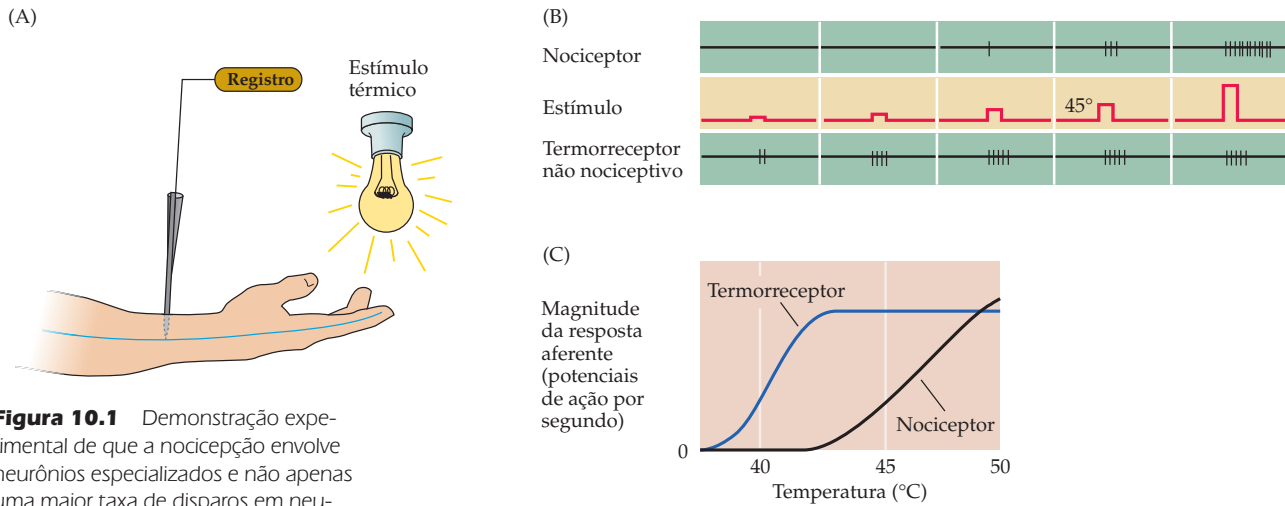


Figura 10.1 Demonstração experimental de que a nocicepção envolve neurônios especializados e não apenas uma maior taxa de disparos em neurônios que respondem a intensidades normais de estímulo. (A) Arranjo para registro nervoso transcutâneo. (B) Na faixa de estímulo doloroso, os axônios dos termorreceptores disparam potenciais de ação na mesma intensidade que em temperaturas mais baixas; a quantidade e a frequência de disparos de potenciais de ação no axônio nociceptivo, entretanto, continua a aumentar. (Observe que 45 °C é o limiar aproximado para a dor.) (C) Resumo dos resultados. (Segundo Fields, 1987.)

tendem a responder a estímulos térmicos, mecânicos e químicos e são, então, chamados de *polimodais*. Em suma, há três classes principais de aferentes nociceptivos inervando a pele: **nociceptores mecanossensíveis A δ** , **nociceptores mecanotérmicos A δ** e **nociceptores polimodais**, esses últimos associados de modo específico a fibras C.

Estudos conduzidos tanto em humanos quanto em animais experimentais demonstraram, há algum tempo, que os axônios de condução rápida que servem à sensação sensorial somática não estão envolvidos na transmissão da dor. Um experimento desse tipo está ilustrado na Figura 10.1. Os axônios periféricos responsivos a estímulos mecânicos ou térmicos não dolorosos não apresentam taxas maiores de disparos quando são aplicados estímulos dolorosos à mesma região da superfície da pele. Os axônios nociceptivos, por outro lado, disparam apenas quando a intensidade do estímulo (um estímulo térmico no exemplo da Figura 10.1) atinge altos níveis; nessa mesma intensidade de estímulo, outros termorreceptores sofrem descargas em uma taxa que não difere do máximo obtido dentro de uma faixa de temperatura não dolorosa, indicando haver termorreceptores nociceptivos e não nociceptivos. Também é importante a estimulação direta de aferentes sensoriais somáticos de grande diâmetro, que, em qualquer frequência, não produz sensações tidas como dolorosas. Por outro lado, fibras A δ e C de pequeno diâmetro e de condução mais lenta são ativas quando são aplicados estímulos nociceptivos; além disso, quando estimuladas eletricamente em humanos, elas produzem dor.

Então, como essas diferentes classes de nociceptores levam à percepção da dor? Como foi mencionado, uma forma de determinar essa resposta tem sido a de estimular diferentes nociceptores em voluntários humanos e registrar as sensações relatadas. Em geral, duas categorias de percepção de dor têm sido descritas: uma **primeira dor**, aguda, e uma sensação mais retardada, duradoura e difusa, que em geral é chamada de **segunda dor** (Figura 10.2A). A estimulação de axônios grandes e de condução rápida A α e A β em nervos periféricos não suscita a sensação de dor. Entretanto, quando a intensidade do estímulo é elevada a um nível que ativa um subgrupo de fibras A δ , uma sensação de formigamento ou, se o estímulo for suficientemente intenso, uma sensação aguda de dor é relatada. Se a intensidade do estímulo for ainda mais elevada, de forma que fibras C de pequeno diâmetro e de condução lenta sejam recrutadas, é experimentada uma sensação de dor duradoura, mas não muito intensa. É possível, ainda, anestesiá-las de forma seletiva. Em geral, esses experimentos com bloqueios seletivos confirmam que as fibras A δ são responsáveis pela primeira dor, e que as fibras C, por uma segunda dor mais difusa e duradoura (Figura 10.2B,C).

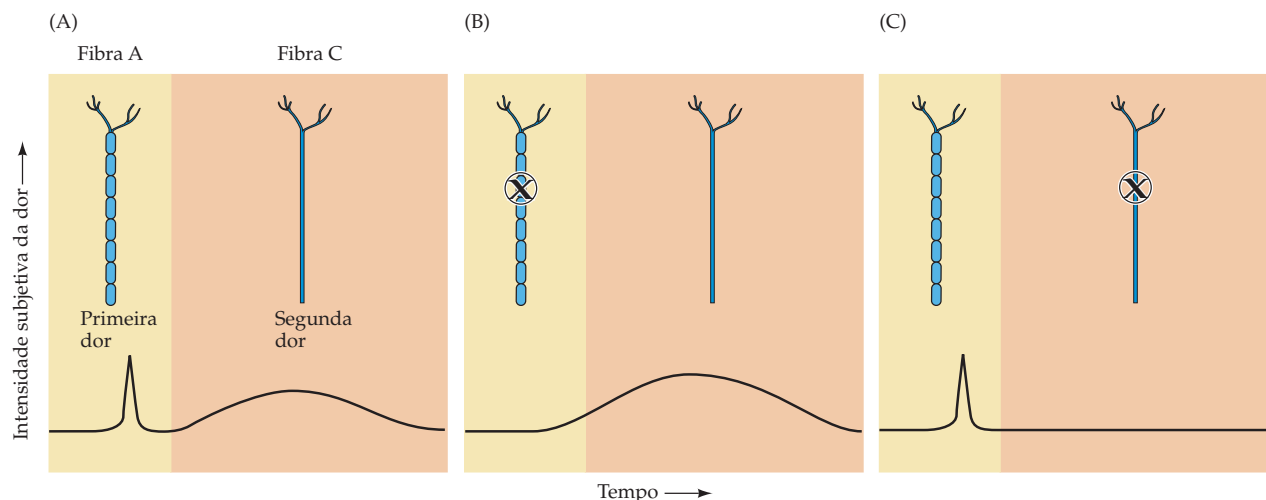


Figura 10.2 A dor pode ser separada em uma percepção precoce de dor aguda e uma sensação tardia descrita como se tivesse uma qualidade difusa, em queimação. (A) A primeira e a segunda dor, como essas sensações são denominadas, são carregadas por axônios diferentes, como pode ser visto em (B) por meio do bloqueio seletivo de axônios mielinizados, de condução mais rápida, que carregam a sensação da primeira dor, ou em (C) por meio do bloqueio de fibras C, de condução mais lenta, que carregam a sensação da segunda dor. (Segundo Fields, 1990.)

Transdução de sinais nociceptivos

A transdução de sinais nociceptivos é uma tarefa complexa, dada a variedade de estímulos (mecânicos, térmicos e químicos) que podem dar origem a sensações dolorosas. Enquanto muitas questões ainda não têm resposta, algum entendimento tem surgido a partir da identificação de receptores específicos, associados a terminações aferentes nociceptivas. Esses receptores são sensíveis tanto a calor quanto à capsaicina, o ingrediente das pimentas ardentes, que é responsável pelo familiar formigamento ou sensação de queimação produzida por comidas muito temperadas (Quadro 10A). O assim denominado receptor baunilhóide (VR-1 ou TRPV1) é encontrado em fibras C e A δ e é ativado por calor moderado (45°C – uma temperatura que é percebida como desconfortável), bem como por capsaicina. Outro tipo de receptor (receptor do tipo baunilhóide' VRL-1 ou TRPV2) possui um limiar de resposta mais alto ao calor (52°C), não é sensível à capsaicina e é encontrado em fibras A δ . Ambos são membros de uma família maior de canais de *potencial de receptor transitório* (TRP, de *transient receptor potential channels*), primeiramente descobertos em estudos da via de fototransdução da mosca-das-frutas, que agora sabemos compreender um vasto número de receptores sensíveis a diferentes amplitudes de calor e frio. Quanto à estrutura, os canais TRP lembram canais de potássio dependentes de voltagem ou canais ativados por nucleotídeo cíclicos, tendo seis domínios transmembrana com um poro entre os domínios 5 e 6. Nas condições de repouso, o poro do canal mantém-se fechado. No estágio ativado, aberto, esses receptores permitem um influxo de sódio e cálcio que inicia a geração de potenciais de ação nas fibras nociceptivas.

Já que o mesmo receptor é responsivo ao calor e à capsaicina, não surpreende que as pimentas ardentes sejam consideradas “quentes”. É interessante indagar-se por que o sistema nervoso desenvolveu receptores sensíveis a compostos químicos presentes nas pimentas. Semelhante ao caso de outros compostos vegetais que ativam receptores neurais de maneira seletiva (veja a discussão sobre opioides, a seguir), os receptores TRPV1 parecem detectar substâncias endógenas cuja estrutura química se assemelha àquela da capsaicina. De fato, existem recentes evidências de que “endobaunilhóides” sejam produzidos pelos tecidos periféricos em resposta a uma lesão e que tais substâncias, junto a outros fatores, contribuiriam para a resposta nociceptiva à lesão.

As vias nociceptivas centrais são distintas das vias mecanossensoriais

As vias responsáveis pela nocicepção originam-se junto a outros neurônios sensoriais nos gânglios das raízes dorsais e, como outras células nervosas sensoriais,

QUADRO 10A Capsaicina

A capsaicina, o princípio ativo responsável pela pungência das pimentas ardentes, é ingerida diariamente por cerca de um terço da população mundial. A capsaicina ativa respostas em um subgrupo de fibras C nociceptivas (nociceptores polimodais), abrindo canais iônicos ativados por ligante que permitem a entrada de Na^+ e Ca^{2+} . Um desses canais, VR-1, já foi clonado e é ativado pela capsaicina, por ácido e pela anandamida (um composto endógeno que também ativa receptores canabinoides) e por aquecimento do tecido em torno de 43°C . Pensa-se que anandamida e temperatura sejam provavelmente os ativadores endógenos desses canais. Camundongos cujos receptores VR-1 foram desativados bebem soluções de capsaicina como se fossem água. Receptores para capsaicina têm sido encontrados em nociceptores polimodais de todos os mamíferos, mas não

estão presentes em pássaros (levando à produção de alpiste contendo capsaicina e resistente a esquilos!).

Quando aplicada em membranas mucosas como a cavidade oral, a capsaicina age como um irritante, produzindo reações protetoras. Quando injetada na pele, ela produz ardência que evoca hiperalgesia a estímulos mecânicos e térmicos. Aplicações repetidas de capsaicina também dessensibilizam fibras da dor e impedem neuromoduladores como substância P, VIP e somatostatina de serem liberados pelos terminais nervosos periféricos e centrais. Por consequência, a capsaicina é usada no tratamento clínico como um agente analgésico e anti-inflamatório. Em geral, ela é aplicada de forma tópica em preparações como cremes (0,075%) para aliviar a dor associada a artrite, neuralgia pós-herpética, mastectomia e neuralgia do trigêmeo. Assim, esse notável

irritante químico não apenas dá prazer gustatório em grande escala, como também é útil para combater a dor.

Referências

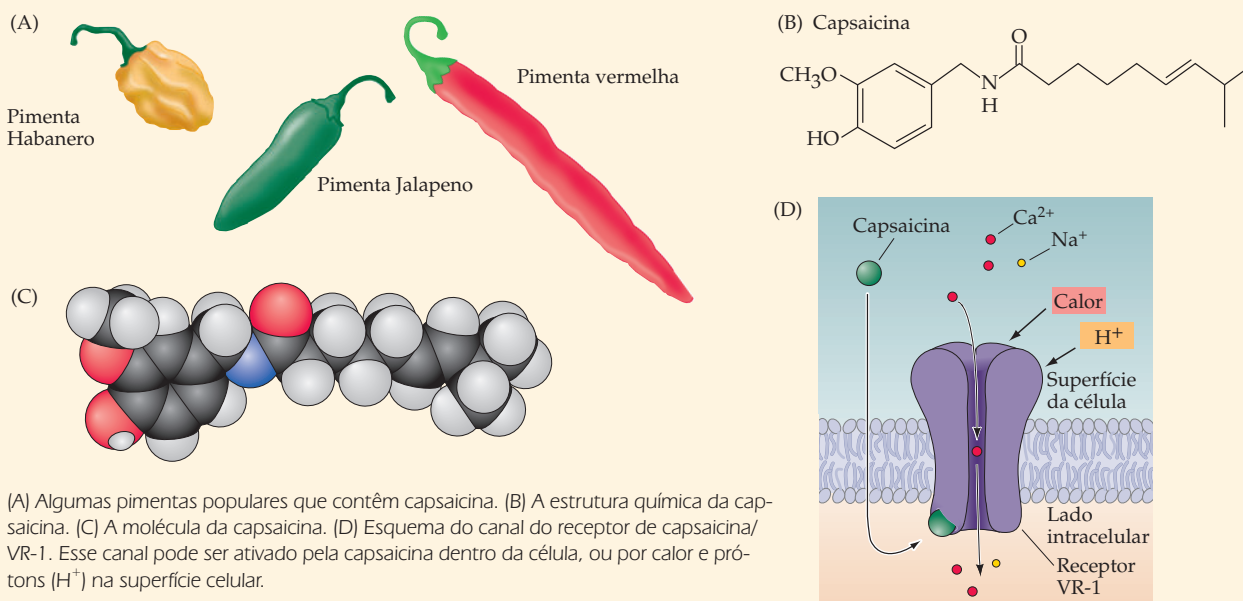
CATERINA, M. J., M. A. SCHUMACHER, M. TOMINAGA, T. A. ROSEN, J. D. LEVINE and D. JULIUS (1997) The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816-824.

CATERINA, M. J. and 8 others (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288: 306-313.

SZALLASI A. and P. M. BLUMBERG (1999) Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharm. Reviews* 51: 159-212.

TOMINAGA M. and 8 others (1998) The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21: 531-543.

ZYGMUNT P. M. and 7 others (1999) Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 400: 452-457.



os axônios centrais de células nervosas nociceptivas entram na medula espinhal através de raízes dorsais (Figura 10.3A). Quando esses axônios que se projetam de forma centralizada chegam ao corno dorsal da medula espinhal, eles ramificam-se em colaterais ascendentes e descendentes, formando o **tracto dorsolateral de Lissauer** (assim denominado por ter sido descrito pela primeira vez por esse neurologista alemão, no final do século XIX). Axônios do tracto de Lissauer em geral

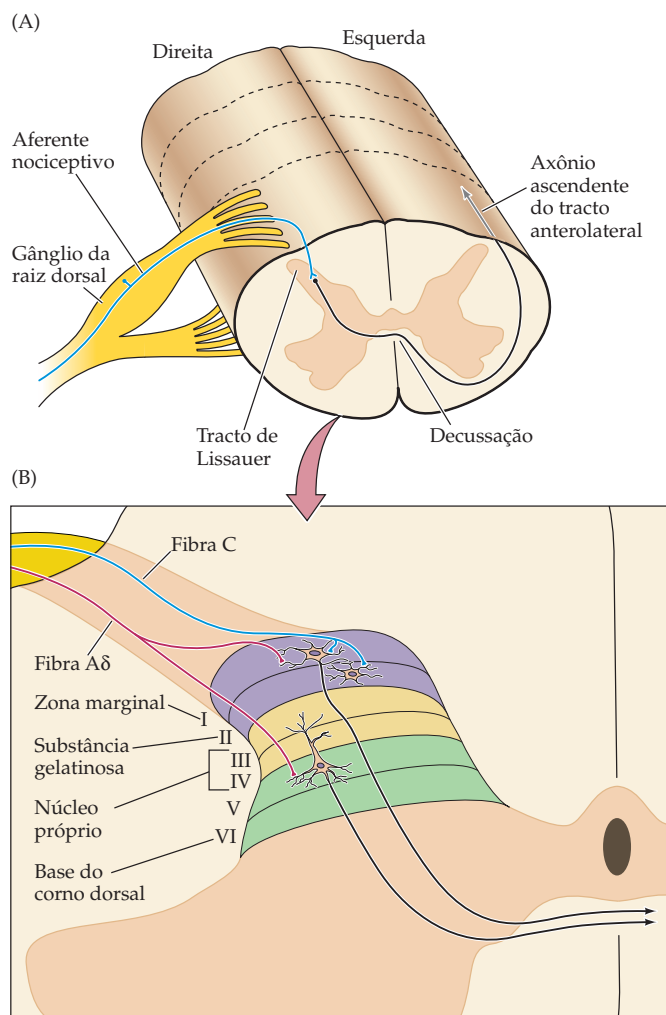


Figura 10.3 O sistema anterolateral. (A) Aferentes primários dos gânglios das raízes dorsais enviam seus axônios pelas raízes dorsais, terminando no corno dorsal da medula espinhal. Os aferentes se ramificam e cursam por vários segmentos para cima e para baixo na coluna espinhal pelo tracto de Lissauer, dando origem às ramificações colaterais que terminam no corno dorsal. Neurônios de segunda ordem no corno dorsal enviam seus axônios (em preto) cruzando a linha média e ascendendo aos níveis superiores na coluna anterolateral da medula espinhal. (B) Fibras C aferentes terminam nas lâminas de Rexed 1 e 2 do corno dorsal, enquanto fibras A δ terminam nas lâminas 1 e 5. Os axônios dos neurônios de segunda ordem nas lâminas 1 e 5 cruzam a linha média e ascendem aos centros superiores.

ascendem ou descem por um ou dois segmentos espinhais antes de penetrarem na substância cinzenta do corno dorsal. Uma vez dentro do corno dorsal, os axônios emitem ramos que fazem contatos com neurônios de segunda ordem localizados nas lâminas de Rexed 1 e 5. (Essas lâminas consistem em divisões descritivas da substância cinzenta espinhal em corte transversal, outra vez denominadas porque o neuroanatomista foi o primeiro a descrevê-las, em detalhes, na década de 1950; veja o Apêndice.)

Os axônios desses neurônios de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal cruzam a linha média e ascendem ao tronco encefálico e ao tálamo no quadrante anterolateral (também denominado ventrolateral) da metade contralateral da medula espinhal (Figura 10.3B). Por essa razão, a via neural que retransmite informação de dor e temperatura aos centros superiores é comumente referida como o **sistema anterolateral**, para distingui-la do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial, que transmite informação mecanossensorial (veja Capítulo 9).

Os locais em que axônios conduzindo informação para esses dois sistemas cruzam a linha média são bem diferentes, e essa diferença fornece um sinal relevante sob o aspecto clínico que é útil para definir o sítio de uma lesão de medula espinhal. Axônios dos neurônios de primeira ordem do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial entram na medula espinhal, curvam-se e ascendem pelas colunas dorsais ipsilaterais até a medula, onde fazem sinapse com neurônios dos núcleos da coluna dorsal (Figura 10.4A). Os axônios dos neurônios dos núcleos da

QUADRO 10B Dor referida

Surpreendentemente, há poucos, ou nenhum neurônio no corno dorsal da medula espinhal especializado apenas na transmissão da dor visceral. É claro que reconhecemos essa dor, mas ela é transmitida, de modo centralizado, pelos neurônios do corno dorsal que também estão envolvidos com a dor cutânea. Como resultado desse arranjo econômico, um distúrbio em um órgão interno algumas vezes é percebido como dor cutânea. Um paciente pode, portanto, apresentar-se ao médico com a queixa de dor em um local distinto de sua real origem, um fenômeno capaz de gerar confusão,

denominado dor referida. O exemplo clínico mais comum é a dor anginosa (dor originária do músculo cardíaco que não está sendo perfundido com sangue de modo adequado), referida como se fosse na parede superior do tórax, com irradiação para o braço e para a mão esquerdos. Outros exemplos importantes são a dor na vesícula biliar, sentida na região escapular; a dor esofágica, na parede torácica; a dor ureteral (p. ex., na passagem de um cálculo renal), na parede abdominal inferior; dor vesical, no períneo, e a dor no apêndice inflamado, em torno

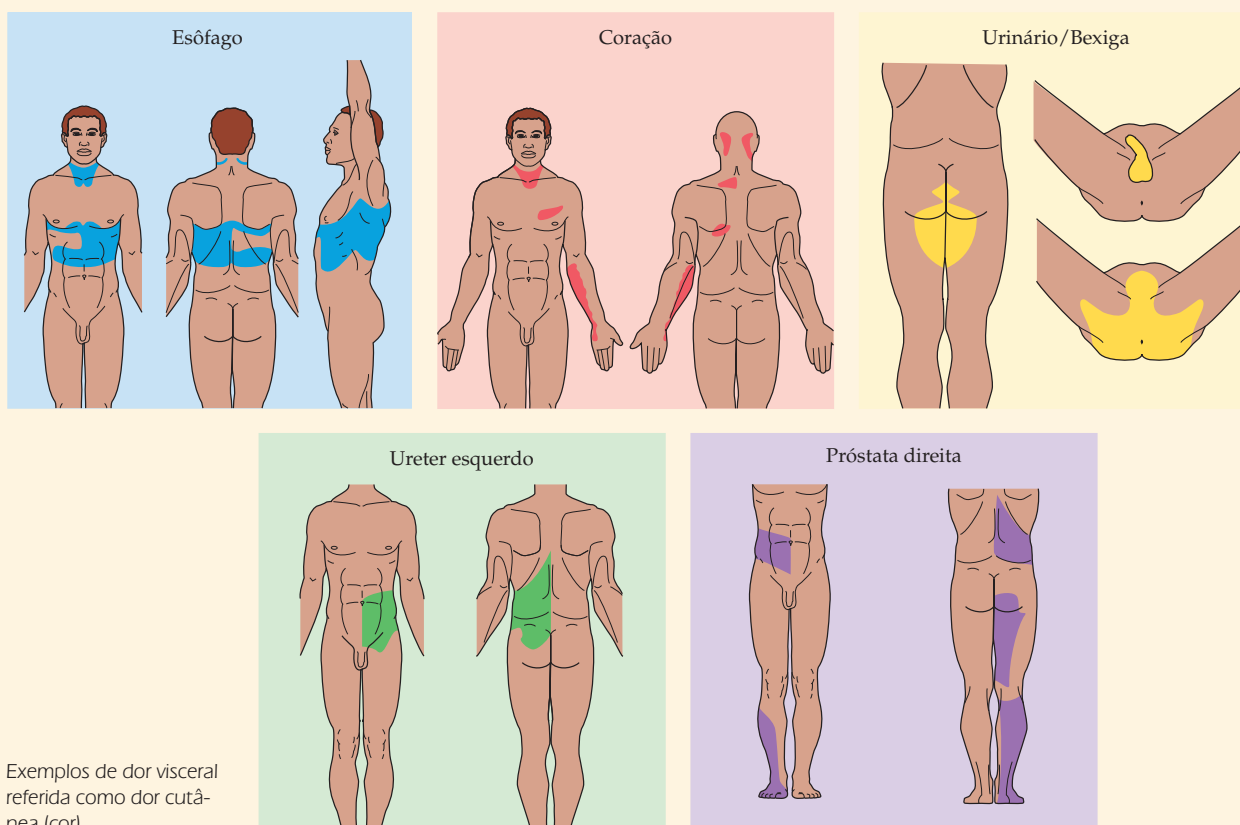
do umbigo. Entender a dor referida pode levar a um diagnóstico adequado, que, de outra forma, poderia ser incorreto.

Referências

CAPPS, J. A. and G. H. COLEMAN (1932) *An experimental and clinical study of pain in the pleura, pericardium, and peritoneum*. New York: Macmillan.

HEAD, H. (1893) On disturbances of sensation with special reference to the pain of visceral disease. *Brain* 16: 1-32.

KELLGREW, J. H. (1939-1942) On the distribution of pain arising from deep somatic structures with charts of segmental pain areas. *Clin. Sci.* 4: 35-46.



Exemplos de dor visceral referida como dor cutânea (cor).

coluna dorsal então cruzam a linha média e ascendem ao tálamo contralateral. Por outro lado, o ponto de cruzamento para a informação transmitida pelo sistema anterolateral localiza-se dentro da coluna espinhal. Neurônios de primeira ordem que contribuem para o sistema anterolateral terminam no corno dorsal, e neurônios de segunda ordem do corno dorsal enviam seus axônios através da linha média e ascendem no lado contralateral da medula espinhal (na coluna anterolateral) para seus alvos no tálamo e no tronco encefálico.

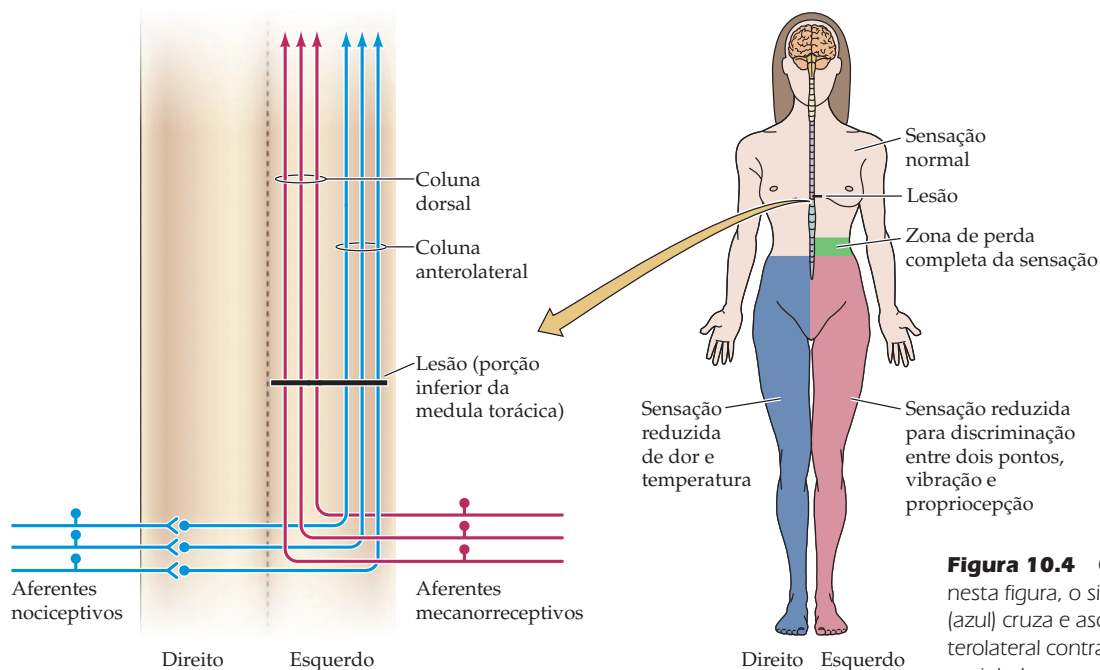


Figura 10.4 Como esquematizado nesta figura, o sistema anterolateral (azul) cruza e ascende na coluna anterolateral contralateral da medula espinhal, enquanto o sistema da coluna dorsal-lemnisco medial (magenta) ascende na coluna dorsal ipsilateral. Uma lesão restrita à metade esquerda da medula espinhal resulta em perda sensorial dissociada e déficits mecanossensoriais na metade esquerda do corpo, com déficits na percepção de dor e de temperatura experimentados à direita.

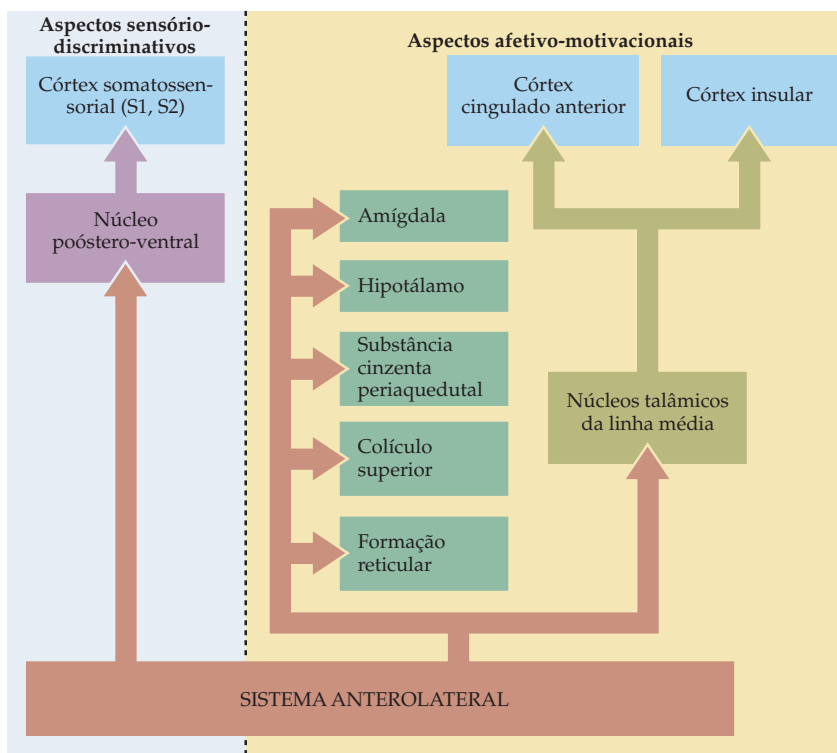
Em virtude dessa diferença anatômica no sítio de decussação, uma lesão de medula espinhal unilateral resulta em sintomas de coluna dorsal (perda de tato, pressão, vibração e propriocepção) no lado do corpo *ipsilateral* à lesão, e sintomas anterolaterais (déficits de dor e temperatura) no lado *contralateral* do corpo (Figura 10.4B). Como os déficits são devidos à interrupção de fibras ascendendo dos níveis inferiores da medula, eles geralmente incluem todas as regiões do corpo (nos lados ipsilateral e contralateral) que são inervadas por segmentos espinhais que se situam abaixo do nível de lesão. Esse padrão de **perda sensorial dissociada** (dor e temperatura contralaterais, e tato e pressão ipsilaterais) é uma característica de lesões de medula espinhal e, junto a sinais locais dermatomais (veja Quadro 9A), pode ser usado para definir o nível de lesão.

Vias paralelas da dor

Fibras de segunda ordem do sistema anterolateral projetam-se para diversas estruturas diferentes no tronco encefálico e prosencéfalo, tornando evidente que a dor é processada por uma rede diversa e ampla de neurônios. Embora o pleno significado desse complexo-padrão de conexões permaneça obscuro, esses destinos centrais parecem mediar diferentes aspectos da resposta sensorial e comportamental a um estímulo doloroso.

Um componente desse sistema medeia os aspectos **discriminativos sensoriais** da dor: a localização, a intensidade e a qualidade do estímulo nocivo. Pensa-se que esses aspectos da dor dependam de informação que é retransmitida do núcleo ventral posterior lateral (VPL) a neurônios dos córtices somatossensoriais primário e secundário (Figuras 10.5 e 10.6A). (A via para retransmissão de informação da face ao núcleo ventral posterior medial, ou VPM, será analisada na próxima seção.) Apesar de axônios do sistema anterolateral se sobreporem aos do sistema da coluna dorsal nos núcleos ventrais posteriores, esses axônios contatam diferentes classes de neurônios de retransmissão, de modo que a informação permaneça segregada até o nível dos circuitos corticais. Coerente com a mediação de aspectos discriminativos da dor, registros eletrofisiológicos de neurônios nociceptivos em S1 mostram que esses neurônios têm campos receptivos localizados e pequenos – propriedades condizentes com as medidas comportamentais de localização da dor.

Figura 10.5 O sistema anterolateral supre informação para diferentes partes do tronco encefálico e do prosencéfalo que contribuem para os diferentes aspectos da experiência da dor: aqueles responsáveis pela discriminação sensorial da dor e aqueles responsáveis pelas respostas afetivas e motivacionais à dor. Veja texto para detalhes.



Outras partes do sistema transmitem informação sobre os aspectos **afetivo-motivacionais** da dor – o desprazer, o medo e a ansiedade e a ativação neurovegetativa que acompanha a exposição a um estímulo nocivo (a reação clássica de “luta-ou-fuga”; veja Capítulo 21). Os alvos dessas projeções incluem várias subdivisões da formação reticular, as camadas profundas do colículo superior, a substância cinzenta central, o hipotálamo e a amígdala. Além disso, um grupo distinto de núcleos talâmicos que se encontra em posição medial ao núcleo posterior ventral, que, nesse caso, agrupamos como os núcleos talâmicos da linha média (veja Figura 10.5), possivelmente desempenha um papel importante na transmissão de sinais nociceptivos para o córtex cingulado anterior e para a ínsula (a região do córtex que se encontra na parede medial da fissura lateral).

A noção de que os aspectos sensoriais-discriminativos e afetivo-motivacionais da dor são mediados por diferentes regiões encefálicas é sustentada por evidências de estudos de imageamento funcional em humanos. A apresentação de um estímulo doloroso resulta na ativação tanto do córtex somatossensorial primário quanto do córtex cingulado anterior; entretanto, por meio de sugestão hipnótica, para aumentar ou diminuir, de forma seletiva, o dissabor do estímulo doloroso, tem sido possível separar a resposta neural a mudanças na intensidade de um estímulo doloroso de respostas a mudanças no seu grau de desprazer. Mudanças na intensidade são acompanhadas de mudanças na atividade de neurônios no córtex somatossensorial, com poucas mudanças na atividade no córtex cingulado; por outro lado, mudanças no desagrado se devem em grande grau a mudanças na atividade de neurônios do córtex cingulado.

A partir disso, torna-se evidente que a experiência plena da dor envolve a atividade cooperativa de uma extensa rede de regiões encefálicas, cujas propriedades apenas começam a ser compreendidas (Quadro 10C). A representação cortical da dor é o aspecto menos bem documentado das vias centrais da nociceção, e mais estudos serão necessários para elucidar a contribuição das regiões localizadas fora das áreas somatossensoriais do lobo parietal. Entretanto, o fato de ablações de regiões adequadas do córtex parietal nem sempre

QUADRO 10C A via da coluna dorsal para a dor visceral

Os Capítulos 9 e 10 apresentaram um arcabouço para analisar as vias neurais centrais que transmitem sinais mecanossensoriais inócuos e sinais dolorosos de origem cutânea e somática profunda. Considerando apenas os sinais originários do corpo abaixo da cabeça, a informação discriminativa mecanossensorial e proprioceptiva viaja ao tálamo posterior-ventral através do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial (veja Figura 9.6A), enquanto a informação nociceptiva viaja para os mesmos (e outros) retransmissores talâmicos pelos sistemas anterolaterais (veja Figura 10.3A). Como, porém, entram no sistema nervoso central os sinais dolorosos que se originam dos órgãos viscerais da pele, abdome e tórax e, por fim, tornam-se conscientes?

A resposta é através de um componente da via da coluna dorsal-lemnisco medial recentemente descoberto que transmite nocicepção visceral. Embora o Capítulo 21 apresente mais informações acerca dos sistemas que recebem e processam informação sensorial visceral, nesse ponto vale a pena considerarmos esse componente das vias da dor e como essa via em particular começou a ter impacto na medicina clínica.

Aferentes viscerais primários da pele e das vísceras abdominais entram na medula espinhal e fazem sinapse com neurônios de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal lombossacral. Como discutido no Quadro 10A e no Capítulo 21, alguns desses neurônios de segunda ordem são células que dão origem aos sistemas anterolaterais e contribuem para os padrões de dor referida. Entretanto, outros neurônios – talvez mais aqueles que dão origem aos sinais nociceptivos – fazem sinapse com neurônios da região intermediária da substância cinzenta da medula espinhal, próximo ao canal central. Esses neurônios, por sua vez, enviam seus axônios, não através da substância branca anterolateral da medula espinhal (como seria esperado para uma via dolorosa), mas através das colunas

dorsais em uma posição bem próxima à linha média (veja Figura A). De modo similar, neurônios de segunda ordem na medula espinhal torácica que transmitem sinais nociceptivos das vísceras torácicas enviam seus axônios rostralmente através das colunas dorsais ao longo do septo intermédio dorsal, próximo à divisão dos fascículos grácil e cuneiforme. Esses axônios de segunda ordem fazem então sinapse nos núcleos da coluna dorsal da porção caudal do bulbo, onde neurônios dão origem às fibras arqueadas que formam o lemnisco medial contralateral e, por fim, fazem sinapse em neurônios de projeção talamocorticais no tálamo posterior-ventral.

Essa projeção sensorial visceral da coluna dorsal parece ser a principal via pela qual sensações dolorosas oriundas das vísceras são detectadas e discriminadas. Várias observações sustentam essa conclusão: (1) neurônios no núcleo ventral posterior lateral, no núcleo grácil e próximos ao canal central da medula espinhal respondem, todos, a estímulos viscerais nocivos; (2) respostas dos neurônios no núcleo ventral posterior lateral e no núcleo grácil a essa estimulação são muito reduzidas por lesões espinhais das colunas dorsais (Figura B), mas não por lesões da substância branca anterolateral, e (3) infusão de drogas que bloqueiam a transmissão sináptica nociceptiva na região da substância cinzenta intermediária da medula espinhal sacral bloqueia as respostas dos neurônios do núcleo grácil à estimulação visceral nociva, mas não à estimulação cutânea inócua.

A descoberta desse componente sensorial visceral no sistema da coluna dorsal-lemnisco medial ajudou a explicar por que a transecção cirúrgica dos axônios que correm na parte medial das colunas dorsais (um procedimento denominado *mielotomia da linha média*) gera alívio significativo da dor debilitante que pode surgir dos cânceres viscerais no abdome e na pele. Apesar de o desenvolvimento inicial desse procedimento cirúrgico anteceder a elucidação dessa via de

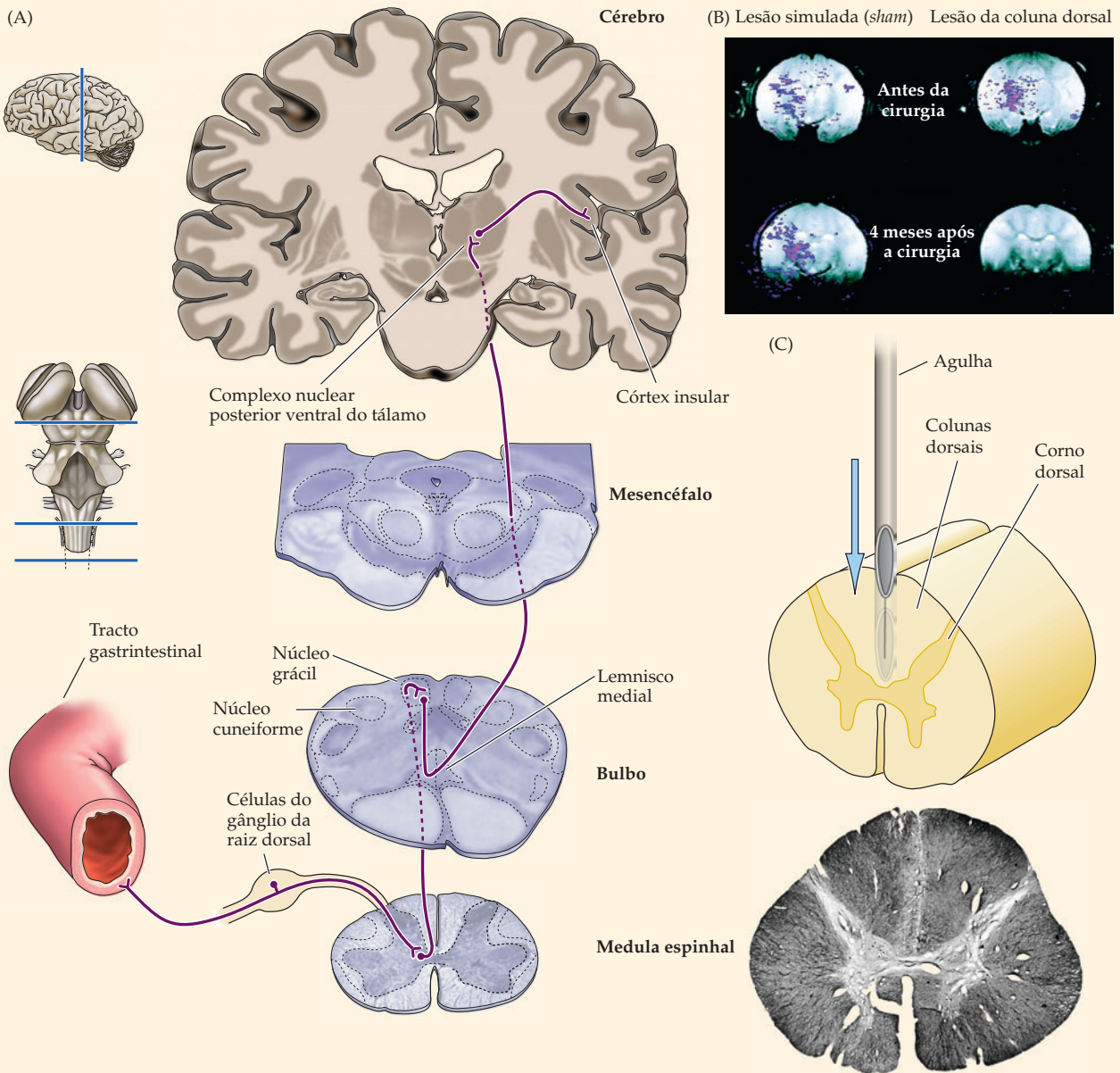
dor visceral, essas novas descobertas renovaram o interesse na mielotomia de linha média como intervenção neurocirúrgica paliativa para pacientes cuja dor é, de outra forma, intratável. De fato, o conhecimento preciso das vias sensoriais viscerais nas colunas dorsais levou a maiores refinamentos que permitem um procedimento cirúrgico minimamente invasivo (“pontual”) que visa interromper os axônios de segunda ordem dessa via, dentro de apenas um único segmento espinhal (em geral, no mediotorácico ou toracoinferior; Figura C). Dessa forma, esse procedimento oferece alguma esperança para pacientes que lutam para manter uma qualidade de vida razoável em circunstâncias muito difíceis.

Referências

- AL-CHAER, E. D., N. B. LAWAND, K. N. WESTLUND and W. D. WILLIS (1996) Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: a new function for the dorsal column pathway. *J. Neurophys.* 76: 2661-2674.
- AL-CHAER, E. D., N. B. LAWAND, K. N. WESTLUND and W. D. WILLIS (1996) Pelvic visceral input into the nucleus gracilis is largely mediated by the postsynaptic dorsal column pathway. *J. Neurophys.* 76: 2675-2690.
- BECKER, R., S. GATSCHER, U. SURE and H. BERTALANFFY (2001) The punctate midline myelotomy concept for visceral cancer pain control – case report and review of the literature. *Acta Neurochir.* [Suppl.] 79: 77-78.
- HITCHCOCK, E. R. (1970) Stereotactic cervical myelotomy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 33: 224-230.
- KIM, Y. S. and S. J. KWON (2000) High thoracic midline dorsal column myelotomy for severe visceral pain due to advanced stomach cancer. *Neurosurgery* 46: 85-90.
- NAUTA, H. and 8 others (2000) Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. *J. Neurosurg. (Spine 2)* 92: 125-130.
- WILLIS W. D., E. D. AL-CHAER, M. J. QUAIST and K. N. WESTLUND (1999) A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 7675-7679.

(Continua)

QUADRO 10C (Continuação)



(A) Uma via de dor visceral no sistema da coluna dorsal-lemnisco medial. Para simplificar, estão ilustradas apenas as vias que medeiam a dor visceral da pele e do abdome inferior. O componente mecanossensorial desse sistema para discriminação de estímulos táteis e o sistema anterolateral para detecção de estímulos cutâneos dolorosos e térmicos são também mostrados, para comparação (veja também Figuras 8.6A e 10.3A). (B) Evidência empírica apoiando a existência da via de dor

visceral mostrada em (A). Atividade neural aumentada foi observada com técnicas de IRM funcional no tálamo de macacos submetidos à distensão com dano do cólon e do reto, indicando o processamento de dor visceral. Essa atividade foi suprimida pela lesão das colunas dorsais em T10, mas não por uma cirurgia simulada. (C) Parte superior: um método de mielotomia pontual na linha média para alívio de dor visceral grave. Parte inferior: secção de medula espinhal torácica (T10)

corada para mielina de um paciente que se submeteu à mielotomia de linha média para tratamento de dor de câncer de cólon incontrolável por analgésicos. Após a cirurgia, o paciente experimentou alívio da dor durante os últimos três meses de sua vida. (B, segundo Willis *et al.*, 1999; C, segundo Hirshberg *et al.*, 1996; desenho segundo Nauta *et al.*, 1997.)

aliviarem dores crônicas (apesar de diminuírem a percepção mecanossensorial contralateral, de acordo com o esperado) indica que essas áreas têm um papel importante na percepção da dor.

Vias de dor e de temperatura para a face

Informações acerca de estimulação térmica ou nociva da face originam-se de neurônios de primeira ordem localizados no gânglio trigeminal e de gânglios associados aos nervos cranianos VII, IX e X (Figura 10.6B). Após entrarem na ponte, essas pequenas fibras trigeminais mielinizadas e não mielinizadas descem para o bulbo, formando o tracto espinotrigeminal (ou tracto espinhal do nervo craniano V), e terminam em duas subdivisões do complexo espinotrigeminal: a *pars interpolaris* e a *pars caudalis*. Axônios de neurônios de segunda ordem nesses núcleos cruzam a linha média e terminam em diversos alvos no tronco encefálico e no tálamo. Como seus pares no corno dorsal da coluna espinhal, esses alvos podem ser agrupados naqueles que medeiam aspectos discriminativos da dor e nos que medeiam aspectos afetivos/motivacionais. Pensa-se que os aspectos discriminativos da dor facial são mediados por projeções ao núcleo ventral posterior medial contralateral (pelo tracto trigeminotalâmico) e por projeções do VPM para os córtices somatossensoriais primário e secundário. Os aspectos afetivos/motivacionais são mediados por conexões para vários alvos na formação reticular e para o mesencéfalo, bem como para núcleos talâmicos da linha média, que suprem as regiões do cíngulo e insular do córtex.

Outras modalidades mediadas pelo sistema anterolateral

O sistema anterolateral desempenha um papel fundamental na mediação da nocicepção. Contudo, ele também é responsável por transmitir uma variedade de informações inócuas aos centros superiores. Por exemplo, na ausência do sistema da coluna dorsal, o sistema anterolateral parece capaz de mediar o que é comumente chamado de “tato não discriminativo”, uma forma de sensibilidade tátil que carece da resolução espacial fina, que pode ser suprida apenas pelo sistema da coluna dorsal. Assim, após uma lesão do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial, uma forma grosseira de sensação tátil permanece, na qual os limiares de discriminação de dois pontos são aumentados e a capacidade de identificar objetos apenas pelo tato (estereognosia) fica muito prejudicada.

Como já foi referido, o sistema anterolateral é responsável por mediar a sensação térmica inócua. Acredita-se que sensações de calor e de frio são transmitidas por dois grupos separados de aferentes primários: fibras de calor, que respondem com aumentos nas taxas de descarga de potenciais a aumentos de temperatura, e fibras de frio, que respondem com aumento nas descargas de potenciais a diminuições de temperatura. Nenhum desses aferentes responde à estimulação mecânica, e eles são distintos de outros aferentes que respondem a temperaturas consideradas dolorosas (calor nocivo, acima de 42 °C; ou frio nocivo, abaixo de 17 °C). A identificação recente de canais TRP com sensibilidade a temperaturas na faixa inócua – TRPV3 e TRPV4, que respondem a temperaturas mais elevadas, e TRPM8, que responde a temperaturas mais baixas – suscita a possibilidade de vias determinadas para a transmissão de calor e de frio, começando no nível de transdução e continuando nas vias centrais. De acordo com essa ideia, a informação transmitida por aferentes de calor e de frio inócuos é retransmitida aos centros superiores por classes distintas de neurônios secundários que residem na lâmina 1 da medula espinhal.

De fato, a visão atual da lâmina 1 é de que ela consiste em um número de distintas classes de neurônios com modalidades seletivas que transmitem informações sensoriais nocivas ou inócuas para o sistema anterolateral. Esses incluem classes individuais de neurônios que são sensíveis à dor aguda (primeira dor), dor em queimação (segunda dor), calor inócua, frio inócua, his-

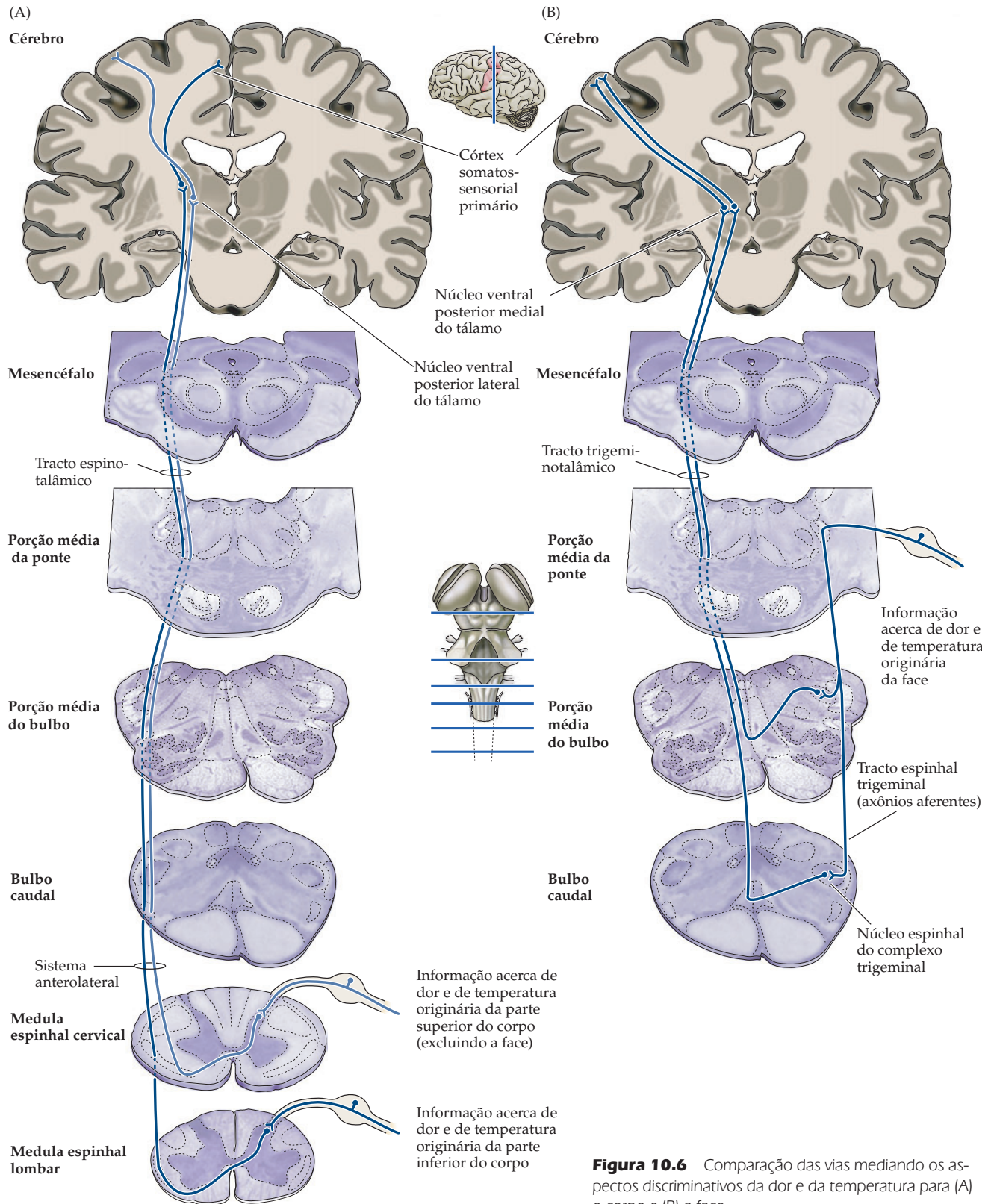


Figura 10.6 Comparação das vias mediando os aspectos discriminativos da dor e da temperatura para (A) o corpo e (B) a face.

tamina (mediando a sensação de prurido), estimulação mecânica lenta (“tato sensual”) e uma classe de entradas que inervam músculos e percebe o ácido lático e outros metabólitos que são liberados durante a contração muscular. Essa última classe poderia contribuir para a “queimação” ou dor que acompanha o exercício extenuante.

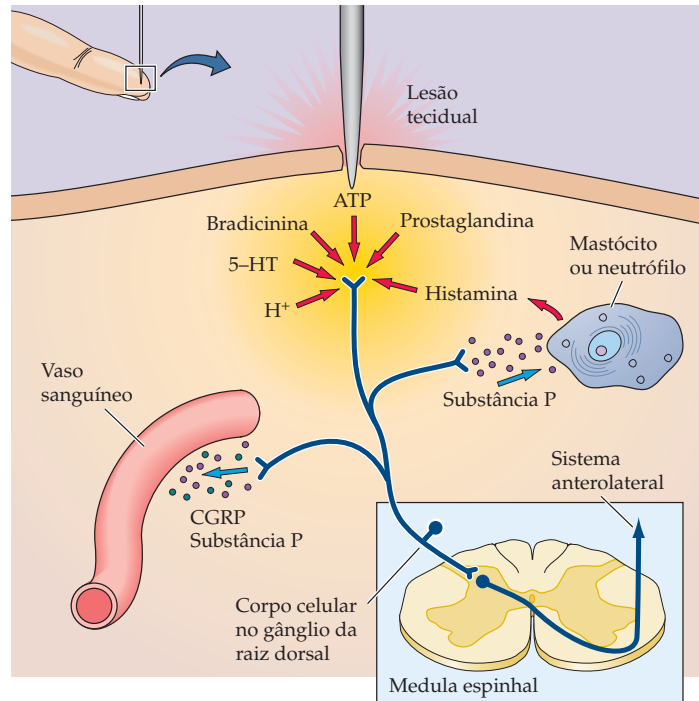
Será a lâmina 1 apenas uma mistura eclética de células com diferentes propriedades, ou há um tema unificador que possa responder por tal diversidade? Tem sido proposto que o sistema da lâmina 1 funciona como a entrada sensorial para uma rede responsável por representar a condição fisiológica do corpo – uma modalidade que tem sido chamada de **interocepção**, para distingui-la da **exterocepção** (tato e pressão) e da propriocepção. Essas entradas conduzem os mecanismos homeostáticos que mantêm um estado interno ótimo. Alguns desses mecanismos são automáticos, e as mudanças necessárias para manter a homeostase podem ser mediadas pelo ajuste reflexo do sistema neurovegetativo (veja Capítulo 21). Por exemplo, mudanças na temperatura evocam reflexos neurovegetativos (sudorese ou calafrios) que compensam uma perturbação na temperatura ótima do corpo. Outros não podem ser mediados apenas por reflexos neurovegetativos e requerem ajustes comportamentais (colocar ou tirar um casaco) para restabelecer o equilíbrio. Por essa concepção, as sensações associadas à ativação do sistema da lâmina 1 – sejam prazerosas, sejam nocivas – motivam os comportamentos apropriados para manter-se a homeostase fisiológica do corpo.

Sensibilização

Depois de um estímulo doloroso associado a lesão tecidual (p. ex., cortes, escoriações e contusões), estímulos na área de lesão e na região adjacente que seriam normalmente percebidos como levemente dolorosos são agora muito mais dolorosos, um fenômeno denominado **hiperalgesia**. Um bom exemplo de hiperalgesia é a sensibilidade aumentada à temperatura que ocorre após uma queimadura solar. Esse efeito se deve a mudanças na sensibilidade neuronal que ocorrem no nível dos receptores periféricos, bem como nos seus alvos centrais.

A **sensibilização periférica** resulta da interação de nociceptores com a “sopa inflamatória” de substâncias liberadas quando o tecido é lesado. Esses produtos de lesão tecidual incluem prótons extracelulares, ácido araquidônico e outros metabólitos de lipídeos, bradicinina, histamina, serotonina, prostaglandinas, nucleotídeos e o fator de crescimento neural (NGF, de *nerve growth factor*), todos podendo interagir com receptores ou canais iônicos em fibras nociceptivas, aumentando suas respostas (Figura 10.7). Por exemplo, as respostas do receptor TRPV1 ao calor podem ser potencializadas pela interação direta do canal com prótons extracelulares e metabólitos de lipídeos. O NGF e a bradicinina também potencializam a atividade de receptores TRPV1, mas o fazem de forma indireta por meio de ações sobre receptores de superfície distintos (TrkA e receptores da bradicinina, respectivamente) e suas vias de sinalização intracelulares. Pensa-se que as prostaglandinas contribuam para a sensibilização periférica ligando-se a receptores acoplados à proteína G, que aumentam os níveis de AMP cíclico dentro dos nociceptores. Prostaglandinas também reduzem o limiar de despolarização necessário para gerar potenciais de ação pela fosforilação de uma classe específica de canais de sódio resistentes a TTX, que são expressos em nociceptores. Além disso, a atividade elétrica nos nociceptores os faz liberar peptídeos e neurotransmissores como a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, de *calcitonina gene-related peptide*) e ATP, todos contribuindo ainda mais para a resposta inflamatória (vasodilatação, edema e liberação de histamina por mastócitos). Pensa-se que o propósito da complexa cascata química

Figura 10.7 Resposta inflamatória ao dano tecidual. Substâncias liberadas por tecidos lesados aumentam a resposta das fibras nociceptivas. Além disso, a ativação elétrica dos nociceptores causa a liberação de peptídeos e neurotransmissores que contribuem para a resposta inflamatória.



que surge no local de lesão não seja apenas proteger a área lesada (como resultado das percepções dolorosas produzidas por estímulos comuns próximos ao local da lesão), mas também promover a cicatrização e proteger contra infecções por meio de efeitos locais, como o aumento do fluxo sanguíneo e a migração de leucócitos para o local. A identificação dos componentes da sopa inflamatória e de seus mecanismos de ação é uma área fértil a se investigar na busca de analgésicos potentes (compostos que reduzem a intensidade da dor). Por exemplo, drogas denominadas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs), que incluem a aspirina e o ibuprofeno, agem inibindo a ciclo-oxigenase (COX), uma enzima importante na biossíntese de prostaglandinas.

A **sensibilização central** refere-se a um aumento da excitabilidade de neurônios no corno dorsal da medula espinhal, de surgimento imediato e dependente de atividade, que ocorre após altos níveis de atividade dos aferentes nociceptivos. Como resultado, níveis de atividade dos aferentes nociceptivos que eram subliminares antes do evento sensibilizante tornam-se suficientes para gerar potenciais de ação nos neurônios do corno dorsal, contribuindo para um aumento da sensibilidade à dor. Apesar de a sensibilização central ser iniciada nos neurônios do corno dorsal pela atividade dos nociceptores, os efeitos se generalizam para outras entradas que provêm de mecanorreceptores de baixo limiar. Assim, estímulos que, sob condições normais, seriam inócuos (como passar um pincel na superfície da pele) passam a ativar neurônios de segunda ordem no corno dorsal que recebem entradas nociceptivas, dando origem à sensação de dor. A indução da dor por estímulos normalmente inócuos é chamada de **alodinia**. Esse fenômeno, em geral, ocorre logo após o evento doloroso e pode transcender o estímulo doloroso em várias horas.

Como no caso da sensibilização periférica, diversos mecanismos diferentes contribuem para a sensibilização central. Eles podem ser divididos, de forma mais ampla, em processos dependentes ou independentes de transcrição. Uma forma de sensibilização central independente de transcrição é chamada de *wind-up* ("dar corda") e envolve um progressivo aumento da taxa de disparos nos

neurônios do corno dorsal em resposta à ativação repetida de baixa frequência dos aferentes nociceptivos. Um correlato comportamental do fenômeno do *windup* tem sido estudado examinando-se a percepção da intensidade da dor em resposta a múltiplas apresentações de um estímulo nocivo. Apesar de a intensidade de estimulação ser constante, a intensidade percebida do estímulo aumenta a cada apresentação do estímulo. O *windup* dura apenas pelo período de estimulação e surge pela somação de potenciais sinápticos lentos evocados nos neurônios do corno dorsal por entradas nociceptivas. A despolarização sustentada dos neurônios do corno dorsal resulta, em parte, da ativação de canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L e da remoção do bloqueio de magnésio de receptores NMDA. Remover o bloqueio de magnésio aumenta a sensibilidade dos neurônios do corno dorsal ao glutamato, o transmissor nos aferentes nociceptivos.

Acredita-se que outras formas de sensibilização central que duram mais do que o período de estimulação sensorial (como a alodinia) envolvam um aumento de potenciais pós-sinápticos do tipo LTP (veja Capítulo 8). As formas mais duradouras, resultantes de processos dependentes de transcrição, podem ser causadas por mudanças na atividade neuronal ou por sinais humorais. Aquelas causadas pela atividade neuronal são localizadas no sítio de lesão, enquanto a ativação humoral pode levar a mudanças mais generalizadas. Por exemplo, citocinas liberadas por células microgliais ou de outras fontes promovem a transcrição generalizada de COX-2 e a produção de prostaglandinas pelos neurônios do corno dorsal. Como descrito para os aferentes nociceptivos, níveis aumentados de prostaglandinas nos neurônios do SNC aumentam a excitabilidade neuronal. Assim, os efeitos analgésicos de drogas que inibem a COX são devidos a ações tanto na periferia quanto dentro do corno dorsal.

À medida que o tecido lesado se recupera, a sensibilização induzida por mecanismos periféricos e centrais normalmente declina, e o limiar doloroso retorna aos níveis anteriores à lesão. Entretanto, quando as fibras aferentes ou as vias centrais são elas próprias lesionadas – uma complicação frequente em condições patológicas que incluem diabetes, herpes-zóster, AIDS, esclerose múltipla e acidentes vasculares cerebrais –, esses processos podem persistir. A condição resultante é referida como **dor neuropática**: experiência crônica muitíssimo dolorosa que é difícil de tratar com medicações analgésicas convencionais. (Veja Quadro 10D para uma descrição da dor neuropática associada à amputação de uma extremidade.) A dor neuropática pode surgir de forma espontânea (i. e., sem qualquer estímulo) ou pode ser produzida por estímulos leves que são comuns na experiência cotidiana, como o toque leve ou a pressão da roupa, ou temperaturas quentes ou frias. Em geral, os pacientes descrevem sua experiência como uma sensação constante de queimação, interrompida por episódios súbitos de sensações semelhantes a tiros, punhaladas ou choques. Como a incapacidade e o estresse psicológico associados à dor neuropática crônica podem ser graves, muitas pesquisas atuais estão voltadas para uma melhor compreensão dos mecanismos de sensibilização periférica e central na esperança de desenvolver terapias mais efetivas para essa síndrome debilitante.

Controle descendente da percepção da dor

No que se refere à *interpretação* da dor, os observadores têm há muito comentado acerca da diferença entre a realidade objetiva de um estímulo doloroso e a resposta a ele. Estudos modernos dessa discrepância têm propiciado compreensão considerável acerca de como as circunstâncias afetam a percepção da dor e, em última instância, acerca da anatomia e da farmacologia do sistema da dor.

Durante a II Guerra Mundial, Henry Beecher e seus colegas da Escola de Medicina de Harvard fizeram uma observação fundamental. No primeiro estudo sistemático desse tipo, eles observaram que soldados que sofriam graves fe-

QUADRO 10D Membros-fantasma e dor-fantasma

Após a amputação de uma extremidade, quase todos os pacientes experimentam a ilusão de que o membro perdido ainda está presente. Embora essa ilusão geralmente diminua com o tempo, ela persiste, em algum grau, ao longo de toda a vida do indivíduo amputado e pode, muitas vezes, ser reativada por lesões no coto ou por outras perturbações. Essas sensações-fantasma não se limitam a membros amputados; seios-fantasma após mastectomia, genitália-fantasma após castração e fantasmas da parte inferior inteira do corpo após transecção da medula espinhal têm sido relatados. Fantasmas são comuns também após a aplicação de bloqueio nervoso local para fins cirúrgicos. Durante a recuperação da anestesia do plexo braquial, por exemplo, não é raro que o paciente experimente a sensação de um braço-fantasma, percebido como inteiro e intacto, mas deslocado do braço real. Quando o braço real é visto, o fantasma parece saltar “para dentro” do braço, podendo emergir e reentrar de forma intermitente, enquanto a anestesia acaba. Esses fantasmas sensoriais demonstram que a maquinaria central para o processamento da informação somatossensorial não está inativa na ausência de estímulos periféricos. Parece que o aparato de processamento sensorial central continua a operar, de maneira independente da periferia, dando origem a essas sensações bizarras.

Membros-fantasma poderiam ser apenas uma curiosidade – ou um interessante indício sobre o processamento somatossensorial de ordem superior – não fosse o fato de que um número considerável de amputados também desenvolvem a dor-fantasma. Esse problema comum é, muitas vezes, descrito como uma sensação de formigamento ou queimação na parte

perdida. Algumas vezes, entretanto, a sensação torna-se uma dor mais séria, que incapacita de forma progressiva. A dor-fantasma é, de fato, uma das causas mais comuns de síndromes de dor crônica e é extraordinariamente difícil de ser tratada. Em virtude da natureza difusa do processamento central da dor, a ablação do tracto espinotalâmico, de porções do tálamo ou até mesmo do córtex sensorial primário, em geral, não alivia o desconforto experimentado por esses pacientes.

De fato, ocorre uma considerável reorganização funcional dos mapas somatotópicos no córtex somatossensorial primário de amputados. Essa reorganização inicia-se logo após a amputação e tende a se desenvolver ao longo dos anos. Um dos efeitos desse processo é que os neurônios que tiveram suas aferências originais perdidas (juntamente do membro removido) respondem à estimulação tátil de outras partes do corpo. Uma consequência surpreendente, por exemplo, é a estimulação da face ser experimentada como um toque no membro perdido.

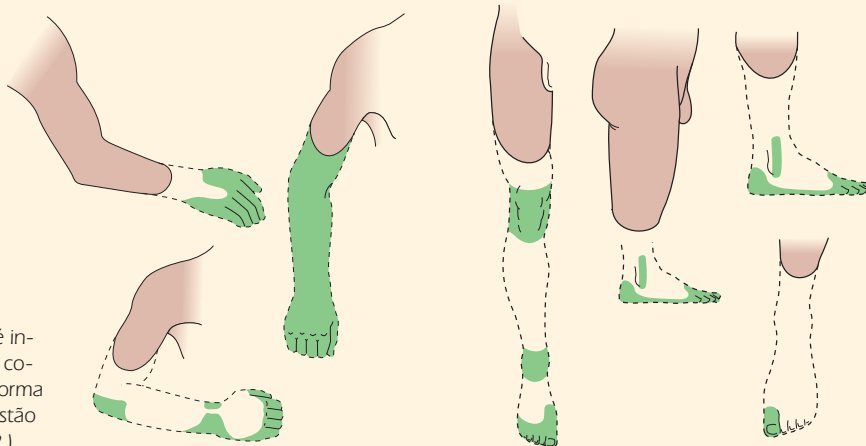
Outra evidência de que o fenômeno do membro-fantasma é resultado da representação central é a experiência de crianças nascidas sem membros. Esses indivíduos têm intensas sensações-fantasma, apesar do fato de membro algum jamais ter se desenvolvido. Essa observação sugere que uma representação completa do

corpo existe de forma independente dos elementos periféricos a serem mapeados. Com base nesses resultados, Ronald Melzack propôs que a perda de um membro gera uma contradição interna entre a representação encefálica do corpo e o padrão de entrada tátil periférica que atinge o neocórtex. A consequência seria uma sensação ilusória de que a parte do corpo perdida ainda está presente e funcional. Com o tempo, o encéfalo poderia adaptar-se a essa perda e alterar sua representação somática intrínseca de acordo com a nova configuração do corpo. Essa mudança poderia explicar por que a sensação-fantasma aparece quase imediatamente após a perda do membro, mas, em geral, diminui de intensidade com o tempo.

Referências

- MELZACK, R. (1989) Phantom limbs, the self, and the brain. The D.O. Hebb Memorial Lecture. *Canad. Psychol.* 30: 1-14.
- MELZACK, R. (1990) Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci.* 13: 88-92.
- NASHOLD, B. S. JR. (1991) Paraplegia and pain. In: *Deafferentation Pain Syndromes: Pathophysiology and Treatment*, BS Nashold, Jr. and J Ovelmen-Levitt (Eds.). New York: Raven Press, pp. 301-319.
- RAMACHANDRAN V. S. and S. BLAKE-SLEE (1998) *Phantoms in the Brain*. New York: William Morrow & Co.
- SOLONEN, K. A. (1962) The phantom phenomenon in amputated Finnish war veterans. *Acta. Orthop. Scand. Suppl.* 54: 1-37.

Esboços de braços e pernas-fantasma, com base em relatos de pacientes. O fantasma é indicado pela linha tracejada, com as regiões coloridas mostrando as partes percebidas de forma mais vívida. Observe que alguns fantasmas estão encaixados no coto. (Segundo Solonen, 1962.)



rimentos de combate comumente experimentavam pouca ou nenhuma dor^{*}. De fato, muitos dos feridos expressavam surpresa com essa dissociação. Beecher, um anesthesiologista, concluiu que a percepção da dor depende de seu contexto. Por exemplo, a dor de um soldado ferido no campo de batalha talvez fosse mitigada pelos benefícios presumidos de ser removido do perigo, enquanto um ferimento similar em um ambiente doméstico ocorreria em um conjunto bastante diferente de circunstâncias, o que poderia exacerbar a dor (perda de trabalho, responsabilidades financeiras, e assim por diante). Essas observações, juntamente ao chamado *efeito placebo* (discutido na próxima seção), tornaram claro que a percepção da dor é sujeita à modulação central; de fato, todas as sensações são sujeitas, pelo menos em certo grau, a esse tipo de modificação. Essa assertiva não deve ser entendida como uma vaga ideia sobre a importância de influências psicológicas, ou “de cima para baixo”, na experiência sensorial. Ao contrário, tem havido gradual constatação, entre neurocientistas e neurologistas, de que esses efeitos “psicológicos” são tão reais e importantes quanto qualquer outro fenômeno neural. Essa apreciação tem proporcionado uma visão muito mais racional dos problemas psicossomáticos em geral e da dor em particular.

O efeito placebo

A palavra *placebo* vem do latim e significa “eu agradarei”. O denominado efeito placebo tem uma longa história de uso (e abuso) na medicina: define-se como uma resposta fisiológica que se segue à administração de um “remédio” que, na verdade, é farmacologicamente inerte. É um fato incrível, porém inconteste. Em um estudo clássico, estudantes de medicina receberam duas pílulas diferentes, uma considerada sedativa e outra, estimulante. Na verdade, ambas as pílulas continham apenas ingredientes inertes. Dos estudantes que receberam o “sedativo”, mais de dois terços relataram sentir-se sonolentos, e os estudantes que tomaram duas pílulas sentiram-se mais sonolentos do que aqueles que tomaram apenas uma. Da mesma forma, grande parte dos estudantes que tomaram o “estimulante” relataram sentir-se menos cansados. Além disso, cerca de um terço de todo o grupo relatou efeitos adversos, desde dores de cabeça e tonturas até formigamentos nas extremidades e alteração da marcha! Apenas 3 dos 56 estudantes do estudo relataram ausência de qualquer efeito apreciável das pílulas.

Em outro estudo desse tipo, 75% dos pacientes que sofriam de dor cirúrgica pós-operatória relataram alívio satisfatório após uma injeção de salina estéril. Os pesquisadores que realizaram esse estudo notaram que aqueles responsivos não eram distinguíveis dos não responsivos, tanto na aparente gravidade da dor quanto no quadro psicológico. Mais interessante, esse efeito placebo nos pacientes pós-operatórios podia ser bloqueado com naloxone, um antagonista competitivo de receptores opioides, indicando uma substancial base farmacológica para o alívio da dor experimentado (veja a próxima seção).

Um equívoco comum com relação ao efeito placebo é a visão de que os pacientes que respondem a um agente sem ação terapêutica não estão sofrendo dor real, mas apenas “imaginando-a”; isso certamente não é o caso. Entre outras coisas, o efeito placebo talvez explique a eficácia da anestesia por acupuntura e da analgesia que pode, às vezes, ser obtida por hipnose. Na China, cirurgias têm sido frequentemente realizadas sob o efeito de uma agulha (frequentemente transmitindo uma pequena corrente elétrica) inserida em locais designados por antigos gráficos de acupuntura. Antes do advento das técnicas modernas de anestesia, operações como tireoidectomias para bócio eram, em geral, feitas sem grande desconforto, particularmente entre populações onde o estoicismo era a norma cultural.

* N. de T. Esse fenômeno também é conhecido como analgesia induzida pelo estresse. Exposição a situações com alto grau de estresse causam analgesia, a qual é mediada, pelo menos em parte, pela ativação do sistema opioide.

Os mecanismos de mitigação da dor no campo de batalha, da anestesia induzida pela acupuntura e pela hipnose talvez estejam relacionados. Embora os mecanismos pelos quais o encéfalo afeta a percepção da dor estejam apenas começando a ser compreendidos, o efeito placebo não é mágico nem um indicativo de intelecto sugestível. Em suma, o efeito placebo é bem real.

A base fisiológica da modulação da dor

A compreensão do fenômeno de modulação central da percepção da dor (na qual presumivelmente baseia-se o efeito placebo) foi muitíssimo ampliada pela descoberta de que a estimulação elétrica ou farmacológica de certas regiões do mesencéfalo produz alívio da dor. Esse efeito analgésico se origina da ativação de vias descendentes moduladoras da dor que se projetam para o corno dorsal da medula espinhal (bem como para o núcleo espinhal do trigêmeo) e regulam a transmissão da informação aos centros superiores. Uma das principais regiões do tronco encefálico que produzem esse efeito está localizada na substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo. Estimulação elétrica desse local em animais experimentais não apenas produz analgesia por critérios comportamentais, mas também inibe de maneira demonstrável a atividade de neurônios nociceptivos de projeção no corno dorsal da medula espinhal.

Estudos posteriores das vias descendentes da medula espinhal que regulam a transmissão de informação nociceptiva mostraram que elas se originam de um conjunto de locais no tronco encefálico, incluindo o núcleo parabraquial, a rafe dorsal, o *locus ceruleus* e a formação reticular bulbar (Figura 10.8A). Os efeitos analgésicos da estimulação da substância cinzenta periaquedutal são mediados através desses locais. Esses centros empregam uma rica gama de neurotransmissores (noradrenalina, serotonina, dopamina, histamina e acetilcolina) e podem exercer tanto efeitos facilitatórios quanto inibitórios na atividade de neurônios do corno dorsal. A complexidade dessas interações torna-se ainda maior pelo fato de as projeções descendentes poderem exercer seus efeitos sobre uma variedade de sítios dentro do corno dorsal, incluindo terminais sinápticos de aferentes nociceptivos, interneurônios excitatórios e inibitórios e os terminais sinápticos de outras vias descendentes, bem como contatando os próprios neurônios de projeção. Apesar de essas projeções descendentes terem sido consideradas, no início, como um mecanismo que servia principalmente para inibir a transmissão de sinais nociceptivos, agora é evidente que essas projeções propiciam um equilíbrio entre influências facilitatórias e inibitórias que, em última instância, determinam a eficácia da transmissão nociceptiva.

Além das projeções descendentes, interações locais entre aferentes mecanorreceptivos e circuitos neurais dentro do corno dorsal podem modular a transmissão de informação nociceptiva para os centros superiores (Figura 10.8B). Acredita-se que essas interações expliquem a capacidade de se reduzir a sensação de dor aguda pela ativação de mecanorreceptores de baixo limiar – por exemplo, se você sofrer uma forte batida na canela ou chutar uma pedra e machucar um dedo do pé, uma reação natural (e efetiva) é esfregar vigorosamente o local de lesão por um ou dois minutos. Essas observações, juntamente a outras de experimentos com animais, levaram Ronald Melzack e Patrick Wall a proporem que o fluxo de informação nociceptiva através da medula espinhal é modulado pela ativação concomitante de grandes fibras mielinizadas associadas a mecanorreceptores de baixo limiar. Ainda que investigações posteriores tenham levado à modificação de parte das proposições originais da **teoria do portal da dor**, de Melzack e Wall, a ideia estimulou um grande conjunto de trabalhos sobre a modulação da dor e tem enfatizado a importância das interações sinápticas dentro do corno dorsal para modular a percepção da intensidade da dor.

O avanço mais animador, nesse persistente esforço para entender os mecanismos centrais de regulação da dor, foi a descoberta de **opioides endógenos**. Por séculos, os derivados do ópio, como a morfina, têm sido conhecidos como po-

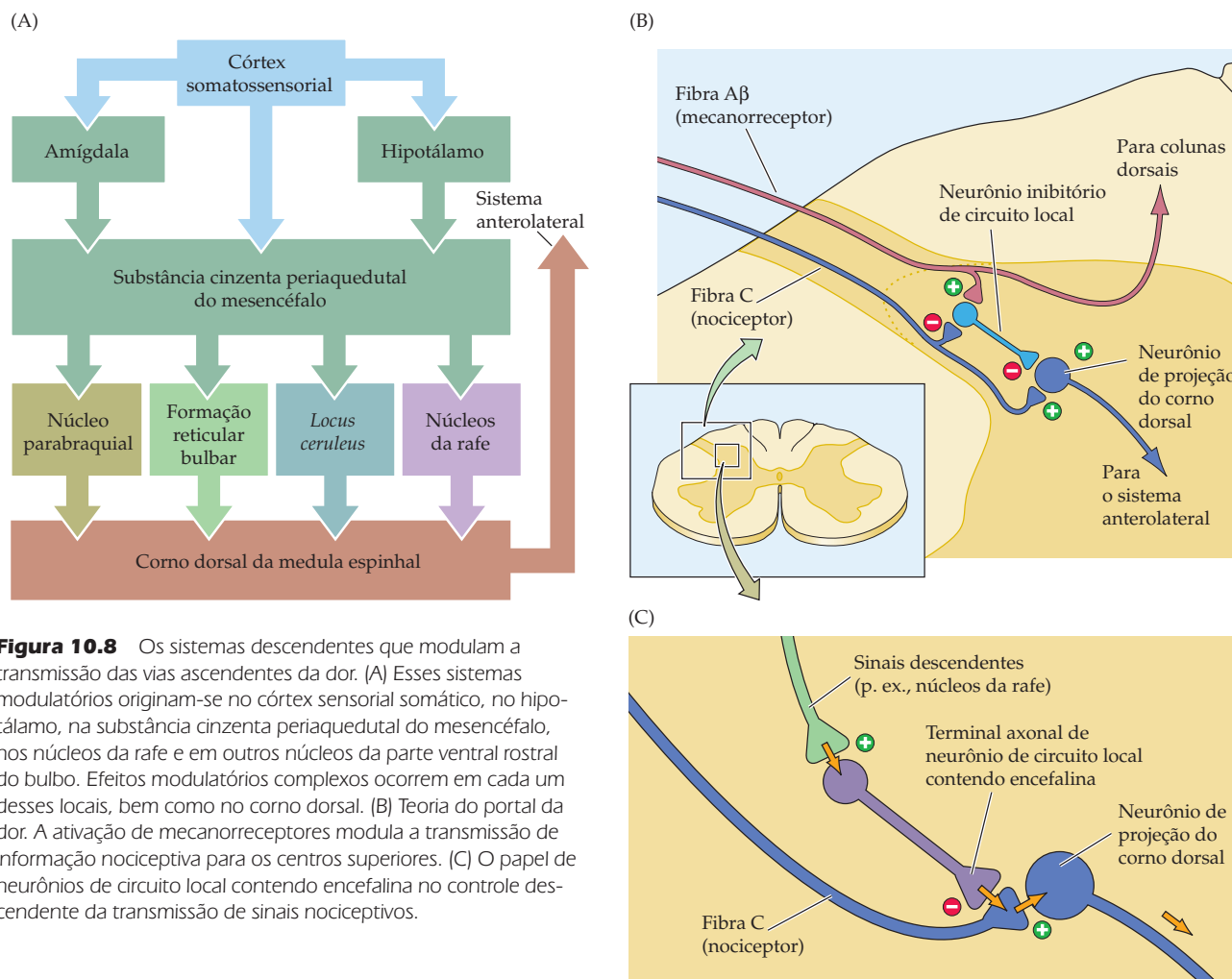


Figura 10.8 Os sistemas descendentes que modulam a transmissão das vias ascendentes da dor. (A) Esses sistemas modulatórios originam-se no córtex sensorial somático, no hipotálamo, na substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, nos núcleos da rafe e em outros núcleos da parte ventral rostral do bulbo. Efeitos modulatórios complexos ocorrem em cada um desses locais, bem como no corno dorsal. (B) Teoria do portal da dor. A ativação de mecanorreceptores modula a transmissão de informação nociceptiva para os centros superiores. (C) O papel de neurônios de circuito local contendo encefalina no controle descendente da transmissão de sinais nociceptivos.

tentes analgésicos – de fato, ainda continuam sendo uma importante ferramenta para a terapia analgésica. Na era moderna, estudos em animais mostraram que uma variedade de regiões encefálicas é suscetível à ação de drogas opioides, em especial – e de forma significativa – a substância cinzenta periaquedutal e outras origens de projeções descendentes. Além disso, ainda há neurônios sensíveis a opioides dentro do corno dorsal da medula espinhal. Em outras palavras, as áreas que produzem analgesia quando estimuladas são também responsivas a opioides administrados de maneira exógena. Parece então provável que os opioides atuem em quase todos, ou em todos, os locais mostrados na Figura 10.8 para produzir seus admiráveis efeitos de alívio à dor.

A ação analgésica dos opioides implicava a existência de receptores encefálicos e medulares específicos para essas drogas, muito antes de os receptores serem de fato encontrados durante as décadas de 1960 e 1970. Já que é pouco provável que esses receptores tenham evoluído em resposta à administração exógena de ópio e seus derivados, cresceu a convicção de que deveriam existir compostos opioides *endógenos*, de forma a explicar a evolução desses receptores no corpo (veja Capítulo 6). Muitas categorias de opioides endógenos foram isoladas do encéfalo e têm sido estudadas de forma intensa. Esses agentes são encontrados nas mesmas regiões envolvidas na modulação de aferentes nociceptivos, apesar de as famílias de peptídeos opioides endógenos terem cada qual uma distribuição de certo modo

distinta. Todos os três dos principais grupos – **encefalinas**, **endorfinas** e **dinorfinas** (veja Tabela 6.2) – estão presentes na substância cinzenta periaquedutal. As encefalinas e endorfinas também foram encontradas na porção ventral rostral do bulbo e nas regiões da medula espinhal envolvidas na modulação da dor.

Um dos exemplos mais importantes do mecanismo pelo qual opioides endógenos modulam a transmissão de informação nociceptiva ocorre na primeira sinapse da via da dor, entre os aferentes nociceptivos e os neurônios de projeção no corno dorsal da medula espinhal (veja Figura 10.8B). Uma classe de neurônios de circuito local dentro do corno dorsal contendo encefalina faz sinapses com terminais axônicos dos aferentes nociceptivos, que, por sua vez, estabelecem sinapse com neurônios de projeção do corno dorsal. A liberação de encefalina sobre os terminais nociceptivos inibe a liberação de neurotransmissor sobre o neurônio de projeção, reduzindo o nível de atividade que é transmitido aos centros superiores. Neurônios de circuito local contendo encefalina são eles próprios alvos de projeções descendentes, assim provendo um mecanismo poderoso pelo qual os centros superiores podem diminuir a atividade retransmitida pelos aferentes nociceptivos.

Um aspecto particularmente impressionante dessa história é o casamento entre fisiologia, farmacologia e pesquisa clínica para produzir uma compreensão muito mais rica da modulação intrínseca da dor. Essa informação tem finalmente começado a explicar a variabilidade subjetiva dos estímulos dolorosos e a dependência decisiva da percepção da dor no contexto da experiência. A forma precisa de como a dor é modulada é um tema que está agora sendo estudado em muitos laboratórios, motivados pelos tremendos benefícios clínicos (e econômicos) que viriam de um conhecimento mais profundo do sistema da dor e seus mecanismos moleculares subjacentes.

Resumo

Seja a partir de uma perspectiva estrutural, seja de uma perspectiva funcional, a dor é uma modalidade sensorial extraordinariamente complexa. Em virtude de sua importância em avisar um animal de circunstâncias perigosas, os mecanismos e as vias que servem à nocicepção são amplos e abundantes. Um grupo distinto de aferentes da dor com receptores de membrana, conhecidos como nociceptores, transduz estimulação nociva e transmite essa informação a neurônios no corno dorsal da medula espinhal. A principal via central responsável pela transmissão dos aspectos discriminativos da dor (localização, intensidade e qualidade) difere da via mecanossensorial principalmente pelo fato de que os axônios centrais das células dos gânglios das raízes dorsais fazem sinapse com neurônios de segunda ordem no corno dorsal; os axônios dos neurônios de segunda ordem cruzam a linha média na medula espinhal e ascendem aos núcleos talâmicos, que retransmitem informação para o córtex sensorial somático do giro pós-central. Vias adicionais envolvendo diversos centros do tronco encefálico, tálamo e córtex medeiam as respostas afetivas e motivacionais a estímulos dolorosos. Vias descendentes interagem com circuitos locais na medula espinhal para regular a transmissão de sinais nociceptivos a centros superiores. Um tremendo progresso na compreensão da dor tem sido feito nos últimos 25 anos, e provavelmente muito mais está por vir, dada a importância do problema. Nenhum paciente está em maior aflição – ou é mais difícil de tratar – do que aquele que sofre de dor crônica. De fato, alguns aspectos da dor parecem mais destrutivos para aquele que a sofre, do que seria necessário para qualquer propósito fisiológico. Talvez esses efeitos aparentemente excessivos sejam um produto colateral necessário, porém desagradável, dos benefícios protetores dessa modalidade sensorial vital.

Leituras adicionais

Revisões

CATERINA, M. J. and D. JULIUS (1999) Sense and specificity: A molecular identity for nociceptors. *Curr. Opin. Neurobiol.* 9: 525-530.

DI MARZO, V. P. M. BLUMBERG and A. SZALLASI (2002) Endovanilloid signaling in pain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12: 372-379.

DUBNER R. and M. S. GOLD (1990) The neurobiology of pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 7627-7630.

FIELDS H. L. and A. I. BASBAUM (1978) Brainstem control of spinal pain transmission neurons. *Annu. Rev. Physiol.* 40: 217-248.

HUNT, S. P. and P. W. MANTYH (2001) The molecular dynamics of pain control. *Nature Rev. Neurosci.* 2: 83-91.

JI, R. R., T. KOHNO, K. A. MOORE and C. J. WOOLF (2003) Central sensitization and LTP: Do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 26: 696-705.

JULIUS D. and A. I. BASBAUM (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413: 203-209.

MILLAN M. J. (2002) Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.* 66: 355-474.

PATAPOUTIAN A., A. M. PEIER, G. M. STORY and V. VISWANATH (2003) ThermoTRP channels and beyond: Mechanisms of temperature sensation. *Nature Rev. Neurosci.* 4: 529-539.

RAINVILLE P. (2002) Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12: 195-204.

SCHOLZ, J. and C. J. WOOLF (2002) Can we conquer pain? *Nature Rev. Neurosci.* 5 (Suppl.): 1062-1067.

TREEDE R. D., D. R. KENSHALO, R. H. GRACEY and A. K. JONES (1999) The cortical representation of pain. *Pain* 79: 105-111.

Artigos originais importantes

BASBAUM A. I. and H. L. FIELDS (1979) The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: Further studies on the anatomy of pain modulation. *J. Comp. Neurol.* 187: 513-522.

BEECHER H. K. (1946) Pain in men wounded in battle. *Ann. Surg.* 123: 96.

BLACKWELL B., S. S. BLOOMFIELD and C. R. BUNCHER (1972) Demonstration to

medical students of placebo response and non-drug factors. *Lancet* 1: 1279-1282.

CATERINA M. J. and 8 others (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288: 306-313.

CRAIG A. D., E. M. REIMAN, A. EVANS and M. C. BUSHNELL (1996) Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 384: 258-260.

LEVINE J. D., H. L. FIELDS and A. I. BASBAUM (1993) Peptides and the primary afferent nociceptor. *J. Neurosci.* 13: 2273-2286.

Livros

FIELDS, H. L. (1987) *Pain*. New York: McGraw-Hill.

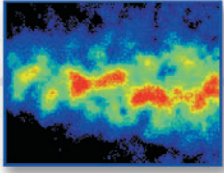
FIELDS, H. L. (ed.) (1990) *Pain Syndromes in Neurology*. London: Butterworths.

KOLB, L. C. (1954) *The Painful Phantom*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.

SKRABANEK, P. and J. McCORMICK (1990) *Follies and Fallacies in Medicine*. New York: Prometheus Books.

WALL P. D. and R. MELZACK (1989) *Textbook of Pain*. New York: Churchill Livingstone.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 11

Visão: O Olho

Visão geral

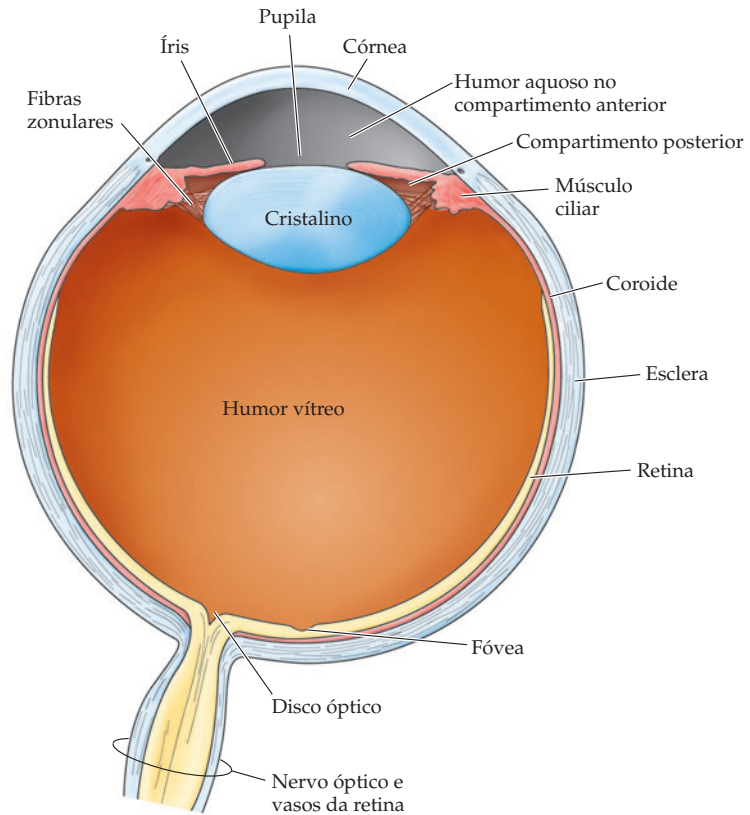
O sistema visual humano é extraordinário quanto à quantidade e à qualidade das informações que ele fornece acerca do mundo. Um olhar é suficiente para descrever localização, tamanho, forma, cor e textura de objetos e, se os objetos estão se movendo, sua direção e velocidade. Igualmente notável é o fato de que a informação visual pode ser discernida diante de uma ampla gama de intensidades de estímulo, desde a suave luz das estrelas, à noite, até a mais brilhante luz do sol. Os próximos dois capítulos descrevem os mecanismos moleculares, celulares e de ordem superior que nos permitem ver. Os primeiros passos no processo da visão envolvem a transmissão e a refração da luz pela óptica do olho, a transdução da energia luminosa em sinais elétricos pelos fotorreceptores, e o refinamento desses sinais por interações sinápticas dentro dos circuitos neurais da retina.

A anatomia do olho

O olho é uma esfera preenchida com fluido, fechada por três camadas de tecido (Figura 11.1). Apenas a camada mais interna do olho, a **retina**, contém neurônios que são sensíveis à luz e são capazes de transmitir sinais visuais para destinos centrais. A camada imediatamente adjacente de tecido contém três estruturas distintas, porém contínuas, coletivamente denominadas **tracto uveal**. O maior componente do tracto uveal é a **coroide**, composta de um rico leito capilar (importante por ser a principal fonte de suprimento sanguíneo para os fotorreceptores da retina) que apresenta também uma alta concentração de um pigmento capaz de absorver luz, denominado melanina. A partir da coroide, próximo à parte anterior do olho, está o **corpo ciliar**, um anel de tecido que circunda o **cristalino** e é formado por um componente muscular, que é importante para o ajuste da capacidade de refração do cristalino, e por componentes vasculares (os assim denominados processos ciliares), que produzem o fluido que preenche a parte da frente do olho. O componente mais anterior do tracto uveal é a **íris**, a porção colorida do olho que pode ser vista através da córnea. A íris contém dois conjuntos de músculos com ações opostas, que permitem que o tamanho da **pupila** (a abertura no seu centro) seja ajustado por controle neural. A **esclera** forma a camada de tecido mais externa do olho e é composta de um tecido fibroso branco e rígido. Na parte dianteira do olho, entretanto, essa camada externa opaca transforma-se na **córnea**, um tecido transparente especializado que permite que os raios de luz penetrem no olho.

Em seu caminho para a retina, a luz atravessa, além da córnea, dois compartimentos com fluidos distintos. A **câmara anterior**, o espaço entre o cristalino e a córnea, é preenchido com **humor aquoso**, um líquido aquoso claro que fornece nutrientes para essas duas estruturas. O humor aquoso é produzido pelos processos ciliares na **câmara posterior** (a região entre o cristalino e a íris) e flui para a câmara anterior através da pupila. A quantidade de fluido produzido pelos processos ciliares é significativa: estima-se que o volume total de fluido na câmara anterior seja substituído doze vezes por dia. Assim, as taxas de produção de humor aquoso e sua drenagem da câmara anterior devem estar em equilíbrio, assegurando uma

Figura 11.1 Anatomia do olho humano.



pressão intraocular constante. Uma rede especializada de células que se situam na junção da íris com a córnea – uma região denominada **limbo** – é responsável por essa captação (drenagem). A falha em drenar adequadamente esse fluido causa uma doença conhecida como **glaucoma**, no qual níveis anormalmente altos de pressão intraocular podem reduzir o suprimento sanguíneo para o olho, acarretando danos aos neurônios da retina.

O espaço entre a parte posterior do cristalino e a superfície da retina é preenchido por uma grossa substância gelatinosa denominada **humor vítreo**, que compõe cerca de 80% do volume do olho. Além de manter o formato do olho, o humor vítreo contém células fagocíticas que removem sangue e outros detritos que possam, de alguma forma, interferir na transmissão da luz. A capacidade de “limpeza doméstica” do humor vítreo, porém, é limitada, como atesta o grande número de indivíduos de meia-idade ou idosos com objetos vítreos “flutuantes”; trata-se de acúmulo de resíduos grandes demais para serem consumidos por fagocitose e que, então, permanecem lançando incômodas sombras sobre a retina. Surgem, em geral, quando a membrana vítrea, com a idade, se separa do bulbo ocular excessivamente grande de indivíduos míopes (Quadro 11A).

A formação de imagens sobre a retina

A visão normal exige que o meio óptico do olho seja transparente. A córnea, assim como o cristalino, são exemplos notáveis de especialização tecidual, alcançando um nível de transparência que rivaliza com o de muitos materiais inorgânicos, como o vidro. Assim, é normal que alterações na composição da córnea ou do cristalino possam reduzir significativamente sua transparência, determinando sérias consequências para a percepção visual. De fato, a opacidade do cristalino, conhecida como **catarata**, é responsável por aproximadamente metade dos casos de cegueira no mundo, e quase todos os indivíduos acima de 70 anos experimentarão um certo grau de perda na transparência do cristalino que acaba degradan-

QUADRO 11A Miopia e outros erros de refração

Discrepâncias ópticas entre os vários componentes físicos do olho levam uma grande parte da população humana a ter alguma forma de erro de refração, o que é denominado **ametropia**. Pessoas incapazes de colocar em foco objetos distantes são consideradas míopes (Figura B). A **miopia** pode ser causada por uma superfície da córnea muito encurvada ou um globo ocular muito longo. De qualquer modo, mesmo com o cristalino tão achatado quanto possível, a imagem de objetos distantes se forma na frente da retina, e não sobre ela.

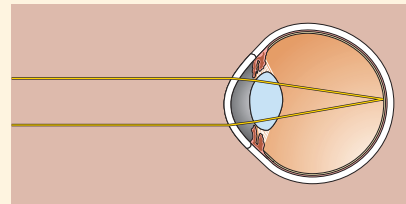
Por outro lado, pessoas incapazes de focalizar objetos próximos são tidas como hipermetropes. A **hipermetropia** pode ser causada por um globo ocular muito curto ou por um sistema refrator muito fraco (Figura C). Mesmo com o cristalino em sua forma mais arredondada, a imagem fica fora de foco sobre a superfície da retina (o foco fica em algum ponto atrás dela). Tanto a miopia como a hipermetropia são corrigidas por lentes apropriadas, côncavas (menos) ou convexas (mais), respectivamente, ou pela técnica cada vez mais popular de cirurgia da córnea.

A miopia é, de longe, a ametropia mais comum (estima-se que 50% da população nos Estados Unidos seja afetada). Dado o grande número de pessoas que necessitam de óculos, lentes de contato ou cirurgia para corrigir esses erros de refração, naturalmente questiona-se como será que as pessoas míopes se arranjavam antes que os óculos fossem inventados, uns poucos séculos atrás. A partir daquilo que sabemos hoje sobre a miopia, a visão da maioria das pessoas deveria ser consideravelmente melhor antigamente. A base para essa afirmação é a surpreendente descoberta de que o crescimento do globo ocular é fortemente influenciado pela luz que é focalizada sobre a retina. Esse fenômeno foi inicialmente descrito em 1977 por Torsten Wiesel e Elio Raviola, da Escola de Medicina de Harvard, que estudaram macacos criados com suas pálpebras suturadas (a mesma estratégia utilizada para demonstrar

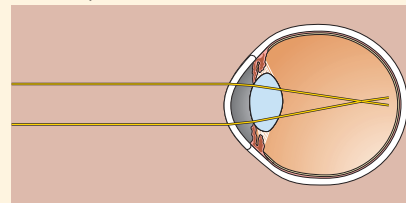
os efeitos da privação visual sobre as conexões corticais no sistema visual; veja Capítulo 24), um procedimento que priva o olho de imagens focalizadas sobre a retina. Eles descobriram que animais criados até a maturidade nessas condições apresentam um aumento no comprimento do globo ocular. O efeito da privação de luz focalizada parece ser local, uma vez que o crescimento anormal do olho ocorre em animais experimentais mesmo quando o nervo óptico é seccionado. Na verdade, se apenas uma parte da superfície da retina é privada de luz focalizada, então apenas aquela região do globo ocular cresce de forma anormal.

Embora o mecanismo para o controle do crescimento do globo ocular mediado pela luz não esteja completamente compreendido, muitos especialistas acreditam que a prevalência da miopia seja devida a algum aspecto da civilização moderna – talvez o aprendizado da leitura e da escrita em uma idade precoce – que interfere no controle normal de retroalimentação da visão no desenvolvimento do olho, levando a uma elongação anormal do globo ocular. Pode-se deduzir que, se as crianças (ou, mais provavelmente, seus pais) quiserem melhorar sua visão, deverão praticar a visão de objetos distantes para contrabalançar o excesso de visualização de objetos próximos. Na prática, naturalmente, a maior parte das pessoas escolherá usar óculos ou lentes de contato ou submeter-se à cirurgia da córnea em vez de se dedicar às árduas tarefas diárias que seriam presumivelmente necessárias. Além disso, nem todos concordam que tal solução seria efetiva, e muitos investigadores (e companhias farmacêuticas) estão investigando a possibilidade de intervenção farmacológica durante o período da infância, quando acredita-se que ocorre o crescimento anormal do olho. De qualquer modo, é um fato notável que a privação de luz focalizada sobre a retina cause um crescimento compensatório do olho e que essa alça de retroalimentação seja tão facilmente perturbada.

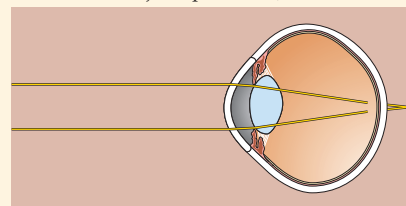
(A) Emetropia (normal)



(B) Miopia (deficiência para a visão de objetos distantes)



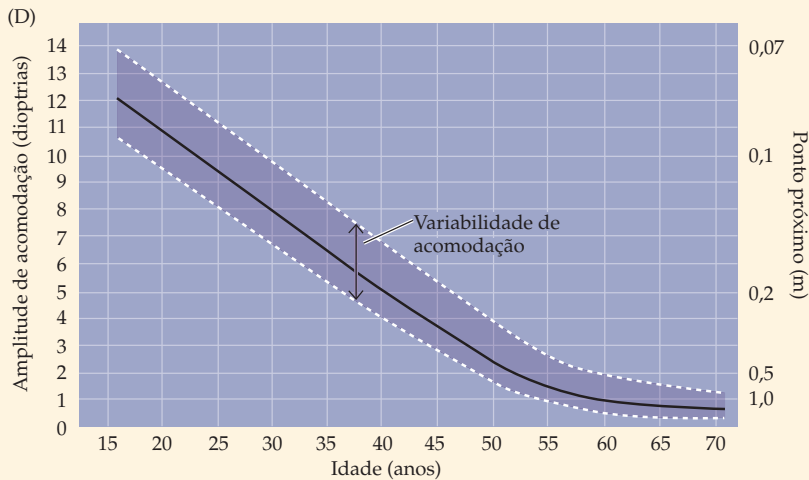
(C) Hipermetropia (deficiência para a visão de objetos próximos)



Erros de refração. (A) No olho normal, com os músculos ciliares relaxados, uma imagem de um objeto distante é focalizada sobre a retina. (B) Na miopia, os raios de luz são focados à frente da retina. (C) Na hipermetropia, as imagens são focalizadas em um ponto atrás da retina.

Mesmo pessoas com visão normal (**emetropia**) quando adultos jovens, mais tarde acabam tendo dificuldade para focalizar objetos próximos. Uma das muitas consequências do envelhecimento é que o cristalino perde sua elasticidade; como resultado, a curvatura máxima que ele pode alcançar quando o músculo ciliar se contraí gradualmente se reduz. O ponto próximo (o ponto mais próximo que pode ser focalizado com clareza) desse modo retrocede, e os objetos (como este livro) devem estar cada vez mais distantes do olho para que sejam focalizados na retina. Em algum ponto, normalmente no início da meia-idade, a capacidade de acomodação do olho é tão reduzida que

(*Continua*)

QUADRO 11A (Continuação)

(D) Mudanças na capacidade do cristalino de se acomodar (tornar-se mais arredondado) com a idade. O gráfico também mostra como o ponto próximo (o ponto mais próximo ao olho que pode ser trazido para o foco) muda. A acomodação, que é uma medida óptica da capacidade de refração do cristalino, é medida em dioptrias. [Segundo Westheimer, 1974.]

tarefas envolvendo a visão de objetos próximos, como a leitura, tornam-se difíceis ou impossíveis (Figura D). Essa condição é denominada **presbiopia** e pode ser corrigida por lentes convexas para a visão próxima ou por lentes bifocais se a miopia também ocorrer (o que requer uma correção negativa).

A correção bifocal apresenta um certo problema para aqueles que

preferem lentes de contato. Uma vez que as lentes de contato flutuam na superfície da córnea, colocar a correção a distância na parte de cima e a correção próxima na parte de baixo dos óculos (como nos bifocais convencionais) não funciona (embora lentes de contato “onifocais” tenham sido recentemente utilizadas com certo sucesso). Uma solução surpreendentemente eficiente para esse problema,

para parte das pessoas que utilizam lentes de contato, tem sido colocar uma lente para corrigir a visão próxima em um olho e uma lente para corrigir a visão de objetos distantes no outro! O sucesso dessa estratégia é outra prova da notável capacidade do sistema visual em se ajustar a uma grande variedade de circunstâncias incomuns.

Referências

BOCK, G. and K. WIDDOWS (1990) *Myopia and the Control of Eye Growth*. Ciba Foundation Symposium 155. Chichester: Wiley.

COSTER, D. J. (1994) *Physics for Ophthalmologists*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

KAUFMAN, P. L. and A. ALM (EDS.) (2002) *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*, 10th. Ed. St. Louis, MO: Mosby Year Book.

SHERMAN, S. M., T. T. NORTON and V. A. CASAGRANDE (1977) Myopia in the lid sutured tree shrew. *Brain Res.* 124: 154–157.

WALLMAN, J., J. TURKEL and J. TRACTMAN (1978) Extreme myopia produced by modest changes in early visual experience. *Science* 201: 1249–1251.

WALLMAN, J. and J. WINAWER (2004) Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron* 43: 447–468.

WIESEL, T. N. and E. RAVIOLA (1977) Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. *Nature* 266: 66–68.

do a qualidade da experiência visual. Felizmente, um tratamento cirúrgico para a catarata pode restaurar com sucesso a visão na maioria dos casos. Além disso, o conhecimento de que a exposição à luz solar ultravioleta (UV) é um fator importante para a produção de catarata tem aumentado a conscientização pública da necessidade de proteger o cristalino (e a retina), reduzindo a exposição a UV pela utilização de óculos escuros.

Além da transmissão eficiente da energia luminosa, a função primordial dos componentes ópticos do olho é conseguir focalizar a imagem sobre a superfície da retina. A córnea e o cristalino são os responsáveis principais pela refração (curvatura) da luz necessária para a formação de imagens focadas nos fotorreceptores da retina (Figura 11.2). A córnea contribui com a maior parte da refração necessária, o que pode ser facilmente verificado se considerarmos as imagens nebulosas e fora de foco que percebemos quando nadamos sob a água. A água, diferentemente do ar, possui um índice de refração próximo ao do da córnea; por isso, a imersão na água praticamente elimina a refração que normalmente ocorre na interface ar/córnea; assim, a imagem não mais é focalizada sobre a retina. O cristalino apresenta poder refrator consideravelmente menor do que a córnea; a refração produzida pelo cristalino, no entanto, é ajustável, permitindo que objetos situados a

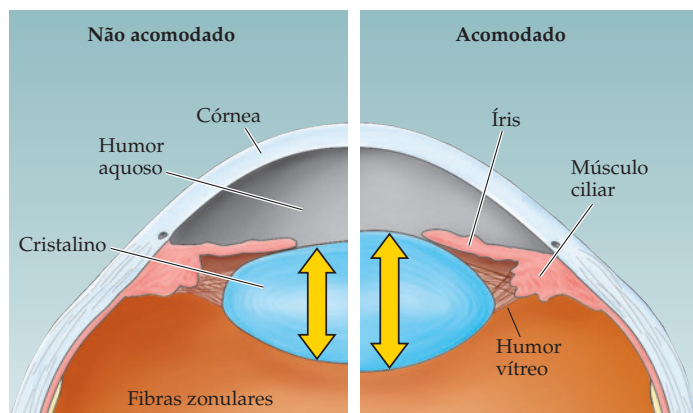


Figura 11.2 Diagrama mostrando a parte anterior do olho humano, no estado não acomodado (à esquerda) e no estado acomodado (à direita). A acomodação para focalizar objetos próximos envolve a contração do músculo ciliar, que reduz a tensão nas fibras zonulares e permite que a elasticidade do cristalino aumente sua curvatura.

diferentes distâncias do observador possam ser trazidos a um foco nítido sobre a superfície da retina.

As alterações dinâmicas no poder de refração do cristalino são denominadas **acomodação**. Quando vemos objetos distantes, o cristalino torna-se relativamente fino e plano, com menor poder de refração. Para a visão de objetos próximos, por outro lado, o cristalino torna-se mais espesso e arredondado e apresenta o máximo poder de refração (veja Figura 11.2). Essas alterações resultam da atividade do **músculo ciliar** que circunda o cristalino. O cristalino é mantido no lugar por bandas de tecido conjuntivo dispostas radialmente, chamadas **fibras zonulares**, as quais estão ligadas ao músculo ciliar. O formato do cristalino é, então, determinado por duas forças opostas: sua elasticidade, que tende a mantê-lo arredondado (quando removido do olho, o cristalino apresenta formato esferoide), e a tensão exercida pelas fibras zonulares, que tende a achatá-lo. Quando observamos objetos distantes, a força das fibras zonulares é maior do que a elasticidade do cristalino, e ele assume o formato achatado apropriado para a visão à distância. Quando focalizamos objetos próximos, é necessário relaxar a tensão nas fibras zonulares, permitindo que a elasticidade inerente ao cristalino aumente sua curvatura. Esse relaxamento é acompanhado pela contração (semelhante a um esfíncter) do músculo ciliar. Uma vez que o músculo ciliar forma um anel ao redor do cristalino, quando o músculo se contrai, os pontos de ligação das fibras zonulares movem-se em direção ao eixo central do olho, reduzindo, assim, a tensão do cristalino. Infelizmente, alterações no formato do cristalino nem sempre são capazes de produzir imagens bem focalizadas sobre a retina, e, nesse caso, uma imagem nítida pode ser focalizada apenas com a ajuda de lentes corretivas adicionais (veja Quadro 11A).

Ajustes no tamanho da pupila também contribuem para a clareza das imagens formadas sobre a retina. Assim como as imagens geradas por outros instrumentos ópticos, aquelas formadas pelo olho são afetadas por aberrações esféricas e cromáticas, que tendem a diminuir a nitidez da imagem sobre a retina. Uma vez que essas aberrações são maiores para raios de luz que passam mais distantes do centro do cristalino, o estreitamento da pupila reduz tanto aberrações esféricas quanto cromáticas, da mesma forma como o fechamento do diafragma da lente de uma câmera fotográfica melhora a nitidez de uma imagem fotográfica. A redução do tamanho da pupila também aumenta a profundidade do campo – ou seja, a distância dentro da qual os objetos são vistos sem perderem a nitidez. Uma pupila pequena, no entanto, também limita a quantidade de luz que atinge a retina, e, sob condições de fraca iluminação, a acuidade visual fica limitada pela número de fótons disponíveis, e não por anomalias ópticas. Assim, uma pupila ajustável fornece meios eficientes de limitação de anomalias ópticas ao mesmo tempo em que maximiza a profundidade do campo à medida que diferentes níveis de iluminação o permitem. O tamanho da pupila é controlado por meio de inervação tanto

pela divisão simpática como pela parassimpática do sistema motor visceral, as quais são, por sua vez, moduladas por diversos centros do tronco encefálico (veja Capítulos 20 e 21).

A superfície da retina

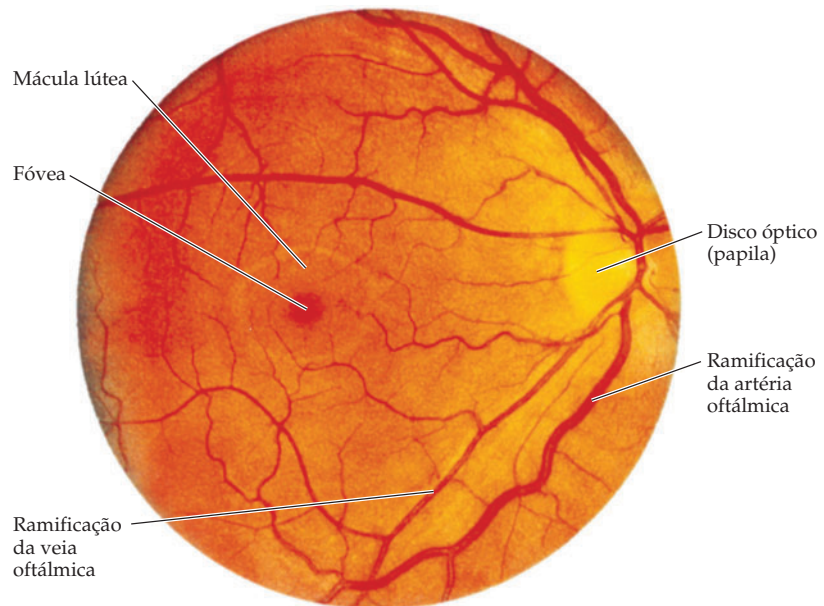
A superfície interna da retina, ou **fundo**, pode ser visualizada através da pupila com o uso de um oftalmoscópio (Figura 11.3). Numerosos vasos sanguíneos, tanto arteriais quanto venosos, espalham-se sobre a superfície da retina. Esses vasos provêm da artéria e da veia oftálmicas, que chegam e saem, respectivamente, do olho por uma área clara circular, conhecida como **disco óptico** ou **papila óptica**. O disco óptico é também o local em que os axônios da retina deixam o olho e viajam através do nervo óptico até estruturas-alvo no tálamo e no mesencéfalo. Essa região da retina não contém fotorreceptores e, em virtude da sua insensibilidade à luz, produz o fenômeno de percepção conhecido como ponto cego (Quadro 11B). Além de ser um marco notável na retina, a aparência do disco óptico é um critério útil na avaliação da pressão intracraniana. O espaço subaracnóideo que cerca o nervo óptico é contínuo com aquele do encéfalo; como resultado, aumentos na pressão intracraniana – um sinal de problemas neurológicos graves, como lesões que ocupam espaço – podem ser detectados como um edema do disco óptico.

Outra característica notável do fundo do olho é a **mácula lútea**, um sítio oval contendo um pigmento amarelo (xantofila), com cerca de 1,5 mm de diâmetro e localizado próximo ao centro da retina. A mácula é a região da retina que apresenta alta acuidade visual (capacidade de resolução em finos detalhes). A acuidade é maior no centro da mácula, uma pequena depressão ou cavidade na retina, que é denominada **fóvea**. O pigmento xantofila tem um papel protetor, filtrando comprimentos de onda ultravioleta que poderiam danificar os fotorreceptores. Lesão a essa região da retina, como ocorre na degeneração macular relacionada à idade, apresenta um impacto devastador sobre a percepção visual (Quadro 11C).

Circuitaria da retina

Apesar de sua localização periférica, a retina, ou porção neural do olho, é, na verdade, parte do sistema nervoso central. Durante o desenvolvimento, a retina for-

Figura 11.3 Superfície interna da retina vista através de um oftalmoscópio. O disco óptico é a região onde os axônios das células ganglionares deixam a retina, formando o nervo óptico; esse disco também é caracterizado pela entrada e pela saída, respectivamente, das artérias ópticas e das veias ópticas, responsáveis pela irrigação da retina. A mácula lútea pode ser observada como uma área distinta, no centro do eixo óptico (o disco óptico situa-se mais nasalmente). A mácula é a região da retina com maior acuidade visual. A fóvea é a depressão, ou cavidade, com cerca de 1,5 mm de diâmetro que se situa no centro da mácula.



QUADRO 11B O ponto cego

Seria lógico supor-se que um defeito no campo visual (ou **escotoma**, para utilizarmos o termo médico) causado por lesão à retina ou em vias centrais do processamento visual fosse óbvio para o indivíduo que estivesse sofrendo de tal patologia. Quando o déficit envolve uma região periférica do campo visual, no entanto, um escotoma não é percebido até que um acidente automobilístico ou outro desastre revele de forma drástica essa perda sensorial. De fato, todos temos um escotoma fisiológico do qual muitas vezes não temos consciência, denominado “ponto cego”. O ponto cego é o hiato substancial, em qualquer campo visual monocular, que corresponde à localização do disco óptico, a região da retina desprovida de receptores, onde o nervo óptico deixa o olho (veja Figura 11.1).

Para encontrar o “ponto cego” de seu olho direito, segure este livro a uma distância de 30 a 40 centímetros, feche o olho esquerdo e fixe o olhar no X mostrado na figura. Pegue um lápis em sua mão direita e, sem deixar de fixar o X, mova a ponta do lápis vagarosamente em direção ao X a partir do lado direito da página. Em algum ponto, a ponta do lápis (de fato, toda a extremidade do lápis) desaparecerá. Marque esse ponto e continue a mover o lápis para a esquerda até que ele reapareça; faça então outra marca. As bordas do ponto cego no eixo vertical podem ser determinadas da mesma forma, movendo o lápis para cima e

para baixo, de modo que seu caminho caia entre as duas marcas horizontais.

Para provar que a informação originária da região do espaço visual delimitada pelas marcas de fato não é percebida, coloque uma moeda de um centavo dentro da área demarcada. Quando você fixa seu olhar no X com ambos os olhos e a seguir fecha seu olho esquerdo, a moeda desaparecerá (um evento aparentemente mágico, que espantou a corte real francesa quando foi inicialmente relatado pelo filósofo naturalista Edmé Mariotte, em 1668).

Como é possível que não tenhamos consciência de um defeito tão grande (geralmente, cerca de $5^\circ - 8^\circ$) no campo visual? O disco óptico está localizado na retina nasal de cada olho. Com os dois olhos abertos, a informação sobre a região correspondente do espaço visual está, naturalmente, disponível a partir da retina temporal do outro olho. Esse fato, no entanto, não explica porque o ponto cego continua indetectável com um olho fechado. Quando o mundo é visto monocularmente, o sistema visual parece “preencher” a parte da cena que está faltando com base em informações fornecidas pelas regiões que cercam o disco óptico. Para observar esse fenômeno, considere o que acontece quando um lápis ou outro objeto está localizado através da representação do disco óptico. É notável, mas o lápis parece completo! Os mecanismos responsáveis por esse surpreendente

fenômeno não estão completamente esclarecidos, embora registros eletrofisiológicos tenham mostrado que neurônios do córtex visual, cujos campos receptivos situam-se na representação do disco óptico, possam ser ativados pela estimulação de regiões que cercam o disco óptico do olho contralateral sugerindo que o preenchimento do ponto cego baseia-se em mecanismos corticais que integram informações de diferentes pontos do campo visual – Herman von Helmholtz sugeriu, no século XIX, que talvez essa parte do mundo visual seja simplesmente ignorada e que o lápis tenha sua imagem completada através do ponto cego, pois o resto da cena não “colapsa” ao redor dele.

Referências

- FIORANI, M., M. G. P. ROSA, R. GATTASS and C. E. ROCHA-MIRANDA (1992) Dynamic surrounds of receptive fields in striate cortex: A physiological basis for perceptual completion? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 8547-8551.
- GILBERT, C. D. (1992) Horizontal integration and cortical dynamics. *Neuron* 9: 1-13.
- RAMACHANDRAN, V. S. and R. L. GREGORY (1991) Perceptual filling in of artificially induced scotomas in human vision. *Nature* 350: 699-702.
- VON HELMHOLTZ, H. (1968) *Helmholtz's Treatise on Physiological Optics*, Vols. I-III (Traduzido da terceira edição alemã, publicada em 1910). J. P. C. Southall (ed.). New York: Dover Publications. Veja p. 204 e segs. no Vol. III.



QUADRO 11C Degeneração macular

Estima-se que 6 milhões de norte-americanos sofrem de uma condição conhecida como **degeneração macular relacionada com a idade (DMRI)**, que causa perda progressiva da visão central. Uma vez que a visão central apresenta importância basilar para a vista, doenças que afetam a mácula (veja Figura 11.1) limitam enormemente a capacidade de realizar tarefas visuais. De fato, a DMRI é a causa mais comum de perda da visão nos Estados Unidos em pessoas com mais de 55 anos, e sua incidência continua a aumentar na população, em virtude do aumento na porcentagem de indivíduos idosos.

O problema subjacente a essa condição, ainda não bem compreendido, é a degeneração dos fotorreceptores. Normalmente, a primeira coisa observada pelos pacientes é que a visão central torna-se enuviada durante a realização de tarefas que requerem uma visão detalhada, como a leitura. As imagens também podem parecer distorcidas.

Um gráfico conhecido como grade de Amsler é utilizado como um teste simples para detectar os primeiros sintomas de DMRI. Focalizando um ponto marcado no meio da grade (semelhante a um papel para desenhar gráficos), o paciente verifica se as linhas paralelas e perpendiculares da grade aparecem borradas ou distorcidas. A visão central enuviada frequentemente progride com a presença de pontos cegos dentro da visão central. Na maioria dos casos, ambos os olhos acabam comprometidos em algum momento.

O risco de desenvolver DMRI aumenta com a idade, mas as causas da doença ainda não são conhecidas. Vários estudos têm responsabilizado fatores hereditários, doenças cardiovasculares, fatores ambientais, como o fumo e a exposição à luz, e causas nutricionais. De fato, pode ser que todos esses fatores contribuam para o risco de desenvolver DMRI.

Em termos descritivos, a degeneração macular é dividida em dois tipos gerais. Na *forma exsudativa-neovascular*, ou forma “úmida” da DMRI, que ocorre em 10% dos casos, um crescimento anormal de vasos sanguíneos ocorre sob a mácula. Esses vasos sanguíneos deixam passar fluido e sangue para dentro da retina, lesionando os fotorreceptores. Essa forma de

DMRI tende a progredir rapidamente e pode causar lesões graves; a rápida perda da visão central pode ocorrer em poucos meses. O tratamento para essa forma da doença é a terapia com *laser*. O raio *laser* destrói, pela transferência de energia térmica, os vasos sanguíneos que estão “vazando” sob a mácula, o que retarda a velocidade da perda da visão. Uma desvantagem dessa estratégia, entretanto, é que a alta energia térmica liberada pelo raio também destrói tecidos saudáveis das áreas vizinhas. Um aperfeiçoamento da terapia com *laser* para a DMRI envolve uma droga ativada pela luz, dirigida para vasos sanguíneos anormais. Se a droga for administrada, são emitidos pulsos de *laser* de energia relativamente baixa, direcionados para os vasos sanguíneos anormais, com a finalidade de estimular a droga, a qual, por sua vez, destrói os vasos sanguíneos anormais, com lesões mínimas ao tecido circundante.

Os demais 90% dos casos de DMRI são da forma não exsudativa ou “seca”. Nesses pacientes, há um desaparecimento gradual do epitélio pigmentado da retina (EPR), resultando em áreas de atrofia circunscritas. Uma vez que a perda de fotorreceptores é seguida do desaparecimento do EPR, as áreas afetadas da retina apresentam pouca ou nenhuma função visual. A perda da visão na forma não exsudativa da DMRI ocorre de forma mais gradual, no decurso de muitos anos. Esses pacientes em geral mantêm alguma visão central, embora a perda possa ser suficientemente grave para comprometer o desempenho em tarefas que requeiram a visualização de detalhes. Infelizmente, ainda não há tratamento para essa forma de DMRI. Uma nova abordagem, radical, fascinante e que parece bastante promissora, sugere o reposicionamento cirúrgico da retina, deslocando-a da área afetada.

Ocasionalmente, a degeneração macular pode ocorrer em idade bem mais precoce. Muitos desses casos são causados por mutações genéticas distintas, cada uma delas com suas próprias manifestações clínicas. A forma mais comum de degeneração macular juvenil é conhecida como *doença de Stargardt* e é herdada de forma autossômica recessiva. Os pacientes são nor-

malmente diagnosticados em idades abaixo dos 20 anos. Embora a progressão da perda da visão seja variável, a maior parte dos pacientes está legalmente cega aos 50 anos. Mutações que causam a doença de Stargardt foram identificadas no gene *ABCR*, que codifica uma proteína transportadora de retinoides através da membrana do fotorreceptor. Desse modo, o ciclo visual de regeneração do fotopigmento (veja Figura 11.6) pode estar prejudicado, possivelmente em virtude da presença de proteínas com função alterada, codificadas pelo gene anormal. É interessante que o gene *ABCR* é expresso apenas em bastonetes, sugerindo que os cones possam ter suas próprias enzimas para o ciclo visual.

Em formas esporádicas de DMRI, variações na sequência de ADN em dois genes envolvidos na cascata do complemento – fatores B e H – foram identificadas como fatores de risco, indicando assim a cascata do complemento como um potencial alvo terapêutico para algumas formas de DMRI.

Referências

- BRESSLER, N. M., S. B. BRESSLER and S. L. FINE (2006) Neovascular (exudative) age-related macular degeneration. In *Retina*, 4th Ed. Vol. 2: *Medical Retina*, S.J. Ryan (ed.-in-chief). Philadelphia: Elsevier Mosby, pp. 1074-1114.
- BRESSLER, S. B., N. M. BRESSLER, S. H. SARKS and J. P. SARKS (2006) Age-related macular degeneration: Nonneovascular early AMD, intermediate AMD, and geographic atrophy. In *Retina*, 4th Ed. Vol. 2: *Medical Retina*, S.J. Ryan (ed.-in-chief). Philadelphia: Elsevier Mosby, pp. 1041-1074.
- DEUTMAN, A. F., C. B. HOYNG and J. J. C. VAN LITH-VERHOEVEN (2006) Macular dystrophies. In *Retina*, 4th Ed. Vol. 2: *Medical Retina*, S.J. Ryan (ed.-in-chief). Philadelphia: Elsevier Mosby, pp. 1163-1210.
- FINE, S. L., J. W. BERGER, M. G. MAGUIRE and A. C. HO (2000) Drug therapy: Age-related macular degeneration. *New Eng. J. Med.* 342: 483-492.
- A Fundação de Combate à Cegueira (The Foundation Fighting Blindness), de Hunt Valley, MD, EUA, mantém um *site* na internet que fornece informação atualizada acerca de muitas formas de degeneração da retina: www.blindness.org
- A RetNet fornece informação atualizada, incluindo referências de artigos originais, acerca de genes e mutações associadas a doenças da retina: www.sph.uth.tmc.edu/RetNet

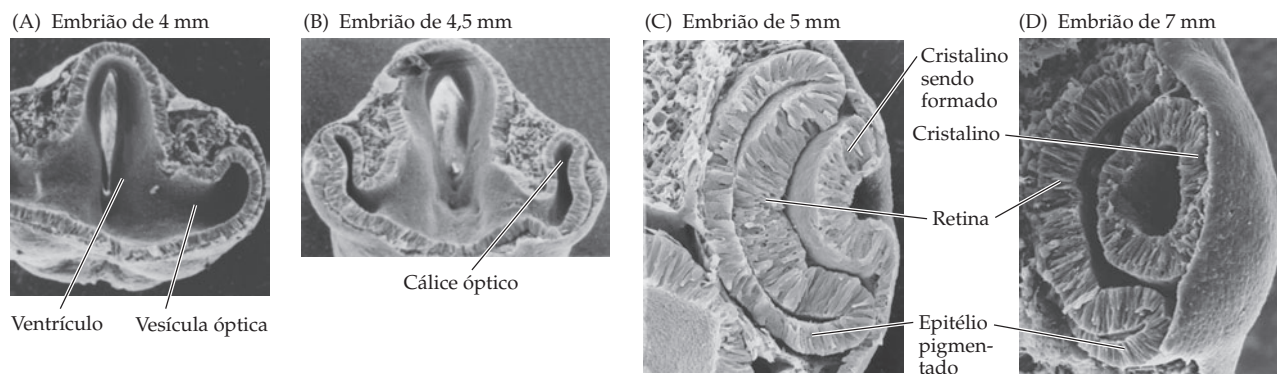


Figura 11.4 Desenvolvimento do olho humano. (A) A retina desenvolve-se como uma vesícula crescendo a partir do tubo neural, denominada vesícula óptica. (B) A vesícula óptica invagina-se para formar o cálice óptico. (C, D) A parede interna do cálice óptico torna-se a retina neural, enquanto a parede externa torna-se o epitélio pigmentado. (A-C foram obtidos de Hilfer e Yang, 1980; D é uma cortesia de K. Tosney.)

ma-se como uma extensão do diencéfalo denominada vesícula óptica, a qual sofre invaginação para formar o cálice óptico (Figura 11.4; veja também Capítulo 22). A parede interna do cálice óptico produz a retina, enquanto a parede externa produz o **epitélio pigmentado retiniano**. Esse epitélio é uma fina estrutura contendo melanina que reduz o espalhamento interno da luz que penetra no olho e, como veremos, também desempenha papel decisivo na manutenção da maquinaria de fototransdução dos fotorreceptores da retina.

Compatível com seu *status* de parte integral do sistema nervoso central, a retina exibe uma circuitaria neural complexa que converte a atividade elétrica graduada de neurônios fotossensíveis especializados – os fotorreceptores – em potenciais de ação, os quais viajam ao encéfalo pelos axônios do nervo óptico. Embora apresente os mesmos tipos de elementos funcionais e neurotransmissores encontrados em outras partes do sistema nervoso central, a retina compreende apenas umas poucas classes de neurônios, que estão arranjadas de tal forma que tem sido menos difícil estudá-las do que circuitos de outras áreas do encéfalo.

Há cinco tipos básicos de neurônios na retina: **fotorreceptores**, **células bipolares**, **células ganglionares**, **células horizontais** e **células amácrinas**. Os corpos celulares e processos desses neurônios estão organizados em camadas alternadas, com os corpos celulares localizados nas camadas nuclear interna, nuclear externa e das células ganglionares e os processos e contatos sinápticos localizados nas camadas plexiforme interna e plexiforme externa (Figura 11.5A,B).

Há dois tipos de fotorreceptores na retina: os **bastonetes** e os **cones** (Figura 11.5B,C). Ambos apresentam um segmento externo (adjacente à camada epitelial pigmentada) que é composto de discos membranosos que contêm fotopigmentos sensíveis à luz e de um segmento interno que contém o núcleo da célula e que origina os terminais sinápticos que estabelecem contato com células bipolares ou horizontais.

Uma cadeia direta de três neurônios – célula fotorreceptora para célula bipolar para célula ganglionar – é a via mais direta do fluxo de informação dos fotorreceptores ao nervo óptico. A absorção de luz pelo fotopigmento no segmento externo dos fotorreceptores inicia uma cascata de eventos que altera o potencial de membrana do receptor e, desse modo, a quantidade de neurotransmissor liberado pelas sinapses do fotorreceptor. (Esse processo, denominado **fototransdução**, será discutido em detalhes mais adiante neste capítulo.) As sinapses entre os terminais do fotorreceptor e as células bipolares (e células horizontais) ocorrem na camada plexiforme externa; mais especificamente, os corpos celulares dos fotorreceptores constituem a camada nuclear externa, enquanto os corpos celulares das células bipolares situam-se na camada nuclear interna. Os curtos processos axonais das células bipolares, por sua vez, estabelecem contatos sinápticos com processos dendríticos de células ganglionares na camada plexiforme interna. Os axônios bem maiores das células ganglionares formam o **nervo óptico** e levam informação acerca da estimulação da retina para o resto do sistema nervoso central.

Os dois outros tipos de neurônios na retina, as **células horizontais** e as **células amácrinas**, têm seus corpos celulares na camada nuclear interna e apresentam processos que se limitam às camadas plexiformes externa e interna, respectivamente (veja Figura 11.5B). Os processos das células horizontais permitem interações laterais entre fotorreceptores e células bipolares, as quais são tidas como responsáveis pela sensibilidade do sistema visual a contrastes de **luminância** em uma ampla variedade de intensidades de luz. Os processos das células amácri-

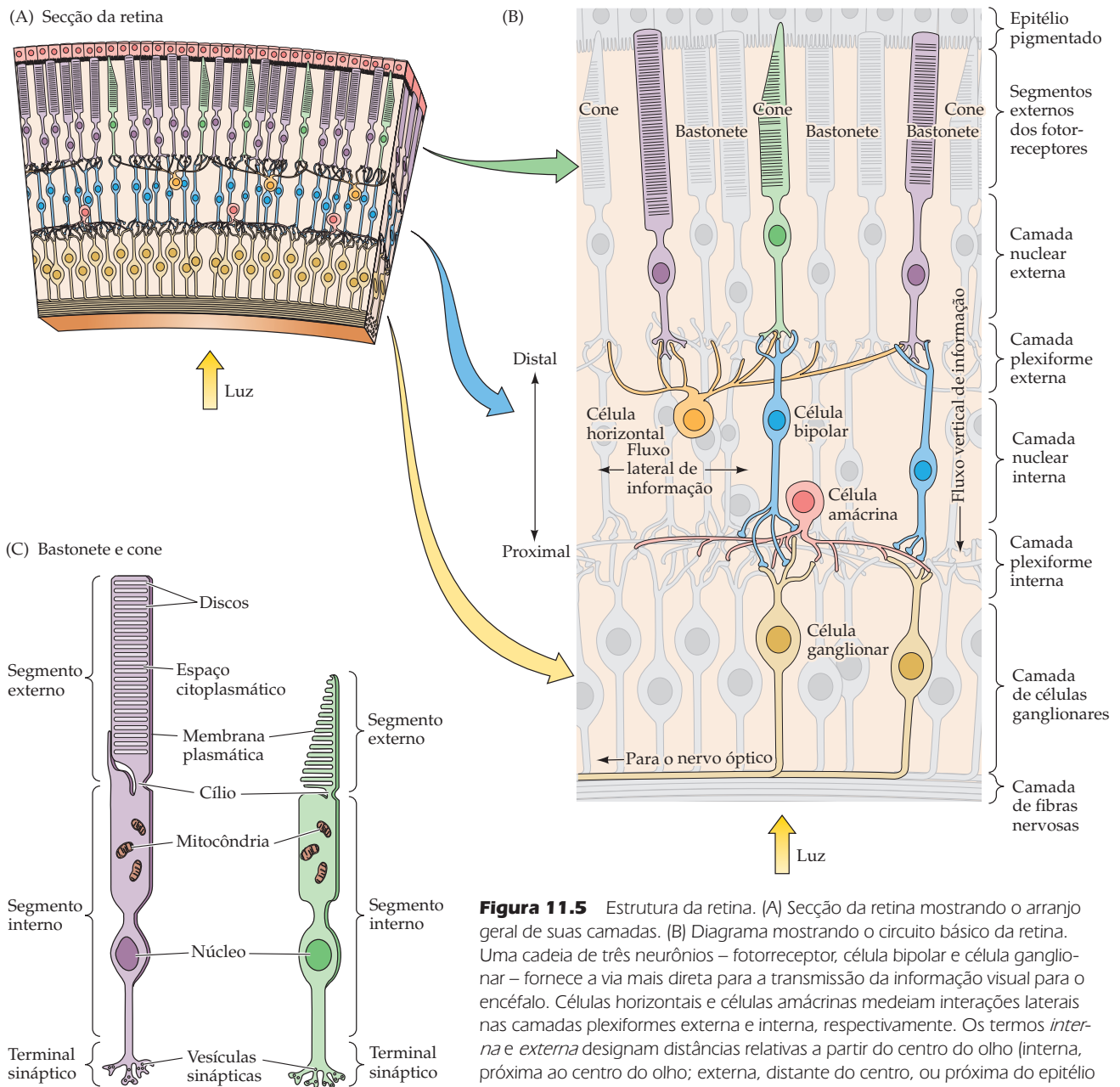


Figura 11.5 Estrutura da retina. (A) Seção da retina mostrando o arranjo geral de suas camadas. (B) Diagrama mostrando o circuito básico da retina. Uma cadeia de três neurônios – fotorreceptor, célula bipolar e célula ganglionar – fornece a via mais direta para a transmissão da informação visual para o encéfalo. Células horizontais e células amácrinas medeiam interações laterais nas camadas plexiformes externa e interna, respectivamente. Os termos *interna* e *externa* designam distâncias relativas a partir do centro do olho (interna, próxima ao centro do olho; externa, distante do centro, ou próxima do epitélio pigmentado). (C) Diferenças estruturais entre bastonetes e cones. Embora suas estruturas sejam, no geral, semelhantes, bastonetes e cones diferem em suas formas e seus tamanhos, assim como no arranjo dos discos membranosos em seus segmentos externos.

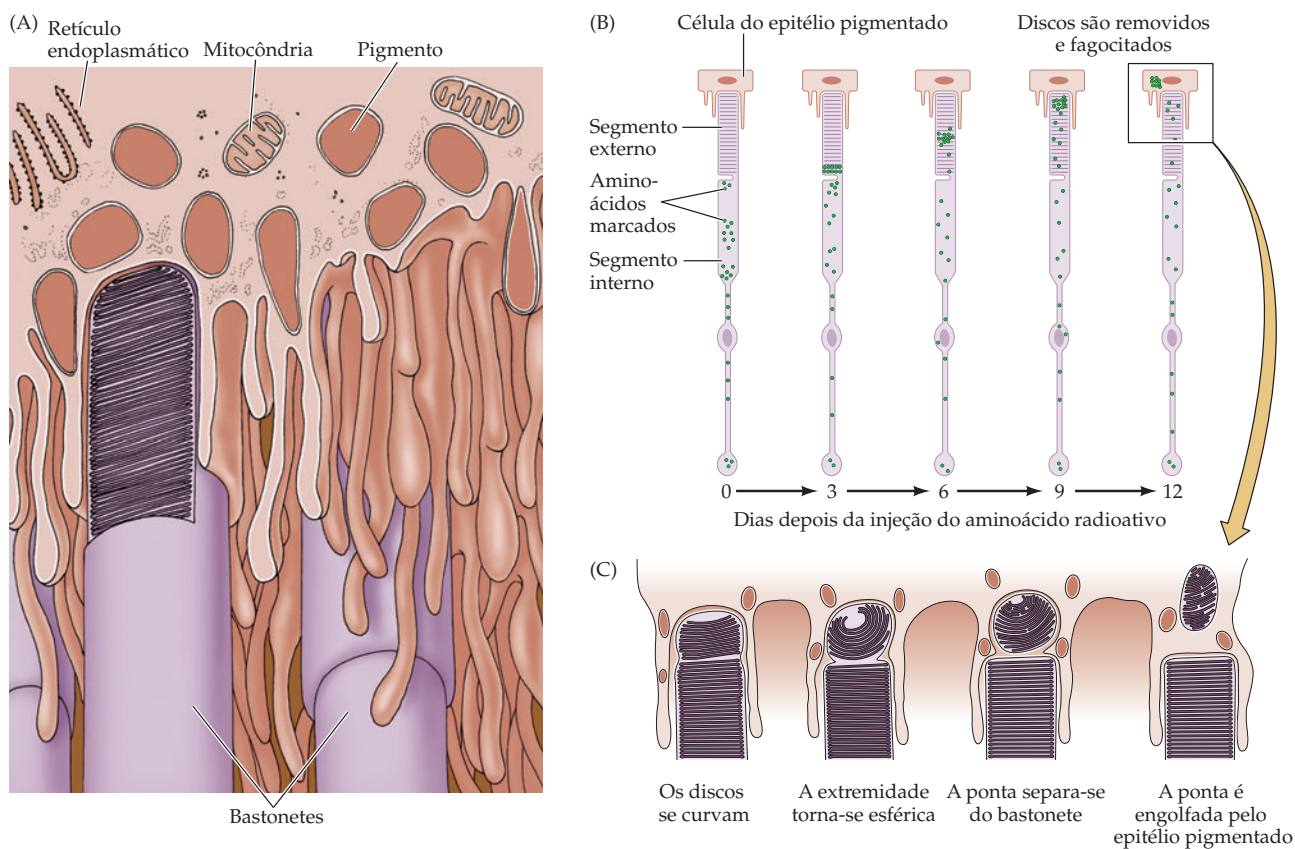
nas estão posicionados pós-sinápticamente aos terminais de células bipolares e pré-sinápticamente aos dendritos de células ganglionares. Diversas subclasses de células amácrinas contribuem de modo diferente para a função visual. Uma classe de células amácrinas, por exemplo, serve como um passo obrigatório na via que transmite informação de fotorreceptores do tipo bastonete para células ganglionares da retina. Um outro tipo de células amácrinas, acredita-se, desempenha um papel fundamental na geração de respostas seletivas para uma direção que ocorrem em um subconjunto especializado de células ganglionares.

A variedade de subtipos de células amácrinas ilustra a regra mais geral de que, embora haja apenas cinco tipos básicos de neurônios na retina, pode haver considerável diversidade dentro de um dado tipo celular. Essa diversidade também é uma característica das células ganglionares da retina e é a base para vias que levam diferentes tipos de informação aos destinos centrais de forma paralela, um tópico que será considerado em mais detalhes no Capítulo 12.

Epitélio pigmentado retiniano

À primeira vista, o arranjo espacial das camadas da retina parece ilógico, uma vez que os raios de luz devem primeiro atravessar os elementos não sensíveis à luz da retina e a própria vascularização da retina (que apresenta intensa ramificação na sua superfície interna) antes de alcançar os segmentos externos dos fotorreceptores, onde os fótons são absorvidos (veja Figura 11.5A,B). A razão para essa curiosa característica da organização da retina é a relação especial que existe entre os segmentos externos dos fotorreceptores e o epitélio pigmentado. As células que constituem o epitélio pigmentado da retina apresentam longos processos que se estendem para a camada dos fotorreceptores, cercado a ponta do segmento externo de cada fotorreceptor (Figura 11.6A).

Figura 11.6 Remoção dos discos do fotorreceptor pelo epitélio pigmentado. (A) As pontas dos segmentos externos dos fotorreceptores estão inseridas no epitélio pigmentado. Processos celulares das células do epitélio estendem-se entre os segmentos externos. (B) A via média dos discos do fotorreceptor é observada pelo movimento de aminoácidos com marcação radioativa injetados no segmento interno e incorporados nos discos. Os discos marcados migram da porção interna para a porção externa do segmento externo, em um período de 12 dias. (C) Os discos gastos são removidos do segmento externo e fagocitados. O fotorpigmento dos discos entra no epitélio pigmentado, onde será bioquimicamente reciclado de volta a discos “renascidos” do fotorreceptor. (A, segundo Oyster, 1999; B,C, segundo Young, 1971.)



O epitélio pigmentado desempenha dois papéis essenciais para a função dos fotorreceptores da retina. Primeiro, os discos membranosos dos segmentos externos, onde estão contidos os fotopigmentos sensíveis à luz e outras proteínas envolvidas no processo de fototransdução, são substituídos a cada 12 dias. Novos discos estão continuamente sendo formados, próximos à base do segmento externo, enquanto os discos mais velhos são removidos, ou “descartados”, na ponta do segmento externo (Figura 11.6B). Durante sua existência, os discos movem-se progressivamente da base para a ponta do segmento externo, onde o epitélio pigmentado desempenha um papel essencial na remoção dos discos já gastos do receptor. Esse descarte envolve um processo em que um grupo de discos é englobado pela membrana do segmento externo de um fotorreceptor. Esse grupo de discos englobado em uma vesícula é então fagocitado pelo epitélio pigmentado (Figura 11.6C). O segundo papel do epitélio, como será enfatizado detalhadamente na próxima seção, é regenerar moléculas de fotopigmentos após serem expostas à luz. O fotopigmento repete seu ciclo continuamente entre o segmento externo do fotorreceptor e o epitélio pigmentado.

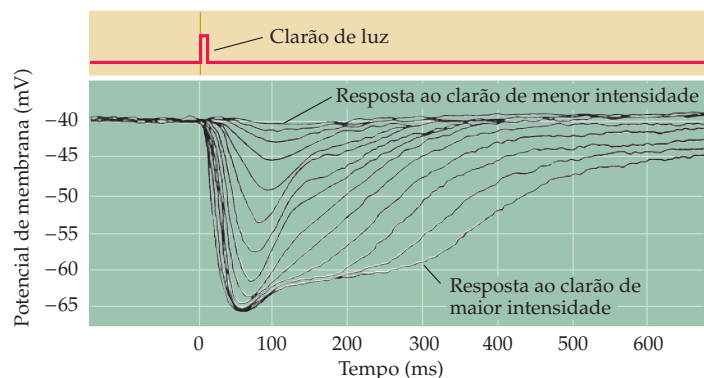
Essas considerações, juntamente ao fato de que os capilares na coroide, subjacente ao epitélio pigmentado, são a fonte principal de nutrientes para os fotorreceptores da retina, presumivelmente explicam por que bastonetes e cones são encontrados na camada mais externa, e não na camada mais interna, da retina. Perturbações nessa relação normal entre o epitélio pigmentado e os fotorreceptores da retina têm graves consequências para a visão (Quadro 11D).

Fototransdução

Na maior parte dos sistemas sensoriais, a ativação de um receptor pelo estímulo adequado causa a despolarização da membrana celular, estimulando, ao fim, um potencial de ação e a consequente liberação de transmissor sobre os neurônios com os quais estabelece contato. Na retina, entretanto, os fotorreceptores não apresentam potenciais de ação; em vez disso, a estimulação pela luz causa alteração graduada no potencial de membrana e alteração correspondente na taxa de liberação de transmissor sobre os neurônios pós-sinápticos. Na realidade, muito do processamento dentro da retina é mediado por potenciais graduados, principalmente porque potenciais de ação não são necessários para transmitir informação ao longo das distâncias relativamente curtas envolvidas.

Talvez ainda mais surpreendente seja que o brilho da luz sobre um fotorreceptor, seja um bastonete, seja um cone, leva à *hiperpolarização* da membrana, e não à sua despolarização (Figura 11.7). No escuro, o receptor está no seu estado despolarizado, com um potencial de membrana de mais ou menos -40mV (incluindo as porções da célula que liberam transmissores). Aumentos progressivos na intensidade da iluminação fazem com que o potencial através da membrana do receptor torne-se mais negativo, uma resposta que se satura quando o potencial de membrana atinge aproximadamente -65mV . Embora o sinal dessa alteração de potencial possa ser estranho, a única exigência lógica para o processamento vi-

Figura 11.7 Um registro intracelular de um único cone estimulado com diferentes quantidades de luz (o cone foi retirado da retina da tartaruga, em razão dos tempos relativamente longos das respostas). Cada traço representa a resposta a um breve clarão de luz de diferentes intensidades. Nos níveis de luz mais altos, a amplitude da resposta satura (em cerca de -65mV). A resposta hiperpolarizadora é característica de fotorreceptores de vertebrados; é interessante que alguns fotorreceptores de invertebrados despolarizam em resposta à luz. (Segundo Schnapf e Baylor, 1987.)



QUADRO 11D Retinite pigmentosa

A **retinite pigmentosa (RP)** refere-se a um grupo heterogêneo de distúrbios hereditários da visão, caracterizados por progressiva perda da visão devida a uma degeneração gradual dos fotorreceptores. Estima-se que 100 mil pessoas tenham RP nos Estados Unidos. Apesar do seu nome, a inflamação não é uma parte importante do processo dessa doença, e as células fotorreceptoras parecem morrer por apoptose (determinada pela presença de ADN fragmentado).

A classificação desses vários distúrbios sob um mesmo grupo baseia-se nas características clínicas mais comumente observadas nesses pacientes. As principais características da RP são a cegueira noturna e a redução da visão periférica, estreitamento dos vasos da retina e a migração dos pigmentos do epitélio pigmentado alterado da retina para dentro dela, formando agrupamentos de vários tamanhos, normalmente próximos aos vasos sanguíneos da retina.

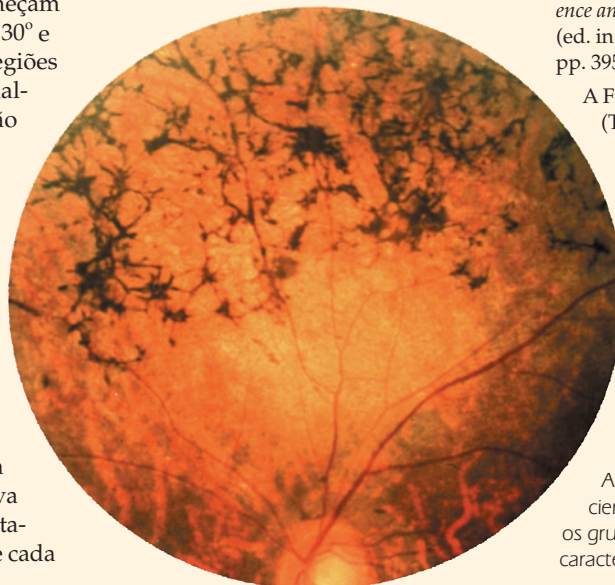
Em geral, no início os pacientes têm dificuldade para ver à noite, em virtude da perda de fotorreceptores do tipo bastonetes. Os fotorreceptores cones remanescentes tornam-se, então, o suporte principal da função visual. Ao longo dos anos, entretanto, os cones também degeneram, levando a uma perda progressiva da visão. Na maior parte dos pacientes com RP, defeitos no campo visual começam na metade da periferia, entre 30° e 50° do ponto de fixação. As regiões defeituosas aumentam gradualmente, deixando ilhas de visão na periferia e um campo central contraído (denominado visão em túnel). Quando o campo visual se contrai para 20° ou menos e/ou a visão central é 20/200 ou pior, o paciente é considerado legalmente cego.

Padrões herdados indicam que a RP pode ser transmitida de modo ligado ao X (RPLX), de forma autossômica dominante (RPAD) ou recessiva (RPAR). Estima-se que, nos Estados Unidos, a porcentagem de cada

um desses tipos genéticos seja de 9, 16 e 41%, respectivamente. Quando apenas um dos membros de uma árvore genealógica apresenta RP, o caso é classificado como “simples” e se refere a cerca de um terço de todos os casos.

Entre os três tipos genéticos de RP, a RPAD é a menos grave. Esses pacientes mantêm boa visão central até 60 anos ou mais. Por outro lado, pacientes com a forma RPLX dessa doença normalmente ficam cegos legalmente entre os 30 e 40 anos de idade. Entretanto, a gravidade e a idade de início dos sintomas varia bastante entre os pacientes com o mesmo tipo genético de RP. Essa variação é observada até dentro da mesma família, quando todos os membros afetados presumivelmente têm a mesma mutação genética.

Até hoje, foram descritas mutações capazes de induzir RP em 30 genes. Muitos desses genes codificam proteínas específicas de fotorreceptores, diversas delas associadas à fototransdução nos bastonetes, como a rodopsina, subunidades da fotodiesterase do GMPc e do canal de Ca^{2+} ativado por GMPc. Múltiplas mutações em cada um desses genes clonados foram encontradas. Por exemplo, no caso do gene da rodopsina, 90 mutações diferentes foram identificadas entre os pacientes com RPAD.



A heterogeneidade da RP observada em todos os níveis, das mutações genéticas aos sintomas clínicos, tem importantes implicações para a compreensão de sua patogênese e para a elaboração de terapias. Dada a complexa etiologia molecular da RP, é improvável que um único mecanismo celular explique a patogênese em todos os casos. Por outro lado, a despeito da mutação específica ou da sua sequência causal, a perda de visão mais crítica para pacientes com RP é devida à gradual degeneração dos cones. Em muitos casos, a proteína que a mutação causadora da RP afeta nem mesmo é expressa nos cones. O exemplo principal é a rodopsina – o pigmento visual específico dos bastonetes. Portanto, a perda de cones pode ser uma consequência indireta de uma mutação específica para os bastonetes. A identificação dos mecanismos celulares que causam diretamente a degeneração dos cones deve levar a uma melhor compreensão da RP.

Referências

- RIVOLTA, C., D. SHARON, M. M. DEANGELIS and T. P. DRYJA (2002) Retinitis pigmentosa and allied diseases: Numerous diseases, genes and inheritance patterns. *Hum. Molec. Genet.* 11: 1219-1227.
- WELEBER, R. G. and K. GREGORY-EVANS (2001) Retinitis pigmentosa and allied disorders. In *Retina*, 4th. Ed., Vol. 1: *Basic Science and Inherited Retinal Diseases*. S. J. Ryan (ed. in chief). Philadelphia: Elsevier-Mosby, pp. 395-498.

A Fundação de Combate à Cegueira (The Foundation Fighting Blindness), de Hunt Valley, MD, EUA, mantém um *site* na internet que fornece informação atualizada acerca de muitas formas de degeneração da retina: www.blindness.org

A RetNet fornece informação atualizada, incluindo referências de artigos originais acerca de genes e mutações relacionadas com doenças da retina: www.sph.uth.tmc.edu/RetNet

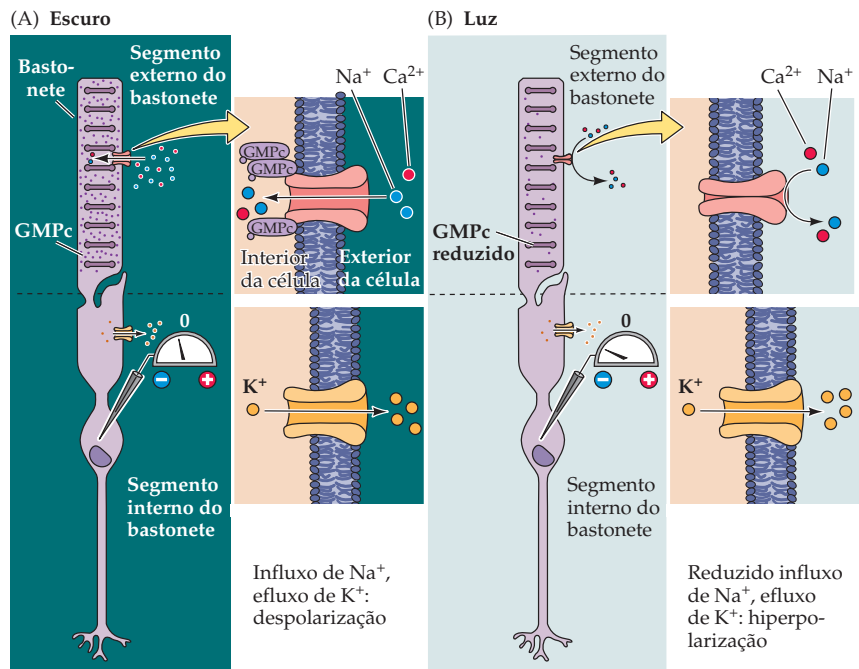
Aparência característica da retina em pacientes com retinite pigmentosa. Observe os grupos escuros de pigmento que são a característica dessa doença.

sua subsequente é uma relação compatível entre alterações de luminância e taxa de liberação de transmissor pelos terminais dos fotorreceptores. Assim como em outras células nervosas, a liberação de transmissor a partir dos terminais sinápticos do fotorreceptor é dependente de canais de cálcio sensíveis à voltagem na membrana do terminal. Desse modo, no escuro, quando os fotorreceptores estão relativamente despolarizados, o número de canais de Ca^{2+} abertos no terminal sináptico é alto, e a taxa de liberação de transmissor é proporcionalmente elevada; na presença de luz, quando os receptores são hiperpolarizados, o número de canais de Ca^{2+} abertos é reduzido, e a taxa de liberação de transmissores também diminui. Não se sabe a razão para esse arranjo incomum, diferente daquele de outras células receptoras sensoriais.

No escuro, cátions (tanto de Na^+ quanto de Ca^{2+}) fluem para dentro do segmento externo, através de canais na membrana dependentes do nucleotídeo **guanossina monofosfato cíclico** (GMPc), de forma semelhante a outros sistemas de segundos mensageiros (veja Capítulo 7). Essa corrente de íons que entra opõe-se a outra corrente que sai, mediada por canais seletivos de potássio, no segmento interno. Assim, o estado despolarizado do fotorreceptor no escuro reflete a contribuição líquida do influxo de Na^+ e Ca^{2+} , que atua despolarizando a célula, e do efluxo de potássio, que atua no sentido de hiperpolarizar a célula (Figura 11.8A). A absorção de luz pelo fotorreceptor reduz a concentração de GMPc no segmento externo, levando ao fechamento dos canais dependentes de GMPc na membrana do segmento externo e, conseqüentemente, a uma redução no influxo de Na^+ e Ca^{2+} . Como resultado, cargas positivas (na forma de K^+) fluem para fora da célula mais rapidamente do que entram (como Na^+ e Ca^{2+}), e a célula torna-se hiperpolarizada (Figura 11.8B).

A série de mudanças bioquímicas que por fim leva à redução nos níveis de GMPc começa quando um fóton é absorvido pelo fotorreceptor nos discos do receptor. O fotorreceptor contém um cromóforo que absorve luz (**retinal**, um aldeído vitamina A) acoplado a uma de diversas proteínas possíveis, denominadas **opsinas**. As diferentes opsinas ajustam a absorção de luz pela molécula para uma determinada região do espectro. De fato, é o diferente componente proteico do

Figura 11.8 Canais ativados por GMP cíclico na membrana do segmento externo são responsáveis pelas mudanças induzidas pela luz na atividade elétrica dos fotorreceptores (um bastonete é mostrado neste diagrama simplificado, mas o mesmo esquema aplica-se aos cones). (A) No escuro, os níveis de GMPc no segmento externo são altos; essa molécula liga-se a canais permeáveis ao sódio na membrana, mantendo-os abertos e permitindo que o sódio entre (assim como outros cátions), desse modo despolarizando a célula. (B) A absorção de fótons leva a uma diminuição nos níveis de GMPc, ao fechamento dos canais de cátions e à hiperpolarização do receptor.



fotopigmento nos bastonetes e cones que contribui para a especialização funcional desses dois tipos de receptores.

A maior parte do que se sabe sobre os eventos moleculares de fototransdução foi obtida a partir de experimentos utilizando bastonetes, nos quais o fotopigmento é a **rodopsina**. Os sete domínios transmembrana da molécula de opsina atravessam a membrana dos discos, no segmento externo, formando uma fenda onde se situa a molécula de retinal (Figura 11.9A). Quando a porção retinal da rodopsina absorve um fóton de luz, uma das ligações duplas entre os átomos de carbono da molécula de retinal é quebrada e sua configuração muda do isômero 11-*cis* para *tudo-trans*-retinal (Figura 11.9B). Essa mudança, então, dispara uma série de alterações no componente proteico da molécula. Essas alterações levam, por sua vez, à ativação de um mensageiro intracelular denominado **transducina**, que ativa uma fosfodiesterase que hidrolisa GMPc. Todos esses eventos ocorrem dentro da membrana do disco. A hidrólise de GMPc pela fosfodiesterase da membrana do disco diminui a concentração de GMPc em toda a extensão do segmento

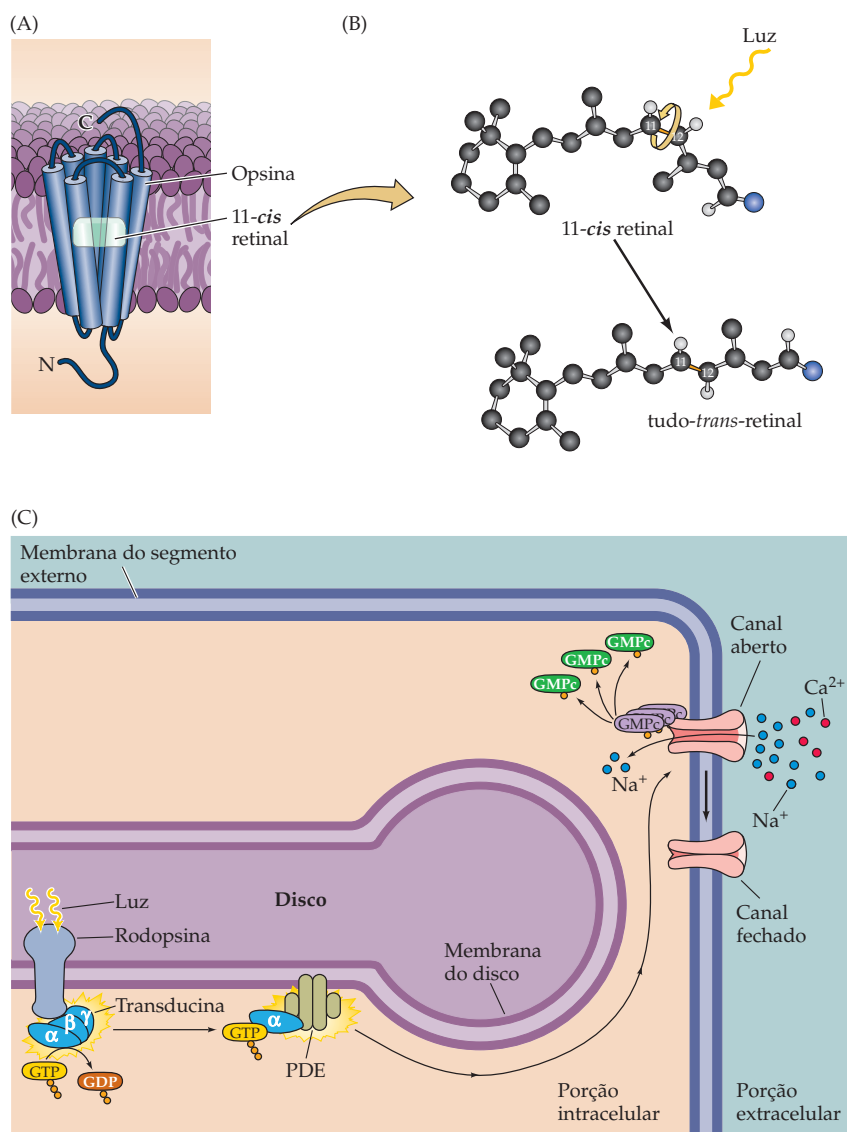


Figura 11.9 Detalhes da fototransdução em receptores do tipo bastonete. (A) A rodopsina está localizada na membrana dos discos do segmento externo do fotorreceptor. Os sete domínios transmembrana da molécula da opsina cercam a molécula de retinal, sensível à luz. (B) A absorção de um fóton de luz pelo retinal leva a uma mudança em sua configuração, do isômero 11-*cis* para *tudo-trans*. (C) Cascata de segundo mensageiro da fototransdução. A mudança isomérica do retinal ativa a transducina, a qual, por sua vez, ativa uma fosfodiesterase (PDE). A fosfodiesterase hidrolisa o GMPc, reduzindo sua concentração no segmento externo e levando ao fechamento de canais na membrana do segmento externo.

externo e, assim, diminui o número de moléculas de GMPc disponíveis para se ligarem aos canais na superfície da membrana do segmento externo, fechando-os (Figura 11.9C).

Uma das características importantes dessa complexa cascata bioquímica iniciada pela captura de um fóton é permitir uma considerável amplificação do sinal. Estima-se que uma única molécula de rodopsina ativada pela luz possa ativar 800 moléculas de transducina, aproximadamente 8% das moléculas de transducina na superfície do disco. Embora cada molécula de transducina ative apenas uma molécula de fosfodiesterase, cada uma delas, por sua vez, é capaz de catalisar a hidrólise de até seis moléculas de GMPc. Como resultado, a absorção de um único fóton por uma molécula de rodopsina resulta no fechamento de aproximadamente 200 canais iônicos, ou cerca de 2% do número de canais que estão abertos no escuro em cada bastonete. O fechamento desse número de canais causa uma alteração líquida no potencial de membrana de cerca de 1mV.

Uma vez iniciada, mecanismos adicionais limitam a duração dessa cascata de amplificação e restauram as várias moléculas a seus estados inativados. A rodopsina ativada é rapidamente fosforilada pela **rodopsina-cinase**, permitindo que a **arrestina** ligue-se à rodopsina. Uma vez ligada à arrestina, a rodopsina ativada é incapaz de ativar a transducina, bloqueando efetivamente a cascata de fototransdução.

A restauração do retinal para uma forma capaz de sinalizar a captura de um fóton é um processo complexo, conhecido como **ciclo retinoide** (Figura 11.10A). O tudo-*trans*-retinal dissocia-se da opsina, difunde para o citosol do segmento externo, onde é convertido em tudo-*trans*-retinol e transportado para o epitélio pigmentado por uma proteína chaperona, **proteína ligadora de retinoide interfortorreceptor** (PLRI; veja Figura 11.10A), onde as enzimas apropriadas o convertem em 11-*cis*-retinal. Após ser transportado de volta ao segmento externo via PLRI, o 11-*cis*-retinal recombina-se com a opsina nos discos do receptor. O ciclo retinoide apresenta importância decisiva para a manutenção da sensibilidade à luz observada nos fotorreceptores. Mesmo sob níveis intensos de iluminação, a taxa de regeneração do retinal é suficiente para manter um número significativo de moléculas ativas de fotorpigmento.

A magnitude da amplificação da fototransdução varia com o nível prevalente de iluminação, um fenômeno conhecido como **adaptação à luz**. Em níveis baixos de iluminação, os fotorreceptores são mais sensíveis à luz. À medida que o nível de iluminação aumenta, a sensibilidade diminui, impedindo que os receptores fiquem saturados e, dessa forma, ampliando bastante a amplitude das intensidades de luz nas quais eles operam. A concentração de Ca^{2+} no segmento externo parece ter um papel decisivo na modulação da sensibilidade do fotorreceptor induzida pela luz. Os canais ativados por GMPc no segmento externo são permeáveis tanto ao Na^+ quanto ao Ca^{2+} (Figura 11.10B); assim, o fechamento desses canais induzido pela luz leva a um decréscimo líquido na concentração interna de Ca^{2+} . Esse decréscimo dispara diversas alterações na cascata de fototransdução, todas elas no sentido de reduzir a sensibilidade do receptor à luz. Por exemplo, o decréscimo no Ca^{2+} aumenta a atividade da guanilato-ciclase, a enzima que sintetiza GMPc, levando a um aumento nos níveis de GMPc. Além disso, o decréscimo no Ca^{2+} aumenta a atividade da rodopsina-cinase, permitindo que mais arrestina se ligue à rodopsina. Por fim, a redução no Ca^{2+} aumenta a afinidade dos canais ativados por GMPc pelo próprio GMPc, reduzindo, assim, o impacto da redução induzida pela luz sobre os níveis de GMPc. Os efeitos regulatórios do Ca^{2+} sobre a cascata de fototransdução são apenas uma parte do mecanismo que adapta a sensibilidade da retina aos níveis de iluminação do ambiente. Outra contribuição importante vem das interações neurais entre células horizontais e terminais de fotorreceptores (a ser discutido posteriormente neste capítulo).

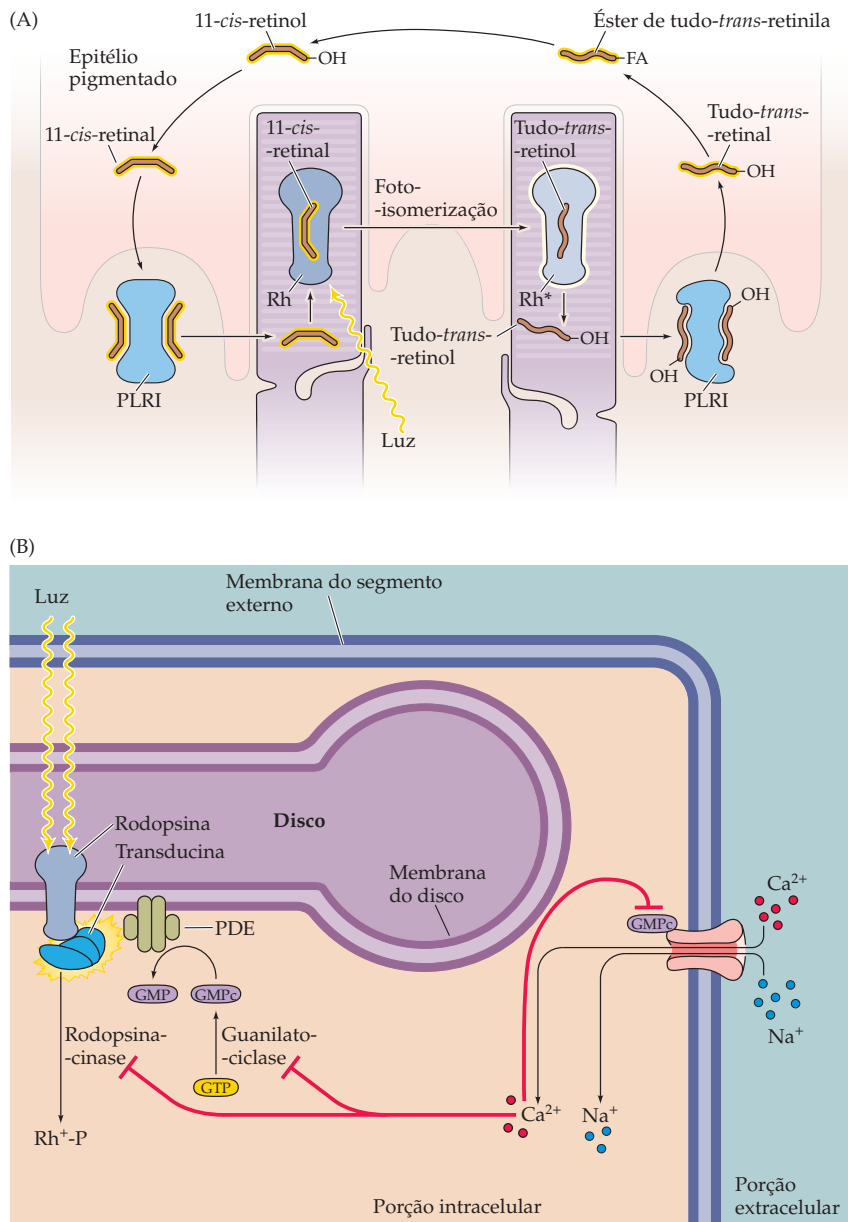


Figura 11.10 Ciclo retinoide e fotoadaptação. (A) Após a fotoisomerização, o tudo-*trans*-retinal é convertido em tudo-*trans*-retinol e transportado pela proteína chaperona PLRI para dentro do epitélio pigmentado. Ali, por meio de uma série de passos, ele é convertido em 11-*cis*-retinal e levado de volta para o segmento externo (novamente pela PLRI), onde recombina-se com a opsinina. (B) Adaptação no fotorreceptor. O cálcio, no segmento externo, inibe a atividade da guanilato-ciclase e da rodopsina-cinase e reduz a afinidade dos canais ativado por GMPc por esse nucleotídeo. O fechamento, induzido pela luz, dos canais na membrana do segmento externo leva a uma redução na concentração de Ca^{2+} e a uma redução da inibição mediada por Ca^{2+} desses elementos da cascata. Como resultado, a sensibilidade do fotorreceptor à captura de fótons é reduzida.

Especialização funcional de sistemas de bastonetes e de cones

Os dois tipos de fotorreceptores, bastonetes e cones, distinguem-se por sua forma (da qual recebem o nome), pelo tipo de fotopigmento que contêm, por sua distribuição na retina e por seu padrão de conexões sinápticas. Essas propriedades refletem o fato de que sistemas de bastonetes e de cones (os receptores e suas conexões dentro da retina) são especializados para diferentes aspectos da visão. O sistema de bastonetes apresenta resolução espacial muito pequena, mas é extremamente sensível à luz; é, portanto, especializado para a sensibilidade, à custa da resolução. Ao contrário, o sistema de cones apresenta alta resolução espacial, mas é relativamente insensível à luz; é, portanto, especializado para a acuidade,

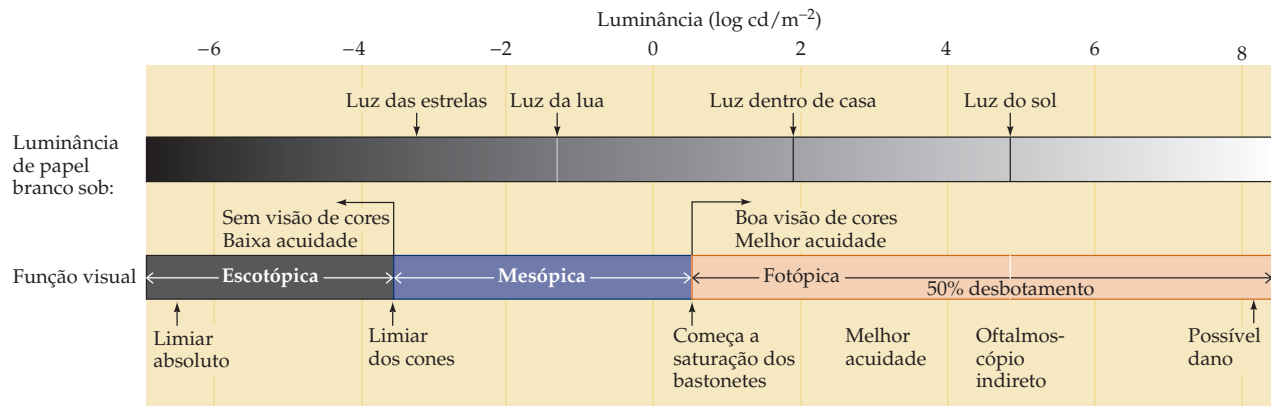


Figura 11.11 A faixa dos valores de luminância ao longo da qual o sistema visual opera. Nos níveis mais baixos de iluminação, apenas bastonetes estão ativos. Os cones começam a contribuir para a percepção aproximadamente no nível de luminosidade observado sob a luz das estrelas e são os únicos receptores que funcionam em condições de relativo brilho.

à custa da sensibilidade. As propriedades do sistema de cones também permitem aos humanos e a muitos outros animais ver as cores.

Os vários graus de iluminação nos quais os bastonetes e cones operam estão mostrados na Figura 11.11. Nos níveis mais baixos de luz, apenas os bastonetes estão ativados. Essa percepção mediada pelos bastonetes é denominada **visão escotópica**. É evidente a dificuldade de se fazer distinções visuais apuradas em condições de muito pouca luz quando apenas o sistema de bastonetes está ativo. O problema é principalmente a baixa resolução do sistema de bastonetes (e, em menor grau, o fato de que não há percepção de cor em baixas intensidades de luz, pois os cones não estão envolvidos em grau significativo). Embora os cones comecem a contribuir para a percepção visual em uma luminosidade parecida com a da luz das estrelas, a discriminação espacial nesse nível de luminosidade é ainda muito reduzida.

À medida que a iluminação aumenta, os cones se tornam mais e mais dominantes para deferir o que é visto e são o principal determinante da percepção em condições de iluminação relativamente intensas, como a iluminação elétrica normalmente utilizada dentro de casa ou a luz do sol. A contribuição dos bastonetes para a visão reduz-se quase por completo na assim denominada **visão fotópica**, pois sua resposta à luz atinge a saturação – isto é, o potencial de membrana de bastonetes individuais não mais varia em função da iluminação, pois todos os canais da membrana estão fechados (veja Figura 11.9). A **visão mesópica** ocorre em níveis de iluminação nos quais tanto cones quanto bastonetes contribuem – no crepúsculo, por exemplo. A partir dessas considerações, deveria ficar claro que a maior parte daquilo que consideramos ser o ato de “ver” é mediada pelo sistema dos cones e que a perda da função dos cones tem consequências devastadoras, como é o caso em indivíduos idosos que sofrem de degeneração macular (veja Quadro 11C). Indivíduos que perderam a função dos cones são legalmente cegos, enquanto aqueles que perderam a função dos bastonetes apenas experimentarão dificuldade na visão em níveis baixos de iluminação (cegueira noturna; veja Quadro 11D).

Diferenças nos mecanismos de transdução desses dois tipos de receptores representam um dos fatores principais para a capacidade dos bastonetes e dos cones em responder a diferentes níveis de intensidade de luz. Por exemplo, os bastonetes produzem uma resposta confiável a um único fóton de luz, enquanto mais de 100 fótons são necessários para produzir uma resposta comparável em um cone. Isso não significa, no entanto, que os cones sejam incapazes de capturar fótons com eficiência, mas sim que a alteração da corrente produzida pela captura de um único fóton nos cones é, comparativamente, pequena, sendo difícil distingui-la do ruído. Outra diferença é que a resposta de um cone individual não fica saturada em níveis altos de iluminação constante, como ocorre com a resposta dos bastonetes. Embora tanto bastonetes como cones sejam capazes de se adaptar para operar em uma ampla gama de valores de luminância, os mecanismos de

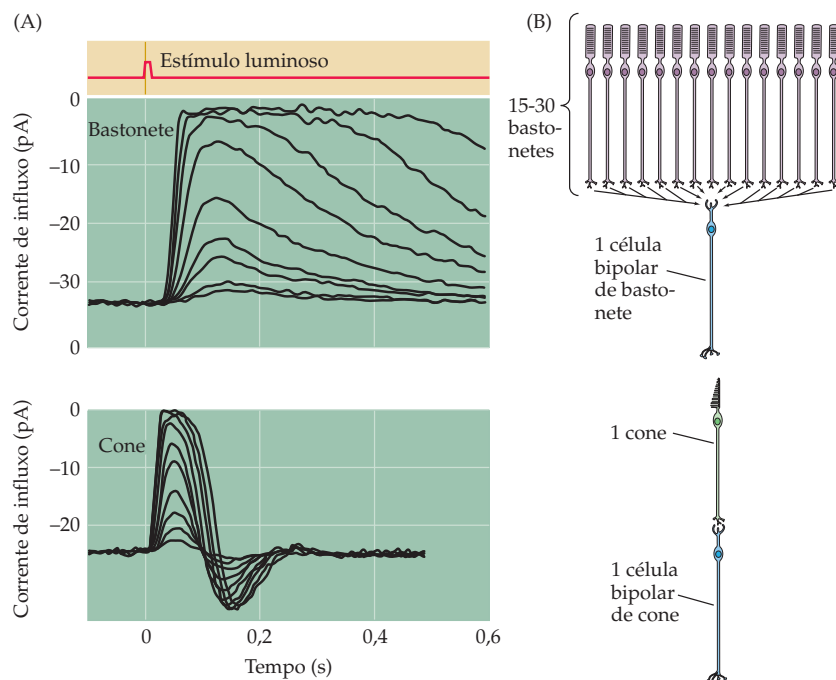


Figura 11.12 Diferentes respostas de bastonetes e cones humanos. (A) Registros com eletrodos de sucção da redução da corrente de influxo produzida por *flashes* de luz de intensidade gradativamente maior. Para *flashes* moderados a longos, a resposta dos bastonetes continua durante mais de 600 ms, enquanto para os *flashes* mais brilhantes testados, a resposta dos cones retorna à linha de base em cerca de 200 ms, geralmente ultrapassando-a um pouco. (B) Diferença de quantidade de convergência nas vias dos bastonetes e dos cones. Cada célula bipolar dos bastonetes recebe sinapses de 15-30 bastonetes. Convergência adicional ocorre em sítios posteriores na via dos bastonetes (veja o texto). Por outro lado, no centro da fóvea, um único cone contata uma única célula bipolar, e essa célula bipolar contata uma única célula ganglionar. (A, segundo Baylor, 1987.)

adaptação dos cones são mais eficientes. Essa diferença na adaptação é observável no curso de tempo das respostas de bastonetes e cones a clarões breves (*flashes*) de luz. A recuperação da resposta de um cone, mesmo a um *flash* de luz brilhante que produz alteração máxima na corrente do fotorreceptor, ocorre em cerca de 200 milissegundos, processo mais de quatro vezes mais rápido do que nos bastonetes (Figura 11.12A).

O arranjo dos circuitos que transmitem informações dos bastonetes e dos cones para células ganglionares também contribui para as diferentes características da visão escotópica e fotópica. Na maior parte da retina, sinais de bastonetes e cones convergem para as mesmas células ganglionares, isto é, células ganglionares individuais respondem a sinais de entrada tanto de ambos bastonetes quanto de cones, dependendo do nível de iluminação. Os primeiros estágios das vias que ligam bastonetes e cones às células ganglionares, entretanto, são bem independentes. Por exemplo, a via dos bastonetes até as células ganglionares compreende uma classe distinta de células bipolares (denominadas bipolares dos bastonetes) que, de forma diferente das células bipolares dos cones, não estabelecem contatos com as células ganglionares da retina. Em vez disso, as células bipolares dos bastonetes estabelecem sinapses com os processos dendríticos de uma classe específica de células amácrinas que, por sua vez, estabelecem junções comunicantes (*gap*) e sinapses químicas com os terminais das células bipolares dos cones. Por sua vez, esses processos estabelecem contatos sinápticos sobre os dendritos das células ganglionares na camada plexiforme interna. Por fim, o sistema dos bastonetes e cones difere de forma significativa em seu grau de convergência (Figura 11.12B). Cada célula bipolar de bastonete recebe contatos de um certo número de bastonetes, e muitas dessas células bipolares fazem contato com uma célula amácrina. Contrastando com isso, o sistema dos cones tem um grau muito menor de convergência. Desse modo, cada célula ganglionar retiniana que domina a visão central (denominadas células ganglionares anãs) recebe entradas de apenas uma célula bipolar de cone, a qual, por sua vez, é contatada apenas por um único cone. A convergência leva o sistema de bastonetes a ser um melhor detector de luz, pois sinais pequenos oriundos de muitos bastonetes podem ser agrupados para formar uma resposta mais intensa na célula bipolar. Ao mesmo tempo, a convergência reduz a resolução espacial do sistema de bastonetes, já que a fonte do sinal luminoso

em uma célula bipolar dos bastonetes ou uma célula ganglionar da retina pode vir de qualquer ponto de uma região relativamente extensa da superfície da retina. A relação um para um dos cones para com suas células bipolares e ganglionares é, naturalmente, a melhor receita para se maximizar a acuidade visual.

Distribuição anatômica de bastonetes e cones

A distribuição de bastonetes e cones ao longo da superfície da retina também tem importantes consequências para a visão. Apesar do fato de a percepção, em níveis de iluminação típicos da luz do dia, ser dominada pela visão mediada por cones, o número total de bastonetes na retina humana (cerca de 90 milhões) excede em muito o número de cones (aproximadamente 4,5 milhões). Como resultado, a densidade de bastonetes é muito maior do que a de cones na maior parte da retina (Figura 11.13A). Entretanto, essa relação muda imensamente na **fóvea**, uma região altamente especializada no centro da mácula que mede cerca de 1,2 mm de diâmetro (veja Figura 11.1). Na fóvea (que literalmente significa “cavidade”), a densidade de cones aumenta em quase 200 vezes, alcançando, no seu centro, a maior densidade de receptores encontrada em qualquer lugar da retina. Essa alta densidade é obtida pela diminuição do diâmetro dos segmentos externos dos cones, de tal modo que os cones da fóvea assemelham-se aos bastonetes. O aumento na densidade de cones na fóvea é acompanhado por um brusco declínio na densidade de bastonetes. De fato, a área envolvendo os 300 µm centrais da fóvea, denominada **fovéola**, é totalmente desprovida de bastonetes (Figura 11.13B).

A densidade extremamente alta de receptores do tipo cones na fóvea e a relação de um para um com células bipolares e células ganglionares da retina (veja Figura 11.12) fornecem a esse componente do sistema dos cones a capacidade de

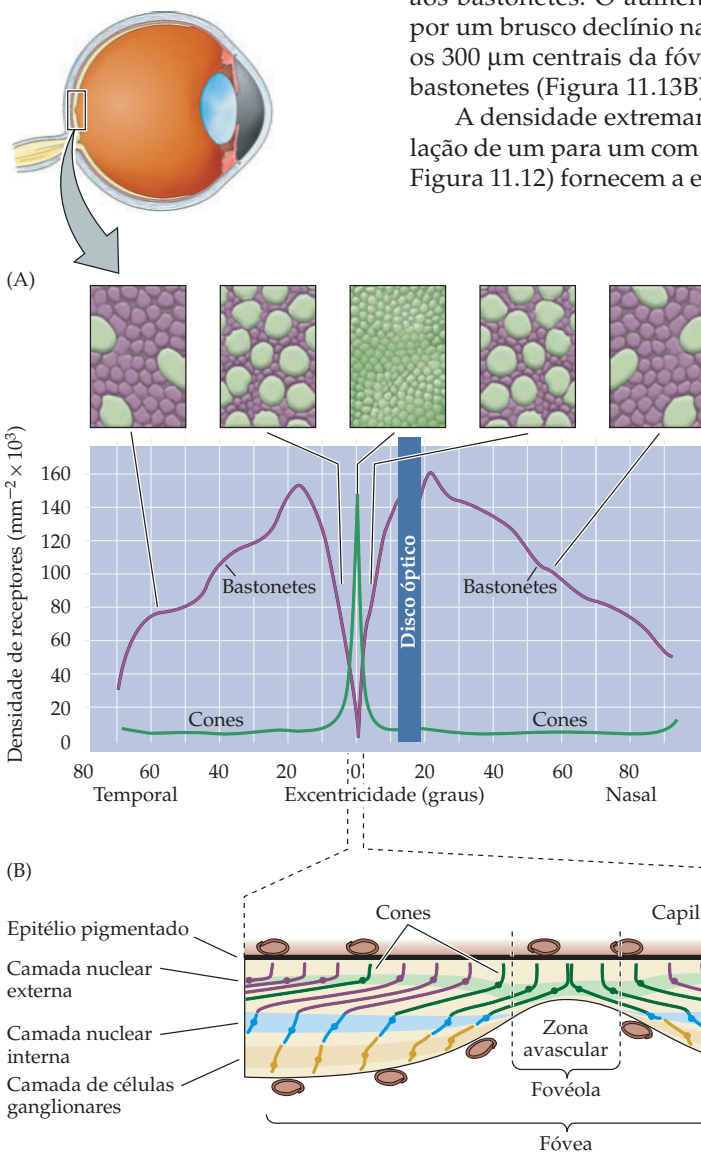


Figura 11.13 Distribuição de fotorreceptores na retina humana. (A) Os cones estão presentes em uma densidade baixa ao longo da retina, com um pico agudo no centro da fóvea (a fovéola). Por sua vez, os bastonetes estão presentes em alta densidade ao longo da maior parte da retina, com um declínio agudo na fóvea; os bastonetes não ocorrem na fovéola. Os quadros no alto da figura ilustram seções vistas da superfície da retina, transversais aos segmentos externos dos fotorreceptores e sob diferentes excentricidades. O aumento da densidade dos cones na fóvea é acompanhado por uma marcante redução no diâmetro de seus segmentos externos. Observe a ausência de receptores na área do disco óptico, onde axônios das células ganglionares da retina se reúnem, para deixar a retina. (B) Diagrama de uma secção transversal da fóvea. As camadas celulares e os vasos sanguíneos são deslocados de modo que os raios de luz ficam sujeitos a um mínimo de dispersão antes que atinjam os segmentos externos dos cones na fovéola.

mediar a mais alta acuidade visual. À medida que a densidade de cones declina excentricamente e o grau de convergência para células ganglionares da retina aumenta, a acuidade é reduzida de forma marcante. Apenas no 6° excêntrico à linha da visão, a acuidade encontra-se 75% reduzida, um fato que pode ser facilmente observado se você tentar ler as palavras em qualquer linha desta página fora da palavra que estiver sendo fixada. A restrição da visão de alta acuidade para uma região tão pequena da retina é a principal razão pela qual os humanos passam tanto tempo movendo seus olhos (e cabeças) – na verdade, direcionando as fóveas dos dois olhos para objetos de interesse (veja Capítulo 20). Esse é também o motivo pelo qual distúrbios que afetam o funcionamento da fóvea apresentam efeitos tão devastadores sobre a visão (veja Quadro 11C). Por sua vez, a exclusão dos bastonetes da fóvea e sua presença em alta densidade em regiões fora dela explicam por que o limiar para a detecção de um estímulo luminoso é mais baixo fora da região central da visão. É mais fácil vermos um objeto pouco iluminado (p. ex., uma estrela pouco brilhante) se não olharmos diretamente para ele, de forma que o estímulo cai sobre a região da retina que é mais rica em bastonetes (ver Figura 11.13A).

Outra característica anatômica da fóvea que contribui para a acuidade superior do sistema dos cones é o deslocamento das camadas internas da retina. Como resultado, os raios de luz são submetidos a um mínimo de dispersão antes de atingirem os fotorreceptores. A fóvea é também desprovida de outro fator potencial de distorção óptica no percurso da luz em direção aos receptores – os vasos sanguíneos da retina (veja Figura 11.13B). Essa região central da fóvea, desprovida de vasos, é, portanto, dependente da coroide e do epitélio pigmentado para sua oxigenação e seu sustento metabólico.

Cones e visão das cores

A percepção das cores permite aos humanos (e a muitos outros animais) discriminar objetos com base na distribuição dos comprimentos de onda da luz que refletem para o olho. Enquanto diferenças na luminância são frequentemente suficientes para distinguir objetos, a cor adiciona outra dimensão para a percepção, o que é especialmente útil quando diferenças na luminância são sutis ou inexistentes. A cor obviamente nos fornece um modo bem diferente de perceber e descrever o mundo em que vivemos, e nossa visão das cores é o resultado de propriedades especiais do sistema dos cones.

Ao contrário dos bastonetes, que contêm um único fotopigmento, há três tipos de cones que diferem quanto ao pigmento que contêm. Cada um desses fotopigmentos apresenta sensibilidade diferente à luz de diferentes comprimentos de onda e, por essa razão, são denominados como “azul”, “verde” e “vermelho” ou, mais apropriadamente, cones de comprimentos de onda curtos (C), médios (M) e longos (L), termos que mais ou menos descrevem suas sensibilidades espectrais (Figura 11.14A). Essa nomenclatura parece sugerir que cones individuais fornecem informação quanto à cor para o comprimento de onda da luz que mais os excita, o que não é o caso. Na verdade, cones individuais, assim como os bastonetes, são cegos por completo para as cores, considerando-se que sua resposta é apenas um reflexo do número de fótons que capturam, independentemente do comprimento de onda do fóton (ou, mais apropriadamente, de sua energia vibracional). É impossível, portanto, determinar se a alteração no potencial de membrana de um determinado cone surgiu da exposição a muitos fótons de comprimentos de onda para os quais o receptor é relativamente insensível ou de poucos fótons de comprimentos de onda para os quais ele é mais sensível. Essa ambiguidade só pode ser resolvida pela *comparação* da atividade em diferentes classes de cones. Com base nas respostas de células ganglionares individuais e de células em níveis superiores da via visual (veja Capítulo 12), comparações desse tipo estão certamente envolvidas na maneira como o sistema visual extrai dos estímulos espectrais informação quanto à cor. Apesar dessas concepções, a compreensão dos mecanismos neurais subjacentes à percepção da cor tem sido difícil de apreender (Quadro 11E).

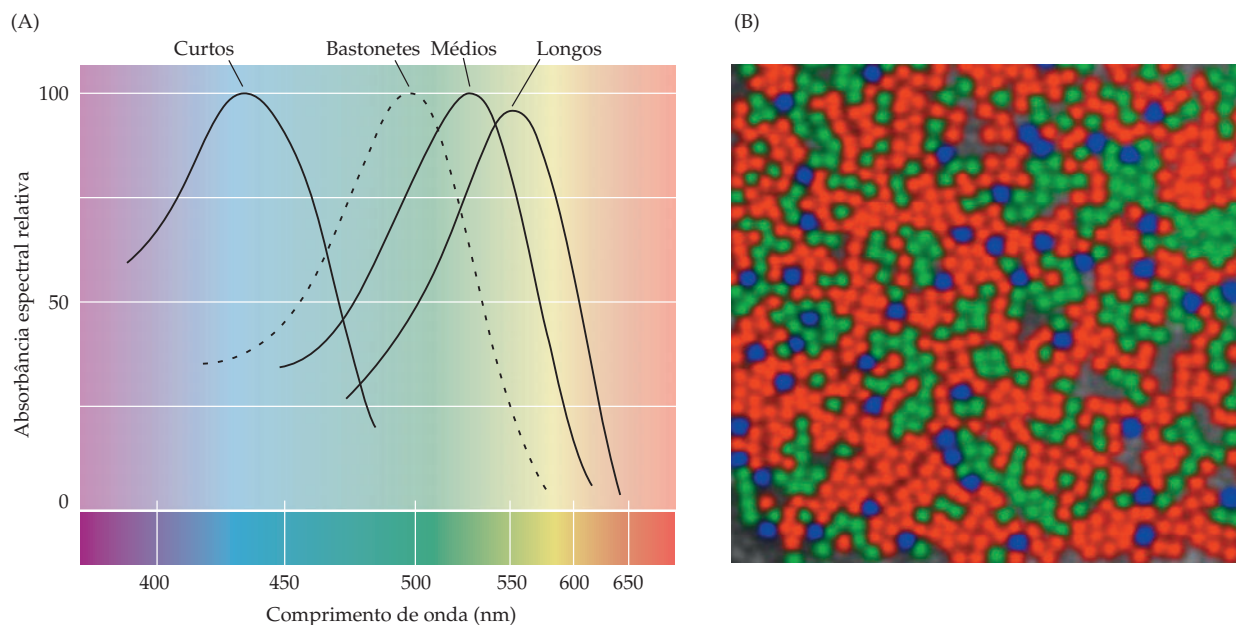


Figura 11.14 Espectro de absorção e distribuição de opsinas nos cones.

(A) O espectro de absorção de luz dos quatro fotopigmentos na retina humana normal. (Lembre-se de que *luz* é radiação eletromagnética e possui comprimentos de onda entre ~400 e 700 nm. A *absorbância* é definida como o logaritmo da intensidade da luz incidente sobre a intensidade da luz transmitida.) As curvas sólidas indicam os três tipos de opsinas dos cones; a curva tracejada mostra a rodopsina dos bastonetes para comparação. (B) Usando uma tecnologia conhecida como óptica adaptativa e “truques” inteligentes de adaptação de luz, é possível mapear com grande precisão a distribuição dos diferentes tipos de cones dentro da retina viva. Pseudocores têm sido utilizadas para identificar cones de comprimentos de onda curtos (azuis), médios (verdes) e longos (vermelhos). (B, obtido de Hofer *et al.*, 2005.)

Poderia parecer natural presumir-se que os três tipos de cones ocorrem em número aproximadamente igual, mas esse, com certeza, não é o caso. Os cones de tipo C constituem apenas cerca de 5-10% dos cones na retina e estão praticamente ausentes no centro da fóvea. Enquanto os tipos M e L são os cones predominantes na retina, a razão M:L varia consideravelmente de indivíduo para indivíduo, como tem sido demonstrado utilizando técnicas ópticas que permitem a visualização de tipos identificados de cones na retina humana intacta (Figura 11.14B). É interessante observar que grandes diferenças na razão entre os tipos de cones M e L (de 4:1 para 1:1) não parecem ter impacto significativo na visão das cores.

Muita informação adicional a respeito da visão das cores veio de estudos de indivíduos com capacidades anormais de detecção das cores. Deficiências na visão das cores resultam ou de falha herdada na capacidade de sintetizar um ou mais dos pigmentos dos cones ou de uma alteração no espectro de absorção dos pigmentos dos cones (ou, mais raramente, de lesões nas estações centrais que processam informações relativas às cores; veja Capítulo 12). Em condições normais, a maior parte das pessoas pode perceber qualquer cor em um estímulo-teste, ajustando a intensidade de três fontes de luz sobrepostas, gerando comprimentos de onda longos, médios e curtos. O fato de que apenas três dessas fontes são necessárias para identificar (com aproximação) todas as cores percebidas é uma forte confirmação do fato de que a sensação de cores baseia-se em níveis relativos de atividade nos três conjuntos de cones com diferentes espectros de absorção.

O fato de a visão das cores ser **tricromática** foi inicialmente reconhecido por Thomas Young, no início do século XIX (assim, pessoas com visão normal para as cores são ditas *tricromatas*). Para cerca de 5-6% da população masculina dos Estados Unidos e para uma porcentagem muito menor da população feminina, entretanto, a visão das cores é mais limitada. Apenas duas bandas de comprimentos de onda de luz são necessárias para formar todas as cores que esses indivíduos são capazes de perceber; a terceira categoria de cor simplesmente não é vista. Esse **dicromatismo** (também denominado dicromatopsia), ou “cegueira para cor”, como é comumente chamado, é herdado como uma característica recessiva ligada ao sexo e existe em duas formas: *protanopia*, na qual todas as cores observadas podem ser obtidas usando apenas luz verde e azul, e *deuteranopia*, na qual todas as combinações podem ser obtidas usando apenas luz azul e vermelha (Figura 11.15). Em outra importante categoria de deficiência da visão das cores, todas as três fontes

QUADRO 11E A importância do contexto na percepção das cores

A visão de cores requer, obviamente, que as respostas da retina a diferentes comprimentos de onda sejam, de algum modo, *comparadas* entre si. A descoberta de três tipos de cones e seus diferentes espectros de absorção é corretamente considerada, portanto, como a base para a visão de cores em humanos. Mesmo assim, ainda está por ser determinada a forma como os três tipos de cones e os neurônios de ordem superior com os quais eles estabelecem contato (veja Capítulo 12) produzem as sensações de cor. De fato, essa questão tem sido debatida por algumas das mentes mais brilhantes da ciência (Hering, Helmholtz, Maxwell, Schroedinger e Mach, para nomear apenas alguns), desde que Thomas Young propôs pela primeira vez que os humanos deveriam ter três diferentes “partículas” receptoras, isto é, os três tipos de cones.

Um problema fundamental tem sido o de que a percepção da cor é fortemente influenciada pelo contexto, embora as atividades relativas dos três tipos de cones possam até certo ponto explicar essa percepção em experimentos de combinação de cores feitos em laboratório. Por exemplo, um objeto colorido que retorna exatamente o mesmo espectro de comprimento de onda para o olho pode parecer bem diferente dependendo do fundo em que é colocado, em um fenômeno denominado *contraste de cor* (Figura A). Além disso, objetos utilizados em testes que retornam diferentes espectros ao olho podem parecer ser da mesma cor, um efeito denominado *constância de cor* (Figura B). Embora esses fenômenos fossem bem conhecidos no século XIX, não tiveram uma posição destacada na

teoria da visão da cor até o trabalho de Edwin Land, na década de 1950. Em sua famosa demonstração, Land (que entre outras realizações fundou a companhia Polaroid e tornou-se bilionário) utilizou uma colagem de papéis coloridos que têm sido chamados de “mondrianos de Land”, em virtude da sua semelhança com o trabalho do artista holandês Piet Mondrian.

Utilizando um fotômetro telemétrico e três fontes de luz ajustáveis que geravam luz com comprimentos de onda curtos, intermediários e longos, Land demonstrou que dois desses recortes que, sob luz branca, pareciam ter cores bem diferentes (p. ex., verde e marrom) continuavam a ter suas respectivas cores mesmo quando as três fontes eram ajustadas de forma que a luz que retornava da superfície “verde” produzisse, nos três telefotômetros, exatamente as mesmas leituras previamente observadas a partir da superfície “marrom” – uma surpreendente demonstração da constância de cor!

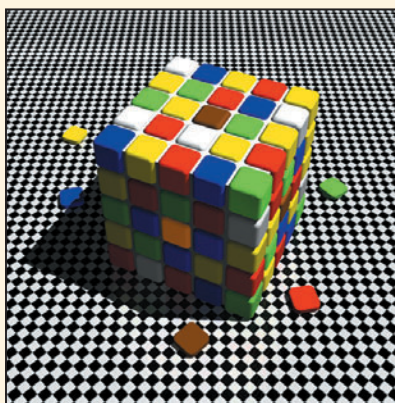
Os fenômenos de contraste e constância de cor levaram a um acalorado

debate, que tem durado diversas décadas, acerca da forma como as impressões de cor são geradas. Para Land, a resposta estava em uma série de equações com medidas de razões que poderiam integrar os espectros oriundos de diferentes regiões da cena observada. Entretanto, como foi reconhecido ainda antes da sua morte, em 1991, sua teoria, denominada *retinex*, não funcionava em todas as circunstâncias e era, para cada evento, mais uma descrição do que uma explicação. Uma explicação alternativa desses aspectos contextuais da visão da cor é que a cor, como o brilho, é gerada empiricamente, de acordo com aquilo que os estímulos espectrais significuem a partir da experiência prévia (veja Quadro 11F).

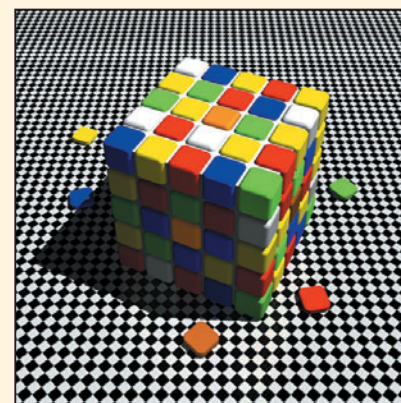
Referências

- LAND, E. (1986) Recent advances in Retinex theory. *Vision Research* 26: 7–21.
 PURVES, D. and R. B. LOTTO (2003) *Why we see what we do: An empirical theory of vision*. Capítulos 5 e 6. Sunderland MA: Sinauer Associates, pp. 89–138.

(A)



(B)



A gênese dos efeitos de contraste e constância exatamente pelo mesmo contexto. Os dois painéis demonstram os efeitos sobre a cor aparente quando duas superfícies com propriedades de reflexão *similares* (A) ou duas superfícies com propriedades de reflexão *distintas* (B) são apresentadas no *mesmo* contexto, em que toda a informação fornecida é compatível com a iluminação que difere apenas em intensidade. A aparência das superfícies relevantes em um contexto neutro é mostrada nas figuras abaixo. (Obtido de Purves e Lotto, 2003.)

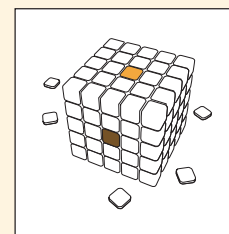
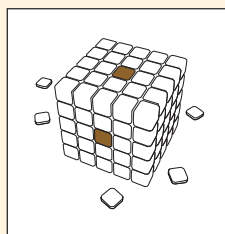
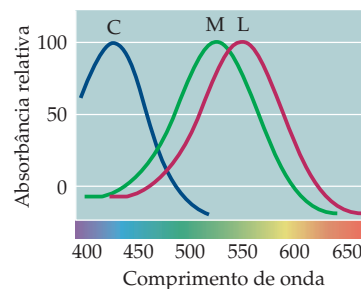
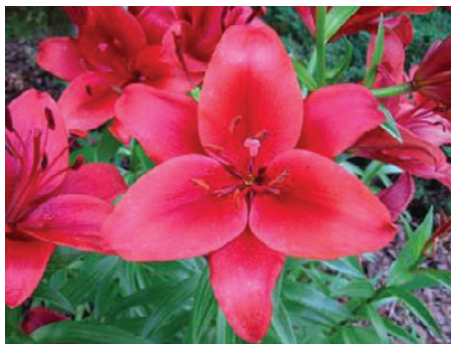
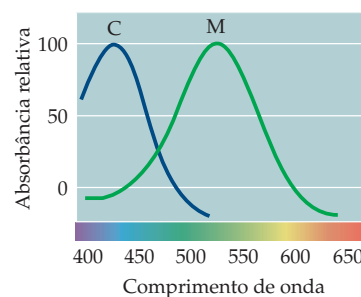
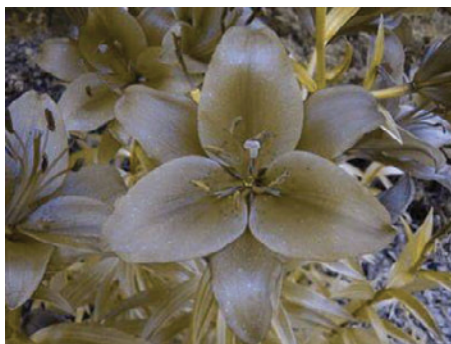


Figura 11.15 Simulação da imagem de uma flor como pareceria a um observador com visão normal de cores (A), um observador com protanopia (perda de cones sensíveis a comprimentos de onda longos) (B) e um observador com deuteranopia (perda de cones sensíveis a comprimentos de onda médios) (C). Simulação da imagem de uma flor ao ser vista por um observador com visão normal para cores. Os gráficos mostram espectros de absorção dos cones da retina em homens com distúrbios na visão de cores. (Simulação fotográfica das cores: cortesia de vischeck.com.)

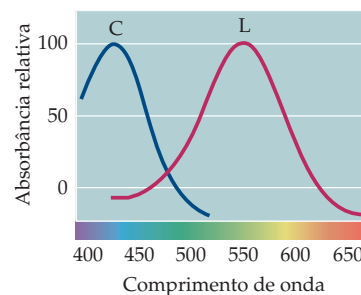
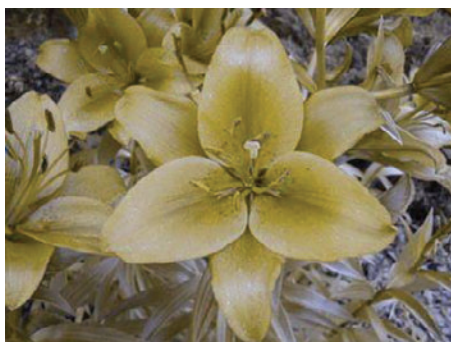
(A) Normal (tricromata)



(B) Protanopia



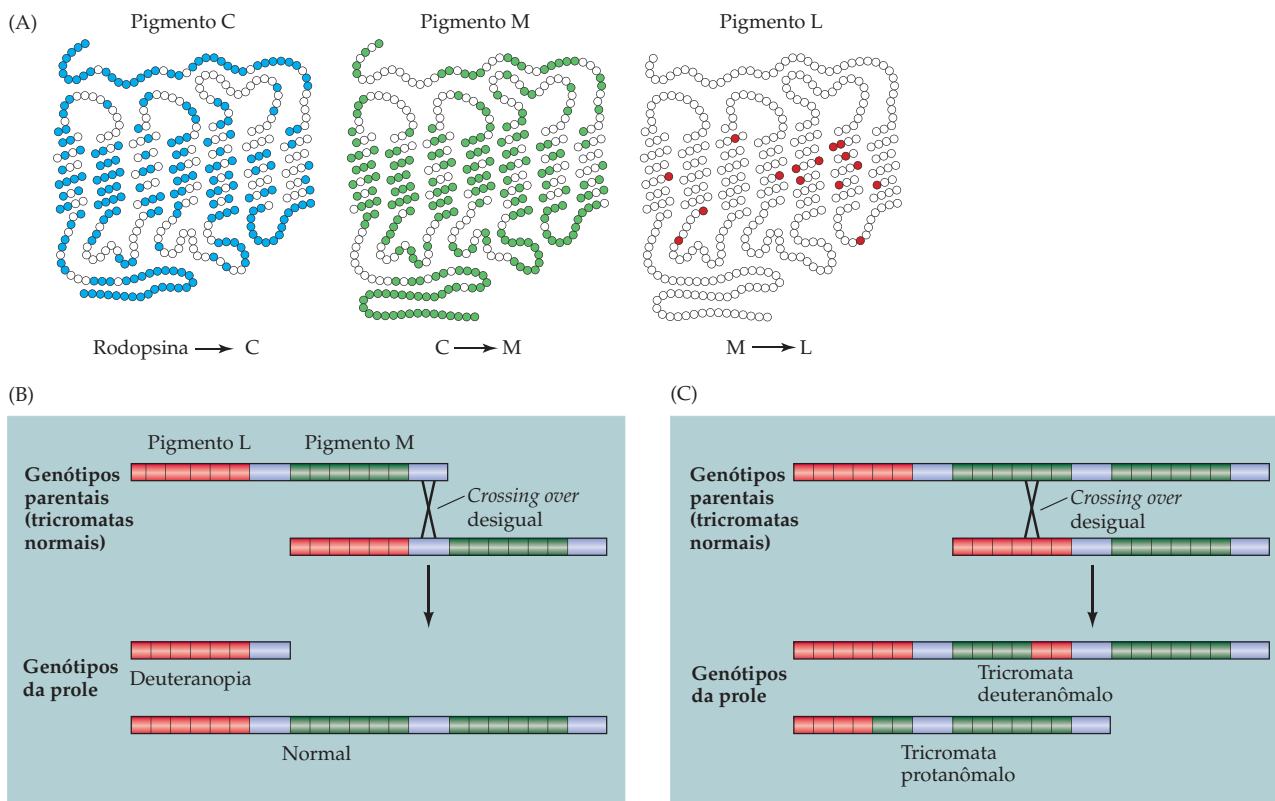
(C) Deuteranopia



de luz (i. e., de comprimentos de onda curtos, médios e longos) são necessárias para estabelecer todas as possíveis combinações de cores, mas as combinações são feitas utilizando valores significativamente diferentes daqueles utilizados pela maioria dos indivíduos. Alguns desses *tricromatas anômalos* requerem mais vermelho do que o normal para fazer outras cores (tricromatas protanômalos); outros requerem mais verde do que o normal (tricromatas deuteranômalos).

É difícil, para um tricromata normal, avaliar como o mundo se parece para aqueles que não possuem todo o conjunto normal de tipos de cones. Uma certa noção disso, no entanto, pode ser obtida olhando-se para imagens cujas cores foram filtradas para simular a aparência de objetos para indivíduos cegos para cores (veja Figura 11.15). Embora, na maioria dos casos, uma visão anormal para cores não seja um impedimento para uma vida normal, ela pode levar a problemas significativos para o desempenho em tarefas visuais que requerem diferenciações cromáticas.

Jeremy Nathans e seus colegas, da Universidade Johns Hopkins, ajudaram a aprofundar a compreensão dessas deficiências na visão das cores identificando e



sequenciando os genes que codificam os três pigmentos dos cones humanos (Figura 11.16A). Os genes que codificam os pigmentos vermelho e verde apresentam um alto grau de homologia em sua sequência e situam-se adjacentes um ao outro, no cromossomo X, explicando dessa forma a prevalência de cegueira para cores em homens. Tricromatas normais têm um gene para pigmentos vermelhos e podem ter entre 1 e 5 genes para pigmentos verdes. Por outro lado, o gene para o pigmento sensível ao azul é encontrado no cromossomo 7 e é bem diferente em sua sequência de aminoácidos. Esses fatos sugerem que os genes para os pigmentos vermelhos e verdes evoluíram relativamente há pouco tempo, talvez como resultado da duplicação de um único gene ancestral. Eles também explicam porque a maior parte das anormalidades na visão das cores envolvem os pigmentos vermelhos e verdes dos cones.

Dicromatas humanos não apresentam um dos três pigmentos dos cones, seja porque o gene correspondente está faltando, seja porque ele existe como um híbrido dos genes dos pigmentos vermelho e verde (veja Figura 11.16B,C). Por exemplo, a alguns dicromatas falta completamente o gene do pigmento verde, enquanto outros apresentam um gene híbrido que, acredita-se, produza um pigmento semelhante ao vermelho nos cones “verdes”. Tricromatas anômalos também possuem genes híbridos, mas eles produzem pigmentos cujas propriedades espectrais situam-se entre aquelas dos pigmentos vermelhos e verdes normais. Assim, embora a maior parte dos tricromatas anômalos tenham conjuntos distintos de cones de comprimento de onda médio e longo, há maior sobreposição em seu espectro de absorção do que nos tricromatas normais e, assim, menor diferença na forma como os dois conjuntos de cones respondem a um determinado comprimento de onda (com as resultantes anomalias na percepção da cor).

Circuitos na retina para a detecção de diferenças na luminância

Apesar da natureza esteticamente agradável da visão em cores, a maior parte da informação transmitida por cenas visuais consiste em variações espaciais na inten-

Figura 11.16 Genética dos pigmentos dos cones. (A) Nessas representações das sequências de aminoácidos dos pigmentos C, M, e L dos cones em humanos, pontos coloridos identificam diferenças nos aminoácidos, na comparação entre eles. Há substanciais diferenças entre as sequências de aminoácidos da rodopsina e do pigmento C dos cones e entre os pigmentos C e M; poucos aminoácidos diferem, no entanto, nas sequências de aminoácidos dos pigmentos M e L dos cones. (B,C) Muitas deficiências observadas na visão de cores são resultados de alterações genéticas nos genes dos pigmentos M ou L, em virtude do *crossing over* (cruzamento) dos cromossomos durante a meiose. Os quadrados coloridos representam os seis éxons dos genes L e M. (B) Recombinação desigual na região intergênica pode levar à perda ou à duplicação de um gene. A perda de um gene resulta em capacidade dicromática com relação à percepção de cores (protanopia ou deuteranopia). (C) A recombinação intragênica resulta em genes híbridos que codificam fotopigmentos com espectros de absorção anormais, compatíveis com as capacidades de visão de cores de tricromatas anômalos. (A, segundo Nathans, 1987; B,C, segundo Deeb, 2005.)

sidade da luz (p. ex., um filme preto e branco possui a maior parte da informação visual que teria uma versão colorida, embora seja deficiente em alguns aspectos e certamente menos divertido de se observar). A maneira como os padrões espaciais de luz e sombra que caem sobre os fotorreceptores são decifrados por alvos também tem sido um problema de certo modo perturbador (Quadro 11F). Para compreender aquilo que é realizado pelos complexos circuitos neurais dentro da retina durante esse processo, é útil começarmos considerando as respostas de células ganglionares individuais da retina a pequenos pontos de luz.

Stephen Kuffler, trabalhando na Universidade Johns Hopkins na década de 1950, foi o pioneiro nessa estratégia, caracterizando as respostas de células ganglionares individuais na retina do gato. Ele descobriu que cada célula ganglionar responde à estimulação de um pequeno pedaço circular da retina, o qual define o campo receptivo da célula (veja Capítulo 9 para discussão acerca de campos receptivos). Com base nessas respostas, Kuffler distinguiu duas classes de células ganglionares: centro-ON (ON = “ligado”) e centro-OFF (OFF = “desligado”). Jogar um ponto de luz sobre o centro do campo receptivo de uma **célula ganglionar**

QUADRO 11F A percepção da luminância

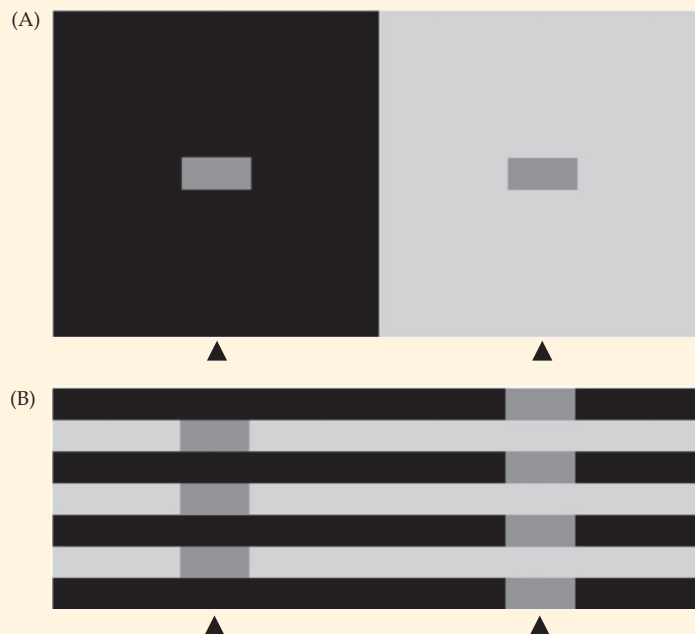
A compreensão do elo entre a estimulação da retina e aquilo que vemos (percepção) é possivelmente o problema central da visão, e a relação da luminância* (uma medida física da intensidade da luz) e brilho (a sensação determinada pela intensidade da luz) é, provavelmente, a forma mais simples de abordarmos esse problema.

Como indicado no texto, a forma como vemos as diferenças de “brilho” entre territórios adjacentes com distintas luminâncias (i. e., o contraste) depende, em primeiro lugar, das taxas relativas de disparos das células ganglionares da retina, modificadas por interações laterais. Entretanto, existe um problema com a pressuposição de que o sistema nervoso central simplesmente “lê” essas taxas relativas de atividade de células ganglionares para perceber o brilho. A dificuldade, assim como na percepção da cor, é que o brilho de um determinado objeto é consideravelmente afetado por seu contexto de um modo difícil ou impossível de

ser explicado em termos dos sinais de saída da retina. As figuras deste quadro, que mostram duas ilusões simultâneas de contraste de brilho, ajudam a reforçar esse ponto. Na Figura A, dois quadrados de cor cinza fotometricamente idênticos (equiluminantes) parecem ter brilho diferente em função do fundo contra o qual estão expostos.

A interpretação convencional para esse fenômeno é que as propriedades

do campo receptivo ilustradas nas Figuras 11.14 a 11.17 levam células ganglionares a dispararem de modo diferente, dependendo se o fundo do alvo equiluminante é escuro ou claro. A demonstração na Figura B, entretanto, enfraquece essa explicação, pois nesse caso o alvo cercado por uma área mais escura parece, na verdade, *mais escuro* do que quando circundado por uma área mais clara.



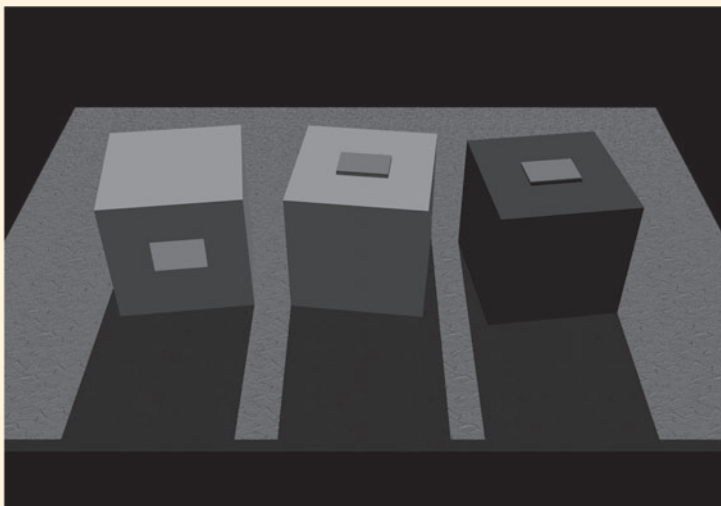
(A) Ilusão-padrão de contrastes simultâneos de brilho. (B) Outra ilusão de contrastes simultâneos de brilho que é difícil de ser explicada em termos convencionais.

* N. de T. A expressão mais popular, “luminosidade”, é, na verdade, um atributo das cores (p. ex., o amarelo é mais luminoso do que o azul); o termo “luminância” é, tecnicamente, o mais correto, sendo definido como “a razão entre a intensidade do fluxo luminoso emitido por uma superfície em uma dada direção e a área da superfície emissora projetada sobre um plano perpendicular à direção considerada”; também é chamado de “brilhância fotométrica”.

centro-ON produz uma rajada de potenciais de ação. O mesmo estímulo aplicado sobre o centro de um campo receptivo de uma **célula ganglionar centro-OFF** produz o efeito oposto: a taxa de disparos decresce, e, quando a luz é desligada, a célula responde com uma rajada de potenciais de ação (uma resposta OFF, ou seja, a célula responde quando a luz é desligada; Figura 11.17A). Padrões complementares de atividade são observados para cada um desses tipos celulares quando um ponto escuro é colocado sobre o centro do campo receptivo (Figura 11.17B). Desse modo, no centro do campo receptivo, enquanto as células centro-ON tornam maior sua taxa de descarga para *aumentos* na luminância, as células centro-OFF aumentam sua taxa de descarga para *decréscimos* na luminância.

Células ganglionares centro-ON e centro-OFF existem em quantidades aproximadamente iguais. Os campos receptivos apresentam distribuições que se sobrepõem, de modo que cada ponto na superfície da retina (ou seja, cada parte do espaço visual) é analisado por diversas células ganglionares centro-ON e centro-OFF. Uma razão para a presença desses dois tipos distintos de células ganglionares na retina foi sugerida por Peter Schiller e seus colegas, do Instituto de Tecnologia de

(C)



Uma interpretação alternativa para a percepção da luminância que abrange esses curiosos fenômenos é a de que as percepções de brilho são geradas em uma base estatística, como forma de resolver a ambiguidade inerente da luminância (i. e., o fato de que um dado valor de luminância pode ser gerado por muitas combinações diferentes de iluminação e por diferentes propriedades de superfícies refletoras). Uma vez que, para ter sucesso, um observador deve responder às fontes de luminância no mundo real e não à intensidade da luz em si, essa ambiguidade da estimulação da retina apresenta um dilema. Uma solução plausível para a incerteza inerente à relação entre valores de luminância e suas fontes

reais seria gerar a sensação de brilho a partir de certa luminância (p. ex., o brilho dos recortes-teste idênticos, na figura) com base no que as luminâncias dos recortes-teste tenham sido tipicamente na experiência passada dos observadores humanos. A essência dessa explicação está ilustrada na Figura C: os dois recortes-teste equiluminantes da Figura A poderiam ter sido gerados por duas superfícies pintadas de forma diferente sob diferentes iluminantes, como quando comparamos os recortes-alvo nos cubos da esquerda e do meio, ou duas superfícies que refletem de modo semelhante sob quantidades semelhantes de luz, como na comparação dos recortes “alvo”, nos cubos do meio e da direita. Conseqüente-

(C) Desenhos de algumas possíveis fontes para as ilusões-padrão de contrastes simultâneos de brilho em (A). (Cortesia de R. B. Lotto e D. Purves.)

mente, um expediente – talvez o único – para o sistema visual poder lidar com essa ambiguidade poderia ser gerar a percepção do estímulo na Figura A (e na Figura B) empiricamente, isto é, com base naquilo que esse determinado padrão de luminância significou no passado. Uma vez que alvos equiluminantes possam ter surgido de várias possíveis fontes, faz sentido termos o brilho proporcionado pelos recortes determinados estatisticamente pela relativa frequência da ocorrência daquela luminância no contexto particular em que foi apresentada. A vantagem de se compreender a luminância conforme as probabilidades relativas das possíveis fontes do estímulo é que a impressão gerada dessa forma dá ao observador a melhor oportunidade de produzir respostas comportamentais adequadas ao mundo visual profundamente ambíguo em que vivemos.

Referências

- ADELSON, E. H. (1999) Light perception and lightness illusions. In *The Cognitive Neurosciences*, 2nd Ed. M. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 339–351.
- PURVES, D. and R. B. LOTTO (2003) *Why we see what we do: An empirical theory of vision*. Capítulos 3 e 4. Sunderland MA: Sinauer Associates, pp. 41-87.

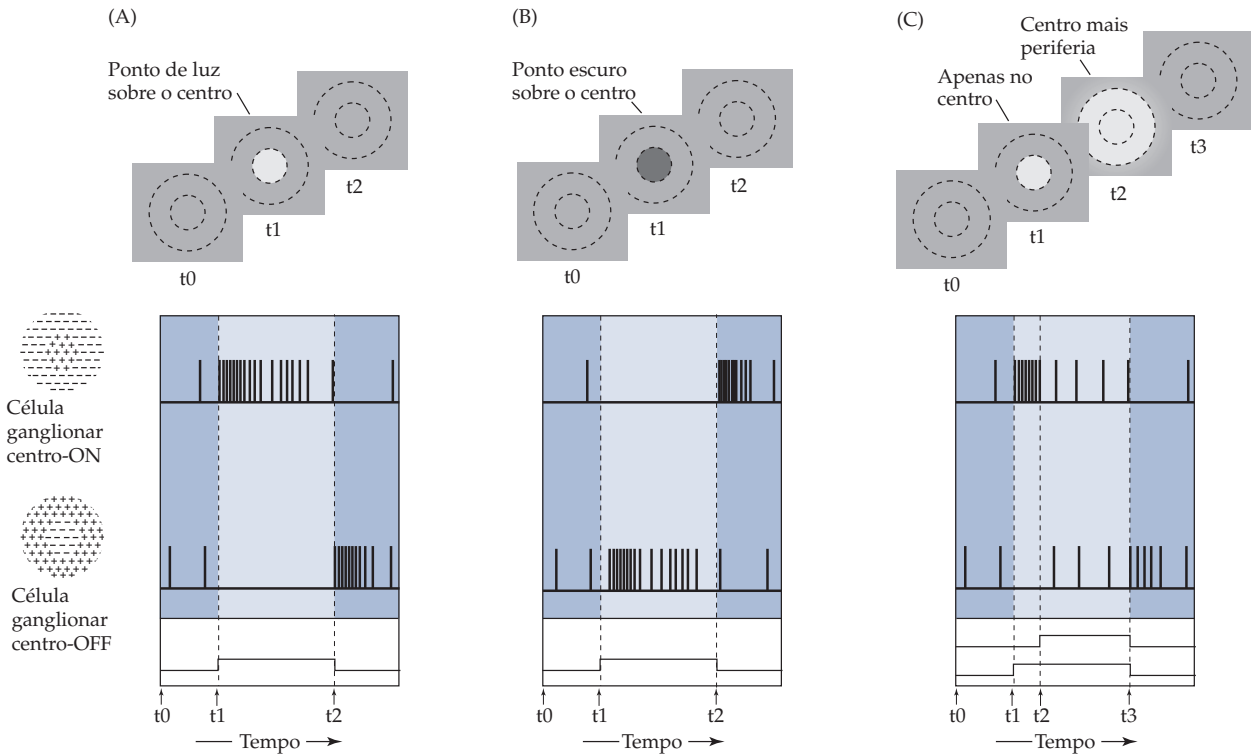


Figura 11.17 As respostas de células ganglionares centro-ON e centro-OFF na retina à estimulação de diferentes regiões de seus campos receptivos. Os painéis superiores indicam a sequência temporal de mudanças no estímulo; observe a sobreposição de campos receptivos. (A) Efeitos de um ponto de luz sobre o centro do campo receptivo. (B) Efeitos de um ponto escuro sobre o centro do campo receptivo. (C) Efeitos de um ponto de luz sobre o centro, seguido pela adição de luz à periferia.

Massachusetts, que examinaram os efeitos da inativação farmacológica de células ganglionares do tipo centro-ON sobre a capacidade de um macaco de detectar estímulos visuais. Após células ganglionares centro-ON terem sido silenciadas, os animais mostraram uma deficiência em sua capacidade de detectar estímulos que fossem mais brilhantes do que o fundo; entretanto, podiam ainda ver objetos que eram mais escuros do que o fundo.

Essas observações indicam que a informação sobre aumentos ou decréscimos na luminância é levada separadamente para o encéfalo por axônios desses dois tipos de células ganglionares da retina. A presença de “canais” separados de luminância significa que mudanças na intensidade da luz, seja para mais, seja para menos, são sempre levadas ao encéfalo por um número aumentado de potenciais de ação. Uma vez que as células ganglionares adaptam-se rapidamente a mudanças na luminância, sua taxa de disparos “de repouso”, sob iluminação constante, é relativamente baixa. Embora um aumento na taxa de disparos acima dos níveis de repouso sirva como um sinal confiável, um decréscimo na taxa de disparos a partir de uma taxa inicialmente baixa poderia não o ser. Assim, alterações na luminância sinalizadas por duas classes de células adaptáveis fornecem informações sem ambiguidade a respeito de aumentos ou decréscimos na luminância.

As diferenças funcionais entre esses dois tipos de células ganglionares podem ser compreendidas em termos tanto de sua anatomia quanto de suas propriedades e relações fisiológicas. Células ganglionares centro-ON e centro-OFF apresentam dendritos que se arborizam em extratos separados da camada plexiforme interna, estabelecendo sinapses seletivamente com os terminais de células bipolares centro-ON e centro-OFF que respondem a acréscimos e decréscimos na luminância, respectivamente (Figura 11.18A). Conforme mencionado anteriormente, a principal diferença entre células ganglionares e células bipolares é a natureza de suas respostas elétricas. Como a maior parte das outras células da retina, células bipolares apresentam potenciais graduados em vez de potenciais de ação. A despolarização graduada de células bipolares centro-ON leva a um aumento na liberação do transmissor (glutamato) em suas sinapses e à consequente despolarização das

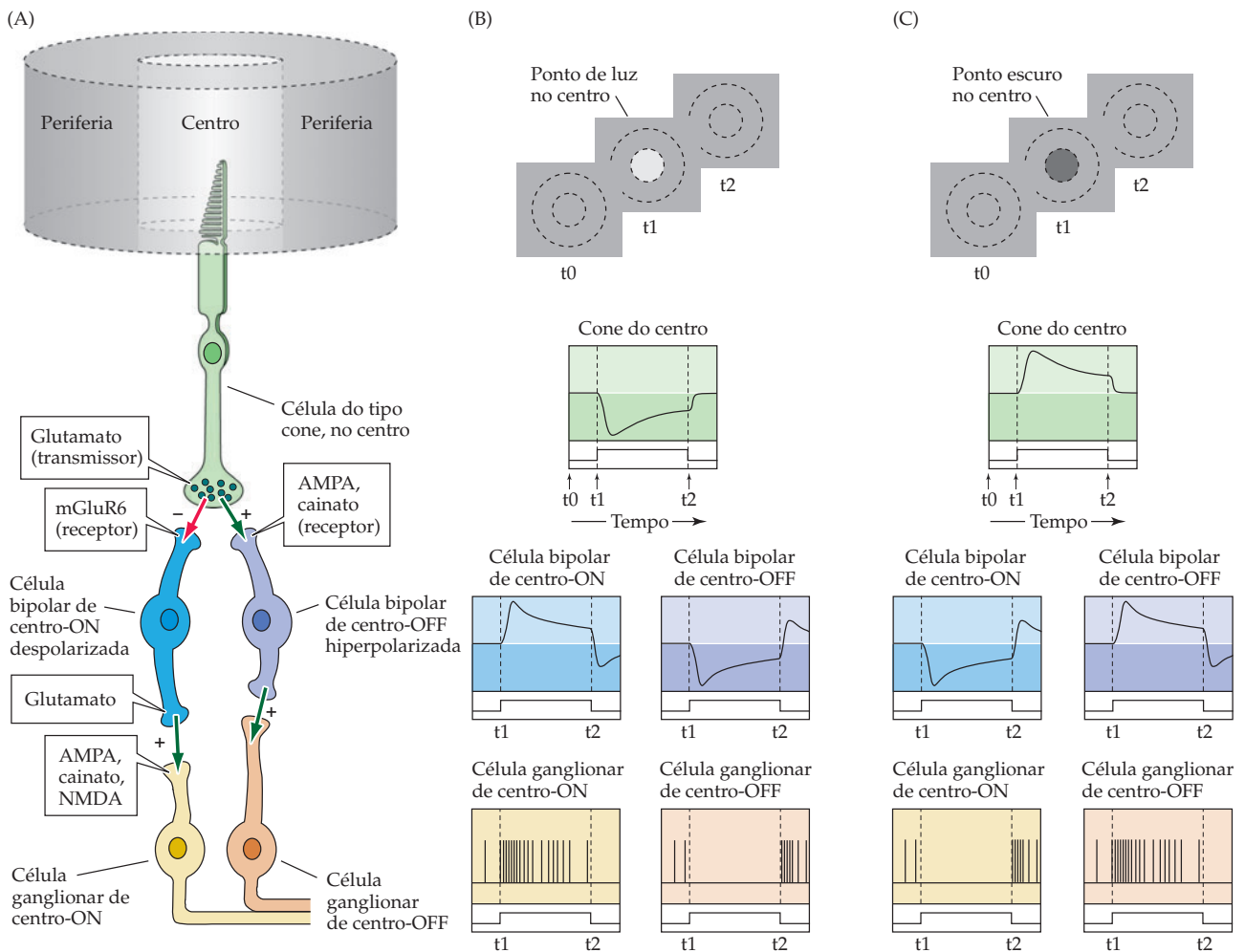


Figura 11.18 Circuito responsável pela geração de respostas no centro do campo receptivo de células ganglionares da retina. (A) Anatomia funcional de sinais de entrada de um cone no centro do campo receptivo de uma célula ganglionar. Um sinal positivo (+) indica uma sinapse conservadora de sinal; um sinal negativo (-) representa uma sinapse inversora de sinal. (B) Resposta dos vários tipos celulares à apresentação de um ponto de luz no centro do campo receptivo da célula ganglionar. (C) Resposta de vários tipos celulares à apresentação de um ponto escuro no centro do campo receptivo da célula ganglionar.

células ganglionares centro-ON com as quais estabelecem contato pelos receptores AMPA, cainato e NMDA.

A resposta seletiva de células bipolares centro-ON e centro-OFF a aumentos e diminuições na intensidade da luz explica-se pelo fato de expressarem diferentes tipos de receptores de glutamato (veja Figura 11.18A). Células bipolares centro-OFF apresentam receptores ionotrópicos (AMPA e cainato) que causam a despolarização da célula em resposta ao glutamato liberado dos terminais dos fotorreceptores. Por outro lado, células bipolares centro-ON expressam um receptor glutamatérgico metabotrópico acoplado a uma proteína G (mGluR6). Quando ligados ao glutamato, esses receptores ativam uma cascata intracelular que fecha canais de sódio ativados por GMPc, reduzindo a corrente de sódio que entra na célula e hiperpolarizando-a. Dessa forma, o glutamato apresenta efeitos opostos nessas duas classes de células, despolarizando células bipolares centro-OFF e hiperpolarizando células centro-ON. Sinapses que se estabelecem entre fotorreceptores e células bipolares centro-OFF são denominadas *conservadoras de sinal*, uma vez que o sinal da alteração no potencial de membrana da célula bipolar (despolarização ou hiperpolarização) é o mesmo do que aquele do fotorreceptor. Sinapses entre fotorreceptores e células bipolares centro-ON são denominadas *inversoras de sinal*, uma vez do que a alteração no potencial de membrana da célula bipolar é oposta àquela do fotorreceptor.

Para compreender a resposta de células bipolares centro-ON e centro-OFF a mudanças na intensidade luminosa, lembre-se de que os fotorreceptores hiperpolarizam em resposta a aumentos na luz, diminuindo a liberação de neurotrans-

missores (Figura 11.18B). Nessas condições, as células bipolares centro-ON com as quais os fotorreceptores estabelecem contato ficam liberadas da influência hiperpolarizante do transmissor liberado pelo fotorreceptor e despolarizam. Por outro lado, para células centro-OFF, a redução no glutamato representa a retirada de uma influência despolarizante, e essas células tornam-se hiperpolarizadas. Diminuições na intensidade de luz apresentam, é claro, efeito oposto nessas duas classes de células bipolares, hiperpolarizando as células centro-ON e despolarizando as células centro-OFF (Figura 11.18C).

O trabalho de Kuffler também chamou atenção para o fato de que células ganglionares da retina não atuam como simples “fotodetectores”. De fato, a maior parte das células ganglionares são relativamente fracas para a função de sinalizar diferenças em uma iluminação difusa. Em vez disso, são sensíveis a *diferenças* entre a quantidade de iluminação que incide sobre o centro do campo receptivo e a que incide sobre a região circunvizinha (periferia) – ou seja, o **contraste de luminância**. O centro do campo receptivo de uma célula ganglionar é cercado por uma região concêntrica que, quando estimulada, antagoniza a resposta à estimulação

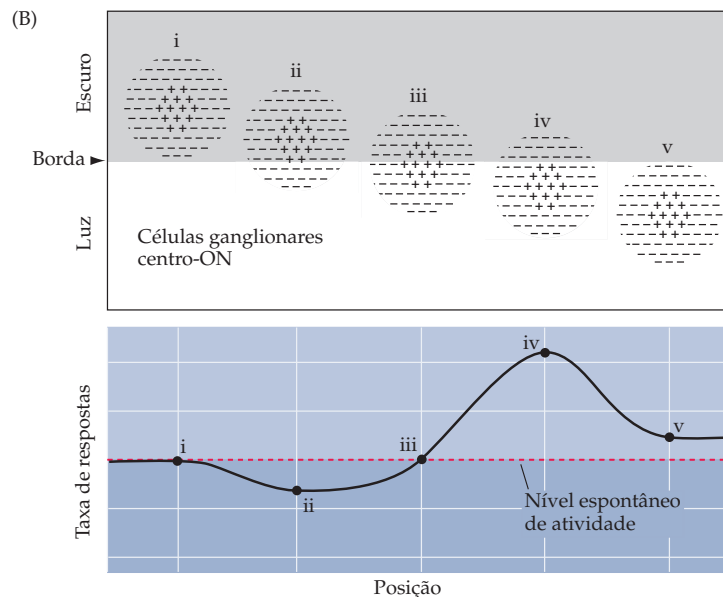
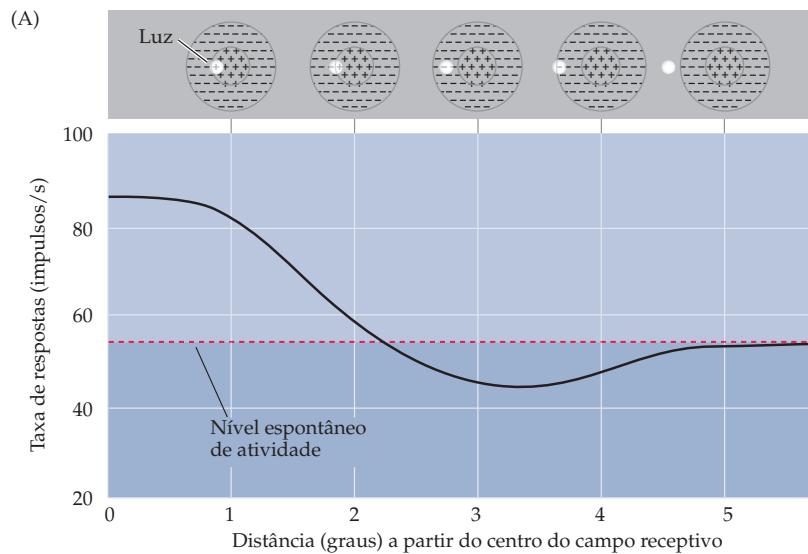


Figura 11.19 Respostas de células ganglionares centro-ON a diferentes condições de luz. (A) Taxa de disparos de uma célula centro-ON em resposta a um ponto de luz em função da distância do ponto em relação ao centro do campo receptivo. O zero no eixo x corresponde ao centro; a uma distância de 5° , o ponto cai fora do campo receptivo. (B) Respostas de uma população hipotética de células ganglionares centro-ON cujos campos receptivos (i-v) estão distribuídos de modo a cruzar uma delimitação claro-escuro. Aquelas células cuja atividade é mais afetada possuem campos receptivos que se encontram ao longo da delimitação claro-escuro.

desse centro do campo receptivo (veja Figura 11.17C). Por exemplo, quando um ponto de luz move-se do centro do campo receptivo de uma célula centro-ON em direção à sua periferia, a resposta da célula ao ponto de luz diminui. Quando o ponto de luz incide completamente fora do centro (ou seja, na região periférica), a resposta da célula cai abaixo de seu nível de repouso. A célula está efetivamente inibida até que a distância do centro seja tão grande que o ponto de luz não mais incide sobre o campo receptivo, quando a célula volta a seu nível de disparo de repouso (Figura 11.19A). Células centro-OFF também apresentam antagonismo centro-periferia. A estimulação pela luz da região periférica de uma célula centro-OFF opõe-se à diminuição na taxa de disparos que ocorre quando o centro é estimulado e reduz a resposta da célula a decréscimos na luz.

Em virtude desse antagonismo centro-periferia, as células ganglionares respondem muito mais vigorosamente a pequenos pontos de luz confinados aos centros de seus campos receptivos do que a grandes pontos de luz, ou à iluminação uniforme do campo visual. Para apreciar como o antagonismo centro-periferia torna a célula ganglionar sensível ao contraste na luminância, considere os níveis de atividade em uma população hipotética de células ganglionares centro-ON, cujos campos receptivos distribuem-se ao longo de uma imagem com um limite claro-escuro na retina (Figura 11.19B). Os neurônios cujas taxas de disparo são mais afetadas por esse estímulo – seja por seu aumento (neurônio iv), seja por sua diminuição (neurônio ii) – são aqueles com campos receptivos que se alinham ao longo da borda claro-escuro. Aqueles com campos receptivos completamente iluminados (ou completamente escuros) são menos afetados (neurônios i e v). Dessa forma, a informação fornecida pela retina para as estações visuais centrais para posterior processamento não atribui igual peso a todas as regiões da cena visual; ao contrário, enfatiza as regiões onde há diferenças na luminância.

Contribuição dos circuitos da retina à adaptação à luz

Além de tornar as células ganglionares particularmente sensíveis à fronteira claro-escuro na cena visual, os mecanismos centro-periferia contribuem de forma significativa para o processo de **adaptação à luz**. Como ilustrado na Figura 11.20, a taxa de resposta de uma célula ganglionar centro-ON a um pequeno ponto de luz que passa a incidir sobre o centro de seu campo receptivo varia em função da intensidade dessa luz. De fato, a taxa de resposta é proporcional à intensidade desse ponto de luz ao longo de uma escala de cerca de uma unidade logarítmica. Entretanto, a intensidade da iluminação do ponto necessária para evocar certa

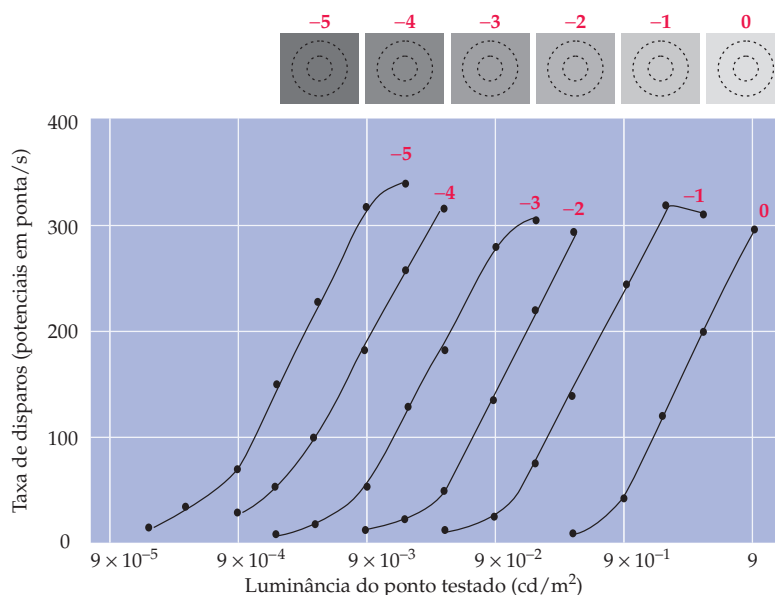


Figura 11.20 Uma série de curvas ilustrando a taxa de disparos de uma única célula ganglionar centro-ON, em resposta à aplicação de um pequeno ponto de luz no centro de seu campo receptivo. Cada curva representa a taxa de disparos evocados por pontos de luz de intensidade variável contra um fundo com nível constante de iluminação. Essa taxa é dada pelos números em vermelho no topo de cada curva (o mais alto valor de iluminação para o fundo é 0, o mais baixo é -5). Os exemplos na parte superior da figura ilustram o campo receptivo contra um fundo com diferentes níveis de iluminação. A taxa de resposta é proporcional à intensidade do estímulo ao longo de uma faixa de uma unidade log, mas a faixa de operação desvia-se para a direita à medida que o nível de iluminação do fundo aumenta. (Segundo Sakmann e Creutzfeldt, 1969.)

taxa de disparos é dependente do nível de iluminação de fundo. Aumentos no nível de iluminação de fundo são acompanhados por variações adaptativas na faixa de operação dessa célula, de forma que maiores intensidades de estímulo são necessárias para alcançar a mesma taxa de disparos. Assim, a taxa de disparo não é uma medida absoluta da intensidade da luz, mas sinaliza a *diferença do nível de iluminação de fundo*.

Uma vez que a escala de intensidades de luz ao longo das quais podemos ver é enorme se comparada com a estreita escala de taxas de disparos de uma célula ganglionar (veja Figura 11.11), é fundamental que haja mecanismos de adaptação. Ajustando a resposta da célula ganglionar aos níveis de iluminação do ambiente, toda a amplitude da dinâmica da taxa de disparo de um neurônio é utilizada para codificar informações acerca das diferenças na intensidade ao longo da variação dos valores de luminância relevantes para determinada cena visual. Em virtude da organização antagonística centro-periferia das células ganglionares da retina, o sinal enviado ao encéfalo a partir da retina minimiza o nível de iluminação de fundo. Esse arranjo pode explicar por que o brilho relativo dos objetos permanece quase o mesmo em amplas variações nas condições de iluminação. À luz de um sol brilhante, por exemplo, esta página impressa reflete consideravelmente mais luz para o olho do que sob luz artificial. De fato, as letras *impressas* refletem mais luz sob a luminosidade do sol do que o *papel* reflete sob luz artificial; ainda assim, as letras impressas continuam a parecer pretas, e o papel, branco, seja fora, seja dentro de casa.

Da mesma forma que o mecanismo responsável por gerar as respostas centro-ON e centro-OFF, a periferia antagonística das células ganglionares é um produto de interações que ocorrem nos estágios iniciais do processamento na retina. Acredita-se que boa parte do antagonismo seja devido a conexões laterais estabelecidas por células horizontais e terminais de receptores (Figura 11.21). Células horizontais recebem sinais sinápticos de terminais de fotorreceptores e estão ligadas por meio de junções comunicantes com uma vasta rede de outras células horizontais distribuídas por uma ampla área da superfície da retina. Como resultado, a atividade nas células horizontais reflete os níveis de iluminação em uma ampla área da retina. Embora os detalhes de suas ações não estejam claros, acredita-se que as células horizontais exerçam sua influência pela liberação de transmissores diretamente sobre os terminais dos fotorreceptores, regulando a quantidade de transmissor que os receptores liberam sobre os dendritos das células bipolares.

O glutamato liberado pelos terminais dos fotorreceptores tem um efeito despolarizante sobre as células horizontais (sinapses conservadoras de sinal), enquanto o transmissor liberado pelas células horizontais (GABA) tem uma influência hiperpolarizante sobre os terminais de fotorreceptores (sinapses inversoras de sinal) (Figura 11.21A). Por isso, o efeito líquido dos sinais de entrada originários dessa rede de células horizontais é opor-se a mudanças no potencial de membrana do fotorreceptor induzidas por eventos de fototransdução no seu segmento externo. Na Figura 11.21B, está ilustrado como esses eventos levam à supressão periférica, em uma célula ganglionar centro-ON. Um pequeno ponto de luz centrado sobre um fotorreceptor que fornece sinais para o centro do campo receptivo de uma célula ganglionar produz uma forte resposta hiperpolarizante no fotorreceptor. Sob essas condições, mudanças no potencial de membrana das células horizontais que estabelecem sinapses com os terminais do fotorreceptor são relativamente pequenas, e a resposta do fotorreceptor à luz é determinada principalmente por sua cascata de fototransdução. Com a adição de luz à periferia, no entanto, a força da influência da rede de células horizontais sobre o potencial de membrana aumenta significativamente, e a redução evocada pela luz sobre a liberação de glutamato pelos fotorreceptores na periferia leva a uma forte hiperpolarização das células horizontais, cujos processos convergem sobre o terminal do fotorreceptor no centro do campo receptivo. A redução na liberação de GABA pelas células horizontais tem um efeito despolarizante sobre o potencial de membrana do fotorreceptor central, reduzindo a resposta evocada pela luz e, por fim, reduzindo a taxa de disparos da célula ganglionar centro-ON.

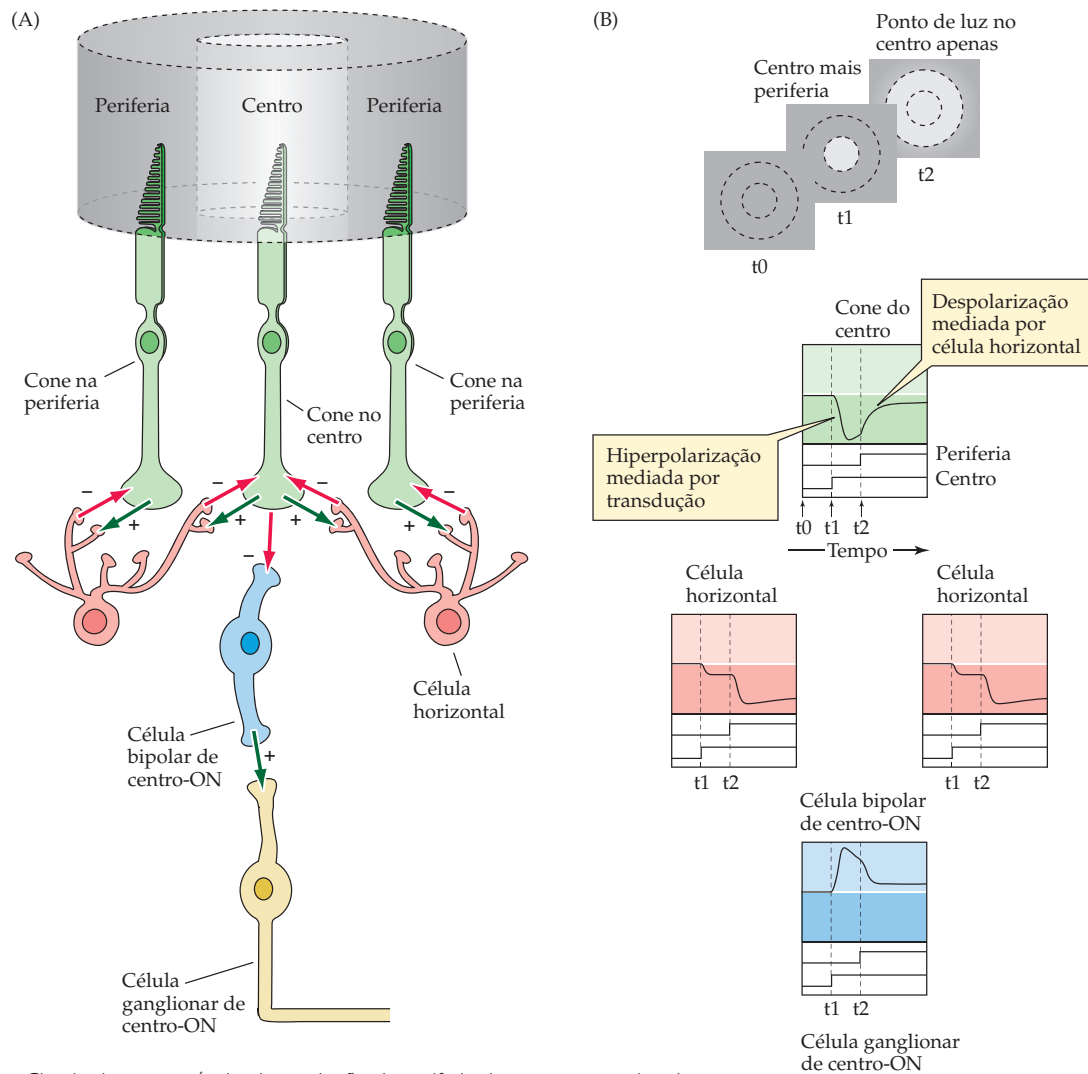


Figura 11.21 Circuitaria responsável pela produção de periferia de campo receptivo de uma célula ganglionar centro-ON na retina. (A) Anatomia funcional dos sinais de entrada de células horizontais responsáveis pelo antagonismo da periferia. Um sinal positivo (+) indica uma sinapse conservadora de sinal; um sinal negativo (-) representa uma sinapse inversora de sinal. (B) Respostas de vários tipos celulares à apresentação de um ponto de luz no centro do campo receptivo (t1), seguido pela adição de estímulo luminoso à periferia (t2). O estímulo luminoso aplicado à periferia leva à hiperpolarização das células horizontais e a um decréscimo na liberação do neurotransmissor inibitório (GABA) sobre os terminais do fotorreceptor. O efeito final é a despolarização do terminal do cone do centro, contrabalançando grande parte da hiperpolarização induzida pela cascata de transdução nos segmentos externos dos cones do centro.

Dessa forma, mesmo nos estágios iniciais do processamento visual, os sinais neurais não representam os números absolutos de fótons capturados pelos receptores, mas sim as intensidades relativas de estimulação – quanto o nível da presente estimulação difere dos níveis no ambiente. Embora possa parecer que as ações das células horizontais diminuem a sensibilidade da retina, elas desempenham um papel decisivo, permitindo que todo o espectro de resposta elétrica do fotorreceptor (cerca de 30 mV) seja aplicado à limitada intensidade de estímulo em um dado momento. Os mecanismos de adaptação da rede descritos aqui funcionam em conjunto com mecanismos celulares nos segmentos externos do receptor, os quais regulam a sensibilidade da cascata de fototransdução em diferentes níveis de luz. Juntos, eles permitem que os circuitos da retina retransmitam os aspectos

mais significativos das mudanças de luminância para estágios centrais do sistema visual, que serão descritos no próximo capítulo.

Resumo

A luz que cai sobre os fotorreceptores é transformada pelos circuitos da retina em um padrão de potenciais de ação que os axônios das células ganglionares retransmitem para os centros visuais no encéfalo. Esse processo começa com a fototransdução, uma cascata bioquímica que regula a abertura e o fechamento de canais iônicos na membrana do segmento externo do fotorreceptor e, assim, a quantidade de transmissor que o fotorreceptor libera. Dois sistemas de fotorreceptores – bastonetes e cones – permitem ao sistema visual satisfazer as necessidades conflitantes de sensibilidade e acuidade, respectivamente. Células ganglionares da retina operam de forma bem diferente das células fotorreceptoras. O arranjo centro-periferia dos campos receptivos das células torna esses neurônios particularmente sensíveis ao contraste na luminância e relativamente insensíveis no nível geral de iluminação. Ele também permite que a retina se adapte, de forma a poder responder com eficiência a uma ampla gama de intensidades de iluminação no mundo. A organização subjacente é gerada por interações sinápticas entre fotorreceptores, células horizontais e células bipolares na camada plexiforme externa. Por isso, um sinal enviado aos centros visuais no encéfalo já foi altamente processado quando deixa a retina, enfatizando aqueles aspectos da cena visual que transmitem a maior parte da informação.

Leitura complementar

Revisões

ARSHAVSKY, V. Y., T. D. LAMB and E. N. PUGH JR. (2002) G proteins and phototransduction. *Annu. Rev. Physiol.* 64: 153-187.

BURNS, M. E. and D. A. BAYLOR (2001) Activation, deactivation and adaptation in vertebrate photoreceptor cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 779-805.

DEEB, S. S. (2005) The molecular basis of variation in human color vision. *Clin. Genet.* 67: 369-377.

LAMB, T. D. and E. N. PUGH JR. (2004) Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. *Prog. Retin. Eye Res.* 23: 307-380.

NATHANS, J. (1987) Molecular biology of visual pigments. *Annu. Rev. Neurosci.* 10: 163-194.

SCHNAPF, J. L. and D. A. BAYLOR (1987) How photoreceptor cells respond to light. *Sci. Amer.* 256 (Abril): 40-47.

STERLING, P. (1990) Retina. In *The Synaptic Organization of the Brain*, G. M. Shepherd (ed.). New York: Oxford University Press, p. 170-213.

STRYER, L. (1986) Cyclic GMP cascade of vision. *Annu. Rev. Neurosci.* 9: 87-119.

WASSLE, H. (2004) Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Rev. Neurosci.* 5: 747-757.

Artigos originais importantes

BAYLOR, D. A., M. G. F. FUORTES and P. M. O'BRYAN (1971) Receptive fields of cones in the retina of the turtle. *J. Physiol. (Lond.)* 214: 265-294.

DOWLING, J. E. and F. S. WERBLIN (1969) Organization of the retina of the mud puppy, *Necturus maculosus*. I. Synaptic structure. *J. Neurophysiol.* 32: 315-338.

ENROTH-CUGELL, C. and R. M. SHAPLEY (1973) Adaptation and dynamics of the cat retinal ganglion cells. *J. Physiol.* 233: 271-309.

FASENKO, E. E., S. S. KOLESNIKOV and A. L. LYUBARSKY (1985) Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment. *Nature* 313: 310-313.

HOFER, H., J. CARROLL, J. NEITZ, M. NEITZ and D. R. WILLIAMS (2005) Organization of the human trichromatic cone mosaic. *J. Neurosci.* 25: 9669-9679.

KUFFLER, S. W. (1953) Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J. Neurophysiol.* 16: 37-68.

NATHANS, J., D. THOMAS and D. S. HOGNESS (1986) Molecular genetics of human color vision: The genes encoding blue, green and red pigments. *Science* 232: 193-202.

NATHANS, J., T. P. PIANTANIDA, R. EDDY, T. B. SHOWS and D. S. HOGNESS (1986) Molecular genetics of inherited variation in human color vision. *Science* 232: 203-211.

ROORDA, A. and D. R. WILLIAMS (1999) The arrangement of the three cone classes in the living human eye. *Nature* 397: 520-522.

SAKMANN, B. and O. D. CREUTZFELDT (1969) Scotopic and mesopic light adaptation in the cat's retina. *Pflügers Arch.* 313:168-185.

SCHILLER, P. H., J. H. SANDELL and J. H. R. MAUNSELL (1986) Functions of the "on" and "off" channels of the visual system. *Nature* 322: 824-825.

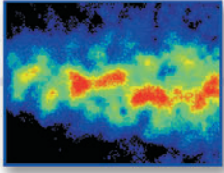
WERBLIN, F. S. and J. E. DOWLING (1969) Organization of the retina of the mud puppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording. *J. Neurophysiol.* 32: 339-354.

YOUNG, R. W. (1978) The daily rhythm of shedding and degradation of rod and cone outer segment membranes in the chick retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 17: 105-116.

Livros

- BARLOW, H. B. and J. D. MOLLON (1982) *The Senses*. Londres: Cambridge University Press.
- DOWLING, J. E. (1987) *The Retina: An Approachable Part of the Brain*. Cambridge, MA: Belknap Press.
- FAIN, G. L. (2003) *Sensory Transduction*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- HART, W. M. J. (ed.) (1992) *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*, 9th Ed. St. Louis, MO: Mosby Year Book.
- HELMHOLTZ, H. L. F. VON (1924) *Helmholtz's Treatise on Physiological Optics*, Vol. I-III. Trad. para o inglês da terceira edição alemã por J. P. C. Southall. Menasha, WI: George Banta Publishing Company.
- HOGAN, M. J., J. A. ALVARADO and J. E. WEDDELL (1971) *Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook*. Philadelphia: Saunders.
- HUBEL, D. H. (1988) *Eye, Brain, and Vision*, Scientific American Library Series. New York: W.H. Freeman.
- HURVICH, L. (1981) *Color Vision*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, pp. 180-194.
- OGLE, K. N. (1964) *Researches in Binocular Vision*. Hafner: New York.
- OYSTER, C. (1999) *The Human Eye: Structure and Function*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- POLYAK, S. (1957) *The Vertebrate Visual System*. Chicago: The University of Chicago Press.
- RODIECK, R. W. (1973) *The Vertebrate Retina*. San Francisco: W. H. Freeman.
- RODIECK, R. W. (1998) *First Steps in Seeing*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- WANDELL, B. A. (1995) *Foundations of Vision*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 12

Vias Centrais da Visão

Visão geral

A informação fornecida pela retina desencadeia interações entre múltiplas subdivisões do encéfalo que levam à percepção consciente da cena visual, ao mesmo tempo em que estimula outros reflexos básicos como o ajuste do tamanho da pupila, o direcionamento dos olhos para o alvo de interesse e a regulação dos comportamentos homeostáticos ligados ao ciclo claro-escuro. As vias e as estruturas que intermedeiam essa ampla variedade de funções são necessariamente diversas. Dentre essas, a via visual primária, da retina até o núcleo geniculado lateral dorsal no tálamo e desse ponto para o córtex visual primário, é a mais importante e certamente o componente mais estudado do sistema visual. Diferentes classes de neurônios nessa via codificam as variedades de informação visual – luminância, diferenças espectrais, orientação e movimento – daquilo que, em última análise, se “vê”. O processamento paralelo de diferentes categorias de informação visual continua em vias corticais que se estendem para além do córtex visual primário, suprindo uma variedade de áreas visuais nos lobos occipital, parietal e temporal. As áreas visuais no lobo temporal estão principalmente envolvidas no reconhecimento de objetos, enquanto as do lobo parietal têm a ver com o movimento. A visão normal depende da integração de informações em todas essas áreas corticais. Os processos que embasam a percepção visual não são compreendidos e continuam a ser um dos desafios centrais das neurociências modernas.

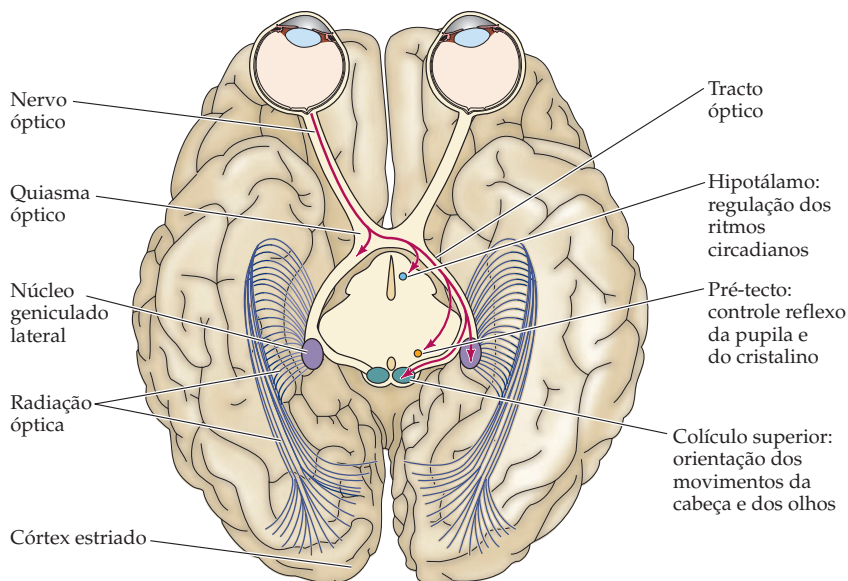
Projeções centrais das células ganglionares da retina

Como vimos no Capítulo 11, os axônios das células ganglionares deixam a retina através de uma região circular na sua porção nasal denominada **disco óptico** (ou papila óptica), onde se unem formando um feixe, o **nervo óptico**. Os axônios no nervo óptico percorrem uma via direta até o **quiasma óptico**, localizado na base do diencefalo (Figura 12.1). Em humanos, cerca de 60% dessas fibras cruzam no quiasma, enquanto os outros 40% continuam em direção aos alvos no tálamo e no mesencéfalo do mesmo lado.

Uma vez ultrapassado o quiasma óptico, os axônios das células ganglionares de cada lado formam o **tracto óptico**. Assim, o tracto óptico, de modo diferente do nervo óptico, contém fibras de *ambos* os olhos. O cruzamento (*decussação*) parcial dos axônios das células ganglionares no quiasma óptico permite que a informação sobre os pontos correspondentes das duas retinas seja processada mais ou menos na mesma região cortical em cada hemisfério, um ponto importante a ser considerado na próxima seção.

Os axônios das células ganglionares no tracto óptico alcançam diversas estruturas no diencefalo e no mesencéfalo (veja Figura 12.1). O principal destino no diencefalo é o **núcleo geniculado lateral dorsal** do tálamo. Neurônios do núcleo geniculado lateral, bem como seus correlatos em estações retransmissoras talâmicas (ou “relés”) de outros sistemas sensoriais, enviam seus axônios ao córtex cerebral por meio da cápsula interna. Esses axônios passam através de uma porção da cápsula interna denominada **radiação óptica** e terminam no **córtex visual pri-**

Figura 12.1 Projeções centrais das células ganglionares da retina. Os axônios das células ganglionares terminam no núcleo geniculado lateral do tálamo, no colículo superior, no pré-tecto e no hipotálamo. Para maior clareza, apenas são mostrados os axônios do olho direito que cruzam (ângulo de visão da superfície inferior no cérebro).



mário (V1), ou córtex estriado (também conhecido como **área 17 de Brodmann**), localizado ao longo e por dentro da fissura calcarina do lobo occipital. A **via retinogeniculoestriada** ou **via visual primária** carrega informação essencial de grande parte do que vemos. Assim, uma lesão em qualquer local ao longo dessa rota resulta em grave deficiência visual.

Um segundo alvo importante dos axônios das células ganglionares é um agrupamento de neurônios que se encontra entre o tálamo e o mesencéfalo, uma região chamada de **pré-tecto**. Apesar de ser menor em tamanho se comparado ao núcleo geniculado lateral, o pré-tecto é particularmente importante como centro coordenador do **reflexo pupilar à luz direta** (i. e., a redução do diâmetro da pupila que ocorre quando luz suficiente incide sobre a retina; Figura 12.2). O componente inicial da via do reflexo pupilar à luz é uma projeção bilateral da retina ao pré-tecto.

Neurônios pré-tectais, por sua vez, projetam-se ao **núcleo de Edinger-Westphal**, um pequeno grupo de células nervosas que se encontra próximo ao núcleo do nervo oculomotor (par craniano III) no mesencéfalo. O núcleo de Edinger-Westphal contém neurônios parassimpáticos pré-ganglionares que enviam seus axônios através do nervo oculomotor para terminar em neurônios no gânglio ciliar (veja Capítulo 20). Neurônios no gânglio ciliar inervam o músculo constritor da íris, o qual diminui o diâmetro da pupila quando ativado. Assim, uma luz brilhante incidindo sobre os olhos leva a um aumento da atividade dos neurônios pré-tectais, que estimulam os neurônios do núcleo de Edinger-Westphal e do gânglio ciliar que inervam, produzindo a constrição da pupila.

Além do seu papel normal de regular a quantidade de luz que entra no olho, o reflexo pupilar proporciona uma ferramenta diagnóstica importante que permite ao médico testar a integridade do aparato sensorial visual, a eferência motora para os músculos pupilares e as vias centrais que intermedeiam o reflexo. Sob condições normais, as pupilas de ambos os olhos respondem de forma idêntica, não importando qual olho foi estimulado, ou seja, luz em um olho produz constrição de ambos os olhos, do estimulado (resposta à luz direta) e do não estimulado (resposta consensual). Comparar a resposta dos dois olhos geralmente é útil para localizar uma lesão. Por exemplo, uma resposta direta no olho esquerdo sem a resposta consensual do olho direito sugere um problema na eferência motora vegetativa para o olho direito, possivelmente uma lesão no nervo oculomotor ou no núcleo de Edinger-Westphal no mesencéfalo. A falta de resposta (direta ou indireta) à estimulação do olho esquerdo se ambos os olhos respondem normalmente à

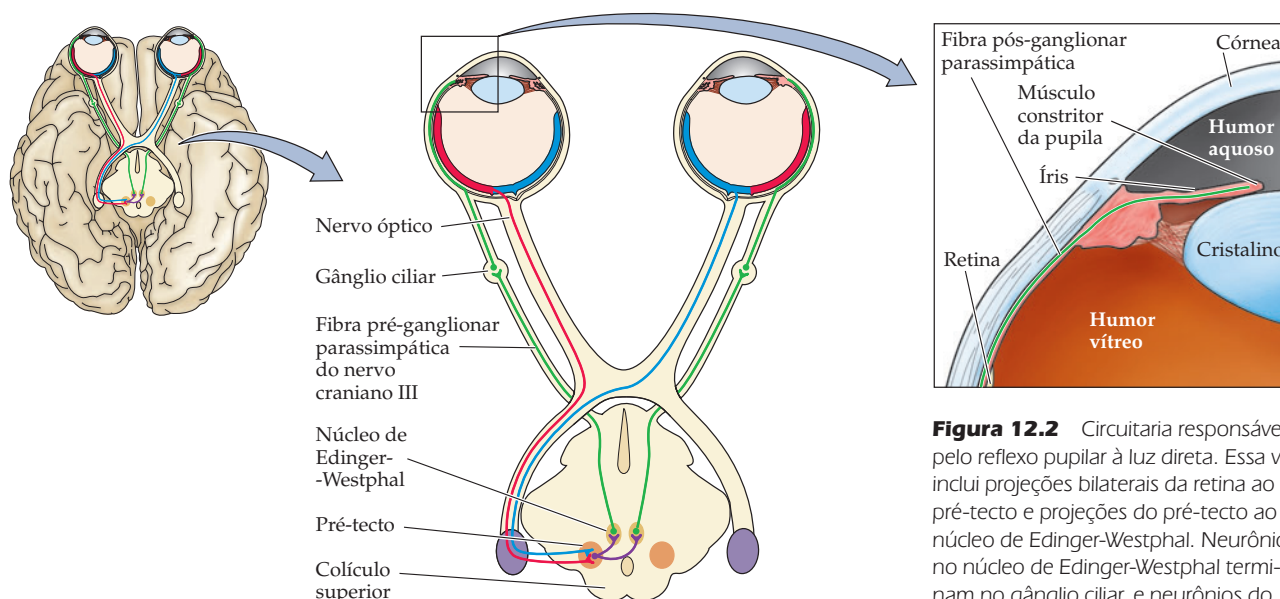


Figura 12.2 Circuitaria responsável pelo reflexo pupilar à luz direta. Essa via inclui projeções bilaterais da retina ao pré-tecto e projeções do pré-tecto ao núcleo de Edinger-Westphal. Neurônios no núcleo de Edinger-Westphal terminam no gânglio ciliar, e neurônios do gânglio ciliar inervam o músculo constritor da pupila. Note que os axônios aferentes ativam ambos os núcleos de Edinger-Westphal através de neurônios do pré-tecto.

estimulação do olho direito sugere lesão na aferência sensorial do olho esquerdo, possivelmente na retina esquerda ou no nervo óptico.

Há vários outros destinos importantes dos axônios das células ganglionares da retina. Um é o **núcleo supraquiasmático** do hipotálamo, um pequeno grupo de neurônios na base do diencéfalo (veja Quadro 21A). A **via retino-hipotalâmica** é a rota pela qual a variação nos níveis de luz influencia um grande espectro de funções viscerais interligadas com o ciclo noite/dia (veja Capítulo 28). Outro alvo é o **colículo superior**, uma estrutura proeminente na superfície dorsal do mesencéfalo (veja Figuras 12.1 e 12.2). O colículo superior coordena os movimentos da cabeça e dos olhos em relação a alvos visuais (e outros); suas funções serão estudadas no Capítulo 20.

O tipo de informação visual necessário para desempenhar as funções desses diversos alvos da retina é bem diferente. Para ler o texto nesta página, por exemplo, há necessidade de uma análise da imagem na retina em alta resolução, enquanto que, para regular os ritmos circadianos e ajustar a pupila apropriadamente, é necessário apenas medir as alterações gerais dos níveis de iluminação e muito pouca ou nenhuma informação sobre as características da imagem. Assim, não surpreende que exista uma diversidade de células ganglionares que fornece informação apropriada às funções desses diferentes alvos.

Projeções ao núcleo geniculado lateral (descrito com detalhes mais adiante) originam-se de pelo menos três grandes classes de células ganglionares, cujas propriedades de sintonia são adequadas para mediar a riqueza da percepção visual (alta acuidade, cor e movimento). Por outro lado, projeções ao hipotálamo e ao pré-tecto originam-se de células ganglionares sem essas propriedades e que são altamente especializadas para a detecção do fluxo luminoso. As especializações da retina responsáveis pelas funções dessas diferentes classes de células ganglionares estão apenas começando a ser identificadas. Incluem não apenas diferenças nas conexões sinápticas das células ganglionares, mas também no local do evento de fototransdução propriamente dito. De forma diferente da maioria das células ganglionares que dependem dos cones e dos bastonetes para sua sensibilidade à luz, as células ganglionares que se projetam ao hipotálamo e ao pré-tecto expressam seu próprio fotopigmento sensível à luz (*melanopsina*) e são capazes de modular sua resposta a variações nos níveis de luz, na ausência de sinais dos cones e dos bastonetes. A presença de sensibilidade à luz nessa classe de células ganglionares

provavelmente explica por que ritmos circadianos normais são mantidos em animais que perderam completamente a visão da forma, em função da degeneração dos fotorreceptores cones e bastonetes.

Representação retinotópica do campo visual

As relações espaciais entre as células ganglionares na retina são mantidas, em grande parte, nos seus alvos centrais como representações ordenadas ou “mapas” do espaço visual. A maioria dessas estruturas recebe informação de ambos os olhos, sendo necessária sua integração a fim de formar um mapa coerente de pontos individuais no espaço. Como regra geral, a informação da metade esquerda do mundo visual, originando-se tanto no olho esquerdo como no direito, é representada na metade direita do encéfalo e vice-versa.

Para se compreender as bases neurais do arranjo apropriado de aferências originadas nas duas retinas, devemos levar em conta como as imagens são projetadas nelas, além do destino central das células ganglionares de suas diversas regiões. Cada olho vê uma parte do espaço visual, o que define seu **campo visual** (Figura 12.3A). Para fins descritivos, cada retina e seu campo visual correspondente estão divididos em quadrantes. Nesse esquema, a superfície da retina é subdividida por uma linha vertical e uma linha horizontal que se interceptam no centro da fóvea (Figura 12.3B). A linha vertical separa a retina nas **divisões nasal e temporal**, e a linha horizontal separa a retina nas **divisões superior e inferior**. As linhas vertical e horizontal correspondentes no espaço visual (também denominadas *meridianos*) interceptam-se no **ponto de fixação** (o ponto no espaço visual com o qual a fóvea está alinhada), definindo os quadrantes do campo visual. A passagem pela pupila de raios de luz que divergem de diferentes pontos de um objeto causa uma inversão vertical na imagem dos objetos do campo visual, além de uma reversão horizontal (esquerda-direita) na superfície da retina. Como resultado, objetos na porção temporal do campo visual são vistos pela parte nasal da retina, e objetos na porção superior do campo visual são vistos pela parte inferior da retina. (Pode ajudar na compreensão da Figura 12.3B imaginar que você está vendo por trás das retinas, com os respectivos campos visuais sendo projetados à frente.)

Com ambos os olhos abertos, as duas fóveas estão normalmente convergindo em um único alvo no espaço visual, levando os campos visuais de ambos os olhos a se sobreporem extensamente (veja Figuras 12.3B e 12.4). Esse **campo binocular** de visão consiste em dois hemicampos visuais simétricos (esquerdo e direito). O hemicampo binocular esquerdo inclui o campo visual nasal do olho direito e o campo visual temporal do olho esquerdo. O hemicampo direito inclui o campo visual temporal do olho direito e o campo visual nasal do olho esquerdo. Os campos visuais temporais são mais extensos do que os campos visuais nasais, refletindo o tamanho das retinas nasais e temporais, respectivamente. Com isso, a visão na periferia do campo visual é estritamente monocular, mediada pela porção mais medial da retina nasal. A maior parte do resto do campo visual pode ser vista por ambos os olhos, ou seja, pontos específicos no espaço visual estão no campo visual nasal de um olho e no campo visual temporal do outro. É importante notar, contudo, que a forma da face e do nariz têm um impacto na extensão dessa região da visão binocular. De modo particular, os campos visuais nasais inferiores são menores do que os campos nasais superiores, e, por consequência, o campo de visão binocular é menor no campo visual inferior comparado ao superior (veja Figura 12.3B).

Células ganglionares que se encontram na divisão nasal de cada retina dão origem a axônios que cruzam o quiasma óptico, enquanto aquelas que se encontram na retina temporal dão origem a axônios que se mantêm do mesmo lado (veja Figura 12.4). A fronteira (ou linha de decussação) entre as células ganglionares que se projetam de modo contralateral e ipsilateral passa através do centro da fóvea e define a borda entre as hemirretinas nasal e temporal. Imagens de objetos no hemicampo visual esquerdo (como o ponto B na Figura 12.4) incidem na reti-

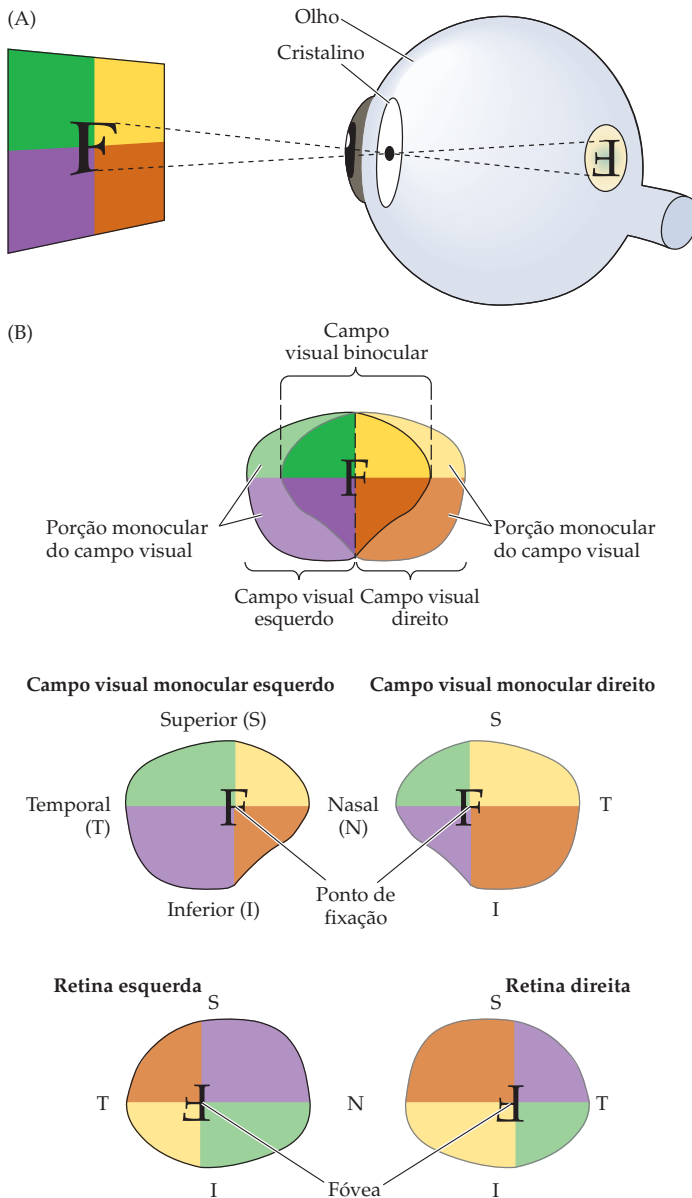
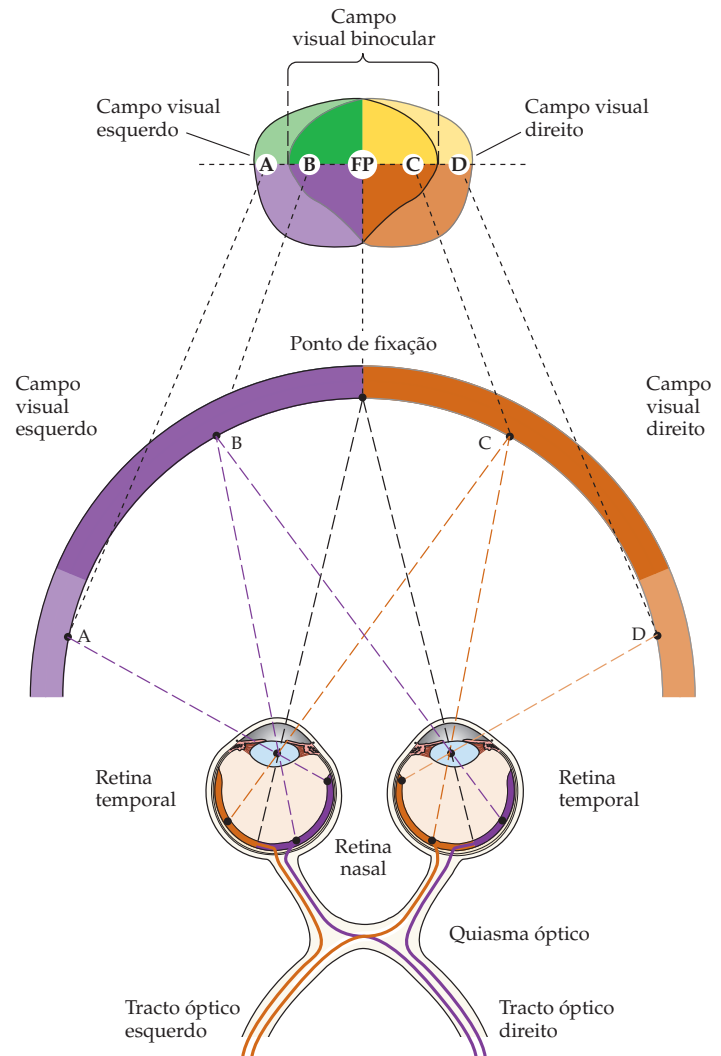


Figura 12.3 Projeção dos campos visuais nas retinas esquerda e direita. (A) Projeção de uma imagem na superfície da retina. A passagem de raios luminosos através da pupila do olho resulta em imagens na superfície da retina que aparecem invertidas nos eixos vertical e horizontal. (B) Quadrantes da retina e sua relação com a organização dos campos visuais mono e binocular, como se visualizados por trás dos olhos. Linhas verticais e horizontais que passam pelo centro da fóvea definem os quadrantes da retina (parte inferior da figura). Linhas análogas que cruzam o ponto de fixação definem os quadrantes do campo visual (centro). A codificação por cores ilustra os quadrantes correspondentes da retina e do campo visual. A sobreposição dos dois campos visuais monoculares é mostrada no topo.

na nasal do olho esquerdo e na retina temporal do olho direito, e os axônios das células ganglionares nessas regiões das duas retinas projetam-se através do tracto óptico direito. Objetos no hemicampo visual direito (como o ponto C na Figura 12.4) atingem a retina nasal do olho direito e a retina temporal do olho esquerdo. Os axônios das células ganglionares nessas regiões projetam-se através do tracto óptico esquerdo. Como antes mencionado, objetos localizados nas porções monoculares dos hemicampos visuais (pontos A e D na Figura 12.4) são vistos apenas pelas retinas nasais mais periféricas de cada olho; os axônios das células ganglionares nessas regiões (como no resto da retina nasal) passam pelo tracto óptico contralateral. Assim, de forma diferente do nervo óptico, o tracto óptico contém os axônios das células ganglionares que se originam em ambos os olhos e representam o campo contralateral da visão.

Os axônios do tracto óptico terminam de uma maneira ordenada em suas estruturas-alvo, gerando assim mapas bem ordenados do hemicampo contra-

Figura 12.4 Projeção do campo binocular de visão nas duas retinas e sua relação com o cruzamento das fibras no quiasma óptico. Pontos na porção binocular do campo visual esquerdo (B) incidem na retina nasal do olho esquerdo e na retina temporal do olho direito. Pontos na porção binocular do campo visual direito (C) incidem na retina nasal do olho direito e na retina temporal do olho esquerdo. Pontos que se encontram na porção monocular dos campos visuais esquerdo e direito (A e D) incidem nas retinas nasais esquerda e direita, respectivamente. Os axônios das células ganglionares da retina nasal cruzam no quiasma óptico, o que não ocorre com os da retina temporal. Como resultado, a informação do campo visual esquerdo vai pelo tracto óptico direito, e a informação do campo visual direito vai pelo tracto óptico esquerdo.



lateral. Na via visual primária, o mapa do hemisfério contralateral no núcleo geniculado lateral é mantido nas projeções desse núcleo para o córtex estriado (Figura 12.5). Assim, a fóvea é representada na parte posterior do córtex estriado, enquanto as regiões mais periféricas da retina são representadas em áreas cada vez mais anteriores do córtex estriado. O campo visual superior está mapeado abaixo da fissura calcarina, e o inferior, acima dela. Como no sistema somatossensorial, a quantidade de área cortical dedicada a cada unidade de área da superfície sensorial não é uniforme, pois reflete a densidade de receptores e axônios sensoriais que suprem a região periférica. Assim como a representação da região da mão no córtex somatossensorial, a representação da mácula também é desproporcionalmente grande, ocupando a maior parte do polo caudal do lobo occipital.

Deficiências de campo visual

Uma variedade de patologias da retina ou de porções mais centrais que envolvem a via visual primária pode causar deficiências de campo visual que são limitadas a regiões particulares do espaço visual. Como as relações espaciais nas retinas

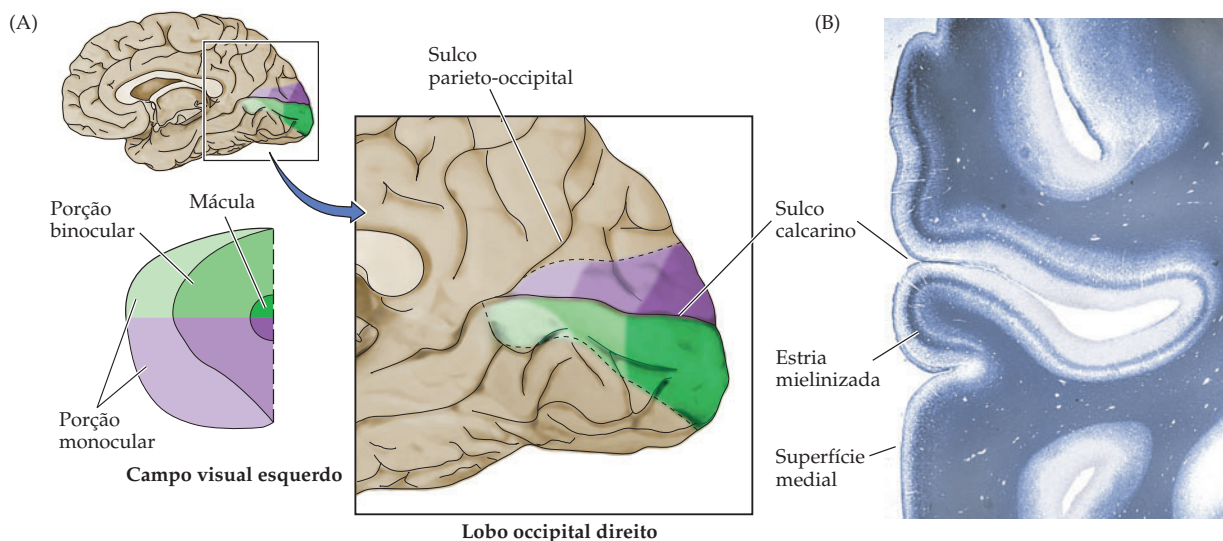


Figura 12.5 Organização visuotópica do córtex estriado no lobo occipital direito, visto em visão sagital medial. (A) O córtex visual primário ocupa grande parte do lobo occipital. A área de visão central (a fóvea) é representada por uma parte desproporcionalmente grande da porção caudal do lobo, enquanto a visão periférica é representada em posição anterior. O campo visual superior é representado abaixo da fissura calcarina, e o campo inferior é representado acima. (B) Secção coronal do córtex estriado humano, mostrando a banda ou *estria* mielinizada característica, que dá seu nome a essa região do córtex. A fissura calcarina na superfície medial do lobo occipital está indicada. (B é cortesia de T. Andrews e D. Purves.)

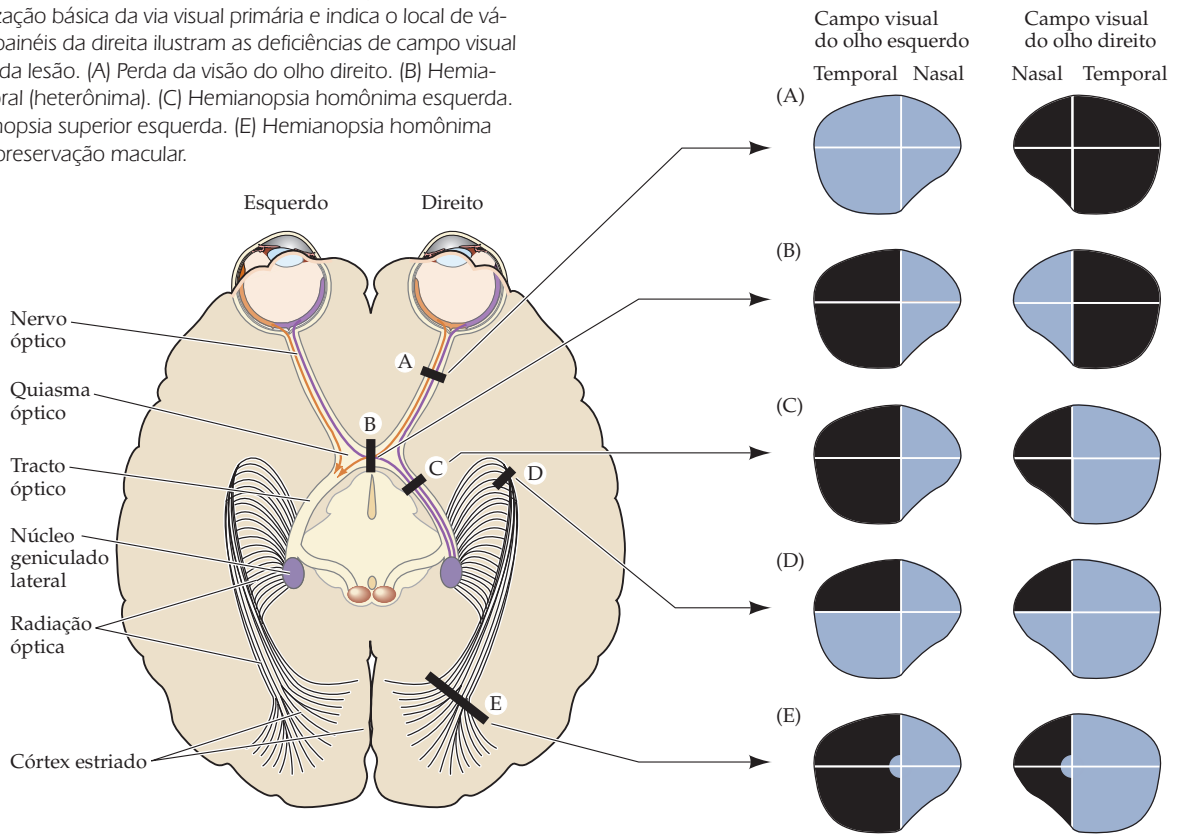
são mantidas nas estruturas visuais centrais, uma análise cuidadosa dos campos visuais pode, com frequência, indicar o local da lesão neurológica. Deficiências relativamente grandes de campos visuais são chamadas de **anopsias** e, as menores, de **escotomas**. O primeiro termo é combinado com vários prefixos para indicar a região específica do campo visual da qual a visão foi perdida.

Uma lesão na retina ou em um dos nervos ópticos antes de alcançar o quiasma provoca a perda da visão limitada ao olho de origem (Figura 12.6A). Já uma lesão na região do quiasma óptico – ou em posição mais central – resulta em tipos específicos de deficiência que envolvem os campos visuais de ambos os olhos (Figura 12.6B-E). Lesão em estruturas mais centrais em relação ao quiasma óptico, incluindo o tracto óptico, o núcleo geniculado lateral, a radiação óptica e o córtex visual, acarreta deficiências limitadas ao hemicampo visual contralateral. Por exemplo, a interrupção do tracto óptico à direita (Figura 12.6C) causa a perda da visão no campo visual esquerdo (i. e., cegueira no campo visual temporal do olho esquerdo e no campo visual nasal do olho direito). Pelo fato de essa lesão afetar partes correspondentes do campo visual de cada olho, há uma perda total da visão na região afetada do campo visual binocular, e a deficiência é referida como **hemianopsia homônima** (nesse caso, uma hemianopsia homônima esquerda).

Por outro lado, uma lesão no quiasma óptico provoca deficiências do campo visual que envolvem partes não correspondentes do campo visual de cada olho. Por exemplo, uma lesão na sua porção medial (muitas vezes em função de tumores hipofisários) pode afetar as fibras da retina nasal de cada olho que ali cruzam, permanecendo intactas as fibras das retinas temporais que não passam por ali. A decorrente perda da visão é limitada ao campo visual temporal de cada olho e é conhecida com **hemianopsia bitemporal** (Figura 12.6B). Também é chamada de **hemianopsia heterônima** para enfatizar que as porções do campo visual que são perdidas em cada olho não se sobrepõem. Indivíduos com essa condição são capazes de ver nos campos visuais direito e esquerdo, desde que ambos os olhos estejam abertos. Entretanto, toda informação das porções mais periféricas dos campos visuais (que só é vista pelas retinas nasais) é perdida.

Lesões em estruturas visuais centrais raramente são completas. Dessa forma, as deficiências associadas a lesões no quiasma, no tracto óptico, na radiação óptica ou no córtex visual são, em geral, mais limitadas do que aquelas mostradas na Figura 12.6. Isso é especialmente verdadeiro para as lesões ao longo da radiação óp-

Figura 12.6 Deficiências de campo visual decorrentes de lesões em diferentes pontos ao longo da via visual primária. O diagrama à esquerda ilustra a organização básica da via visual primária e indica o local de várias lesões. Os painéis da direita ilustram as deficiências de campo visual associadas a cada lesão. (A) Perda da visão do olho direito. (B) Hemianopsia bitemporal (heterônima). (C) Hemianopsia homônima esquerda. (D) Quadrantanopsia superior esquerda. (E) Hemianopsia homônima esquerda com preservação macular.



tica, cujo curso se abre em leque para regiões mais internas dos lobos temporal e parietal, vindo do núcleo geniculado lateral até o córtex estriado. Alguns dos axônios da radiação óptica passam por dentro do lobo temporal, no seu caminho em direção ao córtex estriado, uma porção da via denominada **alça de Meyer** (Figura 12.7). A alça de Meyer carrega informação da porção superior do campo visual contralateral. Partes mais mediais da radiação óptica, que passam sob o córtex do lobo parietal, carregam informação da porção inferior do campo visual contralateral. Lesões em porções do lobo temporal com envolvimento da alça de Meyer podem, assim, resultar em uma **quadrantanopsia homônima superior** (veja Figura 12.6D); lesão na radiação óptica que passe pelo córtex parietal provoca uma quadrantanopsia homônima inferior.

Uma lesão em estruturas visuais centrais pode também levar a um fenômeno denominado *preservação da mácula*, isto é, a perda da visão de grandes áreas do campo visual, com exceção da visão da fóvea (veja Figura 12.6E). A preservação da mácula é em geral associada a lesão do córtex, mas pode ser um aspecto característico de lesão em qualquer parte da via visual. Apesar de terem sido apresentadas muitas explicações para essa preservação, incluindo sobreposição no padrão das células ganglionares que cruzam e que não cruzam para o suprimento da visão central, o motivo para essa preservação seletiva ainda não está esclarecido.

Propriedades de sintonização espaço-temporal dos neurônios do córtex visual primário

Muito de nossa compreensão atual acerca da organização funcional do córtex visual se deve aos trabalhos pioneiros de David Hubel e Torsten Wiesel, que utili-

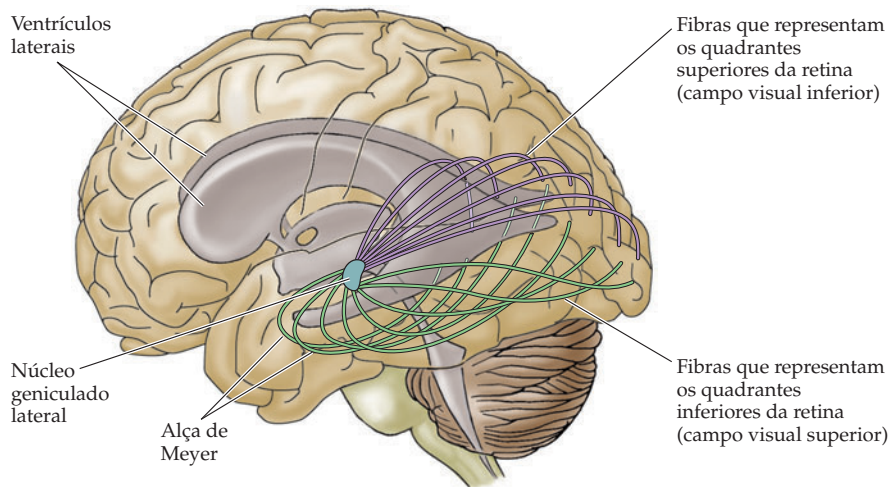
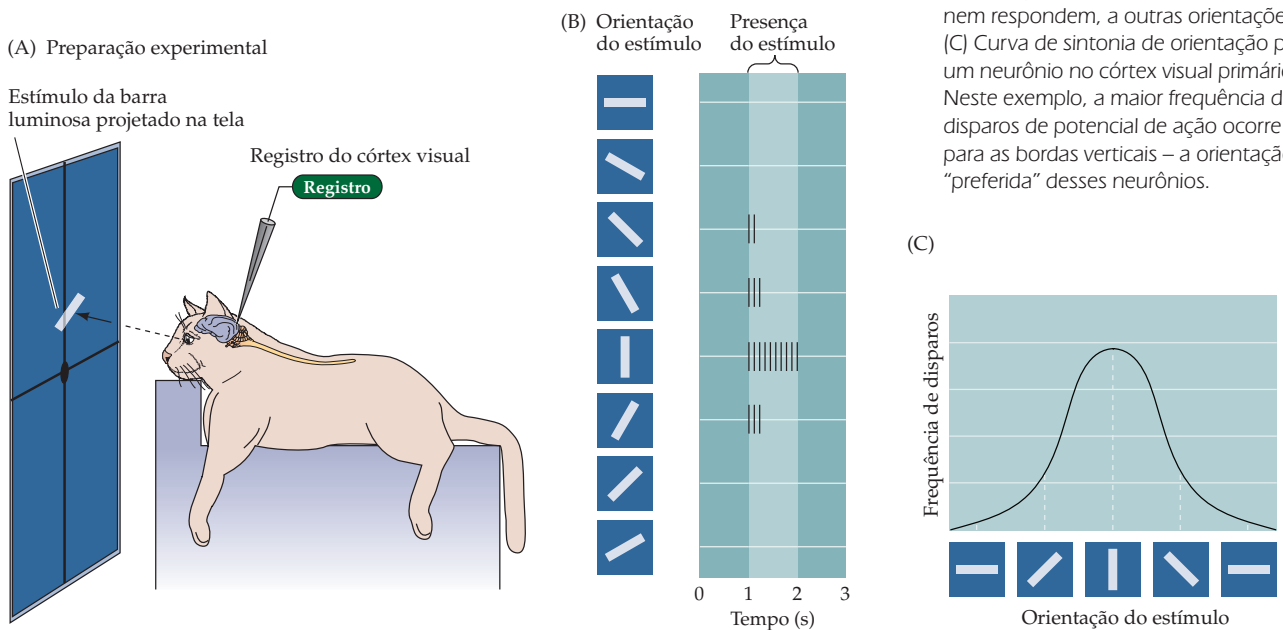


Figura 12.7 Curso da radiação óptica no córtex estriado. Axônios conduzindo informação sobre a porção superior do campo visual passam em torno do corno lateral do ventrículo no lobo temporal (alça de Meyer) antes de alcançar o lobo occipital. Aqueles que conduzem informação sobre a porção inferior do campo visual percorrem o lobo parietal.

zaram registros com microeletrodos em animais anestesiados para examinar as respostas de neurônios individuais no núcleo geniculado lateral e no córtex a vários padrões de estímulo na retina (Figura 12.8A). As respostas dos neurônios no núcleo geniculado lateral se mostraram incrivelmente similares àquelas da retina, com uma organização centro-periférica do campo receptivo e seletividade para aumentos e diminuições de luminância. Entretanto, os pequenos pontos de luz que eram tão efetivos em estimular neurônios na retina e no núcleo geniculado lateral não apresentaram efeitos significativos no córtex visual. Ao contrário, a maioria dos neurônios corticais em gatos e macacos respondia de maneira vigorosa a barras ou limites claro-escuros, e apenas quando as barras eram apresentadas em uma faixa particular de orientações dentro do campo receptivo da célula (Figura 12.8B). Assim, as respostas dos neurônios corticais são sintonizadas para a orientação das barras, da mesma forma que os cones são sintonizados para um comprimento de onda de luz; o pico na curva de sintonia (orientação à qual a

Figura 12.8 Neurônios do córtex visual primário respondem de maneira seletiva a barras com determinada orientação. (A) São colocadas lentes de contato em um animal anestesiado para focar os olhos em uma tela onde imagens são projetadas. Um eletrodo extracelular registra as respostas neuronais. (B) Neurônios do córtex visual primário, em geral, respondem de forma vigorosa a uma barra de luz orientada em um determinado ângulo, mas de modo fraco, ou nem respondem, a outras orientações. (C) Curva de sintonia de orientação para um neurônio no córtex visual primário. Neste exemplo, a maior frequência de disparos de potencial de ação ocorre para as bordas verticais – a orientação “preferida” desses neurônios.



célula é mais responsiva) é referido como *orientação preferencial* do neurônio (Figura 12.8C). Analisando as respostas de um grande número de células individuais, Hubel e Wiesel demonstraram que todas as orientações de barras estavam igualmente representadas no córtex visual. Assim, uma dada orientação na cena visual parece ser “codificada” na atividade de uma população específica de neurônios seletivos a uma orientação.

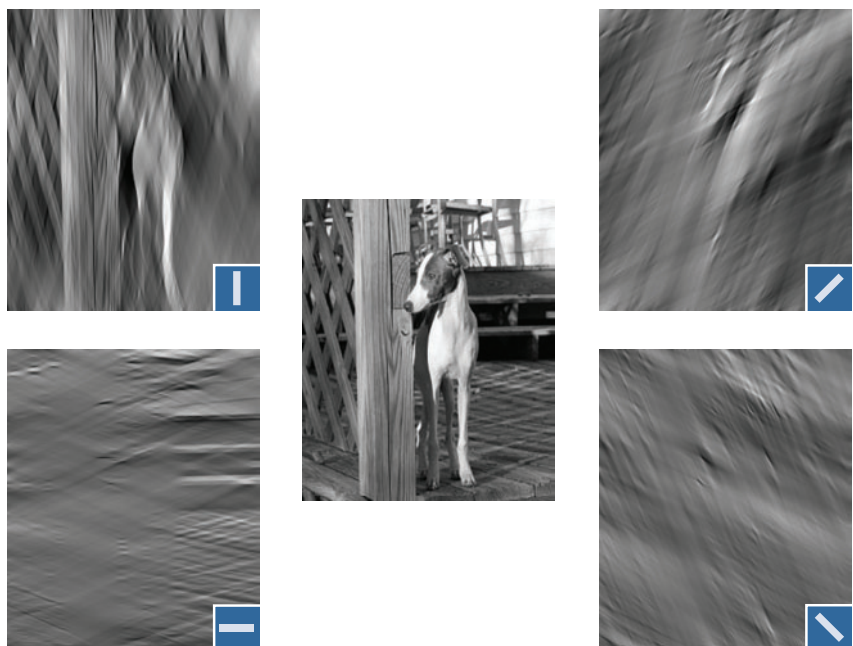
Para se compreender como as propriedades de uma imagem podem ser representadas por populações de neurônios sensíveis a diferentes orientações, ela pode ser decomposta em seus componentes de frequência (uma abordagem analítica descoberta pelo matemático francês Joseph Fourier) e então filtrada para criar um conjunto de imagens, cuja composição espectral simula a informação a ser agrupada por neurônios sensíveis a diferentes orientações (Figura 12.9). Cada classe de neurônios de orientação seletiva transmite apenas uma fração da informação na cena – a que combina com suas propriedades de filtro –, mas a informação desses diferentes filtros contém toda a informação espacial necessária para gerar uma representação fiel à imagem original.

A preferência de orientação é apenas uma das qualidades que definem as propriedades de filtro dos neurônios do córtex visual primário. Uma fração substancial dos neurônios corticais é também sensível à direção do movimento do estímulo, por exemplo, respondendo de modo mais rigoroso quando um estímulo se move para a direita do que quando ele se move para a esquerda. Os neurônios também podem ser caracterizados por sua preferência espacial (variações mais grosseiras ou mais precisas de contraste que atingem seus campos receptivos), assim como por sua frequência temporal (frequência de alteração de contraste). Por que os neurônios corticais deveriam ter seletividade para essas dimensões particulares do estímulo? A análise computacional sugere que os campos receptivos com essas propriedades apresentam grande concordância com a estrutura estatística das cenas naturais, servindo como base a um eficiente código neural que maximiza a quantidade de informação codificada com uma mínima redundância.

Arquitetura do córtex visual primário

Como qualquer neocórtex, o córtex visual é formado por uma camada de neurônios de aproximadamente 2 mm de espessura com uma estrutura laminar cons-

Figura 12.9 A representação de uma imagem visual por neurônios seletivos para diferentes orientações de estímulos. Esta simulação utiliza matemática de imagem (filtração seletiva de transformação bidimensional de Fourier) para ilustrar os atributos de uma imagem visual (cão galgo e cerca) que seriam representados nas respostas de populações de neurônios corticais sintonizados para diferentes preferências de orientação. Os painéis que circundam a imagem ilustram os componentes da imagem que seriam detectados por neurônios sintonizados com orientações horizontais, verticais e oblíquas (quadros azuis). De uma maneira ainda não compreendida, a atividade dessas diferentes populações de neurônios é integrada para permitir uma representação coerente dos detalhes da figura. (Fotografias são cortesia de Steve Van Hooser e Elizabeth Johnson.)



pícuca, vista em preparações com corantes que revelam a densidade e o tamanho dos corpos celulares neuronais (veja Capítulo 26 para uma visão geral da estrutura cortical e dos tipos de células). Por convenção, o neocórtex é dividido em seis camadas celulares (camadas 1-6; Figura 12.10A). No entanto, para a compreensão da complexidade laminar exibida no córtex visual primário, as camadas podem ainda ser subdivididas utilizando letras latinas e gregas (p. ex., camada 4C β).

Apesar de a organização dos circuitos intracorticais ser complexa e não totalmente compreendida, é útil destacar, por questões didáticas, a organização básica de aferências e eferências do córtex visual (Figura 12.10B). Os axônios do geniculado lateral terminam principalmente na camada cortical 4C, composta por uma classe de neurônios (estelares espinhosos) cujos axônios conduzem a atividade fornecida pelo geniculado lateral para outras camadas corticais. Neurônios piramidais (assim denominados em função da forma de cone de seus corpos celulares) nas camadas superficiais do córtex visual são a fonte de projeções para áreas corticais extraestriatais, enquanto aqueles das camadas corticais mais profundas enviam seus axônios para alvos subcorticais, incluindo o núcleo geniculado lateral e o colículo superior. Assim, a organização laminar do córtex visual, como de outras áreas corticais, segrega as diversas populações de neurônios com padrões distintos de conexões.

O que não pode ser percebido em um simples exame de secções anatômicas é que o córtex também mostra um incrível grau de organização em sua dimensão radial. A penetração de microeletrodos perpendiculares à superfície cortical en-

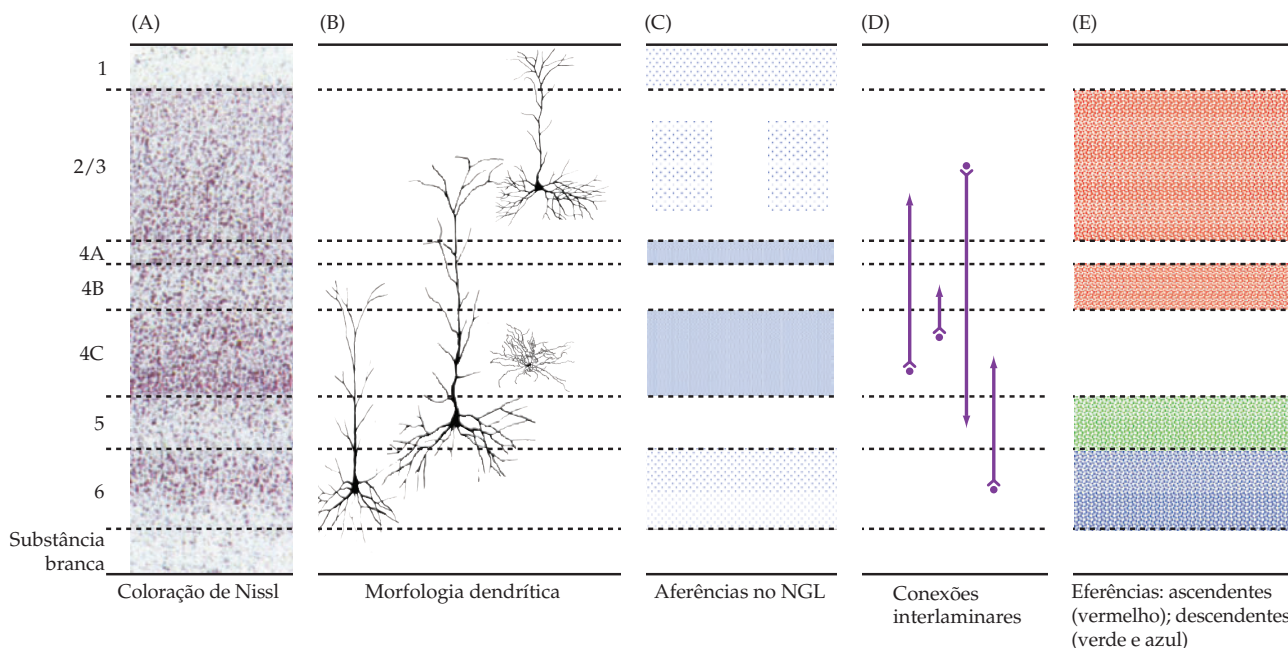


Figura 12.10 Organização do córtex visual primário (estriado). O córtex estriado é dividido em seis camadas celulares principais que diferem entre si quanto à densidade de empacotamento celular, à morfologia celular e às conexões. (A) Visualização do córtex visual primário com utilização do método de coloração histológica, revelando os corpos celulares neuronais. Em primatas, a camada 4 possui várias subdivisões (4A, 4B e 4C; veja também Figura 12.5). (B) Células piramidais com dendritos apicais e basais proeminentes são o tipo de célula em maior quantidade no neocórtex; elas estão localizadas em todas as camadas com exceção da camada 4C. Na camada 4C, predominam células estelares espinhosas, cujos dendritos estão limitados a ela. (C) Organização laminar de aferências do núcleo geniculado lateral (NGL). Axônios do geniculado lateral terminam principalmente nas camadas 4C e 4A, com projeções menos densas para as camadas 1, 2/3 e 6; as terminações nas camadas 2/3 são “em placas”. (D) Organização laminar das principais conexões intracorticais. Neurônios na camada 4C dão origem a axônios que terminam em camadas mais superficiais (4B e 2/3). Axônios de neurônios das camadas 2/3 terminam densamente na camada 5. Axônios de neurônios da camada 6 terminam na camada 4C. (E) Organização laminar de neurônios que se projetam a diferentes alvos. As conexões com o córtex extraestriatal se originam principalmente de neurônios das camadas 2/3 e 4B (vermelho). Projeções descendentes ao núcleo geniculado lateral se originam de neurônios da camada 6 (azul), enquanto aqueles que se projetam ao colículo superior encontram-se na camada 5 (verde).

contra colunas de neurônios que têm propriedades de campo receptivo similares. Respondem, por exemplo, à estimulação originada na mesma região do espaço visual e apresentam preferências por propriedades do estímulo também similares, como a orientação de uma borda e a direção de um movimento (Figura 12.11). A uniformidade das respostas ao longo do eixo radial levanta a questão óbvia de como as propriedades de resposta vão se alterando à medida que passam para colunas adjacentes. A partir da descrição anterior do mapeamento do espaço visual no córtex visual primário, não causa surpresa que colunas adjacentes possuam localizações similares de seus campos receptivos, que tendem a se desviar gradualmente à medida que o eletrodo avança por sua superfície. Penetrações tangenciais do eletrodo encontram colunas de neurônios cujos locais dos campos receptivos se sobrepõem de forma significativa, desviando-se de maneira progressiva, de acordo com o mapeamento global do espaço visual.

Assim como as localizações dos campos receptivos, as curvas de sensibilidade quanto à orientação dos neurônios em colunas adjacentes também se

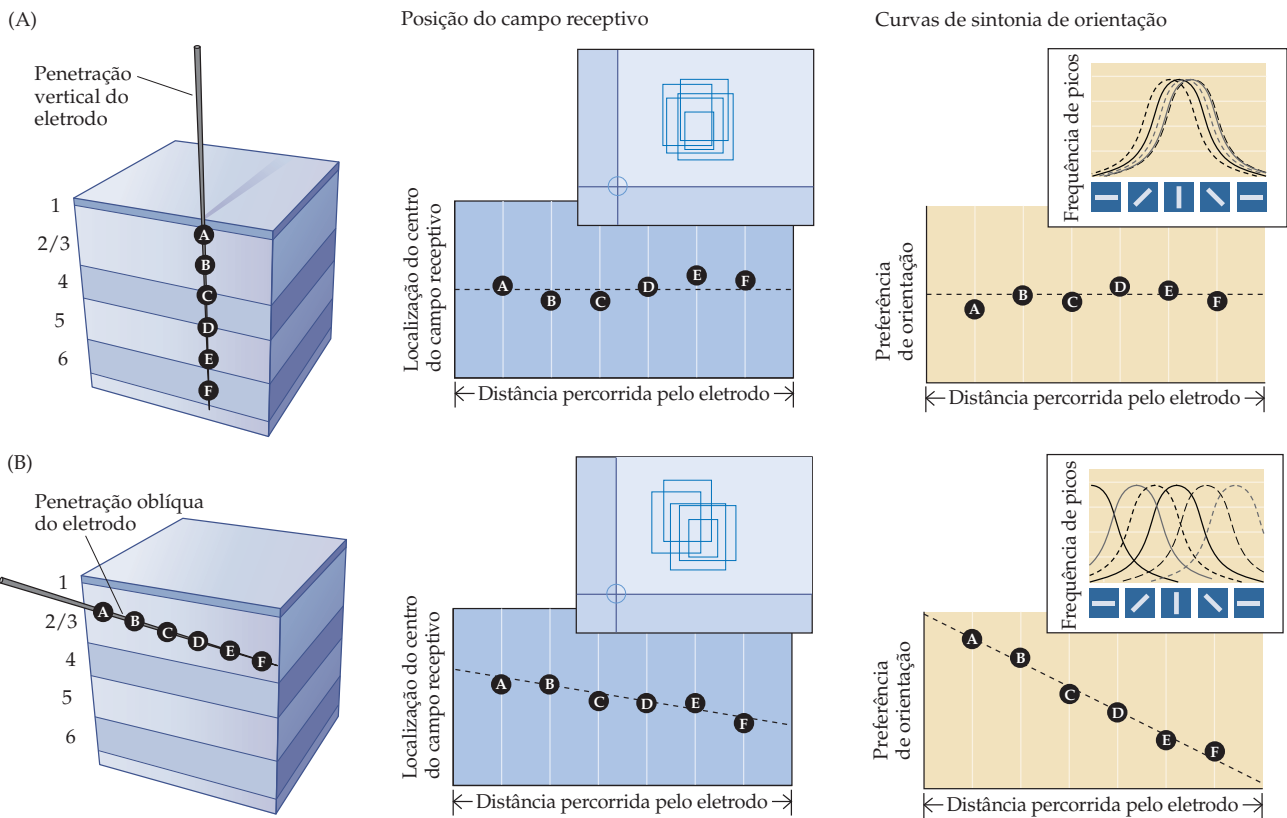


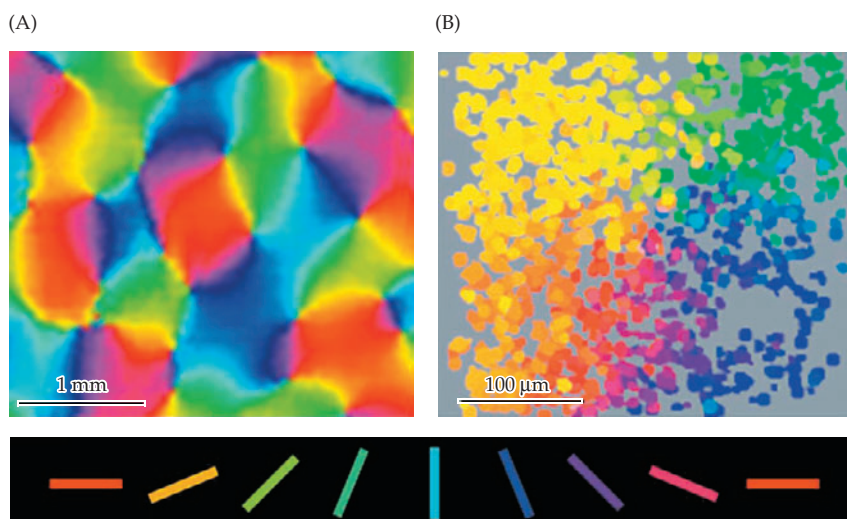
Figura 12.11 A progressão ordenada das propriedades de resposta colunar forma a base dos mapas funcionais no córtex visual primário. (A) Neurônios ao longo do eixo radial do córtex possuem campos receptivos centrados na mesma região do espaço visual, exibindo preferências de orientação similares. À esquerda, representação de um microeletrodo penetrando verticalmente no córtex visual primário. Campos receptivos de neurônios ao longo da passagem do microeletrodo estão localizados na parte superior do campo visual direito (painel central, topo; a interseção dos eixos representa o ponto central do olhar). Note que existe pouca variação da localização dos centros dos campos visuais (painel central, parte inferior). As curvas de sintonia de orientação (painel direito, topo) e orientação preferida (painel direito, parte inferior) para neurônios ao longo da passagem do eletrodo mostram que existe pouca variação na preferência de orientação desses neurônios. (B) Neurônios ao longo do eixo tangencial do córtex exibem uma progressão ordenada das propriedades dos campos receptivos. Neurônios ao longo da penetração do eletrodo possuem centros de campos receptivos (painel central) e preferências de orientação (painel à direita) que variam de forma progressiva.

sobrepõem de maneira significativa. Entretanto, penetrações tangenciais muitas vezes revelam uma progressão ordenada na preferência de orientação (veja Figura 12.11B). A disponibilidade de técnicas de imageamento funcional tem possibilitado a visualização do plano bidimensional do mapa de preferência de orientação na superfície do córtex visual (Figura 12.12). Grande parte do mapa de preferência quanto à orientação exibe uma mudança progressiva suave como aquela vista para o mapeamento do espaço visual. Essa progressão é interrompida de forma periódica por descontinuidades pontuais, onde neurônios com preferências de orientação díspares se encontram um ao lado do outro, em um padrão que lembra um cata-vento infantil. Toda gama de preferências de orientação (0-180 graus) é replicada muitas vezes de modo que neurônios com a mesma preferência de orientação são ordenados de forma repetitiva em intervalos de cerca de 1 mm ao longo do córtex visual primário. Essa repetição garante que todos os valores de orientação estejam representados para cada área do espaço visual. Ou seja, não há “buracos” na capacidade de percepção para todas as orientações do estímulo. Dessa forma, cada ponto do espaço visual incide em campos receptivos de uma grande população neuronal que de forma coletiva ocupa vários milímetros de área de superfície cortical, uma área que contém neurônios com todos os tipos de preferências de orientação. Como descrito no Quadro 9C, diversas outras regiões corticais mostram um arranjo colunar similar em sua circuitaria de processamento.

Combinando as aferências oriundas dos dois olhos

De modo diferente dos neurônios de estágios anteriores da via visual primária, a maioria os neurônios no córtex estriado é binocular, respondendo à estimulação tanto do olho direito quanto do esquerdo. Aferências dos dois olhos estão presentes no geniculado lateral, mas os axônios retinianos contra e ipsilaterais terminam em camadas separadas, sendo os neurônios do geniculado estritamente monoculares, ou ativados pelo olho esquerdo ou pelo direito, mas não por ambos (Figura 12.13A-C). A informação procedente dos olhos esquerdo e direito carregada pelos axônios do geniculado continua segregada nos estágios iniciais do processamento cortical, pois os axônios dos neurônios do geniculado terminam em **colunas de dominância ocular** alternadas, específicas para cada olho, na camada cortical 4 (Figura 12.13D). A partir desse ponto, contudo, sinais dos dois olhos convergem à medida que os axônios dos neurônios da camada 4, nas faixas monoculares adjacentes, se conectam com neurônios individuais de outras camadas corticais. Apesar de a maioria dos neurônios fora da camada 4 ser binocular, a força relativa das aferências dos dois olhos varia de neurônio para neurônio em um arranjo colunar,

Figura 12.12 Técnicas de imageamento funcional revelam o mapeamento ordenado da preferência de orientação no córtex visual primário. (A) Visão da superfície do córtex visual utilizando técnicas de imageamento de sinalização intrínseca para visualizar o mapa de orientação preferida. As cores indicam a preferência de orientação média das colunas em uma dada região. Vermelho indica a localização das colunas que respondem de maneira preferencial a orientações horizontais; azul, aquelas que respondem de preferência a orientações verticais. A progressão gradual das orientações preferidas é interrompida por pontos de descontinuidade (círculo). (B) Visão de células de um centro de descontinuidade utilizando imageamento com fóton duplo de sinais de cálcio. Note que células adjacentes possuem preferências de orientação similares, com exceção do ponto central, onde células vizinhas exibem preferências de orientação praticamente ortogonais (A, cortesia de D. Fitzpatrick; B, modificado de Ohki *et al.*, 2006.)



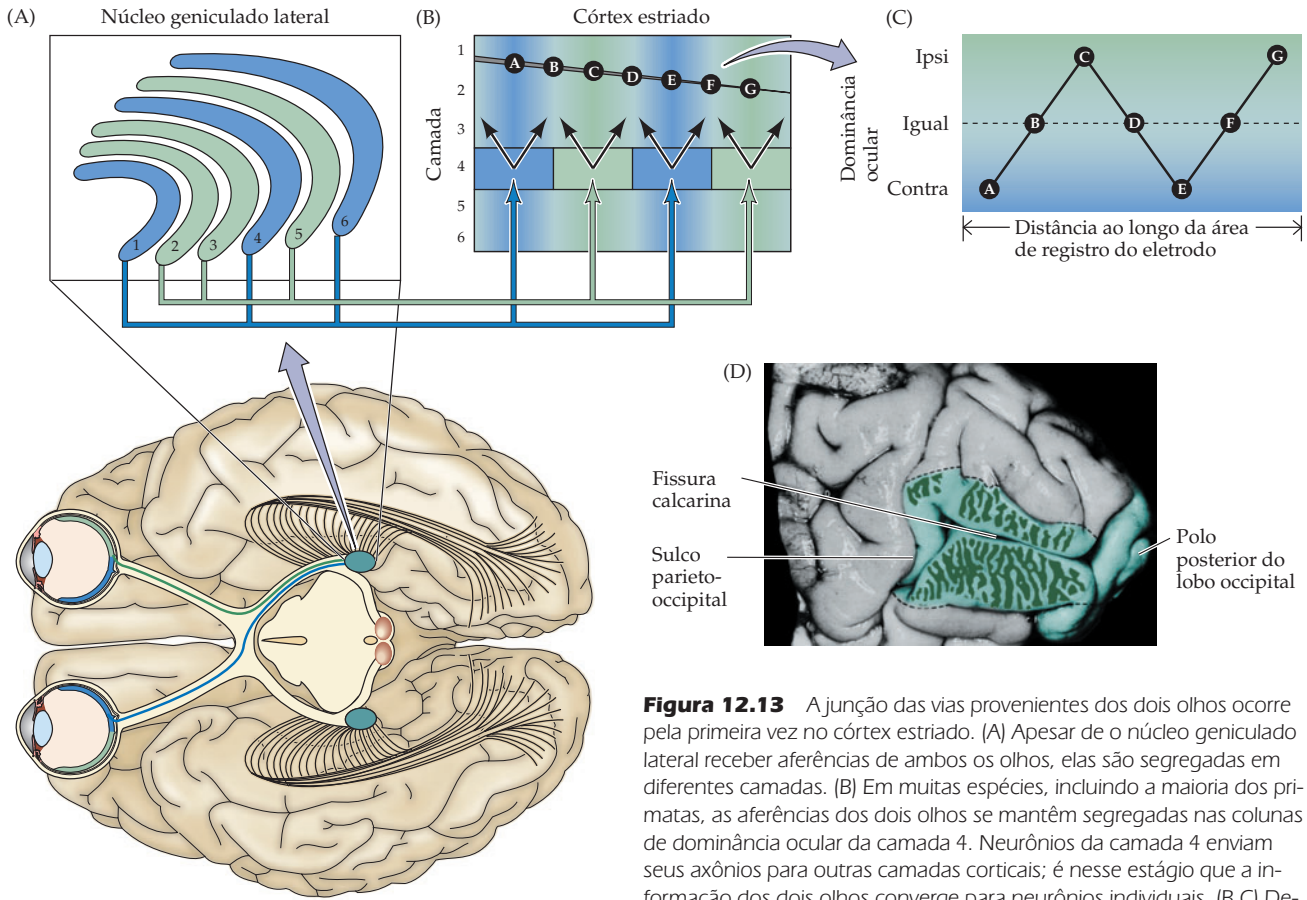


Figura 12.13 A junção das vias provenientes dos dois olhos ocorre pela primeira vez no córtex estriado. (A) Apesar de o núcleo geniculado lateral receber aferências de ambos os olhos, elas são segregadas em diferentes camadas. (B) Em muitas espécies, incluindo a maioria dos primatas, as aferências dos dois olhos se mantêm segregadas nas colunas de dominância ocular da camada 4. Neurônios da camada 4 enviam seus axônios para outras camadas corticais; é nesse estágio que a informação dos dois olhos converge para neurônios individuais. (B,C) Demonstração fisiológica da organização colunar de dominância ocular no córtex visual primário. Neurônios corticais variam na força de sua resposta às aferências originadas de ambos os olhos, desde uma completa dominância de um olho até uma influência equilibrada de ambos os olhos. Os neurônios encontrados em uma penetração vertical de um eletrodo (outros neurônios que não os da camada 4) tendem a ter uma dominância ocular similar. Já uma penetração tangencial do eletrodo através das camadas corticais superficiais revela uma mudança gradual na força da resposta a essas aferências vindas dos dois olhos, da completa dominância de um olho a igual influência de ambos os olhos. (D) Padrão de colunas de dominância ocular no córtex estriado humano. As colunas alternadas do olho esquerdo e direito na camada 4 foram reconstruídas a partir de seções teciduais e projetadas em uma fotografia da parede medial do lobo occipital. (D, obtida de Horton e Hedley-Whyte, 1984.)

refletindo a disposição das faixas de dominância ocular dessa camada 4. Assim, neurônios localizados nos centros das colunas de dominância ocular da camada 4 respondem, de forma quase exclusiva, ou à estimulação do olho esquerdo ou à do direito, enquanto aqueles que se encontram nas margens, entre as colunas de dominância ocular, respondem igualmente bem à estimulação de ambos os olhos. De modo semelhante ao mapa de preferência de orientação, penetrações tangenciais de eletrodos através das camadas superficiais mostram um desvio gradual contínuo na dominância ocular dos neurônios analisados (veja Figura 12.13B,C). Com exceção da camada 4, que é estritamente monocular, penetrações verticais encontram neurônios com preferências oculares similares.

A combinação das aferências dos dois olhos no nível do córtex estriado fornece a base para a **estereopsia**, a sensação de profundidade ao se olhar objetos

próximos com os dois olhos em vez de com um só. Pelo fato de os dois olhos enxergarem o mundo de ângulos levemente diferentes, objetos na frente ou atrás do ponto de fixação se projetam a pontos não correspondentes das duas retinas. Para comprovação desse fato, coloque sua mão na distância do comprimento do braço e fixe seu olhar na ponta de um dedo. Mantenha o olhar fixo no dedo, ao mesmo tempo em que segura um lápis na outra mão, colocando-o a meio caminho entre a cabeça e o dedo da outra mão. A essa distância, a imagem do lápis incide em pontos não correspondentes das duas retinas, e por isso esse objeto é percebido como se fossem dois lápis separados (fenômeno chamado de visão dupla ou *diplopia*). Se o lápis se move em direção ao dedo (ponto de fixação), as duas imagens do lápis se fundem e um único lápis será visto na frente do dedo. Assim, para uma pequena distância em qualquer lado do plano de fixação, onde a disparidade da visão do mundo entre os dois olhos ainda é mínima, percebe-se uma única imagem. A disparidade entre a visão que os dois olhos têm de objetos próximos ou distantes do ponto de fixação é interpretada como *profundidade* (Figura 12.14). Enquanto indícios de disparidade decorrem em geral de objetos na cena visual, indícios de disparidade por si só são suficientemente fortes para permitir o aparecimento de objetos que não podem ser vistos pela visão monocular (Quadro 12A).

Alguns neurônios binoculares no córtex estriado e em outras áreas visuais corticais possuem propriedades de campos receptivos que os fazem bons candidatos a extrair informação sobre disparidade binocular. Nesses neurônios, os campos receptivos acionados pelos olhos esquerdo e direito estão ajustados de modo levemente desigual, tanto em relação à posição no espaço visual quanto à sua organização interna, de modo que a célula é ativada de forma máxima por estímulos que chegam a partir de pontos não correspondentes da retina. Alguns desses neurônios (denominados **células para longe**) disparam em função de disparidades retinianas que se originam em pontos além do plano de fixação, enquanto outras (**células para perto**) respondem a disparidades que surgem em pontos na frente do plano de fixação. Uma terceira classe de neurônios (**sintonia zero**) responde de modo seletivo a pontos no mesmo nível do plano de fixação. A atividade relativa nessas diferentes classes de neurônios parece mediar as sensações de profundidade de estereoscópicas.

De maneira interessante, a presença de respostas binoculares em neurônios corticais depende de padrões normais de atividade de ambos os olhos durante o início da vida pós-natal. Qualquer fator que crie um desequilíbrio na atividade dos dois olhos – por exemplo, esbranquiçamento do cristalino ou alinhamento anormal dos olhos no início da infância (*estrabismo*) – pode reduzir de forma permanente a capacidade de um olho em ativar neurônios corticais, prejudicando o uso de informação binocular como indicação de profundidade. A detecção precoce e a correção de problemas visuais é, dessa forma, essencial para a função visual normal na idade adulta (veja Capítulo 24).

Divisão de trabalho dentro da via visual primária

Além de serem específicas para aferências de um olho ou de outro, as camadas do geniculado lateral também são diferenciadas com base no tamanho das células. Duas camadas ventrais são compostas por neurônios grandes, denominadas **camadas magnocelulares**, enquanto as camadas mais dorsais são compostas de pequenos neurônios e são denominadas **camadas parvocelulares**. As camadas magno e parvocelulares recebem aferências de distintas populações de células ganglionares, com diferenças correspondentes ao tamanho da célula. Células ganglionares M que atingem as camadas magnocelulares possuem corpos celulares maiores, campos dendríticos maiores e axônios de maior diâmetro do que as células ganglionares P que terminam nas camadas parvocelulares (Figura 12.15A,B). Além disso, os axônios das células das camadas parvo e magnocelulares do núcleo geniculado lateral terminam em diferentes populações de neurônios, localizadas

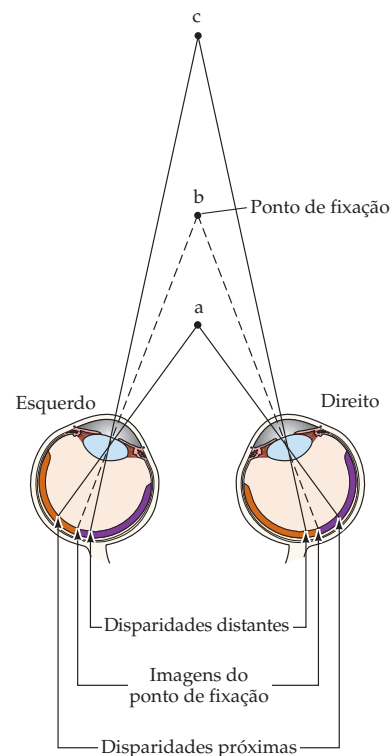


Figura 12.14 Imagina-se que disparidades binoculares são a base da estereopsia. Quando os olhos estão fixados em b, pontos que se encontram além (ponto c) ou aquém (ponto a) do plano de fixação projetam-se a pontos não correspondentes nas duas retinas. Quando essas disparidades são pequenas, as imagens são fundidas, e a disparidade é interpretada pelo encéfalo como pequenas diferenças de profundidade. Quando as disparidades são maiores, ocorre a visão dupla (no entanto, esse fenômeno normal geralmente não é notado).

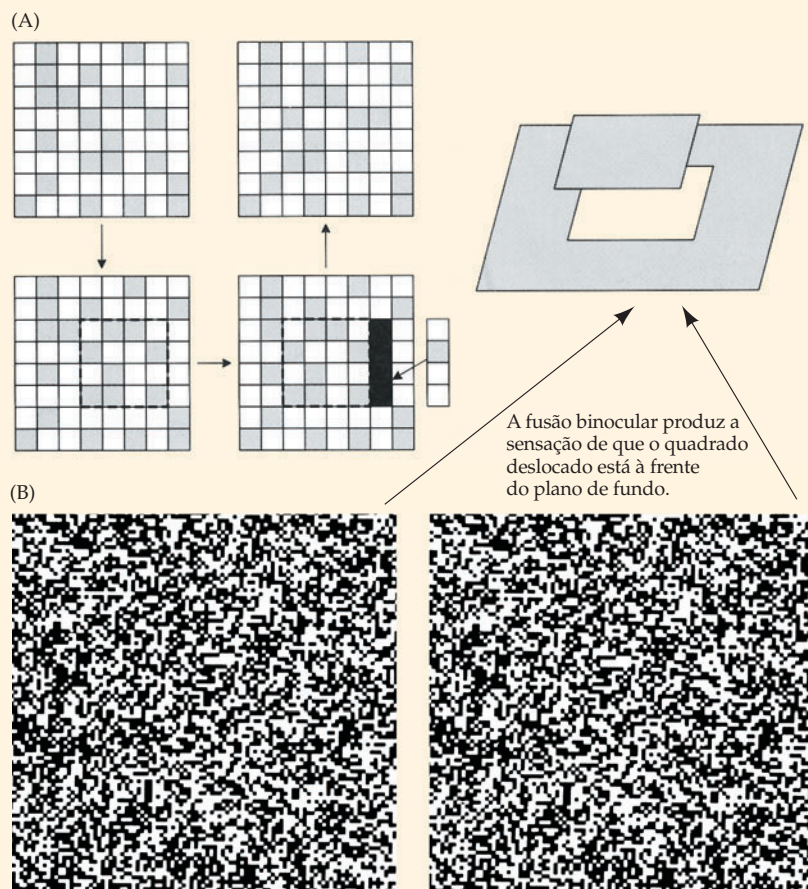
QUADRO 12A Estereogramas de pontos aleatórios e diversões relacionadas

Um importante avanço nos estudos da estereopsia ocorreu em 1959, quando Bela Julesz, então trabalhando nos Laboratórios Bell, em Murray Hill, Nova Jersey, descobriu uma engenhosa forma de mostrar que a estereoscopia depende de combinar informação vista pelos dois olhos sem qualquer reconhecimento prévio de qual(is) objeto(s) tal combinação pode gerar. Julesz, engenheiro e físico húngaro, estava trabalhando no problema de como detectar objetos camuflados. Ele supunha que a capacidade do encéfalo em fundir as leves diferenças entre as imagens dos dois olhos para trazer nova informação ajudaria a quebrar qualquer camuflagem. Julesz também se deu conta de que, se sua hipótese estivesse correta, uma figura oculta em um padrão aleatório apresentado aos dois olhos deveria emergir quando uma porção de outro padrão idêntico estivesse horizontalmente deslocado na imagem de um ou outro olho. Um desvio horizontal em uma determinada direção causaria o aparecimento do objeto escondido na frente do plano de fundo, enquanto um desvio na outra direção faria aparecer o objeto escondido atrás do plano. Essa figura, denominada *estereograma de pontos aleatórios*, e o método de sua criação são mostrados nas Figuras A e B. As duas imagens são facilmente fundidas por um estereoscópio (como o brinquedo ViewMaster®), mas podem também ser fundidas permi-

tindo-se apenas que os olhos divirjam. A maioria das pessoas acha mais fácil fazer isto imaginando que está vendo “através” da figura; após alguns segundos, durante os quais o encéfalo tenta fazer sentido do que lhe está sendo apresentado, as duas imagens se fundem e a figura oculta aparece (nesse caso, um quadrado que ocupa o meio da figura). O estereograma de pontos aleatórios tem sido amplamente utilizado na pesquisa estereoscópica há aproximadamente 40 anos, apesar de ainda ser matéria de disputa como tais estímulos produzem a sensação de profundidade.

Um impressionante – e muitíssimo popular – derivado do estereograma de pontos aleatórios é o autoestereograma (Figura C). A possibilidade de autoestereogramas foi concebida

por David Brewster, físico inglês do século XIX. Enquanto olhava para um papel de parede vitoriano com um padrão repetitivo, porém levemente desemparelhado, notou que, quando os padrões eram “fundidos”, podiam ser percebidos dois planos diferentes. O excesso de autoestereogramas que podem ser vistos hoje em pôsteres, livros e jornais são primos próximos do estereograma de pontos aleatórios em que computadores são utilizados para deslocar padrões de informação repetida, uns em relação aos outros. O resultado é que diferentes planos emergem do que parece ser um amontoado de informação visual sem sentido (ou, dependendo do gosto do criador, uma cena aparentemente “normal” na qual a informação repetida e deslocada está escondida). Alguns autoestereo-



Estereogramas de pontos aleatórios. (A) Para construir um estereograma de pontos aleatórios, um padrão aleatório de pontos é criado para ser observado por um olho. O estímulo para o outro olho é criado copiando-se a primeira imagem, deslocando horizontalmente uma determinada região e, então, preenchendo o espaço com uma quantidade aleatória de pontos. (B) Quando as imagens esquerda e direita são vistas de maneira simultânea, mas independente, pelos dois olhos (usando um estereoscópio ou fundindo as imagens pela convergência ou divergência dos olhos), a região deslocada (um quadrado) parece estar em um plano diferente dos outros pontos. (A, segundo Wandell, 1995.)

gramas são desenhados para revelar a figura escondida quando os olhos divergem, e outros, quando convergem. (Olhar para um plano mais distante do que o plano da superfície causa divergência; olhar para um plano na frente da figura causa convergência dos olhos; veja Figura 12.14.)

A ascensão do autoestereograma a uma forma de arte popular deveria ser atribuída provavelmente a Chris W. Tyler, aluno de Julesz e psicofísico da visão, que esteve entre os primeiros a criar autoestereogramas comerciais. Numerosos artistas gráficos, principalmente no Japão, onde a popularidade dos autoestereogramas é enorme, criaram muitas dessas imagens. Assim como acontece com o estereograma de pontos aleatórios, a tarefa de enxergar o autoestereograma não é clara para o observador. Mesmo assim, a figura escondida emerge, em geral, após minutos de esforço, em que o encéfalo tenta, de forma automática, dar sentido à informação oculta.

(C) Um autoestereograma. A figura oculta (três formas geométricas) emerge, neste caso, com a divergência dos olhos. (Cortesia de Jun Oi.)

Referências

JULESZ, B. (1971) *Foundations of Cyclopean Perception*. Chicago: The University of Chicago Press.

JULESZ, B. (1995) *Dialogues on Perception*. Cambridge, MA: MIT Press.

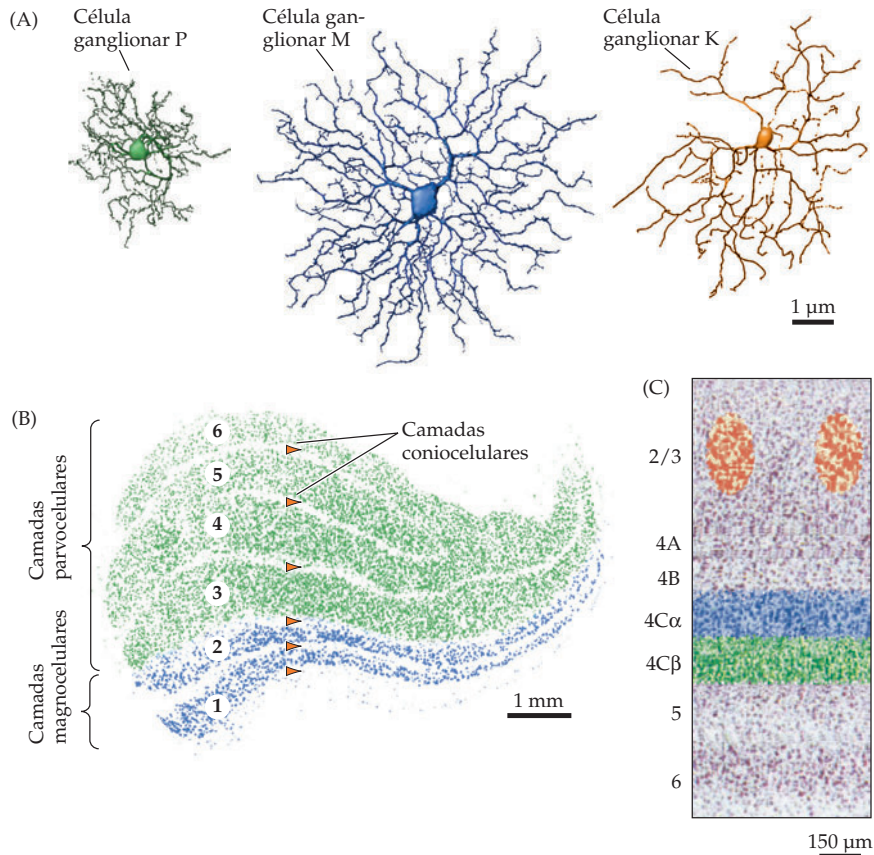
N. E. THING ENTERPRISES (1993) *Magic Eye: A New Way of Looking at the World*. Kansas City: Andrews and McMeel.



em diferentes extratos da camada 4C do córtex visual primário, ou seja, axônios magnocelulares terminam na porção superior da camada 4C ($4C\alpha$), enquanto os axônios parvocelulares chegam na porção mais inferior ($4C\beta$) da camada 4C (Figura 12.15C). Assim, a via retinogeniculada é composta de vias parvo e magnocelulares paralelas que conduzem diferentes tipos de informação para os estágios iniciais do processamento cortical.

As propriedades de resposta das células ganglionares M e P fornecem pistas importantes sobre as contribuições das vias magno e parvocelulares para a percepção visual. As células ganglionares M têm campos visuais maiores do que as células P, e seus axônios têm maior velocidade de condução. As células ganglionares M e P também diferem em aspectos que não estão tão obviamente relacionados com sua morfologia. As células M respondem de forma transitória à apresentação de estímulos visuais, enquanto as células P respondem de maneira sustentada. Além disso, as células P podem transmitir informação sobre cores, enquanto as células M não. Células P conduzem informação sobre cores porque os centros e as periferias de seus campos receptivos são acionados por diferentes classes de cones (i. e., cones que respondem com maior sensibilidade à luz de comprimentos de onda curtos, médios ou longos). Por exemplo, algumas células ganglionares P têm centros que recebem aferências de cones para

Figura 12.15 Feixes magno, parvo e coniocelulares. (A) Traçados de células ganglionares M, P e K vistas em porções aplainadas da retina. As células M têm corpos celulares de grande diâmetro e grandes campos dendríticos. Elas suprem as camadas magnocelulares do núcleo geniculado lateral. As células P possuem corpos celulares e campos dendríticos menores. Elas suprem as camadas parvocelulares do núcleo geniculado lateral. As células K possuem pequenos corpos celulares e campos dendríticos de tamanho intermediário. Suprem as camadas coniocelulares do núcleo geniculado lateral (B) Núcleo geniculado lateral humano mostrando as camadas magnocelular, parvocelular e coniocelular. (C) Terminação dos axônios do geniculado lateral no córtex estriado. Camadas magnocelulares terminam na camada 4C α , camadas parvocelulares terminam na camada 4C β , e as camadas coniocelulares terminam em um padrão em placas nas camadas 2 e 3. Aferências para outras camadas estão omitidas para simplificação (veja Figura 12.10) (A, segundo Watanabe e Rodieck, 1989; B, cortesia de T. Andrews e D. Purves.)



comprimentos de onda longos e periferias que recebem aferências de cones para comprimentos de onda médios. Outras têm centros que recebem aferências de cones de comprimentos de onda médios e periferias que recebem aferências de cones de comprimentos de onda longos (veja Capítulo 11). Por consequência, as células P são sensíveis a diferenças nos comprimentos de onda luminosa que atingem o centro e a periferia de seus campos receptivos. Apesar de as células ganglionares M também receberem aferências de cones, não há diferença no tipo de aferência de cone quanto ao centro ou à periferia do campo receptivo; o centro e a periferia de cada campo receptivo da célula M são acionados por todos os tipos de cones. A ausência de especificidade dos cones para um antagonismo centro-periferia faz com que as células M sejam bem insensíveis a diferenças de comprimentos de onda luminosa que acionam os centros e as periferias de seus campos receptivos, sendo assim incapazes de transmitir informação sobre cores aos seus alvos centrais.

A contribuição das vias magno e parvocelulares para a percepção visual foi testada de forma experimental examinando-se a capacidade visual de macacos após lesão seletiva de camadas magno ou parvocelulares do núcleo geniculado lateral. Uma lesão nas camadas magnocelulares tem pouco efeito na acuidade visual ou na visão para cores, mas reduz de forma nítida a capacidade de perceber estímulos que se movem rapidamente. Em contraste, uma lesão nas camadas parvocelulares não tem efeito na percepção do movimento, mas prejudica de modo grave a acuidade visual e a percepção de cores. Essas observações sugerem que a informação visual levada pelo feixe parvocelular é particularmente importante para a visão espacial de alta resolução – a análise detalhada da forma, do tamanho e das cores dos objetos. O feixe magnocelular,

por outro lado, parece ser crucial para tarefas que necessitam de alta resolução temporal, como a avaliação da localização, a velocidade e a direção de um objeto que se move rapidamente.

Além das vias parvo e magnocelulares, uma terceira via distinta quanto a sua anatomia, a **via coniocelular ou K-celular**, foi identificada no núcleo geniculado lateral (veja Figura 12.15). Os neurônios que contribuem para a via K-celular residem nas zonas interlaminares que separam as camadas geniculares laterais. Esses neurônios recebem aferências de axônios retinianos de fino calibre e projetam-se em forma de placas às camadas superficiais (camadas 2 e 3) do córtex visual primário. Embora a contribuição da via K-celular para a percepção não seja compreendida, parece que alguns aspectos da visão para cores, em especial a informação derivada de cones sensíveis a comprimentos curtos de onda, podem ser transmitidos através da via coniocelular, e não pela parvocelular (P-celular). Não está claro por que sinais procedentes de cones sensíveis a comprimentos de onda curtos devem ser processados de forma diferente daqueles sensíveis a comprimentos de onda médios e longos, mas essa diferença deve refletir uma origem evolutiva mais antiga da via K-celular (veja Capítulo 11).

Organização funcional de áreas visuais extraestriatais

Estudos anatômicos e eletrofisiológicos em macacos têm levado à descoberta de múltiplas áreas nos lobos occipital, parietal e temporal envolvidas no processamento da informação visual (Figura 12.16). Cada uma dessas áreas contém um mapa do espaço visual, e cada uma é bem dependente do córtex visual primário para sua ativação. As propriedades de resposta dos neurônios em algumas dessas áreas sugerem que elas são especializadas em diferentes aspectos da cena visual. Por exemplo, a **área temporal média (MT)** contém neurônios que respondem de forma seletiva a uma borda móvel sem levar em conta a sua cor. Por outro lado, a **área V4** contém um grande percentual de neurônios que respondem de modo seletivo para a cor do estímulo visual sem levar em conta a direção do movimento. Essas descobertas fisiológicas são apoiadas por evidências comportamentais; uma lesão na área MT leva a um prejuízo específico na capacidade do macaco em perceber a direção do movimento em um padrão de estímulo, enquanto outros aspectos da percepção visual se mantêm intactos.

Estudos com imageamento funcional têm mostrado um arranjo similar nas áreas visuais extraestriatais do córtex humano. Utilizando estímulos restritos à retina, tem sido possível localizar pelo menos 10 diferentes representações do campo visual (Figura 12.17). Uma dessas áreas exibe um sinal bem seletivo para movimento, sugerindo que é homóloga à área temporal média, seletiva para movimento, descrita em macacos. Outra área mostra respostas seletivas para cor, sugerindo que possa ser similar à V4 de primatas não humanos. Um papel para essas áreas na percepção respectivamente de movimento e de cor é também apoiado por evidências como o aumento da atividade não apenas durante a apresentação de estímulos relevantes, mas também durante períodos em que os indivíduos experimentam pós-imagens de movimento ou de cor.

A descrição clínica de deficiências visuais seletivas após lesão localizada em várias regiões do córtex extraestriado também apoia a ideia da especialização funcional das áreas visuais extraestriatais em humanos. Por exemplo, uma paciente bem estudada que sofreu um acidente vascular cerebral, com lesão da região extraestriatal comparável à área MT no macaco, era incapaz de perceber o movimento dos objetos, um raro distúrbio denominado **acinetopsia cerebral**. Seu neurologista notou que ela mostrava dificuldade em colocar o chá na xícara, pois o líquido parecia “congelado”. Além disso, ela não conseguia parar de virar o bule no momento certo, pois não percebia quando o nível do líquido atingia a borda da xícara. A paciente também tinha dificuldades em manter um diálogo, porque não conseguia acompanhar o movimento da boca de quem estava falando. Atravessar

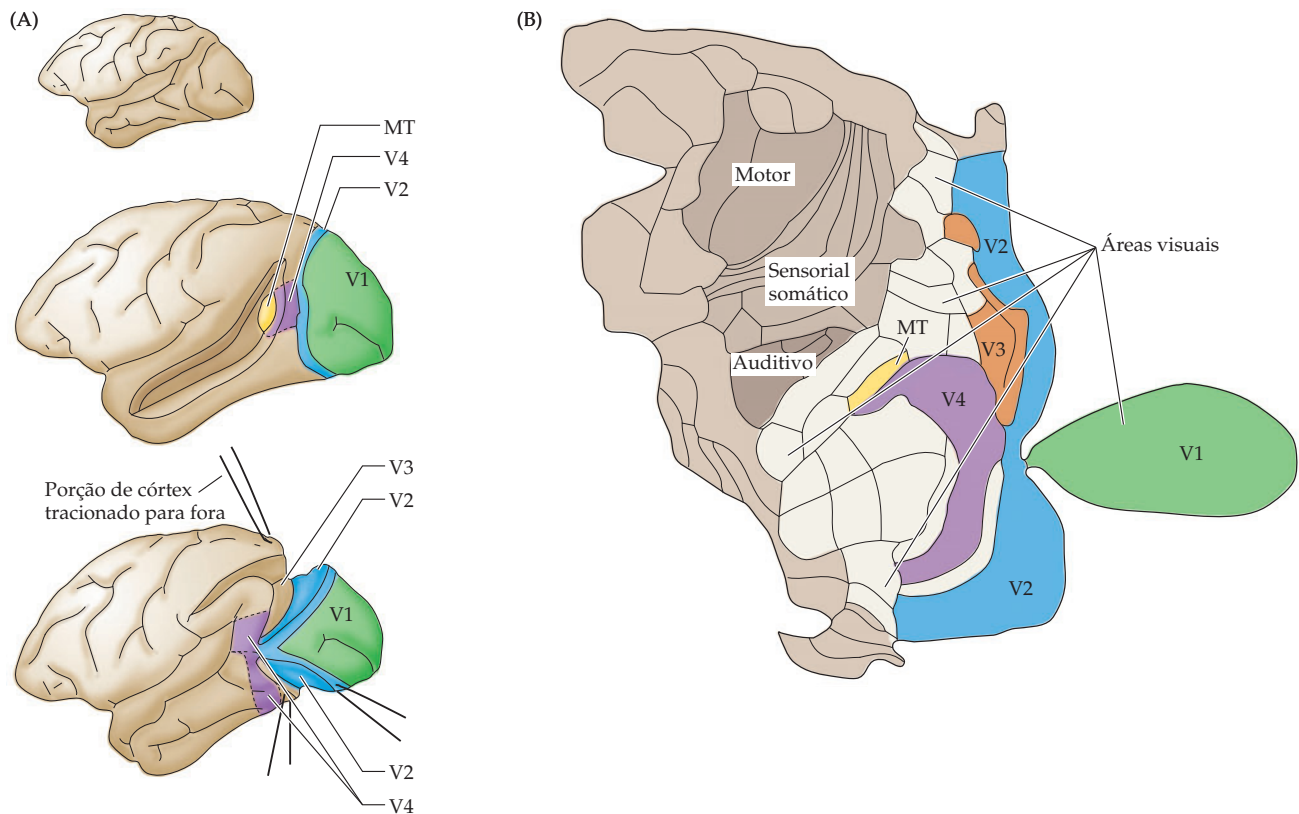


Figura 12.16 Subdivisões do córtex extraestriatal no macaco. (A) Cada uma das subdivisões indicadas em cor contém neurônios que respondem à estimulação visual. Muitas estão encobertas nos sulcos, e o córtex sobreposto precisa ser removido para expô-las. Algumas das áreas extraestriatais mais estudadas são identificadas especificamente (V2, V3, V4 e MT). V1 é o córtex visual primário; MT é a área temporal média. (B) O arranjo de áreas extraestriatais e de outras áreas do neocórtex em uma visão aplainada do córtex do macaco. Existem pelo menos 25 áreas predominante ou exclusivamente visuais, além de outras 7 áreas suspeitas de estarem envolvidas no processamento visual. (A, segundo Maunsell e Newsome, 1987; B, segundo Felleman e Van Essen, 1991.)

a rua era potencialmente aterrorizante, pois não conseguia julgar o movimento de aproximação dos carros. De acordo com a paciente: “Quando vejo o carro pela primeira vez, ele parece estar longe, mas quando quero atravessar a rua, de repente, o carro está bem perto”. Sua capacidade para perceber outros aspectos da cena visual, como cor e forma, porém, estava intacta.

Outro exemplo de déficit visual específico em consequência de lesão do córtex extraestriatal é a **acromatopsia cerebral**. Esses pacientes perdem a capacidade de enxergar o mundo em cores, enquanto outros aspectos da visão se mantêm funcionando em perfeita ordem. As cores normais de uma cena visual são descritas como sendo trocadas por sombras “suja” cinzentas, muito parecidas com um filme preto-e-branco de má qualidade. Indivíduos acromatópicos conhecem as cores normais dos objetos (sabem que um ônibus escolar é amarelo; a maçã, vermelha), mas não podem mais vê-las. Assim, quando solicitados a desenhar objetos de memória, eles não têm qualquer dificuldade com formas, mas são incapazes de colorir apropriadamente os objetos. É importante distinguir essa condição da cegueira para cores, originada da ausência congênita de um ou mais pigmentos de cones na retina (veja Capítulo 11). Na acromatopsia, os três tipos de cones estão funcionando normalmente. É uma lesão em áreas específicas do córtex extraestriatal que torna o paciente incapaz de utilizar a informação fornecida pela retina.

Com base em conexões anatômicas entre áreas visuais, diferenças em propriedades de resposta eletrofisiológica e efeitos das lesões corticais, surgiu um consenso de que áreas corticais extraestriatais estão organizadas em dois grandes sistemas separados que suprem informações para áreas corticais associativas nos lobos temporal e parietal (veja Capítulo 26). Um sistema, denominado feixe ventral, inclui a área V4 e vai do córtex estriado até a parte inferior do lobo temporal. Acredita-se que esse sistema seja responsável pela visão de alta resolução de formas e pelo reconhecimento de objetos. O outro, denominado feixe dorsal, inclui a área temporal média, indo do córtex estriado até o lobo parietal. Esse sistema é tido como responsável pelos aspectos espaciais da visão, como a análise do movimento e das relações entre as posições de objetos na cena visual (Figura 12.18).

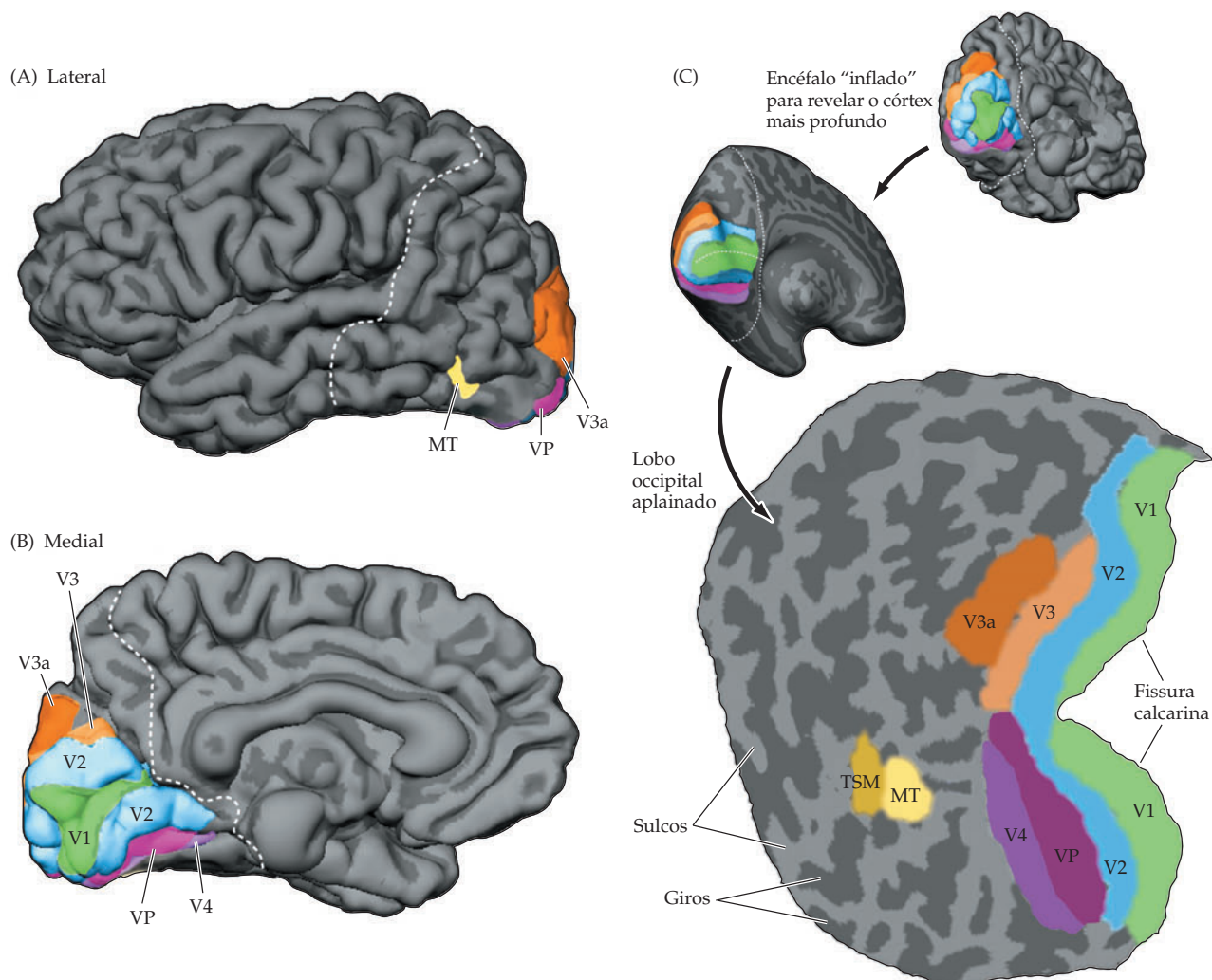


Figura 12.17 Localização de múltiplas áreas visuais no encéfalo humano utilizando IRMf. (A, B) Visões lateral e medial (respectivamente) do encéfalo humano, ilustrando a localização do córtex visual primário (V1) e outras áreas visuais V2, V3, VP (área ventral posterior), V4, MT (área temporal média) e TSM (área temporal superior medial). (C) Áreas visuais definidas de maneira retinotópica no lobo occipital, desdobradas e aplainadas. Áreas cinza-escuras correspondem a áreas corticais nas profundezas dos sulcos; regiões claras correspondem a regiões localizadas na superfície dos giros. As áreas visuais em humanos mostram uma estreita semelhança com as áreas visuais originalmente definidas em macacos (compare com a Figura 12.16). (Segundo Sereno *et al.*, 1995.)

A dicotomia funcional entre esses dois sistemas baseia-se em observações das propriedades de respostas de neurônios e nos efeitos de lesões seletivas corticais. Neurônios no feixe ventral apresentam propriedades que são importantes para o reconhecimento de objetos, como a seletividade para forma, cor e textura. Nos níveis mais altos dessa via, os neurônios apresentam maior seletividade ainda, respondendo de preferência para faces e objetos (veja Capítulo 26). Por outro lado, células do feixe dorsal não estão sintonizadas com essas propriedades, mas mostram seletividade para direção e velocidade de movimento. De acordo com essa interpretação, uma lesão no córtex parietal incapacita, de modo grave, o animal em distinguir objetos com base em sua posição, embora tenha pouco efeito na capacidade de realizar testes de reconhecimento de objetos. Por outro lado, lesões no córtex inferotemporal prejudicam profundamente a capacidade de realizar testes de reconhecimento, mas não a realizar de tarefas espaciais. Esses efeitos são incrivelmente similares às síndromes associadas a lesão nos lobos parietal e temporal em humanos (veja Capítulos 26 e 27).

Qual é então a relação entre esses feixes visuais extraestriatais de "ordem superior" e as vias magno, parvo e coniocelular que fornecem as aferências ao córtex visual primário? Apesar da segregação inicial dessas aferências no córtex visual primário, em estágio subsequentes de processamento elas convergem, ao menos parcialmente. Hoje está claro que as áreas extraestriatais da via ventral têm acesso

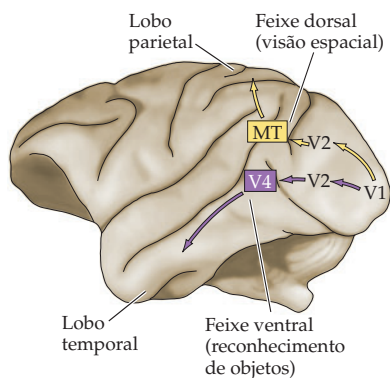


Figura 12.18 As áreas visuais para além do córtex estriado são organizadas em duas grandes vias: uma via ventral que leva ao lobo temporal e uma via dorsal que leva ao lobo parietal. A via ventral tem um importante papel no reconhecimento de objetos, e a via dorsal é importante na visão espacial.

à informação conduzida pelas três vias, e a via dorsal, mesmo dominada por aferências da via magnocelular, também recebe aferências das vias parvo e coniocelular. Mesmo dentro do córtex visual primário, há ampla evidência de convergência de informação dessas diferentes vias do geniculado lateral. Assim, parece que as funções das áreas visuais superiores envolvem a integração de informação proveniente das diferentes vias geniculocorticais.

Resumo

Diferentes populações de células ganglionares da retina projetam seus axônios para diversas estruturas visuais centrais que servem a diferentes funções. As projeções mais importantes são ao pré-tecto, para a mediação do reflexo pupilar à luz direta; ao hipotálamo, para a regulação de ritmos circadianos; aos colículos superiores, para a regulação dos movimentos dos olhos e da cabeça, e, a mais importante de todas, ao núcleo geniculado lateral, para mediar a visão e a percepção visual. A projeção retinogeniculoestriatal (a via visual primária) está organizada topograficamente de forma que as estruturas visuais centrais contenham um mapa organizado do campo visual contralateral. Uma lesão em qualquer ponto ao longo da via visual primária, incluindo o nervo óptico, o tracto óptico, o núcleo geniculado lateral, a radiação óptica e o córtex estriado, acarreta a perda de visão que se restringe a uma região previsível do espaço visual. Comparados com as células ganglionares da retina, os neurônios de níveis mais elevados das vias visuais tornam-se cada vez mais seletivos quanto ao estímulo. Assim, a maioria dos neurônios do córtex estriado responde a bordas claro-escuras apenas se forem apresentados em determinada orientação, ou a um movimento da borda em uma direção específica. A circuitaria neural do córtex estriado também serve para unir a informação dos dois olhos; a maior parte dos neurônios corticais (à exceção daqueles da camada 4, que estão segregados em colunas específicas para cada olho) apresenta respostas binoculares. Supõe-se que a convergência binocular seja essencial para a detecção da disparidade binocular, importante componente da percepção de profundidade espacial. A via visual primária é composta por vias funcionais separadas que conduzem informações de diferentes tipos de células ganglionares da retina para os estágios iniciais de processamento cortical. A via magnocelular conduz informação crucial para detecção de estímulos que passam rapidamente, a via parvocelular modula a visão de alta acuidade e parece compartilhar a responsabilidade pela visão de cores com a via coniocelular. Por fim, para além do córtex estriado, a divisão de funções é preservada ao longo dos feixes ventral e dorsal em direção a áreas extraestriatais e de associação nos lobos temporal e parietal, respectivamente. Áreas do córtex inferotemporal são especialmente importantes para o reconhecimento de objetos, enquanto áreas no lobo parietal são fundamentais para a compreensão das relações espaciais entre objetos no campo visual.

Leitura complementar

Revisões

BERSON, D. M. (2003) Strange vision: Ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci.* 26: 314-320.

CALLAWAY, E. M. (2005) Neural substrates within primary visual cortex for interactions between parallel visual pathways. *Prog. Brain Res.* 149: 59-64.

COURTNEY, S. M. and L. G. UNGERLEIDER (1997) What fMRI has taught us about human vision. *Curr. Op. Neurobiol.* 7: 554-561.

FELLEMAN, D. J. and D. C. VAN ESSEN (1991) Distributed hierarchical processing in primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex* 1: 1-47.

FELSEN, G. and Y. DAN (2005) A natural approach to studying vision. *Nature Neurosci.* 8: 1643-1646.

GRILL-SPECTOR, K. and R. MALACH (2004) The human visual cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 649-677.

HENDRY, S. H. and R. C. REID (2000) The koniocellular pathway in primate vision. *Annu. Rev. Neurosci.* 23: 127-153.

HORTON, J. C. (1992) The central visual pathways. In *Alder's Physiology of the Eye*. W. M. Hart (ed.). St. Louis: Mosby Yearbook.

HUBEL, D. H. and T. N. WIESEL (1977) Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc. R. Soc. (Lond.) B*: 198: 1-59.

MAUNSELL, J. H. R. (1992) Functional visual streams. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2: 506-510.

OLSHAUSEN, B. A. and D. J. FIELD (2004) Sparse coding of sensory inputs. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14: 481-487.

SCHILLER, P. H. and N. K. LOGOTHETIS (1990) The color-opponent and broad-band channels of the primate visual system. *Trends Neurosci.* 13: 392-398.

SINCICH, L. C. and J. C. HORTON (2005) The circuitry of V1 and V2: Integration of color, form, and motion. *Annu. Rev. Neurosci.* 28: 303-326.

TOOTELL, R. B., A. M. DALE, M. I. SERENO and R. MALACH (1996) New images from human visual cortex. *Trends Neurosci.* 19: 481-489.

UNGERLEIDER, J. G. and M. MISHKIN (1982) Two cortical visual systems. In *Analysis of Visual Behavior*. D. J. Ingle, M. A. Goodale e R. J. W. Mansfield (eds.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 549-586.

Artigos originais importantes

HATTAR, S., H. W. LIAO, M. TAKAO, D. M. BERSON and K. W. YAU (2002) Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 295: 1065-1070.

HUBEL, D. H. and T. N. WIESEL (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol. (Lond.)* 160: 106-154.

HUBEL, D. H. and T. N. WIESEL (1968) Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J. Physiol. (Lond.)* 195: 215-243.

OHKI, K., S. CHUNG, P. KARA, M. HUBENER, T. BONHOEFFER and R. C. REID (2006) Highly ordered arrangement of single neurons in orientation pinwheels. *Nature* 442: 925-928.

SERENO, M. I. and 7 others (1995) Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 268: 889-893.

ZIHL, J., D. VON CRAMON and N. MAI (1983) Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage. *Brain* 106: 313-340.

Livros

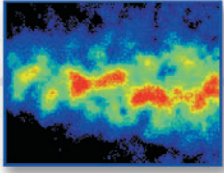
CHALUPA, L. M. and J. S. WERNER (EDS.) (2004) *The Visual Neurosciences*. Cambridge MA: MIT Press.

HUBEL, D. H. (1988) *Eye, Brain, and Vision*. New York: Scientific American Library.

RODIECK, R. W. (1998) *The First Steps in Seeing*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

ZEKI, S. (1993) *A Vision of the Brain*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 13

O Sistema Auditivo

Visão geral

O sistema auditivo é uma das obras-primas da engenharia do corpo humano. A estrutura básica do sistema é um arranjo de detectores acústicos miniaturizados organizados em um espaço do tamanho de uma ervilha. Esses detectores podem transduzir de forma fidedigna vibrações tão pequenas como o diâmetro de um átomo e podem responder milhares de vezes mais rapidamente do que os fotorreceptores visuais. Essa rapidez das respostas auditivas frente a informações acústicas facilita a orientação inicial da cabeça e do corpo a um novo estímulo, em especial àqueles que não estão inicialmente no campo visual. Embora os humanos sejam criaturas principalmente visuais, grande parte da comunicação humana é mediada pelo sistema auditivo; de fato, a surdez pode significar mais perdas em termos sociais do que a cegueira. Sob uma perspectiva cultural, o sistema auditivo é essencial não apenas à linguagem, como também à música, uma das formas esteticamente mais sofisticadas de expressão humana. Por essas e por outras razões, a audição representa uma forma de sensação especialmente importante e fascinante.

O som

Em termos físicos, o *som* refere-se às ondas de pressão geradas pela vibração das moléculas do ar (de uma maneira que causa confusão, o som é referido, de forma casual, como uma percepção auditiva). As ondas sonoras são como as ondulações que se propagam na água pelo impacto de uma pedra. Contudo, em vez de ocorrer no plano bidimensional, as ondas sonoras propagam-se em três dimensões, criando camadas esféricas de compressão e rarefação que se alternam. Como todos os fenômenos ondulatórios, as ondas sonoras têm quatro principais aspectos: a **forma da onda**, a **fase**, a **amplitude** (normalmente expressa em unidades logarítmicas conhecidas como decibéis – dB) e a **frequência** (expressa em ciclos por segundo ou Hertz – Hz). Para os ouvintes humanos, a amplitude e a frequência de um som correspondem, respectivamente, à **intensidade** sonora (ou volume) e ao **tom** (*pitch* ou altura do som).

A forma da onda (ou timbre) de uma fonte sonora é a sua amplitude variando no tempo. Para facilitar a compreensão, primeiramente visualiza-se a forma de uma onda acústica como a de uma onda senoidal. Ao mesmo tempo devemos levar em conta que sons compostos unicamente por ondas senoidais (ou seja, tons puros) são extremamente raros na natureza; a maioria dos sons da fala, por exemplo, consistem em formatos de ondas complexos em termos acústicos. É interessante notar que essas formas de ondas complexas podem ser matematicamente representadas como a soma das ondas senoidais de amplitudes, frequências e fases variadas. Em aplicações de engenharia, um algoritmo conhecido como transformada de Fourier decompõe um sinal complexo em seus componentes senoidais. No sistema auditivo, como veremos mais adiante neste capítulo, o ouvido interno atua como um tipo de prisma acústico, decompondo sons complexos em uma miríade de tons constituintes.

A Figura 13.1 mostra um diagrama do comportamento das moléculas de ar emitidas por um diapasão que, ao ser tocado, vibra de forma senoidal. A vibra-

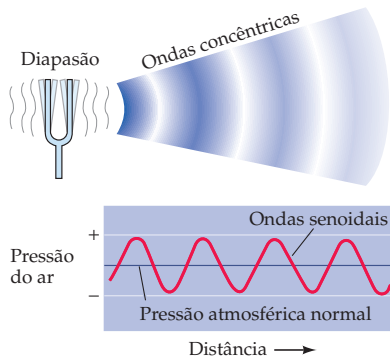


Figura 13.1 Diagrama da condensação e da rarefação periódicas das moléculas de ar produzidas pela vibração das hastes de um diapásão. Os distúrbios das moléculas de ar estão representados como se estivessem congelados no instante em que as moléculas constituintes responderam à onda de pressão resultante. Abaixo está representado um gráfico da pressão do ar em relação à distância do diapásão. Observe seu formato senoidal.

ção das hastes do diapásão produz deslocamentos das moléculas circundantes de maneira que, quando a haste se move em uma direção, ocorre condensação molecular; quando se move na outra direção, ocorre rarefação. Essas mudanças na densidade das moléculas do ar são equivalentes a mudanças localizadas de pressão do ar.

Esses ciclos senoidais regulares de compressão e rarefação podem ser considerados como uma forma de movimento circular, em que um ciclo corresponde a uma rotação completa de 360° . Esse aspecto pode ser ilustrado como duas senoídes de mesma frequência projetadas em um círculo, uma estratégia que também torna mais fácil compreender o conceito de fase (Figura 13.2). Imagine que as duas hastes do diapásão, capazes de ressoar na mesma frequência, sejam percutidas em momentos levemente diferentes. Em um dado tempo, $t = 0$, uma onda está na posição P, e a outra, na posição Q. Com a projeção de P e Q no círculo, ficam aparentes seus respectivos ângulos de fases θ_1 e θ_2 . A onda senoíde que inicia em P alcança um ponto determinado do círculo, digamos 180° , no tempo t_1 , enquanto a que inicia em Q alcança 180° no tempo t_2 . Assim, as diferenças de fase têm diferenças de tempo correspondentes, um conceito que é importante ao considerarmos como o sistema auditivo localiza o som no espaço.

O ouvido humano é extraordinariamente sensível ao som. No limiar auditivo, as moléculas do ar são deslocadas em média apenas 10 picômetros (10^{-11}m), e a intensidade de tal som é um trilhonésimo de watt por metro quadrado! Isso significa que um ouvinte em um planeta completamente sem ruídos poderia ouvir 1 W de uma fonte sonora de 3 kHz, localizada a cerca de 450 km de distância (considere que mesmo uma lâmpada muito fraca consome mais de 1 W de potência). Mesmo os níveis de pressão sonora perigosamente altos (acima de 100 dB) exercem uma potência sobre o tímpano apenas na faixa de miliwatts (Quadro 13A).

O espectro de som audível

Os humanos podem detectar sons de uma faixa de frequências de aproximadamente 20 Hz a 20 kHz. Os bebês podem na verdade ouvir frequências levemente superiores a 20 kHz, mas perdem alguma sensibilidade à medida que amadurecem; o limite superior para os adultos, em média, fica próximo a 15-17 kHz. Nem todas as espécies de mamíferos possuem sensibilidade na mesma faixa de frequências. A maioria dos mamíferos de pequeno porte é sensível a frequências mais altas, mas não a baixas frequências. Por exemplo, algumas espécies de morcegos são sensíveis a tons tão elevados quanto 200 kHz, mas seu limite inferior fica em cerca de 20 kHz – o limite superior para pessoas jovens com audição normal.

Uma razão para essas diferenças é que pequenos objetos, incluindo as estruturas auditivas desses pequenos mamíferos, são ressonadores melhores para altas frequências, enquanto objetos grandes são melhores para baixas frequências (o que também explica por que o violino alcança tons mais altos do que o violoncelo). Diferentes espécies de animais dão ênfase a bandas de frequências nas quais ocorrem tanto suas vocalizações como a audição a elas. Em geral, em virtude de suas periodicidades, as vocalizações podem ser distinguidas do fundo ruidoso gerado pelos sons ambientais, como o vento e o roçar das folhas. Os animais que fazem ecolocalização, como os morcegos e os golfinhos, dependem de vocalizações de frequência muito alta para obter o máximo de resolução espacial sobre o alvo, enquanto os animais que tentam evitar a predação possuem sistemas auditivos “sintonizados” às vibrações de baixa frequência transmitidas através do substrato pelos predadores que se aproximam. Essas diferenças comportamentais se refletem na riqueza de especializações anatômicas e funcionais por todo o sistema auditivo.

Uma sinopse da função auditiva

O sistema auditivo transforma as ondas sonoras em padrões distintos de atividade neural, os quais são integrados com informação de outros sistemas sensoriais

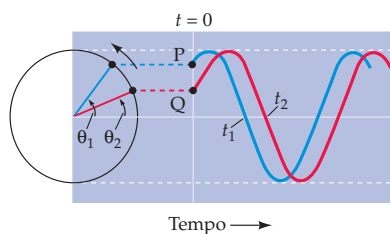


Figura 13.2 Uma onda senoidal e sua projeção como movimento circular. As duas senoídes mostradas estão em diferentes fases, de tal forma que o ponto P corresponde ao ângulo de fase θ_1 , e o ponto Q corresponde ao ângulo de fase θ_2 .

QUADRO 13A Quatro causas da surdez adquirida

A surdez adquirida é uma deficiência sensorial cada vez mais comum que pode levar a prejuízos na comunicação oral e ao isolamento social. As quatro principais causas da surdez adquirida são trauma acústico, infecção do ouvido interno, drogas ototóxicas e presbiacusia (literalmente, a deficiência auditiva adquirida com a idade avançada).

A sensibilidade especializada da periferia auditiva, combinada com a ligação mecânica direta entre o estímulo acústico e as células receptoras, torna o ouvido especialmente suscetível ao trauma acústico agudo ou crônico. Sons percussivos extremamente intensos (volume elevado), como aqueles gerados por armas de fogo ou explosivos, podem romper a membrana timpânica e deformar gravemente o ouvido interno pela ruptura do órgão de Corti. A decorrente perda da audição é abrupta e com frequência muito grave.

Menos agradável é o fato de que a exposição repetida a um som menos impactante, mas mesmo assim ruidoso, como os produzidos pelas máquinas industriais ou pelos eletrodomésticos ou por instrumentos musicais amplificados, também pode danificar o ouvido interno. Embora esses sons deixem a membrana timpânica intacta, danos específicos são produzidos no tufo de estereocílios.

Os estereocílios das células ciliadas cocleares dos animais expostos a sons intensos estão separados do ponto de conexão com o corpo da célula ciliada ou fundem-se como uma placa, o que impede o seu movimento. Em humanos, a ressonância mecânica do ouvido para estímulos de frequências em torno de 3 kHz significa que a exposição a ruídos intensos de amplo espectro (como aqueles produzidos por motores a jato) resulta em déficits acentuados próximos a essa frequência de ressonância.

Drogas ototóxicas incluem os antibióticos aminoglicosídeos (como a gentamicina e a canamicina), os quais afetam diretamente as células ciliadas, e o ácido etacrínico, que envenena as células que liberam potássio da estria vascular. Na ausência dessas células que bombeiam o K^+ , perde-se o potencial endococlear, que fornece a energia para dirigir o processo de transdução. Ainda que seja discutível, o canal de transdução relativamente não seletivo aparentemente proporciona meios de acesso aos antibióticos aminoglicosídeos, os quais, então, envenenam as células ciliadas, alterando o metabolismo do inositol fosfato. Em particular, tanto as células ciliadas externas quanto as internas que fazem a transdução dos estímulos de alta frequência são mais afetadas simplesmente por suas grandes necessidades

de energia. Por fim, a presbiacusia, a perda auditiva associada ao envelhecimento, pode ser causada em parte por danos ateroscleróticos, especialmente à delicada microvascularização do ouvido interno, como também por predisposições genéticas a lesões das células ciliadas. Avanços recentes na compreensão da transmissão genética da surdez adquirida, tanto em humanos como em camundongos, apontam para mutações nas isoformas de miosina existentes unicamente nas células ciliadas como as prováveis culpadas.

Referências

- CHENG A. G., CUNNINGHAM L. L. and RUBEL E. W. 2005. Mechanisms of hair cell death and protection. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13: 343-348.
- GATES G. A. and MILLS J. H. 2005. Presbycusis. *Lancet* 366: 1111-1120.
- HANSON D. R. and FEARN R. W. 1975. Hearing acuity in young people exposed to pop music and other noise. *Lancet* 2: 203-205.
- HOLT, J. R. and D. P. COREY (1999) Ion channel defects in hereditary hearing loss. *Neuron* 22(2): 217-219.
- KEATS, B. J. and D. P. COREY (1999) The usher syndromes. *Am. J. Med. Gen.* 89(3): 158-166.
- PRIUSKA, E. M. and J. SCHACT (1997) Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: Outer hair cells as targets and tools. *Ear, Nose, and Throat J.* 76(3): 164-171.

para guiar o comportamento, tais como orientação dos movimentos frente aos estímulos acústicos e comunicação intraespecífica. O primeiro estágio dessa transformação ocorre nos ouvidos externo e médio, os quais captam as ondas sonoras e amplificam a sua pressão, de maneira que a energia sonora no ar possa ser transmitida inteiramente à cóclea, que está preenchida com fluido, no ouvido interno. Nessa estrutura, ocorre uma série de processos biomecânicos que decompõem o sinal em elementos senoidais, mais simples, o que resulta na transdução fidedigna da frequência, da amplitude e da fase do sinal original pelas **células ciliadas** sensoriais e codificadas pela atividade elétrica das **fibras nervosas auditivas**. Um produto desse processo de decomposição acústica é a representação sistemática da frequência do som ao longo do comprimento da cóclea, referida como **tonotopia**, um importante aspecto que é preservado nas vias auditivas centrais. O estágio inicial do processamento central ocorre no núcleo coclear, onde a informação auditiva periférica divide-se em várias vias centrais em paralelo. Dessa forma, a eferência do núcleo coclear tem vários alvos. Um deles é o complexo olivar superior, o primeiro local em que a informação proveniente dos dois ouvidos interage e o sítio de processamento inicial da informação que nos permite localizar o som

QUADRO 13B Música

Ainda que todos reconheçam o som da música quando a escutam, o conceito de música é difícil. O *Dicionário de Inglês Oxford* define música como “A arte ou a ciência da combinação de sons vocais ou instrumentais voltada para a beleza ou a coerência da forma e a expressão da emoção”. Dentro do contexto do presente capítulo, a música relaciona-se principalmente com os aspectos da audição humana caracterizados como *tons*. Os estímulos que levam à percepção dos tons são periódicos, ou seja, eles repetem-se sistematicamente ao longo do tempo, como as ondas senoidais da Figura 13.1. Entretanto, os estímulos periódicos naturais não ocorrem como ondas senoidais, mas como repetições complexas que envolvem diversas frequências distintas; esses estímulos dão origem ao sentido da harmonia quando soam em conjunto como combinações apropriadas, e ao sentido da melodia quando as combinações ocorrem sequencialmente.

Embora suponhamos conhecer a maneira como os estímulos que evocam tons sejam ouvidos, esse aspecto da audição apresenta alguns profundos desafios. O mais óbvio é que os humanos percebem estímulos periódicos de frequências fundamentais de relação 2:1 como muito similares e, para a maioria, como musicalmente intercambiáveis. Portanto, na terminologia musical ocidental, quaisquer dois tons relacionados por um intervalo de uma ou mais oitavas recebem o mesmo nome (ou seja, as notas A, B, C,... G) e são distinguidas apenas por um qualificador que deno-

ta sua posição ordinal relativa (C_1, C_2, C_3, \dots). Assim, a música se caracteriza por intervalos repetidos (as oitavas) definidos por esses tons mais ou menos intercambiáveis. Uma questão fundamental, portanto, é: por que os estímulos sonoros periódicos, cujas frequências fundamentais tenham uma relação de 2:1, são percebidos como similares?

Um segundo aspecto intrigante é que a maioria, senão todas, as tradições musicais subdividem as oitavas em um conjunto relativamente pequeno de intervalos para a composição e a execução, sendo cada um desses intervalos definido por sua relação ao tom mais baixo desse conjunto. Esses conjuntos de notas ou tons são chamados de *escalas* musicais. As escalas que predominantemente são empregadas em todas as culturas ao longo dos séculos têm utilizado alguns (ou ocasionalmente todos) os 12 intervalos tonais que na terminologia musical do Ocidente são referidos como *escala cromática* (veja figura). Além disso, alguns intervalos da escala cromática – como a quinta, a quarta, a terceira e a sexta maior – são usadas com mais frequência do que outros na composição e na execução. Esses formam a maioria dos intervalos empregados nas escalas maiores pentatônicas e diatônicas, as duas escalas mais frequentemente utilizadas na música mundialmente. E mais uma vez não existe uma explicação fundamental para a existência dessas preferências entre todos os intervalos possíveis em uma oitava.

Talvez a questão mais fundamental na música – e provavelmente o



Dez dos 12 tons da escala cromática e seus correspondentes no teclado de um piano. A função que aparece sobre o teclado indica que esses tons correspondem estatisticamente aos picos normalizados de potência de fala humana.

denominador comum de toda a tonalidade musical – seja: por que certas combinações de tons são percebidas como relativamente consonantes, ou “harmônicas”, e outras relativamente dissonantes, ou “não harmônicas”? Essas diferenças percebidas entre as possíveis combinações de tons que constituem a escala cromática são a base para a música politonal, na qual a percepção de harmonia relativa orienta a composição dos acordes e das linhas melódicas. As combinações mais compatíveis entre si são normalmente usadas para produzir a “resolução” no final de uma fra-

no espaço. O núcleo coclear também se projeta ao colículo inferior do mesencéfalo, um importante centro integrativo e o primeiro local onde a informação auditiva pode interagir com o sistema motor. O colículo inferior é um núcleo de retransmissão obrigatório para a informação que segue ao tálamo e ao córtex, no qual são processados aspectos integrativos adicionais do som (como combinações harmônicas e temporais dos sons), especialmente relevantes para a compreensão da fala e da música (Quadro 13B). O grande número de núcleos de retransmissão entre a periferia auditiva e o córtex supera os de outros sistemas sensoriais, sugerindo que a percepção da comunicação e dos sons do ambiente é um processo neural especialmente elaborado. Além do mais, tanto o sistema auditivo central como o periférico estão “sintonizados” para vocalizações da comunicação coespecífica,

se ou peça musical, enquanto que combinações menos compatíveis são utilizadas para indicar transição, falta de resolução ou para introduzir um sentido de tensão em um acorde ou uma sequência melódica. Da mesma forma que para as oitavas e escalas, a razão para tal fenomenologia permanece um mistério.

As abordagens clássicas para compreender racionalmente as oitavas, escalas e consonâncias têm sido com base no fato de que os intervalos musicais que correspondem às oitavas, quintas e quartas (na terminologia musical moderna) são produzidos por fontes musicais cujas proporções relativas (p. ex., os comprimentos relativos de duas cordas tangidas ou de suas frequências fundamentais) possuem as relações 2:1, 3:2 ou 4:3, respectivamente; essas relações foram descritas primeiramente por Pitágoras. Essa coincidência de simplicidade numérica e o efeito perceptivo têm sido tão impressionantes ao longo dos séculos que tentativas para racionalizar os fenômenos como a estrutura das consonâncias e escalas em termos de relações matemáticas têm dominado o pensamento sobre essas questões. Essa conjuntura conceitual, contudo, falha em explicar muitas observações perceptivas, incluindo a mais famosa, o motivo pelo qual as pessoas conseguem escutar o tom da frequência fundamental de estímulos formados apenas por harmônicos superiores (a denominada “audição da frequência fundamental ausente”), e por que, quando as frequências de um conjunto de harmônicos são modificadas por um valor constante

de forma que não tenham mais um divisor comum, o tom ouvido não corresponde nem à frequência fundamental nem ao espaçamento de frequência entre os harmônicos (o denominado “deslocamento da altura do resíduo”)?

Provavelmente a melhor maneira de abordar o problema seja do ponto de vista biológico, considerando-se a evolução do sentido da tonalidade, mais do que ponderando-se relações matemáticas. Uma vez que o sistema auditivo evoluiu em um mundo de sons naturais, presume-se que tenha sido importante que a maioria dos sons periódicos aos quais os humanos tenham sido expostos ao longo da evolução fossem aqueles produzidos pelo trato vocal humano no processo de comunicação, inicialmente de forma pré-linguística e, mais recentemente, como os sons da fala (veja Capítulo 27). Assim, o desenvolvimento de um sentido para tons permitiria aos ouvintes responder não apenas às distinções entre os diferentes sons da fala, importantes para a compreensão da língua falada, como também responder à informação sobre o sexo, a idade e o estado emocional do palestrante. É possível, então, que a música reflita as vantagens da facilidade desenvolvida pelo ouvinte capaz de perceber a intenção linguística e o estado biológico dos companheiros humanos por meio de expressões vocais.

A partir dessa ideia geral, Michael Lewicki e seus colegas argumentaram que tanto a música quanto a fala baseiam-se em demandas de processamento de sons vocais comparados

com as demandas de processamento de sons ambientais não vocais. A noção de que os sistemas auditivos possam ter evoluído para reconhecer diferentes categorias de estímulos sonoros naturais fornece uma concepção para uma racionalização da fenomenologia da música.

Referências

- BURNS E. M. 1999. Intervals, scales, and tuning. In *The Physiology of Music*, D. Deutsch (ed.). New York: Academic Press, pp. 215-264.
- CARTERETTE E. C. and KENDALL R. A. 1999. Comparative music perception and cognition. In *The Physiology of Music*, D. Deutsch (ed.). New York: Academic Press.
- LEWICKI M. S. 2002. Efficient coding of natural sounds. *Nature Neurosci.* 5: 356-363.
- PIERCE J. R. 1983, 1992. *The Science of Musical Sound*. New York: W. H. Freeman and Co., Caps. 4-6.
- PLOMP R. and LEVELT W. J. 1965. Tonal consonance and critical bandwidth. *J. Acoust. Soc. Amer.* 28: 548-560.
- RASCH R. and PLOMP R. 1999. The perception of musical tones. *The Physiology of Music*, D. Deutsch (ed.). New York: Academic Press, pp. 89-113.
- SCHWARTZ D. A., HOWE C. Q. and PURVES D. 2003. The statistical structure of human speech sounds predicts musical universals. *J. Neurosci.* 23: 7160-7168.
- SCHWARTZ D. A. and PURVES D. 2004. Pitch is determined by naturally occurring periodic sounds. *Hearing Research* 194: 31-46.
- SMITH E. and LEWICKI M. S. 2006. Efficient auditory coding. *Nature* 439: 978-982.
- TERHARDT E. 1974. Pitch, consonance, and harmony. *J. Acoust. Soc. Amer.* 55: 1061-1069.

apontando para a evolução interdependente dos sistemas neurais utilizados para gerar e perceber esses sinais.

O ouvido externo

O ouvido externo, que consiste no **pavilhão**, na **concha** e no **meato acústico**, coleta a energia sonora e a concentra no tímpano, ou **membrana timpânica** (Figura 13.3). Uma consequência da configuração do meato acústico humano é que, por meio de um efeito de ressonância passiva, ele promove um aumento de 30 a 100 vezes na pressão do som seletivamente para frequências em torno de 3 kHz. Essa amplificação torna os humanos especialmente sensíveis a frequências na faixa de 2 a 5 Hz e explica, também, por que somos particularmente propensos à surdez nessa

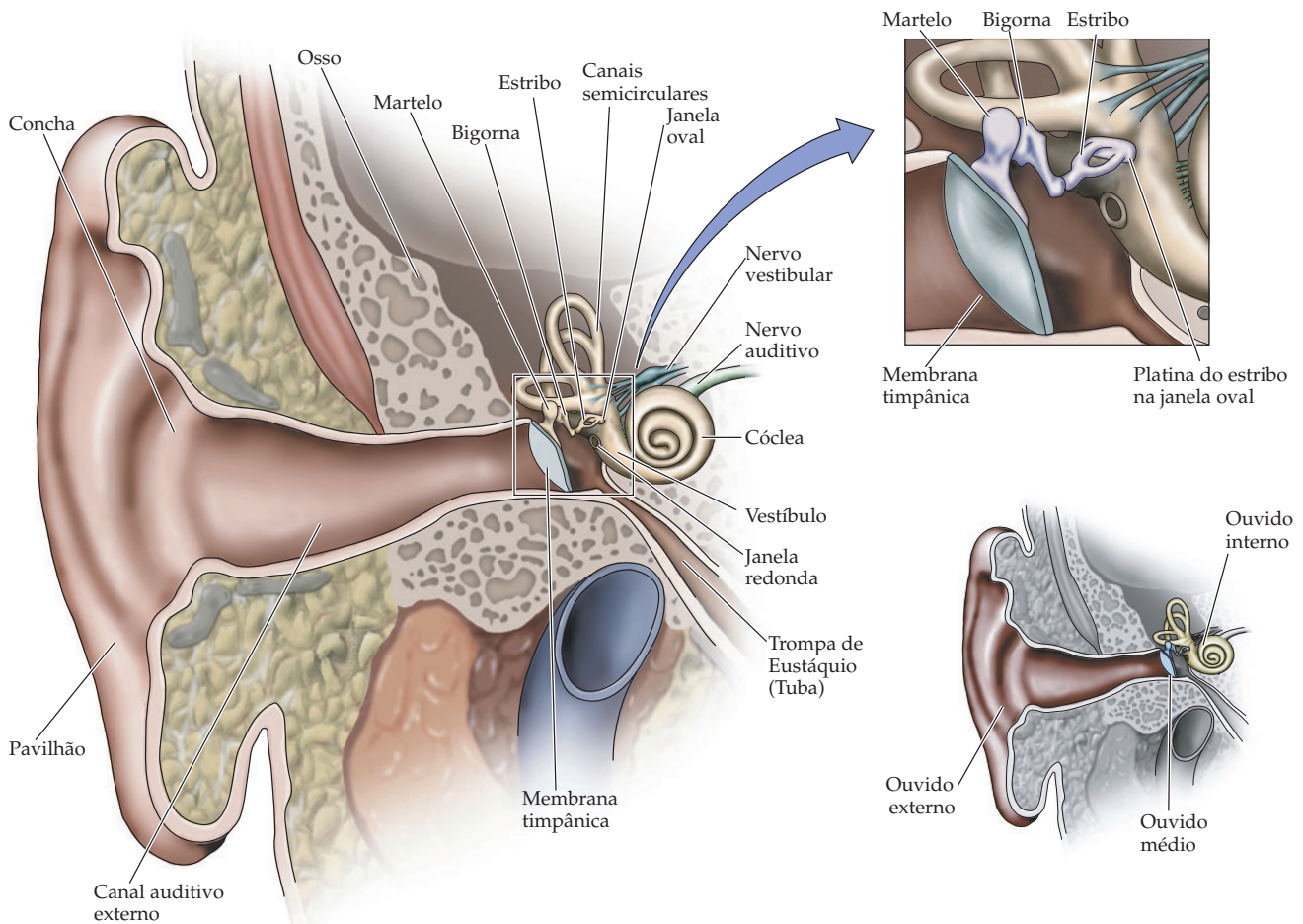


Figura 13.3 O ouvido humano. Observe a grande área de superfície da membrana timpânica (tímpano) em relação à janela oval. Essa característica, juntamente à ação de alavanca realizada pelo martelo, pela bigorna e pelo estribo facilita a transmissão de sons para a cóclea preenchida por fluido.

faixa de frequência ou próximo a ela, quando expostos a sons de alto volume de faixas amplas de frequência, como os gerados por maquinário de grande porte ou explosivos (veja Quadro 13A). A sensibilidade do sistema auditivo humano a essa faixa de frequência parece estar relacionada diretamente à percepção da fala. Embora a fala humana seja um sinal de amplo espectro de frequências, a energia das consoantes explosivas (com emissão abrupta de ar, como *ba* e *pa*), que distinguem diferentes fonemas (sons elementares da fala), está concentrada em torno de 3 kHz (veja Quadro 27A). Portanto, a surdez seletiva na faixa de 2 a 5 Hz degrada, de maneira desproporcional, o reconhecimento da fala.

Uma segunda função importante do pavilhão e da concha acústica é filtrar de maneira seletiva diferentes frequências sonoras a fim de fornecer informações sobre a elevação (vertical) da fonte sonora. A assimetria vertical das convoluções do pavilhão confere um formato que permite ao ouvido externo transmitir mais componentes de alta frequência a partir de uma fonte posicionada em altura maior do que uma que esteja no mesmo nível da orelha. Esse efeito pode ser demonstrado pelo registro de sons de fontes em diferentes elevações após terem passado através de um ouvido externo "artificial". Quando os sons registrados são reproduzidos em fones de ouvido, de forma que toda a série de sons provem de fontes na mesma elevação em relação ao ouvinte, os registros das fontes mais elevadas são percebidos como se tivessem chegando de posições mais altas no espaço do que os registros provenientes de alturas menores.

O ouvido médio

Os sons que incidem no ouvido externo são transportados pelo ar; contudo, o ambiente dentro do ouvido interno, onde as vibrações induzidas pelo som são

convertidas em impulsos nervosos, é aquoso. A principal função do ouvido médio é igualar a impedância relativamente baixa dos sons aéreos à impedância alta do fluido no ouvido interno. O termo “impedância” descreve, nesse contexto, a resistência do meio ao movimento. Normalmente, quando as ondas sonoras passam de um meio de baixa impedância, como o ar, para um meio de impedância muito maior, como a água, quase toda a energia acústica (mais de 99,9%) é refletida. O ouvido médio (Figura 13.3) supera esse problema assegurando a transmissão da energia sonora através da fronteira entre ar e fluido pelo aumento de quase 200 vezes da pressão medida na membrana timpânica no momento em que o som alcança o ouvido interno.

QUADRO 13C Surdez sensorio-neural e implantes cocleares

As mesmas características que tornam a periferia auditiva especialmente sensível à detecção dos sons aéreos também a tornam altamente vulnerável à lesão. As formas mais comuns de surdez envolvem o sistema auditivo periférico, as estruturas que transmitem e transduzem sons em impulsos neurais. Os déficits auditivos monoauriculares são sintomas de uma surdez periférica, pois lesões unilaterais no nível, ou acima, do tronco encefálico auditivo ocasionam um déficit biauricular (em função da extensa organização bilateral do sistema auditivo central). Lesões auditivas periféricas podem ser divididas, ainda, em surdez de condução, a qual envolve lesão do ouvido médio ou externo, e surdez sensorio-neural, a qual decorre de lesão do ouvido interno, mais especificamente das células ciliadas cocleares ou do próprio nervo auditivo. Embora ambas as formas de surdez periférica manifestem-se como um limiar aumentado para audição no lado afetado, seu diagnóstico e tratamento diferem.

A surdez de condução pode ser devida a oclusão do canal auditivo por cera ou objetos estranhos, ruptura da membrana timpânica ou ossificação artrítica dos ossos do ouvido médio. A surdez sensorio-neural, por sua vez, é devida a lesões congênicas ou ambientais que levam à morte das células ciliadas (veja Quadro 13A) ou à lesão do nervo auditivo. Como as células ciliadas são em número relativamente pequeno e não regeneram em humanos, sua redução leva à diminuição da capacidade para detecção de sons. O teste de Weber, um teste simples que envolve um diapásio, pode ser utili-

zado para distinguir entre as duas formas de surdez. Se o diapásio em ressonância (~256 Hz) for colocado sobre o vértex, um paciente com surdez de condução relatará o som mais alto no ouvido afetado. Em uma situação de “bloqueio”, os sons que se propagam através do crânio não se dissipam de volta pelo canal auditivo, e, assim, uma quantidade maior de energia sonora é transmitida à cóclea no ouvido bloqueado. O paciente com surdez sensorio-neural monoauricular, ao contrário, relatará em um teste de Weber que o som mais alto é sentido pelo ouvido intacto, pois, embora o ouvido interno possa vibrar nos dois lados, o lado lesionado não pode transduzir a vibração em um sinal neural.

O tratamento também difere para esses dois tipos de surdez. Na surdez de condução, utiliza-se um meio auxiliar de audição externa para aumentar o volume dos sons a fim de compensar a eficiência do aparato de condução. Esses mecanismos miniaturizados são inseridos no canal auditivo e contêm um microfone, um alto-falante e um amplificador. Uma limitação dos aparelhos de audição é que eles frequentemente proporcionam curvas de amplificação achataadas, o que pode interferir na audição em ambientais ruidosos; além disso, eles não alcançam um grau alto de direcionalidade. O uso de estratégias de processamento digital do sinal supera em parte esses problemas, sendo a base dos aparelhos auditivos que beneficiam significativamente tantas pessoas.

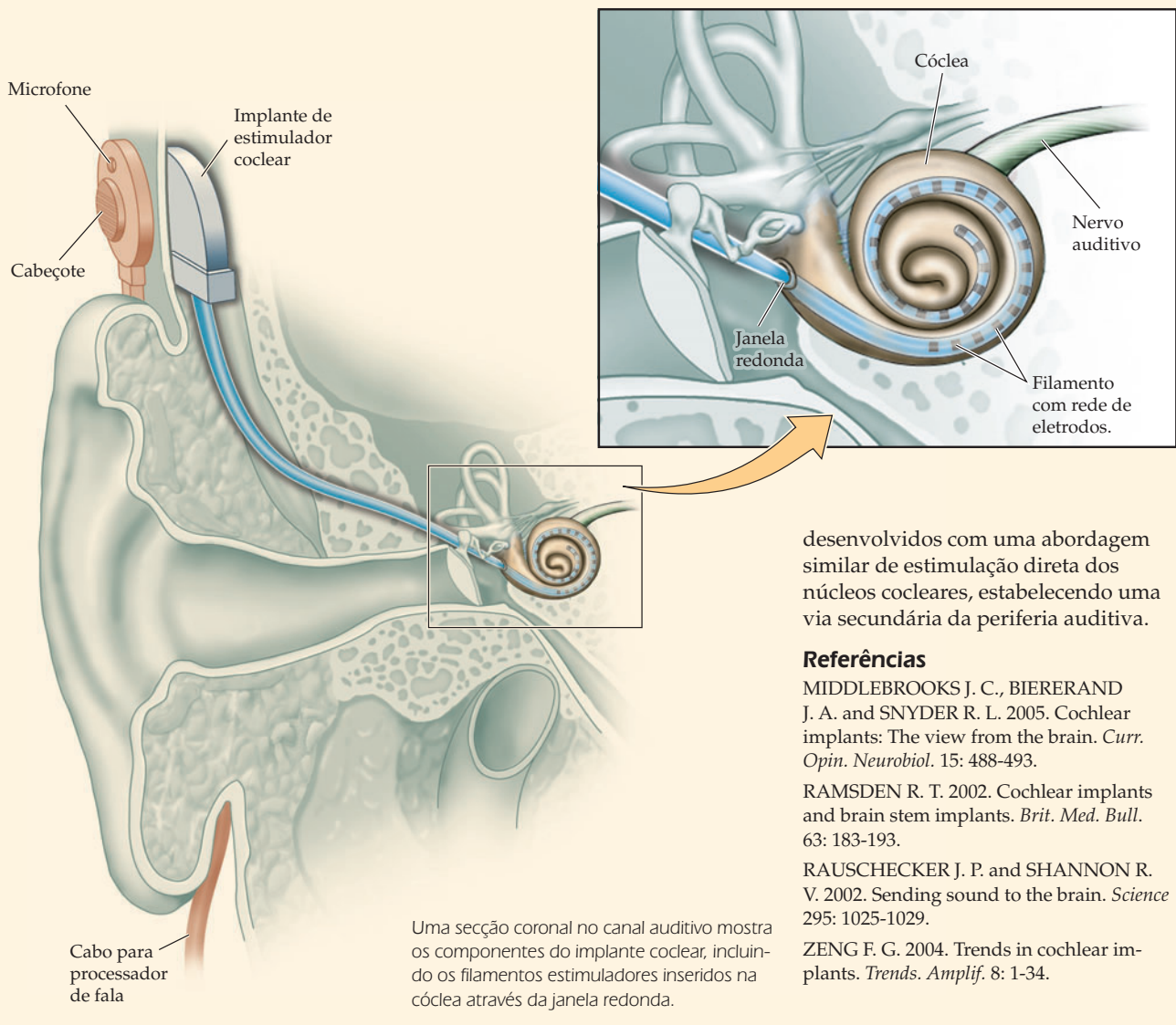
O tratamento da surdez sensorio-neural é mais complicado e invasivo; aparelhos de surdez convencio-

nais são menos utilizados, uma vez que nenhuma amplificação mecânica pode compensar a incapacidade de gerar e propagar um impulso neural da cóclea. Entretanto, se o nervo auditivo estiver intacto, os implantes cocleares podem ser utilizados para restaurar parcialmente a audição. O implante coclear consiste em um microfone instalado periféricamente e um processador digital de sinal que transforme um som em componentes espectrais e, ainda, um sistema eletrônico adicional que usa essa informação para ativar combinações diferentes de contatos sobre um tipo de eletrodo de estimulação em múltiplos locais, em forma de filamento. O eletrodo é inserido na cóclea através da janela redonda (veja figura) e posicionado ao longo do comprimento da membrana basilar, organizada tonotopicamente, e das terminações do nervo auditivo. Essa disposição permite a estimulação elétrica do nervo de maneira que simule alguns aspectos da decomposição espectral realizada naturalmente pela cóclea.

Os implantes cocleares podem ser notavelmente eficientes em restaurar a audição de pessoas com lesão das células ciliadas, permitindo a elas que interajam em comunicação oral. Apesar do sucesso no tratamento dos que perderam sua audição *após* terem aprendido a falar, se os implantes cocleares podem permitir o desenvolvimento da língua falada em surdos congênicos é ainda uma questão em debate. Embora os implantes cocleares não possam auxiliar os pacientes com lesão do nervo auditivo, implantes no tronco encefálico estão sendo

(*Continua*)

QUADRO 13C (Continuação)



desenvolvidos com uma abordagem similar de estimulação direta dos núcleos cocleares, estabelecendo uma via secundária da periferia auditiva.

Referências

MIDDLEBROOKS J. C., BIERERAND J. A. and SNYDER R. L. 2005. Cochlear implants: The view from the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15: 488-493.

RAMSDEN R. T. 2002. Cochlear implants and brain stem implants. *Brit. Med. Bull.* 63: 183-193.

RAUSCHECKER J. P. and SHANNON R. V. 2002. Sending sound to the brain. *Science* 295: 1025-1029.

ZENG F. G. 2004. Trends in cochlear implants. *Trends. Amplif.* 8: 1-34.

Uma secção coronal no canal auditivo mostra os componentes do implante coclear, incluindo os filamentos estimuladores inseridos na cóclea através da janela redonda.

Dois processos mecânicos ocorrem no ouvido médio para a obtenção desse grande aumento de pressão. O primeiro e principal recurso é obtido pela concentração da força imposta na membrana timpânica, de diâmetro relativamente grande, sobre a **janela oval**, de diâmetro muito menor, através da qual os pequenos ossos do ouvido médio fazem contato com o ouvido interno. O segundo processo conta com a vantagem mecânica obtida pelo efeito de alavanca dos três pequenos ossos ou **ossículos** interconectados do ouvido médio (o martelo, a bigorna e o estribo; Figura 13.3), os quais conectam a membrana timpânica à janela oval. A **surdez de condução**, a qual envolve lesão do ouvido externo ou do médio, diminui a eficiência de transmissão da energia sonora para o ouvido interno e pode ser parcialmente compensada pelo aumento no nível de pressão sonora com um mecanismo de audição externa (Quadro 13C). Na audição normal, a eficiência da transmissão do som para o ouvido interno é regulada por dois pequenos músculos no ouvido médio, o tensor do tímpano, inervado pelo nervo trigêmeo (V par craniano), e o estapédio, inervado pelo nervo facial (VII par craniano, veja

no Apêndice deste livro). A contração desses músculos, que é disparada automaticamente por volume elevado dos sons ou durante a emissão da própria voz, enrijece os ossículos e reduz a quantidade de energia sonora transmitida à cóclea, proporcionando proteção ao ouvido interno. Condições que, ao contrário, levam à paralisia de qualquer desses músculos, como a paralisia de Bell (nervo VII), podem desencadear uma sensibilidade dolorosa frente a sons de baixa ou moderada intensidade conhecida como **hiperacusia**.

Os tecidos moles e ósseos, incluindo os que circundam o ouvido interno, possuem impedâncias próximas à da água. Portanto, mesmo sem uma membrana timpânica intacta ou sem os ossículos do ouvido médio, as vibrações acústicas ainda podem ser transferidas diretamente através dos ossos e demais tecidos da cabeça ao ouvido interno. Na clínica, a condução óssea pode ser investigada por meio de um teste simples com um diapásio para determinar se a surdez é devida a problemas de condução ou devida à lesão das células ciliadas do ouvido interno ou do próprio nervo auditivo (**surdez sensorio-neural**; veja Quadros 13A e 13C).

O ouvido interno

A **cóclea** do ouvido interno é, sem dúvida, a mais importante e fascinante estrutura da via auditiva, pois é nela que a energia das ondas de pressão geradas pelo som é transformada em impulsos neurais. A cóclea não apenas amplifica as ondas sonoras e as converte em sinais neurais, mas também atua como um analisador mecânico de frequências, decompondo as formas de ondas acústicas complexas em elementos mais simples. Muitos aspectos da percepção auditiva derivam de propriedades físicas da cóclea, por isso é importante abordar essa estrutura em maior profundidade.

A cóclea (do latim, “caracol”) é uma estrutura pequena (cerca de 10 mm de largura) e em forma de espiral, a qual, se fosse desenrolada, formaria um tubo de aproximadamente 35 mm de comprimento (Figuras 13.4 e 13.5). Tanto a janela oval como a **janela redonda**, outro orifício da cóclea coberto por membrana sem ossículo conectado, localizam-se na extremidade basal desse tubo. A cóclea está bipartida desde a extremidade basal até a apical por uma partição coclear, que é uma estrutura flexível que sustenta a **membrana basilar** e a **membrana tectorial**. Existem câmaras preenchidas com fluidos de cada lado da partição coclear, chamados de **escala vestibular** e **escala timpânica**; um canal distinto, a **escala média**, se estende por dentro da partição coclear. A partição coclear não se estende por todo o comprimento até a extremidade apical da cóclea; em vez disso, existe uma abertura, conhecida como **helicotrema**, que une a escala vestibular à escala timpânica, permitindo que seu fluido, dito **perilinf**, se misture. Uma consequência desse arranjo estrutural é que o movimento para dentro da janela oval desloca o fluido do ouvido interno, o que resulta em uma leve protuberância da janela redonda para fora e na deformação da partição coclear.

A maneira pela qual a membrana basilar vibra em resposta ao som é o elemento-chave para a compreensão da função coclear. Medidas da vibração de diferentes partes da membrana basilar, bem como das frequências de disparo de cada fibra do nervo auditivo que inervam a membrana basilar ao longo de seu comprimento, mostram que esses dois componentes estão em grande sintonia; ou seja, respondem mais intensamente aos sons de frequência específica. A sintonia da frequência no ouvido interno é atribuída, em parte, à geometria da membrana basilar, a qual é mais larga e flexível na extremidade apical e mais estreita e rígida na extremidade basal. Uma característica desse sistema é que, não importa onde a energia é aplicada à membrana, o movimento sempre se inicia na extremidade rígida (i. e., na base) e se propaga à extremidade mais flexível (no ápice). Georg von Békésy, da Universidade de Harvard, demonstrou que uma membrana que varie sistematicamente em largura e flexibilidade vibra de forma máxima em diferentes posições dependendo da frequência do estímulo (veja Figura 13.5). Utilizando modelos tubulares e cócleas humanas obtidas de

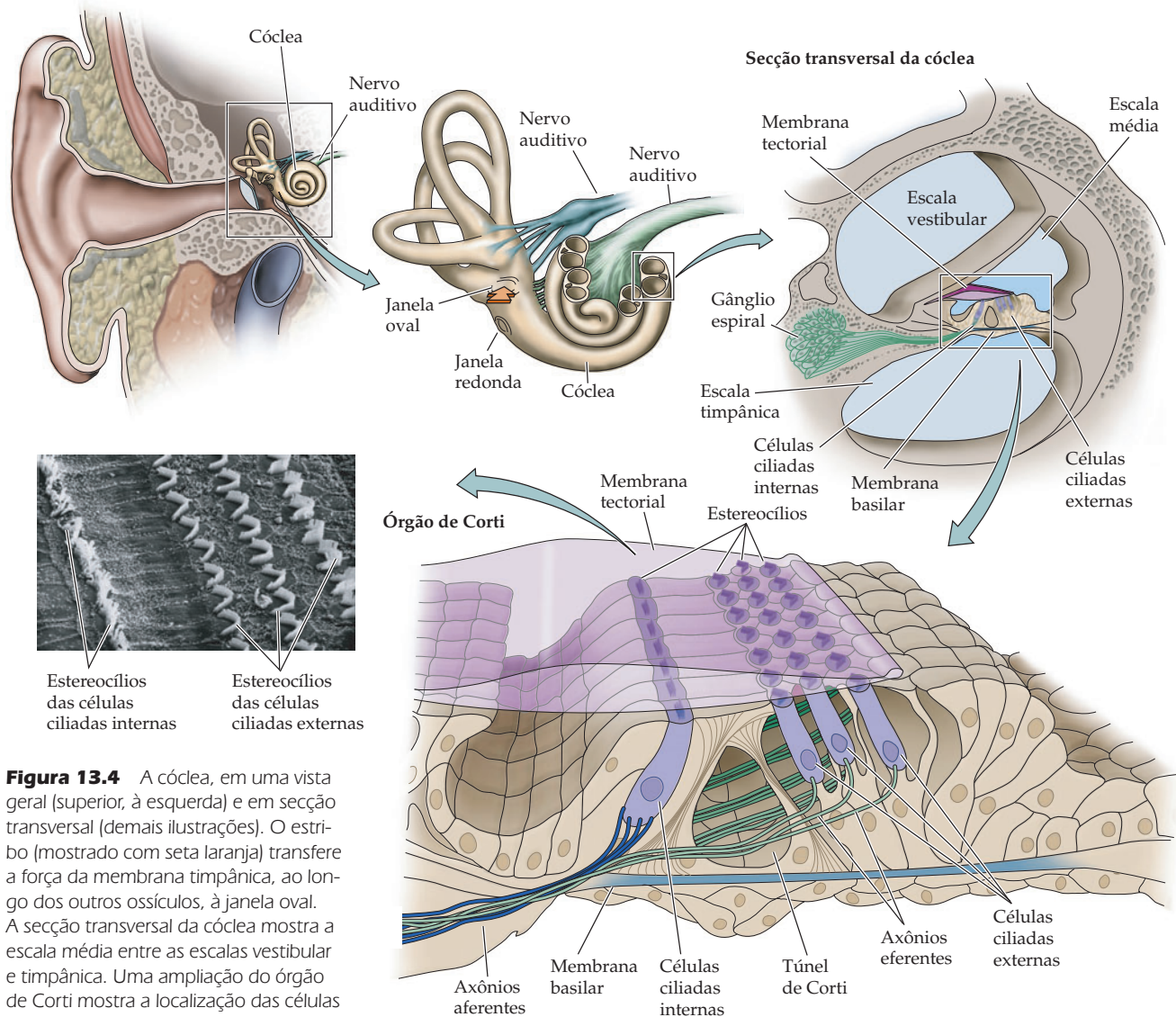


Figura 13.4 A cóclea, em uma vista geral (superior, à esquerda) e em seção transversal (demais ilustrações). O estribo (mostrado com seta laranja) transfere a força da membrana timpânica, ao longo dos outros ossículos, à janela oval. A seção transversal da cóclea mostra a escala média entre as escalas vestibular e timpânica. Uma ampliação do órgão de Corti mostra a localização das células ciliadas entre a membrana basilar e a tectorial, esta última foi reproduzida em transparência no desenho e foi removida da eletromicrografia de varredura. As células ciliadas são assim denominadas por seus feixes de estereocílios; as células ciliadas internas recebem aferências do VIII nervo craniano, enquanto as células ciliadas externas recebem a maioria das eferências. (Micrografia obtida de Kessel e Kardon, 1979.)

cadáveres, Von Békésy descobriu que um estímulo acústico inicia uma **onda de propagação** de mesma frequência na cóclea, seguindo da base em direção ao ápice da membrana basilar, crescendo em amplitude e diminuindo em velocidade até um ponto em que o deslocamento máximo é atingido. Esse ponto de deslocamento máximo é determinado pela frequência do som. Os pontos que respondem às frequências altas estão na base da membrana basilar, onde é rígida, e os pontos que respondem às frequências baixas estão no ápice, originando um mapeamento topográfico da frequência (ou seja, **tonotopia**). Um aspecto importante é que sons complexos causam um padrão de vibração equivalente à superposição das vibrações geradas pelos tons individuais que constituem o som complexo, o que é responsável pela natureza decomponível da função coclear mencionada anteriormente. Esse processo de decomposição espectral parece ser uma importante estratégia para a detecção das várias combinações harmônicas que distinguem diferentes sons naturais, incluindo a fala.

O modelo de von Békésy da mecânica coclear era do tipo passivo, apoiado na premissa de que a membrana basilar atua como uma série de ressonadores,

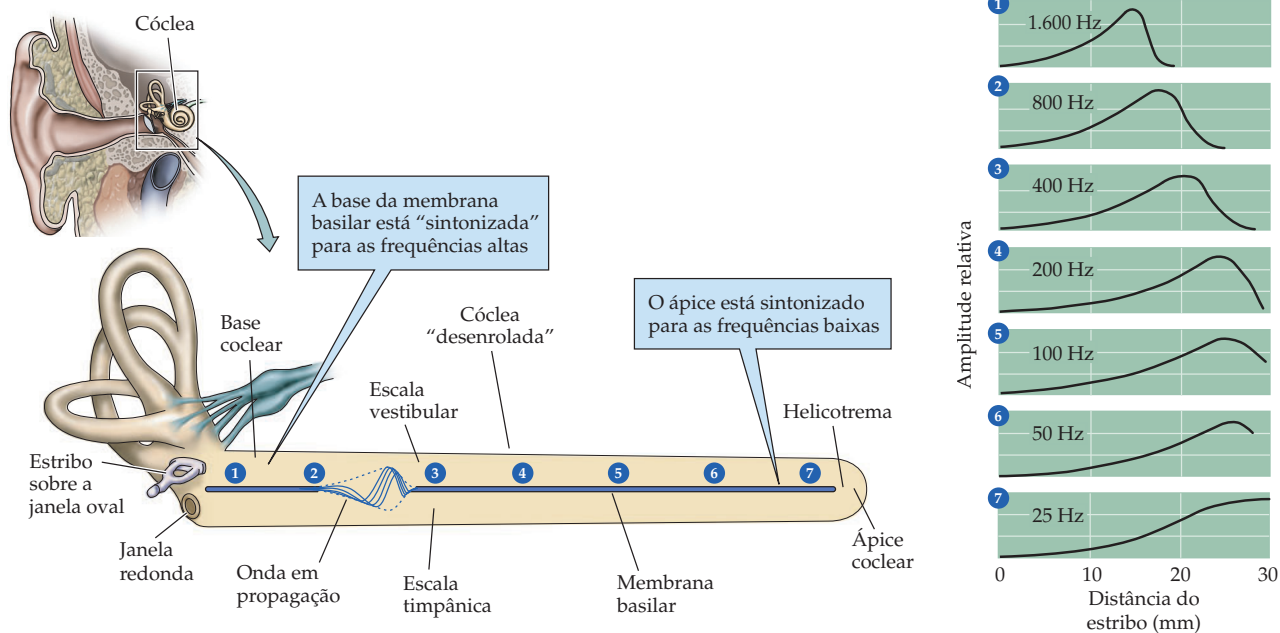


Figura 13.5 As ondas em propagação ao longo da cóclea. Uma onda em propagação é mostrada em um dado instante ao longo da cóclea, que é mostrada desenrolada para melhor compreensão. Os gráficos à direita ilustram o traçado da amplitude da onda em propagação ao longo da membrana basilar para diferentes frequências. A posição na qual a onda alcança sua máxima amplitude (de 1 a 7) varia diretamente com a frequência da estimulação, estando as frequências maiores mapeadas na base e as frequências menores mapeadas no ápice. (Desenhos segundo Dallos, 1992; gráficos segundo von Békésy, 1960.)

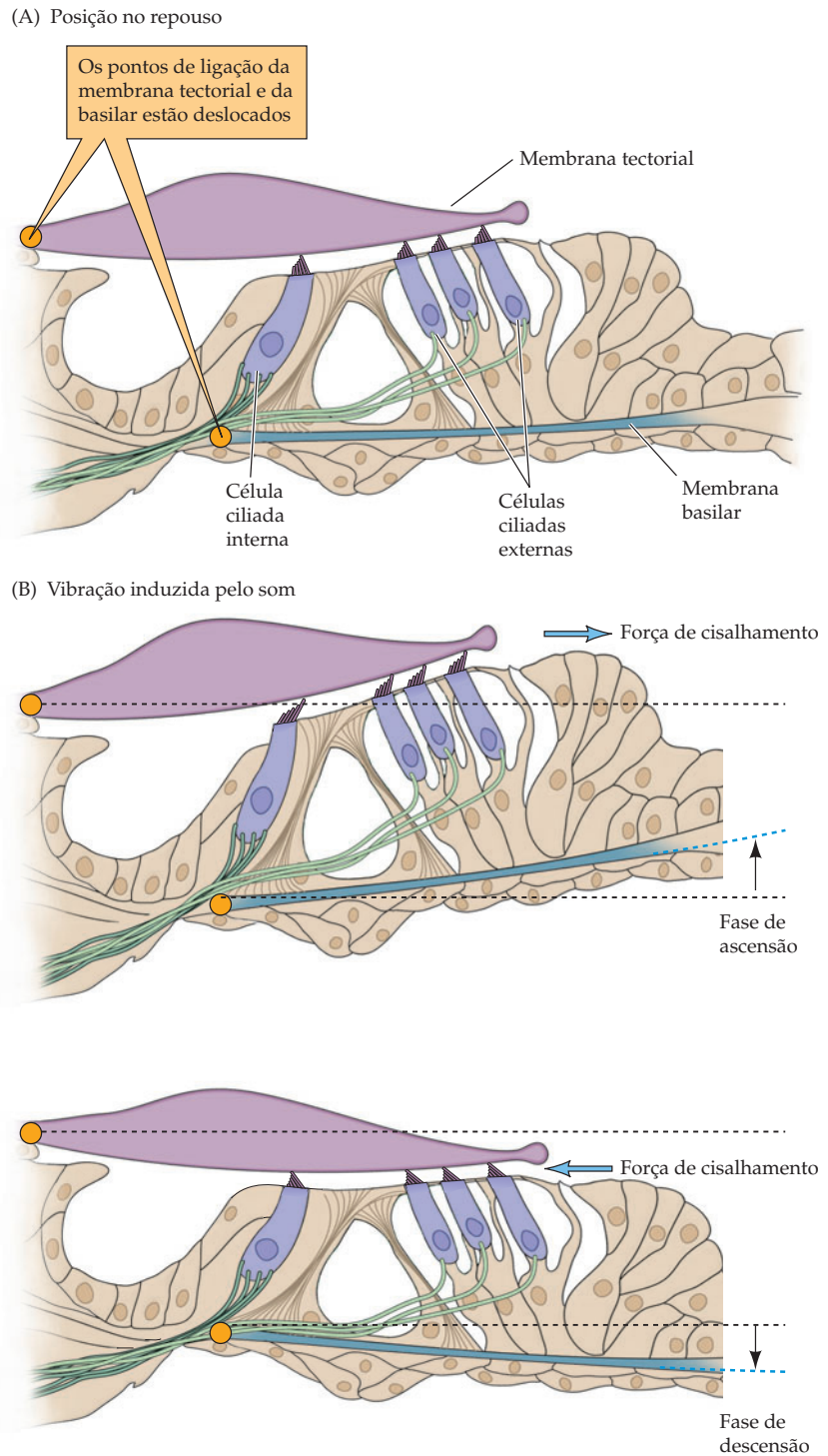
tal como um conjunto concatenado de diapasões. Postulava-se que cada ponto da membrana basilar teria uma frequência característica na qual vibraria de forma mais eficiente; em virtude do fato de esse ponto estar fisicamente ligado a áreas adjacentes da membrana, cada ponto também vibraria (embora com menor facilidade) para outras frequências, permitindo, assim, a propagação da onda. Entretanto, está claro agora que a sintonização da periferia auditiva, seja medida na membrana basilar, seja registrada como atividade elétrica das fibras do nervo auditivo, é precisa demais para poder ser explicada apenas por um processo mecânico passivo. Para intensidades muito baixas de som, a membrana basilar vibra 100 vezes mais do que seria previsto por extrapolação linear do movimento medido com sons de intensidades mais elevadas. A sensibilidade do ouvido surge, então, tanto de um processo biomecânico ativo quanto de suas propriedades ressonantes passivas (Quadro 13D). As células ciliadas externas, que constituem as células sensoriais do ouvido interno juntamente às células ciliadas internas, são as candidatas mais prováveis para controlar esse processo ativo.

O movimento da onda em propagação inicia a transdução sensorial pelo deslocamento das células ciliadas situadas acima da membrana basilar. Pelo fato de essas estruturas estarem ancoradas em diferentes posições, o componente vertical da onda que se propaga é traduzido em um movimento de deslocamento lateral entre a membrana basilar e a membrana tectorial de revestimento (Figura 13.6). Esse movimento inclina os pequenos processos, denominados **estereocílios**, que se estendem da porção apical das células ciliadas levando a alterações de voltagem na membrana dessas células. O modo como a inclinação dos estereocílios resulta em potenciais receptores nas células ciliadas é apresentado na seção seguinte.

As células ciliadas e a transdução mecanoelétrica das ondas sonoras

A célula ciliada é um triunfo evolutivo que soluciona o problema da transformação da energia vibracional em um sinal elétrico. A escala na qual a célula ciliada opera é verdadeiramente espantosa. Considerando os limites da audição humana, as células ciliadas podem detectar movimentos de dimensões atômicas com

Figura 13.6 O movimento vertical da membrana basilar é transformado em uma força lateral que inclina os estereocílios das células ciliadas. O ponto de ligação da membrana basilar está desalinhado em relação ao ponto de apoio da membrana tectorial, de maneira que, quando a membrana basilar é deslocada, a membrana tectorial move-se em relação às extremidades das células ciliadas, inclinando os estereocílios.



grande exatidão e responder em poucas dezenas de microssegundos! Além disso, as células ciliadas podem se adaptar de maneira rápida a estímulos constantes, permitindo, assim, ao ouvinte que extraia os sinais relevantes mesmo sob um fundo barulhento.

A célula ciliada (interna) é uma célula epitelial em forma de cálice, assim denominada pelo feixe de processos semelhantes a cílios que se estendem de

QUADRO 13D O doce som da distorção

Já na primeira metade do século XVIII, compositores de música como Giuseppe Tartini e W. A. Sorge descobriram que, ao tocarem pares de tons, outros tons não presentes no estímulo original também eram ouvidos. Essas combinações de tons, *fc*, estão matematicamente relacionadas aos tons tocados, f_1 e f_2 ($f_2 > f_1$), pela fórmula

$$fc = mf_1 \pm nf_2$$

em que m e n são números inteiros positivos. Os tons combinados têm sido utilizados para uma variedade de efeitos de composição musical, pois eles podem reforçar a textura harmônica de um acorde. Além disso, os construtores de órgãos utilizam, algumas vezes, a diferença de tons ($f_2 - f_1$) criada pelos dois tubos menores do órgão para produzir tons muito baixos, o que, de outro modo, requereria a construção de um tubo especialmente grande.

Experimentos atuais indicam que esse produto da distorção é devido, ao menos em parte, às propriedades não lineares do ouvido interno. M. Ruggero e seus colaboradores colocaram pequenas contas de vidro (10 a 30 nm de diâmetro) sobre a membrana basilar de um animal anestesiado e, então, determinaram a velocidade de

resposta da membrana basilar às diferentes combinações de tons, medindo o desvio Doppler da luz *laser* refletida das contas. Quando dois tons eram tocados junto ao ouvido, a membrana basilar vibrava não apenas naquelas duas frequências, mas também nas outras frequências previstas pela fórmula anterior.

Experimentos relacionados com as células ciliadas estudadas *in vitro* sugerem que essas não linearidades resultam de propriedades do acoplamento mecânico do aparato de transdução. Por meio da movimentação do feixe ciliar de maneira senoidal dentro de uma fibra de vidro revestida de metal, A. J. Hudspeth e seus colaboradores verificaram que o tufo de estereocílios exerce uma força na mesma frequência. Contudo, quando dois estímulos senoidais eram aplicados simultaneamente, as forças exercidas pelo tufo de estereocílios ocorreram não apenas nas frequências primárias, como também nas várias frequências combinadas. Esses produtos das distorções são devidos ao aparato de transdução, uma vez que o bloqueio dos canais de transdução faz com que a força exercida nas frequências combinadas desapareça, mesmo que as forças nas frequências primárias

permaneçam sem alteração. Aparentemente os ligamentos das extremidades adicionam certa elasticidade extra ao feixe ciliado na pequena gama de movimentos que os canais de transdução podem sofrer enquanto estão mudando entre os estados fechado e aberto. Se distorções não lineares das vibrações da membrana basilar surgem das propriedades do tufo de estereocílios, então é provável que as células ciliadas possam, na verdade, influenciar o movimento da membrana basilar, sendo responsáveis, desse modo, pela sensibilidade extrema da cóclea. Aparentemente, quando ouvimos diferentes tons, estamos pagando o preço da distorção devido a um mecanismo de transdução extremamente sensível e rápido.

Referências

- JARAMILLO, F., V. S. MARKIN and A. J. HUDSPETH (1993) Auditory illusions and the single hair cell. *Nature* 364: 527–529.
- PLANCHART, A. E. (1960) A study of the theories of Giuseppe Tartini. *J. Music Theory* 4(1): 32–61.
- ROBLES, L., M. A. RUGGERO and N. C. RICH (1991) Two-tone distortion in the basilar membrane of the cochlea. *Nature* 439: 413–414.

sua parte apical na escala média. Cada feixe de estereocílios contém de trinta a umas poucas centenas de estereocílios e um **cinocílio** mais longo (Figura 13.7A). Apesar dessas denominações, apenas o cinocílio é uma estrutura ciliada verdadeira, com os dois microtúbulos centrais característicos circundados por nove pares de microtúbulos (Figura 13.7B). A função do cinocílio é pouco clara, e, de fato, nas células ciliadas da cóclea dos mamíferos, o cílio desaparece logo após o nascimento (Figura 13.7C). Os estereocílios são mais simples, contendo apenas um citoesqueleto de actina. Cada estereocílio adelgaça-se na extremidade em que se insere na membrana apical celular, formando uma dobradiça com a qual cada um deles se articula. Os estereocílios organizam-se em tamanhos crescentes e estão arranjados de modo bilateral simétrico (Figura 13.7C); nas células ciliadas vestibulares esse plano de organização tem como referência o cinocílio (Figura 13.7A). Estruturas filamentosas, denominadas ligamentos apicais, correm paralelo ao plano da simetria bilateral, conectando as extremidades apicais dos estereocílios adjacentes (Figura 13.7D).

Os ligamentos apicais representam uma forma rápida para transduzir o movimento do feixe de estereocílios em um potencial receptor. O deslocamento do feixe de estereocílios paralelo ao plano de simetria bilateral na direção do estereocílio mais alto estira os ligamentos apicais, abrindo diretamente canais seletivos a

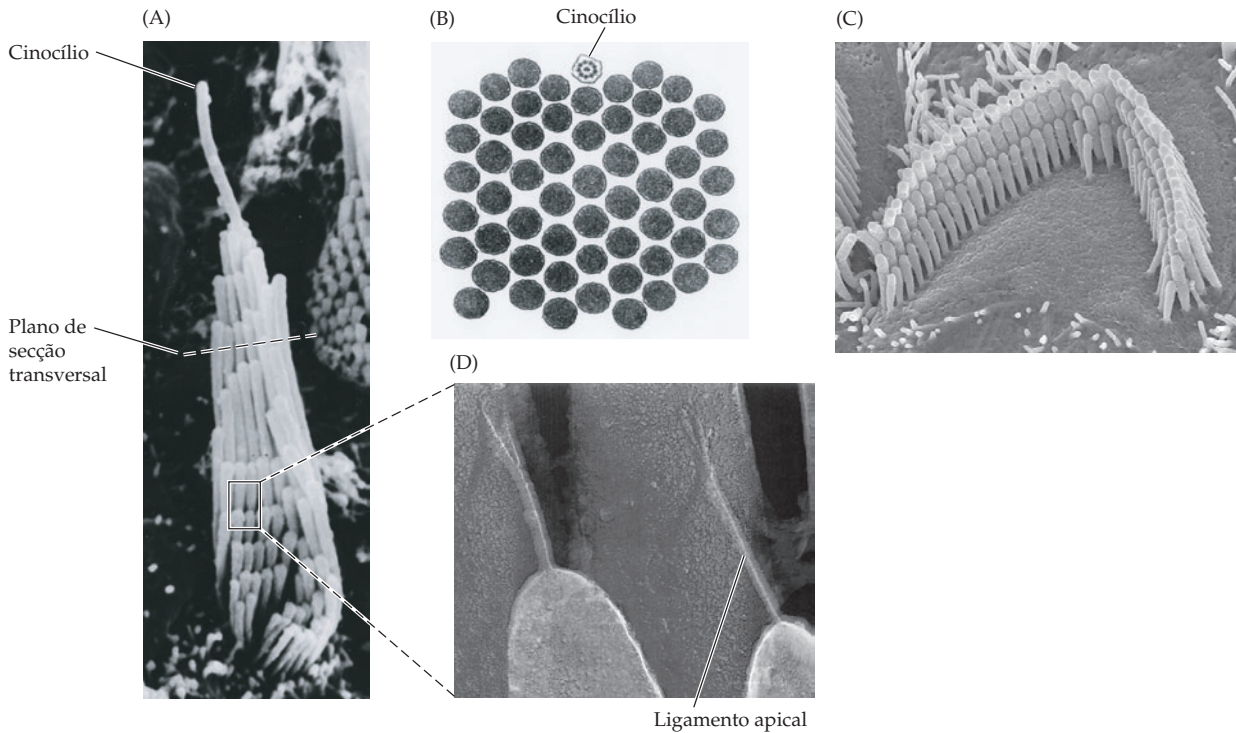


Figura 13.7 A estrutura e a função do feixe de estereocílios nas células ciliadas cocleares e vestibulares. O feixe de estereocílios vestibulares mostrado aqui lembra o das células ciliadas cocleares, exceto pela presença do cinocílio, o qual desaparece na cóclea de mamíferos logo após o nascimento. (A) Feixe de estereocílios de uma célula ciliada vestibular de cobaia. Essa imagem mostra o comprimento crescente dos estereocílios em direção ao cinocílio. (B) A seção transversal do feixe de células ciliadas vestibulares mostra o arranjo de $9 + 2$ de microtúbulos no cinocílio (acima), o qual contrasta com a mais simples estrutura de filamentos de actina dos estereocílios. (C) Eletromicrografia de varredura do feixe de estereocílios de uma célula ciliada externa da cóclea de uma cobaia vista em seu plano de simetria. Observe os comprimentos crescentes dos estereocílios e a ausência de um cinocílio. (D) Os ligamentos apicais conectam estereocílios adjacentes, e acredita-se que estejam acoplados à abertura e ao fechamento dos canais de transdução. [A, de Lindeman, 1973; B de Hudspeth, 1983; C, cortesia de David Furness e Carole Hackney, Keele University, UK; D, de Fain 2003.]

cátions localizados nas pontas de inserção dos ligamentos e despolarizando as células ciliadas (Figura 13.8). Movimento na direção oposta comprime os ligamentos apicais, fechando os canais e hiperpolarizando a célula ciliada. À medida que os estereocílios se inclinam para frente e para trás, a tensão sobre os ligamentos apicais varia, modulando o fluxo iônico e resultando em um potencial receptor graduado que segue os movimentos dos estereocílios. O modelo dos ligamentos apicais também explica por que deflexões ao longo do eixo do feixe de estereocílios ativam os canais de transdução, pois os ligamentos apicais unem estereocílios adjacentes ao longo do eixo em direção ao estereocílio mais alto (Figura 13.9; veja também Quadro 14B).

A mecanotransdução das células ciliadas é rápida e sensível. Os movimentos do feixe de estereocílios no limiar de audição são de aproximadamente de 0,3 nm, quase o diâmetro de um átomo de ouro. As células ciliadas podem converter o deslocamento do feixe de estereocílios em um potencial elétrico em tempo tão curto quanto 10 μ s; como está descrito adiante, essa velocidade é necessária para permitir a localização precisa da fonte sonora. A necessidade de uma resolução da ordem de microssegundos requer uma forma de abertura mecânica do canal de transdução, diferente das vias de transdução relativamente lentas, que envolvem segundos mensageiros, utilizadas na transdução visual e olfatória (veja Capítulos 11 e 15). Embora a mecanotransdução seja extremamente rápida, a elasticidade dos ligamentos apicais introduz um efeito de distorção que, em alguns casos, é audível (veja Quadro 13D). Além disso, a sensibilidade mecânica especial dos estereocílios também apresenta riscos substanciais. Sons de alta intensidade podem danificar o feixe de estereocílios, resultando em profundos déficits auditivos. Pelo fato de os estereocílios humanos, diferentemente dos de peixes e aves, não regenerarem, lesões como essas são irreversíveis. Trata-se de um número pequeno de células ciliadas (um total de cerca de 30.000 em humanos, ou 15.000 por ouvido) que constituem a sensibilidade do ouvido interno sujeita a danos ambientais e genéticos. Um objetivo importante da pesquisa atual é identificar as células-tronco e os fatores que poderiam contribuir para a regeneração das células ciliadas inter-

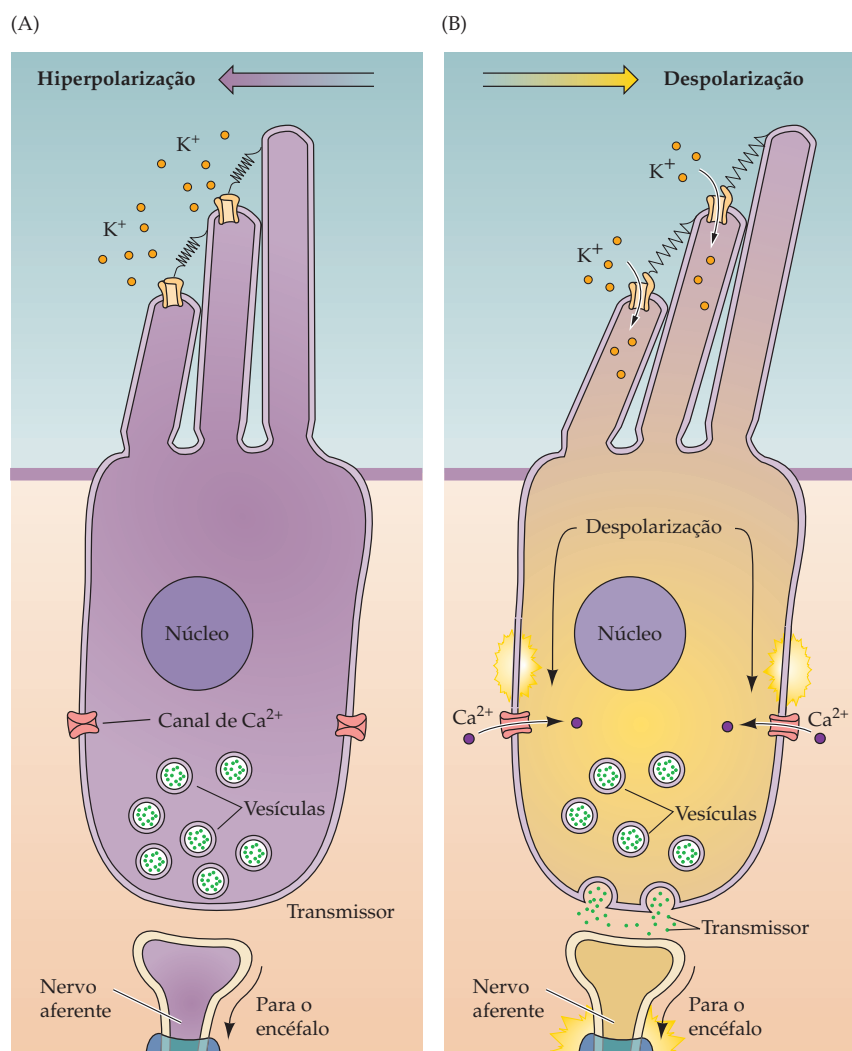


Figura 13.8 Transdução mecano-elétrica mediada pelas células ciliadas. (A,B) Quando o feixe de estereocílios é deslocado na direção do estereocílio maior, canais de cátions seletivos próximos à ponta dos estereocílios se abrem, permitindo que íons K^+ fluam para o interior da célula ciliada seguindo seu gradiente eletroquímico (veja o texto para a explicação dessa situação peculiar). A despolarização resultante das células ciliadas abre canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem no corpo celular, permitindo o influxo de cálcio e a liberação de neurotransmissor na sinapse com as terminações axonais do nervo auditivo (Segundo Lewis e Hudspeth, 1983.)

nas, proporcionaria, assim, uma possível terapia para algumas formas de surdez sensorio-neural.

As bases iônicas da mecanotransdução em células ciliadas

A compreensão da base iônica da transdução da célula ciliada tem avançado por meio da realização de registros intracelulares obtidos nessas pequenas estruturas. A célula ciliada possui um potencial de repouso entre -45 e -60 mV em relação ao fluido que banha a extremidade basal da célula. No potencial de repouso, apenas uma pequena fração dos canais de transdução está aberta. Quando o feixe de estereocílios desloca-se na direção do estereocílio maior, abrem-se mais canais de transdução, causando despolarização à medida que mais K^+ entra na célula (veja Figura 13.9). A despolarização, por sua vez, abre canais de cálcio dependentes de voltagem na membrana da célula ciliada, resultando em um influxo de Ca^{2+} que permite a liberação de transmissor do lado basal da célula nas terminações do nervo auditivo (Figura 13.8A,B). Essa excitose dependente de cálcio é similar à neurotransmissão química de outras partes do sistema nervoso central e periférico (veja Capítulos 5 e 6); a célula ciliada tem sido considerada um modelo útil para estudar a liberação de neurotransmissor dependente de cálcio. Pelo fato de alguns dos canais de transdução estarem abertos no repouso, o potencial do receptor é

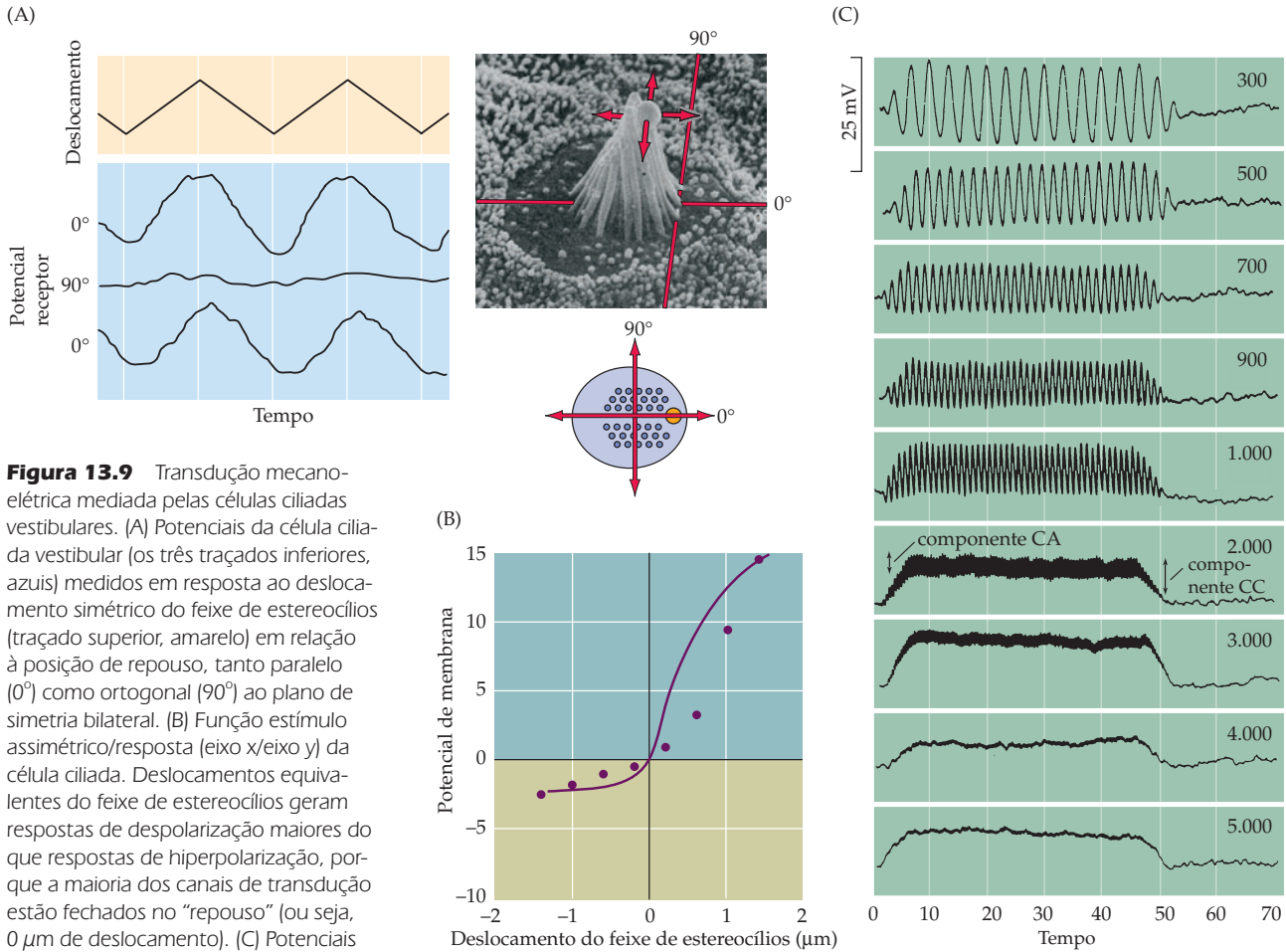


Figura 13.9 Transdução mecano-elétrica mediada pelas células ciliadas vestibulares. (A) Potenciais da célula ciliada vestibular (os três traçados inferiores, azuis) medidos em resposta ao deslocamento simétrico do feixe de estereocílios (traçado superior, amarelo) em relação à posição de repouso, tanto paralelo (0°) como ortogonal (90°) ao plano de simetria bilateral. (B) Função estímulo/resposta (eixo x/eixo y) da célula ciliada. Deslocamentos equivalentes do feixe de estereocílios geram respostas de despolarização maiores do que respostas de hiperpolarização, porque a maioria dos canais de transdução estão fechados no “repouso” (ou seja, 0 μm de deslocamento). (C) Potenciais de receptores gerados por uma célula ciliada individual na cóclea em resposta a tons puros (indicados em Hz à direita). Observe que o potencial da célula ciliada segue de maneira fiel à forma da onda de estimulação senoidal em baixas frequências (< 3 kHz), mas ainda responde com uma corrente contínua defasada (*DC offset*) para frequências mais altas em virtude da função estímulo-resposta assimétrica e das propriedades de filtragem elétrica das células ciliadas. (A, segundo Shotwell *et al.*, 1981; B, segundo Hudspeth e Corey, 1977; C, segundo Palmer e Russel, 1986.)

bifásico: o movimento na direção do estereocílio maior despolariza a célula, enquanto o movimento na direção oposta leva a uma hiperpolarização. Essa situação permite que a célula ciliada gere um potencial de receptor senoidal em resposta a um estímulo semelhante, preservando, assim, a informação temporal presente no sinal original para frequências de cerca de 3 kHz (veja Figura 13.9). Células ciliadas podem ainda sinalizar a frequências acima de 3 kHz, mas sem preservar a estrutura temporal do estímulo; a função deslocamento assimétrico-corrente do receptor do feixe de estereocílios é filtrada pela constante de tempo da membrana para produzir uma despolarização do soma, aumentando a liberação do neurotransmissor e excitando, assim, as terminações nervosas auditivas.

A necessidade da alta velocidade da transdução mecanoelétrica resultou em algumas especializações iônicas fascinantes do fluxo de íons no ouvido interno. Uma adaptação incomum, relacionada a essas especializações da célula ciliada, é que o K^+ serve para despolarizar e para repolarizar a célula, permitindo que se estabeleça um gradiente de K^+ na célula ciliada mantido apenas pelo movimento passivo do íon. Como ocorre com outras células epiteliais, as superfícies basal e apical são separadas por junções oclusivas (*tight junctions*), permitindo ambientes iônicos extracelulares separados nessas duas superfícies. A extremidade apical (incluindo os estereocílios) é exposta a uma **endolinfa** pobre em Na^+ e rica em K^+ que é produzida por células bombeadoras de íons localizadas na **estria vascular** (Figura 13.10). A extremidade basal do soma da célula ciliada é banhada pela **perilinf**, o mesmo fluido que preenche a escala timpânica. A perilinfa é similar aos

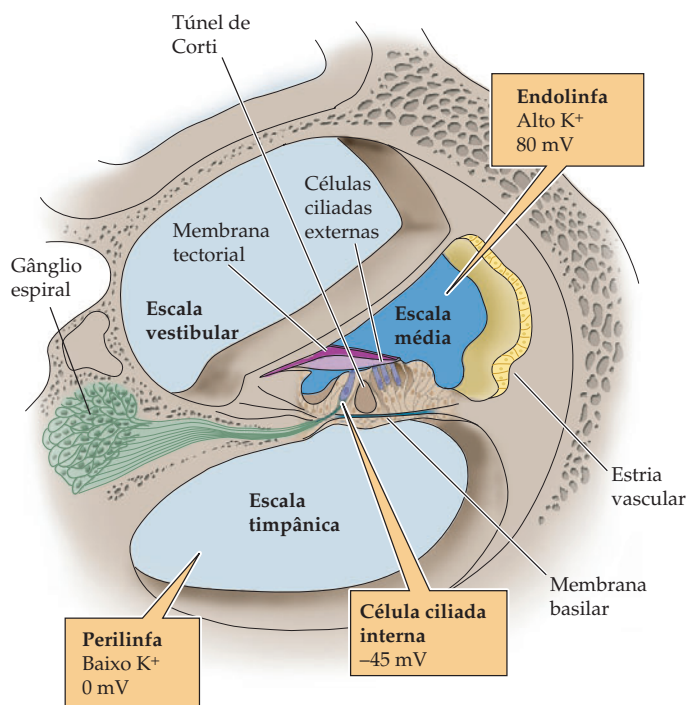


Figura 13.10 Despolarização e repolarização das células ciliadas são mediadas por K^+ . Os estereocílios das células ciliadas estendem-se para dentro da endolinfa, a qual tem alta concentração de K^+ e possui um potencial elétrico de +80 mV em relação à perilinfia. Esse potencial endococlear determina o influxo de K^+ pelos canais de transdução localizados nas extremidades apicais dos estereocílios; a despolarização resultante do corpo da célula ciliada abre canais de K^+ somáticos. O potencial de repouso negativo da célula ciliada e a baixa concentração de K^+ na perilinfia extracelular provoca a corrente de efluxo de K^+ através dos canais somáticos de K^+ .

demais fluidos extracelulares que são pobres em K^+ e ricos em Na^+ . Além disso, o compartimento que contém endolinfa é aproximadamente 80 mV mais positivo do que o compartimento com a perilinfia (diferença conhecida como *potencial endococlear*), enquanto o lado interno da célula ciliada é aproximadamente 45 mV mais negativo do que a perilinfia e cerca de 125 mV mais negativo do que a endolinfa.

O gradiente elétrico através da membrana do estereocílio (aproximadamente 125 mV) produzido conduz o K^+ através dos canais de transdução abertos para o interior da célula ciliada, mesmo que essas células já tenham alta concentração interna de K^+ . A entrada de K^+ através dos canais de transdução leva à despolarização da célula ciliada, a qual abre os canais de Ca^{2+} e de K^+ dependentes de voltagem localizados na membrana do soma da célula ciliada (veja Quadro 14B). A abertura dos canais de K^+ somáticos favorece o efluxo de K^+ e, assim, a repolarização. O efluxo ocorre porque a perilinfia que circunda a extremidade basal tem concentração de K^+ mais baixa do que no citosol e porque o potencial de equilíbrio do K^+ é mais negativo que o potencial de repouso da célula ciliada ($E_{K^{basal}} = -85$ mV). A repolarização da célula ciliada com o efluxo de K^+ também é facilitada pela entrada de Ca^{2+} . Além de modular a liberação do neurotransmissor, a entrada de Ca^{2+} abre canais de K^+ dependentes de Ca^{2+} , os quais representam uma outra via para a saída de K^+ para a perilinfia. Na verdade, a interação do influxo de Ca^{2+} e do efluxo de K^+ dependente de Ca^{2+} pode levar a ressonâncias elétricas que aumentam a sintonia das propriedades de resposta do ouvido interno (também explicado no Quadro 14B). Basicamente, a célula ciliada opera como se tivesse dois compartimentos distintos, cada um dominado pelo seu próprio potencial de equilíbrio de Nernst para o K^+ ; esse arranjo assegura que o gradiente iônico da célula ciliada será mantido, mesmo durante uma estimulação prolongada. Ao mesmo tempo, ruptura da membrana de Reissner (que normalmente separa a escala média da escala vestibular) ou compostos como o ácido etacrínico (que envenenam seletivamente as células bombeadoras de íons da estria vascular) podem fazer o potencial coclear se dissipar, resultando em uma deficiência auditiva sensorio-neural (veja Quadro 13A). Em resumo, a célula ciliada explora os diferentes meios iônicos de suas superfícies apical e basal para fazer uma repolarização extremamente rápida e eficiente em termos de energia.

Dois tipos de células ciliadas na cóclea

As células ciliadas cocleares de humanos consistem em uma fileira de **células ciliadas internas** e de três fileiras de **células ciliadas externas** (veja Figura 13.4 e 13.7). As células ciliadas internas são os verdadeiros receptores sensoriais, e 95% das fibras do nervo auditivo que se projetam ao sistema nervoso central surgem dessa subpopulação. As terminações sobre as células ciliadas externas são quase todas de axônios eferentes que surgem de células do complexo olivar superior.

Um indício quanto ao significado dessa via eferente foi dado pela descoberta de que o movimento da membrana basilar é influenciado por um processo ativo dentro da cóclea, como já foi citado. Primeiro, verificou-se que a cóclea de fato emite sons sob certas condições. Essas emissões otoacústicas podem ser detectadas com a colocação de um microfone sensível junto ao tímpano e o monitoramento da resposta após uma breve apresentação de um tom. Essa é uma maneira útil de acessar a função coclear no recém-nascido. Atualmente, esse teste faz parte da rotina médica para constatar a surdez congênita. Essas emissões também podem ocorrer espontaneamente, em especial em certos estados patológicos, sendo uma fonte potencial do **tinido** (zumbido nos ouvidos). Essas observações indicam com clareza que um processo dentro da cóclea é capaz de produzir som. Segundo, a estimulação do feixe olivococlear cruzado, que traz sinais eferentes às células ciliadas externas, pode amplificar as curvas de sintonia do nervo auditivo. Terceiro, o alto grau de sensibilidade das curvas de sintonia do nervo auditivo é perdido quando as células ciliadas externas são seletivamente inativadas. E, por fim, as células ciliadas externas isoladas se contraem e se estendem em resposta a pequenas correntes elétricas, proporcionando, assim, uma fonte potencial de energia para determinar um processo ativo dentro da cóclea. Portanto, parece provável que as células ciliadas externas aumentam o poder de resolução de frequências da cóclea, contraindo e relaxando ativamente, mudando, dessa forma, o grau de tensão da membrana tectorial em determinadas localizações. Um processo ativo desse tipo contribui para a vibração não linear da membrana basilar sob intensidades baixas de som.

Codificação temporal e sintonia de frequência no nervo auditivo

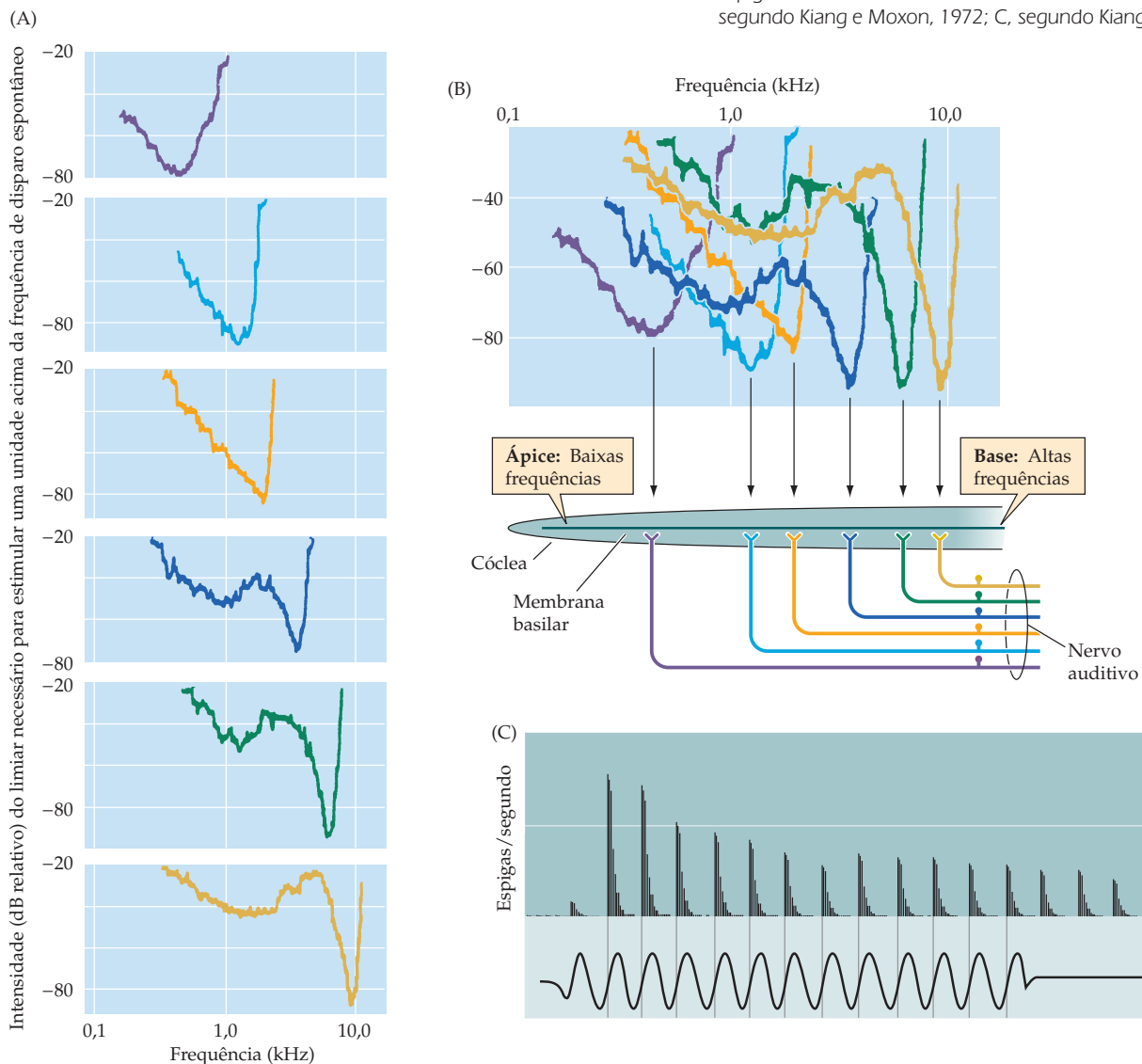
O tempo de resposta rápido do aparato de transdução permite que o potencial de membrana da célula ciliada se estabeleça com as deflexões do feixe de estereocílios até as frequências de oscilação moderadamente altas. Em humanos, os potenciais receptores de determinadas células ciliadas e os potenciais de ação de suas interligadas fibras dos nervos auditivos podem ocorrer com estímulos de até cerca de 3 kHz, na forma de um para um. Essa codificação da frequência do estímulo em tempo real pelo padrão de potenciais de ação no nervo auditivo é conhecida como “teoria das salvas” (*volley theory*) da transferência da informação auditiva. Mesmo esses processos extraordinariamente rápidos, contudo, falham em frequências acima de 3 kHz (veja Figura 13.9). Assim, alguns outros mecanismos devem ser utilizados para transmitir a informação auditiva em frequências mais altas. A membrana basilar tonotopicamente organizada fornece uma alternativa à codificação temporal, denominada mecanismo de código da “linha marcada”.

No código da linha marcada, a informação da frequência é especificada pela preservação da tonotopia da cóclea nos níveis superiores da via auditiva. Pelo fato de as fibras nervosas auditivas estarem associadas às células ciliadas internas em uma relação de cerca de um para um (embora várias fibras auditivas façam sinapse com uma única célula ciliada), cada fibra do nervo auditivo transmite informação apenas sobre uma pequena parte do espectro de frequência audível. Como resultado, as fibras do nervo auditivo relacionadas com a extremidade apical da cóclea respondem às baixas frequências, e as fibras relacionadas com a extremidade basal da cóclea respondem às altas frequên-

cias (veja Figura 13.5). As propriedades de fibras específicas podem ser vistas nos registros eletrofisiológicos das respostas ao som (Figura 13.11). Essas funções limiarias são chamadas de **curvas de sintonia**, e o limiar mais baixo da curva de sintonia é a **frequência característica**. Como a ordem topográfica da frequência característica dos neurônios está preservada em todo o sistema, a informação sobre a frequência também é preservada. Implantes cocleares (veja Quadro 13C) exploram a organização tonotópica da cóclea e particularmente suas aferências do nervo auditivo, para recriar de forma grosseira os padrões de atividade do nervo auditivo produzidos pelos sons. Em pacientes com células ciliadas lesionadas, esses implantes podem substituir o sistema de transdução danificado e assim restaurar em algum grau a função auditiva.

O outro aspecto proeminente das células ciliadas – a sua capacidade de seguir a forma da onda dos sons de baixa frequência

Figura 13.11 Propriedades de respostas dos axônios do nervo auditivo. (A) Curvas de sintonia de frequência de seis axônios diferentes do nervo auditivo. Cada gráfico representa o nível mínimo de som necessário para aumentar a frequência de disparo da fibra acima do seu nível de disparo espontâneo, passando por todas as frequências às quais a fibra responde. O ponto mais baixo no gráfico é a intensidade de som mais fraca à qual o neurônio responde. A frequência nesse ponto é chamada de frequência característica do neurônio. (B) As curvas de sintonia de frequência dos axônios do nervo auditivo estão sobrepostas e alinhadas com seus pontos de inervação relacionados aproximados ao longo da membrana basilar. (Em uma vista esquemática, a membrana basilar é representada como uma linha preta dentro da cóclea desenrolada.) (C) Padrões de resposta temporal de um axônio de baixa frequência do nervo auditivo. A forma da onda do estímulo está indicada nos histogramas de fase abaixo, os quais mostram as respostas de sincronia de fase a um pulso de 50 ms de um tom de 260 Hz. Observe que as espigas estão fixas à mesma fase do estímulo senoidal. (A, segundo Kiang e Moxon, 1972; C, segundo Kiang, 1984.)



– também é importante em outros aspectos mais sutis da codificação auditiva. Como antes mencionado, as células ciliadas têm propriedades de resposta bifásicas. Pelo fato de as células ciliadas liberarem neurotransmissor apenas quando despolarizadas, as fibras do nervo auditivo disparam somente durante as fases positivas dos sons de baixa frequência (Figura 13.11). A “sincronia de fase” (*phase locking*) resultante fornece a informação temporal dos dois ouvidos para os centros neurais que comparam as diferenças de tempo interauriculares. A avaliação das diferenças de tempo interauriculares fornece um sinal essencial para a localização do som e, por meio dele, a percepção do “espaço” auditivo. É notável que o mapa especial auditivo possa ser percebido, uma vez que a cóclea, diferentemente da retina, não pode fornecer uma representação direta do espaço.

Uma questão final é que os padrões de atividade do nervo auditivo não são apenas réplicas fiéis propriamente do estímulo auditivo. De fato, William Bialek e colaboradores da Universidade de Princeton têm demonstrado que o nervo auditivo da rã envia impulsos referentes aos chamados de acasalamento da espécie de forma mais eficiente do que sons artificiais similares com frequência e amplitude características. Esse estudo sugere que a periferia auditiva está otimizada para transmitir sons naturais, como as vocalizações específicas da espécie, em vez de transmitir apenas todos os sons igualmente eficientes para as áreas auditivas centrais.

Como a informação da cóclea alcança seu destino no tronco encefálico

Uma característica do sistema auditivo ascendente é a sua organização em paralelo. Esse arranjo fica evidente desde a chegada do nervo auditivo no tronco encefálico, quando ele se ramifica para inervar as três divisões do núcleo coclear. O nervo auditivo (que, juntamente ao nervo vestibular, constitui o VIII nervo craniano) compreende os processos centrais das células bipolares do gânglio espiral na cóclea (Figura 13.4); cada uma dessas células envia um processo periférico que faz sinapse com uma ou mais células ciliadas internas e um processo central que inerva o núcleo coclear. Dentro do núcleo coclear, cada fibra do nervo auditivo se ramifica, enviando um ramo ascendente ao núcleo coclear anteroventral e um ramo descendente ao núcleo coclear posteroventral e ao núcleo coclear dorsal (Figura 13.12). A organização tonotópica da cóclea está mantida nas três partes do núcleo coclear, cada uma das quais contém diferentes populações de células com propriedades completamente distintas. Além disso, os padrões de terminação dos axônios do nervo auditivo diferem quanto ao tipo e à densidade; existem, assim, várias oportunidades nesse nível para a transformação da informação das células ciliadas.

Integração da informação dos dois ouvidos

Após os ramos dos nervos auditivos inervarem os vários alvos distintos nos núcleos cocleares, os neurônios desses núcleos dão origem a várias vias distintas (veja Figura 13.12). Um aspecto clinicamente relevante das projeções ascendentes auditivas no tronco encefálico é um alto grau de conectividade bilateral, o que significa que lesões nas estruturas auditivas centrais quase nunca se manifestam como surdez monoauricular. De fato, a surdez monoauricular implica, de forma considerável, dano periférico unilateral, seja no ouvido médio, seja no interno, seja, ainda, no próprio nervo auditivo (veja Quadro 13C). Dada a organização relativamente elaborada já presente no âmbito das vias auditivas do tronco encefálico, é importante considerar essas vias no contexto de suas funções.

A função mais bem compreendida, e certamente a mais intensamente estudada, que os núcleos auditivos do tronco encefálico realizam é a localização do som. Os humanos utilizam pelo menos duas estratégias diferentes para localizar a

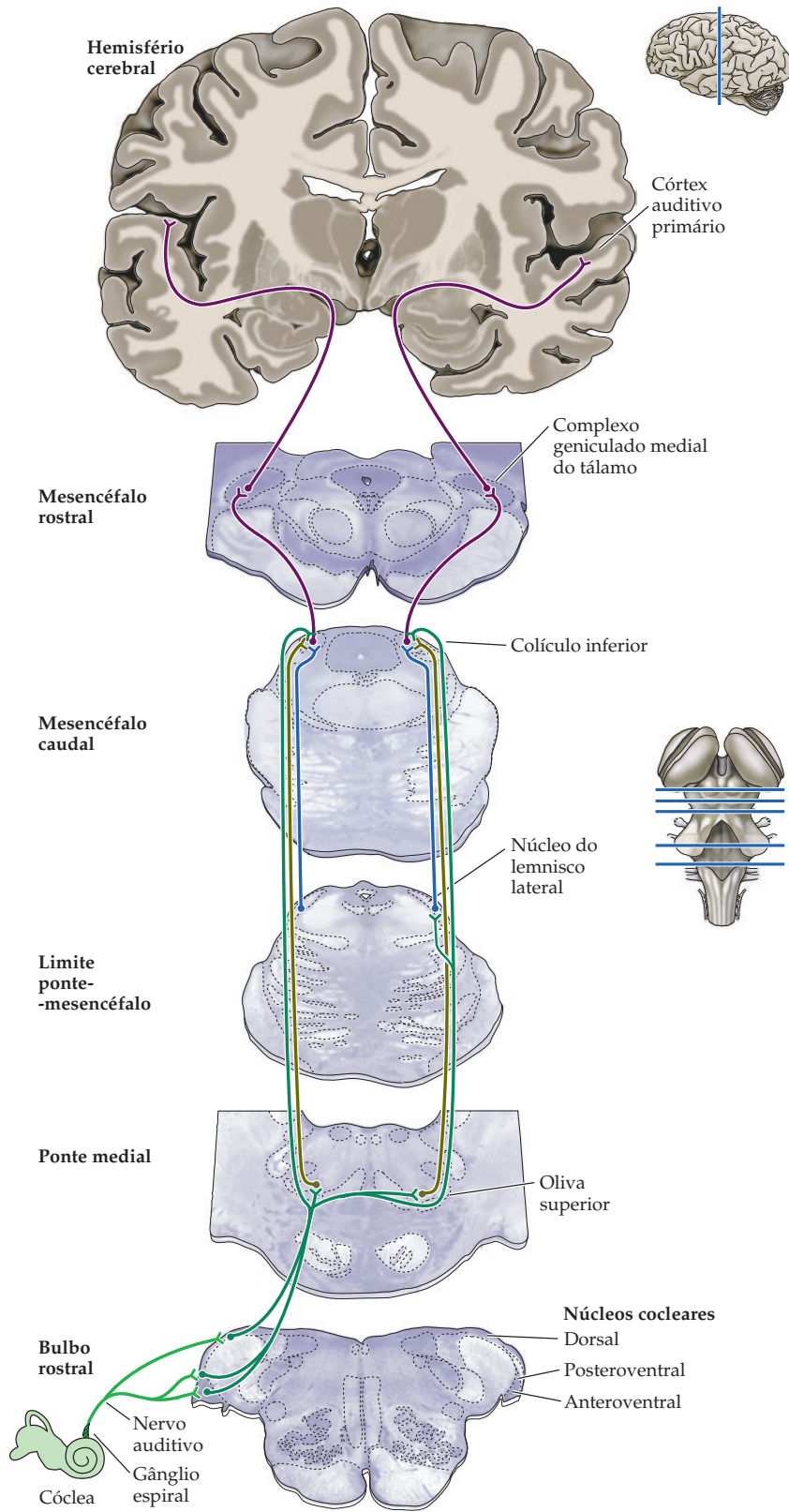


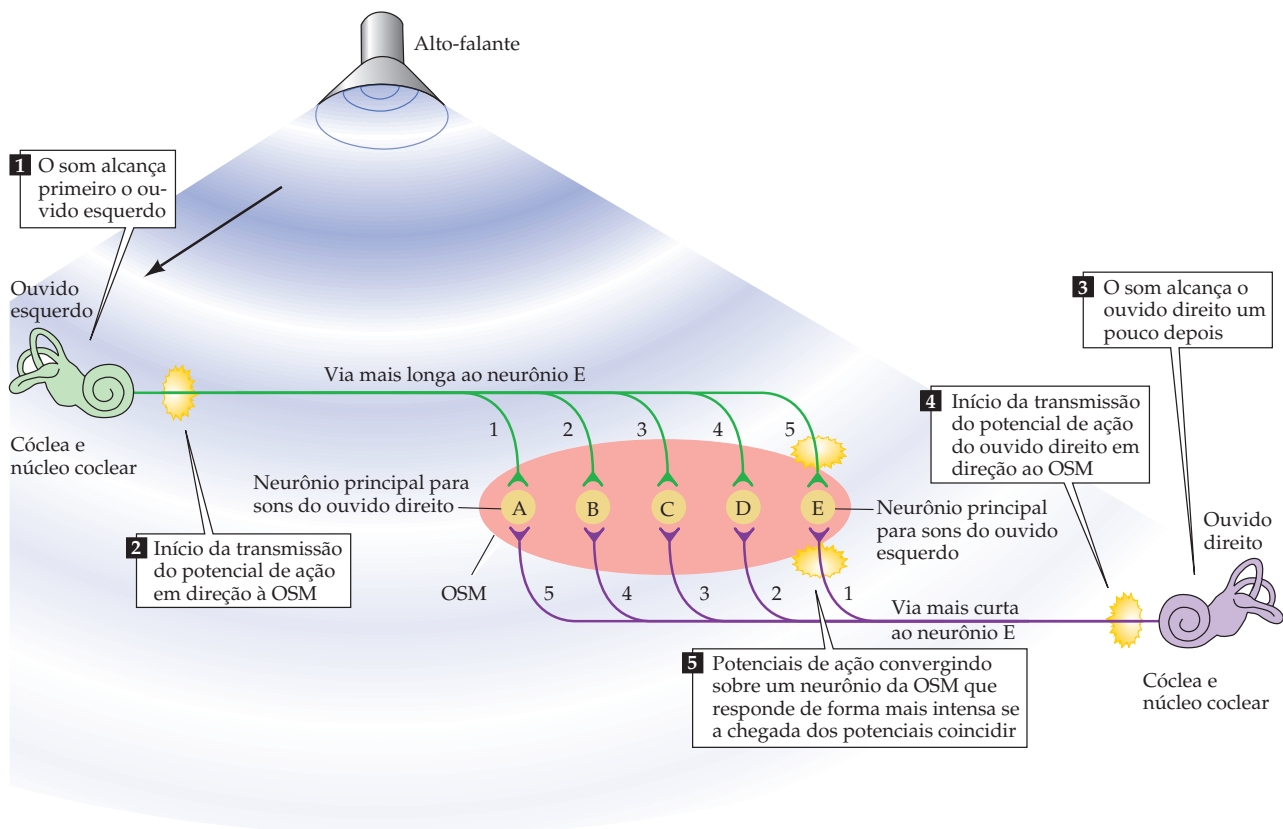
Figura 13.12 Diagrama das principais vias auditivas. Embora muitos detalhes estejam omitidos nesse diagrama simplificado, dois aspectos importantes são evidentes: (1) o sistema auditivo necessita de várias vias em paralelo, e (2) a informação de cada ouvido alcança ambos os lados do sistema, até mesmo no tronco encefálico.

posição horizontal das fontes sonoras, dependendo das frequências do estímulo. Para frequências abaixo de 3 kHz (que podem ser obtidas por sincronia de fase), as diferenças de *tempo* interauriculares são utilizadas para localizar a fonte; para frequências superiores, são utilizadas as diferenças de *intensidade* interauriculares. Vias paralelas originadas do núcleo coclear servem a cada uma dessas estratégias de localização do som.

É notável a habilidade humana para detectar as diferenças de tempo interauriculares. As maiores diferenças de tempo interauriculares, que são produzidas por sons que surgem de posição diretamente lateral a um dos ouvidos, são de apenas 700 μ s (um valor obtido pela largura da cabeça dividida pela velocidade do som no ar, que é de aproximadamente 340 m/s). Experimentos psicofísicos mostram que os humanos podem de fato detectar diferenças de tempo interauriculares tão pequenas quanto 10 μ s; dois sons apresentados por meio de fones de ouvido, separados por essas pequenas diferenças de tempo interauriculares, são percebidos como se tivessem surgido do lado do ouvido que recebeu primeiro o estímulo. Essa sensibilidade traduz-se em uma precisão de aproximadamente 1 grau para a localização espacial do som.

Como componentes neurais que operam em milissegundos podem determinar marcações de tempo na ordem de 10 μ s? A circuitaria neural que processa essas diferenças de tempo interauricular tão diminutas consiste em aferências binauriculares na **oliva superior medial (OSM)** oriundas dos núcleos cocleares anteroventrais direito e esquerdo (Figura 13.13; veja também Figura 13.12). A OSM contém células com dendritos bipolares que se estendem tanto medial como lateralmente. Os dendritos laterais recebem aferências do núcleo coclear anteroventral ipsilateral, e os dendritos mediais recebem aferências do núcleo coclear anteroventral contralateral (ambas aferências são excitatórias). Como seria de se esperar, as células da OSM trabalham como **detectores de coinci-**

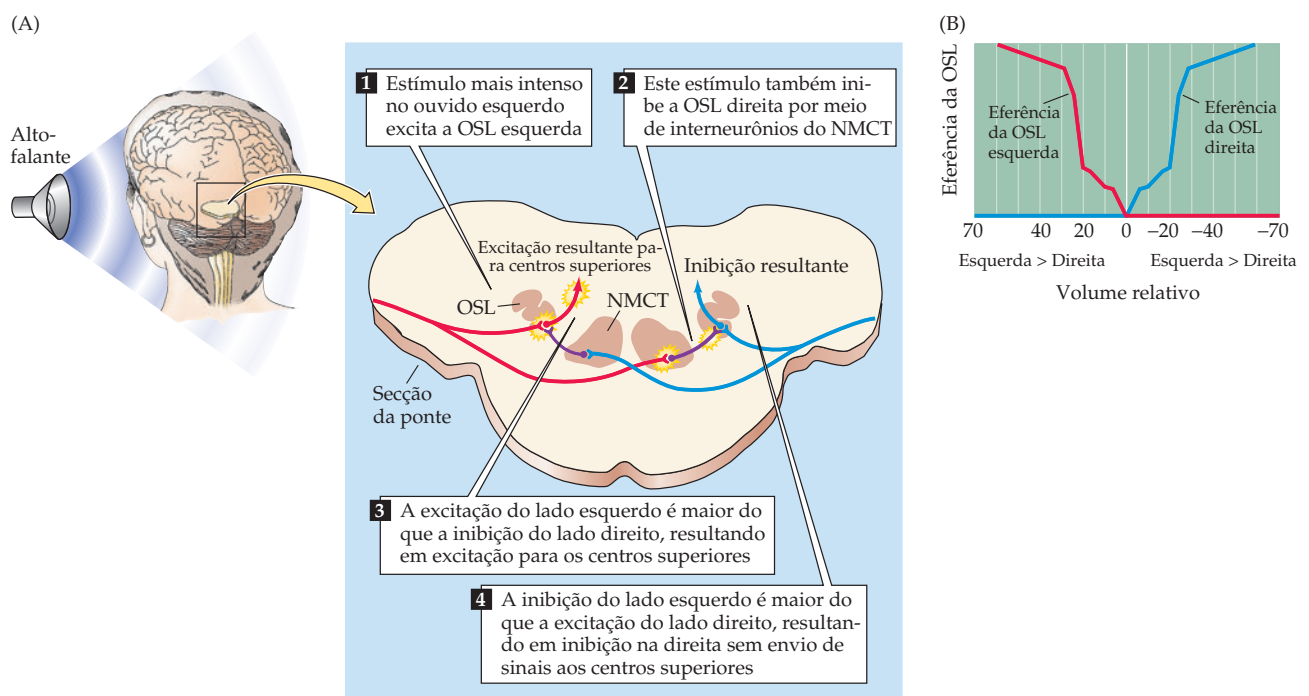
Figura 13.13 Diagrama ilustrando como a OSM processa a localização de um som pelas diferenças de tempo interauriculares. Um certo neurônio da OSM responde mais intensamente quando os dois impulsos aferentes chegam ao mesmo tempo, como ocorre quando as aferências contralateral e ipsilateral compensam precisamente (através de seus distintos comprimentos) as diferenças nos tempos de chegada de um som aos dois ouvidos. A variação sistemática (e inversa) na duração dos retardos das duas aferências cria um mapa da localização do som: neste modelo, o neurônio E da OSM seria mais sensível aos sons localizados na esquerda, e o neurônio A, a sons da direita; o neurônio C responderia melhor a sons vindos diretamente da frente do ouvinte. (Segundo Jeffress, 1948.)



dências, respondendo quando ambos os sinais excitatórios chegam ao mesmo tempo. Para que um mecanismo de detecção de coincidência possa servir para a localização do som, diferentes neurônios devem ser sensíveis de forma máxima para diferentes retardos temporais interauriculares. Os axônios que se projetam do núcleo coclear anteroventral evidentemente variam no comprimento de forma sistemática para criar linhas de retardo. (Lembre-se de que o comprimento de um axônio dividido por sua velocidade de condução é igual ao tempo de condução.) Essas diferenças anatômicas compensam a chegada do som em tempos levemente diferentes nos dois ouvidos, de maneira que os impulsos neurais resultantes chegam ao mesmo tempo a um determinado neurônio da OSM, tornando cada célula especialmente sensível a fontes sonoras de um determinado lugar. Os mecanismos que permitem que os neurônios funcionem como detectores de coincidência na ordem de microssegundos ainda não são bem conhecidos, mas certamente refletem uma das especializações biofísicas mais impressionantes do sistema nervoso.

A localização do som percebida com base nas diferenças de tempo interauricular requer informação com sincronia de fase da periferia, a qual, como já foi enfatizado, só é possível aos humanos apenas para frequências abaixo de 3 kHz. (Nas corujas-de-celeiro, as grandes campeãs em localização do som, a sincronia de fase ocorre até os 9 kHz.) Portanto, um segundo mecanismo deve entrar em ação para frequências mais altas. Para frequências superiores a cerca de 2 kHz, a cabeça começa a atuar como um obstáculo acústico porque os comprimentos de onda sonoros são muito curtos para contorná-la. Consequentemente, quando sons de alta frequência são dirigidos a um lado da cabeça, forma-se uma “sombra” acústica de menor intensidade no ouvido mais distante. Essas diferenças de intensidade fornecem uma segunda pista acerca da localização de um som. Os circuitos que processam a posição de uma fonte sonora com base nessa informação são encontrados na **oliva superior lateral (OSL)** e no **núcleo medial do corpo trapezoidal (NMCT)** (Figura 13.14). Axônios excitatórios projetam-se diretamente do núcleo coclear anteroventral ipsilateral à OSL (como também à OSM; veja Figura 13.13). Observe que a OSL também recebe aferência inibitória do ouvido contralateral,

Figura 13.14 Os neurônios da OSL decodificam a localização do som por meio de diferenças de intensidade interauriculares. (A) Os neurônios da OSL recebem excitação direta do núcleo coclear ipsilateral; a aferência do núcleo coclear contralateral é retransmitida por interneurônios inibitórios do NMCT. (B) Esse arranjo de excitação-inibição leva os neurônios da OSL a dispararem mais intensamente em resposta aos sons diretamente laterais ao ouvinte do mesmo lado do que a OSL, pois será maior a excitação da aferência ipsilateral e menor a inibição da aferência contralateral. De forma inversa, sons originados em frente ao ouvinte, ou do lado oposto, silenciarão a eferência da OSL, pois a excitação da aferência ipsilateral será mínima, mas será maior a inibição da aferência contralateral. Observe que as OSLs formam um par bilateralmente simétrico, com cada OSL processando apenas a localização dos sons originados do ambiente ipsilateral a ele.



através de um neurônio inibitório do NMCT (Figura 13.13). Essa interação excitatória/inibitória resulta, ao final, em uma excitação da OSL do mesmo lado do corpo em que está a fonte sonora. Para os sons que surgem exatamente laterais ao ouvinte, a frequência de disparos será mais elevada na OSL daquele lado; nessa circunstância, a excitação oriunda do núcleo coclear anterolateral ipsilateral será máxima, e a inibição do NMCT contralateral será mínima. Por outro lado, sons que surgem mais próximos à linha medial do ouvinte resultarão em frequências de disparo mais baixas na OSL ipsilateral, em virtude da inibição aumentada que surge do NMCT contralateral. Para os sons que surgem na linha medial ou do lado oposto, o aumento da inibição resultante do NMCT é suficientemente poderoso para silenciar por completo a atividade da OSL. Observe que cada OSL somente codifica sons que surgem do hemicampo ipsilateral; utilizam-se, portanto, ambas as OSL para representar a totalidade de posições horizontais.

Em resumo, existem duas vias separadas – e dois mecanismos separados – para a localização do som ao longo do azimute. As diferenças de tempo interauriculares são processadas na oliva superior medial, e as diferenças de intensidade interauriculares são processadas na oliva superior lateral. Essas duas vias se fundem, ao final, nos centros auditivos do mesencéfalo. Como foi mencionado anteriormente, a elevação da fonte sonora é determinada por filtragem do espectro mediado pelo pavilhão externo; evidências experimentais recentes sugerem que essa “marcação” espectral criada pelo pavilhão pode ser detectada pelos neurônios do núcleo coclear dorsal. Assim, as informações binauriculares assumem um papel importante na localização da posição azimutal da fonte sonora, enquanto as dicas espectrais são utilizadas para localizar a elevação da fonte sonora.

Vias monoauriculares do núcleo coclear ao lemnisco lateral

As vias binauriculares para a localização do som são apenas parte da eferência do núcleo coclear. Esse fato não surpreende, considerando que a percepção auditiva envolve muito mais do que a localização da fonte sonora. Um segundo conjunto importante de vias do núcleo coclear segue sem estabelecer conexão com a oliva superior e termina nos **núcleos do lemnisco lateral**, no lado contralateral do tronco encefálico (veja Figura 13.12). Essas vias específicas respondem ao som que chega apenas a um dos ouvidos e são tidas como monoauriculares. Algumas células nos núcleos do lemnisco lateral sinalizam o início do som, independentemente da intensidade ou da frequência. Outras células desses núcleos processam diferentes características do som, como a sua duração. O papel exato dessas vias no processamento das características temporais do som ainda não é conhecido. Da mesma forma que as eferências dos núcleos da oliva superior, as vias dos núcleos do lemnisco lateral convergem ao mesencéfalo.

Integração no colículo inferior

As vias auditivas que ascendem pelos complexos olivar e lemniscal, assim como as outras projeções que surgem diretamente do núcleo coclear, projetam-se ao centro auditivo do mesencéfalo, o **colículo inferior**. Ao examinarmos como a integração ocorre no colículo inferior, é mais uma vez instrutivo voltarmos nossa atenção ao mecanismo auditivo mais completamente analisado, o sistema binauricular de localização do som. Como já observado, o espaço não está mapeado na superfície do receptor auditivo; assim, a percepção do espaço auditivo deve ser elaborada de alguma maneira pela circuitaria na porção caudal do tronco encefálico e no mesencéfalo. Experimentos realizados na coruja-de-celeiro, um animal extraordinariamente proficiente na localização de sons, mostram que a convergência das eferências binauriculares no mesencéfalo produz algo inteiramente novo com relação à periferia – especificamente uma representação topográfica processada do espaço auditivo. Os neurônios dentro desse **mapa do espaço auditivo** no colículo respondem melhor a sons originados em regiões específicas do espaço, tendo tanto uma localização horizontal (ou azimute) preferida como também uma vertical. Embora mecanismos circuitais subjacentes à localização dos sons em humanos

não seja conhecida, possuímos uma clara percepção tanto dos componentes azimutais como dos verticais de localização de um som, sugerindo que tenhamos um mapa espacial auditivo similar.

Outra importante propriedade do colículo inferior é a sua habilidade para processar sons com padrões temporais complexos. Muitos neurônios do colículo inferior respondem apenas a sons de frequências moduladas, enquanto outros respondem apenas a sons de durações específicas. Esses sons são componentes típicos dos sons biologicamente relevantes, como aqueles produzidos por predadores, ou sons de comunicação intraespecífica, os quais, em humanos, compreendem a fala.

O tálamo auditivo

Embora existam vias paralelas nas estações auditivas do tronco encefálico e do mesencéfalo, o **núcleo geniculado medial (NGM)** do tálamo é um importante centro de retransmissão obrigatório para toda a informação auditiva ascendente destinada ao córtex (veja Figura 13.12). A maioria das aferências ao NGM surge do colículo inferior, embora uns poucos axônios que ascendem das porções mais caudais do tronco encefálico passem sem estabelecer sinapses no colículo inferior e alcancem diretamente o tálamo auditivo. O NGM possui várias divisões, incluindo a divisão ventral, que atua como o principal núcleo de retransmissão talamocortical, e as divisões medial e dorsal, que estão organizadas como um cinturão ao redor da divisão ventral.

Em alguns mamíferos, a tonotopia mantida de forma precisa nas áreas do tronco encefálico é explorada mediante a convergência sobre neurônios do NGM, gerando respostas específicas a certas combinações espectrais. A evidência original para essa afirmação provém de estudos sobre as propriedades de resposta das células do NGM para a ecolocalização dos morcegos. Algumas células das então denominadas áreas de cinturão do NGM do morcego respondem apenas a combinações de frequências amplamente espaçadas, as quais são componentes específicos do sinal da localização do morcego pelo eco e dos ecos que são refletidos dos objetos no ambiente do morcego. O pulso da ecolocalização emitido pelo morcego-de-bigode (*Pteronotus parnellii*), no qual esse fenômeno tem sido mais intensamente estudado, tem um componente de frequência variável (frequência modulada ou FM) que inclui uma frequência fundamental e um ou mais sons harmônicos. A frequência fundamental (FM₁) tem baixa intensidade e estende-se de 30 a 20 kHz. O segundo som harmônico (FM₂) é o componente mais intenso e estende-se de 60 a 40 kHz. Observe que essas frequências não se sobrepõem. A maioria dos ecos provém de sons FM₂ intensos e quase nenhum de FM₁ fracos, mesmo que o FM₁ emitido seja suficientemente intenso para o morcego ouvir. Aparentemente, um morcego estima a distância de um objeto medindo o retardo entre a emissão FM₁ e o eco FM₂. Certos neurônios do NGM respondem quando o FM₂ segue o FM₁ após um determinado retardo, fornecendo um mecanismo para percepção dessas combinações de frequências. Pelo fato de cada neurônio responder melhor a um determinado retardo, a população de neurônios NGM codifica uma faixa de distâncias.

O sonar do morcego ilustra dois aspectos importantes acerca do funcionamento do tálamo auditivo. Primeiro, o NGM é a primeira estação na via auditiva, onde se encontra seletividade marcante para as combinações de frequência. O mecanismo responsável por essa seletividade é, presumivelmente, a convergência final das aferências de áreas cocleares com diferentes sensibilidades espectrais. Segundo, as células do NGM são seletivas não apenas a combinações de frequências, mas também aos intervalos de tempo específicos entre as duas frequências. O princípio é o mesmo descrito para os neurônios binauriculares na oliva superior medial, mas, nesse caso, dois sinais monauriculares com diferentes sensibilidades de frequências coincidem, e a diferença de tempo está mais na faixa de frequência dos milissegundos do que dos microssegundos.

Em resumo, os neurônios do núcleo geniculado medial recebem aferências convergentes de vias separadas com sinalização temporal e sinalização espec-

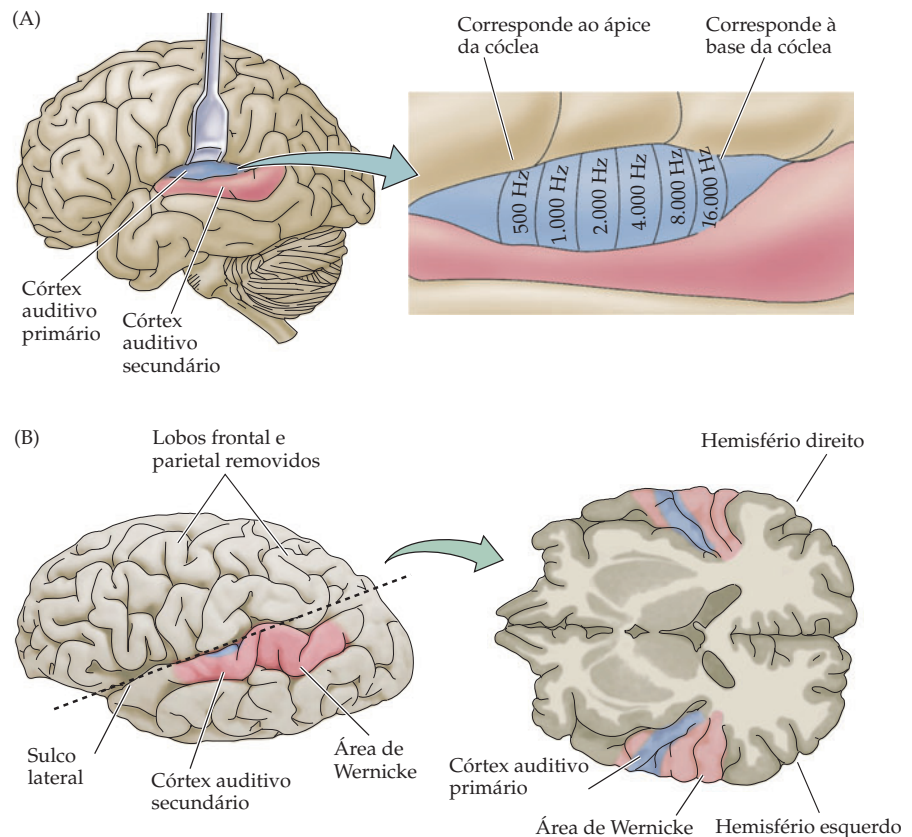
tral. Esse núcleo, em virtude de suas aferências convergentes, medeia a detecção de combinações temporais e espectrais específicas de sons. Em muitas espécies, incluindo os humanos, dados temporais e espectrais variados são características especialmente importantes dos sons da comunicação. Não se sabe se células do geniculado medial humano são seletivas a combinações de sons, mas o processamento da fala certamente requer sensibilidade para combinações tanto temporais como espectrais.

O córtex auditivo

O destino final da informação auditiva aferente é o córtex auditivo. Embora o córtex auditivo possua uma série de subdivisões, uma distinção geral pode ser feita entre uma área primária e áreas circunjacentes, ou secundárias. O **córtex auditivo primário**, ou **A1**, está localizado no giro temporal superior no lobo temporal e recebe aferência ponto a ponto da divisão ventral do núcleo geniculado medial; este contém, portanto, um mapa tonotópico preciso. As **áreas circunjacentes** do córtex auditivo recebem aferência mais difusa das áreas do cinturão do núcleo geniculado medial, assim como aferências do córtex auditivo primário e são, portanto, menos precisas em sua organização tonotópica.

O córtex auditivo primário (A1) possui um mapa topográfico da cóclea (Figura 13.15) de forma análoga ao córtex visual primário (V1) e ao córtex somatossensorial primário (S1), que possuem mapas topográficos de seus respectivos epitélios sensoriais. Diferentemente, entretanto, dos sistemas visual e somatossensorial, a cóclea já decompôs o estímulo acústico, de modo que já existe um arranjo tonotópico ao longo da extensão da membrana basilar. Assim, dizemos que o A1 compreende um mapa tonotópico, como também o fazem a maioria das estruturas auditivas ascendentes entre a cóclea e o córtex. Ortogonalmente ao eixo de frequência do mapa tonotópico existem faixas irregulares de neurônios que são excitados por ambos os ouvidos (denominados, portanto, células EE), dispostos

Figura 13.15 O córtex auditivo humano. (A) Diagrama mostrando o encéfalo em vista lateral esquerda, incluindo as áreas profundas do sulco lateral, onde fica normalmente escondido parte do córtex auditivo que ocupa o giro temporal superior. O córtex auditivo primário (A1) está em azul; as áreas circunjacentes ao córtex auditivo estão em vermelho. A A1 possui uma organização tonotópica, como mostrado nesta representação ampliada de um segmento de A1 (*direita*). (B) Diagrama do encéfalo em vista lateral esquerda, mostrando a localização das áreas corticais auditivas humanas relacionadas com o processamento dos sons da fala no hemisfério intacto. *Direita*: uma secção oblíqua (plano da linha pontilhada) mostra as áreas corticais na superfície superior do lobo temporal. Observe que a área de Wernicke, uma região importante para a compreensão da fala, situa-se em uma posição exatamente posterior ao córtex auditivo primário.



de maneira intercalada com faixas de células que são excitadas por um ouvido e inibidas pelo outro (células EI). As faixas de células EI e EE se alternam em um arranjo que lembra as colunas de dominância ocular de V1 (veja Capítulo 12).

O córtex auditivo obviamente não fornece muito mais do que um mapa tonotópico e responde diferentemente a uma estimulação ipsi ou contralateral. Embora os tipos de processamento sensorial que ocorrem no córtex auditivo não sejam bem compreendidos, são provavelmente importantes para o processamento de ordem superior dos sons naturais, especialmente aqueles utilizados para a comunicação. (Quadro 13E; veja também Capítulo 27). Uma dica sobre esse processamento vem de experimentos com saguis, um pequeno primata neotropical com um repertório vocal complexo. As áreas A1 e as circunvizinhas desses animais são organizadas tonotopicamente, mas também contêm neurônios que são intensamente responsivos a combinações espectrais que caracterizam certas vocalizações. As respostas desses neurônios aos estímulos tonais não predizem precisamente suas respostas às combinações espectrais, sugerindo que, de acordo com otimização periférica, o processamento cortical é, em parte, dedicado à detecção de vocalizações intraespecíficas determinadas. Estudos recentes em saguis e humanos também envolvem regiões secundárias do córtex auditivo na percepção do tom. Essa percepção é especialmente importante para nosso sentido musical e para a comunicação vocal, pois nos permite reconhecer dois sons da fala como distintos, mesmo quando seu conteúdo espectral se sobrepõe e eles se originam no mesmo lugar. Um aspecto curioso da percepção do tom é que, para sons harmonicamente complexos que tipificam a fala e a música, o tom corresponde à frequência fundamental, mesmo quando está ausente do estímulo real. Esse aspecto sintético do processamento do tom enfatiza mais a natureza integrativa do processamento sensorial do córtex auditivo.

Outra pista acerca do papel do córtex auditivo primário no processamento dos sons de comunicação intraespecífica vem de experimentos com a ecolocalização dos morcegos. Coerente com o papel essencial que a ecolocalização desempenha na sobrevivência desses animais crepusculares, certas regiões de A1 dos morcegos, como aquelas descritas no núcleo geniculado medial, estão sintonizadas de forma sistemática em relação ao retardo entre os pulsos de frequência modulada e seus ecos, fornecendo, assim, informação sobre a distância e a velocidade do alvo. Esses neurônios sintonizados ao retardo de tempo podem dar respostas altamente específicas aos chamados de comunicação intraespecíficas, sugerindo que os mesmos neurônios corticais podem servir a essas duas funções específicas auditivas (veja Quadro 13E). Evidentemente, a habilidade geral do córtex auditivo de mamíferos para detectar certas combinações espectrais e temporais de sons naturais tem sido explorada em morcegos para suprir a navegação por sonar, produzindo esses neurônios com dupla função.

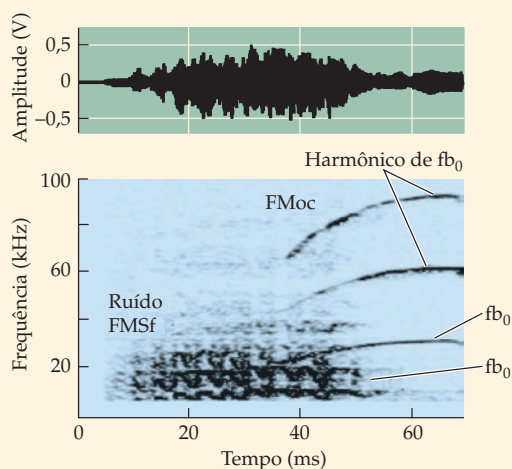
Muitos desses neurônios duplamente especializados são categorizados como neurônios “sensíveis à combinação” – ou seja, neurônios que mostram um aumento não linear em sua magnitude de resposta quando são apresentados a combinações de tons e/ou de faixas de ruído em comparação com a magnitude total da resposta causada pela apresentação de cada elemento de som separadamente. Neurônios sensíveis à combinação estão sintonizados para mais de uma frequência, são especializados em reconhecer sons espécie-específicos complexos e extraem informação que é fundamental à sobrevivência. Essa sensibilidade a combinações de elementos de sons simples parece ser uma propriedade universal dos neurônios para percepção de sons complexos em muitas espécies animais, como rãs, aves, morcegos e primatas não humanos. Portanto, os neurônios sensíveis à combinações muito provavelmente também participem do reconhecimento de sons complexos no córtex auditivo humano.

Sons especialmente importantes para a comunicação intraespecífica possuem em geral uma estrutura temporal altamente ordenada. Em humanos, o melhor exemplo de sinais variáveis no tempo é a fala, para a qual diferentes sequências fonéticas são percebidas como sílabas e como palavras distintas (veja Quadro 27A). Estudos comportamentais em gatos e macacos demonstram que o córtex

QUADRO 13E Representação de sons complexos nos encéfalos de morcegos e humanos

A maioria dos sons são complexos, o que significa que eles diferem dos tons ou estalidos puros que são frequentemente utilizados em estudos neurofisiológicos do sistema auditivo. Além do mais, os sons naturais são tonais: eles possuem uma frequência fundamental que determina o tom (*pitch*) do som e um ou mais harmônicos de intensidades diferentes que contribuem para a qualidade ou o “timbre” do som. A frequência de um harmônico é, por definição, um múltiplo da frequência fundamental, e ambos podem ser modulados ao longo do tempo. As variações de *frequência modulada* (FM) podem aumentar ou diminuir sua frequência ou mudar para uma forma senoidal (ou outra). Ocasionalmente, frequências não harmônicas podem estar simultaneamente presentes em alguns sons musicais ou na comunicação. Em alguns sons, certo nível de espalhamento espectral ou “ruído de banda larga” está embutido nos sons tonais ou de frequência modulada. As variações no espectro sonoro também são em geral acompanhadas por uma modulação do chamado “envelope de amplitude” do complexo sonoro. Todos esses aspectos podem ser visualizados em uma análise espectrográfica.

Como o encéfalo representa esses complexos sons naturais? Estudos cognitivos da percepção de sons com-



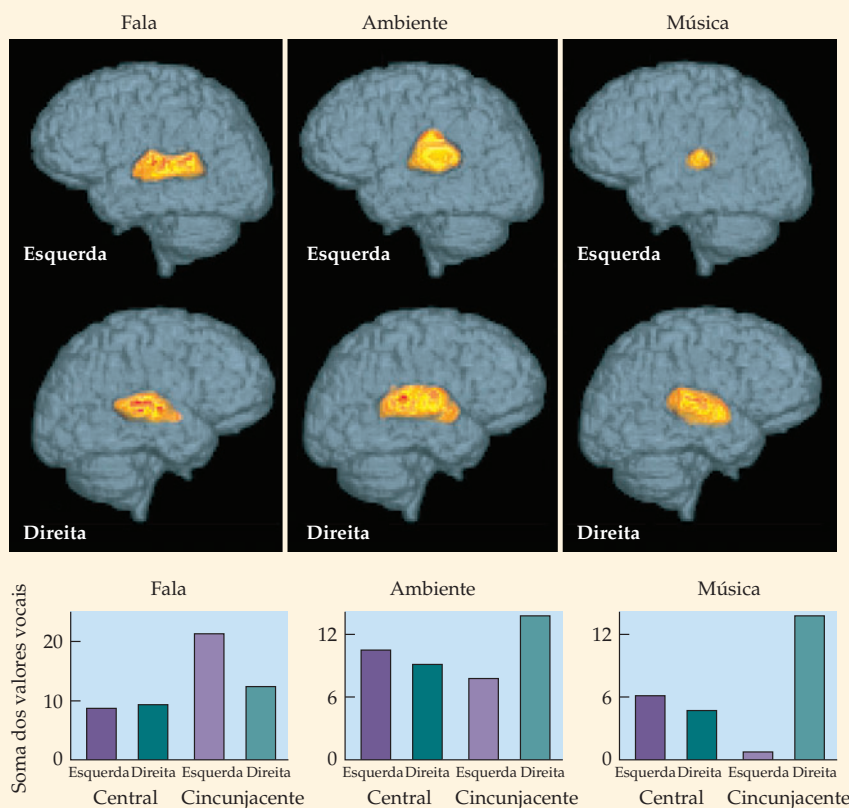
(A) Envelope de amplitude (acima) e espectrograma (abaixo) de uma sílaba composta emitida por um morcego-de-bigode para fins de comunicação social. Essa combinação consiste em duas sílabas simples: uma FM senoidal fixa (FMSf) e uma FM orientada para cima (FMoc) que emerge da FMSf após se sobrepôr a ela. Cada sílaba possui seus próprios harmônicos, fundamentais e múltiplos (fa_0 e fb_0). (Cortesia de Jagmeet Kanwal.)

plexos ajudam-nos a compreender como um número grande, ainda que limitado, de neurônios no encéfalo é capaz de representar de maneira dinâmica uma variedade praticamente infinita de estímulos naturais no ambiente sensorial em que humanos e outros animais vivem. Nos morcegos, são evidentes as especializações para o processamento de sons complexos. Estudos de ecolocalização dos morcegos mostram que tanto os sons para comunicação como para ecolocalização (Figura A) são processados não somente dentro de algumas das mesmas áreas, mas também dentro dos mesmos neurônios no córtex auditivo. É provável que nos humanos também ocorram modos múltiplos de proces-

samento, considerando que há uma grande sobreposição dentro dos giros temporal superior e temporal medial para a representação de diferentes tipos de sons complexos.

A existência de uma representação assimétrica é outro princípio comum do processamento de sons complexos que resultam em representações lateralizadas (embora muito sobrepostas) de estímulos naturais. Assim, os sons da fala que são importantes para a comunicação estão lateralizados nas regiões circunjacentes do córtex auditivo do hemisfério esquerdo, enquanto os sons ambientais que são importantes para as reações e o reconhecimento de aspectos do ambiente auditivo estão representados

auditivo é especialmente importante para o processamento de sequências temporais de som. Se o córtex auditivo for removido nesses animais, eles perdem a capacidade de distinção entre dois sons complexos que tenham os mesmos componentes de frequência, ainda que difiram na sequência temporal. Assim, sem o córtex auditivo, os macacos não são capazes de discriminar um som de outro na comunicação coespecífica. A base fisiológica dessa sensibilidade temporal provavelmente requer neurônios que sejam sensíveis a informações dos sons da comunicação que variam no tempo. De fato, registros eletrofisiológicos de córtices auditivos primários tanto de saguis como de morcegos mostram que alguns neurônios que respondem a sons de comunicação intraespecífica não respondem tão intensamente quando os sons são reproduzidos ao inverso, indicando sensibilidade aos aspectos temporais dos sons. Estudos em pacientes humanos com lesão bilateral do córtex auditivo também revelaram graves dificuldades no processamento da ordem temporal dos sons. Parece provável, portanto, que regiões específicas do córtex auditivo humano sejam especializadas no processamento



em ambos os hemisférios (Figura B). Sons musicais que motivam, seja para marchar em uma guerra, seja para relaxar e meditar para enfrentar o estresse físico e emocional, estão lateralizados nas áreas circunjacentes do córtex auditivo do hemisfério direito. A extensão da lateralização da fala e possivelmente da apreciação da música pode variar de acordo

com o sexo, a idade e o treinamento. Em algumas espécies de morcegos, camundongos e primatas, o processamento dos sons naturais da comunicação parecem estar lateralizados no hemisfério esquerdo. Em resumo, os sons naturais são complexos, e sua representação no córtex sensorial tende a ser assimétrica entre os hemisférios.

(B) Imagens de ressonância magnética funcional (IRMf) a partir de mudança do sinal de contraste BOLD (média para 8 sujeitos), mostrando ativação significativa ($p < 0,001$) causada pela fala, por sons ambientais e sons musicais visualizadas na superfície do lado esquerdo versus lado direito do hemisfério humano. Os histogramas mostram a ativação total significativa para cada categoria de sons complexos na área central e circunjacentes do córtex auditivo para o lado esquerdo versus o direito. (Cortesia de Jagmeet Kanwal.)

Referências

- ESSER K.-H., CONDON C. J., SUGA N. and KANWAL J. S. 1997. Syntax processing by auditory cortical neurons in the FM-FM area of the mustached bat, *Pteronotus parnellii*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 14019-14024.
- HAUSER M. D. and ANDERSSON K. 1994. Left hemisphere dominance for processing vocalizations in adult, but not infant, rhesus monkeys: Field experiments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 3946-3948.
- KANWAL J. S., KIM J. and KAMADA K. 2000. Separate, distributed processing of environmental, speech and musical sounds in the cerebral hemispheres. *J. Cog. Neurosci. (Supp.)*: 32.
- KANWAL J. S., MATSUMURA K., OHLE-MILLER K. and SUGA N. 1994. Acoustic elements and syntax in communication sounds emitted by mustached bats. *J. Acoust. Soc. Am.* 96: 1229-1254.
- KANWAL J. S. and SUGA N. 1995. Hemispheric asymmetry in the processing of calls in the auditory cortex of the mustached bat. *Assoc. Res. Otolaryngol.* 18: 104.

dos sons elementares da fala, bem como de outros sinais acústicos temporalmente complexos, como a música (veja Quadro 13B). Assim, a área de Wernicke, que é fundamental à compreensão da linguagem humana, é contígua à área auditiva secundária (veja Figura 13.15 e Capítulo 27).

Resumo

As ondas sonoras são transmitidas pelo ouvido externo e médio à cóclea do ouvido interno, a qual, quando estimulada, realiza a propagação de uma onda. Para sons de alta frequência, a onda em propagação alcança sua amplitude máxima na base da cóclea; para sons de baixa frequência, a onda em propagação atinge a amplitude máxima na extremidade apical da cóclea. Os movimentos associados da membrana basilar são transduzidos principalmente pelas células ciliadas internas, enquanto o movimento da membrana basilar em si é ativamente modulado pelas células ciliadas externas. Lesões no ouvido externo ou no ouvido médio resultam em surdez de condução, enquanto lesão das células ciliadas provocam uma surdez

sensorio-neural. A organização tonotópica da cóclea é mantida em todos os níveis do sistema auditivo central. As projeções da cóclea seguem pelo nervo auditivo às três principais divisões do núcleo coclear. Os alvos dos neurônios do núcleo coclear incluem o complexo olivar superior e os núcleos do lemnisco medial, nos quais as informações binauriculares são processadas para a localização do som. O colículo inferior é o destino de quase todas as vias auditivas oriundas das porções caudais do tronco encefálico e realiza importantes funções integrativas, como o processamento das frequências sonoras e a integração de dados para a localização do som no espaço. O córtex auditivo primário, que também está organizado tonotopicamente, é essencial para as funções auditivas básicas, como discriminação de frequências e localização do som. As áreas circunjacentes do córtex auditivo possuem uma organização tonotópica menos precisa e provavelmente processam sons mais complexos, como aqueles que constituem a comunicação oral. No encefalo humano, as principais áreas de compreensão da fala estão localizadas na região imediatamente adjacente ao córtex auditivo.

Leitura complementar

Revisões

COREY D. P. 1999. Ion channel defects in hereditary hearing loss. *Neuron* 22(2): 217-9.

GARCIA-ANOVEROS J. and COREY D. P. 1997. The molecules of mechanosensation. *Ann. Rev. Neurosci.* 20: 567-597.

HEFFNER H. E. and HEFFNER R. S. 1990. Role of primate auditory cortex in hearing. In *Comparative Perception, Volume II: Complex Signals*. W. C. Stebbins e M. A. Berkley (eds.). New York: John Wiley.

HUDSPETH A. J. 2000. Hearing and Deafness. *Neurobiol. Dis.* 7: 511-514.

HUDSPETH A. J. 2001-2002. How the ear's works work: Mechanoelectrical transduction and amplification by hair cells of the internal ear. *Harvey Lect* 97: 41-54.

HUDSPETH A. J. and KONISHI M. 2000. Auditory neuroscience: Development, transduction, and integration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 11690-11691.

HUDSPETH A. J., CHOE Y., MEHTA A. D. and MARTIN P. 2000. Putting ion channels to work: Mechanoelectrical transduction, adaptation, and amplification by hair cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 11765-11772.

KIANG, N. Y. S. 1984. Peripheral neural processing of auditory information. In *Handbook of Physiology*, Section 1: *The Nervous System*, Volume III. *Sensory Processes*, Part 2. J. M. Brookhart, V. B. Mountcastle, I. Darian-Smith and S. R. Geiger (eds.). Bethesda, MD: American Physiological Society.

LEMASURIER M. and GILLESPIE P. G. 2005. Hair-cell mechanotransduction and cochlear amplification. *Neuron* 48: 403-415.

LIN S. Y. and COREY D. P. 2005. TRP channels in mechanotransduction. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15: 350-357.

NELKEN I. 2002. Feature detection by the auditory cortex. In *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway. Springer Handbook of Auditory Research, Volume 15*. D. Oertel, R. Fay and A. N. Popper (eds.). New York: Springer-Verlag, pp. 358-416.

NELKEN I. 2004. Processing of complex stimuli and natural scenes in the auditory cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14: 474-480.

SMITH E. C. and LEWICKI M. S. 2006. Efficient auditory coding. *Nature* 439: 978-982.

TRAMO M. J., CARIANI P. A., KOH C. K., MAKRIS N. and BRAIDA L. D. 2005. Neurophysiology and neuroanatomy of pitch perception: Auditory cortex. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1060: 148-174.

Artigos originais importantes

BARBOUR D. L. and WANG X. 2005. The neuronal representation of pitch in primate auditory cortex. *Nature* 436: 1161-1165.

CRAWFORD A. C. and FETTIPLACE R. 1981. An electrical tuning mechanism in turtle cochlear hair cells. *J. Physiol.* 312: 377-412.

FITZPATRICK D. C., KANWAL J. S., BUTMAN J. A. and SUGA N. 1993. Combination-sensitive neurons in the primary auditory cortex of the mustached bat. *J. Neurosci.* 13: 931-940.

COREY D. P. and HUDSPETH A. J. 1979. Ionic basis of the receptor potential in a vertebrate hair cell. *Nature* 281: 675-677.

MIDDLEBROOKS J. C., CLOCK A. E., XU L. and GREEN D. M. 1994. A panoramic code for sound location by cortical neurons. *Science* 264: 842-844.

KNUDSEN E. I. and KONISHI M. 1978. A neural map of auditory space in the owl. *Science* 200: 795-797.

JEFFRESS L. A. 1948. A place theory of sound localization. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 41: 35-39.

NELKEN I., ROTMAN Y. and BAR YOSEF O. 1999. Responses of auditory-cortex neurons to structural features of natural sounds. *Nature* 397: 154-157.

RIEKE F., BODNAR D. A. and BIALEK W. 1995. Naturalistic stimuli increase the rate and efficiency of information transfer by primary auditory afferents. *Proc. Biol. Sci.* 262 (1365): 259-265.

SUGA N., O'NEILL W. E. and MANABE T. 1978. Cortical neurons sensitive to combinations of information-bearing elements of biosonar signals in the mustache bat. *Science* 200: 778-781.

VON BÉKÉSY G. 1960. *Experiments in Hearing*. New York: McGraw-Hill. (Uma coleção dos artigos originais de von Békésy.)

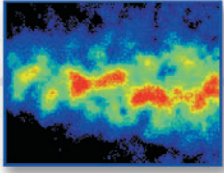
Livros

MOORE B. C. J. 2003. *An Introduction to the Physiology of Hearing*. London: Academic Press.

PICKLES J. O. 1988. *An Introduction to the Physiology of Hearing*. London: Academic Press.

YOST W. A. and GOUREVITCH G. (Eds.). 1987. *Directional Hearing*. Berlin: Springer Verlag.

YOST W. A. and NIELSEN D. W. 1985. *Fundamentals of Hearing*. Fort Worth: Holt, Rinehart and Winston.



Capítulo 14

O Sistema Vestibular

Visão geral

O sistema vestibular possui importantes funções sensoriais que contribuem para a percepção dos próprios movimentos, da posição da cabeça e da orientação espacial em relação à gravidade. Esse sistema também cumpre importantes funções motoras, auxiliando na estabilização do olhar, na posição da cabeça e na postura. A porção periférica do sistema vestibular se insere em uma parte do ouvido interno que atua como um acelerômetro miniaturizado e um mecanismo de orientação inercial, que envia informações, de forma continuada, sobre os movimentos e o posicionamento da cabeça e do corpo aos centros integrativos localizados no tronco encefálico, no cerebelo e no córtex somatossensorial. A porção central do sistema inclui os núcleos vestibulares, os quais estabelecem extensas conexões com estruturas do tronco encefálico e com o cerebelo. Os núcleos vestibulares também inervam de modo direto os neurônios motores que controlam a musculatura extraocular, cervical e postural. Essa eferência motora é especialmente importante para a estabilização do olhar, a orientação da cabeça e a postura durante os movimentos. Embora estejamos quase sempre inconscientes do seu funcionamento, o sistema vestibular é um componente fundamental dos reflexos posturais e dos movimentos dos olhos. Se esse sistema for lesionado, o equilíbrio, a estabilização do olhar durante o movimento da cabeça e o sentido de orientação no espaço serão todos bem afetados. Essas manifestações de prejuízo no funcionamento do sistema vestibular são importantes, em especial, na avaliação de lesões no tronco encefálico. Como a circuitaria do sistema vestibular se estende por grande parte do tronco encefálico, testes clínicos simples da função vestibular podem ser realizados para determinar o comprometimento do tronco encefálico, mesmo em pacientes em coma.

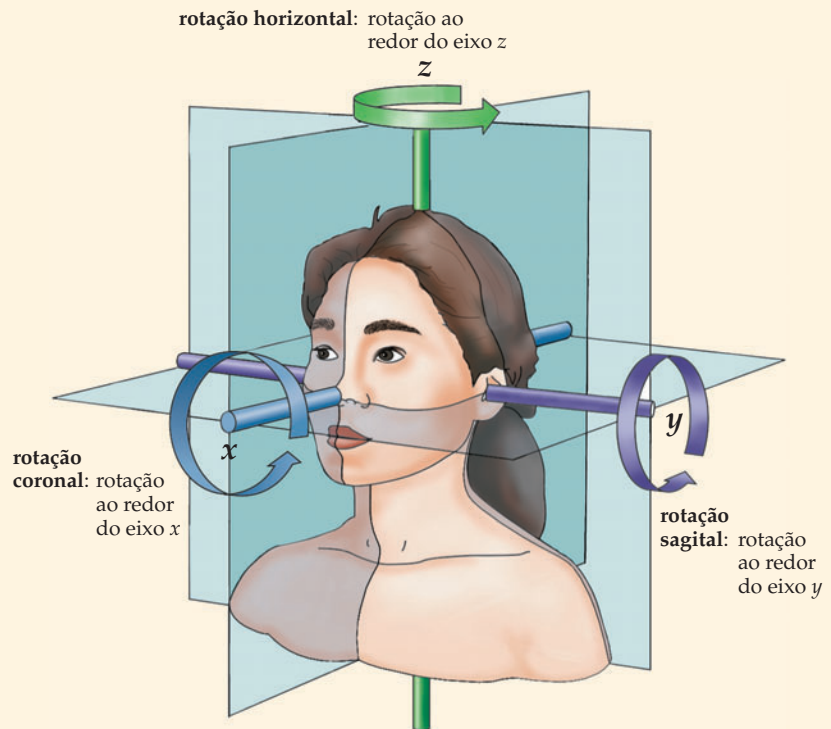
O labirinto vestibular

O principal componente periférico do sistema vestibular é um conjunto elaborado de câmaras interconectadas – o **labirinto** – que tem muito em comum com a cóclea, estando, de fato, ligado a ela (veja Capítulo 13). Assim como a cóclea, o sistema vestibular é derivado do placóide ótico do embrião e utiliza o mesmo conjunto especializado de células sensoriais – as células ciliadas – para transduzir o movimento físico em impulsos neurais. Na cóclea, o movimento é devido aos sons transportados pelo ar; no sistema vestibular, os movimentos transduzidos surgem de deslocamentos da cabeça, dos efeitos da inércia em função da gravidade e de vibrações oriundas do solo (Quadro 14A).

O labirinto está localizado profundamente no osso temporal e consiste em dois **órgãos otolíticos** (o **utrículo** e o **sáculo**) e de três **canais semicirculares** (Figura 14.1). A arquitetura elaborada e sinuosa desses componentes explica por que essa parte do sistema vestibular é chamada de labirinto. O utrículo e o sáculo são especializados basicamente em responder a *acelerações lineares* da cabeça e à *posição estática da cabeça em relação ao eixo gravitacional*, enquanto os canais semicirculares, como a sua forma sugere, são especializados em responder a *acelerações rotacionais* da cabeça.

QUADRO 14A Princípios de navegação do sistema vestibular

A função do sistema vestibular pode ser simplificada lembrando um pouco da terminologia básica de mecânica clássica. Todos os corpos em movimento em espaços tridimensionais têm seis graus de liberdade: três deles são translacionais e três são rotacionais. Os elementos translacionais referem-se a movimentos lineares da cabeça nos eixos x , y e z , os quais formam um sistema coordenado destro para a cabeça. Os órgãos otolíticos detectam acelerações ao longo desses eixos, bem como inclinações da cabeça com relação à gravidade, que induz acelerações equivalentes. A rotação da cabeça nesses eixos ativa os canais semicirculares, que são responsáveis principalmente pela sensação da aceleração rotacional ou angular da cabeça. Rotações nos eixos x , y e z são referidas como rotação *coronal* (*roll*), rotação *sagital* (*pitch*) e rotação *horizontal* (*yaw*). A direção positiva da rotação da cabeça segue a regra da mão direita – ou seja, se os dedos da mão direita se inclinarem na direção da seta, o dedo opositor (polegar) aponta na direção positiva do eixo.



A íntima relação entre a cóclea e o labirinto vai além de sua origem embrionária comum. De fato, o espaço coclear e o vestibular estão realmente unidos (Figura 14.1), e os ambientes iônicos especializados do lado do órgão vestibular são paralelos àqueles da cóclea. Os sacos membranosos dentro do osso estão preenchidos com fluido (endolinfa) e são chamados, em seu conjunto, de labirinto membranoso. A endolinfa (assim como a endolinfa da cóclea) é similar às soluções intracelulares, possuindo altas concentrações de K^+ e baixas de Na^+ . Entre as paredes

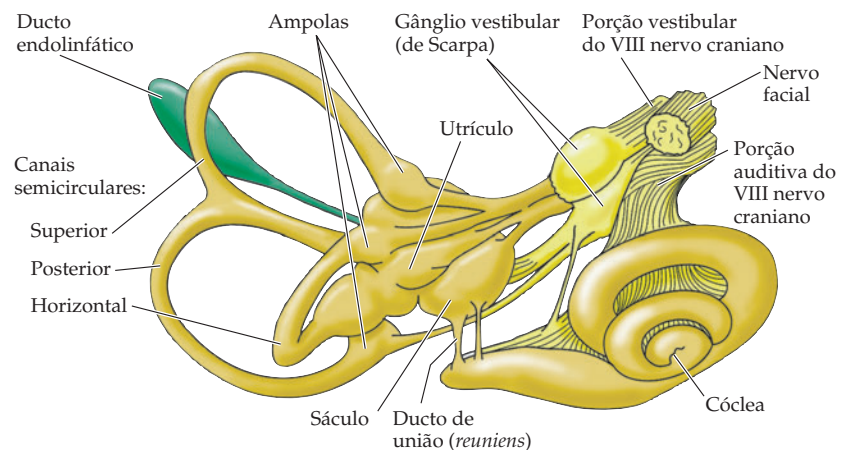


Figura 14.1 O labirinto e sua inervação. São mostradas as porções auditiva e vestibular do VIII nervo craniano; a pequena conexão do nervo vestibular à cóclea contém fibras eferentes auditivas. A orientação geral na cabeça é mostrada na Figura 13.3; veja também a Figura 14.8.

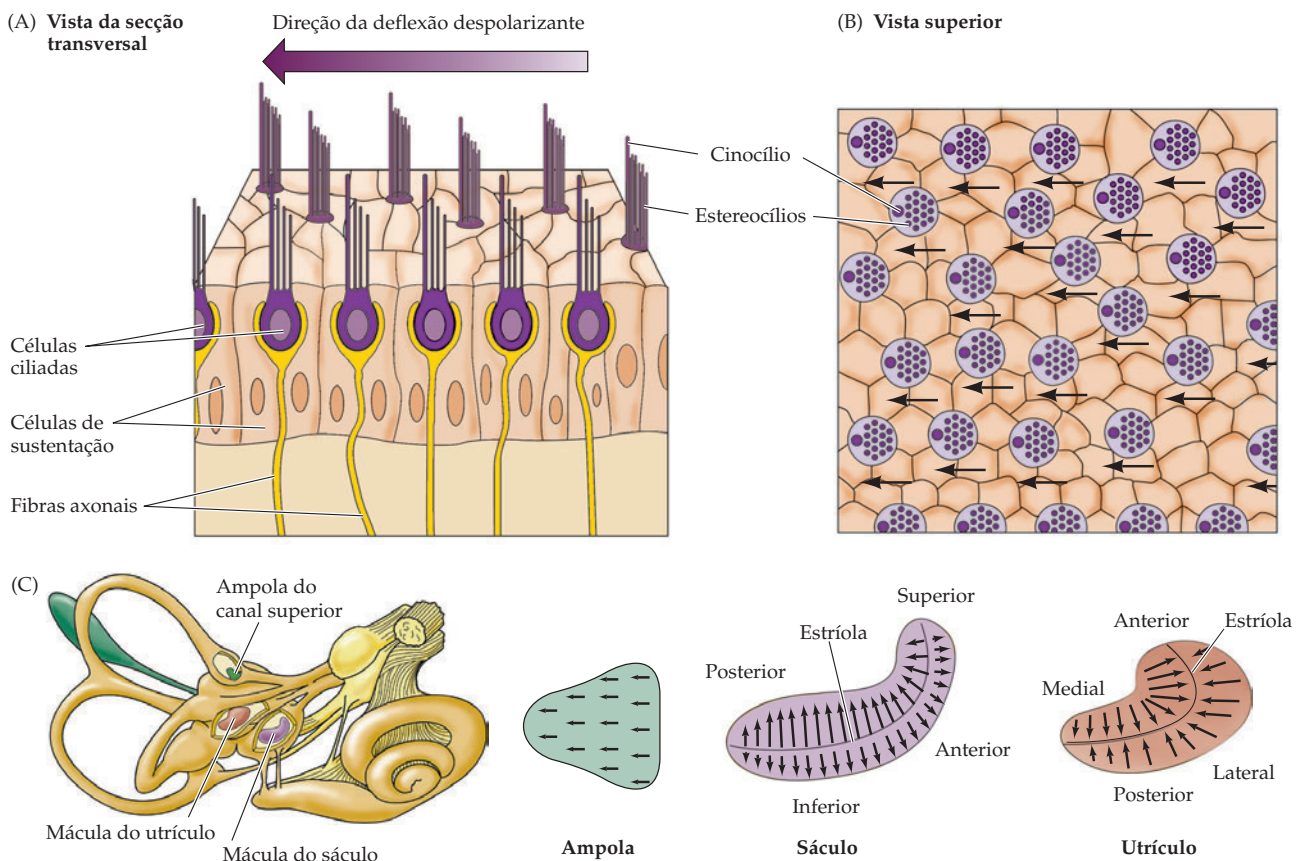
ósseas (labirinto ósseo) e o labirinto membranoso existe outro fluido, a perilinfa, que, quanto a sua composição, é similar ao fluido cefalorraquidiano (i. e., baixa concentração de K^+ e alta de Na^+ ; veja Capítulo 13).

As células ciliadas vestibulares estão localizadas no utrículo, no sáculo e nas três dilatações, denominadas de **ampolas**, localizadas na base dos canais semicirculares, junto ao utrículo. Dentro de cada uma dessas estruturas, as células ciliadas vestibulares estendem seus feixes de estereocílios na endolinfa do labirinto membranoso. Assim como na cóclea, junções oclusivas selam as superfícies apicais das células ciliadas vestibulares, assegurando que a endolinfa possa banhar, de forma seletiva, o feixe de estereocílios, permanecendo separada da perilinfa que circunda a porção basal da célula ciliada.

Células ciliadas vestibulares

As células ciliadas vestibulares, assim como as células ciliadas cocleares, transduzem diminutos deslocamentos em potenciais de receptor relevantes sob o aspecto comportamental, fornecendo a base para a função vestibular. As células ciliadas auditivas e vestibulares são muito similares; uma descrição detalhada da estrutura e da função dessas células já foi abordada no Capítulo 13. Assim como ocorre para as células ciliadas auditivas, o movimento dos estereocílios na direção do cinocílio nos órgãos vestibulares abre, de forma mecânica, canais de transdução localizados nas extremidades dos estereocílios, despolarizando a célula ciliada e ocasionando a liberação de neurotransmissor sobre as fibras do nervo vestibular, excitando-as (Figura 14.2). O movimento do estereocílio na direção oposta ao cinocílio fecha os canais, hiperpolarizando a célula ciliada e reduzindo, assim, a atividade do nervo vestibular. A natureza bifásica do potencial de receptor significa que alguns

Figura 14.2 A polarização morfológica das células ciliadas vestibulares e os mapas de polarização dos órgãos vestibulares. (A) Uma secção transversal das células ciliadas mostra que os cinocílios de um grupo dessas células estão localizados do mesmo lado na célula ciliada. A seta indica a direção da deflexão que despolariza a célula ciliada. (B) Vista superior dos feixes de estereocílios. (C) Na ampola localizada na base de cada canal semicircular, os feixes de estereocílios estão orientados na mesma direção. No sáculo e no utrículo, a estríola divide as células ciliadas em populações com polaridades opostas dos feixes de estereocílios.



QUADRO 14B Adaptação e sintonia das células ciliadas vestibulares

Adaptação da célula ciliada

O minúsculo movimento do feixe de estereocílios no limiar sensorial é comparável ao deslocamento do topo da Torre Eiffel em uma distância equivalente à largura de um polegar! Apesar de sua grande sensibilidade, a célula ciliada ainda pode adaptar-se de forma rápida e contínua a movimentos estáticos do feixe de estereocílios causados por movimentos maiores. Esses ajustes são úteis, em especial, nos órgãos otolíticos, cuja adaptação permite que as células ciliadas mantenham a sensibilidade a pequenas acelerações lineares e angulares da cabeça, apesar da estimulação constante pela força gravitacional que é um milhão de vezes maior.

Em outras células receptoras, como, por exemplo, em fotorreceptores, a adaptação é realizada pela regulação de uma cascata enzimática envolvendo segundo mensageiro, induzida pelos eventos iniciais de transdução. A célula ciliada, porém, tem de depender de uma estratégia diferente, já que não existe sistema de segundo mensageiro entre o evento inicial de transdução e o potencial de receptor subsequente (como seria de se esperar para receptores que respondem de forma tão rápida).

A adaptação ocorre em ambas as direções, nas quais o deslocamento

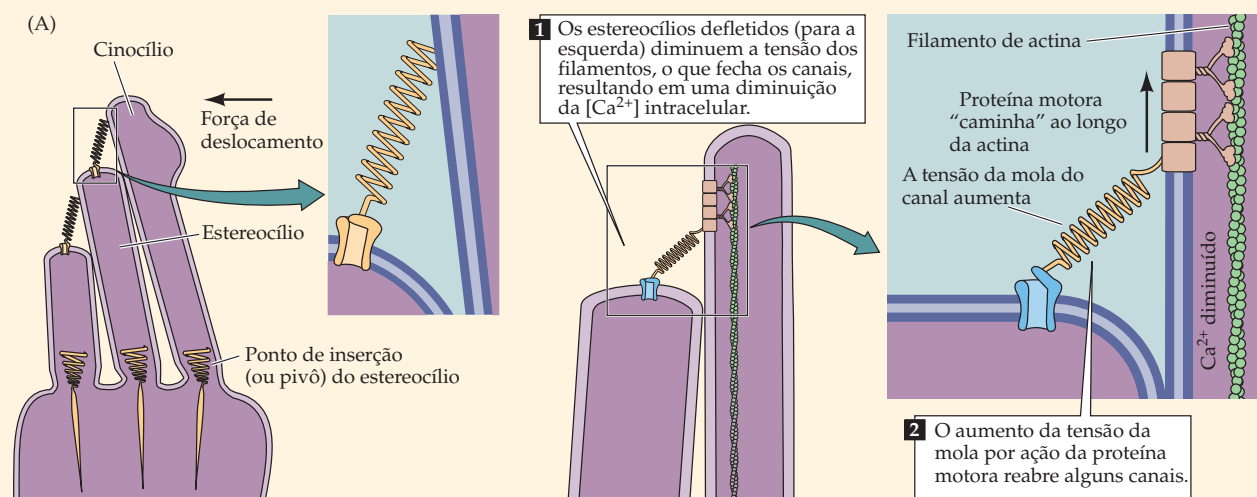
do feixe de estereocílios gera um potencial de receptor, embora com taxas diferentes para cada direção. Quando o feixe de estereocílios é empurrado na direção do cinocílio, a tensão está inicialmente aumentada nos ligamentos das extremidades. Durante a adaptação, a tensão diminui retornando ao nível de repouso, talvez porque uma das extremidades dessa “mola” reposiciona-se ao longo do comprimento do estereocílio. Quando o feixe de estereocílios desloca-se na direção oposta, afastando-se do cinocílio, no início, a tensão do filamento diminui. Depois, a adaptação provoca um aumento na tensão do ligamento. Uma teoria é a de que uma proteína motora regulada por cálcio, como uma ATPase da miosina, desliza em direção apical ao longo dos filamentos de actina do estereocílio e recompõe, de forma tiva, a tensão nos ligamentos das extremidades que fazem a transdução (Figura A). Durante a despolarização continuada, um pouco de Ca^{+2} entra através do canal de transdução, junto ao K^{+} . O Ca^{+2} então faz com que o motor passe uma fração maior do seu tempo desligado da actina, o que cau-

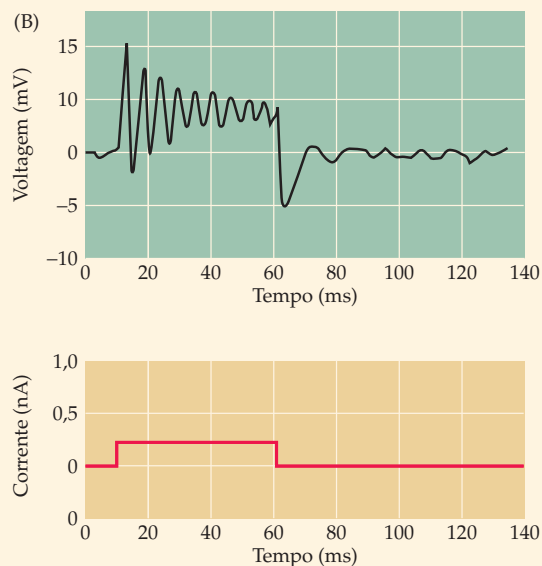
sa o deslize do ligamento para baixo, pela lateral do estereocílio. Durante a hiperpolarização continuada, o nível de Ca^{+2} cai abaixo dos níveis normais de repouso, e o motor passa mais tempo ligado à actina, escalando, assim, os filamentos de actina e aumentando a tensão do filamento. À medida que a tensão aumenta, alguns dos canais de transdução antes fechados abrem, admitindo Ca^{+2} e tornando, assim, mais lento o avanço do motor, até que se estabeleça um equilíbrio entre a escalada e o deslizamento do motor. Em apoio a esse modelo, quando o Ca^{+2} interno é reduzido, de modo artificial, a tensão aumenta no ligamento. Esse modelo de adaptação da célula ciliada representa uma solução molecular simples e eficiente para a regulação de um processo mecânico.

Sintonia elétrica

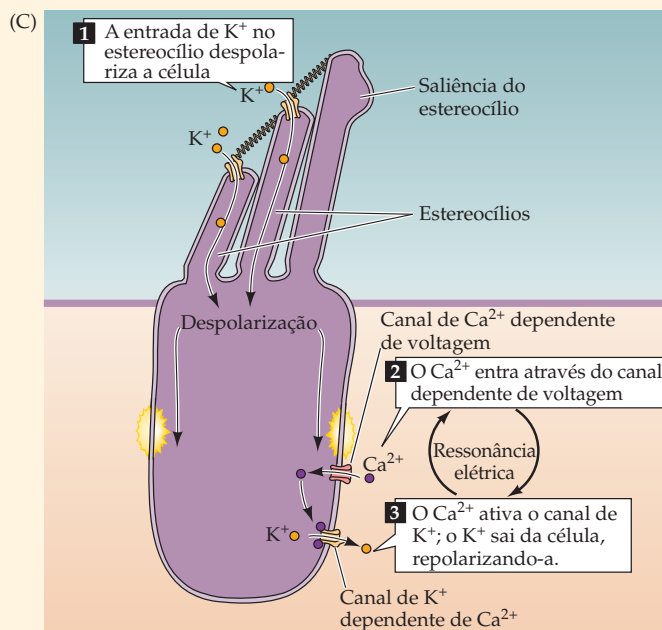
Embora a sintonização mecânica tenha um papel importante na geração da seletividade da cóclea à frequência, existem outros mecanismos que contribuem para esse processo nas células nervosas vestibulares e auditivas. Esses outros mecanismos de sintoni-

A adaptação está explicada pelo modelo dos ligamentos das extremidades (ou da mola ligada ao canal) ajustado pelo ponto de inserção dos ligamentos conectados aos estereocílios. O movimento do ponto de inserção para cima ou para baixo pela parede do estereocílio, talvez dirigido por uma proteína motora dependente de Ca^{+2} , pode ajustar, de forma contínua, a tensão de repouso dos ligamentos da extremidade. (Segundo Hudspeth e Gillespie, 1994.)





Oscilações de voltagem (traçado superior) em uma célula ciliada isolada em resposta a uma injeção de corrente despolarizante (traçado inferior). (Segundo Lewis e Hudspeth, 1983.)



Base iônica proposta para a ressonância elétrica nas células ciliadas. (Segundo Hudspeth, 1985.)

zação são especialmente importantes nos órgãos otolíticos, onde, de maneira diferente da cóclea, não existem ressonâncias macromecânicas óbvias para filtrar e/ou aumentar, de forma seletiva, movimentos biologicamente importantes. Um desses mecanismos de sintonização é uma ressonância elétrica das células ciliadas em resposta à despolarização: o potencial de membrana de uma célula ciliada sofre oscilações senoidais mais lentas em uma frequência específica em resposta à injeção de pulsos de corrente despolarizantes (Figura B).

O mecanismo iônico desse processo envolve dois tipos principais de canais iônicos localizados na membrana do soma da célula ciliada. O primeiro deles é uma condutância de Ca^{+2} dependente de voltagem, que permite a entrada de Ca^{+2} no soma da célula em resposta à despolarização, como aquela gerada pela corrente de transdução. O segundo é uma condutância de K^{+} dependente de Ca^{+2} , que é acionada pelo aumento da concentração interna de Ca^{+2} . Essas duas correntes produzem uma influência recíproca de despolarização e repolarização, o

que resulta em ressonância elétrica (Figura C). A ativação da condutância de K^{+} dependente de Ca^{+2} das células ciliadas é de 10 a 100 vezes mais rápida do que as correntes similares em outras células. Essa cinética rápida permite que a condutância gere uma resposta elétrica que normalmente necessita das propriedades de rapidez de um canal dependente de voltagem.

Embora uma célula ciliada responda ao movimento do feixe de estereocílios em uma ampla faixa de frequências, o potencial de receptor resultante é maior na frequência da ressonância elétrica. A frequência de ressonância representa a frequência característica da célula ciliada, na qual a transdução é mais eficiente. Essa ressonância elétrica tem implicações importantes para estruturas como o utrículo e o sáculo, os quais podem codificar um espectro de frequências características com base nas diferentes frequências de ressonância de suas células ciliadas constituintes. Assim, a sintonização elétrica nos órgãos otolíticos pode gerar uma sintonia aumentada para frequências de estimulação biologicamente relevantes, mesmo na ausência

de ressonâncias macromecânicas dentro dessas estruturas.

Referências

- ASSAD J. A. and D. P. COREY (1992) An active motor model for adaptation by vertebrate hair cells. *J. Neurosci.* 12: 3291–3309.
- CRAWFORD A. C. and R. FETTIPLACE (1981) An electrical tuning mechanism in turtle cochlear hair cells. *J. Physiol.* 312: 377–412.
- HUDSPETH A. J. (1985) The cellular basis of hearing: The biophysics of hair cells. *Science* 230: 745–752.
- HUDSPETH A. J. and P. G. GILLESPIE (1994) Pulling strings to tune transduction: Adaptation by hair cells. *Neuron* 12: 1–9.
- LEWIS R. S. and A. J. HUDSPETH (1988) A model for electrical resonance and frequency tuning in saccular hair cells of the bull-frog, *Rana catesbeiana*. *J. Physiol.* 400: 275–297.
- LEWIS R. S. and A. J. HUDSPETH (1983) Voltage and ion-dependent conductances in solitary vertebrate hair cells. *Nature* 304: 538–541.
- SHEPHERD G. M. G. and D. P. COREY (1994) The extent of adaptation in bull-frog saccular hair cells. *J. Neurosci.* 14: 6217–6229.

canais de transdução estão abertos na ausência de estimulação, de maneira que as células ciliadas liberam neurotransmissor de forma tônica, gerando, assim, considerável atividade espontânea nas fibras do nervo vestibular (veja Figura 14.6). Uma consequência desses potenciais de ação espontâneos é que as frequências de disparos das fibras axonais vestibulares podem aumentar ou diminuir de maneira que reproduzam, de modo fiel, os potenciais de receptor produzidos pelas células ciliadas (Quadro 14B).

Um aspecto importante é que os feixes das células ciliadas em cada órgão vestibular possuem orientações específicas (Figura 14.2). Por consequência, o órgão como um todo responde a deslocamentos em todas as direções. Em cada canal semicircular, as células ciliadas da ampola estão polarizadas na mesma direção. No utrículo e no sáculo, uma área especializada denominada **estriola** divide as células ciliadas em duas populações com polaridades opostas (Figura 14.2C; veja também Figura 14.4C). A polarização direcional da superfície receptora é um princípio básico de organização no sistema vestibular, como se tornará evidente nas descrições que seguem de cada um dos órgãos vestibulares.

Os órgãos otolíticos: o utrículo e o sáculo

Deslocamentos e acelerações lineares da cabeça, como aquelas induzidas pela inclinação ou por movimentos translacionais (veja Quadro 14A), são detectados pelos dois órgãos otolíticos, o sáculo e o utrículo. Ambos contêm um epitélio sensorial, a **mácula**, a qual consiste em células ciliadas e células de sustentação associadas. Cobrindo as células ciliadas e seus feixes de estereocílios, existe uma camada gelatinosa, e acima desta encontra-se uma estrutura fibrosa, a **membrana otolítica**, na qual estão embebidos cristais de carbonato de cálcio denominados **otocônias** (Figuras 14.3 e 14.4A). Os órgãos otolíticos devem sua denominação a esses cristais (*otólito* em grego significa “pedras do ouvido”). As otocônias tornam a membrana otolítica bem mais pesada do que as estruturas e os fluidos circundantes, de maneira que, quando a cabeça se inclina, a gravidade ocasiona um deslocamento da membrana em relação ao epitélio sensorial (Figura 14.4B). O decorrente movimento de deslocamento lateral entre a membrana otolítica e a mácula desloca os feixes de estereocílios, os quais estão embebidos na superfície gelatinosa, inferior, da membrana. Esse deslocamento dos feixes de estereocílios gera um potencial de receptor nas células ciliadas. Um movimento de deslocamento lateral entre a mácula e a membrana otolítica também ocorre quando a cabeça sofre acelerações lineares (veja Figura 14.5); a massa relativamente maior da membrana otolítica faz com que ela se atrase, de modo temporário, em relação à mácula, levando ao deslocamento transitório do feixe de estereocílios.

Os efeitos similares exercidos sobre as células ciliadas otolíticas por determinados deslocamentos e acelerações lineares da cabeça sugerem uma constância perceptiva para esses diferentes estímulos na ausência de retroação visual, como ocorre no escuro ou com os olhos fechados. Entretanto, algumas evidências indicam que os indivíduos podem discriminar entre essas duas categorias de estímulos, aparentemente por meio da atividade combinada dos órgãos otolíticos e dos canais semicirculares.

Como já foi mencionado, a orientação dos feixes das células ciliadas está organizada em relação à estriola, que demarca a camada de otocônias sobrejacentes (veja Figura 14.4A). A estriola forma um eixo de simetria especular de modo que as células ciliadas dos lados opostos dela possuem polarizações morfológicas opostas. Assim, uma inclinação ao longo do eixo da estriola excitará as células ciliadas de um lado, enquanto inibirá as células ciliadas do outro. A mácula do sáculo está orientada na vertical, e a do utrículo, na horizontal, com uma variação contínua na polarização morfológica das células ciliadas localizadas em cada mácula (como mostrado na Figura 14.4C, na qual as setas indicam a direção do movimento que produz excitação). A inspeção das orientações excitatórias na mácula indica que o utrículo responde aos movimentos da cabeça no plano horizontal, como inclinações da cabeça para os lados e deslocamentos laterais rápidos, enquanto o sáculo

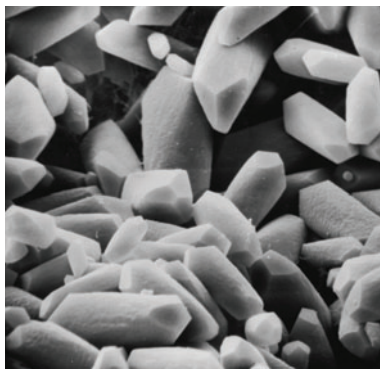


Figura 14.3 Microscopia eletrônica de varredura dos cristais de carbonato de cálcio (otocônias) na mácula do utrículo de um gato. Cada cristal tem aproximadamente 50 μm de comprimento. (Obtido de Lindeman, 1973.)

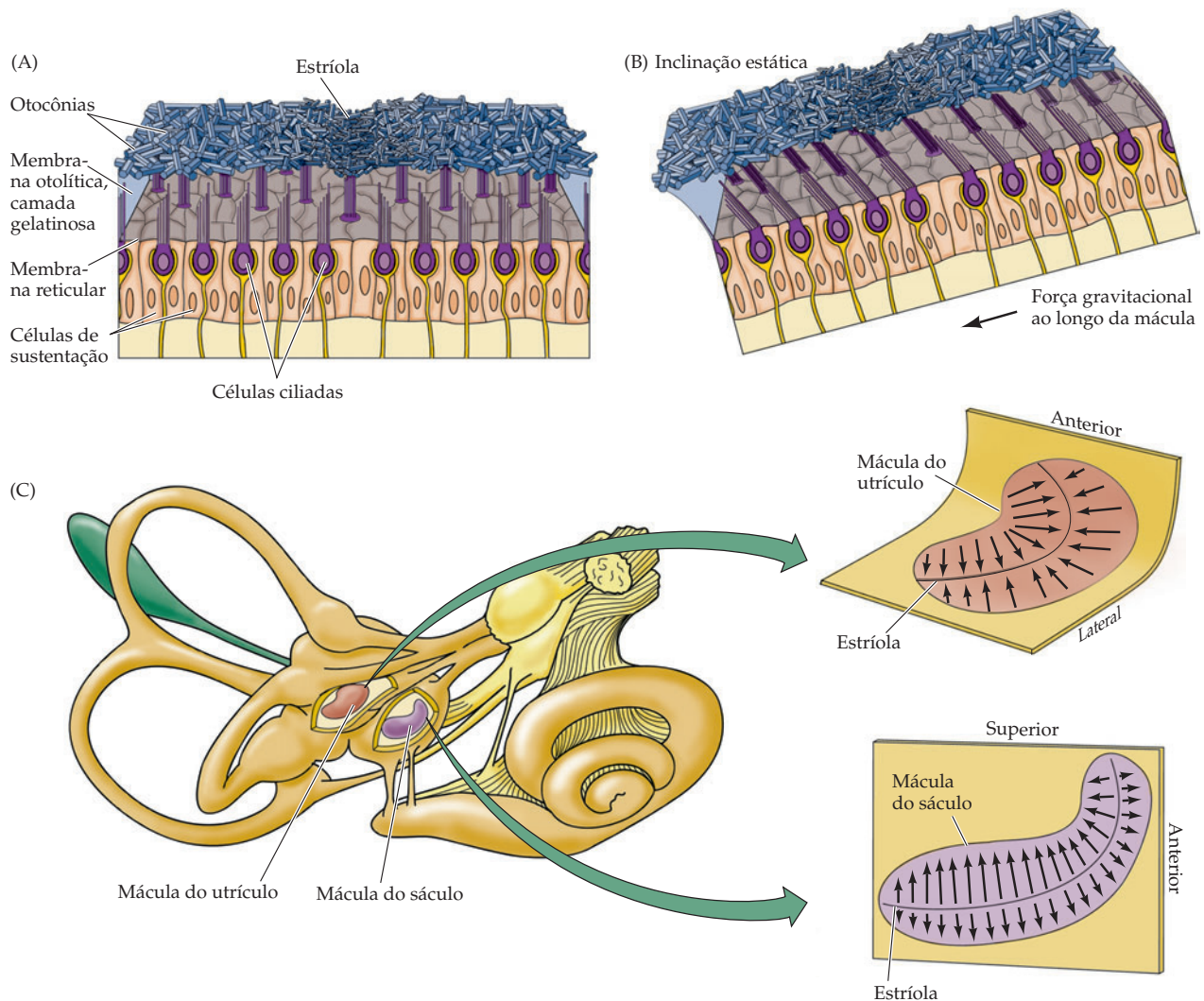


Figura 14.4 Polarização morfológica das células ciliadas da mácula do utrículo e do sáculo. (A) Seção transversal das máculas do utrículo mostrando os feixes de estereocílios projetando-se para a camada gelatinosa quando a cabeça está aprumada. (B) Seção transversal da mácula do utrículo quando a cabeça está inclinada. As células ciliadas ficam inclinadas pelas otocônias na direção da força gravitacional ao longo do plano de orientação da mácula. Uma aceleração linear equivalente que se opõe a essa força poderia induzir idêntica inclinação da otocônia e é chamada *aceleração equivalente*. (C) Orientação das máculas do utrículo e do sáculo na cabeça; as setas mostram a orientação dos cinocílios, como na Figura 14.2. Os sáculos de cada lado estão orientados de modo mais ou menos vertical, e os utrículos, de forma mais ou menos horizontal. A estríola é um limite estrutural que consiste em pequenas otocônias arranjadas em uma trincheira estreita que divide cada órgão otolítico. Na mácula utricular, os cinocílios estão orientados em direção à estríola. Na mácula sacular, os cinocílios estão orientados em direção contrária à estríola. Observe que, com o posicionamento do utrículo e do sáculo de ambos os lados do corpo, existe uma representação completa de todas as direções de movimento do corpo.

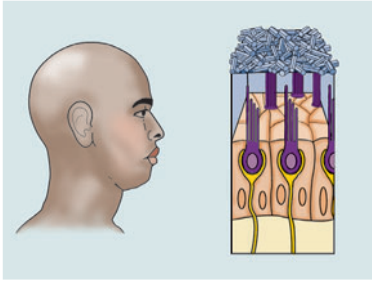
responde a movimentos no plano vertical (movimentos para cima e para baixo e para frente e para trás no plano sagital).

Observe que as máculas do sáculo e do utrículo de um lado da cabeça são imagens espaciais daquelas do lado oposto. Assim, a inclinação da cabeça para um lado tem efeitos opostos sobre as células ciliadas correspondentes das duas máculas utriculares. Esse conceito é importante para compreender como as conexões centrais oriundas da periferia vestibular intervêm na interação das aferências dos dois lados da cabeça.

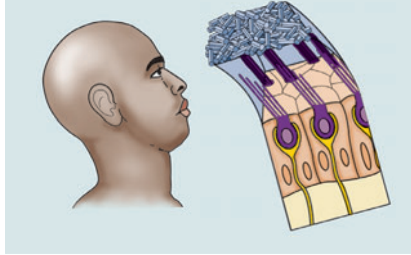
Como os neurônios otolíticos percebem as acelerações lineares da cabeça

A estrutura dos órgãos otolíticos lhes permite perceber tanto deslocamentos estáticos, como os causados pela inclinação da cabeça em relação ao eixo gravitacional, como os deslocamentos transitórios, provocados pelos movimentos translacionais da cabeça. A Figura 14.5 ilustra algumas das forças produzidas pela inclinação da cabeça e acelerações lineares ao longo da mácula utricular.

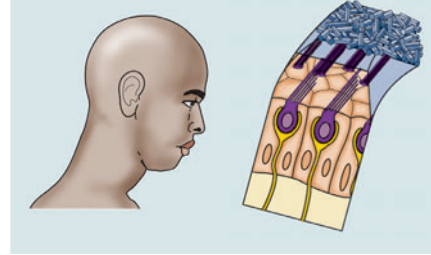
A massa da membrana otolítica em relação à endolinfa circundante, bem como o desacoplamento físico da membrana otolítica da mácula subjacente, significa que o deslocamento do feixe de estereocílios será transitório em resposta às acelerações lineares e

Aprumada**Inclinação da cabeça; deslocamentos constantes**

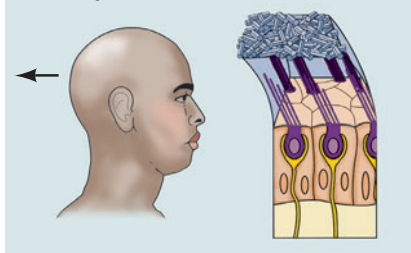
Para trás



Para frente

**Sem inclinação da cabeça; deslocamentos transitórios**

Aceleração



Desaceleração

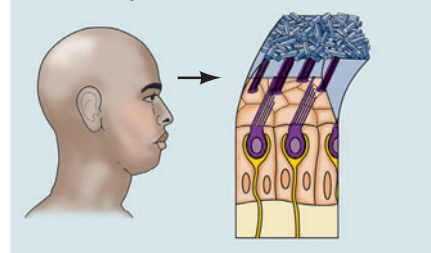


Figura 14.5 Forças que atuam sobre a cabeça provocam o deslocamento da membrana otolítica da mácula do utrículo. Para cada uma das posições e acelerações por força dos movimentos translacionais, alguns grupos de células ciliadas estarão excitados de forma máxima, enquanto outros, inibidos ao máximo. Observe que a inclinação da cabeça produz deslocamentos similares aos de determinadas acelerações.

tônico em resposta à inclinação da cabeça. Esse deslocamento transitório é o resultado de componentes da força gravitacional atuando ao longo do plano da mácula (Figura 14.4B).

Essas propriedades das células ciliadas refletem-se nas respostas das fibras do nervo vestibular que inervam os órgãos otolíticos. Essas fibras nervosas possuem uma frequência de disparo estável e relativamente alta quando a cabeça está aprumada. A mudança na frequência de disparo em resposta a um dado movimento pode ser tanto duradoura quanto transitória, sinalizando assim tanto a posição absoluta da cabeça quanto a aceleração linear. Um exemplo da resposta sustentada de uma fibra do nervo vestibular que inerva o utrículo está mostrado na Figura 14.6. Essas respostas foram registradas em axônios de um macaco sentado em uma cadeira que podia ser inclinada por vários segundos produzindo uma força estacionária. Antes da inclinação, o axônio mostra uma alta taxa de disparo, a qual aumenta ou diminui dependendo da direção da inclinação. Observe também que a resposta permanece em um nível elevado enquanto a força de inclinação permanecer constante; assim, esses neurônios codificam de maneira fiel a força estática que está sendo aplicada à cabeça (Figura 14.6A). Quando a cabeça retorna à posição original, o nível de disparo dos neurônios retorna ao valor basal. De maneira inversa, quando a inclinação é na direção oposta, os neurônios respondem diminuindo sua taxa de disparo a um valor abaixo da situação de repouso (Figura 14.6B) e permanecem inibidos enquanto persistir a força estática. De forma similar, aumentos ou diminuições transitórias na frequência de disparo dos níveis espontâneos sinalizam a direção das acelerações lineares da cabeça.

A gama de diferentes orientações dos feixes de estereocílios dentro dos órgãos otolíticos os torna capazes de transmitir informação sobre as forças lineares em cada uma das direções em que o corpo se mover (veja Figura 14.4C). O utrículo, relacionado principalmente com o movimento no plano horizontal, e o sáculo, relacionado com o movimento vertical, combinam-se para aferir de maneira efetiva, nas três dimensões, as forças lineares que atuam sobre a cabeça em cada instante. Inclinações da cabeça para fora do plano horizontal e movimentos translacionais da cabeça em qualquer direção estimulam um subconjunto distinto de células ci-

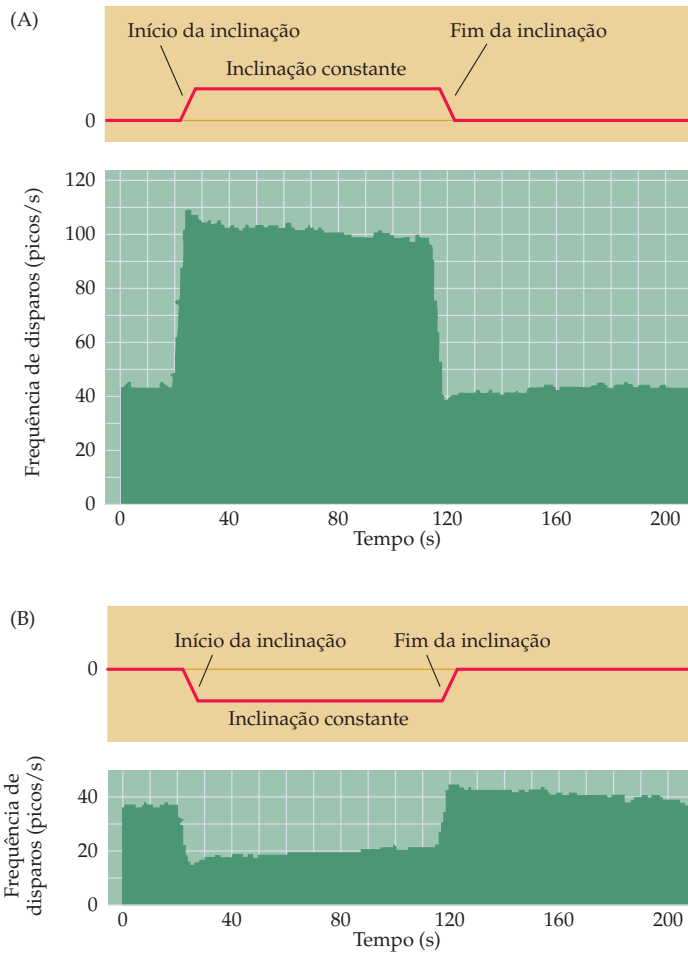


Figura 14.6 Resposta de um axônio do nervo vestibular de um órgão otolítico (neste exemplo, o utrículo). (A) O estímulo (parte superior) é uma mudança na inclinação da cabeça. O histograma da frequência de picos mostra a resposta do neurônio à inclinação em uma direção específica. (B) A resposta da mesma fibra à inclinação na direção oposta. (Segundo Goldberg e Fernandez, 1976.)

liadas nas máculas do sáculo e do utrículo, enquanto suprimem, de forma simultânea, as respostas das outras células ciliadas nesses órgãos. Por fim, variações na polaridade das células ciliadas nos órgãos otolíticos produzem padrões de atividade das fibras do nervo vestibular que, em conjunto, podem codificar de forma inequívoca a posição da cabeça e as forças que atuam sobre ela.

Os canais semicirculares

Enquanto os órgãos otolíticos estão basicamente relacionados com movimentos translacionais e orientações relacionadas à gravidade, os canais semicirculares sentem as *rotações* da cabeça, originadas tanto de movimentos autoinduzidos como de aceleração angular provocada por forças externas. Cada um dos três canais semicirculares possui em sua base uma dilatação em forma de bulbo chamada de **ampola** (Figura 14.7), a qual aloja o epitélio sensorial, ou **crista**, que contém as células ciliadas. A estrutura dos canais sugere como eles detectam as acelerações angulares que surgem por meio da rotação da cabeça. Os feixes de estereocílios estendem-se da crista para dentro de uma massa gelatinosa, a **cúpula**, que atravessa toda a extensão da ampola, formando uma barreira viscosa através da qual a endolinfa não pode passar. Por consequência, a cúpula complacente fica distorcida pelos movimentos do fluido endolinfático. Quando a cabeça gira no plano de um dos canais semicirculares, a inércia da endolinfa produz uma força através da cúpula, distendendo-a na direção oposta ao movimento da cabeça e causando deslocamento dos feixes de estereocílios dentro da crista (Figura 14.8A,B). Por outro

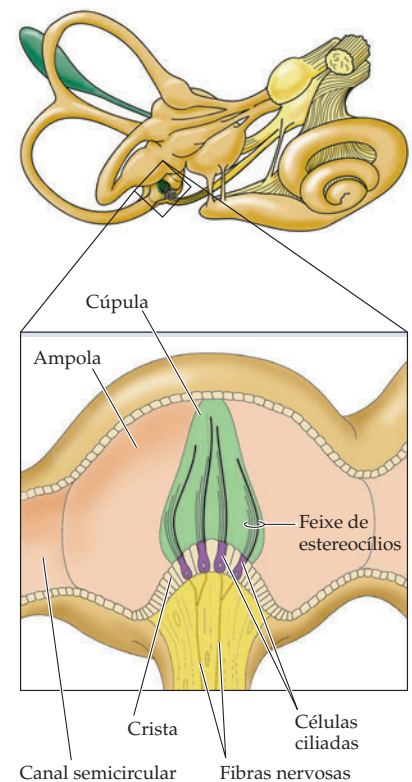
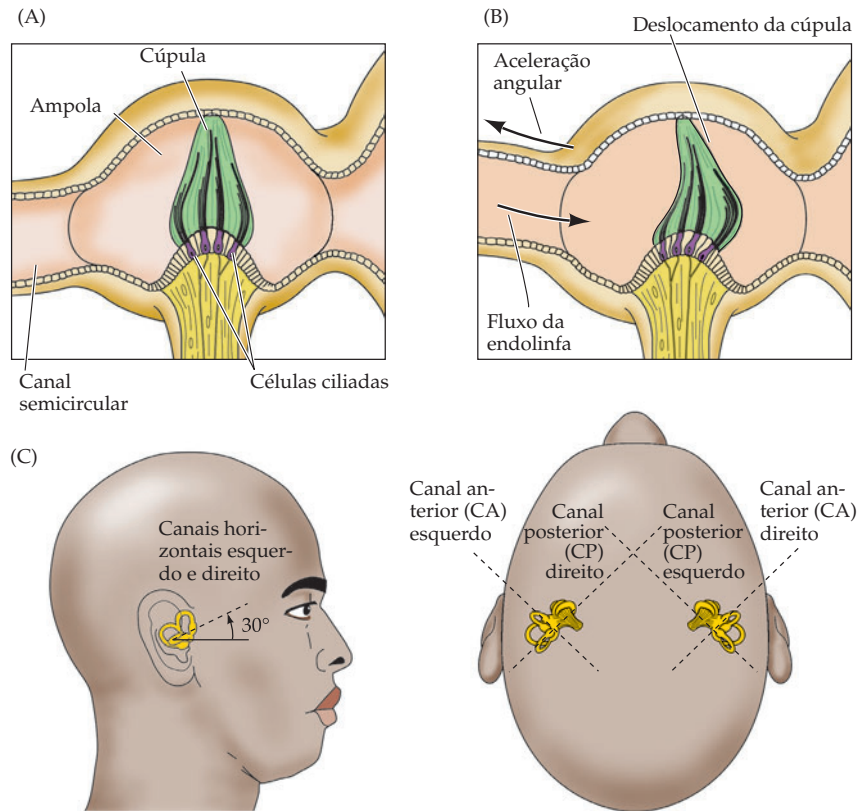


Figura 14.7 A ampola do canal semicircular posterior mostrando a crista, o feixe de estereocílios e a cúpula. A cúpula é encurvada pelo fluido no canal semicircular quando a cabeça gira.

Figura 14.8 Organização funcional dos canais semicirculares. (A) A posição da cúpula sem aceleração angular. (B) Encurvamento da cúpula durante a aceleração angular. Quando a cabeça gira no plano do canal (seta externa ao canal), a inércia da endolinfa cria uma força (seta dentro do canal) que desloca a cúpula. (C) Arranjo dos canais em pares. Os dois canais horizontais formam um par; o canal anterior (CA) direito e o canal posterior (CP) esquerdo formam um par; o CA esquerdo e o CP direito formam um par.



lado, acelerações lineares da cabeça produzem forças iguais sobre os dois lados da cúpula, de forma que os feixes de estereocílios não se deslocam.

De maneira diferente das máculas do sáculo e do utrículo, todas as células ciliadas da crista de cada canal semicircular estão organizadas com seus cinocílios apontando na mesma direção (veja Figura 14.2C). Assim, quando a cúpula se move, na direção apropriada, a população inteira de células ciliadas fica despolarizada e aumenta a atividade em todos os axônios que estão inervando essas células. Quando a cúpula se move na direção oposta, a população fica hiperpolarizada, e a atividade neural diminui. Deflexões ortogonais à direção em que ocorre essa excitação e inibição produzem pouca ou nenhuma resposta.

Cada canal semicircular atua de forma conjunta com o seu “par”, localizado no outro lado da cabeça, o qual possui suas células ciliadas alinhadas de maneira oposta. Existem três pares de canais semicirculares: dois deles horizontais (ou laterais) e o canal anterior de cada lado, trabalhando com o canal posterior do lado oposto (Figura 14.8C). A rotação da cabeça deforma a cúpula na direção oposta para cada um dos membros do par, resultando em mudanças opostas na frequência de disparos. Assim, a orientação dos canais horizontais torna-os, de forma seletiva, sensíveis à rotação no plano horizontal. De forma mais específica, as células ciliadas do canal do lado para o qual a cabeça está girando estão despolarizadas, enquanto aquelas do outro lado estão hiperpolarizadas. Por exemplo, quando a cabeça gira para a esquerda, a cúpula é empurrada na direção do cinocílio no canal horizontal esquerdo, e a frequência de disparo dos axônios correspondentes no nervo vestibular esquerdo aumenta. De maneira inversa, a cúpula no canal horizontal direito é empurrada para longe do cinocílio, com uma concomitante diminuição na frequência de disparos dos neurônios relacionados. Se o movimento da cabeça for para a direita, o resultado será exatamente o oposto. O mesmo arranjo funciona para os três pares de canais; o par cuja atividade é modulada

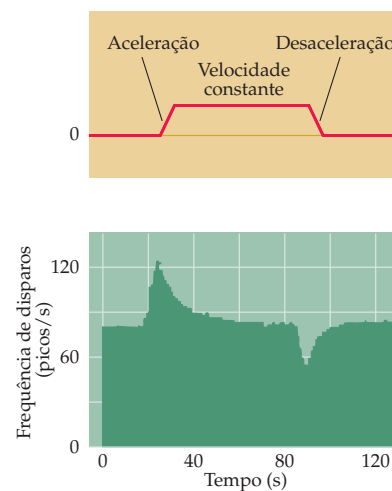
está no plano da rotação, e o membro do par cuja atividade é aumentada está na direção para a qual a cabeça está girando. O resultado final é um sistema capaz de fornecer informação sobre a rotação da cabeça em qualquer direção.

Como os neurônios dos canais semicirculares detectam a aceleração angular

Assim como os axônios que inervam os órgãos otolíticos, os axônios vestibulares que inervam os canais semicirculares apresentam alto nível de atividade espontânea. Em decorrência disso, as fibras que inervam os canais podem transmitir informação ou pelo aumento ou pela diminuição da frequência de disparos, codificando, assim, os movimentos da cabeça de forma mais eficiente (veja acima). As respostas bidirecionais das fibras que inervam as células ciliadas do canal semicircular têm sido estudadas por meio do registro das frequências de disparo axonal em um nervo vestibular de macaco. Sentado em uma cadeira giratória, o macaco era girado de forma contínua na mesma direção durante três fases: primeiro, um período inicial de aceleração, depois a uma velocidade constante por um período de vários segundos e, por fim, a fase de desaceleração brusca da cadeira até parar (Figura 14.9). A taxa de disparo máxima observada corresponde ao período de aceleração, quando a cúpula é defletida; a inibição máxima corresponde ao período de desaceleração, quando a cúpula é defletida na direção oposta. Durante a fase de velocidade constante, a frequência de disparo diminui até o nível basal de atividade, à medida que a cúpula retorna ao seu estado não defletido durante um período de tempo que está relacionado à elasticidade da cúpula e à viscosidade da endolinfa. Observe que a cúpula pode retornar ao estado não distorcido (e os feixes de estereocílios, à sua posição não defletida) enquanto a cabeça ainda estiver rodando, desde que a velocidade angular permaneça constante. Essas forças constantes são raras na natureza, embora elas sejam encontradas quando a bordo de navios, aviões e espaçonaves, para os quais são descritos, algumas vezes, arcos de aceleração prolongada.

Um aspecto interessante da dinâmica do sistema cúpula-endolinfa é que ele “suaviza” a transdução das acelerações da cabeça em sinais neurais. Por exemplo, quando a cabeça estiver sendo acelerada até atingir velocidade constante bem rápida (correspondendo aos movimentos rotacionais de alta frequência da cabeça), as unidades vestibulares associadas ao canal afetado geram um sinal de velocidade; observe que a taxa de disparos na unidade mostrada na Figura 14.9 aumenta de modo linear durante a fase de aceleração. Contudo, quando a cabeça está se movendo a uma velocidade angular constante (ou seja, movimentos rotacionais de baixa frequência), a atividade da unidade decai a um nível espontâneo (que corresponde à aceleração zero). Esse processo de transdução resulta em um sinal de velocidade, quando sob frequências altas, e em um sinal de aceleração (zero), quando em frequências baixas; esse comportamento pode ser visto com clareza quando estímulos senoidais são aplicados em uma ampla gama de frequências.

Figura 14.9 Resposta de um axônio do nervo vestibular do canal semicircular sob aceleração angular. O estímulo (parte superior) é uma rotação que no seu início acelera, depois mantém velocidade constante e, então, desacelera a cabeça. A mudança causada pelo estímulo na frequência de disparo dessa unidade vestibular (parte inferior) reflete o fato de que a endolinfa tem viscosidade e inércia e que a cúpula tem elasticidade. Assim, durante a aceleração inicial, a deflexão da cúpula faz com que a atividade da unidade aumente de forma rápida. Durante a velocidade angular constante, a cúpula retorna ao seu estado não defletido em um período de tempo relacionado com sua elasticidade e com a viscosidade do fluido, e a atividade da unidade retorna à frequência basal. Durante a desaceleração, a cúpula é defletida na direção oposta, causando uma diminuição transitória na frequência de disparo da unidade. Esse comportamento pode ser considerado como o sistema dinâmico cúpula-endolinfa; a inércia do fluido assume um papel menor nesse sistema dinâmico, sendo determinante apenas nas frequências muito altas de movimento da cabeça (Segundo Goldberg e Fernandez, 1971.)



QUADRO 14C Jogando água fria no sistema vestibular

O teste da integridade do sistema vestibular pode revelar muito acerca da condição do tronco encefálico, especialmente em pacientes comatosos.

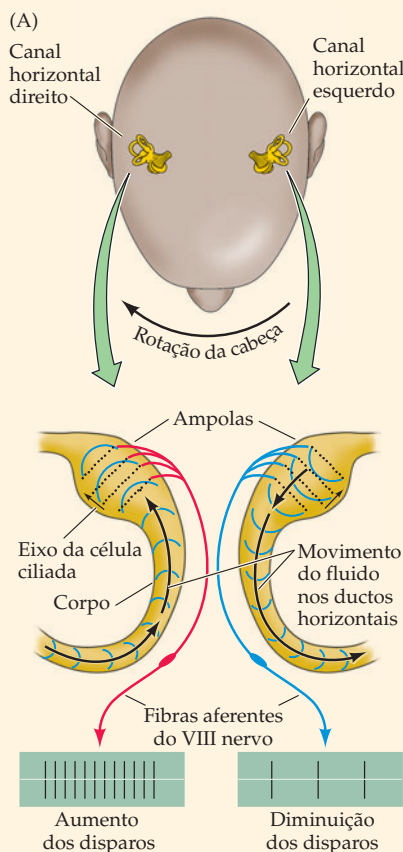
Em geral, quando a cabeça não está em rotação, os impulsos nos nervos dos lados direito e esquerdo são iguais; não ocorre, assim, nenhum movimento dos olhos. Quando a cabeça está girando no plano horizontal, as fibras aferentes vestibulares do lado para o qual se direciona o movimento de rotação aumentam sua frequência de disparos, enquanto as fibras aferentes do lado oposto diminuem sua frequência de disparos (Figuras A e B). A diferença resultante nas frequências de disparos ocasiona,

então, movimentos lentos dos olhos no sentido contrário ao do movimento de rotação. Essa resposta reflexa gera o componente lento do padrão de movimento de um olho normal, denominado nistagmo fisiológico (nistagmo seria como a primeira fase, a lenta, do movimento que se faz ao assentirmos com a cabeça. Esse movimento se completa com a fase, rápida, de reposicionamento da cabeça) (Figura B1). (O componente rápido da resposta reflexa é um movimento sacádico que recompõe a posição do olho; veja Capítulo 20.)

O nistagmo patológico pode ocorrer se houver lesão unilateral ao sistema vestibular. Nesse caso, o silenciamento dos impulsos espontâneos do lado lesado resulta em uma diferença não fisiológica da frequência de disparos, porque a descarga espontânea do lado intacto segue ocorrendo de

modo normal (Figura B2). A diferença na frequência de disparos causará nistagmo, mesmo que não haja qualquer movimento da cabeça.

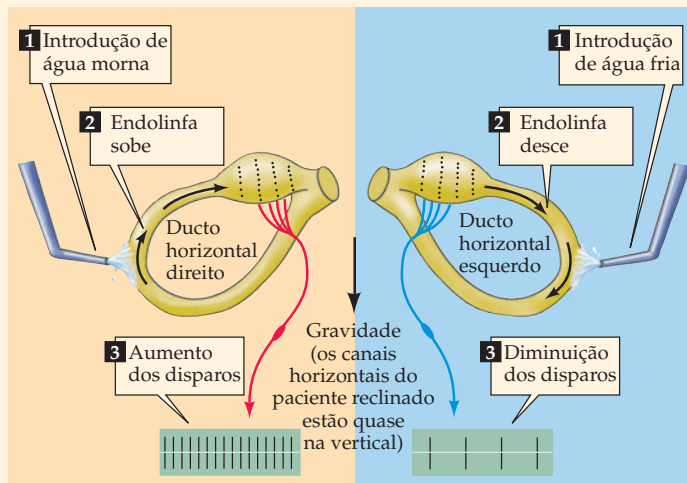
Respostas à estimulação vestibular são, assim, utilizadas para assegurar a integridade do tronco encefálico em pacientes inconscientes com suspeita de lesão. Se um paciente for colocado em decúbito dorsal e sua cabeça for elevada em cerca de 30° acima da horizontal, os canais semicirculares horizontais ficam em uma orientação quase vertical. A introdução de água fria em um ouvido levará, assim, a movimentos oculares espontâneos, em virtude do fato de as correntes de convecção no canal e o resfriamento direto do nervo simularem um movimento rotatório da cabeça para o lado oposto ao do ouvido em que a água foi injetada (Figura C). Em indivíduos normais, esses movimentos oculares



A vista do alto da cabeça de uma pessoa ilustra o movimento do fluido gerado nos canais horizontais esquerdo e direito, bem como alterações na frequência de disparos do nervo vestibular quando a cabeça gira para a direita.

Em indivíduos normais, a rotação da cabeça provoca nistagmo fisiológico (1), que consiste em um movimento ocular lento na direção contrária à da rotação da cabeça. O componente lento do movimento ocular é devido à diferença resultante nas frequências de disparos do nervo vestibular direito e esquerdo, atuando em um circuito central mostrado no diagrama da Figura 14.10. O nistagmo espontâneo (2), no qual os olhos se movem, de forma rítmica, de um lado para o outro na ausência de qualquer movimento céfálico, ocorre quando um dos canais está lesionado. Nessa situação, diferenças nas frequências de disparos do nervo vestibular existem mesmo quando a cabeça está estacionária, pois o nervo vestibular que inerva o canal intacto dispara de maneira estável quando em repouso, ao contrário do lado lesado, onde não há atividade.

(C)

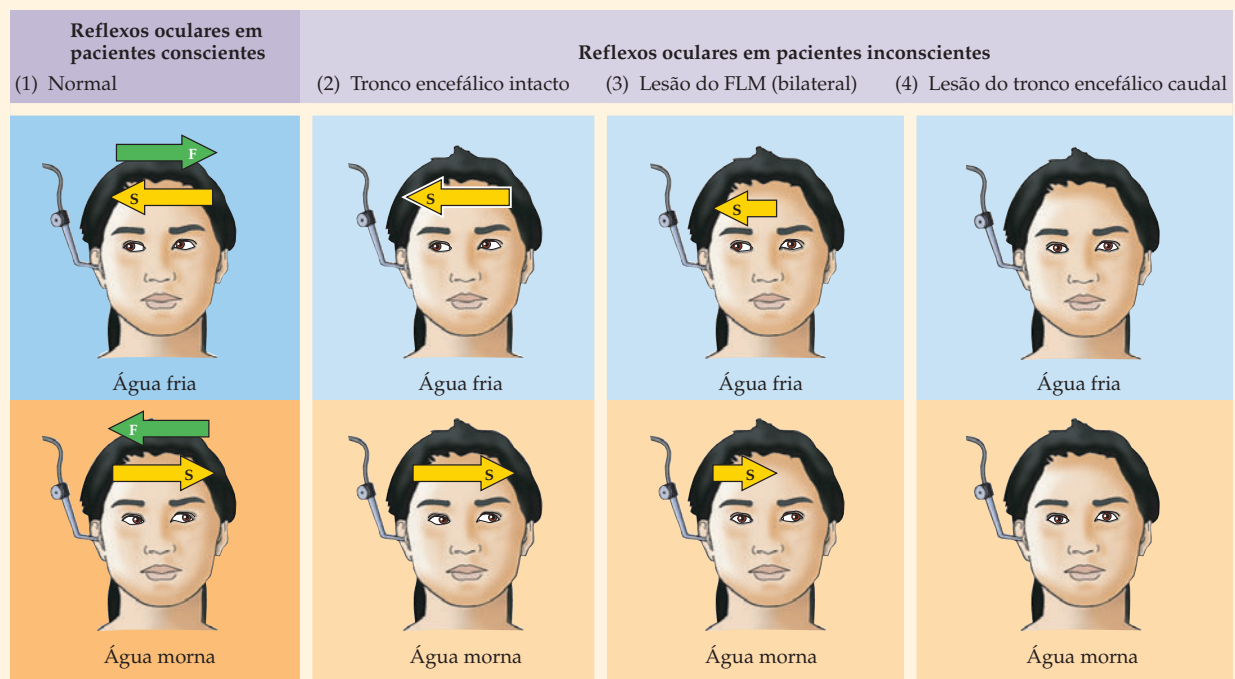


O teste calórico vestibular é possível porque a introdução, no ouvido, de água um pouco mais aquecida do que a temperatura do corpo gera correntes de convecção no canal, o que simula o movimento da endolinfa induzida pela rotação da cabeça em direção ao lado do ouvido em que se injetou a água. A introdução de água fria induz o efeito oposto. Essas correntes resultam em mudanças na frequência de disparos do nervo vestibular associado, com um aumento da frequência no lado aquecido e uma diminuição da frequência no lado resfriado. Assim como na rotação da cabeça e no nistagmo espontâneo, as diferenças finais nas frequências de disparos geram movimentos oculares.

consistem em um movimento lento na direção do ouvido em que se introduziu água, seguido de um movimento rápido que dele se afasta. O movimento rápido é detectado de modo mais fácil pelo observador, e o sentido de sua direção pode ser lembrado pela expressão mnemônica FOMI (Frio, Oposto; Morno, Igual). Esse mesmo teste também pode ser utilizado em pacientes inconscientes. Nos pacientes comatosos em virtude de uma disfunção de ambos os hemisférios cerebrais, mas cujo tronco encefálico está intacto, os movimentos sacádicos não mais se realizam, e a resposta à água fria será apenas o componente lento do movimento dos olhos para o lado do ouvido injetado com água (Figura D). No caso de lesões do tronco encefálico envolvendo os núcleos vestibulares de ambos os lados, as conexões deles aos núcleos oculomotores (do III, IV ou VI nervo craniano) ou os nervos periféricos que saem desses núcleos, as respostas vestibulares são eliminadas (ou alteradas, dependendo da gravidade da lesão).

O teste calórico vestibular pode ser utilizado para testar a função do tronco encefálico em um paciente inconsciente. As figuras mostram os movimentos oculares resultantes da injeção de água fria ou morna em um ouvido para um sujeito normal (1) e em três condições diferentes de um paciente inconsciente: (2) com o tronco encefálico intacto; (3) com uma lesão do fascículo longitudinal medial (FLM); observe que a injeção de água, nesse caso, resulta em movimento ocular lateral apenas para o lado menos ativo; (4) com uma lesão na parte caudal do tronco encefálico (veja Figura 14.10).

(D)



Vias centrais para a estabilização do olhar e da cabeça e para a postura corporal

Os órgãos do aparelho vestibular comunicam-se por meio do ramo vestibular do VIII nervo craniano com núcleos no tronco encefálico e cerebelo que processam grande parte da informação necessária para controlar a posição e o movimento da cabeça. Assim como o nervo coclear, o nervo vestibular surge de uma população de neurônios bipolares, cujos corpos celulares residem no **gânglio do nervo vestibular** (também denominado **gânglio de Scarpa**; veja Figura 14.1). Os processos distais dessas células inervam os canais semicirculares e os órgãos otolíticos, enquanto os processos centrais se projetam pela porção vestibular do VIII nervo craniano aos **núcleos vestibulares** (e também diretamente ao cerebelo; Figura 14.10). Os núcleos vestibulares são importantes centros de integração, recebendo aferências dos núcleos vestibulares do lado oposto, como também do cerebelo e dos sistemas somatossensorial e visual.

Embora as aferências dos canais e dos otólitos estejam bem segregadas na periferia, existe considerável convergência canal-otólito sobre um grande número de neurônios nos núcleos vestibulares. Em virtude do fato de que as fibras auditivas e vestibulares cursam juntas o VIII nervo, uma lesão nessa estrutura resulta, muitas vezes, em distúrbios tanto auditivos quanto vestibulares.

As projeções centrais do sistema vestibular participam em três principais classes de reflexos: (1) auxílio da manutenção do equilíbrio e da mirada durante o movimento; (2) manutenção da postura, e (3) manutenção do tônus muscular. O primeiro grupo de reflexos auxilia a coordenar os movimentos dos olhos com os da cabeça para manter a mirada fixa sobre objetos de interesse durante os movimentos (outras funções incluem reações de fuga ou de defesa; veja Quadro 14D). O **reflexo vestibulo-ocular (RVO)** em especial é um mecanismo que produz movimentos dos olhos contrários aos movimentos da cabeça, permitindo, assim, manter fixo o olhar sobre um determinado ponto do campo visual (Quadro 14C; veja também Capítulo 20). Por exemplo, a atividade no canal horizontal esquerdo induzida pela rotação da cabeça para o lado esquerdo excita neurônios no núcleo vestibular esquerdo e resulta em movimentos oculares reflexos para a direita.

Os circuitos que medeiam esse reflexo estão ilustrados na Figura 14.10. As fibras do nervo vestibular que se originam no canal semicircular horizontal esquerdo projetam-se aos núcleos vestibulares medial e lateral. As fibras excitatórias do núcleo vestibular medial cruzam para o núcleo abducente contralateral, o qual tem duas eferências. Uma delas é a via motora que causa a contração do reto lateral do olho direito; a outra é uma projeção excitatória que cruza a linha média e ascende pelo **fascículo longitudinal medial** ao núcleo oculomotor esquerdo, onde ativa neurônios que causam a contração do reto medial do olho esquerdo. Por fim, neurônios inibitórios projetam-se do núcleo vestibular medial ao núcleo abducente esquerdo, causando, de modo direto, a diminuição de sua atividade motora sobre o reto lateral do olho esquerdo e também, de forma indireta, o relaxamento do reto medial direito. A consequência dessas várias conexões é que a aferência excitatória do canal horizontal de um lado produz movimentos oculares na direção oposta. Portanto, a rotação da cabeça para a esquerda provoca movimentos oculares para a direita.

De maneira similar, a rotação da cabeça em outros planos ativa outros canais semicirculares, ocasionando outros movimentos oculares compensatórios apropriados. Assim, o RVO também assume um papel importante na estabilização da mirada no plano vertical, em resposta a oscilações lineares verticais da cabeça que acompanham a locomoção e em resposta a acelerações angulares verticais da cabeça, como pode ocorrer quando se anda de balanço. O conjunto rostrocaudal dos núcleos dos nervos cranianos envolvidos no RVO (ou seja, os núcleos vestibulares, abducentes e oculomotores), como também a persistência do RVO no estado inconsciente, torna esse reflexo especialmente útil para detecção de lesão no tronco encefálico em pacientes comatosos (veja Quadro 14C).

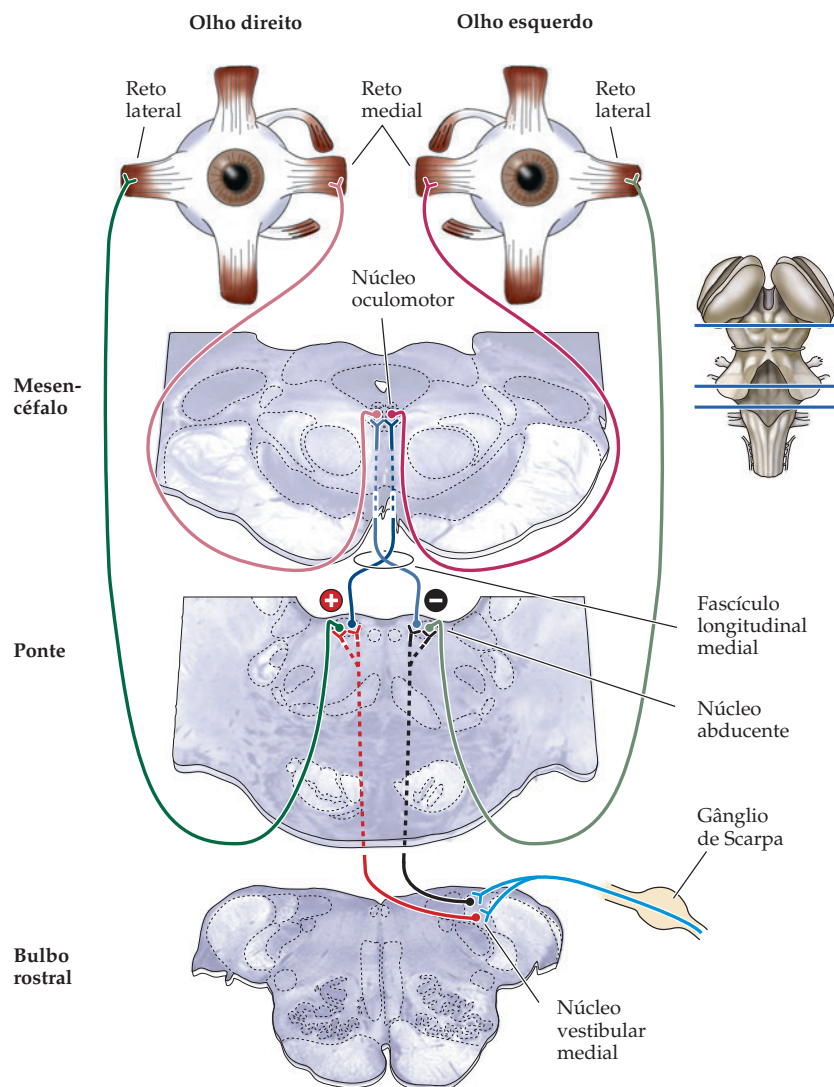


Figura 14.10 Conexões básicas do reflexo vestibulo-ocular. Projeções do núcleo vestibular aos núcleos dos nervos cranianos III (oculomotor) e VI (abducente). As conexões ao núcleo oculomotor e ao núcleo abducente contralateral são excitatórias (vermelho), enquanto que as conexões ao núcleo abducente ipsilateral são inibitórias (preto). Existem conexões do núcleo oculomotor ao reto medial do olho esquerdo e do núcleo abducente ao reto lateral do olho direito. Esse circuito movimenta os olhos para a direita, ou seja, na direção oposta à do canal horizontal esquerdo, quando a cabeça vira para a esquerda. A rotação para a direita causa uma atividade aumentada no canal horizontal direito, o que tem um efeito oposto sobre os movimentos oculares. As projeções do núcleo vestibular direito foram omitidas para melhor clareza do esquema.

A perda do RVO pode ter consequências graves. Um paciente com lesão vestibular terá dificuldade ou ficará impossibilitado de fixar o olhar em alvos no campo visual enquanto a cabeça estiver se movendo, condição conhecida como **oscilopsia** (ilusão de que os objetos estão oscilando). Se a lesão for unilateral, o paciente, em geral, recupera a habilidade de fixar a visão em objetos durante o movimento da cabeça. Entretanto, um paciente com perda bilateral da função vestibular tem a persistente e perturbadora sensação de que o mundo está se movendo quando a cabeça se move. O problema fundamental nesses casos é que a informação sobre os movimentos da cabeça e do corpo gerados normalmente pelos órgãos vestibulares não está disponível para os centros oculomotores, de maneira que os movimentos oculares compensatórios não podem ser realizados.

As projeções descendentes dos núcleos vestibulares são essenciais para os ajustes posturais da cabeça, mediados pelo reflexo vestibulo-cervical (RVC), e do corpo, mediados pelo reflexo vestibulo-espinhal (RVE). Assim como o RVO, esses reflexos posturais são extremamente rápidos, em virtude, em parte, do pequeno número de sinapses interpostas entre o órgão vestibular e os neurônios motores correspondentes (Quadro 14D). Assim como o RVO, o RVC e o RVE estão am-

QUADRO 14D As células de Mauthner dos peixes

Uma das principais funções do sistema vestibular é fornecer informação sobre a direção e a velocidade dos movimentos em curso, possibilitando reflexos rápidos e coordenados para compensar tanto forças geradas externamente como autoinduzidas. Um dos reflexos mais impressionantes e rápidos mediados pelo sistema vestibular é o comportamento de fuga com batida de cauda do peixe (e dos girinos), uma resposta estereotipada que permite a uma presa em potencial esquivar-se de seu predador (Figura A; dê uma batida no vidro lateral de um aquário se quiser observar o reflexo). Em resposta à percepção de um sinal de perigo, o peixe bate sua cauda propelindo-se, assim, lateralmente, para longe da ameaça que se aproxima.

O circuito básico do reflexo de fuga pela batida da cauda inclui um par de neurônios gigantes bulbares denominados células de Mauthner, suas aferências vestibulares e os neurônios motores da medula espinal para os quais as células de Mauthner se projetam. (Na maioria dos peixes, existe um par de células de Mauthner

em uma localização estereotipada. Assim, essas células podem ser visualizadas e estudadas de forma congruente em diferentes animais.) Movimentos na água, como os que poderiam ser causados por um predador que se aproxima, excitam as células ciliadas do sáculo no labirinto vestibular. Os seus potenciais de receptores são transmitidos por projeções centrais das células ganglionares vestibulares do VIII nervo craniano às duas células de Mauthner do tronco encefálico. Assim como a via vestibulospinal de humanos, as células de Mauthner se projetam diretamente a neurônios motores espinhais. O pequeno número de sinapses que se interpõe entre as células receptoras e os neurônios motores é uma das maneiras pelas quais a velocidade desse circuito foi otimizada pela seleção natural, um arranjo que é também evidente em humanos. O grande tamanho dos axônios de Mauthner é a outra forma de otimização; os axônios dessas células no

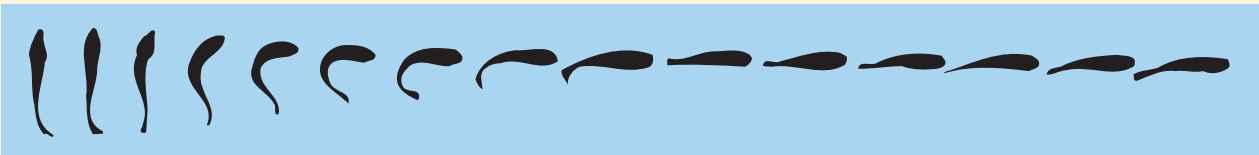
peixe-dourado têm mais cerca de 50 μm de diâmetro.

A otimização da velocidade e da direção no reflexo de fuga também ocorre nas sinapses dos nervos aferentes vestibulares em cada célula de Mauthner (Figura B). Essas conexões são sinapses elétricas que permitem transmissão rápida e exata do sinal vestibular.

A direção adequada para a fuga se deve a dois motivos: (1) cada célula de Mauthner projeta-se apenas para neurônios motores contralaterais, e (2) uma rede local de interneurônios que se projeta de modo bilateral inibe a atividade da célula de Mauthner no lado oposto ao qual se originou a excitação vestibular. Dessa maneira, a célula de Mauthner no lado do estímulo sensorial gera potenciais de ação precisos que comandam as contrações da musculatura contralateral da cauda, dessa forma, afastando o peixe do predador que se aproxima. De forma inversa, a célula de Mauthner no lado oposto fica silen-

Imagem visualizada por uma ave da sequência de orientações corporais de um peixe empenhado em um comportamento de fuga com batida de cauda, sendo a sequência temporal mostrada da esquerda para a direita. Esse comportamento é mediado principalmente pelas aferências vestibulares sobre as células de Mauthner.

(A)



bos comprometidos em pacientes com lesão vestibular bilateral. Esses pacientes apresentam diminuição da estabilidade postural e da cabeça, ocasionando passadas com pés afastados e dificuldades de equilíbrio. Esses déficits no equilíbrio tornam-se mais pronunciados sob pouca luz ou enquanto o paciente anda sobre superfícies irregulares, indicando que o equilíbrio é normalmente o produto de aferências vestibulares, visuais e proprioceptivas.

O substrato anatômico para o RVC envolve o núcleo vestibular medial; axônios desse núcleo descem pelo fascículo longitudinal medial até alcançarem os níveis cervicais superiores da medula espinal (Figura 14.11). Essa via regula a posição da cabeça através da atividade reflexa dos músculos do pescoço em resposta à estimulação dos canais semicirculares por acelerações rotacionais da cabeça. Durante um arremesso do corpo para baixo (p. ex., um tropeço), os canais anteriores são ativados, e os músculos do pescoço puxam de maneira reflexa a cabeça para

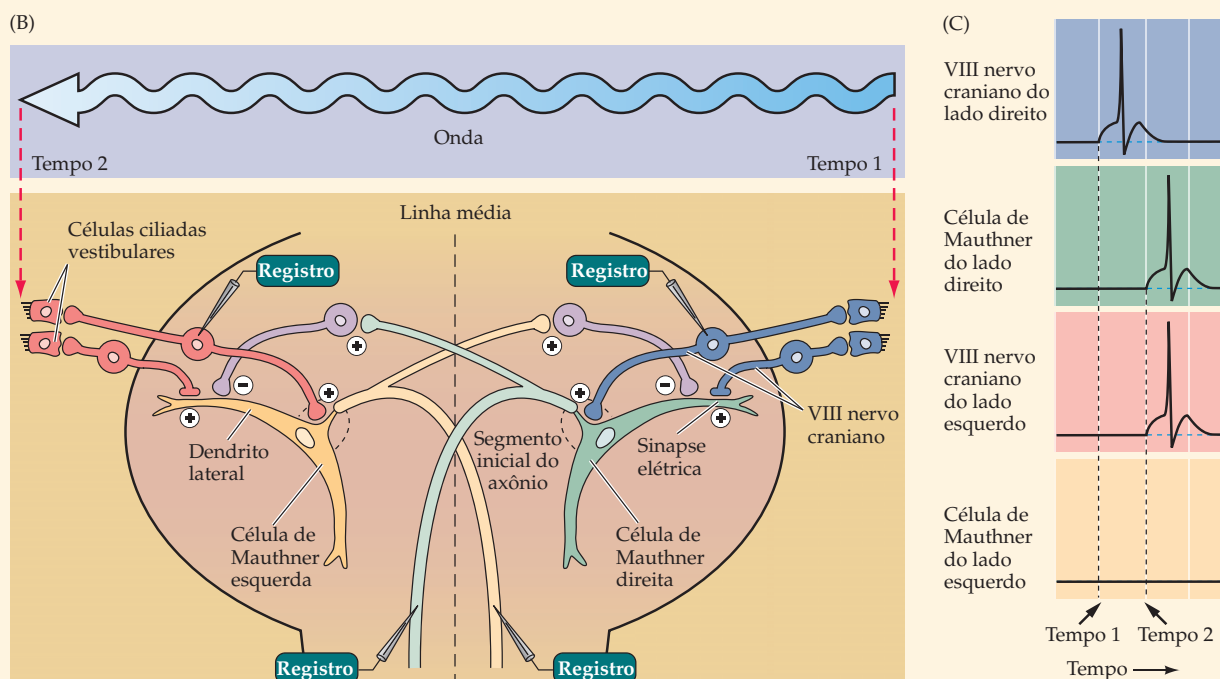


Diagrama dos eventos sinápticos nas células de Mauthner de um peixe em resposta a uma perturbação na água vinda do lado direito.

Respostas complementares das células de Mauthner direita e esquerda que intervêm na resposta de fuga. Os tempos 1 e 2 correspondem àqueles indicados na Figura B. (Segundo Furshpan e Furukawa, 1962.)

ciada pela rede inibitória local durante a resposta (Figura C).

As células de Mauthner do peixe são análogas às vias reticulospinais e vestibulospinais que controlam o equilíbrio, a postura e os movimentos de orientação nos mamíferos. As equivalentes respostas comportamentais em humanos ficam evidentes em uma amistosa brincadeira de pega-pega ou em esforços mais sérios.

Referências

- EATON R. C., R. A. BOMBARDIERI and D. L. MEYER (1977) The Mauthner-initiated startle response in teleost fish. *J. Exp. Biol.* 66: 65–81.
- FURSHPAN E. J. and T. FURUKAWA (1962) Intracellular and extracellular responses of the several regions of the Mauthner cell of the goldfish. *J. Neurophysiol.* 25:732–771.
- JONTES J. D., J. BUCHANAN and S. J. SMITH (2000) Growth cone and dendrite

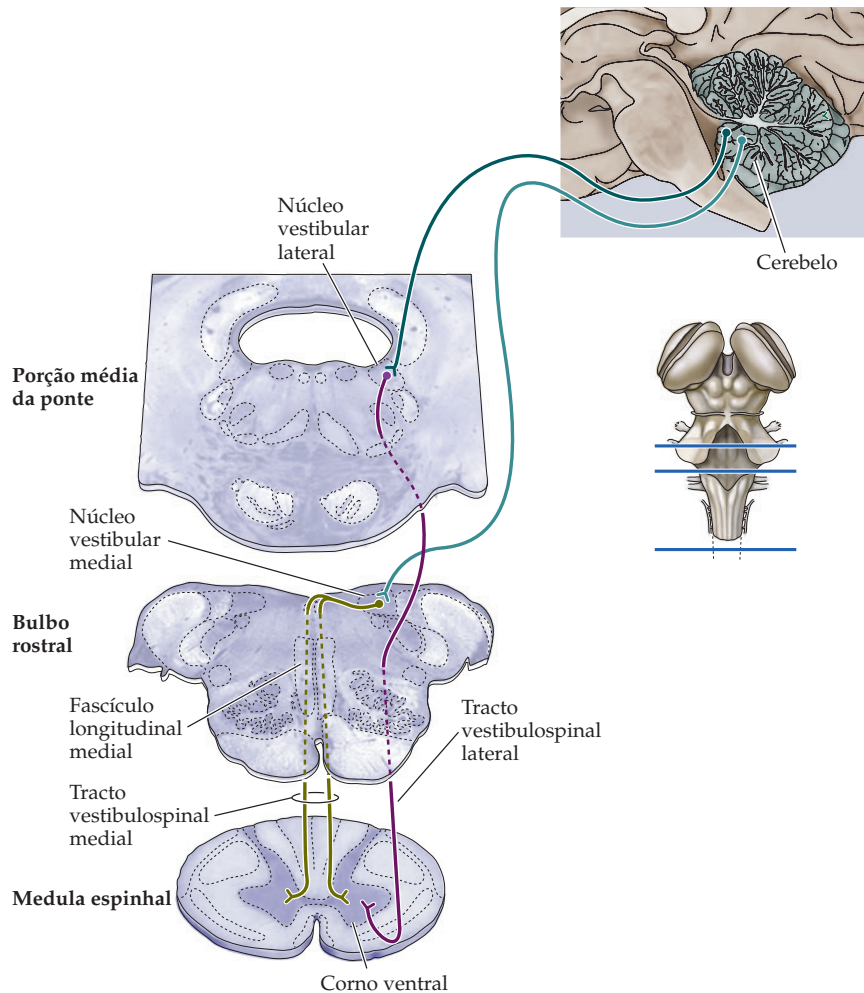
dynamics in zebrafish embryos: Early events in synaptogenesis imaged in vivo. *Nature Neurosci.* 3: 231–237.

O'MALLEY D. M., Y. H. KAO and J. R. FETCHO (1996) Imaging the functional organization of zebrafish hindbrain segments during escape behaviors. *Neuron* 17: 1145–1155.

cima. A flexão dorsal da cabeça dá início a outros reflexos, como a extensão dos membros anteriores e a flexão dos membros posteriores, para estabilizar o corpo e protegê-lo de uma queda (veja Capítulo 17).

O RVE é mediado por uma combinação de vias, incluindo os tractos vestibulospinal lateral e medial e o tracto reticulospinal. As aferências provenientes dos órgãos otolíticos projetam-se principalmente ao núcleo vestibular lateral, o qual, por sua vez, envia axônios pelo tracto vestibulospinal lateral para a medula espinal (veja Figura 14.11). Esses axônios terminam de forma monossináptica sobre neurônios motores extensores e inibem, de forma dissináptica, os neurônios motores flexores; o resultado final é uma influência excitatória poderosa nos músculos extensores (antigravitacionais). Quando as células ciliadas nos órgãos otolíticos são ativadas, os sinais alcançam a parte medial do corno ventral. Por meio da ativação do conjunto ipsilateral de neurônios motores que inervam os músculos

Figura 14.11 Projeções descendentes dos núcleos vestibulares medial e lateral para a medula espinhal, subjacentes ao RVC e ao RVE. Os núcleos vestibulares mediais projetam-se, de modo bilateral, no fascículo longitudinal medial até alcançar a parte medial dos cornos ventrais e medeiam os reflexos da cabeça em resposta à ativação dos canais semicirculares. O núcleo vestibular lateral envia axônios pelo trato vestibular lateral que se conecta com células do corno ventral da medula espinhal que innervam os músculos axiais e proximais dos membros. Os neurônios do núcleo vestibular lateral recebem aferências do cerebello, permitindo ao cerebello influenciar a postura e o equilíbrio.



extensores do tronco e dos membros, essa via intervém no equilíbrio e na manutenção da postura ereta.

A rigidez de descerebração, caracterizada pela extensão rígida dos membros, surge quando o tronco encefálico é transecionado rostralmente ao núcleo vestibular. A rigidez de descerebração observada nos animais experimentais é aliviada quando os núcleos vestibulares são lesionados, enfatizando a importância do sistema vestibular para a manutenção do tônus muscular. A ativação tônica dos músculos extensores na rigidez de descerebração sugere que a via vestibulospinal esteja normalmente suprimida pelas projeções descendentes dos níveis superiores encefálicos, especialmente do córtex cerebral (veja também Capítulo 17).

Vias vestibulares para o tálamo e para o córtex

Além dessas várias projeções descendentes, os núcleos vestibulares superior e lateral enviam axônios ao complexo nuclear ventral posterior do tálamo, o qual se projeta a duas áreas corticais importantes para as sensações vestibulares (Figura 14.12). Um dos alvos corticais localiza-se logo depois do córtex somatossensorial primário, próximo à representação da face; o outro está na transição entre o córtex somatossensorial e o córtex motor (área de Brodmann 3a; veja Capítulo 9). Estudos eletrofisiológicos de neurônios individuais nessas áreas mostram que as células relevantes respondem a estímulos visuais e proprioceptivos, bem como a estímulos vestibulares. Muitos desses neurônios são ativados por estí-

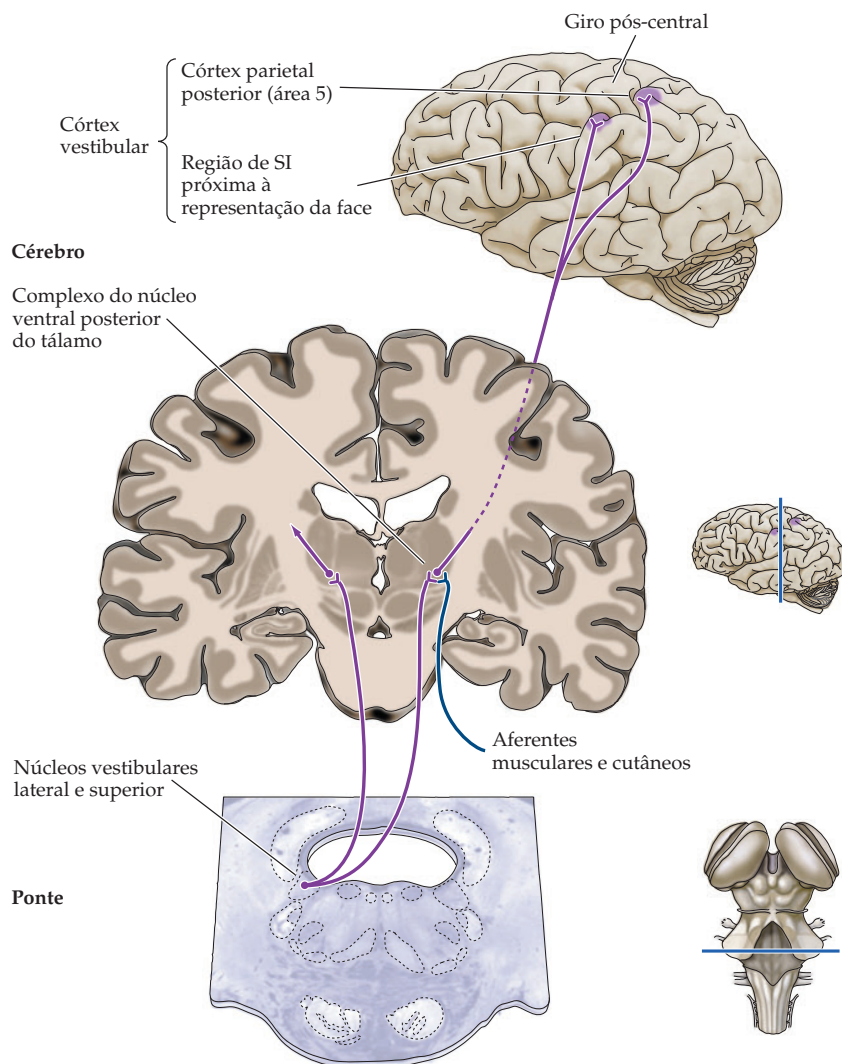


Figura 14.12 Vias talamocorticais que levam informação vestibular. Os núcleos vestibulares lateral e superior projetam-se ao tálamo. Do tálamo, os neurônios vestibulares projetam-se para as vizinhanças do sulco central, próximo à representação da face. Aferências sensoriais dos músculos e da pele também convergem aos neurônios talâmicos que recebem aferências vestibulares (veja Capítulo 9).

mulos visuais em movimento, assim como pela rotação do corpo (mesmo com os olhos fechados), sugerindo que essas regiões corticais estejam envolvidas com a percepção da orientação corporal no espaço extrapessoal. De acordo com essa interpretação, pacientes com lesões no córtex parietal direito padecem de percepção alterada do próprio corpo e do espaço extrapessoal, como será discutido em mais detalhes no Capítulo 26.

Resumo

O sistema vestibular fornece informação sobre a posição, a orientação e o movimento da cabeça e do corpo no espaço. As células receptoras do sistema vestibular estão localizadas nos órgãos otolíticos e nos canais semicirculares do ouvido interno. Os órgãos otolíticos fornecem a informação necessária para os ajustes posturais da musculatura somática, especialmente da musculatura axial, quando a cabeça se inclina em diferentes direções ou sofre acelerações lineares. Essa informação representa as forças lineares que atuam sobre a cabeça, originadas pelos efeitos estáticos da gravidade ou dos movimentos translacionais. Os canais semicirculares, por outro lado, fornecem informação sobre acelerações rotacionais da cabeça. Essa última informação gera movimentos reflexos que ajustam

os olhos, a cabeça e o corpo durante atividades motoras. Entre os mais bem estudados desses reflexos, estão os movimentos oculares que compensam os movimentos da cabeça, estabilizando, portanto, a imagem visual no momento da rotação da cabeça. A aferência de todos os órgãos vestibulares é integrada com a aferência dos sistemas somatossensorial e visual para prover a percepção da posição e da orientação do corpo no espaço.

Leitura complementar

Revisões

BENSON A. (1982) The vestibular sensory system. In *The Senses*, H.B. Barlow & J.D. Mollon (eds.). New York: Cambridge University Press.

BRANDT T. (1991) Man in motion: Historical and clinical aspects of vestibular function. A review. *Brain* 114: 2159–2174.

FURMAN J. M. and R. W. BALOH (1992) Otolith ocular testing in human subjects. *Ann. New York Acad. Sci.* 656: 431–451.

GOLDBERG J. M. (1991) The vestibular end organs: Morphological and physiological diversity of afferents. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1: 229–235.

GOLDBERG J. M. and C. FERNANDEZ (1984) The vestibular system. In *Handbook of Physiology*, Section 1: *The Nervous System*, Volume III: *Sensory Processes*, Part II, J. M. Brookhart, V. B. Mountcastle, I. Darian-Smith e S. R. Geiger (eds.). Bethesda, MD: American Physiological Society.

HESS B. J. (2001) Vestibular signals in self-orientation and eye movement control. *News Physiol. Sci.* 16: 234–238.

RAPHAN T. and COHEN B. (2002) The vestibulo-ocular reflex in three dimensions. *Exp. Brain Res.* 145: 1–27.

Artigos originais importantes

GOLDBERG J. M. and C. FERNANDEZ (1971) Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the

squirrel monkey, Parts 1, 2, 3. *J. Neurophysiol.* 34: 635–684.

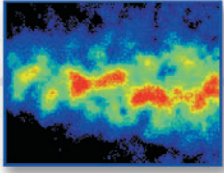
GOLDBERG, J. M. and C. FERNANDEZ (1976) Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey, Parts 1, 2, 3. *J. Neurophysiol.* 39: 970–1008.

LINDEMAN H. H. (1973) Anatomy of the otolith organs. *Adv. Oto.-Rhino.-Laryng.* 20: 405–433.

Livros

BALOH R. W. and V. HONRUBIA (2001) *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*, 3rd Ed. New York: Oxford University Press.

BALOH R. W. (1998) *Dizziness, Hearing Loss, and Tinnitus*. Philadelphia: F. A. Davis Company.



Capítulo 15

Os Sentidos Químicos

Visão geral

Há três sistemas sensoriais associados ao nariz e a boca – o olfato, a gustação e o sistema quimiossensorial trigeminal – dedicados à detecção de substâncias químicas no ambiente. O sistema olfatório detecta moléculas presentes no ar denominadas odorantes. Nos humanos, os odorantes fornecem informações sobre si e outras pessoas, animais e plantas, bem como ajudam a identificar, no meio ambiente, alimentos e substâncias nocivas ou irritantes. A informação olfatória, portanto, influencia as interações sociais, a reprodução, respostas defensivas e o comportamento alimentar. O sistema gustatório (ou da gustação) detecta o gosto de moléculas hidro ou lipossolúveis. Os gostos fornecem informações adicionais sobre a qualidade, a quantidade, o prazer e a segurança acerca do alimento ingerido. O sistema quimiossensorial trigeminal oferece informação sobre moléculas irritantes ou nocivas que entram em contato com a pele ou com as mucosas dos olhos, da boca e do nariz. Os três sistemas quimiossensoriais dependem de receptores que interagem com moléculas relevantes no meio. Para olfato e gustação, os aspectos essenciais da transdução* sensorial dependem de receptores acoplados a proteínas G e de sinalização mediada por segundos mensageiros. A informação, proveniente de receptores sensoriais primários, no nariz, na língua e em outras membranas mucosas está relacionada a regiões do sistema nervoso central que guiam a ampla faixa de comportamentos influenciados por quimiossensação. De um ponto de vista evolutivo, os sentidos químicos – em especial o olfato – são considerados os sistemas sensoriais mais primitivos; entretanto, eles permanecem, sob muitos aspectos, sendo as modalidades sensoriais menos compreendidas.

A organização do sistema olfatório

O sistema olfatório é o mais estudado entre os componentes da tríade quimiossensorial, processando informações sobre identidade, concentração e qualidade de uma ampla gama de estímulos químicos presentes no ar denominados **odorantes**. Os odorantes interagem com neurônios receptores olfativos em uma camada epitelial – o **epitélio olfatório** – que reveste o interior do nariz (Figura 15.1A,B). Os axônios que saem das células receptoras projetam-se diretamente nos neurônios do **bulbo olfatório**, os quais, por sua vez, enviam projeções ao **córtex piriforme** no lobo temporal, bem como para outras estruturas do encéfalo, por uma via axonal conhecida como **tracto olfatório** (Figura 15.1C,D). O sistema olfatório é único entre os sistemas sensoriais por não incluir uma retransmissão talâmica dos receptores primários à região neocortical que processa a informação sensorial. O córtex piriforme, por pertencer ao arquicórtex, possui três camadas. É uma região cortical especializada, dedicada à olfação e filogeneticamente considerada mais velha do que o neocórtex com seis camadas. Embora o caminho inicial para a informação olfatória desvie do tálamo, essa estrutura exerce um importante papel nos estágios subsequentes. A informação olfatória do córtex piriforme é retransmitida para o tálamo no caminho para áreas de associação no neocórtex onde o processamento

* N. de T. “Transdução” (do latim *transducere*, que significa “conduzir de um lugar para outro”) se refere, nas neurociências, à conversão de um sinal externo à célula (geralmente um sinal químico) em um sinal interno (p. ex., ativação de um canal ou de uma enzima) que poderá desencadear uma resposta celular.

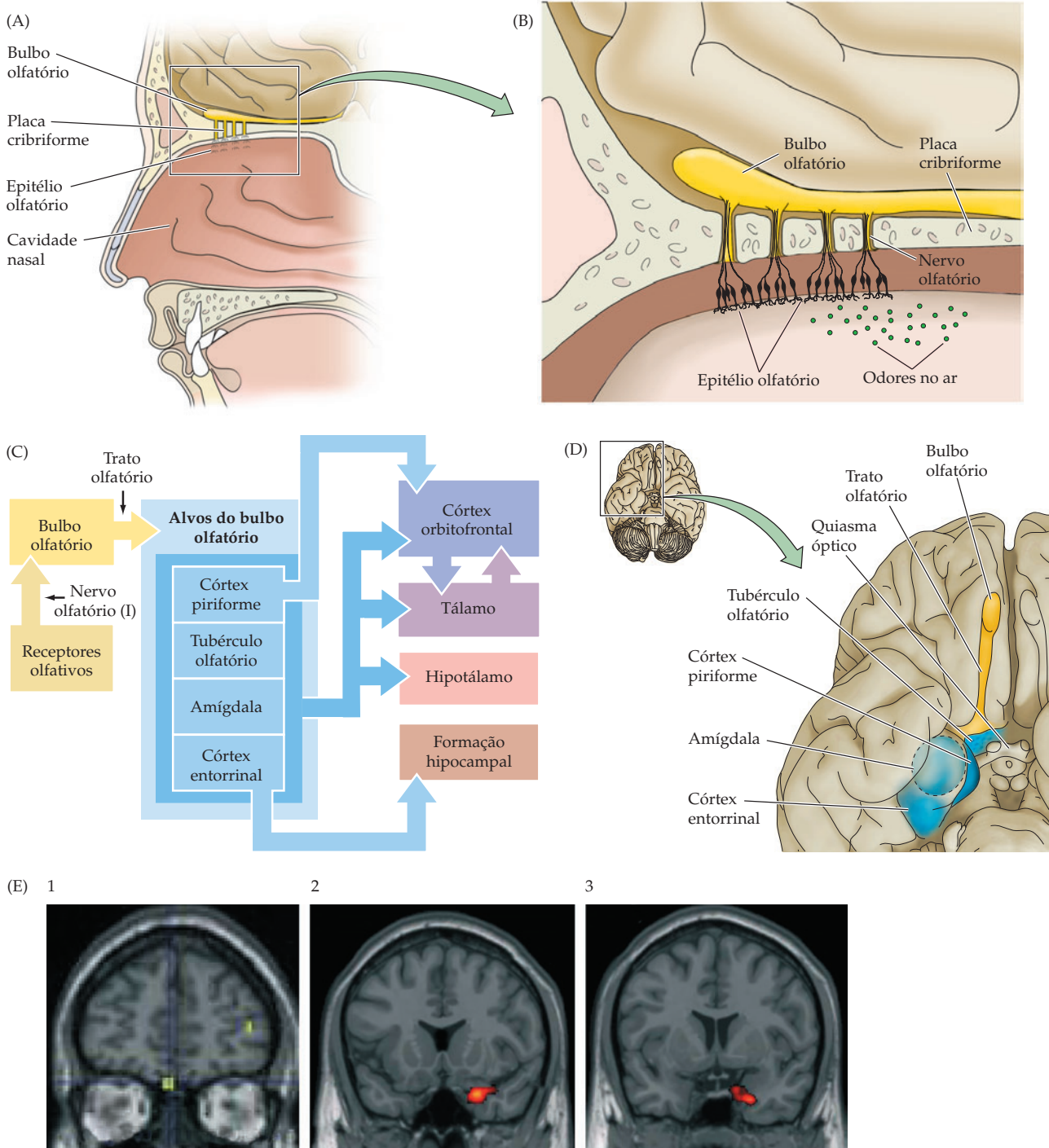


Figura 15.1 Organização do sistema olfatório humano. (A) Componentes centrais e periféricos do trajeto olfatório. (B) Ampliação da região destacada em A mostrando a relação entre o epitélio olfatório, contendo os neurônios receptores olfativos, e o bulbo olfatório (o alvo central dos neurônios receptores olfativos). (C) Diagrama dos caminhos básicos para o processamento da informação olfatória. (D) Componentes centrais do sistema olfatório. (E) Análise de IRM funcional de seções coronais do cérebro humano no nível do córtex orbitofrontal (1), do córtex piriforme e dos bulbos olfatórios (2) e da amígdala (3). Ativação máxima focal em resposta à apresentação odorante [nesse caso relacionada com a agradabilidade (1) ou intensidade (2, 3)] é vista no córtex orbitofrontal e no córtex piriforme, bem como na amígdala. (E, obtido de Rolls *et al.*, 2003)

posterior ocorre. Juntos, o córtex piriforme e as áreas associativas olfatórias do neocórtex são essenciais para a apreciação consciente de odorantes e a associação de odores com outras características sensoriais do estímulo ambiental. O tracto olfatório também se projeta diretamente a um grande número de destinos no telencéfalo, incluindo o hipotálamo e a amígdala (Figura 15.1E). A computação neural que ocorre nessas regiões influencia reações motoras viscerais e emocionais para o estímulo olfatório, particularmente aquelas que são relevantes para a alimentação, reprodução e comportamentos agressivos.

Apesar de sua idade filogenética (acredita-se que o sistema olfatório represente o sistema sensorial “primordial” em todos os animais) e da rota incomum pelo qual ele retransmite a informação até o neocórtex, o sistema olfatório cumpre o mesmo princípio básico que governa outras modalidades sensoriais: interações com estímulos químicos – nesse caso com odorantes químicos do ar – na periferia são transduzidas e codificadas pelos receptores em sinais elétricos, os quais são transmitidos para centros superiores. Contudo, a representação central da informação olfatória é menos entendida do que a de outros caminhos sensoriais. Por exemplo, o córtex visual e o somatossensorial exibem mapas espaciais de receptores da superfície, e o córtex auditivo apresenta mapas que representam frequência e outros distintos aspectos físicos ou computacionais do som. Não se sabe ainda se existem no córtex piriforme (ou no bulbo olfatório) mapas análogos para odorantes específicos (p. ex., rosa ou pinus) ou atributos de odorantes (p. ex., doce ou azedo). De fato, até recentemente tem sido difícil imaginar as qualidades sensoriais que poderiam estar representadas em um mapa olfatório ou que aspectos poderiam ser processados em paralelo (como forma *versus* movimento, na visão) como ocorre com outros sistemas sensoriais.

Percepção olfatória em humanos

Nos humanos, o olfato é, com frequência, considerado o menos acurado dos sentidos, e vários animais são claramente superiores aos humanos em suas habilidades olfatórias. Essa diferença pode ser explicada em função do maior número de neurônios receptores olfativos e moléculas receptoras de odorantes no epitélio olfatório de outras espécies, bem como por uma área encefálica proporcionalmente maior dedicada ao olfato (Figura 15.2A,B). O tamanho proporcional do bulbo olfatório e de estruturas relacionadas em comparação com as regiões corticais dedicadas ao processamento de outras modalidades sensoriais é maior em roedores e em carnívoros e correspondentemente menor em humanos. Os humanos são suficientemente capazes de detectar e identificar um número de moléculas no ar presentes em baixas concentrações (Figura 15.2C). Por exemplo, o maior constituinte aromático do pimentão (2-sobutil-3-metoxipirazina) pode ser detectado na concentração de 0,01 nM – ou aproximadamente uma molécula por bilhão. O limiar de concentração para detecção e identificação de odorantes varia amplamente; a maioria não pode ser detectada até que atinjam concentrações mais altas. (O etanol, por exemplo, não pode ser identificado até que sua concentração atinja 2 mM.) O sistema olfatório humano é também capaz de fazer distintas percepções com base em pequenas mudanças na estrutura molecular; por exemplo, a molécula D-carvona tem aroma de alcaravia (cominho-armênio), enquanto a L-carvona tem cheiro de hortelã!

Visto que o número de odores é muito grande, várias tentativas têm sido feitas para classificá-los em grupos. O esquema mais amplamente usado foi desenvolvido nos anos de 1950 por John Amoore, que dividiu os odores em categorias, com base em suas qualidades perceptivas, estrutura molecular e no fato de que algumas pessoas tinham dificuldade para detectar um ou outro grupo. Amoore classificou os odorantes como: *pungente*, *floral*, *almiscarado*, *terroso*, *etéreo*, *cânfora*, *mentolado*, *éter* e *pútrido* (Figura 15.2C). Embora esse esquema de

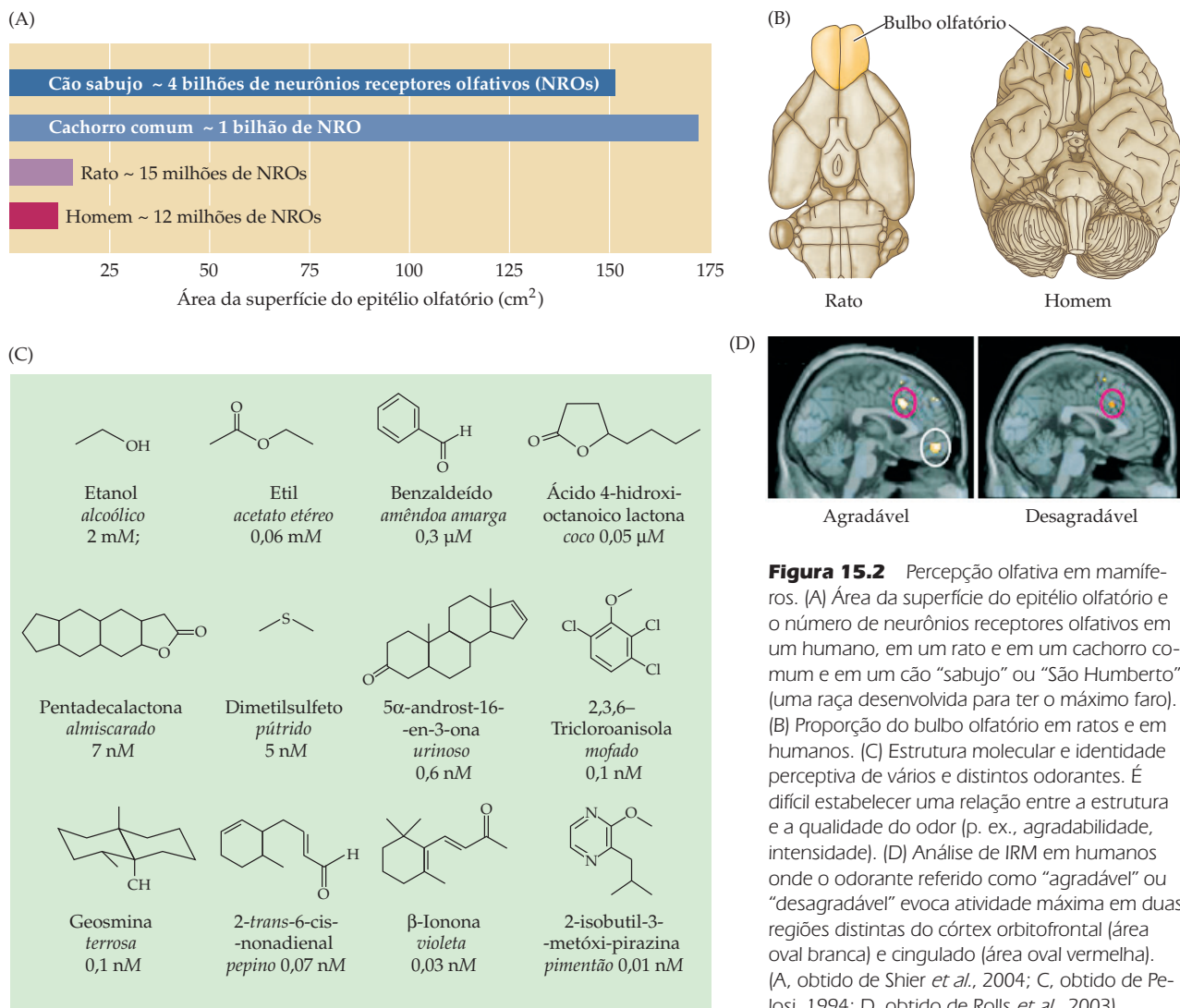


Figura 15.2 Percepção olfativa em mamíferos. (A) Área da superfície do epitélio olfatório e o número de neurônios receptores olfativos em um humano, em um rato e em um cachorro comum e em um cão “sabujo” ou “São Humberto” (uma raça desenvolvida para ter o máximo faro). (B) Proporção do bulbo olfatório em ratos e em humanos. (C) Estrutura molecular e identidade perceptiva de vários e distintos odorantes. É difícil estabelecer uma relação entre a estrutura e a qualidade do odor (p. ex., agradabilidade, intensidade). (D) Análise de IRM em humanos onde o odorante referido como “agradável” ou “desagradável” evoca atividade máxima em duas regiões distintas do córtex orbitofrontal (área oval branca) e cingulado (área oval vermelha). (A, obtido de Shier *et al.*, 2004; C, obtido de Pelloso, 1994; D, obtido de Rolls *et al.*, 2003).

classificação seja completamente empírico, ele ainda é usado para estudar os mecanismos celulares de transdução olfatória e para discutir a representação central da informação olfatória.

Uma complicação na racionalização da percepção de odores é que suas qualidades podem mudar com a concentração dos odorantes. Por exemplo, em baixas concentrações, o indol tem um odor floral, mas em altas concentrações seu odor é pútrido. Apesar desses problemas, a longevidade da escala de Amoore deixa claro que o sistema olfatório pode identificar classes de odorantes com qualidades perceptivas compartilhadas (p. ex., rosas e lilás, ambos têm cheiro floral) que evocam respostas um tanto previsíveis. Portanto, cocos, violetas, pepinos e pimentões têm odores singulares gerados cada um por uma molécula específica (veja Figura 15.2C). A maioria dos indivíduos diz que os quatro odores têm as mesmas qualidades agradáveis ou apetitosas. Essas propriedades básicas do olfato – como agradável ou desagradável – são aparentemente representadas em distintas regiões corticais que medeiam a percepção olfatória (Figura 15.2D). Isso sugere que as propriedades “estéticas” dos odorantes têm distintas representações. Entretanto, a maioria dos odores naturais resulta da mistura de várias moléculas odorantes, mesmo quando são normalmente descritos como um cheiro único (como a percepção evocada por um perfume ou o buquê de um vinho).

Figura 15.3 Anosmia é a incapacidade de identificar odores comuns. Quando os indivíduos são apresentados aos diversos odores (um teste usado, com frequência, pelos neurologistas), uma vasta maioria de indivíduos “normais” pode identificar todos os sete odores (talco de bebê, chocolate, canela, café, naftalina, pasta de amendoim e sabão). Entretanto, algumas pessoas têm dificuldade na identificação até mesmo desses odores comuns. Quando indivíduos previamente classificados como anósmicos foram apresentados à mesma bateria de odores, apenas alguns puderam identificar todos eles (menos de 15%), e mais da metade não conseguiu identificar qualquer odor. (Segundo Cain e Gent, em Meiselman e Rivlin, 1986).

Portanto, ainda não foi determinado se há um “mapa” de odores com base em atributos perceptíveis simples.

Psicólogos e neurologistas têm desenvolvido uma série de testes para medir a habilidade das pessoas em detectar odores comuns. Embora a maioria das pessoas seja capaz de identificar adequadamente uma ampla faixa de odorantes, algumas falham em identificar um ou mais odores comuns (Figura 15.3). Essas deficiências quimiosensoriais, denominadas **anosmias**, são frequentemente restritas a um odor, sugerindo que um elemento específico no sistema olfatório está inativo – ou um gene de receptor olfativo (veja a seguir) ou genes que controlam a expressão ou função de genes de receptores para odorantes específicos. Entretanto, a análise genética de indivíduos anósmicos ainda precisa confirmar essa possibilidade, e, diferentemente de outros prejuízos sensoriais (p. ex., cegueira e surdez), a perda olfatória é difícil de classificar, seja de origem periférica, seja de origem central.

Anosmias podem ser tanto congênitas quanto adquiridas por uma sinusite crônica, por traumatismo cerebral ou pelo envelhecimento ou ainda por doença. Na maioria dos casos, a perda ou a falta da sensibilidade olfatória humana não é fonte de grande preocupação (p. ex., a anosmia transitória que ocorre com um resfriado forte). Além disso, a perda olfatória pode diminuir a apreciação da comida e, se mantida, pode influenciar o apetite e causar perda de peso e desnutrição (em especial em indivíduos idosos; veja a seguir). Se a anosmia é particularmente específica e severa, ela pode afetar a habilidade para identificar e responder apropriadamente a odores potencialmente perigosos como alimento estragado ou fumaça. Cerca de uma pessoa em 1.000 é insensível ao butilmercaptano, o forte odor liberado pelos gambás. Mais grave é a inabilidade de detectar o gás cianeto (1 em 10 pessoas), o que pode ser letal, ou o etilmercaptano, a substância química adicionada ao gás natural para permitir a detecção de vazamentos.

Como outras modalidades sensoriais, a capacidade olfatória humana normalmente decresce com a idade. Se, de alguma maneira, indivíduos saudáveis são desafiados a identificarem uma grande bateria de odores, as pessoas entre 20 e 40 anos de idade podem comumente identificar cerca de 50 a 75% dos odores, enquanto aqueles entre os 50 e 70 anos vão identificar corretamente apenas cerca de 30 a 45% (Figura 15.4A). Essas mudanças podem refletir a sensibilidade periférica diminuída ou a atividade alterada das estruturas olfatórias do SNC em indivíduos idosos saudáveis (Figura 15.4B). Uma diminuição mais extrema, ou uma distorção do sentido olfatório, acompanha a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. De fato, a discriminação de odores (em geral medida por um teste conhecido como “raspe e cheire”, padronizado pela Universidade da Pensilvânia, para a identificação de cheiros) com frequência parte de uma bateria de testes

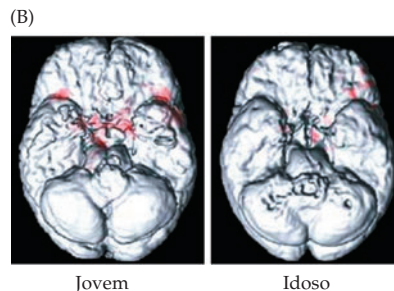
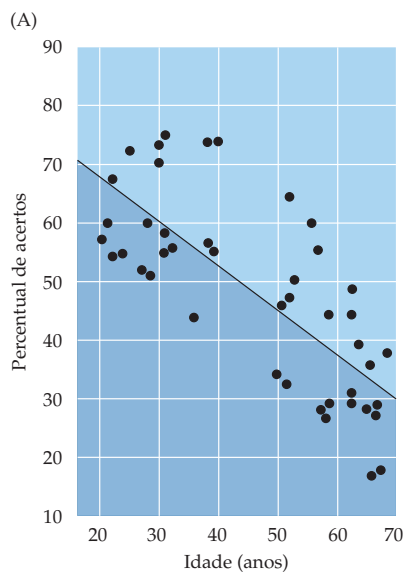
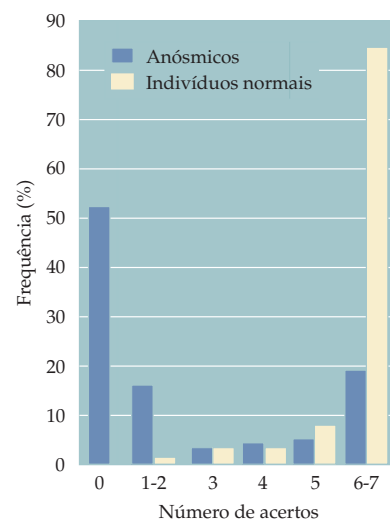


Figura 15.4 Declínio normal da sensibilidade olfatória com a idade. (A) A capacidade de identificar 80 odorantes comuns diminui acentuadamente entre 20 e 70 anos de idade. (B) Comparação da máxima ativação (mostrado pela sombra vermelha) no córtex cerebral orbitofrontal e medial (córtex piriforme e amígdala) por odorantes comuns em indivíduos normais jovens e idosos. Embora as áreas de ativação sejam similares, fica evidente a menor atividade nos idosos (A, segundo Murphy, 1986; B, obtido de Wang *et al.*, 2005).

diagnósticos realizados na fase inicial de demência relacionada com a idade e outras doenças neurodegenerativas.

Além das mudanças normais e patológicas relacionadas com a idade, a sensação e percepção olfatória pode estar alterada em transtornos alimentares, desordens psicóticas (em especial esquizofrenia), diabetes e pelo uso de certos medicamentos; as razões para essas alterações permanecem obscuras. Por exemplo, alucinações olfatórias (percepção de um estímulo que não está presente no ambiente), estão entre os sintomas psicóticos iniciais em pacientes esquizofrênicos.

As respostas fisiológicas e comportamentais aos odorantes

Além da percepção olfatória, os odorantes podem evocar uma variedade de respostas fisiológicas. Exemplos são as respostas motoras viscerais ao aroma de uma comida apetitosa (salivação e aumento da motilidade gástrica) ou a cheiros nocivos (causando náuseas e, em casos extremos, vômito). O olfato pode influenciar o comportamento reprodutivo e as funções endócrinas. Por exemplo, tem sido documentado que mulheres alojadas em dormitórios femininos tendem a sincronizar seus ciclos menstruais, fenômeno que parece ser mediado pela olfação. Voluntárias expostas a almofadas de gaze que ficaram na axila de outras mulheres, em diferentes estágios do ciclo menstrual, tiveram sincronização dos ciclos, e essa sincronização foi desfeita pela exposição a almofadas de gaze de homens. Acredita-se que essas respostas refletem, em parte, a detecção de odorantes dependentes do gênero (veja a seguir). A olfação também influencia as interações mãe/filho. Neonatos reconhecem suas mães pelo cheiro já nas primeiras horas após o nascimento, preferencialmente orientados pelo seio materno. Esses bebês sugam mais leite quando amamentados pela própria mãe do que se forem amamentados por outras lactantes. Quando são experimentalmente apresentados ao odor materno e ao de outras mulheres, eles dão a mesma preferência à mãe. Essa habilidade de reconhecimento das crianças acontece também com suas mães, que podem discriminar o cheiro dos próprios filhos entre os cheiros de crianças da mesma idade.

Em outros animais, incluindo muitos mamíferos, odores específicos da espécie, denominados **feromônios**, exercem importantes papéis, afetando os compor-

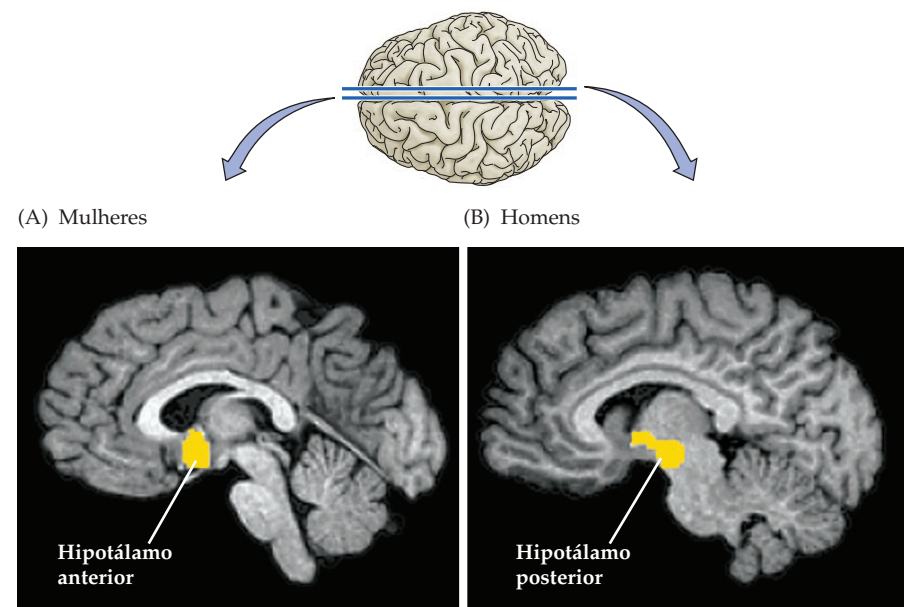


Figura 15.5 Diferentes padrões de ativação no hipotálamo de mulheres (A) e de homens (B) depois da exposição de uma mistura odorante contendo estrógeno ou andrógeno. (Obtido de Savic *et al.*, 2001).

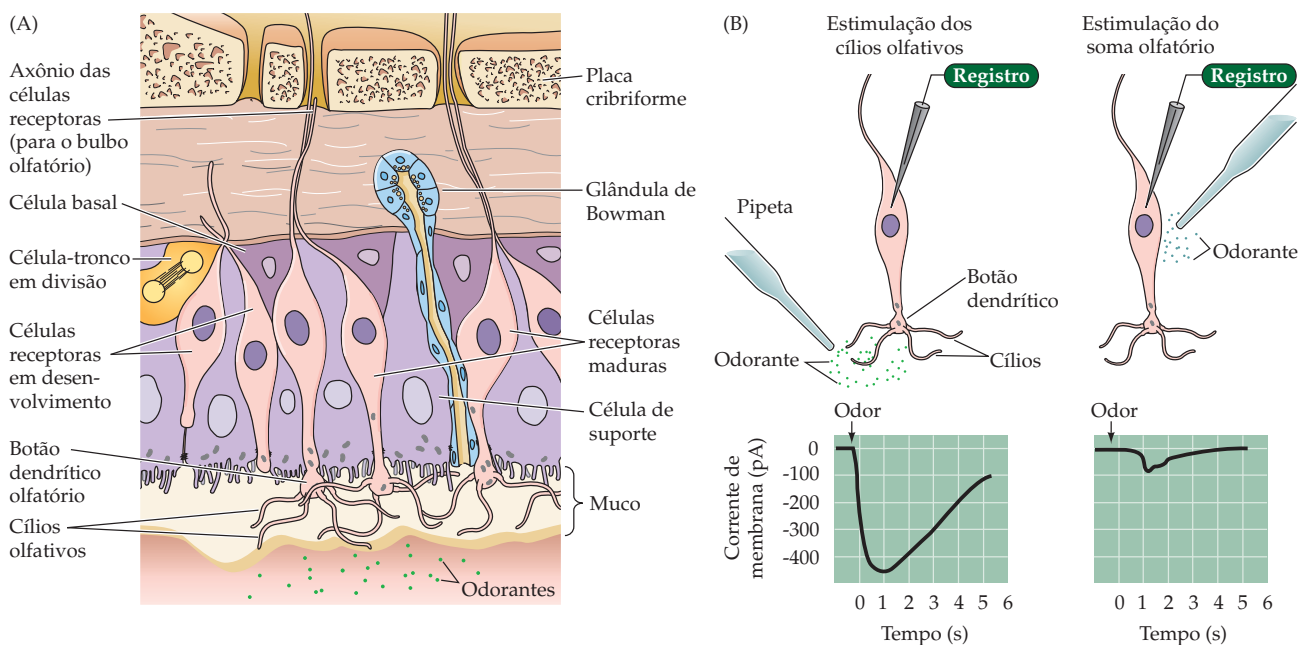
tamentos social, reprodutivo e paternal. Em ratos e camundongos, odores considerados feromônios são detectados por receptores acoplados a proteínas G, localizados na base da cavidade nasal, em estruturas quimiossensoriais diferenciadas e encapsuladas denominadas **órgãos vomeronasais** (Quadro 15A). Embora evidentes em roedores e em outros animais, os órgãos vomeronasais são encontrados bilateralmente em apenas 8% dos humanos adultos, e, portanto, não há uma clara indicação de que essas estruturas em humanos tenham um papel funcional. Além disso, genes humanos que codificam proteínas receptoras vomeronasais são pseudogenes e, portanto, não são expressos. Entretanto, recentes observações sugerem que a exposição a compostos com ação androgênica ou estrogênica que potencialmente funcionam como feromônios para atração sexual em concentrações abaixo do nível de detecção consciente podem provocar respostas comportamentais e padrões distintos de ativação cerebral em homens e mulheres (veja Capítulo 30). Os focos de ativação por esses odorantes incluem regiões distintas do hipotálamo (Figura 15.5), bem como da amígdala – áreas que parecem mediar os comportamentos reprodutivo, emocional e social. Portanto, estruturas olfatórias relacionadas, no encéfalo humano, podem evidentemente detectar sinais que afetam o comportamento reprodutivo e as funções homeostáticas.

O epitélio olfatório e os neurônios receptores olfativos

A transdução da informação olfatória ocorre no epitélio olfatório, uma camada de neurônios e células de suporte que revestem aproximadamente metade da cavidade nasal (veja Figura 15.1). A superfície restante é revestida pelo epitélio respiratório, similar ao de outras vias aéreas, incluindo a traqueia e os pulmões. O epitélio respiratório é responsável por manter uma mistura de ar inalado apropriada (a qual também pode ser importante para a exposição e concentração de odorantes) e fornece uma barreira imunológica que protege a cavidade nasal de agentes irritantes e de infecções.

O epitélio olfatório inclui vários tipos celulares (Figura 15.6A). O mais importante deles é o **neurônio receptor olfativo (NRO)**. Essas células bipolares ori-

Figura 15.6 Estrutura e função do epitélio olfatório. (A) Diagrama do epitélio olfatório mostrando os principais tipos celulares: o neurônio receptor olfativo e seus cílios, as células de sustentação (que detoxificam substâncias químicas perigosas) e as células basais. As glândulas de Bowman produzem muco. Feixes de neurônios desmielinizados e vasos sanguíneos correm na parte basal da mucosa (denominada lâmina própria). Neurônios receptores olfativos são gerados continuamente a partir das células-tronco, mantidas entre as células basais do epitélio olfatório. (B) Geração de potenciais receptores em resposta aos odorantes que chegam aos cílios dos neurônios receptores. Assim, os odorantes provocam uma grande corrente de entrada (despolarização) quando aplicados nos cílios (à esquerda), mas apenas uma pequena corrente quando aplicados sobre o corpo celular (à direita). [A, segundo Anholt, 1987; B, segundo Firestein *et al.*, 1991.]



QUADRO 15A Feromônios, reprodução e o sistema vomeronasal

Muitos donos de cães (e alguns corajosos donos de gatos) relatam a presença de aberturas visíveis na gengiva superior de seus animais, comumente quando eles estão abocanhando seus mastigáveis e resistentes brinquedos. As discretas aberturas representam uma segunda divisão do sistema olfatório que é evidente em carnívoros (incluindo cães e gatos) e roedores, mas menos robusto ou ausente em primatas (particularmente em humanos). Esse **sistema vomeronasal** compreende uma população distinta de receptores em um compartimento epitelial nasal diferenciado denominado órgão vomeronasal (abreviado VNO, no Inglês), bem como uma região distinta do bulbo olfatório – denominada bulbo olfatório acessório (abreviado AOB, no Inglês) – onde os axônios dos receptores quimiossensoriais do órgão vomeronasal fazem sinapse (ver a figura).

As projeções do bulbo olfatório acessório também são distintas daquelas vindas do bulbo olfatório propriamente dito (referidas como bulbo olfatório “principal” em roedores e carnívoros) e incluem o hipotálamo e a amígdala e suas respectivas zonas-alvo. Essa distinção anatômica fornece uma pista importante sobre a função do sistema vomeronasal, pois acredita-se que ele codifica e processa a informação sobre indivíduos da sua espécie ou predadores, median-

do respostas sexuais, reprodutivas e agressivas. Os odorantes específicos detectados e representados no sistema vomeronasal são denominados **feromônios**. A existência de feromônios, diferente da consciente percepção de odores, permanece como um foco de pesquisa para uma variedade de propósitos, incluindo controle de população animal e reprodução assistida.

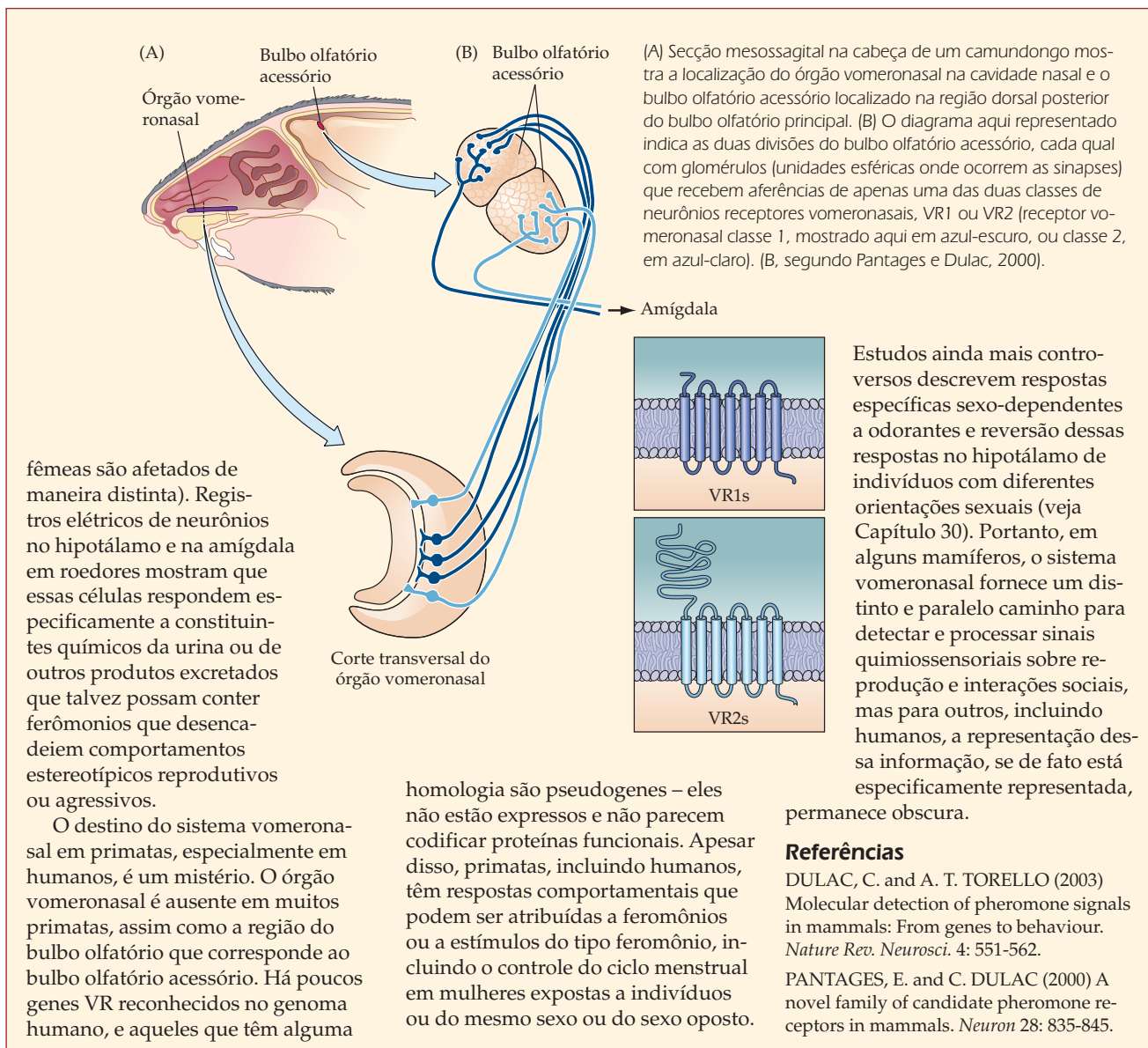
Enquanto a existência e o significado dos feromônios para o comportamento humano sexual e agressivo permanece obscuro, está bem demonstrado que certas substâncias químicas secretadas ou excretadas por roedores e carnívoros, especialmente na urina e fezes, provocam respostas vomeronasais. No final da década de 1990, a identidade distinta do sistema vomeronasal foi confirmada ao nível molecular com clonagem de uma família de receptores vomeronasais – os VRs – cuja identidade e expressão genômica foi específica para os neurônios quimiossensoriais do órgão vomeronasal. Os VRs são receptores acoplados à proteína G com sete domínios transmembrana (ver a figura). Eles se dividem em duas classes principais, V1Rs e V2Rs, nas quais cada um usa diferentes proteínas G na sinalização. Além disso, os V2Rs são coexpressos (e pensa-se que interagem) com membros da família MHC (do Inglês, “Major Histocompatibility”). Isso tem um significado importante, porque muitos

ligantes que se pensa agirem como feromônios são da família MHC. Portanto, embora as células receptoras vomeronasais se pareçam com componentes do epitélio olfatório (e compartilhem a expressão de algumas moléculas), seus receptores acoplados à proteína G são genética e estruturalmente distintos. Além disso, a transdução de sinal é efetuada por meio de um conjunto completamente distinto de segundos mensageiros e canais iônicos. Canais com potencial de receptor transitório (abreviadamente TRP, no Inglês) são encontrados nos neurônios receptores vomeronasais, enquanto um canal iônico regulado por nucleotídeo cíclico é o mediador molecular primário de excitabilidade nos neurônios receptores olfativos.

A manipulação genética da expressão de VRs ou moléculas de sinalização como canais TRP, bem como o registro elétrico de neurônios em animais expostos a supostos feromônios, fornecem evidências funcionais de que o sistema vomeronasal é, de fato, uma entidade distinta, atuando paralelamente ao sistema olfatório “principal”. A eliminação de canais TRP que medeiam a transdução de sinal vomeronasal (ou a eliminação, substituição ou mutação dos próprios receptores) resulta em mudanças no comportamento sexual ou reprodutivo, frequentemente de uma maneira dependente do sexo (i.e., machos e

ginam, em sua superfície basal, um axônio desmielinizado de pequeno diâmetro que leva a informação olfatória para regiões centrais do SNC. Na superfície apical, os NROs originam um único processo que se expande em uma saliência arredondada (botão dendrítico) de onde várias microvilosidades, denominadas **cílios olfativos**, se estendem dentro de uma espessa camada de muco. O muco que reveste a cavidade nasal protege os neurônios receptores e as células de suporte do epitélio olfatório e controla o meio iônico dos cílios olfativos. O muco é produzido por especializações secretórias (denominadas **glândulas de Bowman**) distribuídas pelo epitélio. Quando o muco se torna mais espesso, como durante um resfriado, a acuidade olfatória diminui significativamente. Duas outras classes de células, as basais e as de suporte, também estão presentes no epitélio olfatório. Esse aparelho completo – camada de muco e epitélio com células neurais e células de suporte – é denominado **mucosa nasal**.

A localização superficial da mucosa nasal permite aos neurônios receptores olfativos um acesso direto às moléculas odorantes. Entretanto, uma conse-



quência é que esses neurônios ficam extremamente expostos a poluentes aéreos, alérgenos, micro-organismos e outras substâncias potencialmente perigosas, submetendo os neurônios receptores olfativos a danos quase contínuos. Vários mecanismos ajudam a manter a integridade do epitélio olfatório diante desse trauma. O muco secretado pelas glândulas de Bowman prende e neutraliza agentes químicos potencialmente perigosos. Tanto no epitélio respiratório quanto no olfatório, imunoglobulinas são secretadas no muco, provendo uma defesa inicial contra antígenos perigosos. As células de suporte contêm enzimas (citocromo P450 e outras) que catabolizam substâncias orgânicas e outras moléculas potencialmente perigosas que entram na cavidade nasal. Além disso, os macrófagos encontrados na mucosa nasal isolam e removem o material nocivo, bem como restos de NRO degenerados. Entretanto, a solução final para esse dano contínuo envolve a substituição dos neurônios receptores olfativos em ciclo normal de degeneração e regeneração, como acontece com outros epitélios expostos (como intestinos e pulmões).

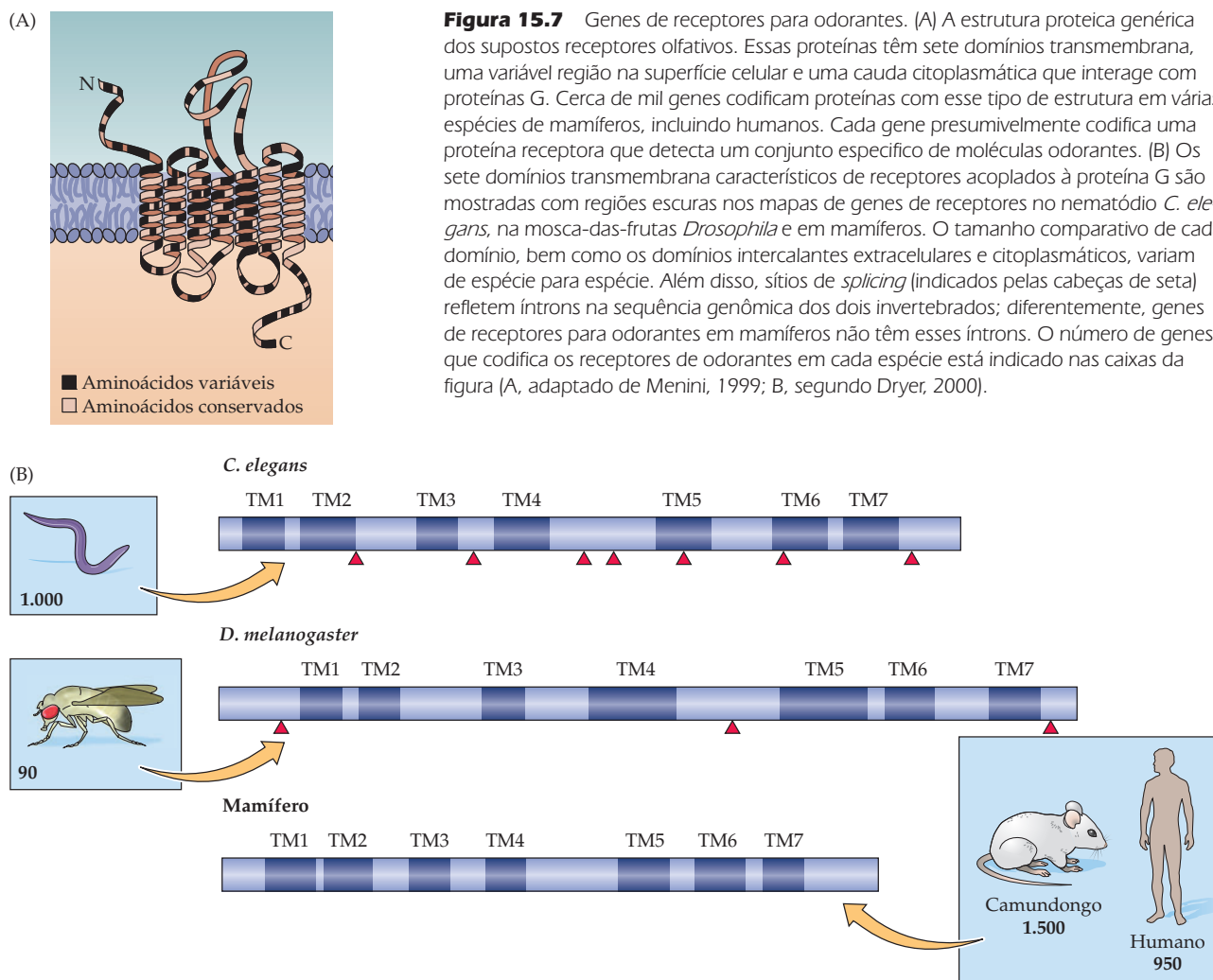
Em roedores, a população inteira de neurônios olfativos é renovada a cada 6 a 8 semanas. Esse feito é realizado pela manutenção, entre as células basais, de uma população de células precursoras (células-tronco) que se dividem originando os novos neurônios receptores (veja Figura 15.6A; ver Capítulo 25). Essa ocorrência natural de regeneração do epitélio olfatório oferece uma oportunidade para se investigar como as células-tronco neurais podem produzir, satisfatoriamente, novos neurônios e reconstituir a função no SNC maduro, um tópico de amplo interesse clínico. Muitas das moléculas sinalizadoras que influenciam a diferenciação neuronal, a extensão axonal e a sinaptogênese durante o desenvolvimento de outras partes do sistema nervoso (veja Capítulos 22 e 23) executam funções similares na regeneração dos receptores olfativos nos adultos. É bastante relevante entender como novos neurônios receptores olfativos se diferenciam e estendem seus axônios ao encéfalo, restabelecendo adequadamente suas conexões funcionais, para que se possa estimular a regeneração de conexões funcionais em outras regiões afetadas por lesão ou por doença (veja Capítulo 25).

A transdução de sinal no epitélio olfatório começa com a ligação do odorante aos receptores proteicos específicos (discutida a seguir) concentrados nas superfícies externa dos cílios olfativos. Antes da identificação dos receptores proteicos, a sensibilidade ao odor localizada nos cílios foi demonstrada em experimentos fisiológicos (Figura 15.6B). Os odorantes apresentados aos cílios de um neurônio receptor olfativo isolado causam uma resposta elétrica robusta; quando esses estímulos são apresentados ao *corpo celular*, não se observa essa resposta. Apesar da aparência externa, os cílios olfativos não têm os aspectos citoesqueléticos dos cílios motores (os assim denominados arranjos microtubulares 9 + 2). Em vez disso, os cílios olfativos são ricos em actina e mais se assemelham às microvilosidades de outros epitélios (como as encontradas no intestino e no pulmão) e, portanto, fornecem uma superfície celular expandida à qual os odorantes podem se ligar. Muitas moléculas que são cruciais para transdução olfatória são abundantes e exclusivamente localizadas nos cílios (veja Figura 15.8).

Proteínas receptoras de odor

O papel principal das proteínas receptoras de odor na codificação e transdução da informação olfatória foi reconhecido quando o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2004 foi concedido a Richard Axel e Linda Buck pela descoberta da família gênica dos receptores de odorantes. As moléculas receptoras olfatórias são homólogas à grande família dos receptores acoplados à proteína G que inclui os receptores β -adrenérgicos e os receptores colinérgicos muscarínicos, bem como a rodopsina e as opsinas (veja Capítulos 6, 7 e 11). Em todos os invertebrados e vertebrados examinados até agora, as proteínas receptoras olfatórias têm sete domínios transmembrana, sítios para a suposta ligação de odorantes no domínio extracelular da proteína, bem como um domínio carboxiterminal no lado citoplasmático capaz de interagir com proteínas G (Figura 15.7A). A sequência de aminoácidos para essas moléculas também mostra grande variabilidade, em várias regiões transmembrana, bem como nos domínios citoplasmático e extracelular (Figura 15.7B). A especificidade do reconhecimento de odorantes e da transdução do sinal olfatório é, presumivelmente, resultado dessa variedade de moléculas receptoras de odor presentes no epitélio nasal; entretanto, o mecanismo molecular pelo qual receptores individuais ligam odorantes específicos permanece pouco conhecido.

Embora o número de genes de receptores para odorantes seja substancial entre todas as espécies, ele varia amplamente de uma para outra. Contudo, em todos os mamíferos, os receptores para odorantes são a mais larga família gênica conhecida, representando 3 a 5% de todos os genes. A análise completa do genoma humano identificou aproximadamente 950 genes de receptores para odorantes, um número similar ao de outros primatas, incluindo chimpanzés, que têm aproximadamente 1.100. A análise do genoma de camundongos tem



identificado cerca de 1.500 diferentes genes de receptores para odorantes, e, em certos cães, incluindo aqueles conhecidos por sua notória habilidade olfatória (Quadro 15B), o número é de cerca de 1.200. Entretanto, a análise gênica adicional dos aparentes receptores para odorantes em mamíferos sugere que muitos deles – cerca de 60% em humanos e chimpanzés, contra 15 a 20% em camundongos e cães – não são transcritos. Portanto, o número de receptores para odorantes é estimado em cerca de 400 em humanos e chimpanzés, contra cerca de 1.200 em camundongos e 1.000 em cães. Em mamíferos, o número de receptores é aparentemente relacionado com a capacidade olfatória de diferentes espécies. A análise similar no genoma do nematódio *C. elegans* e da mosca-das-frutas *D. melanogaster* indica que há aproximadamente 1.000 receptores para odorantes no nematódio e apenas 60 na mosca-das-frutas. O significado desses números tão diferentes não é conhecido.

A expressão, em neurônios receptores olfativos, tem sido confirmada em apenas um pequeno conjunto do enorme número de genes de receptores para odorantes. Os ARNs mensageiros para distintos genes de receptores olfativos são expressos em conjuntos de neurônios olfativos que se dispõem em zonas bilateralmente simétricas no epitélio olfatório. Evidências adicionais dos limitados padrões de expressão de receptores em conjuntos espacialmente restritos de neurônios vêm de experiências genéticas (feitas principalmente em camundongos e moscas-das-

QUADRO 15B Farejando a doença

A sabedoria popular diz que ter um animal de estimação, particularmente um cão, é bom para a saúde. Podemos considerar que o benefício vem da companhia, bem como do exercício diário que ele proporciona. Entretanto, pode haver outros importantes benefícios em função da admirável acuidade olfatória canina. Um cão na família pode, de fato, ajudar no diagnóstico precoce de vários tipos de câncer, apesar de só parecer um dedicado mastigador de sapatos com nariz úmido.

Na década de 1980, alguns relatos diziam que cães podiam, pelo cheiro, identificar sinais e outras manchas de pele potencialmente malignas em seus donos. Contando essa aparentemente estranha capacidade de vários cães, H. Williams, um dos primeiros descobridores, relata a história de uma paciente cujo cão constantemente farejava um sinal em sua perna. Em uma ocasião, o cão tentou arrancar a lesão. A constante atenção (do cão) induziu-a a procurar ajuda médica. A lesão foi excisada e o exame histológico mostrou ser um melanoma.

Subsequentemente, diagnósticos similares por cães de estimação foram relatados por seus donos, incluindo o de um cão labrador que detectou um carcinoma basocelular que se desenvolveu em uma lesão eczematosa do dono. Um estudo menos ficcional vem de cães treinados para farejar, como os utilizados na segurança de aeroportos. Nesse exemplo, George, um cachorro *schnauzer* treinado para distinguir melanomas de melanócitos em cultura, foi apresentado a um paciente que tinha vários sinais. George ficou “enlouquecido” com um dos sinais. A biópsia desse sinal mostrou tratar-se de uma lesão inicial de melanoma.

Nos anos seguintes, outras evidências sugeriram que os cães poderiam reconhecer cânceres de pulmão, mama e bexiga, usando o sentido olfatório. Esses relatos permaneceram na categoria “histórias de cachorro” até 2006, quando uma análise mais sistemática dessa capacidade diagnóstica foi publicada. Nesse estudo, cinco cães comuns adultos foram treinados para diferenciar o hálito de pacientes com câncer pulmonar ou de mama comparados a indivíduos saudáveis.

Os cães foram então testados para distinguir pacientes com câncer em uma nova amostra populacional. Nesse exemplo, a especificidade e a sensibilidade propiciaram aos cães detectar câncer pulmonar, em diversos estágios da doença, em 99% dos casos, de maneira tão acurada quanto os métodos de diagnóstico por biópsia.

Outro estudo que desafiou cães a diferenciar urina de pacientes com e sem câncer de bexiga teve resultados similares, mas menos robustos. Entretanto, durante o curso do estudo, os cães identificaram um câncer entre um indivíduo considerado como sadio. Os clínicos foram suficientemente alertados para realizar análises posteriores e, de fato, descobriram um carcinoma renal nesse indivíduo.

Além de escrever um novo capítulo na saga do saudável convívio entre humanos e cães, essas intrigantes observações têm várias implicações para a compreensão dos mecanismos e do significado biológico da seletividade e acuidade olfatória. Em primeiro lugar, há evidências de que a concentração de alcanos, bem como de outros compostos orgânicos voláteis, está aumentada no ar exalado pelos pacientes com câncer pulmonar. Portanto, como indicado em estudos preliminares sobre a sensibilidade de moléculas receptoras de odor, os receptores para odorantes acoplados a proteínas G podem ser especializados para detectar e discriminar um amplo – e biologicamente significativo – espectro de compostos orgânicos voláteis em baixa concentração. Segundo, a discriminação feita entre pacientes e controles, ou por cães individuais não treinados ou pelo grupo de cães treinados, sugere que distinções sutis na percepção olfatória são claramente representadas e podem guiar o comportamento. Essa aparente habilidade superior dos cães pode refletir o maior número de receptores para odorantes que aumenta a especificidade, ou uma periferia olfatória maior que permite uma maior sensibilidade ou ainda circuitos especializados no bulbo olfatório, no córtex piriforme ou em outras regiões cognitivas envolvidas na discriminação de estímulos olfatórios. Não se sabe se essa habilidade tem

significado adaptativo para os cães ou é apenas mais uma “esperteza” de animais de estimação.

Será que isso significa que o termo “*pet scan*”^{*} assumirá em breve um novo significado na clínica? Claramente, a complexidade em fazer diagnósticos e a confiabilidade em cães – mesmo bem treinados – torna difícil imaginar uma rotina utilizando cães para diagnóstico. Além disso, a maravilhosa capacidade olfatória desses animais fornece um ponto inicial para entender a especificidade molecular dos receptores olfativos, bem como a capacidade de processamento e representação da informação olfatória no SNC. Esse entendimento pode não apenas esclarecer as características funcionais do sistema olfatório, mas ele pode também fornecer um guia natural de moléculas específicas associadas a doenças e ajudar na elaboração de melhores ferramentas diagnósticas – ou pelo menos em diagnósticos que não dependam de narizes gelados e úmidos.

Referências

- MCCULLOCH, M., T. JEZERSKI, M. BROFFMAN, A. HUBBARD, K. TURNER and T. JANECKI (2006) Diagnostic accuracy of canine scent detection in early- and late-stage lung and breast cancers. *Integ. Cancer Therap.* 5:30-39.
- WILLIS, C. M. and 7 others (2004). Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: Proof of principle study. *BMJ* 329: 712 (25 September 2004).
- PHILLIPS, M. and 7 others (2003) Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest* 123: 2115-2123.
- CHURCH, J. and H. WILLIAMS (2001) Another sniffer dog for the clinic? *Lancet* 358: 930.

* N. de T. O termo “*PET scan*” refere-se à técnica de imageamento tridimensional de um tecido *in vivo* denominada PET, do inglês para tomografia por emissão de pósitrons. Aqui, o autor brinca com um segundo sentido da palavra “*pet*”, que também significa “animal de estimação”, ou seja, “*Pet scan*” significaria um exame diagnóstico feito por animais de estimação. Cabe também referir que, no texto original, em inglês, esse quadro de informação tem o título de “*The dogtor is in*”, fazendo um jogo de palavras entre “*doctor*” e “*dog*”, ou seja, “o cão-doutor”.

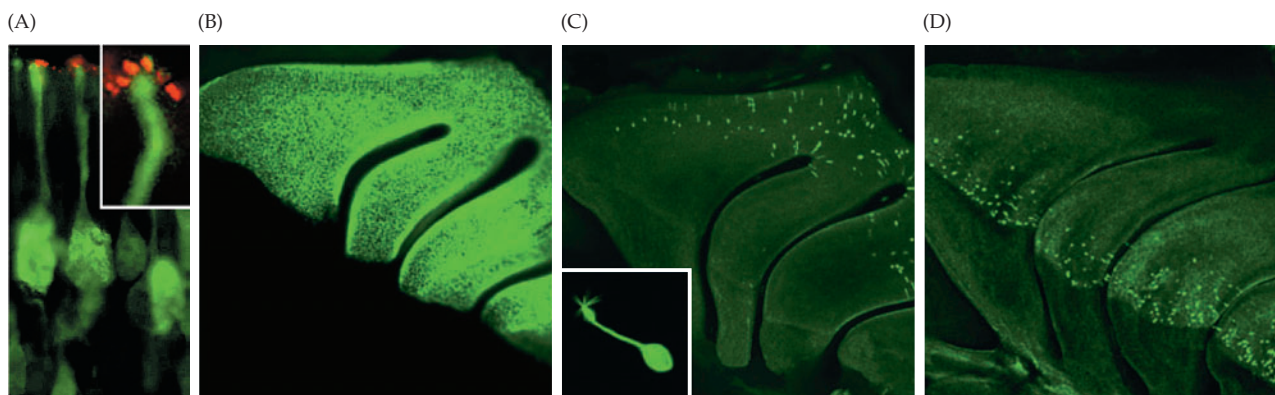


Figura 15.8 Expressão de genes de receptores para odorantes. (A) Imuno-histoquímica de neurônios receptores olfativos (verde) para proteína marcadora olfatória – OMP (de olfactory marker protein – seletiva para todos os neurônios receptores olfativos) e de neurônios olfativos (vermelho) para adenilato-ciclase III humana, cuja marcação restringe-se aos cílios olfativos (veja detalhe no painel). As marcas registram a localização isolada dos componentes das vias de transdução de sinal. (B) A distribuição de neurônios receptores olfativos positivos para OMP pelo epitélio nasal de um camundongo adulto, demonstrado com o transgene OMP, marcado com GFP. As protuberâncias, orientadas diagonalmente da esquerda para a direita, representam elementos em forma de turbina dentro do epitélio olfatório. Outros componentes não epiteliais (ossos e estruturas cartilaginosas) foram removidos. (C) A distribuição de neurônios receptores olfativos expressando o receptor 17 para odorantes. Essas células são restritas a uma zona específica do epitélio. O detalhe no painel mostra que as células que expressam o receptor são de fato neurônios receptores olfativos, com marcação incluindo os cílios. (D) Os neurônios receptores olfativos expressando o receptor para odorante M71 são limitados a uma zona completamente distinta daquela onde estão os receptores 17. [A, cortesia de A.-S. LaMantia; B-D, obtido de Bozza *et al.*, 2002].

-frutas) nas quais proteínas marcadoras como a β -galactosidase ou a GFP são inseridas junto aos receptores para odorantes (Figura 15.8).

A análise genética, bem como a biologia celular mostram que cada neurônio receptor olfativo expressa apenas um ou, no máximo, poucos dos genes para receptores olfativos; além disso, apenas uma de cada duas cópias de cada gene de receptores para odorantes é expressa em neurônios para receptores olfativos. Portanto, diferentes odores ativam conjuntos de neurônios receptores olfativos, molecular e espacialmente distintos, e um dos dois alelos de cada receptor deve estar silenciado nos neurônios receptores olfativos. A diversidade molecular de receptores para odorantes e a diversidade celular de neurônios receptores olfativos certamente medeiam, pelo menos em parte, a capacidade da maioria dos sistemas olfatórios em detectar e codificar uma ampla gama de odores complexos e novos no ambiente.

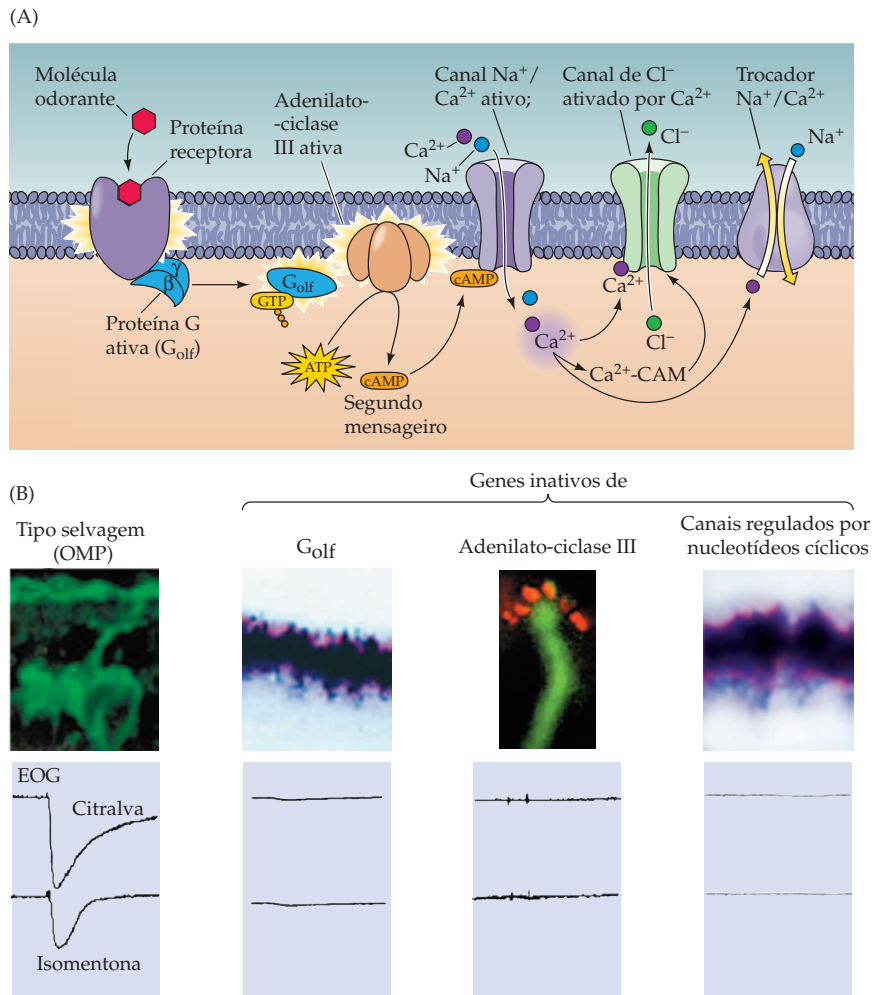
A transdução de sinais olfatórios

Uma vez que um odorante liga-se a uma proteína receptora, vários passos adicionais são necessários para gerar um potencial de membrana que converta a informação química em sinais elétricos que possam ser interpretados no SNC. Em mamíferos, a principal via na geração da atividade elétrica em receptores olfativos envolve canais iônicos operados por nucleotídeos cíclicos, similares àqueles encontrados nos fotorreceptores em bastão (veja Capítulo 11). Os neurônios receptores olfativos contêm uma proteína G olfatória específica (G_{olf}), que ativa a **adenilato-ciclase III (ACIII)**, uma adenilato-ciclase específica do sistema olfatório (Figura 15.9A). Ambas as proteínas estão restritas ao botão dendrítico e aos cílios, o que é compatível com a ideia de que a transdução ocorre nesses domínios do neurônio receptor olfativo (veja Figura 15.6A). A estimulação de receptores para odorantes leva ao aumento de AMP cíclico (AMPC), que abre **canais operados por nucleotídeos cíclicos**, permitindo a entrada de Na^+ e Ca^{2+} (principalmente Ca^{2+}), levando à despolarização do neurônio. Essa despolarização, amplificada por correntes de Cl^- ativadas por Ca^{2+} , é conduzida passivamente dos cílios para o cone de implantação axonal do neurônio olfativo, onde os potenciais de ação são gerados pelos canais de Na^+ dependentes de voltagem e transmitidos ao bulbo olfatório.

Em camundongos transgênicos, a inativação de qualquer um dos principais elementos de transdução de sinal (G_{olf} , ACIII ou canais operados por nucleotídeos cíclicos) resulta na perda do potencial de resposta aos odorantes em neurônios receptores olfativos – neurônios que de outra maneira parecem normais nesses animais – incluindo a contínua expressão de proteínas marcadoras específicas olfatórias em NRO diferenciados. Há também uma perda completa da resposta comportamental a odorantes; em outras palavras, esses camundongos são completamente anósmicos (Figura 15.9B). Esse parâmetro comum, após a perda da

Figura 15.9 Mecanismos moleculares de transdução olfatória.

(A) As moléculas odorantes no muco ligam-se diretamente (ou são conectadas por meio de proteínas ligantes) a um dos muitos receptores localizados nas membranas dos cílios. Essa associação ativa uma proteína G específica (G_{olf}) que, por sua vez, ativa uma adenilato-ciclase, resultando em um aumento de AMP cíclico (AMPc). Um alvo do AMPc é um canal catiônico que, quando aberto, permite o influxo de Na^+ e Ca^{2+} no cílio, resultando em despolarização. O aumento de Ca^{2+} intracelular abre canais de Cl^- , responsáveis pela maior despolarização nos receptores olfativos. O potencial do receptor é reduzido em magnitude quando a concentração do AMPc diminui em função da clivagem por fosfodiesterases específicas. Ao mesmo tempo, o Ca^{2+} complexa-se com calmodulina (Ca^{2+} -CaM) e se liga àquele canal, reduzindo sua afinidade por AMPc. Por fim, o Ca^{2+} é removido pela ação de um trocador de Na^+/Ca^{2+} na membrana. (B) As consequências da inativação de moléculas fundamentais para a cascata de transdução de sinal do odor. As imagens dos neurônios receptores olfativos mostram a expressão de G_{olf} , adenilato-ciclase III (ACIII) e canal regulado por nucleotídeos cíclicos. Os traços abaixo mostram atividade elétrica no epitélio olfatório causado por odorantes medida extracelularmente usando o eletro-olfatograma (EOG). No tipo selvagem, há uma resposta robusta quando ou um odor agradável (como citralva) ou um desagradável (como isomentona) são apresentados. Essas respostas são suprimidas pela inativação de qualquer uma das principais moléculas da transdução de sinal ligadas aos receptores transmembrana de odor (A, adaptado de Menini, 1999; B, obtido de Belluscio *et al.*, 1998 [G_{olf}]; Wong *et al.*, 2000 [ACIII]; Brunet *et al.*, 1996 [canais regulados por nucleotídeos cíclicos]).



função de cada molécula, demonstra que cada passo contribui para a transdução de sinal de odorantes.

Assim como outras células receptoras sensoriais, os neurônios receptores olfativos são sensíveis a um conjunto de estímulos; portanto, há uma especificidade do receptor. Existe uma faixa de relações entre estímulos odorantes específicos e respostas elétricas de neurônios receptores olfativos. Alguns neurônios receptores olfativos apresentam intensa seletividade para um simples odorante, enquanto outros são ativados por várias moléculas diferentes de odorantes (Figura 15.10). Presumivelmente, isso reflete a expressão de um único tipo de receptor para odorante em cada receptor olfativo. Não há, atualmente, nenhum dado fisiológico ou químico que indique uma correspondência entre uma ligação de alta afinidade de um odorante a uma molécula receptora, ativação elétrica do neurônio receptor olfativo e percepção de um odor específico. Entretanto, uma relação distinta entre tipos de odorantes e respostas seletivas tem sido demonstrada em células individuais, isoladas do epitélio olfatório e marcadas geneticamente para identificar a expressão de receptores para moléculas odorantes nessas células. Existe uma “marca” na resposta a odorantes distintos em ORNs que expressam receptores para odorantes específicos (Figura 15.11A). As respostas distintas parecem refletir diferenças químicas em subgrupos de odorantes (p. ex., diferenças no comprimento da cadeia carbonada principal da molécula), bem como na qualidade global dos

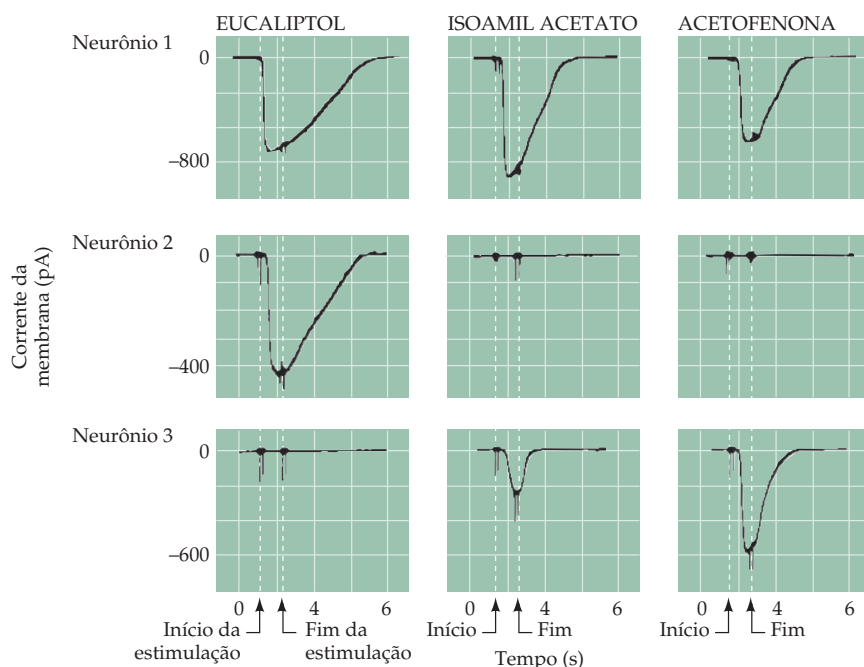


Figura 15.10 Respostas de neurônios receptores olfativos para odorantes selecionados. (A) O neurônio 1 responde de forma similar para três odorantes diferentes. Por outro lado, o neurônio 2 responde a apenas um desses odorantes. O neurônio 3, por sua vez, responde a dois dos três estímulos. As respostas desses neurônios receptores foram registradas pelo método de fixação de membrana de célula inteira; deflexões para baixo representam correntes de entrada medidas em um potencial fixo em -55mV (Segundo Firestein, 1992)

odorantes em cada grupo (Figura 15.11B). Entretanto, ainda não se sabe se a molécula odorante testada representa a “melhor” ou a mais relevante no ambiente, para uma dada proteína receptora.

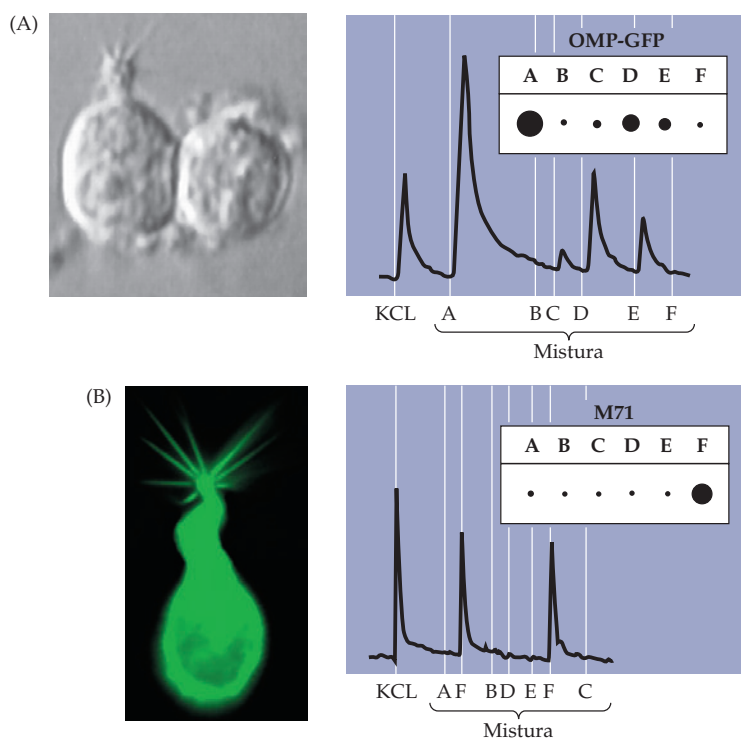


Figura 15.11 Seletividade de proteínas receptoras para odorantes demonstrada pelas respostas a diferentes combinações de odorantes molecularmente definidos. (A) Neurônios receptores olfativos (NROs) escolhidos aleatoriamente foram testados em resposta a seis diferentes misturas de moléculas odorantes (indicadas aqui como A-F), e as respostas foram comparadas àquelas, de um NRO que expressa o receptor M71 (veja Figura 15.8C). (B) Células expressando receptores M71 foram isoladas ligando esse gene ao de GFP. O tamanho dos pontos e a magnitude dos pulsos nos gráficos indicam a força das respostas elétricas para cada odorante. NROs escolhidos aleatoriamente respondem a várias das seis misturas, enquanto NROs contendo receptores M71 respondem apenas à mistura F. (Segundo Bozza *et al.*, 2002; fotos, cortesia de T. Bozza).

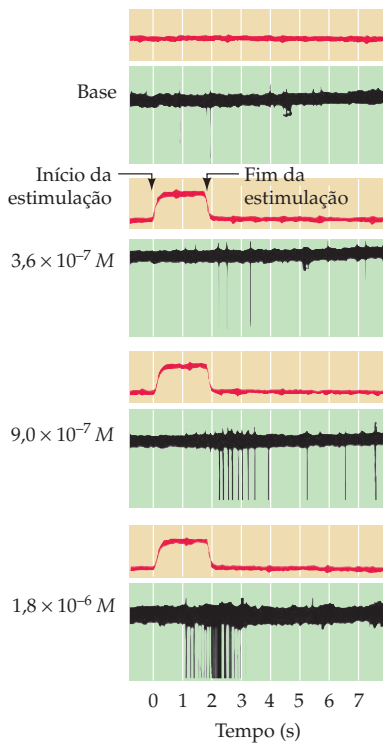


Figura 15.12 Respostas de um único neurônio receptor olfativo a mudanças na concentração de um único odorante, o *isoamil acetato*. O traçado superior em cada gráfico (vermelho) indica a duração do estímulo olfatório; o traçado inferior, a resposta neuronal. A frequência e o número em cada gráfico de potenciais de ação aumentam com o aumento da concentração do odorante. (A, segundo Firestein *et al.*, 1992; B, segundo Getchell, 1986).

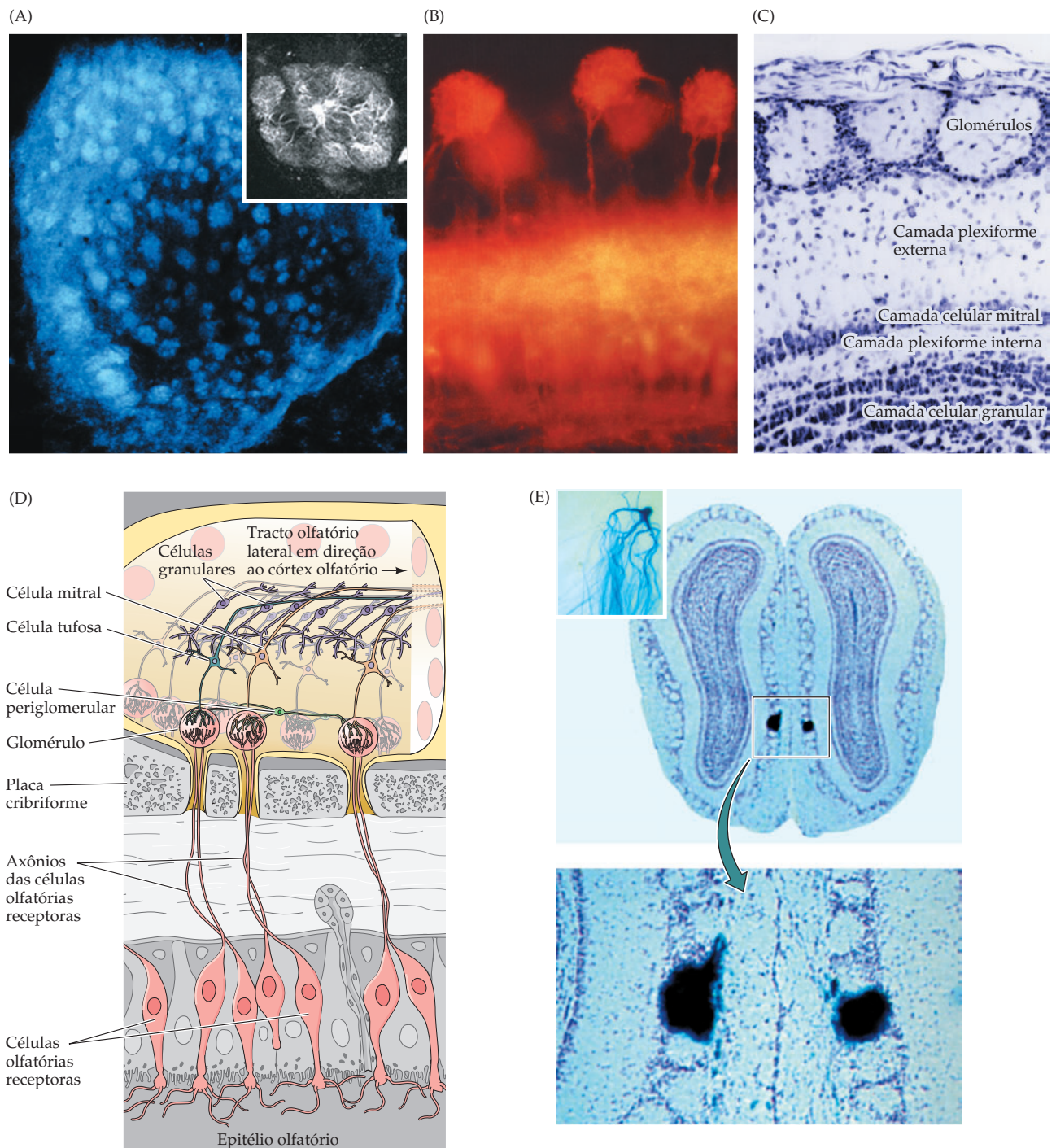
Além da diferente sensibilidade a um conjunto de estímulos, os neurônios receptores olfativos apresentam limiares diferentes a um odorante em particular. Ou seja, neurônios receptores que são inativos a uma concentração basal de um determinado odorante podem ser ativados quando expostos a concentrações maiores do mesmo odorante (Figura 15.12). Essas características indicam por que a percepção de um odor pode mudar em função de sua concentração. Além disso, essas propriedades fisiológicas provavelmente contribuem para a capacidade adaptativa do sistema olfatório – uma capacidade facilmente observada em experiências olfatórias, como o decréscimo da consciência à medida que o tempo passa ao se estar em uma sala para fumantes de um hotel. Ainda permanece incerta a relação entre esses dois aspectos de regulação fisiológica de neurônios receptores olfativos individualmente (i. e. resposta à intensidade e duração de um estímulo) e a especificidade química individual de um receptor para odorantes.

O bulbo olfatório

A transdução de sinal induzida por odorantes nos cílios olfativos e as alterações subsequentes da atividade elétrica no neurônio receptor olfativo são apenas os primeiros passos no processamento da informação olfatória. Ao contrário de outras células receptoras sensoriais primárias (p. ex., fotorreceptores na retina ou células pilosas na cóclea), os neurônios receptores olfativos possuem axônios, e esses axônios transmitem a informação olfatória diretamente para o SNC. Assim que os axônios deixam o epitélio olfatório, eles se reúnem em um grande número de feixes que, juntos, constituem o **nervo olfatório** (primeiro nervo craniano). Cada nervo olfatório projeta-se ipsilateralmente para o **bulbo olfatório**, que nos humanos se posiciona ventral e anteriormente ao hemisfério cerebral ipsilateral. O aspecto mais distinto do bulbo olfatório é um conjunto de

Figura 15.13 Organização do bulbo olfatório dos mamíferos. (A) Quando o bulbo é observado de sua superfície dorsal (visualizado aqui em um camundongo vivo no qual se removeu a porção do crânio que o recobria), podemos ver os glomérulos olfatórios. As densas acumulações de dendritos e sinapses que constituem os glomérulos estão marcadas por um corante vital fluorescente que reconhece os processos neuronais. A figura inserida no canto superior direito mostra um arranjo similar dos glomérulos na estrutura em forma de “cogumelo” em *Drosophila* (que equivale ao bulbo olfatório). (B) Entre os principais componentes neuronais de cada glomérulo, estão os tufos apicais das células mitrais, os quais se projetam ao córtex piriforme e a outros destinos no bulbo (veja Figura 15.1C). Nesta imagem de uma secção coronal do bulbo, eles foram marcados retrogradamente com um marcador lipofílico Di-I, aplicado no tracto olfatório lateral. (C) Estrutura celular do bulbo olfatório em uma secção coronal mostrada com coloração de Nissl indicando suas cinco camadas. A camada glomerular inclui os tufos das células mitrais, os terminais axonais dos neurônios receptores olfativos e as células periglomerulares que definem as margens de cada glomérulo. A camada plexiforme externa é constituída pelos dendritos laterais das células mitrais, pelos corpos celulares e dendritos das células tufoas e pelos dendritos das células granulares que estabelecem sinapses dendrodendríticas com outros elementos sinápticos. A camada celular mitral é definida pelos corpos celulares das células mitrais, e seus axônios mitrais encontram-se na camada plexiforme interna. Por fim, os corpos das células granulares estão densamente empacotados, formando a camada celular granular. (D) Esquema da organização laminar e os circuitos do bulbo olfatório, mostrado em um corte em vista medial. Axônios das células receptoras olfatórias estabelecem sinapses com os tufos dendríticos das células mitrais e com os processos das células periglomerulares dentro do glomérulo. As células granulares e os dendritos laterais das células mitrais constituem os principais elementos sinápticos da camada plexiforme externa. (E) Os axônios dos neurônios receptores olfativos que expressam um gene para receptores de um mesmo odorante convergem para pequenos subconjuntos de glomérulos bilaterais simétricos. Esses glomérulos, indicados na parte superior da ilustração, são mostrados em detalhes no painel inferior. As projeções do epitélio olfatório têm sido identificadas por um transgene marcador, inserido por recombinação homóloga (*knocked in*) no locus genético responsável pela codificação de um receptor em particular. (A, obtido LaMantia *et al.*, 1992; B e C, obtido Pomeroy *et al.*, 1990; E, obtido Mombaerts *et al.*, 1996.)

acúmulos de neurópilo de formato aproximadamente esférico e com diâmetro de 100 a 200 μm denominados **glomérulos**, que se situam imediatamente abaixo da superfície do bulbo e são alvos sinápticos dos axônios olfatórios primários (Figura 15.13A-D). Em vertebrados, os axônios de NRO fazem sinapses glutamatérgicas nos glomérulos. Notavelmente, essa relação entre a periferia olfatória (o nariz ou estruturas similares) e os glomérulos no SNC ocorre em todo o reino animal (veja detalhe inserido na Figura 15.13A).



Dentro de cada glomérulo, os axônios dos neurônios receptores fazem contato com os dendritos apicais das **células mitrais**, que são os principais neurônios de projeção do bulbo olfatório. Os corpos das células mitrais estão localizados em uma camada profunda distinta da dos glomérulos e, em adultos, projetam um dendrito primário para um único glomérulo, do qual se origina um elaborado tufo de ramificações em que os axônios olfatórios primários estabelecem suas sinapses (Figura 15.13B,D). No camundongo (onde a conectividade tem sido estudada quantitativamente), cada glomérulo inclui os dendritos apicais de aproximadamente 25 células mitrais que recebem, em conjunto, a inervação de aproximadamente 25 mil axônios de receptores olfativos. Notavelmente, todos esses 25 mil axônios vêm de neurônios receptores olfativos que expressam um mesmo gene de receptores para odorantes (Figura 15.13E). Esse grau de convergência serve para aumentar a sensibilidade das células mitrais, assegurando a máxima fidelidade na detecção do odor. E também pode maximizar a força do sinal, subtraindo o ruído médio não relacionado com o sinal. Cada glomérulo inclui também processos dendríticos de duas outras classes de neurônios do circuito local, as células tufoosas e as células periglomerulares (cerca de 50 células tufoosas e 25 células periglomerulares contribuem em cada glomérulo) (Figura 15.13D). Embora se considere geralmente que esses neurônios sirvam para incrementar a sensibilidade de glomérulos individuais, suas funções não estão claras.

Por fim, as células glomerulares, que constituem a camada mais interna do bulbo olfatório de vertebrados, estabelecem sinapses primariamente com os dendritos das células mitrais, dentro da camada plexiforme externa (Figura 15.13C,D). Essas células, que não possuem um axônio identificável, estabelecem sinapses dendrodendríticas recíprocas com as células mitrais e são importantes para estabelecer circuitos inibitórios laterais locais no bulbo olfatório, participando da plasticidade sináptica nessa estrutura. As células granulares e periglomerulares estão entre as poucas classes de neurônios no encéfalo que podem ser substituídas por toda a vida (veja Capítulo 25).

A relação entre neurônios receptores olfativos que expressam um determinado receptor para odorantes e pequenos conjuntos de glomérulos (Figura 15.13E) sugere que glomérulos individuais respondem especificamente (ou pelo menos seletivamente) a distintos odorantes. A responsividade seletiva (mas não única) dos conjuntos de glomérulos a determinados odorantes tem sido fisiologicamente confirmada em vertebrados como a *Drosophila*, bem como em camundongos, por meio de registros individuais e múltiplos, mapeamento metabólico, corantes sensíveis à voltagem, sensores elétricos codificados geneticamente ou por meio de sinais intrínsecos que dependem da oxigenação sanguínea. Esses estudos mostram que o aumento na concentração de odorantes aumenta a atividade de glomérulos individualmente, bem como o número de glomérulos ativados. Além disso, diferentes odorantes (Figura 15.14A) ou odorantes com estrutura química distinta (p. ex., comprimento da cadeia carbonada principal de um odorante; Figura 15.14B) ativam um ou alguns glomérulos com máxima intensidade. Não está claro como (ou se) a identidade e a concentração de um odorante são mapeados nos arranjos glomerulares.

Considerando a resposta de um pequeno número de glomérulos para odorantes isolados, pode-se supor que um complexo conjunto de odorantes naturais, como café, frutas, queijos e temperos – cada um contendo mais de cem substâncias –, poderia ativar um número maior de glomérulos olfatórios. Surpreendentemente, não é isso o que acontece. Odorantes naturais nas suas concentrações usuais ativam um pequeno número de glomérulos, os quais respondem seletivamente a uma ou duas moléculas, caracterizando o odor complexo. Portanto, para solucionar o problema da representação de odorantes complexos, o sistema olfatório parece empregar um mecanismo de código esparsos, com base em um pequeno número de substâncias dominantes em uma mistura (veja Figura 15.11). Uma me-

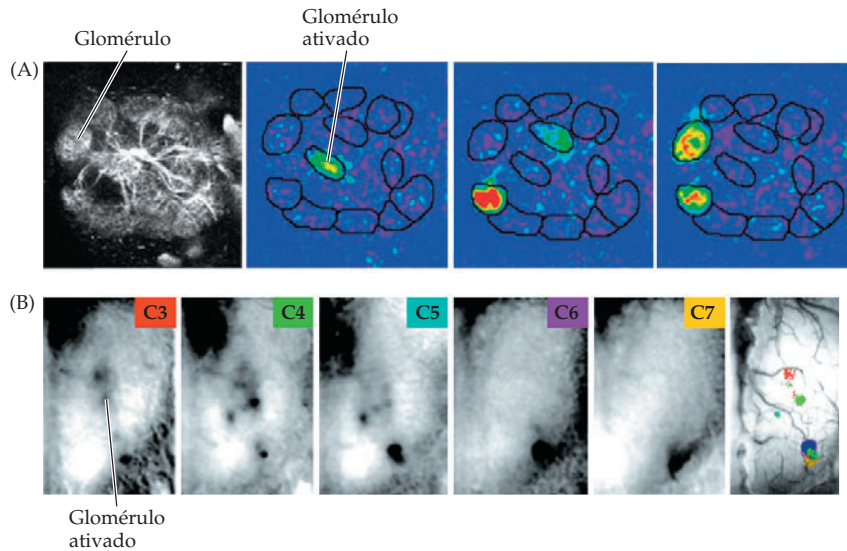


Figura 15.14 Mapa das respostas de diferentes odorantes nos glomérulos. (A) À esquerda, o arranjo glomerular no lobo olfatório de *Drosophila melanogaster* (que equivale ao bulbo olfatório em mamíferos) é visualizado com uma proteína fluorescente, cuja expressão é regulada por um gene específico desse lobo. Os painéis subsequentes mostram que três odorantes distintos – 1-octano-3-ol, uma molécula atraente para insetos; hexano, que tem um cheiro familiar para humanos, e isoamilacetato, o principal componente do aroma de bananas – ativam diferentes glomérulos. A cor vermelha indica máxima atividade e, em cada caso, a ativação é limitada a um ou dois diferentes glomérulos. (B) A superfície do bulbo olfatório, representado por imagens da atividade elétrica intrínseca, em resposta aos odorantes com diferentes comprimentos da cadeia de carbono (C3–C7, codificados por cores indicadas no canto superior direito). A atividade elétrica focal mostra manchas mais escuras, em um fundo luminoso, como mostrado no primeiro painel. As manchas correspondem a glomérulos individuais ou a alguns glomérulos. O painel mais à direita resume a relação entre o comprimento da cadeia de carbono e a localização da ativação na superfície dorsal do bulbo olfatório. A cor, codificada em cada mancha com seu odorante correspondente, mostra a ativação segregada de odorantes específicos. (A, obtido de Wang *et al.*, 2003; B, obtido de Belluscio e Katz, 2001).

táfora útil é considerar uma camada de glomérulos no bulbo olfatório como um arranjo de lâmpadas em um letreiro luminoso de cinema: a distribuição espacial de glomérulos ativos e inativos fornece uma mensagem única de um determinado odorante em uma certa concentração.

As projeções centrais do bulbo olfatório

Os axônios das células mitrais são a única estação de retransmissão para a informação olfatória ao restante do encéfalo. Os axônios das células mitrais de cada bulbo olfatório formam um feixe – o **tracto olfatório lateral** – que se projeta ao núcleo olfatório acessório, ao tubérculo olfatório, aos córtices entorrinal e piriforme, bem como a porções da amígdala (Figura 15.1A). O principal destino do tracto olfatório é o **córtex piriforme** (com suas três camadas), situado na posição ventromedial do lobo temporal, próximo ao quiasma óptico. Os neurônios do córtex piriforme, que respondem a odores, e os sinais das células mitrais dos glomérulos, que recebem projeções de receptores olfativos específicos, permanecem parcialmente isolados. A maioria das projeções do tracto olfatório lateral são ipsilaterais; entretanto, um conjunto de axônios das células mitrais cruza a linha mediana, presumivelmente iniciando o processamento bilateral de alguns aspectos da informação olfatória. Os axônios das células piramidais do córtex piriforme, por sua vez, projetam-se a vários núcleos talâmicos e hipotalâmicos e também ao hipocampo e à amígdala. Alguns neurônios do córtex piriforme também inervam diretamente uma variedade de áreas no neocórtex, incluindo o córtex orbitofrontal, onde respostas multimodais a estímulos complexos, em particular alimentares, incluem um componente olfatório. Entretanto, a representação da informação olfatória no córtex piriforme, bem como no neocórtex, é menos entendida do que a do bulbo olfatório. Contudo, esses caminhos asseguram que a informação sobre odores atinja uma variedade de regiões encefálicas, permitindo que a percepção olfatória influencie comportamentos cognitivos, viscerais, emocionais e homeostáticos.

A organização do sistema gustatório

O segundo sistema quimiossensorial, o sistema gustatório, representa as qualidades químicas, bem como físicas, das substâncias ingeridas, incluindo alimentos. Em convergência com os sistemas olfatório e trigeminal, o gosto reflete quali-

dades estéticas e nutritivas do alimento, indicando se é ou não um item alimentar seguro para ser ingerido. Uma vez na boca, os constituintes químicos dos alimentos interagem com receptores nas **células gustatórias**, localizadas em especializações epiteliais na língua, denominadas **botões gustatórios**. As células gustatórias transduzem esses estímulos e provêm informações adicionais sobre a identidade, a concentração e a qualidade (se é agradável, perigosa ou não) da substância. Essa informação também prepara o sistema gastrointestinal para receber o alimento, promovendo a salivação e a deglutição (ou causando náuseas e regurgitação se a substância for nociva). A informação sobre a temperatura e a textura do alimento (incluindo viscosidade e conteúdo lipídico) é transduzida e transmitida da boca ao tálamo e ao córtex somatossensorial pelos receptores somatossensoriais do trigêmeo e de outros nervos cranianos (veja Capítulos 9 e 10). Obviamente, o alimento não é ingerido apenas por seu valor nutricional ou evitado por ser desagradável ou potencialmente perigoso; o “gosto” também depende de fatores culturais e psicológicos. De que outra forma poderíamos explicar por que tantas pessoas apreciam consumir pimentas picantes ou bebidas amargas como a cerveja?

Assim como o sistema olfatório, o sistema gustatório é definido por seus receptores periféricos especializados, bem como por um número de caminhos centrais que transmitem e processam a informação gustatória (Figura 15.15). As células gustatórias (os receptores periféricos) são encontradas em botões gustatórios distribuídos na superfície dorsal da língua, no palato mole, na faringe e na parte superior do esôfago (veja Figuras 15.16 e 15.17). Essas células estabelecem sinapses sobre axônios primários que correm ao longo da corda timpânica e dos ramos superiores do nervo facial (nervo petrosal ou VII nervo craniano), do ramo lingual do nervo glossofaríngeo (IX nervo craniano) e do ramo laríngeo superior do nervo vago (X nervo craniano), inervando os botões gustatórios na língua, no palato, na epiglote e no esôfago, respectivamente. Os axônios centrais desses neurônios sensoriais primários nos seus respectivos gânglios nervosos craniais projetam-se às regiões rostral e lateral do **núcleo do tracto solitário** no tronco encefálico (Figura 15.15A), também conhecido como **núcleo gustatório** do complexo tracto solitário. A região posterior do núcleo solitário é o principal destino das informações sensoriais aferentes viscerais, relacionadas com as divisões simpática e parassimpática do sistema neurovegetativo (veja Capítulo 21).

A distribuição desses nervos cranianos e seus ramos na cavidade oral está topograficamente representada ao longo do eixo rostrocaudal da porção rostral do núcleo gustatório; as terminações do nervo facial estão mais rostrais, as do glossofaríngeo, mais intermediárias, e as do nervo vago, mais caudais no núcleo (veja Figura 15.15A). A integração do gosto e da informação sensorial visceral é presumidamente facilitada por esse arranjo. A parte caudal do núcleo solitário também recebe inervação dos ramos subdiafragmáticos do nervo vago, responsável pelo controle da motilidade gástrica. Os interneurônios que conectam as regiões rostral e caudal do núcleo representam a primeira interação entre os estímulos gustatórios e viscerais. E esse circuito pode ser considerado como um membro sensorial de um arco reflexo gustatório/visceral. Essa relação de proximidade entre a informação gustatória e a visceral faz sentido, considerando-se que o animal precisa reconhecer com rapidez se o que ele está comendo pode fazê-lo adoecer para responder de acordo.

Axônios da parte rostral (gustatória) do núcleo solitário projetam-se ao complexo ventral posterior do tálamo, onde eles terminam na metade medial do **núcleo ventral posterior medial**. Esse núcleo, por sua vez, projeta-se a várias regiões do neocórtex, incluindo a ínsula anterior no lobo temporal (o córtex insular gustatório; veja Figura 15.15A) e o opérculo do lobo frontal. Há também uma área neocortical gustatória secundária na porção caudal lateral do córtex orbitofrontal, onde os neurônios respondem a uma combinação de estímulos visuais, somatos-

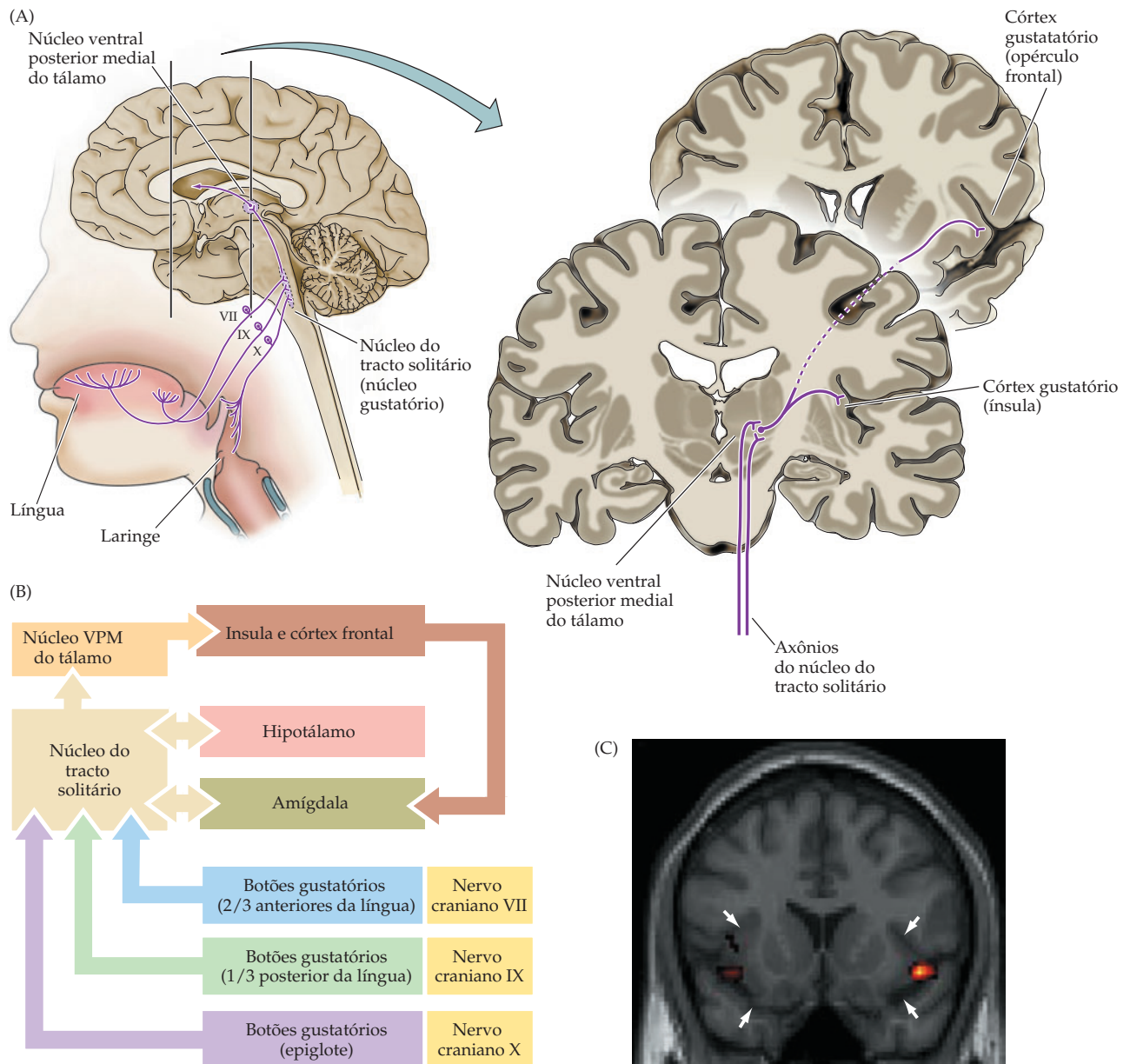


Figura 15.15 Sistema gustatório humano. (A) A ilustração da esquerda mostra a relação entre os receptores na cavidade oral e no canal alimentar superior e o núcleo do tracto solitário no tronco encefálico. A secção coronal à direita mostra o núcleo ventral posterior medial (VPM) do tálamo e suas conexões com as regiões gustativas do córtex cerebral. (B) Diagrama das vias básicas de processamento da informação gustativa. (C) IRM funcional de um humano normal consumindo alimento. Repare a ativação bilateral focal (vermelho) no córtex insular (indicados pelas setas), com uma inclinação de maior ativação no hemisfério dominante (esquerdo na maioria dos humanos). (C, obtido de Schoenfeld *et al.*, 2004).

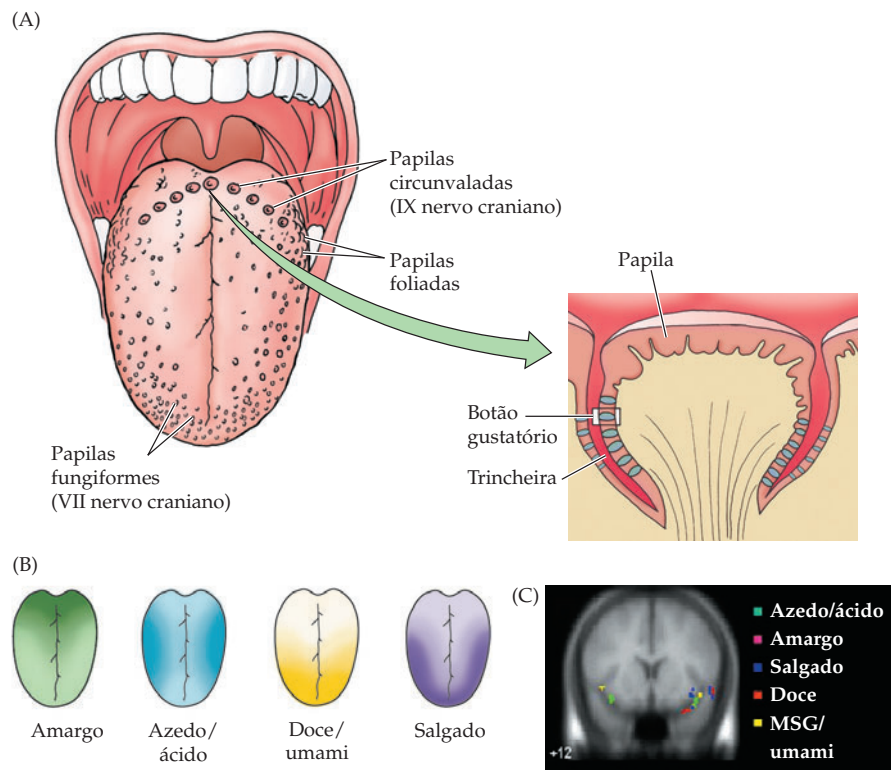
sensoriais, olfatórios e gustatórios. É interessante notar que, quando um determinado alimento é consumido até o ponto de saciedade, neurônios orbitofrontais específicos em macacos diminuem sua atividade ao estímulo gustatório, sugerindo que estão envolvidos na motivação consciente para comer (ou não) tais alimentos. Por fim, projeções recíprocas conectam o núcleo do tracto solitário através dos núcleos da ponte ao hipotálamo e à amígdala. Supõe-se que essas projeções influenciem aspectos afetivos (p. ex., agradabilidade *versus* experiência de aversão a alimento) de apetite, de saciedade e de outras respostas homeostáticas associadas à ingestão (lembre-se de que o hipotálamo é o principal centro regulador da homeostase; veja Capítulo 21).

A percepção gustatória em humanos

O sistema gustatório codifica a informação sobre a quantidade, bem como a identidade dos estímulos. A maioria dos estímulos gustatórios é constituída de moléculas não voláteis e hidrofílicas solúveis na saliva. Em geral, a intensidade do gosto percebida é diretamente proporcional à concentração do estímulo gustatório. Os limiares de concentração para a maioria dos estímulos gustatórios são bem altos. Por exemplo, em humanos, a concentração limiar para o ácido cítrico é de cerca de 2 mM; para o sal (NaCl), 10 mM, e para a sacarose, 20 mM. Por outro lado, lembre-se de que o limiar perceptivo para alguns odorantes é da ordem de 0,01 nM. Como o corpo requer concentrações elevadas de sal e carboidratos, as células gustatórias respondem apenas a concentrações relativamente altas dessas substâncias, de modo a promover uma adequada ingestão. Claramente, é uma vantagem para o sistema gustatório detectar substâncias potencialmente perigosas (p. ex., compostos de plantas com gosto azedo que podem ser nocivas ou venenosas) em concentrações muito mais baixas. Portanto, o limiar de concentração para tais estímulos gustatórios é relativamente baixo: para a quinina, é de 0,008 mM e, para a estricnina, é de 0,0001 mM.

Estímulos gustatórios são detectados em toda a superfície lingual em especializações receptoras denominadas **papilas gustatórias** (Figura 15.16A). As papilas gustatórias são definidas como protuberâncias cercadas por invaginações locais do epitélio lingual que formam a trincheira ou vala, para concentrar as moléculas estimulantes gustatórias. Os botões gustatórios, os sítios para as células receptoras gustatórias, estão distribuídos ao longo da superfície lateral das protuberâncias papilares, bem como das paredes das trincheiras. Há três tipos de papilas: **fungiformes**, que contêm cerca de 25% do total de botões gustatórios, as **circunvaladas** (50%) e as **foliadas** (os 25% restantes). As três classes são distribuídas descontinuamente sobre a superfície da língua. As papilas fungiformes são encontradas apenas nos dois terços anteriores da língua; a mais alta densidade (cerca de 30/cm²)

Figura 15.16 Os botões gustatórios e a inervação periférica da língua. (A) Distribuição das papilas gustatórias na superfície dorsal da língua. O detalhe ampliado mostra a localização de botões gustatórios individuais na papila circunvalada. (B) Diferentes respostas aos sabores doce, salgado, azedo (ácido) e amargo registradas nos três nervos cranianos que inervam a língua e a epiglote. (C) Imagem composta de IRMf mostrando diferentes localizações de ativação focal no córtex insular em resposta a cada um dos cinco estímulos gustatórios básicos, transduzidos por receptores gustatórios.



está na ponta. Essas papilas apresentam formato de cogumelo (por isso, seu nome) e normalmente têm cerca de três botões gustatórios em sua superfície apical. Há 9 papilas circunvaladas arranjadas como um “V” na retaguarda da língua. Cada uma consiste em uma trincheira circular contendo cerca de 250 botões gustatórios ao longo de suas paredes. Duas papilas foliadas estão presentes na porção posterior lateral da língua, cada uma contendo cerca de 20 cristas paralelas com cerca de 600 botões gustatórios em suas paredes. Assim, os estímulos químicos sobre a língua estimulam primeiro os receptores das papilas fungiformes e, então, os receptores das papilas foliadas e circunvaladas; somente depois são estimulados os botões gustatórios espalhados na faringe, na laringe e no esôfago superior.

Com base em elementos convergentes entre as diversas culturas, podemos dizer que o sistema gustatório percebe cinco tipos de estímulos: **salgado**, **azedo (ácido)**, **doce**, **amargo** e **umami** (uma palavra japonesa para sabor delicioso; esse estímulo é provocado por glutamato de sódio ou outros aminoácidos encontrados em carnes cozidas e em outros alimentos ricos em proteínas). Essas cinco categorias perceptivas têm também significado metabólico e nutricional: o gosto salgado deve-se principalmente ao NaCl, que é necessário para o equilíbrio eletrolítico; aminoácidos são necessários para a síntese proteica; açúcares, como a glicose, são necessários para energia; gostos azedos, associados a acidez e, portanto, prótons (H^+) indicam a palatabilidade de vários alimentos (o ácido cítrico nas laranjas); moléculas que provocam o gosto amargo, incluindo alcaloides das plantas como atropina, quinina e estricnina, indicam alimentos que podem ser venenosos.

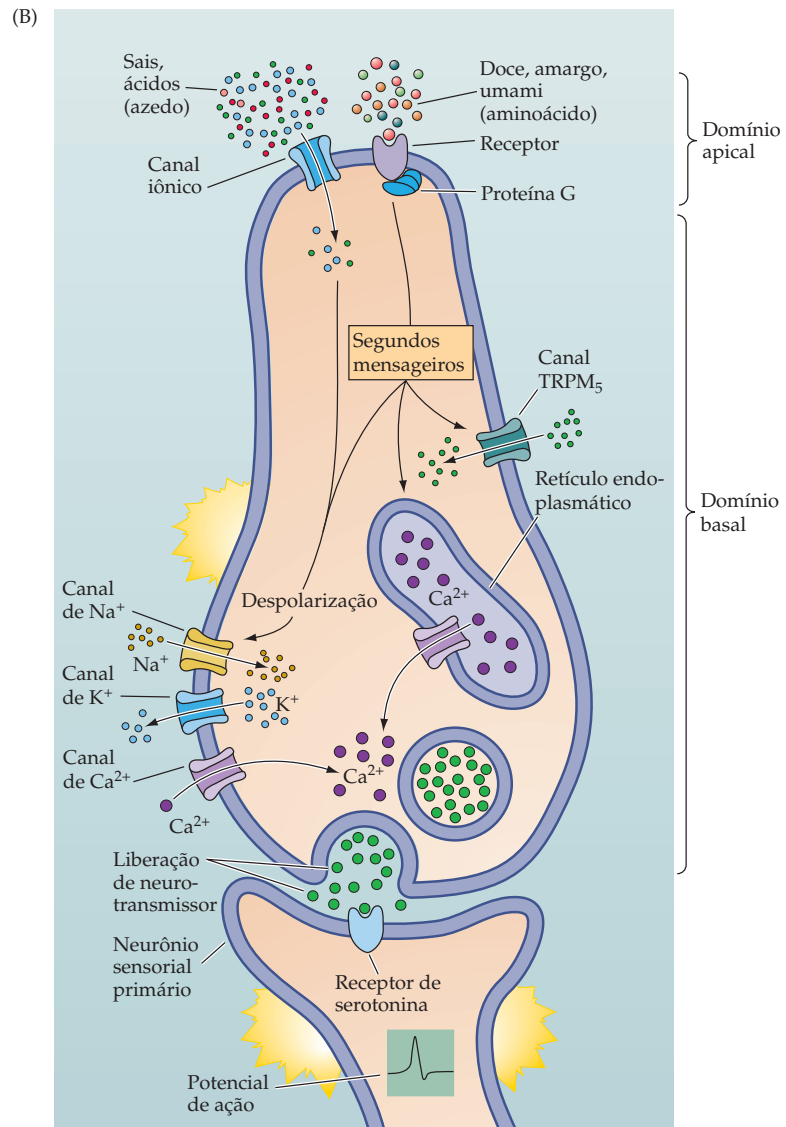
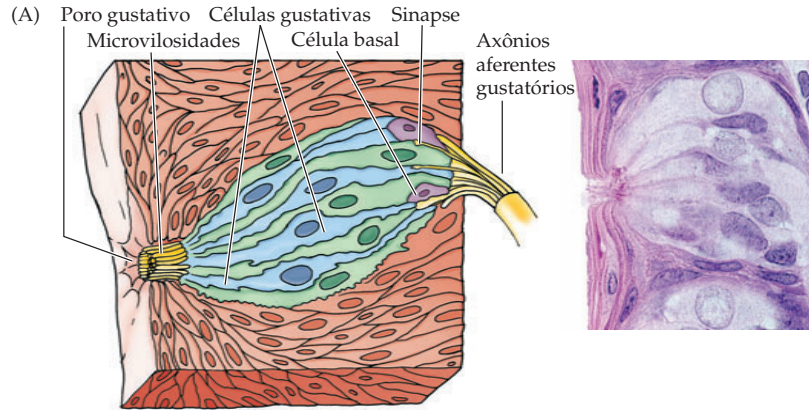
Há limitações óbvias para essa classificação. As pessoas experimentam uma variedade de sabores adicionais, incluindo adstringência (uva-do-monte e chá), pungência (pimenta forte e gengibre), gordura, amiláceo e vários sabores metálicos, para citar alguns. Além disso, em baixas concentrações, misturas de substâncias podem provocar sensações gustatórias inteiramente novas. Por fim, em baixas concentrações, a resposta protetora a gostos aversivos pode ser ignorada, levando as pessoas a adquirir preferência por uma variedade de gostos azedos e amargos, como o limão e a quinina.

Embora todos esses gostos possam ser detectados em toda a superfície da língua, diferentes regiões apresentam diferentes limiares aos vários gostos (Figura 15.16B). Essas descontinuidades na sensibilidade gustatória, podem estar relacionadas com qualidades estéticas, metabólicas e potencialmente tóxicas detectadas pelos receptores gustatórios da língua. A ponta da língua é mais responsiva a substâncias que causam sensações de doce, umami e salgado, os quais produzem sensações prazerosas em concentrações um tanto elevadas. Portanto, gostos provocados nessa região – o ponto inicial de contato para a maioria dos alimentos ingeridos – ativam comportamentos alimentares como movimento da boca, salivagem, liberação de insulina e deglutição. A ingestão de alimentos ricos em carboidratos e aminoácidos é benéfica (moderadamente) e, portanto, não é surpresa que a maioria das regiões da língua sejam sensíveis a esses estímulos, facilitando a ingestão desses alimentos.

A sensibilidade aos gostos azedo e amargo é mais baixa na ponta da língua, mas elevada nos lados e na parte posterior. Parece razoável que uma vez analisado o conteúdo nutricional, a superfície receptora poderia a seguir avaliar outras características estéticas, como acidez e amargura, que indicariam perda da palatabilidade (acidez excessiva) ou mesmo toxicidade (pelo amargor). Substâncias de gosto amargo provocam caretas, arcadas de vômito e salivagem massiva para diluir o estímulo gustatório. A ativação da região posterior da língua, por substâncias de gosto amargo, provoca protrusão da língua e outras reações protetoras (p. ex., tosse) que dificultam a ingestão.

Cada um dos cinco gostos primários representados na superfície da língua corresponde a classes diferentes de receptores proteicos expressos em conjuntos de células gustatórias (veja a próxima seção). Portanto, as categorias da percepção gustatória e suas representações nos botões gustatórios estão intimamente li-

Figura 15.17 Botões gustatórios, células gustatórias e transdução de sinal. (A) Diagrama e micrografia óptica de um botão gustatório, mostrando vários tipos de células gustatórias e os nervos associados. A superfície apical das células receptoras possui microvilosidades que estão orientadas para o poro gustatório. (B) Os componentes básicos da transdução sensorial em células gustatórias. As células gustatórias são células epiteliais polarizadas com uma região apical e outra basal, separadas por junções oclusivas. Os canais iônicos de transdução gustatória (para salgado e azedo) e os receptores acoplados a proteínas G (para doce, umami e amargo) são restritos ao domínio apical. Os componentes intracelulares de sinalização que estão acoplados a várias moléculas receptoras gustatórias (proteínas G e várias moléculas relacionadas a segundos mensageiros) também são enriquecidas no domínio apical. Canais de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem medeiam a liberação de neurotransmissores de especializações pré-sinápticas, na base das células, para terminais de sensores periféricos aferentes. Esses canais são restritos ao domínio basolateral, assim como o retículo endoplasmático que também modula a concentração de Ca^{2+} intracelular e contribui para a liberação de neurotransmissores. A serotonina, entre outros neurotransmissores, é encontrada nas células gustatórias, e os receptores serotoninérgicos são encontrados nos aferentes sensoriais. Por fim, o canal TRPM_5 , que facilita a despolarização mediada por receptores acoplados a proteínas G, é expresso em células gustatórias, mas sua localização (apical ou basal) permanece desconhecida. (Micrografia obtida de Ross *et al.*, 1995.)



gadas à biologia molecular da transdução gustatória. Essas categorias são também mantidas na representação da informação gustatória no SNC, incluindo o córtex gustatório insular (veja Figura 15.15C). O mapeamento das respostas para doce amargo, salgado, azedo e umami em indivíduos humanos normais mostra que cada um desses gostos provoca atividade focal no córtex gustatório, sugerindo que a informação sobre cada categoria gustatória permanece um tanto isolada em todo o sistema gustatório.

Como acontece no olfato, a sensibilidade gustatória diminui com a idade. Um índice óbvio desse declínio é a tendência dos adultos em adicionar mais sal e temperos à comida do que as crianças. A sensibilidade reduzida ao sal pode ser problemática para pessoas idosas com hipertensão, bem como com problemas no balanço hidreletrolítico. Infelizmente, um substituto seguro e efetivo para o sal de cozinha não foi ainda desenvolvido.

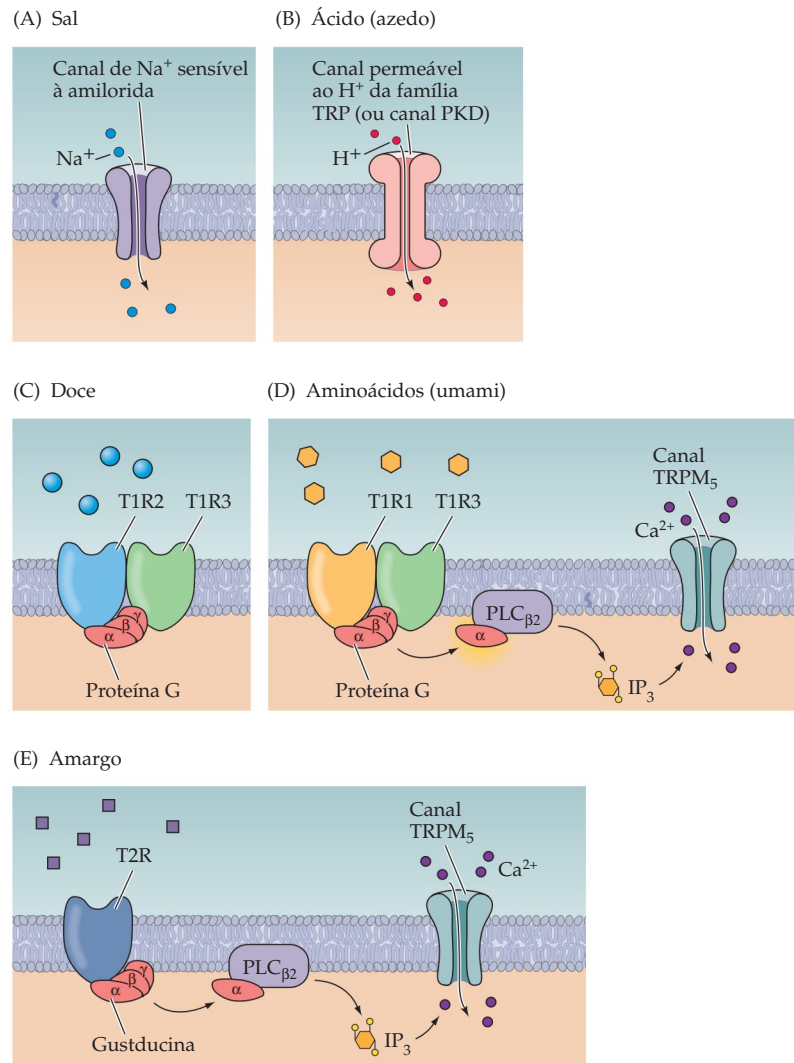
Botões gustatórios, células gustatórias, receptores e transdução de sinal

A transdução inicial e a codificação da informação gustatória ocorre nos botões gustatórios. Cerca de 4 mil botões gustatórios estão distribuídos pela cavidade oral e pela parte superior do canal alimentar nos humanos. Os botões gustatórios consistem em receptores celulares neuroepiteliais especializados denominados **células gustatórias**, algumas células de suporte e algumas poucas **células basais**. Esses botões, encontrados principalmente nas papilas gustatórias estão distribuídos pela superfície da língua (bem como do palato, da epiglote e do esôfago; veja Figura 15.16). As células gustatórias estão reunidas em torno de uma abertura de 1 mm de diâmetro, no botão gustatório, próximo à superfície da língua, denominado **poro gustatório** (Figura 15.17A). As substâncias gustatórias solubilizadas são concentradas e apresentadas diretamente aos receptores celulares nesse espaço relativamente pequeno. Como os neurônios receptores olfativos (e aparentemente pelas mesmas razões – exposição a agentes infecciosos e toxinas), as células gustatórias têm um tempo de vida em torno de duas semanas. Elas aparentemente são regeneradas a partir das células basais, as quais constituem uma população local de células-tronco que são mantidas na língua madura.

Apenas a célula gustatória é especializada para transdução sensorial, e sua estrutura básica e sua função são uniformes em todas as classes de papilas e botões gustatórios. Essas células em botões gustatórios têm distintos domínios apical e basal, refletindo seu caráter epitelial. A transdução quimiossensorial é iniciada no domínio apical dessas células, e os sinais elétricos, via potenciais gerados em receptores específicos (bem como a secreção correspondente de neurotransmissores), ocorrem no domínio basal (Figura 15.17B). Os neurotransmissores liberados nas células gustatórias permanecem incertos, mas acredita-se que incluem serotonina e ATP. As proteínas receptoras gustatórias e as moléculas de sinalização relacionadas, como aquelas nos neurônios receptores gustatórios, estão concentradas nas microvilosidades que emergem na superfície apical. O domínio basal consiste em especializações secretórias que fazem sinapse com axônios aferentes primários dos ramos de três nervos cranianos: o facial (VII), o glossofaríngeo (IX) e o vago (X) (veja Figura 15.15A).

As principais categorias da percepção gustatória – salgado, azedo, doce, umami e amargo – são representadas por cinco classes distintas de moléculas. Acredita-se que essas moléculas receptoras estejam concentradas nas microvilosidades apicais das células gustatórias. Os gostos salgados e azedo são provocados por estímulos iônicos, como os íons carregados positivamente em sais (como o Na^+ do NaCl) ou o H^+ em ácidos (p. ex., do ácido acético, que dá o gosto azedo do vinagre). Portanto, os íons nas substâncias salinas e ácidas iniciam a transdução sensorial por meio de canais iônicos específicos, provavelmente um canal de Na^+ sensível à amilorida, no caso do gosto salgado (Figura 15.18A) e, no caso do azedo,

Figura 15.18 Mecanismos moleculares de transdução gustatória pelos canais iônicos e receptores acoplados à proteína G. (A) Canais seletivos de Na^+ sensíveis à amilorida fornecem a base para a especificidade do gosto salgado. (B) Substâncias azedas são transduzidas por um canal catiônico não seletivo permeável ao H^+ que pertence à família dos canais receptores de potencial transitório (TRP). Em ambos os casos (descritos em A e B), a corrente positiva através dos canais de cátions leva à despolarização da célula. (C-E) Para substâncias doce, umami e amargo, diferentes classes de receptores acoplados a proteínas G medeiam a transdução. (C) Para os estímulos doce, receptores heterodiméricos T1R2 e T1R3 ativam canais de Ca^{2+} TRPM₅, mediados por um mecanismo dependente de PLC β_2 e IP₃. (D) Para aminoácidos, receptores heterodiméricos T1R1 e T1R3 transduzem os estímulos por meio do mesmo mecanismo dependente de PLC β_2 /IP₃/TRPM₅. (E) Substâncias amargas são transduzidas por meio de um conjunto distinto de receptores acoplados a proteínas G, os receptores T2R. Os detalhes dos receptores T2R são menos conhecidos; entretanto, eles estão aparentemente associados à proteína G específica gustducina, que não é encontrada em células gustatórias que expressam receptores para doce ou umami. Contudo, a despolarização causada por estímulos amargos parece depender do mesmo mecanismo PLC β_2 /IP₃/TRPM₅, usado para transdução do gosto doce e umami.



um canal catiônico não específico permeável ao H^+ , membro da família de canais receptores de potencial transitório (TRP, de *transient receptor potential*) (Figura 15.18B). O canal receptor para azedo parece estar relacionado ao canal proteico mutado na doença renal policística sendo referido como canal PKD (de *polycystic kidney disease*).

O receptor para azedo é expresso em conjuntos distintos de células gustatórias, similares à expressão segregada de receptores proteicos para doce, umami e amargo (veja adiante). O potencial no receptor gerado pela entrada da corrente positiva de íons ou de Na^+ , no caso dos sais, ou de H^+ , no caso dos ácidos, despolariza as células gustatórias. A despolarização inicial leva à ativação de canais de Na^+ dependentes de voltagem na membrana basolateral da célula gustatória. Essa despolarização adicional ativa canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, levando à liberação de neurotransmissores na membrana basal e à geração de potenciais de ação em células ganglionares (veja Figura 15.17B).

Em humanos e em outros mamíferos, receptores para doce e umami são receptores heterodiméricos acoplados a proteínas G que têm uma subunidade transmembrana comum denominada T1R3, pareada com a subunidade T1R2 para a sensação de doce ou com a T1R1 para umami (Figura 15.18C,D). As subunidades T1R2 e T1R1 são expressas em diferentes conjuntos de células gustatórias, indi-

quando que há células seletivas para doce e umami em botões gustatórios, respectivamente. Com a ligação de açúcares ou outros estímulos doces, o receptor T1R2/T1R3 inicia uma sinalização mediada pela proteína G que leva à ativação da fosfolipase C, isoforma PLC $_{\beta 2}$, que leva, por sua vez, ao aumento na concentração de inositol trisfosfato (IP $_3$) e a abertura de canais TRP (especificamente o canal TRPM $_5$), os quais despolarizam as células gustatórias pelo aumento do Ca $^{2+}$ intracelular. De maneira similar, o receptor T1R1/T1R3 é amplamente seletivo para os L-aminoácidos encontrados em proteínas (mas não para seus D-enantiômeros). A transdução estimulada por aminoácidos por T1R1/T1R3 também envolve sinalização acoplada à proteína G, que leva à ativação dos canais TRPM $_5$, mediada pela PLC $_{\beta 2}$ e à despolarização da célula gustatória (Figura 15.18D).

Outra família de receptores acoplados à proteína G, conhecida como T2R, transduz o gosto amargo. Há aproximadamente 30 subtipos T2R codificados por 30 genes em humanos e em outros mamíferos e múltiplos subtipos T2R expressos em uma única célula gustatória (veja Figura 15.19). De fato, em humanos, uma mutação bem conhecida para a percepção amarga, provocada pela feniltiocarbamida, foi descoberta no início da década de 1930 e identificada mais tarde como uma herança mendeliana simples. Trata-se de uma mutação no gene T2R. A observação de uma mutação gênica simples e seletiva para o gosto amargo indica que essa categoria gustatória é distinta e codificada especificamente nas células receptoras gustatórias. A distribuição de receptores T2R entre as células gustatórias embasa essa opinião. T2R não são expressos nas mesmas células gustatórias como os receptores T1R1, 2 e 3. Portanto, as células receptoras para substâncias amargas são, provavelmente, distintas daquelas para doce e umami, as quais compartilham, pelo menos, uma subunidade do receptor heterodimérico acoplado à proteína G.

Embora a transdução de estímulos amargos tenha um mecanismo similar àquele para estímulos doce e umami, uma proteína G específica, a **gustducina**, é encontrada principalmente em células gustatórias que expressam T2R e aparentemente contribui para a transdução do gosto amargo (Figura 15.18E). O papel da gustducina, comparado ao de outras proteínas G envolvidas na transdução para o doce e umami, é menos conhecido. Os passos restantes na transdução para substâncias amargas são similares àqueles para os gostos doce e umami: a ativação de canais TRPM $_5$ mediados por PLC $_{\beta 2}$ despolariza a célula gustatória, resultando na liberação de neurotransmissores na sinapse entre as células gustatórias e as células ganglionares sensoriais.

Codificação neural no sistema gustatório

No sistema gustatório, a **codificação neural** refere-se à maneira pela qual a identidade, a concentração e o valor “hedônico” (i. e., de prazer ou aversão) dos estímulos está representada nos padrões de potenciais de ação transmitidos dos botões gustatórios ao SNC. Os neurônios no sistema gustatório (ou em qualquer outro sistema sensorial) poderiam estar especificamente regulados para responder com a máxima alteração na atividade elétrica a um simples estímulo gustatório. Essa regulação poderia depender da especificidade do sinal no nível das células receptoras, bem como da manutenção de caminhos separados para a transmissão dessa informação, da periferia para o SNC. Esse tipo de esquema de codificação é frequentemente referido como **código da linha marcada**, considerando que respostas em células específicas em múltiplos pontos no caminho possivelmente correspondam a distintos estímulos. A expressão isolada dos receptores para azedo, doce, umami e amargo em diferentes células gustatórias (veja Figura 15.18) e a manutenção da ativação focal de cada categoria de gosto no córtex gustatório insular (veja Figura 15.15C) são compatíveis com o código da linha marcada.

Experiências genéticas em camundongos indicam que cinco categorias perceptivas gustatórias são estabelecidas com base na identidade de T1Rs e T2Rs

(ou canais de Na^+ /amilorida e canais TRP/PKD para salgado e azedo, respectivamente) que são expressos em células gustatórias individuais. A primeira confirmação veio de estudos em camundongos, nos quais os genes de receptores específicos para doce e umami (T1R2 e T1R1) foram inativados. Esses camundongos perderam as respostas comportamentais para uma ampla gama de estímulos doce ou umami, dependendo do gene que era inativado. Além disso, registros da atividade elétrica em ramos dos nervos cranianos VII, IX e X mostraram que potenciais de ação aos estímulos doce e umami foram perdidos paralelamente com a mutação genética e mudança comportamental. Por fim, esses déficits na transdução e percepção ficaram inalterados para uma ampla gama de concentrações, indicando que a especificidade molecular de cada receptor é bem rígida – os receptores restantes poderiam não responder, mesmo a altas concentrações estimulantes de doce ou umami.

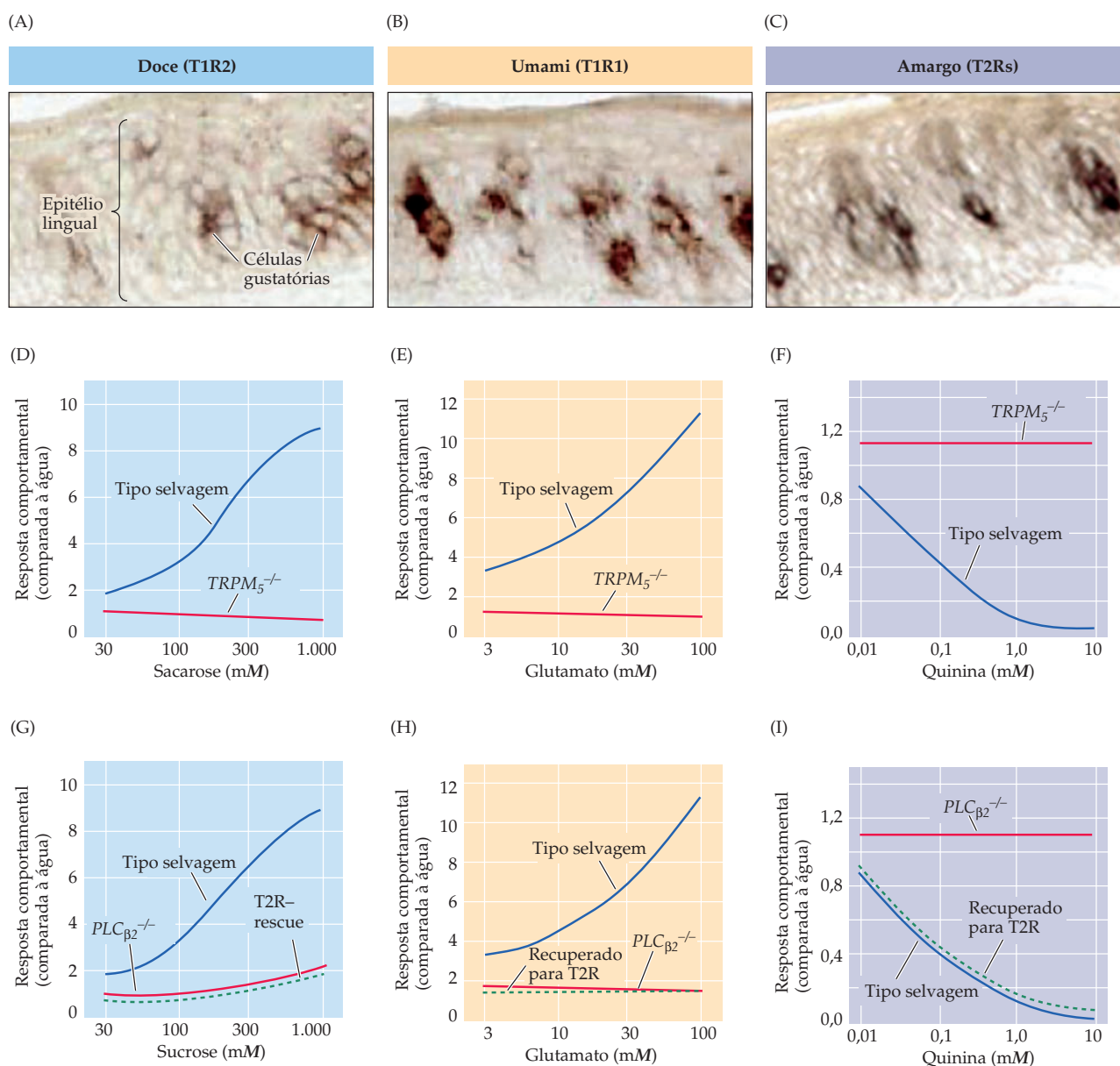
Essas observações sugerem que a transdução e a percepção para doce ou umami dependem de linhas marcadas da periferia. O gosto amargo foi mais difícil de analisar em função do maior número de receptores T2R. Para enfrentar esse desafio, Charles Zuker, Nicholas Ryba e colegas tiraram vantagens dos aspectos compartilhados da sinalização intracelular para doce, umami e amargo. Portanto, se os genes tanto para o canal TRPM_5 como para enzima $\text{PLC}_{\beta 2}$ são inativados, as respostas fisiológicas e comportamentais para os estímulos doce, umami e amargo são todas abolidas (Figura 15.19), enquanto a percepção para o salgado ou azedo – a qual não envolve ativação da $\text{PLC}_{\beta 2}$ via proteína G – se mantém. Para avaliar se as células gustatórias que expressam receptores T2R fornecem uma linha marcada para o gosto amargo, a enzima $\text{PLC}_{\beta 2}$ foi seletivamente reexpressa nessas células. Portanto, nesses camundongos, apenas as células que normalmente expressam os receptores T2R poderiam transduzir o estímulo amargo. Se esses receptores específica e unicamente codificam para o gosto amargo, os camundongos “recuperados” (i. e., aqueles que expressam $\text{PLC}_{\beta 2}$ em células contendo receptores TR2) deveriam recuperar as respostas perceptivas e fisiológicas para o amargo, mas não para o doce ou umami. De fato, foi esse o resultado do experimento – respostas fisiológicas e comportamentais para o gosto amargo, mas não para o doce ou umami, foram restauradas nos níveis normais (veja Figura 15.19). Evidentemente, receptores proteicos expressos unicamente em conjuntos de células gustatórias codificam a informação para doce, umami e amargo, a julgar pela percepção gustatória, pela atividade dos potenciais de ação nos nervos periféricos e pelas respostas comportamentais. A especificidade e a segregação das células receptores

Figura 15.19 A especificidade do código periférico para a sensibilidade gustatória sustenta a hipótese da linha marcada. (A-C) Receptores para doce (A), umami/aminoácido (B) e amargo (C) são expressos em diferentes conjuntos de células gustatórias. (D-E) O gene para o canal TRPM_5 pode ser inativado ou “knocked out” em camundongos ($\text{TRPM}_5^{-/-}$), e as respostas comportamentais, avaliadas com um teste de preferência gustatório. O camundongo é apresentado a dois bebedouros, um com água e outro contendo o estímulo gustatório; as respostas comportamentais são medidas pela frequência com que eles lambem os bicos dos bebedouros. Na presença de gostos agradáveis como doce (sacarose; D) ou umami (glutamato; E), os camundongos-controle acessaram o bico do bebedouro mais frequentemente, e concentrações mais altas do gosto aumentaram a resposta (linhas azuis). Nos camundongos transgênicos ($\text{TRPM}_5^{-/-}$), essa resposta comportamental (i. e. a preferência pelo gosto agradável *versus* água) foi eliminada em todas as concentrações (linhas vermelhas). (F) Quando exposto a um gosto aversivo, como o amargo da quinina, os animais preferiram a água. Essa resposta comportamental, a qual é inicialmente baixa, é depois diminuída com concentrações mais altas de quinina (linha azul). A inativação de canais TRPM_5 também elimina essa resposta comportamental, independentemente da concentração (linha vermelha). (G-I) Quando o gene da $\text{PLC}_{\beta 2}$ é inativado, a resposta comportamental à sacarose (G), ao glutamato (H) e à quinina (I) é eliminada (linhas vermelhas). Quando $\text{PLC}_{\beta 2}$ é re-expresso apenas em células gustatórias contendo receptores T2R, as respostas comportamentais à sacarose e ao glutamato não são recuperadas (linhas verdes pontilhadas em G e H); entretanto, a resposta comportamental à quinina é restaurada no nível normal (compare as linhas azuis e verdes pontilhadas em I) (Segundo Zhang *et al.*, 2003).

na periferia devem ser consideradas no estabelecimento das linhas marcadas que transmitem a informação ao SNC, onde a identidade das cinco categorias primárias de gosto permanece isolada (veja também a Figura 15.15C). Considerado a distinção clara feita entre os gostos doce, azedo, amargo e umami, parece provável que essa clareza de percepção estabelecida pelos receptores periféricos seja mantida pelas representações centrais e usada para orientar comportamentos ingestivos específicos (doce, salgado e umami) ou aversivos (azedo e amargo).

Quimiorrecepção trigeminal

O terceiro sistema quimiossensorial, o sistema quimiossensorial trigeminal, consiste em neurônios nociceptivos polimodais e seus axônios no nervo trigêmeo (V nervo craniano) e, em menor grau, em neurônios nociceptivos cujos axônios cursam ao longo dos nervos cranianos glossofaríngeo e vago (IX e X nervos cranianos, respectivamente). Portanto, esse sistema pode ser considerado como um componente especializado do sistema somatossensorial para dor e temperatura



na cabeça e no pescoço (veja Capítulo 10), particularmente o sistema nociceptivo trigeminal. Os nociceptores polimodais sensíveis às substâncias irritantes do sistema trigeminal ajudam o organismo a alertar sobre substâncias potencialmente perigosas em altas concentrações respiradas ou em contato com a face. Os neurônios receptores periféricos e suas terminações são geralmente ativados por altas concentrações de substâncias irritantes que entram em contato direto com as membranas mucosas da cabeça, incluindo boca, nariz e olhos. Os estímulos para o sistema trigeminal incluem poluentes aéreos (p. ex., dióxido de enxofre), sais de amônia, etanol, ácido acético, dióxido de carbono (de refrigerantes), mentol (em vários inalantes; veja Quadro 10A) e capsaicina (o componente nas pimentas picantes que provoca a característica sensação de queimação). Os receptores para esses irritantes estão principalmente nos ramos terminais dos neurônios nociceptivos polimodais, como descritos para dor e temperatura no Capítulo 10. Com excessão da capsaicina e dos ácidos, que ativam canais catiônicos TRP, pouco se conhece sobre o mecanismo de transdução de substâncias irritantes ou seu processamento central. Cada uma das classes de substâncias irritantes também pode ser detectada pelos sistemas olfatório e gustatório. Entretanto, o limiar de concentração que ativa o sistema trigeminal é significativamente maior, e é provável que a maioria desses estímulos seja transduzida por vias celulares e moleculares distintas pelo sistema quimiossensorial trigeminal.

A maioria da informação quimiossensorial trigeminal da face, do couro cabeludo, da córnea e das mucosas das cavidades oral e nasal é transmitida por meio dos três maiores ramos do nervo trigêmeo: o oftálmico, o maxilar e o mandibular. O destino central desses axônios aferentes é a porção espinhal do núcleo do trigêmeo, que transmite essa informação ao núcleo medial ventral posterior do tálamo e então ao córtex somatossensorial e a outras áreas corticais que processam a irritação e a dor facial (veja Capítulo 10). Uma grande variedade de respostas fisiológicas mediadas pelo sistema quimiossensorial trigeminal é disparada pela exposição a substâncias irritantes. Elas incluem salivação, vasodilatação, lacrimejamento, secreção nasal, suor, decréscimo da taxa respiratória e broncoconstrição. Considere, por exemplo, a experiência que se segue à ingestão de capsaicina, o agente irritante da pimenta (veja Quadro 10A). Essas reações são geralmente de caráter protetor, pois visam a diluir o estímulo (lágrimas, saliva e suor) e impedir sua inalação ou ingestão.

Resumo

Os sentidos químicos – olfato, gustação e sistema quimiossensorial trigeminal – contribuem para o estado de alerta com relação a moléculas voláteis ou solúveis oriundas de uma variedade de fontes. Os seres humanos e outros mamíferos dependem dessa informação para comportamentos tão diversos como atração, reprodução, alimentação e repulsa as circunstâncias potencialmente perigosas. Neurônios receptores no epitélio olfatório transduzem estímulos químicos em atividade neuronal por meio da estimulação de receptores acoplados a proteínas G que medeiam canais iônicos por segundos mensageiros. Esses eventos geram potenciais de receptor na membrana dos neurônios olfativos e, finalmente, potenciais de ação nos axônios aferentes dessas células. Acredita-se que o grande número de receptores para odorantes em muitas espécies estabelece a sensibilidade para uma miríade de odores que a maioria dos animais pode diferenciar. As células receptoras gustatórias, ao contrário, utilizam uma variedade de mecanismos para transduzir uma gama mais limitada de estímulos químicos. Há cinco categorias perceptivas gustatórias – salgado, azedo, doce, umami e amargo –, e cada uma é codificada por células receptoras que expressam distintas proteínas receptoras. Sais e ácidos (gosto azedo) ativam diretamente dois canais iônicos distintos, e há um conjunto específico de receptores acoplados a proteínas G ativados pelos demais estímulos: doce, umami (aminoácidos) e amargo. O sistema quimiossensorial trigeminal transduz estímulos irritantes por meio de terminais nervosos

livres nas membranas mucosas da cabeça que são, de muitas maneiras, similares àquelas que transmitem a informação de dor e temperatura na pele. Olfato, gustação e quimiossensação trigeminal são todos transmitidos por vias específicas no sistema nervoso central. Neurônios receptores do sistema olfatório projetam-se diretamente ao bulbo olfatório. No sistema gustatório, a informação é transmitida centralmente pelas células ganglionares cranianas sensoriais ao núcleo solitário no tronco encefálico. No sistema quimiossensorial trigeminal, a informação é transmitida pelas células ganglionares trigeminais ao núcleo espinhal do trigêmeo no tronco encefálico. Cada uma dessas estruturas projeta-se, por sua vez, a muitos locais do encéfalo (incluindo retransmissão talâmica) para áreas neocorticais dos lobos frontal e temporal que processam a informação quimiossensorial de tal maneira que permite alguns dos mais sublimes prazeres que os seres humanos podem experimentar.

Leitura complementar

Revisões

AXEL, R. (2005) Scents and sensibility: A molecular logic of olfactory perception (Nobel lecture). *Angew Chem., Int. Ed. (Inglês)* 44(38): 6110-6127.

BUCK, L. B. (2000) The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell* 100: 611-618

HERNESS, M. S. and T. A. GILBERTSON (1999) Cellular mechanisms of taste transduction. *Annu. Rev. Physiol.* 61: 873-900.

HILDEBRAND, J. G. and G. M. SHEPHERD (1997) Mechanisms of olfactory discrimination: Converging evidence for common principles across phyla. *Annu. Rev. Neurosci.* 20: 595-631.

LINDEMANN, B. (1996) Taste reception. *Physiol. Rev.* 76: 719-766.

MOMBAERTS, P. (2004) Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat. Rev. Neurosci.* 5: 263-278.

SCOTT, K. (2004) The sweet and the bitter of mammalian taste. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14: 423-427.

ZUFALL, F. and T. LEINDERS-ZUFALL (2000) The cellular and molecular basis of odor adaptation. *Chem. Senses* 25: 473-481.

Artigos originais importantes

ADLER, E., M. A. HOON, K. L. MUELLER, J. CHRANDRASHEKAR, N. J. P. RYBA and C. S. ZUCKER (2000) A novel family of mammalian taste receptors. *Cell* 100: 693-702.

ASTIC, L. and D. SAUCIER (1986) Analysis of the topographical organization of

olfactory epithelium projections in the rat. *Brain Res. Bull.* 16: 455-462.

AVANET, P. and B. LINDEMANN (1988) Amiloride-blockable sodium currents in isolated taste receptor cells. *J. Memb. Biol.* 105: 245-255.

BOZZA, T., P. FEINSTEIN, C. ZHENG and P. MOMBAERTS (2002) Odorant receptor expression defines functional units in the mouse olfactory system. *J. Neurosci.* 22: 3033-3043.

BUCK, L. and R. AXEL (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175-187.

CATERINA, M. J. and 8 others (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288: 306-313.

CHAUDHARI, N., A. M. LANDIN and S. D. ROPER (2000) A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nature Neurosci.* 3: 113-119.

GRAZIADEI, P. P. C. and G. A. MONTI-GRAZIADEI (1980) Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. III. Deafferentation and reinnervation of the olfactory bulb following section of the fila olfactoria in rat. *J. Neurocytol.* 9: 145-162.

KAY, L. M. and G. LAURENT (2000) Odor- and context-dependent modulation of mitral cell activity in behaving rats. *Nature Neurosci.* 2: 1003-1009.

LIN, D. Y., S. D. SHEA and L. D. KATZ (2006) Representation of natural stimuli in the rodent main olfactory bulb. *Neuron* 50: 937-949.

MALNIC, B., J. HIRONO, T. SATO and L. B. BUCK (1999) Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96: 713-723.

MOMBAERTS, P. and 7 others (1996) Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 87: 675-686.

NELSON, G., M. A. HOON, J. CHANDRASHEKAR, Y. ZHANG, N. J. P. RYBA and C. S. ZUCKER (2001) Mammalian sweet taste receptors. *Cell* 106: 381-390.

NELSON G. and 6 others (2002) An amino acid taste receptor. *Nature* 416: 199-202.

VASSAR, R., S. K. CHAO, R. SITCHERAN, J. M. NUNEZ, L. B. VOSSHALL and R. AXEL (1994) Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell* 79: 981-991.

WONG, G. T., K. S. GANNON and R. F. MARGOLSKEE (1996) Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature* 381: 796-800.

ZHANG, Y. and 7 others (2003) Coding of sweet, bitter, and umami tastes: Different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell* 112: 293-301.

ZHAO, G. Q. and 6 others (2003) The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell* 115: 255-266.

Livros

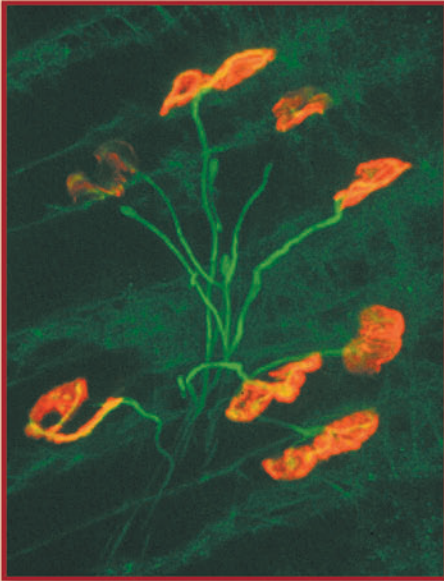
BARLOW, H. B. and J. D. MOLLON (1989) *The Senses*. Cambridge: Cambridge University Press, Chapters 17-19.

DOTY, R. L. (ED.) (1995) *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York: Marcel Dekker.

FARBMAN, A. I. (1992) *Cell Biology of Olfaction*. New York: Cambridge University Press.

GETCHELL, T. V., L. M. BARTOSHUK, R. L. DOTY and J. B. SNOW JR. (1991) *Smell and Taste in Health and Disease*. New York: Raven Press.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Fotomicrografia fluorescente mostrando axônios motores (verde) e sinapses neuromusculares (laranja) em camundongos transgênicos, geneticamente modificados para expressar proteínas fluorescentes. (Cortesia de Bill Snider e Jeff Lichtman.)

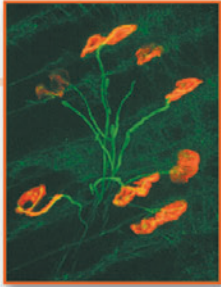
- 16 Circuitos do neurônio motor inferior e controle motor
- 17 Controle do neurônio motor superior do tronco encefálico e da medula espinhal
- 18 Modulação do movimento pelos núcleos da base
- 19 Modulação do movimento pelo cerebelo
- 20 Movimentos oculares e integração sensório-motora
- 21 O sistema motor visceral

Movimentos, sejam eles voluntários, sejam involuntários, são produzidos por padrões espaciais e temporais de contrações musculares orquestrados por circuitos neurais do encéfalo e da medula espinhal. A análise desses circuitos é fundamental para um entendimento tanto do comportamento normal como da etiologia de uma variedade de distúrbios neurológicos. Esta unidade refere-se à circuitaria do tronco encefálico e da medula espinhal que torna possível movimentos reflexos elementares, bem como os circuitos que organizam os padrões intrincados da atividade neural responsáveis por atos motores mais complexos. Em última análise, todos os movimentos produzidos pela musculatura esquelética são iniciados pelos neurônios motores “inferiores” na medula espinhal e no tronco encefálico que inervam diretamente os músculos esqueléticos; a inervação dos músculos lisos viscerais está organizada separadamente nas divisões autonômicas do sistema motor visceral.

Os neurônios motores inferiores são controlados diretamente por circuitos locais dentro da medula e do tronco, os quais coordenam grupos musculares específicos. Eles também são controlados indiretamente por neurônios motores “superiores” de centros mais altos que regulam os circuitos locais, assim possibilitando e coordenando sequências complexas de movimentos e garantindo a atividade autonômica apropriada para sustentar as necessidades comportamentais em andamento. Especialmente importantes são os circuitos nos núcleos da base e no cerebelo que regulam os neurônios motores superiores, facilitando a iniciação e o desempenho dos movimentos com precisão espacial e temporal.

Distúrbios específicos do movimento significam, em geral, lesão de uma região particular do sistema nervoso. Por exemplo, distúrbios neurodegenerativos clinicamente importantes e vastamente estudados, como a doença de Parkinson, a doença de Huntington e a esclerose lateral amiotrófica, resultam de alterações patológicas em diferentes partes do sistema motor. O conhecimento dos vários níveis do controle motor é essencial para compreender, para diagnosticar e para tratar essas doenças.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 16

Circuitos do Neurônio Motor Inferior e Controle Motor

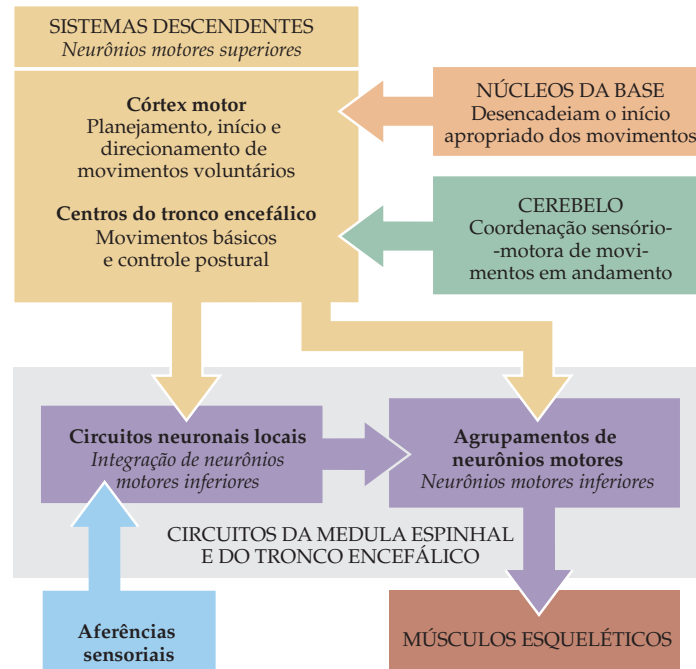
Visão geral

A contração do músculo esquelético (estriado) é iniciada por neurônios motores “inferiores” na medula espinhal e no tronco encefálico. Os corpos celulares dos neurônios inferiores estão localizados no corno ventral da matéria cinzenta da medula espinhal e nos núcleos motores dos nervos cranianos do tronco encefálico. Esses neurônios (também denominados neurônios motores α) enviam axônios diretamente aos músculos esqueléticos através das raízes ventrais e dos nervos espinais periféricos ou através de nervos cranianos no caso dos núcleos do tronco encefálico. Os padrões espaciais e temporais de ativação dos neurônios motores inferiores são determinados basicamente por circuitos locais dentro da medula espinhal e do tronco encefálico. Os neurônios de circuito local recebem aferências diretas de neurônios sensoriais, mediando reflexos sensorio-motores. Eles também mantêm interconexões precisas, permitindo a coordenação de um rico repertório de comportamentos rítmicos e estereotipados. Vias descendentes de centros mais altos formadas por axônios dos neurônios motores “superiores” modulam a atividade dos neurônios motores inferiores, influenciando essa circuitaria local. Os corpos celulares dos neurônios motores superiores estão localizados ou em centros do tronco encefálico, como o núcleo vestibular, o colículo superior e a formação reticular, ou no córtex cerebral, que comanda a execução de movimentos voluntários. Os axônios dos neurônios motores superiores caracterizam-se por contatar os neurônios dos circuitos locais no tronco encefálico e na medula espinhal que, por meio de axônios relativamente curtos, acionam a combinação apropriada de neurônios motores inferiores. Neurônios motores inferiores, portanto, são a via final comum que transmite informação neural de variadas origens para os músculos esqueléticos. Circuitos semelhantes de interneurônios e de neurônios motores inferiores podem ser reconhecidos dentro das divisões do sistema motor visceral, mas a abordagem desses circuitos motores está reservada para o Capítulo 21. Na realidade, o contexto principal de nossa exploração do controle central do movimento são aqueles movimentos executados pelos sistemas musculoesqueléticos.

Centros neurais responsáveis pelo movimento

Os circuitos neurais responsáveis pelo controle do movimento podem ser divididos em quatro subsistemas distintos, mas altamente interativos, cada um contribuindo de forma única para o controle motor (Figura 16.1). O primeiro desses subsistemas é o circuito local dentro da matéria cinzenta da medula espinhal e do tegmento no tronco encefálico. As células pertinentes incluem os **neurônios motores inferiores** (que enviam seus axônios para fora do tronco e da medula para inervar os músculos esqueléticos da cabeça e do corpo, respectivamente) e os **neurônios dos circuitos locais** (que são a principal fonte de aferências sinápticas para os neurônios motores inferiores). Todos os comandos para o movimento, sejam reflexos, sejam voluntários, são em última análise conduzidos para os músculos por meio da atividade dos neurônios motores inferiores. Dessa forma, esses neurônios, segundo as palavras do grande neurofisiologista britânico Charles Sherrington, compreendem a “via final comum” para iniciar o movimento. Os

Figura 16.1 Organização geral das estruturas neurais envolvidas no controle do movimento. Quatro sistemas – circuitos locais da medula espinhal e do tronco encefálico, vias modulatórias descendentes, os núcleos da base e o cerebelo – fazem contribuições essenciais e diferenciadas para o controle motor.



neurônios de circuito local recebem aferências sensoriais, assim como projeções descendentes de centros mais altos. Dessa maneira, os circuitos formados realizam boa parte da coordenação entre diferentes grupos de músculos, o que é essencial para a organização do movimento. Mesmo após a medula ser desconectada do encéfalo em um animal experimental como um gato, a estimulação apropriada dos circuitos da medula espinhal locais desencadeia movimentos involuntários, mas altamente coordenados, dos quatro membros, os quais lembram a marcha.

O segundo subsistema motor consiste em neurônios cujos corpos celulares se encontram no tronco encefálico ou no córtex cerebral. Os axônios desses neurônios de ordem superior ou **neurônios motores superiores** se projetam para baixo, estabelecendo sinapses com os neurônios de circuito local, ou, com menos frequência, diretamente com os neurônios motores inferiores. As vias do neurônio motor superior que surgem no córtex são essenciais para a iniciação dos movimentos voluntários e para sequências espaciais-temporais complexas de movimentos mais elaborados. Em particular, projeções descendentes de áreas corticais do lobo frontal, incluindo a área 4 de Brodmann (o **córtex motor primário**), e várias divisões do **córtex pré-motor** da área 6 de Brodmann são essenciais para o planejamento, a iniciação e o direcionamento de sequências de movimentos voluntários envolvendo os membros. O lobo frontal também contém áreas corticais com um papel similar sobre os movimentos oculares. Além disso, áreas corticais do giro do cíngulo anterior (área 24 de Brodmann) controlam a expressão das emoções, especialmente no que diz respeito à musculatura facial. Os neurônios motores superiores originados no tronco encefálico são responsáveis pela regulação do tônus muscular e pela orientação dos olhos, da cabeça e do corpo em função da informação sensorial vestibular, somática, auditiva e visual. Suas contribuições são, assim, cruciais para os movimentos básicos de navegação do corpo e para o controle da postura.

O terceiro e o quarto subsistemas são estruturas (ou grupos de estruturas) que não têm acesso direto, seja a neurônios de circuito local, seja a neurônios motores inferiores; ao contrário, controlam o movimento regulando a atividade dos neurônios motores superiores. O maior desses subsistemas, o **cerebelo**, está lo-

calizado na superfície dorsal da ponte e no quarto ventrículo no crânio posterior (veja Apêndice). O cerebelo age por meio de suas vias eferentes sobre os neurônios motores superiores como um servomecanismo, detectando a diferença ou “erro motor” entre o movimento pretendido e o movimento que realmente foi produzido (veja Capítulo 19). O cerebelo usa essa informação sobre as diferenças para reduzir esses erros motores inevitáveis, tanto em tempo real como a longo prazo (o último é uma forma de aprendizado motor). Assim, poderia esperar-se que pacientes com lesão cerebelar apresentem erros de movimento em curso. O último subsistema, localizado nas profundezas do prosencéfalo, consiste em um grupo de estruturas coletivamente conhecidas como **núcleos da base**. Os núcleos da base suprimem movimentos indesejáveis e preparam (“aprontam”) os circuitos de neurônios motores superiores para iniciar os movimentos. Os problemas associados aos distúrbios dos núcleos da base, como a doença de Parkinson e a doença de Huntington, apontam para a importância desse complexo na iniciação dos movimentos voluntários (veja Capítulo 18). De forma similar, circuitos paralelos nos núcleos da base suprimem e iniciam comportamentos relacionados com processos cognitivos e emocionais, e evidências clínicas vêm mostrando a implicação dos circuitos dos núcleos da base em vários transtornos psiquiátricos.

Apesar de muitos esforços, a sequência de eventos que vai do pensamento e da emoção ao movimento é ainda pouco compreendida. O quadro é mais claro, contudo, quanto no nível de controle dos músculos propriamente ditos. Portanto, faz sentido que tracemos considerações iniciais sobre o comportamento motor levando em conta as relações anatômicas e fisiológicas entre os neurônios motores inferiores e as fibras musculares que eles inervam.

Relações entre neurônios motores e músculos

Uma relação ordenada entre o local dos conjuntos de neurônios motores e os músculos que inervam é evidente, tanto ao longo do comprimento da medula como na sua dimensão mediolateral, um arranjo que, de fato, faz um mapa espacial da musculatura do corpo. Esse mapa pode ser demonstrado em animais experimentais injetando-se marcadores visíveis em grupos musculares que, por transporte retrógrado axonal, atingem os corpos celulares de seus neurônios motores inferiores, que, por sua vez, podem então ser visualizados em seções histológicas do corno ventral da medula espinhal. Cada neurônio motor inferior inerva fibras musculares de um único músculo, e todos os neurônios motores que inervam um único músculo (denominado **conjunto de neurônios motores** para aquele músculo) formam aglomerados em forma de bastão que correm paralelamente ao longo do eixo da medula espinhal por um ou mais segmentos (Figura 16.2). Por exemplo, os conjuntos de neurônios motores que inervam o braço estão localizados no alargamento cervical da medula espinhal, e aqueles que inervam a perna, no alargamento lombar (veja Apêndice). O mapeamento, ou *topografia*, dos conjuntos de neurônios motores na dimensão mediolateral pode ser apreciado em uma seção transversal do alargamento cervical (ilustrado na Figura 16.3). Assim, neurônios que inervam a musculatura axial (i. e., os músculos posturais do tronco) estão localizados medialmente na medula espinhal. Lateralmente a esse grupo de células, estão os conjuntos de neurônios motores que inervam músculos localizados em regiões progressivamente mais laterais do corpo. Neurônios que inervam os músculos dos ombros (ou pelve, se você observar em uma seção similar no alargamento lombar; veja Figura 16.2) são o grupo seguinte mais lateral, enquanto que aqueles que inervam os músculos proximais do braço (ou perna) estão localizados ainda mais lateralmente. Os conjuntos de neurônios motores que inervam as partes mais distais das extremidades, os dedos das mãos ou dos pés, ficam em regiões mais distantes da linha média.

Essa organização espacial dos conjuntos de neurônios motores do corno ventral nos dá uma base para a compreensão do controle da musculatura corporal,

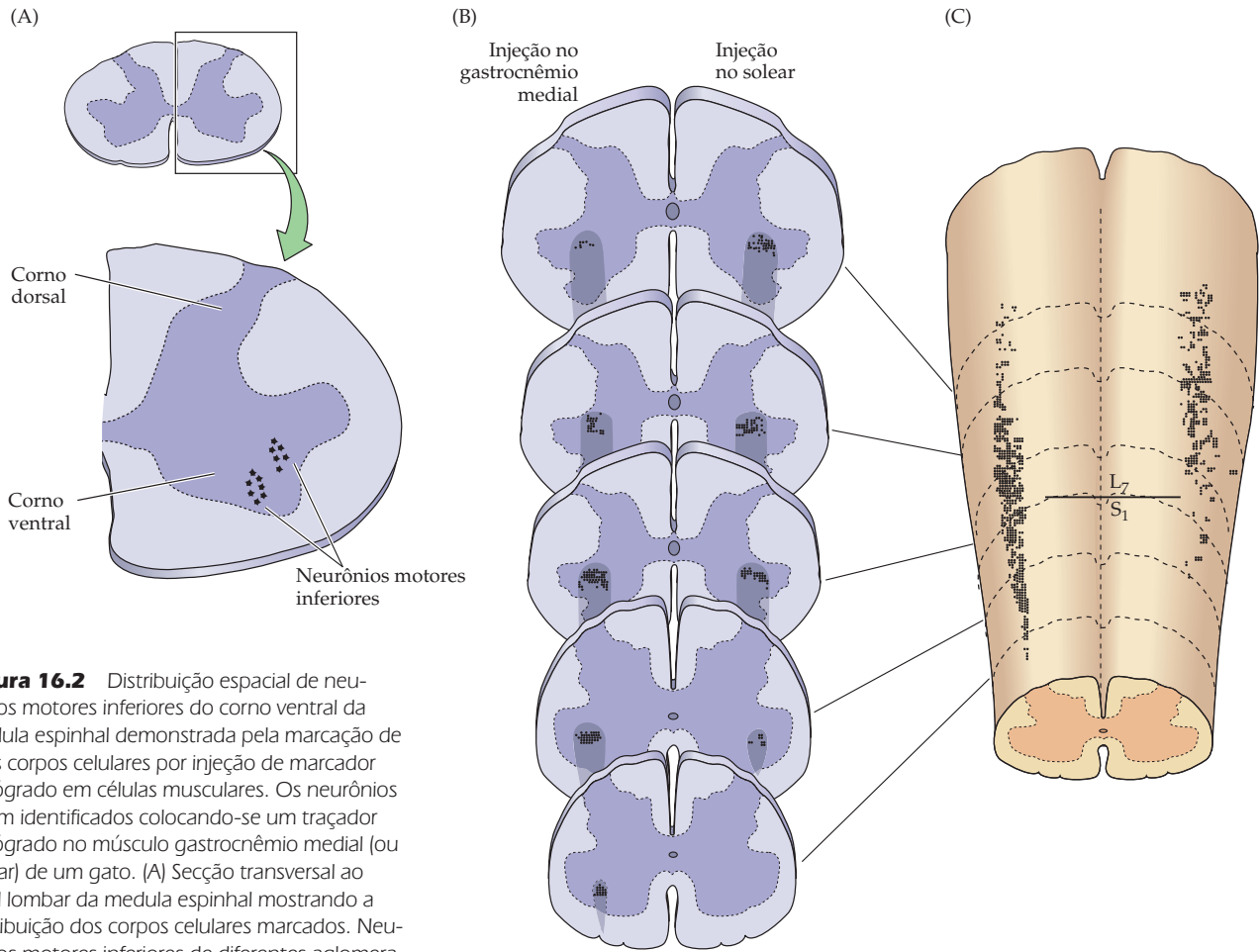
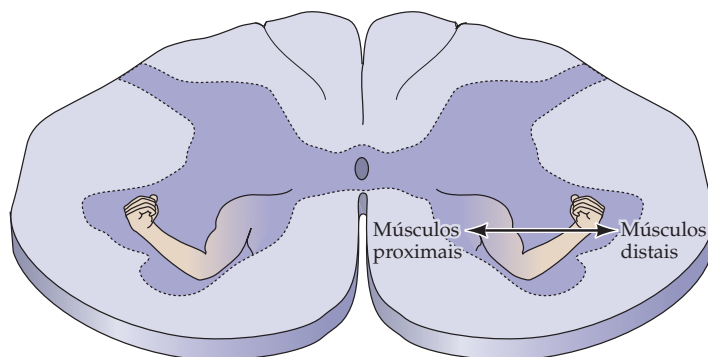


Figura 16.2 Distribuição espacial de neurônios motores inferiores do corno ventral da medula espinal demonstrada pela marcação de seus corpos celulares por injeção de marcador retrógrado em células musculares. Os neurônios foram identificados colocando-se um traçador retrógrado no músculo gastrocnêmio medial (ou solear) de um gato. (A) Secção transversal ao nível lombar da medula espinal mostrando a distribuição dos corpos celulares marcados. Neurônios motores inferiores de diferentes aglomerados (conjuntos de neurônios motores) no corno anterior ipsilateral. Secções transversais da medula espinal (B) e uma reconstrução vista da superfície dorsal (C) ilustram a distribuição de neurônios motores, em ambos os eixos longitudinais da medula, que inervam músculos esqueléticos. O formato cilíndrico e a distribuição heterogênea dos diferentes conjuntos são especialmente evidentes pela visão dorsal da medula reconstruída. As linhas tracejadas em (C) representam as divisões dos segmentos lombar e sacral da medula espinal. (Segundo Burke *et al.*, 1977.)

da postura e do movimento, e para o entendimento de como as projeções descendentes dos neurônios motores superiores e circuitos da medula espinal intersegmentares estão organizados para regular o comportamento motor. Dessa forma, conjuntos de neurônios motores mediais responsáveis pelo controle postural e pela manutenção do equilíbrio recebem influências de áreas motoras superiores por meio de sistemas de projeção que correm ao longo da substância branca medial e anterior (ventral) da medula espinal. O conjunto mais lateral de neurônios motores que inervam as extremidades distais está mais relacionado com a execução de comporta-

Figura 16.3 Organização somatotópica de neurônios motores inferiores em uma secção transversal do corno anterior da medula cervical. Neurônios motores que inervam a musculatura axial estão localizados medialmente, enquanto aqueles que inervam a musculatura distal estão localizados mais lateralmente.



mentos elaborados, em especial os neurônios motores laterais do alargamento cervical que inervam músculos do braço e da mão de primatas. Esses motoneurônios inferiores localizados lateralmente são comandados por projeções de divisões motoras do córtex cerebral que, nos primatas, correm ao longo da substância branca lateral da medula espinhal. Esse mesmo plano somatotópico se reflete nas conexões dos circuitos intrínsecos da medula espinhal que interconectam neurônios no eixo longitudinal da medula espinhal (Figura 16.4). Assim, os padrões de conexões desses interneurônios na região medial da zona intermediária são diferentes dos padrões das regiões laterais, o que está relacionado com suas respectivas funções. Os interneurônios mediais que suprem os neurônios motores inferiores no corno ventral medial possuem axônios que se projetam para vários segmentos da medula espinhal. De fato, algumas projeções situam-se entre os alargamentos cervicais e lombares e participam na coordenação de movimentos rítmicos dos membros superiores e inferiores (veja seção adiante sobre “Circuitaria Medular e Locomoção”), enquanto outros axônios terminam ao longo de toda a medula espinhal. Além disso, muitos desses neurônios possuem ramificações axonais que cruzam a linha média na comissura da medula espinhal para inervar neurônios motores inferiores na porção medial da hemicorda contralateral. Esse arranjo garante que grupos de músculos axiais de ambos os lados do corpo atuem em conjunto para manter e ajustar a postura. Por outro lado, neurônios de circuito local na região lateral da zona intermediária têm axônios mais curtos que se caracterizam por possuir menos de cinco ramificações e serem predominantemente ipsilaterais. Esse padrão de conectividade mais restrito proporciona um controle mais refinado e diferenciado, que é exercido sobre os músculos das extremidades distais, necessário para os movimentos independentes de cada dedo durante tarefas manipulativas.

Dois tipos de neurônios motores inferiores são encontrados nesses conjuntos neuronais. Pequenos **neurônios motores γ** inervam fibras musculares especializadas que, em combinação com suas aferências nervosas, são na verdade receptores sensoriais denominados fusos musculares (veja Capítulo 9). Os fusos musculares estão embutidos em cápsulas de tecido conjuntivo e são, por isso, referidos como fibras musculares intrafusais (*fusal* significa encapsulado). As fibras musculares intrafusais também são inervadas por axônios sensoriais que enviam informações ao tronco encefálico e à medula sobre o comprimento do músculo. A função dos neurônios motores γ é regular essa entrada sensorial, ajustando as fibras musculares intrafusais a um determinado comprimento (veja próxima seção). O segundo tipo de neurônio motor inferior, denominado **neurônio motores α** , inerva as fibras musculares extrafusais, que são as fibras musculares estriadas que realmente geram as forças necessárias para a postura e movimento.

Apesar de a próxima discussão enfatizar o neurônio motor inferior na medula espinhal, conjuntos semelhantes de neurônios motores responsáveis pelo controle de músculos da cabeça e do pescoço são encontrados no tronco encefálico. Esses neurônios estão distribuídos nos oito núcleos motores somáticos e branquiais dos nervos cranianos no bulbo, na ponte e no mesencéfalo (veja Apêndice). Embora um pouco difícil de se entender, mas de forma bem apropriada, esses neurônios motores são também chamados de neurônios motores inferiores.

A unidade motora

A maioria das fibras musculares esqueléticas extrafusais maduras dos mamíferos é inervada por apenas um neurônio motor α (fibras motoras em desenvolvimento são inervadas por vários neurônios motores α ; veja Capítulo 23). Por existirem muito mais fibras musculares do que neurônios motores, cada axônio motor ramifica-se dentro dos músculos para estabelecer sinapses em muitas fibras diferentes, normalmente distribuídas em uma área bem grande dentro do

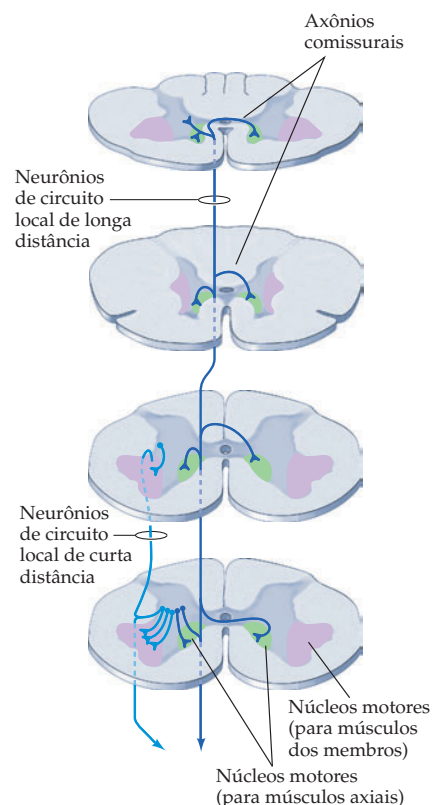


Figura 16.4 Neurônios de circuito local, situados medialmente na zona intermediária da substância cinzenta medular, suprem a região medial do corno ventral com axônios que se estendem por vários segmentos espinhais, com terminações bilaterais. Por outro lado, neurônios de circuito local que suprem as regiões laterais do corno ventral estão situados mais lateralmente, com axônios que se estendem por poucos segmentos espinhais, com terminações em apenas um lado da medula. Vias que contatam as porções mediais da substância cinzenta da medula estão envolvidas principalmente com o controle da postura; aquelas que contatam as porções laterais estão envolvidas no controle fino das extremidades distais.

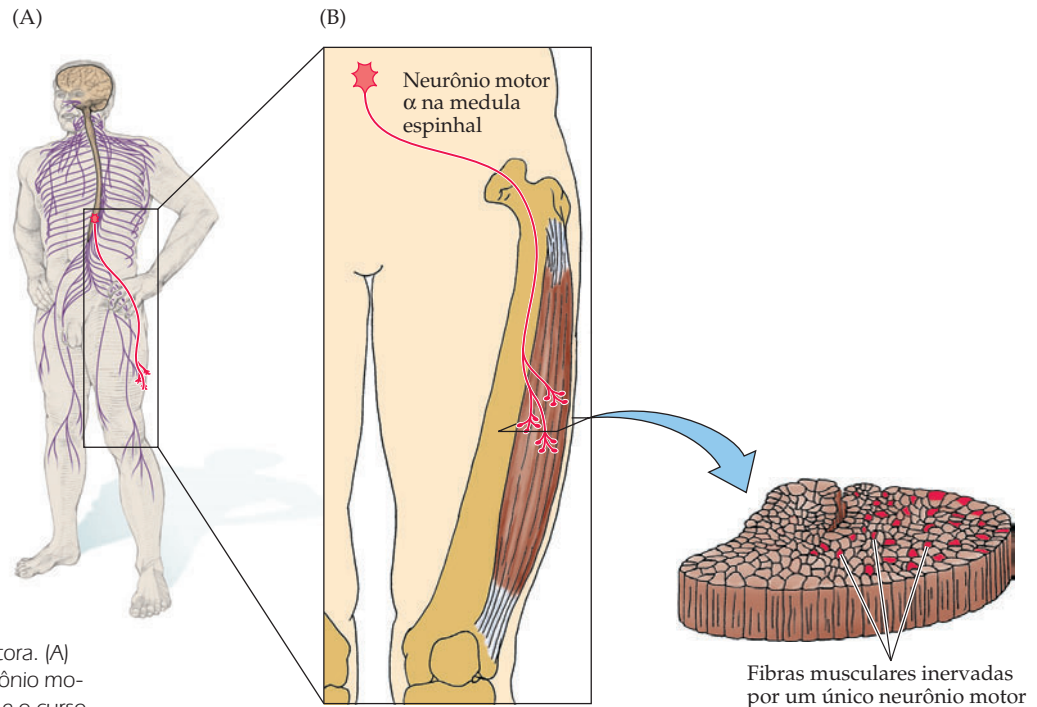


Figura 16.5 A unidade motora. (A) Diagrama mostrando um neurônio motor inferior na medula espinhal e o curso de seu axônio até o músculo-alvo. (B) Cada neurônio motor α estabelece sinapses com múltiplas fibras musculares. O neurônio motor α e as fibras com que faz contato definem a unidade motora. Secção transversal do músculo mostra a distribuição das fibras musculares (pontos vermelhos) contatados pelo neurônio motor.

músculo, presumivelmente para garantir que a força contrátil da unidade motora seja distribuída de maneira uniforme (Figura 16.5). Além disso, esse arranjo reduz a chance de que uma lesão em um ou em alguns neurônios motores α possa alterar significativamente a ação muscular. Pelo fato de um potencial de ação gerado em um neurônio motor normalmente levar ao limiar todas as fibras musculares que conecta, um único neurônio motor α e suas fibras musculares associadas constituem a menor unidade de força a ser ativada para produzir movimento. Sherrington foi novamente o primeiro a reconhecer essa relação fundamental entre o neurônio motor α e as fibras musculares que inerva, tendo proposto a expressão **unidade motora**.

Tanto as unidades motoras quanto os neurônios motores α variam de tamanho. Pequenos neurônios motores α inervam relativamente poucas fibras musculares e formam unidades motoras que geram pequena força, enquanto neurônios motores grandes inervam unidades motoras maiores e mais potentes. As unidades motoras também diferem quanto aos tipos de fibras musculares que inervam. Na maioria dos músculos esqueléticos, as unidades motoras pequenas inervam pequenas fibras musculares "vermelhas" que se contraem lentamente e geram forças relativamente pequenas; mas, por seu rico conteúdo de mioglobina, abundância de mitocôndrias e vasto leito capilar, essas fibras vermelhas pequenas são resistentes à fadiga (essas unidades também são inervadas por neurônios motores α relativamente pequenos). Essas pequenas unidades são chamadas de **unidades motoras lentas (L)** e são especialmente importantes para atividades que requerem contração muscular sustentada, como a manutenção da postura ereta. Neurônios motores α maiores inervam fibras musculares brancas também maiores, capazes de gerar mais força; entretanto, essas fibras possuem raras mitocôndrias e, por isso, são facilmente fatigáveis. Essas unidades são chamadas de **unidades motoras rápidas fatigáveis (RF)** e são especialmente importantes para esforços breves que necessitem de muita força, como correr ou saltar. Uma terceira classe de unidades motoras têm propriedades intermediárias entre aquelas duas. Essas **unidades motoras rápidas resistentes à fadiga (RRF)** são de tamanho intermediário

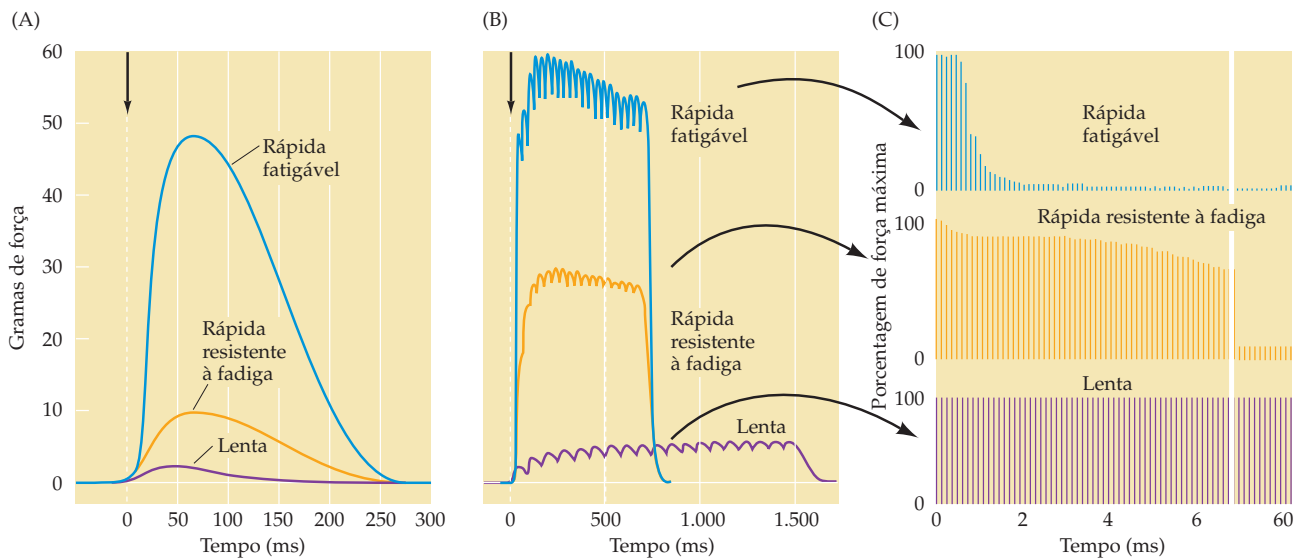


Figura 16.6 Comparação da força e da fadigabilidade dos três diferentes tipos de unidades motoras. Em cada caso, a resposta reflete a estimulação de um único neurônio motor α . (A) Alteração na tensão muscular em resposta a um único potencial de ação. (B) Tensão em resposta à estimulação repetitiva de cada tipo de unidade motora. (C) Resposta à estimulação repetida em um nível que já no início evoca tensão máxima. A ordenada representa a força gerada por cada estímulo. Note a incrível diferença nas taxas de fadiga. (Segundo Burke *et al.*, 1974.)

e não são tão rápidas como as unidades RF. De acordo com o que o nome indica, são substancialmente mais resistentes à fadiga e geram o dobro da força de uma unidade motora lenta (Figura 16.6).

Essas distinções entre diferentes tipos de unidades motoras indicam como o sistema nervoso produz movimentos adequados em diferentes circunstâncias. Na maioria dos músculos, pequenas unidades motoras lentas possuem limiares mais baixos do que as unidades maiores e são tonicamente ativas durante atos motores que requerem um esforço sustentado (p. ex., ficar de pé). O limiar das grandes unidades motoras rápidas é atingido apenas quando são realizados movimentos rápidos que necessitem de muita força, como saltar.

A diferença funcional entre as várias classes de unidades motoras também explica algumas diferenças estruturais entre os grupos musculares. Por exemplo, uma unidade motora no solear (um músculo importante para a postura, composto basicamente por unidades pequenas e lentas) tem uma razão média de inervação de 180 fibras musculares para cada neurônio motor. Por outro lado, o gastrocnêmio, um músculo que é composto de unidades pequenas e grandes, possui uma razão de inervação de mil a duas mil fibras musculares por neurônio motor e pode gerar forças necessárias para súbitas mudanças na posição do corpo. Outras diferenças estão relacionadas com funções altamente especializadas de músculos específicos. Por exemplo, os olhos requerem movimentos rápidos e precisos, mas com pouca força; conseqüentemente, as unidades motoras de um músculo extraocular são extremamente pequenas (com uma razão de inervação de apenas 3!) e possuem uma proporção muito grande de fibras musculares capazes de se contrair com a máxima velocidade. Variações mais sutis ocorrem em atletas em diferentes programas de treinamento. De fato, tanto as propriedades neuronais como as das miofibrilas são submetidas à plasticidade em função de seu uso. Esse potencial para mudança, em parte, explica as adaptações neuromusculares ao exercício físico (Quadro 16A). Assim, biópsias musculares mostram que velocistas possuem maior proporção de fibras brancas potentes, mas rapidamente fatigáveis, em suas pernas se comparados a maratonistas.

Regulação da força muscular

Aumentando ou diminuindo o número de unidades motoras ativas em um dado momento, altera-se a quantidade de força produzida por um músculo. Nos anos de 1960, Elwood Henneman e seus colaboradores na Faculdade de Medi-

QUADRO 16A Plasticidade da unidade motora

Organismos que possuem um sistema nervoso complexo demonstram enorme capacidade de adquirir novas habilidades motoras e modificar a força e a resistência de seu comportamento motor. As bases neurais dessas habilidades dependem fortemente da ação dos centros motores supraespinhais (i. e., centros neurais acima da medula espinhal), cujas funções sobre o comportamento motor voluntário e aprendizado motor são abordadas nos Capítulos 17-19. Entretanto, que papel – se é que existe algum – as unidades motoras possuem nas mudanças funcionais que embasam essas habilidades? Serão as unidades motoras suscetíveis a uma plasticidade dependente de uso e, se sim, o quanto as propriedades anatômicas e fisiológicas das unidades motoras são modificáveis? Para tratarmos dessas questões, é necessário considerar-se com maior detalhe a variedade de fenótipos expressos nas unidades motoras.

Quando se considera a estrutura e a função do músculo esquelético, é conveniente classificar as unidades motoras em uma das três categorias: lenta (L), rápida fatigável (RF) e rápida resistente à fadiga (RRF) (veja Figura 16.6). Entretanto, com técnicas cada vez mais sofisticadas para caracterizarem-se a arquitetura intrínseca, a bioquímica e a fisiologia da fibra muscular, tornou-se claro que grande parte dos músculos esqueléticos possui amplo espectro de fenótipos de fibras que variam em

velocidade de contração, geração de tensão, capacidade oxidativa e resistência. Essas variações entre as fibras musculares combinam-se às variações correspondentes nas propriedades morfológicas e biofísicas de neurônios motores α para determinar o tamanho e a função das unidades motoras (Figura A). Assim, as características dos neurônios motores α que servem a pequenas unidades motoras explicam por que esses neurônios são facilmente despolarizados até o seu limiar, mas têm como característica manter apenas frequências de disparo mais lentas ou estáveis – propriedades bem adequadas para o controle das fibras musculares lentas, importantes na estabilidade postural. Por outro lado, neurônios motores α de unidades motoras grandes têm maior dificuldade para despolarizar até o limiar, mas apresentam alta frequência de disparo quando ativadas – propriedade compatível com o potencial de geração de força das fibras RF, recrutadas para produção de tensão máxima. (Não é de surpreender que fibras musculares intermediárias quanto às suas propriedades funcionais são supridas por neurônios motores α cujo fenótipo se encontra entre os dois extremos.)

Uma primeira resposta à questão da plasticidade das unidades motoras vem de uma série de experimentos clássicos de “inervação cruzada” realizada pelo famoso fisiologista australiano J. C. Eccles e colegas, mais notadamente, A. J. Buller. Os resultados demonstraram que as proprieda-

des fisiológicas das fibras musculares lentas e rápidas podiam ser revertidas quando sua inervação era trocada cirurgicamente. As fibras musculares lentas eram inervadas por um nervo que normalmente supria fibras rápidas e vice-versa. Estudos subsequentes de outros investigadores demonstraram que é o padrão de atividade neural de um neurônio motor, além (ou talvez em vez) da própria identidade do neurônio motor, que fornece um sinal de instrução que pode influenciar a expressão do fenótipo da fibra muscular. Por exemplo, a estimulação elétrica crônica do nervo transforma as propriedades metabólicas e contráteis das fibras RF em fibras compatíveis com as do tipo L (Figura B). Alterações semelhantes também foram observadas nas propriedades biofísicas dos neurônios motores α cujos axônios eram estimulados. Apesar de os efeitos serem mais sutis, os neurônios motores α eram modificados em unidades motoras lentas, resistentes à fadiga, com excitabilidade aumentada, pós-hiperpolarizações mais prolongadas e depressão de curta duração da amplitude do PEPS após ativação de alta frequência.

É bem mais difícil controlar e interpretar estudos de organismos que se exercitam; mesmo assim, os mesmos princípios gerais de plasticidade de unidades motoras, observados em estudos de estimulação do nervo, se aplicam à adaptação neuromuscular em contextos mais naturais, incluindo o treinamento de resistência. Assim, a natureza e o grau de adaptação ao exercício depende das tensões exercidas pelas fibras musculares e da duração da atividade muscular de maior intensidade. Mais comumente, um regime de exercícios pode induzir lentidão nas propriedades contráteis das unidades motoras enquanto ocorre um aumento na força e na resistência das fibras musculares. Entretanto, o impacto do exercício é distribuído proporcionalmente pelas unidades motoras em ordem de recrutamento durante as atividades de treinamento, sendo as unidades motoras L ativadas em níveis de menor esforço e unida-

COM O AUMENTO DO TAMANHO DA UNIDADE MOTORA,
OS NEURÔNIOS MOTORES α APRESENTAM

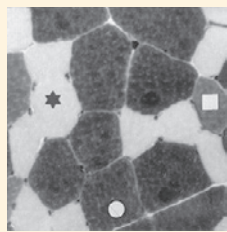
AUMENTADO (A)

Tamanho do corpo celular
Complexidade dendrítica
Potenciação de curto prazo do PEPS na presença de ativação repetida
Diâmetro axonal (i. e., condução mais rápida)
Número de ramificações axonais (i. e., mais fibras musculares inervadas)

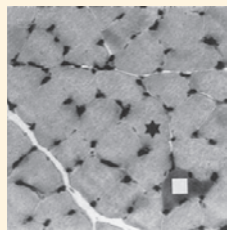
DIMINUÍDO (A)

Resistência de entrada
Excitabilidade
Amplitude do PEPS da fibra Ia
Decaimento constante do PPS
Duração da pós-hiperpolarização

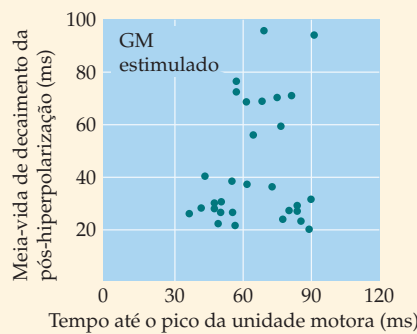
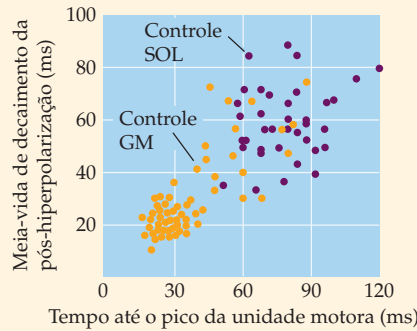
(A) Propriedades morfológicas e biofísicas de um neurônio motor α relativas ao tamanho das unidades motoras.



Controle



Após 56 dias de estimulação crônica



(B) (Esquerda) Fotomicrografias de fibras musculares coradas do gastrocnêmio medial (GM) de um gato para demonstrar a presença de atividade da miosina ATPase em condições alcalinas. Em músculo-controle, as fibras RF (círculo) e RRF (quadrado) apresentam coloração escura, mas as fibras oxidativas lentas (estrela) têm coloração bem clara. Após 56 dias de estimulação elétrica crônica do nervo, praticamente todas as fibras adquiriram o fenótipo histoquímico das fibras oxidativas lentas. (Direita) As propriedades eletrofisiológicas dos neurônios motores α do nervo estimulado também se deslocaram em direção àquelas mais características de unidades motoras mais lentas do músculo solear (SOL). Na parte superior, o gráfico de dispersão mostra dados-controle em que as unidades motoras mais rápidas do gastrocnêmio medial são diferentes das unidades motoras mais lentas do músculo solear por apresentar pós-hiperpolarizações neuronais e tensão "tempo-ao-pico" menores nas referentes fibras musculares. O gráfico inferior mostra o impacto da estimulação crônica, que desloca as propriedades dos neurônios motores do GM em direção àquelas observadas nos neurônios motores do SOL. (Micrografias obtidas de Gordon *et al.*, 1977; gráficos obtidos de Munson *et al.*, 1977.)

des motoras RRF e RF apenas em intensidades maiores de exercício.

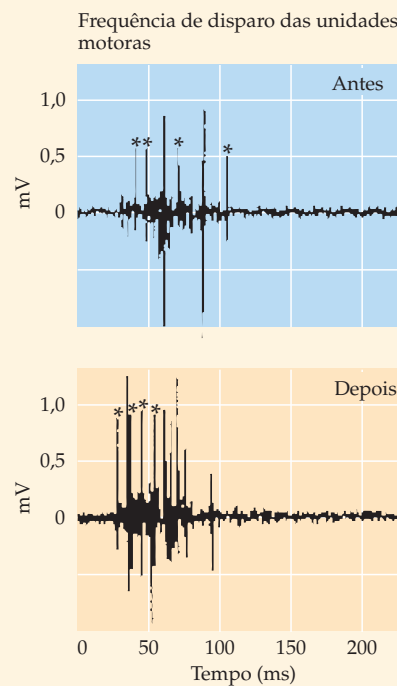
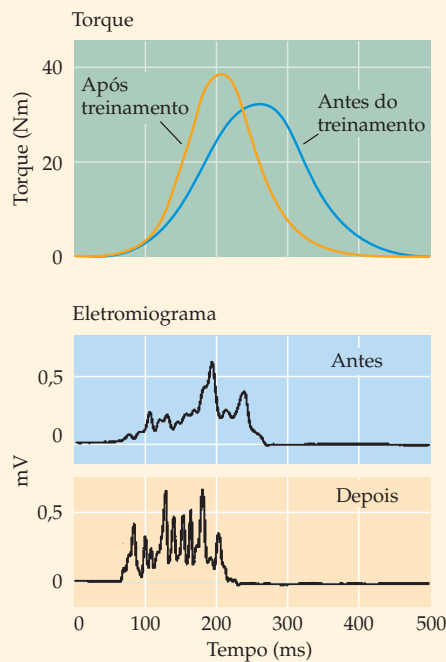
De forma interessante, a contribuição neural a alterações de desempenho

induzidas pelo exercício não está limitada às mudanças de fenótipos de unidades motoras. De fato, o aumento da força nas fases iniciais do treinamento

de resistência excede ao que pode ser atribuível a alterações na estrutura e na função das fibras musculares. Envolve a ação de mecanismos neurais espinais e/ou supraespinais que melhoram o desempenho da função motora. Na unidade motora, essas adaptações neurais incluem aumento na

frequência de descarga espontânea e diminuição marcante no intervalo entre picos no início da contração, o que facilita a geração rápida de tensão (Figura C). Além disso, estudos com exercício unilateral

(*Continua*)



(C) (Esquerda) Comparação entre a atividade do torque e do eletromiograma (EMG) durante contrações balísticas dos músculos dorsiflexores do tornozelo em humanos antes e após treinamento dinâmico. Note o aumento da taxa de desenvolvimento de tensão após treinamento, acompanhado de um aumento na retificação da atividade do EMG de superfície na fase inicial da contração. (Direita) Essas alterações estão associadas a um aumento da frequência espontânea de disparo das unidades motoras registrado a partir de eletrodos intramusculares; os asteriscos mostram descargas repetitivas da mesma unidade motora. (Segundo Van Cutsem *et al.*, 1998.)

QUADRO 16A (Continuação)

(p. ex., treinar um braço, mas não o outro) têm mostrado ganhos apreciáveis no membro não exercitado, indicando recrutamento e adaptação de circuitos neurais centrais que têm acesso às unidades motoras contralaterais. Também está documentada a possibilidade de ganho na força muscular quando o indivíduo apenas se *imagina* realizando um exercício – uma descoberta estimulante que inclusive pode ter implicações profundas no treinamento atlético e na ciência da reabilitação.

Ainda há muito a ser aprendido sobre como as unidades motoras respondem ante a mudanças em seu uso, quanto à força e ao treinamento de resistência, e os cientistas estão apenas começando a sondar os mecanismos neurobiológicos e neuromusculares que embasam a

aquisição de habilidades. Buscar esses objetivos levará certamente a uma melhor compreensão de como maximizar o desempenho motor de exercício em humanos (e não humanos), assim como em pacientes em reabilitação por incapacidade física em função de lesões neurológicas e neuromusculares.

Referências

- BULLER, A. J. and J. C. ECCLES (1960a) Differentiation of fast and slow muscle in the cat hind limb. *J. Physiol.* 150: 399–416.
- BULLER, A. J., J. C. ECCLES and R. M. ECCLES (1960b) Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. *J. Physiol.* 150: 417–439.
- CLOSE, R. (1965) Effects of cross-union of motor nerves to fast and slow skeletal muscles. *Nature* 206: 831–832.

GORDON, T., N. TYREMAN, V. F. RAFUSE and J. B. MUNSON (1997) Fast-to-slow conversion following chronic low-frequency activation of medial gastrocnemius muscle in cats. I. Muscle and motor unit properties. *J. Neurophysiol.* 77: 2585–2604.

LIEBER, R. L. (2002) *Skeletal Muscle Structure, Function and Plasticity*. 2nd Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

MUNSON J. B., R. C. FOEHRING, L. M. MENDELL and T. GORDON (1997) Fast-to-slow conversion following chronic low-frequency activation of medial gastrocnemius muscle in cats. II. Motoneuron properties. *J. Neurophysiol.* 77: 2605–2615.

VAN CUTSEM, M., J. DUCHATEAU and K. HAINAUT (1998) Changes in single motor unit behaviour contribute to the increase in contraction speed after dynamic training in humans. *J. Physiol.* 513: 295–305.

cina de Harvard descobriram que aumentos na tensão muscular poderiam ser produzidos com um aumento progressivo da atividade dos axônios que estabelecem aferências com os conjuntos de neurônios motores inferiores em questão. Esse aumento gradual na tensão resulta do recrutamento de unidades motoras em uma ordem fixa de acordo com o seu tamanho. Em animais experimentais, ou estimulando nervos sensoriais ou vias motoras mais altas que se projetam a um conjunto de neurônios motores inferiores, ao mesmo tempo em que as alterações na tensão são mensuradas, Henneman descobriu que os menores neurônios motores do conjunto são as únicas unidades ativadas por uma estimulação sináptica fraca. Quando a estimulação sináptica aumenta, neurônios motores progressivamente maiores que geram mais força são recrutados. Assim, à medida que aumenta a atividade sináptica para o conjunto de neurônios motores, unidades motoras L de baixo limiar são recrutadas em primeiro lugar, depois, as unidades RRF e, finalmente, nos níveis mais altos de atividade, as unidades RF. Desde então, evidências de recrutamento ordenado das unidades motoras têm sido confirmadas para uma variedade de movimentos voluntários e reflexos, incluindo exercícios físicos. Como resultado, essa relação sistemática veio a ser conhecida como o **princípio do tamanho**.

Uma ilustração de como o princípio do tamanho opera para as unidades motoras do músculo gastrocnêmio medial no gato é mostrada na Figura 16.7. Quando o animal está de pé e quieto, a força medida diretamente no tendão muscular é apenas uma pequena fração (em torno de 5%) da força total que o músculo pode gerar. Essa força origina-se das unidades motoras L, as quais perfazem em torno de 25% das unidades motoras nesse músculo. Quando o gato começa a andar, mais força é necessária: atividades locomotoras que variam de caminhada lenta até corrida rápida requerem até 25% da capacidade de força total do músculo. Essa necessidade adicional torna-se satisfatória pelo recrutamento das unidades RRF. Apenas movimentos como o galope e o salto, que são realizados com pouca frequência e por curtos períodos, necessitam de todo o poder de força muscular; essas demandas tornam-se satisfatórias pelo recrutamento de unidades RF. Assim, o princípio do tamanho dá uma solução simples para a gradação da força

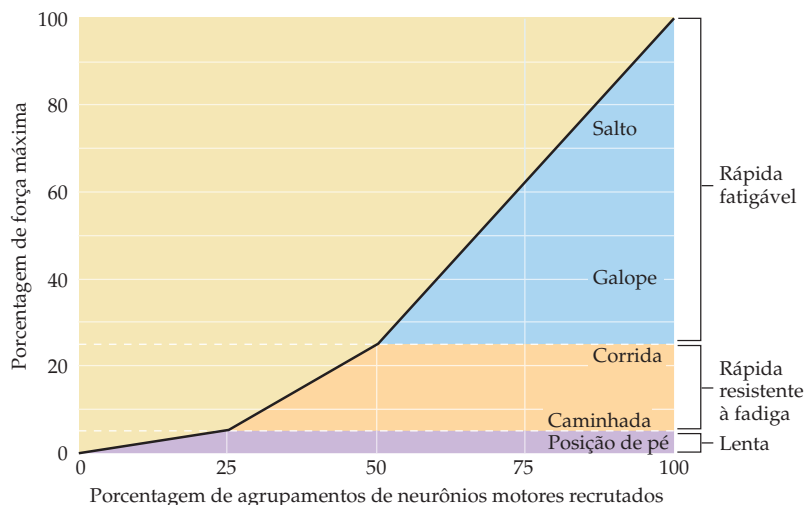


Figura 16.7 O recrutamento de neurônios motores no músculo gastrocnêmio medial do gato sob diferentes condições comportamentais. Unidades motoras lentas (L) dão a tensão necessária para ficar de pé. Unidades rápidas resistentes à fadiga (RRF) dão a força adicional necessária para caminhar e correr. Unidades rápidas fatigáveis (RF) são recrutadas para as atividades mais exaustivas, como o salto. (Segundo Walmsley *et al.*, 1978.)

muscular: a combinação de unidades motoras ativadas por esse recrutamento ordenado se adapta perfeitamente às propriedades fisiológicas de diferentes tipos de unidades motoras com as variações de forças necessárias para desempenhar diferentes tarefas motoras.

A frequência de potenciais de ação gerados por neurônios motores também contribui para a regulação da tensão muscular. O aumento na força que ocorre com o aumento da taxa de disparos se reflete no total de contrações musculares sucessivas: as fibras musculares são ativadas pelo próximo potencial de ação antes mesmo de terem tempo de relaxar completamente, e as forças geradas pelas sobreposições temporárias de contrações se somam (Figura 16.8). As taxas de disparo mais baixas durante um movimento voluntário são da ordem de oito por segundo (Figura 16.9). À medida que a taxa de disparo de cada unidade aumenta, até um máximo em torno de 20 a 25 por segundo no músculo aqui estudado, a quantidade de força produzida também aumenta.

Com as mais altas taxas de disparos, fibras musculares individuais se encontram em estado de “tétano completo” – isto é, a tensão produzida em cada unidade motora não apresenta mais picos e quedas que correspondam aos abalos individuais evocados pelos potenciais de ação do neurônio motor. Sob condições normais, a taxa de disparo máxima de neurônios motores é menor do que aquela necessária para o tétano completo (veja Figura 16.9). Contudo, os disparos não sincronizados dos diferentes neurônios motores inferiores mantêm um nível constante de estímulo ao músculo, o que causa a contração de um número relativamente constante de unidades motoras e compensa as alterações na tensão em virtude de contrações e relaxamentos de cada unidade motora. Tudo isso permite que o movimento resultante seja executado de forma suave.

Figura 16.8 O efeito da frequência de estimulação na tensão muscular. (A) Com baixas frequências de estimulação, cada potencial de ação no motoneurônio resulta em um único abalo das fibras musculares relacionadas. (B) Em frequências mais altas, os abalos se somam para produzir uma força maior do que aquela produzida por abalos únicos. (C) Com frequências de estimulação ainda mais altas, a força produzida é maior, mas os abalos individuais ainda são aparentes. Essa resposta é chamada de tétano incompleto. (D) Nas taxas mais altas de ativação do motoneurônio, abalos individuais não são mais aparentes (uma condição denominada tétano completo).

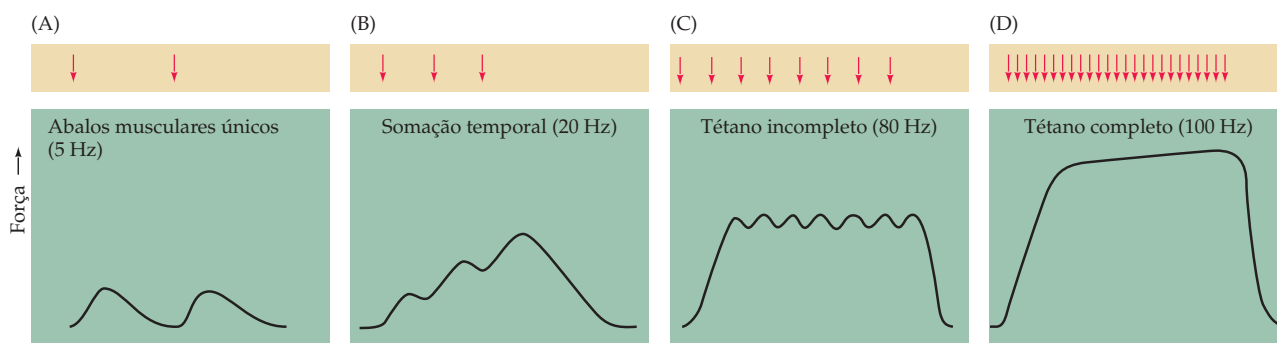
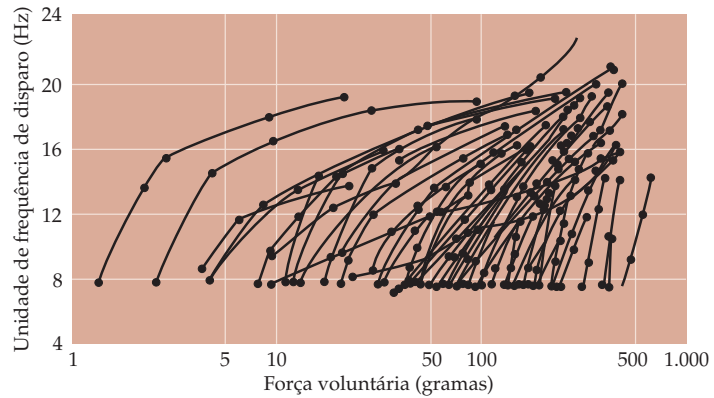


Figura 16.9 Unidades motoras (representadas pelas linhas entre os pontos) registradas, por via transcutânea, em um músculo de mão humana à medida que a quantidade de força voluntária produzida progressivamente aumenta. Unidades motoras de baixo limiar geram a quantidade mínima de força voluntária e são as primeiras a serem recrutadas. À medida que o sujeito gera mais e mais força, tanto o número como a frequência de disparo das unidades motoras ativas aumentam. Note que, inicialmente, todas unidades motoras têm uma taxa de disparo em torno de 8 Hz. (Segundo Monster e Chan, 1977.)



A circuitaria medular necessária para o reflexo de estiramento muscular

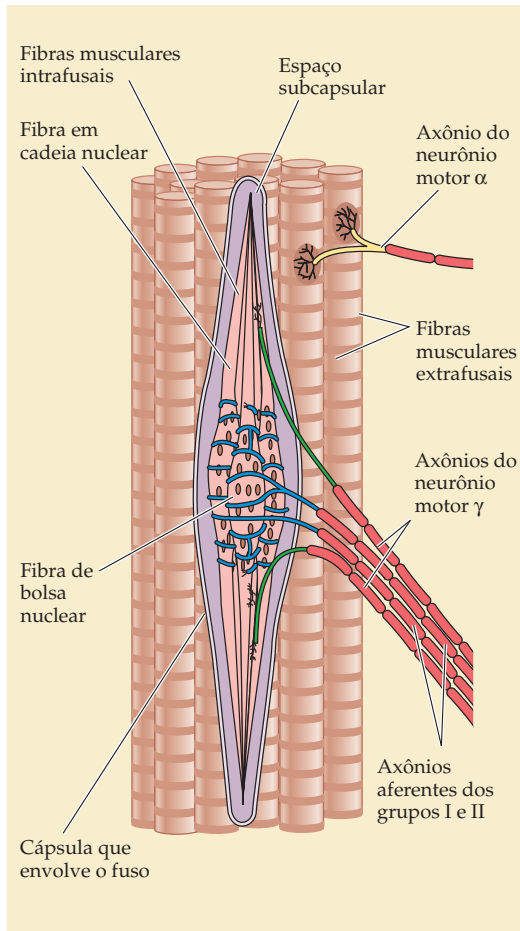
A circuitaria local dentro da medula espinhal regula uma quantidade de reflexos sensório-motores. O mais simples desses arcos reflexos corresponde à resposta ao estiramento muscular, uma retroalimentação excitatória direta nos motoneurônios que inervam o músculo que foi estirado (Figura 16.10). Como já foi mencionado, o sinal sensorial para o **reflexo de estiramento** se origina nos **fusos musculares**, receptores sensoriais encapsulados dentro da maioria dos músculos. Os fusos compreendem de 8 a 10 fibras intrafusais arranjadas em paralelo às fibras extrafusais que constituem a massa muscular (Figura 16.10A).

Como descrito no Capítulo 9, existem duas classes estruturais e funcionais de fibras intrafusais, as fibras de bolsa nuclear e as fibras de cadeia nuclear. Essas fibras diferem quanto à posição de seus núcleos (dando origem à sua nomenclatura), à arquitetura intrínseca de suas miofibrilas e à sua sensibilidade dinâmica ao estiramento. Fibras sensoriais de grande diâmetro (aferências do grupo Ia e II; veja Tabela 9.1) enrolam-se sobre a parte central das fibras intrafusais. Essas aferências são os maiores axônios dos nervos periféricos, e, já que a velocidade de condução do potencial de ação é função direta do diâmetro axonal (veja Capítulos 2 e 3), esse arco reflexo é capaz de executar ajustes muito rápidos quando o músculo é estirado. O estiramento imposto sobre o músculo deforma as fibras musculares intrafusais que, por sua vez, desencadeiam potenciais de ação por ativarem canais iônicos abertos mecanicamente nos axônios aferentes enrolados no fuso.

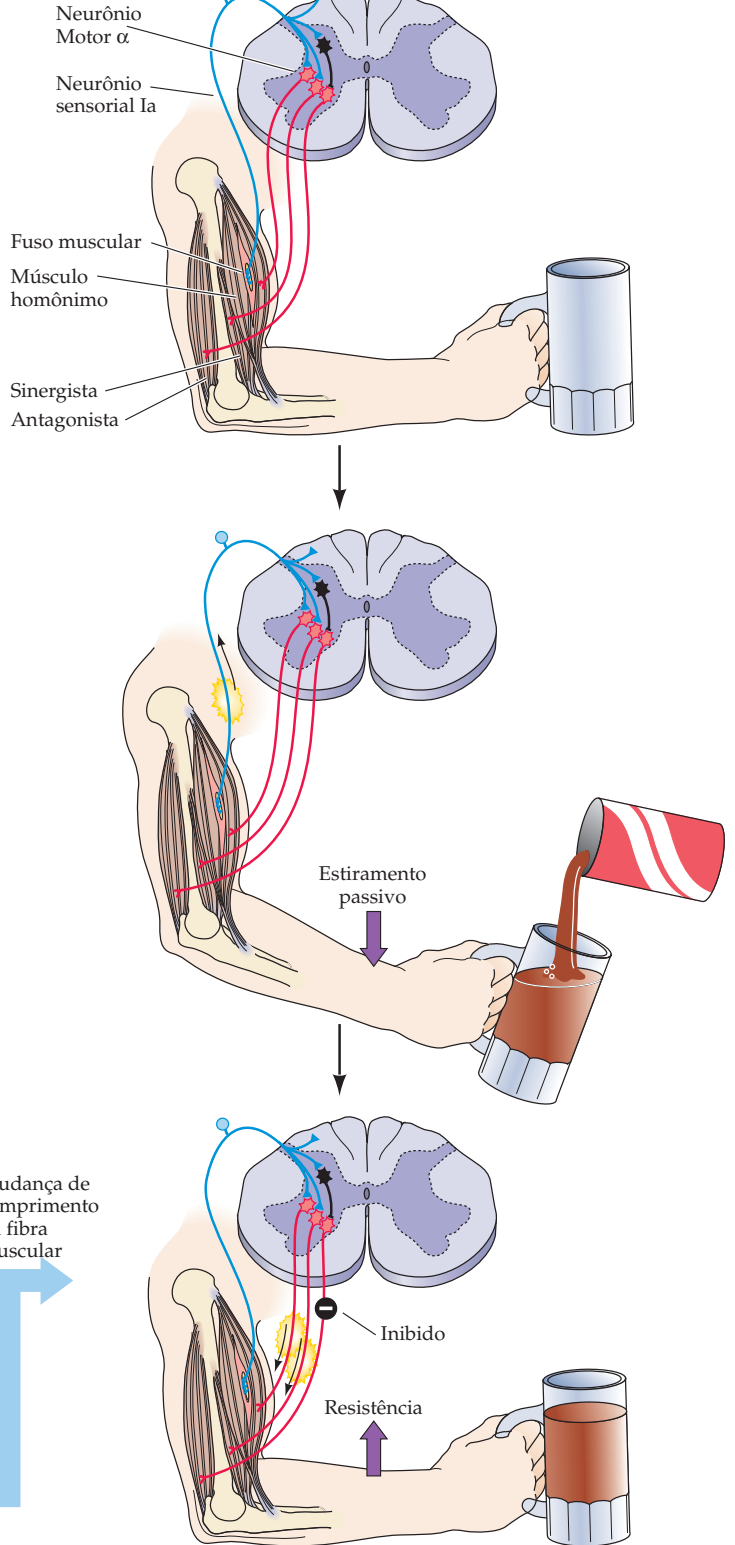
Aferências do grupo Ia, que inervam preferencialmente fibras de bolsa nuclear, respondem fasicamente a pequenos estiramentos, enquanto as aferências do grupo II, que inervam os dois tipos de fibras, sinalizam o nível de estiramento sustentado, disparando tonicamente em proporção ao grau de estiramento. O ramo do neurônio sensorial projetado centralmente estabelece conexões excitatórias monossinápticas com os neurônios motores α no corno ventral da medula espinhal que inervam o mesmo músculo (homônimo) e, por meio de neurônios espinhais

Figura 16.10 Circuito do reflexo de estiramento. (A) Diagrama do fuso muscular, o receptor sensorial que inicia o reflexo de estiramento. (B) O estiramento de um fuso muscular leva a um aumento na atividade das aferências Ia e a um aumento na atividade dos neurônios motores α que inervam o mesmo músculo. As aferências Ia também excitam os neurônios motores que inervam músculos sinérgicos e inibem indiretamente os motoneurônios que inervam os antagonistas (veja Figuras 1.7-1.9). (C) O reflexo de estiramento opera como uma alça de retroalimentação negativa para regular o comprimento do músculo.

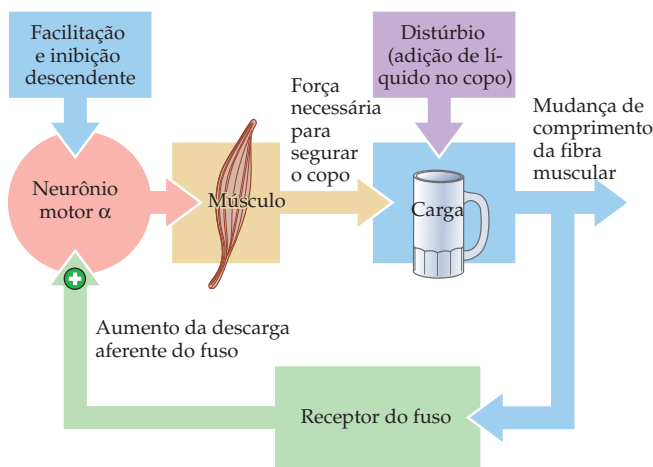
(A) Fuso muscular



(B)



(C)



locais, conexões inibitórias com neurônios motores α de músculos antagonistas (heterônimos). Esse arranjo é um exemplo do que é chamado de *inervação recíproca* e resulta em rápida contração do músculo estirado e relaxamento simultâneo do músculo antagonista. Tudo isso leva a respostas especialmente rápidas e eficientes às alterações no comprimento do músculo (Figura 16.10B). A via excitatória de um fuso até um neurônio motor α que inerva o mesmo músculo é pouco comum, por ser um reflexo monossináptico; normalmente, neurônios sensoriais de regiões periféricas não estabelecem contato direto com neurônios motores inferiores, mas exercem seus efeitos por meio de neurônios de circuitos locais.

Esse reflexo monossináptico é referido como “de estiramento”, “do tendão profundo” ou “miotático” e é a base das respostas do joelho, do tornozelo, da mandíbula, do bíceps ou do tríceps testadas em exame neurológico de rotina. A batida do martelinho no tendão estira o músculo, causando uma descarga de atividade nos axônios sensoriais Ia que inervam os fusos musculares. Essa descarga aferente é transmitida aos neurônios motores α no tronco encefálico ou na medula espinhal, e uma descarga eferente retorna ao músculo (veja Figura 1.7). Como os músculos estão sempre sob um certo grau de estiramento, esse circuito reflexo é normalmente responsável pelo nível constante de tensão nos músculos, denominado **tônus muscular**. Alterações no tônus muscular ocorrem em uma variedade de condições patológicas, e essas são as alterações acessadas pelo exame dos reflexos tendíneos profundos (veja Quadro 17E).

Em termos de princípios de engenharia, o arco reflexo de estiramento é uma alça de retroalimentação negativa utilizada para manter o comprimento muscular em um valor desejado (Figura 16.10C). O comprimento muscular apropriado é especificado pela atividade das vias descendentes que influenciam o conjunto de neurônios motores inferiores. Desvios do comprimento desejado são detectados pelos fusos musculares, já que aumentos ou diminuições no estiramento das fibras intrafusais alteram o nível de atividade nas fibras sensoriais que inervam os fusos. Essas alterações levam, por sua vez, a ajustes na atividade dos neurônios motores α , fazendo o músculo retornar ao comprimento desejado, contraindo o músculo estirado e relaxando o grupo muscular oposto, restaurando, assim, o nível de atividade do fuso como anteriormente.

Os menores neurônios motores γ controlam as características funcionais dos fusos musculares, modulando seu nível de excitabilidade. Como já descrito, quando o músculo é estirado, o fuso também é estirado, e a taxa de descarga nas fibras aferentes aumenta. Quando o músculo encurta, contudo, o fuso é liberado da tensão, ou “descarregado”, e espera-se que os axônios sensoriais que inervam o fuso fiquem silenciosos durante a contração. Entretanto, eles se mantêm ativos. Os neurônios motores γ terminam nos polos contráteis das fibras intrafusais, e a ativação desses neurônios causa contração intrafusil – mantendo, dessa maneira, a tensão no meio (ou região equatorial) das fibras intrafusais onde estão as terminações axonais sensoriais. Assim, a *coativação* dos neurônios motores α e γ permite que os fusos funcionem (i. e., enviem informação a partir do centro) em todos os comprimentos musculares durante movimentos e ajustes posturais.

Influência da atividade aferente no comportamento motor

O nível de atividade do neurônio motor γ é, às vezes, chamado de “viés γ ”, ou *ganho*, e pode ser ajustado por meio de neurônios motores superiores, bem como por circuitaria reflexa local. O ganho do reflexo de estiramento refere-se à quantidade de força muscular gerada em resposta a um dado estiramento das fibras intrafusais. Se o ganho do reflexo é grande, então uma pequena quantidade de estiramento aplicado nas fibras intrafusais irá produzir um grande aumento no número de neurônios motores α recrutados e um grande aumento nas suas taxas de disparo; isso, então, leva a um grande aumento na tensão produzida pelas fibras extrafusais. Se o ganho é baixo, maior estiramento é necessário para gerar a mesma quantidade de tensão nas fibras musculares extrafusais. De fato, o

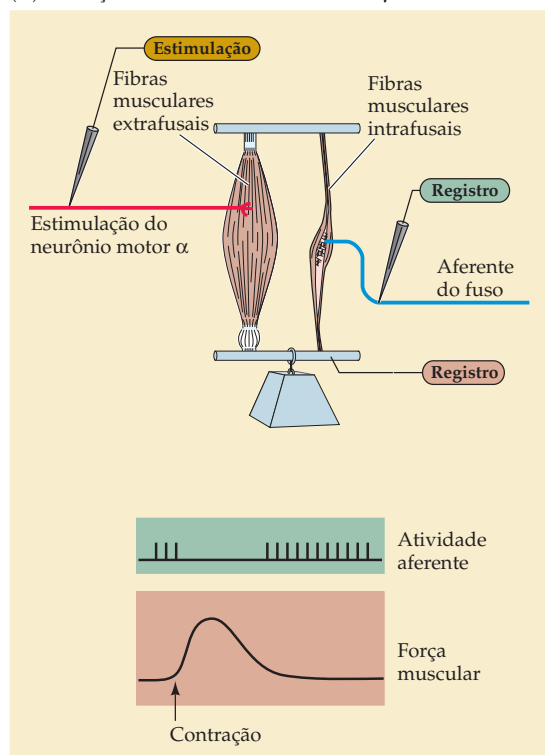
ganho do reflexo de estiramento é continuamente ajustado para satisfazer diferentes necessidades funcionais. Por exemplo, quando se fica de pé em um ônibus em movimento, o ganho do reflexo de estiramento pode ser modulado por vias de neurônios motores superiores para compensar a variedade de mudanças que ocorrem quando o ônibus para, anda ou se mantém andando suavemente. Durante o estiramento voluntário, como no aquecimento antes de exercício físico, o ganho dos reflexos miotáticos deve ser reduzido para facilitar o alongamento das fibras musculares e de outros elementos elásticos do sistema musculotendíneo, o que é desejável sob essas circunstâncias temporárias. Dessa forma, sob várias demandas de movimentos voluntários (e involuntários), neurônios motores α e γ são seguidamente coativados por centros superiores para prevenir que os fusos musculares sejam descarregados (Figura 16.11).

Além disso, o nível de atividade do neurônio motor γ pode ser modulado independentemente da atividade do neurônio motor α , se o contexto do movimento o exigir. Em geral, o nível de atividade basal dos neurônios motores γ é alto se o movimento for relativamente difícil e demandar uma execução rápida e precisa. Por exemplo, registros de músculos de membro inferior do gato mostram que a atividade do neurônio motor γ é alta quando o animal tem de desempenhar um movimento difícil, como caminhar por uma viga estreita. Condições imprevisíveis, como quando o animal é pego ou manuseado, também levam a um aumento marcante na atividade do neurônio motor γ e grande aumento na responsividade do fuso.

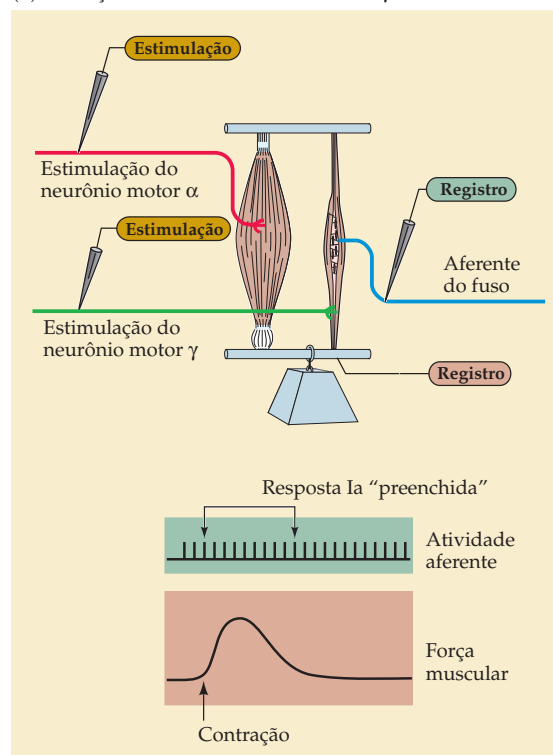
A atividade do neurônio motor γ , contudo, não é o único fator que desencadeia o ganho no reflexo de estiramento. O ganho também depende do nível de excitabilidade dos neurônios motores α que servem como a porção efetora dessa alça reflexa. Assim, além da influência das projeções descendentes do neurônio motor superior, outros circuitos locais na medula espinhal podem alterar o ganho do reflexo de estiramento por excitação ou inibição, seja do neurônio motor α , seja do γ . Existem

Figura 16.11 O papel do neurônio motor γ na regulação das respostas dos fusos musculares. (A) Quando os neurônios motores α são estimulados sem a ativação dos neurônios motores γ , a resposta da fibra Ia diminui à medida que o músculo contrai. (B) Quando os neurônios motores α e γ são ativados, não há diminuição dos disparos nas fibras Ia durante o encurtamento muscular. Assim, os neurônios motores γ podem regular o ganho dos fusos musculares, podendo operar eficientemente em qualquer comprimento do músculo. (Segundo Hunt e Kuffler, 1951.)

(A) Ativação do neurônio motor α sem o γ



(B) Ativação do neurônio motor α com o γ



também interneurônios inibitórios que mantêm sinapses axo-axonais nas terminações das aferências Ia e são assim posicionadas para suprimir a transferência dos impulsos excitatórios aos neurônios motores. As atividades dos circuitos locais da medula espinhal são elas próprias influenciadas pelas projeções dos neurônios motores superiores do tronco encefálico e do córtex cerebral, assim como por sistemas neuromodulatórios que se originam na formação reticular do tronco encefálico (veja Capítulo 17). Muitas dessas projeções neuromodulatórias liberam neurotransmissores, as aminas biogênicas, que se ligam em receptores ligados à proteína G, mediando efeitos de longa duração no ganho de circuitos segmentares da medula espinhal.

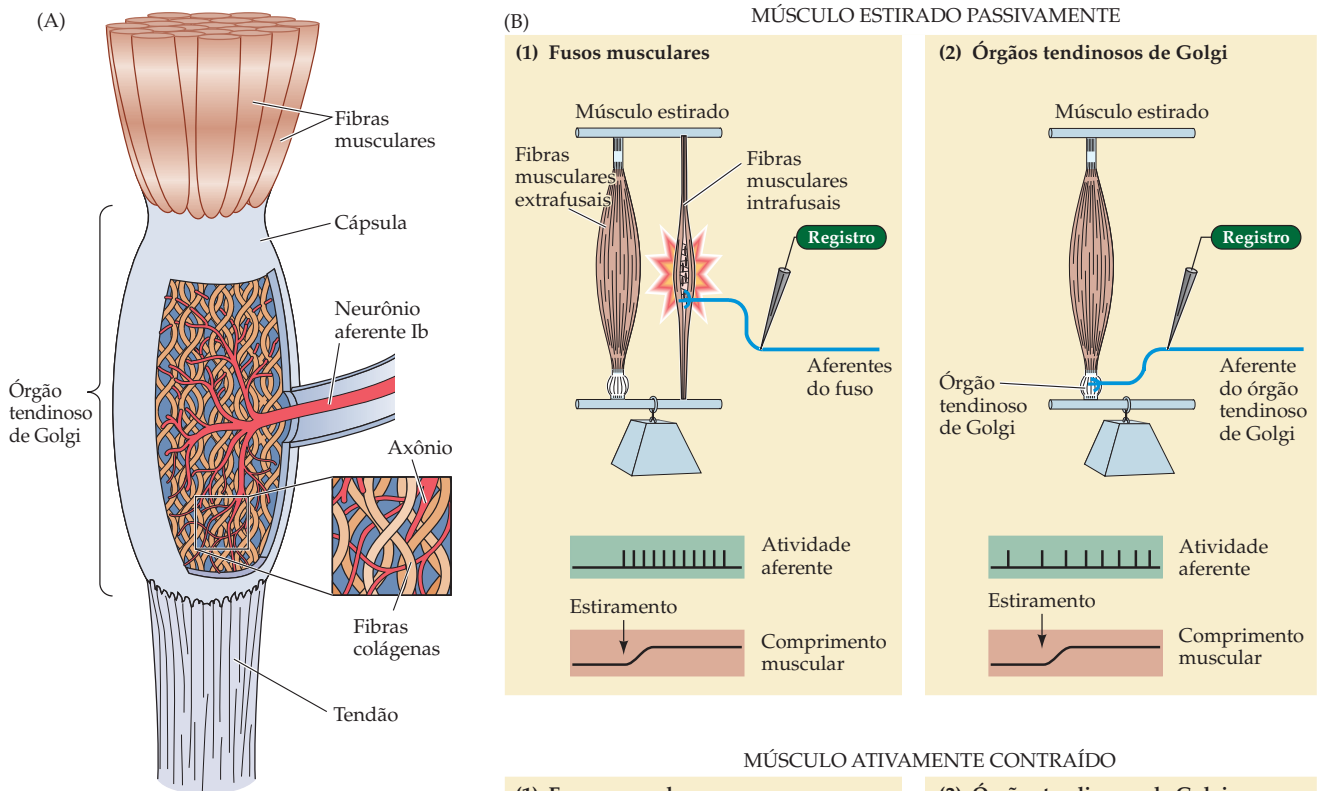


Figura 16.12 Comparação da função dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos de Golgi. (A) Os órgãos tendinosos de Golgi estão posicionados em série com as fibras musculares extrafusais, uma vez que se localizam na junção entre o músculo e o tendão. (B) Os dois tipos de receptores musculares, os fusos musculares (1) e os órgãos tendinosos de Golgi (2), possuem diferentes respostas ao estiramento passivo do músculo (*parte superior*) e à contração muscular ativa (*parte inferior*). Ambas aferências descarregam em resposta ao estiramento passivo do músculo, apesar de a descarga do órgão tendinoso de Golgi ser muito menor do que a do fusos. Contudo, quando as fibras musculares extrafusais se contraem pela estimulação de seus neurônios motores α , o fusos é liberado, ficando sem atividade, enquanto a taxa de disparo do órgão tendinoso de Golgi aumenta. (B, segundo Patton, 1965.)

Outra retroalimentação aferente que afeta o desempenho motor

Outro receptor sensorial que é importante na regulação reflexa da atividade da unidade muscular é o **órgão tendinoso de Golgi**. Os órgãos tendinosos de Golgi são terminações nervosas aferentes encapsuladas localizadas na junção entre o músculo e o tendão (Figura 16.12A). Cada órgão tendinoso está relacionado com um único axônio sensorial do grupo Ib (sendo os axônios Ib levemente menores do que os axônios Ia que inervam os fusos musculares; veja Tabela 9.1). Em contraste ao arranjo em paralelo dos fusos com as fibras musculares extrafusais, os órgãos tendinosos de Golgi estão em série com as fibras musculares extrafusais. Quando um músculo é passivamente estirado, grande parte da alteração do comprimento ocorre nas fibras musculares, pois são mais elásticas do que as fibrilas do tendão. Entretanto, quando um músculo contrai-se ativamente, a força atua diretamente no tendão, levando a um aumento na tensão das fibrilas de colágeno no órgão tendinoso e à compressão dos receptores sensoriais ali entrelaçados. Como resultado, os órgãos tendinosos de Golgi são especialmente sensíveis aos aumentos da *tensão* muscular que aparecem com a contração muscular, mas, ao contrário dos fusos, são relativamente insensíveis ao *estiramento passivo* (Figura 16.12B).

Os axônios Ib dos órgãos tendinosos de Golgi contatam neurônios inibitórios de circuitos locais na medula espinhal (denominados interneurônios inibitórios Ib) que estabelecem sinapses, por sua vez, com os neurônios motores α que inervam o mesmo músculo. O circuito tendinoso de Golgi é, assim, um sistema de retroalimentação negativa que regula a tensão muscular. Ele diminui a ativação do músculo quando forças excepcionalmente grandes são geradas, o que protege a integridade do músculo. Esse circuito reflexo também opera em níveis reduzidos de força muscular, contrapondo-se a pequenas mudanças na tensão muscular, aumentando ou diminuindo a inibição dos neurônios motores α . Sob essas condições, o sistema tendinoso de Golgi tende a manter constante o nível de força, contrapondo-se a efeitos que diminuem a força muscular (como a fadiga). Em resumo, o sistema de fuso muscular é considerado um sistema de retroalimentação que monitora e mantém o *comprimento* muscular, e o sistema tendinoso de Golgi é um sistema de retroalimentação que monitora e mantém a *força* muscular.

Como o sistema de fuso muscular, o sistema tendinoso de Golgi não é uma alça fechada. Os interneurônios inibitórios Ib também recebem entradas sinápticas de uma variedade de outras origens, incluindo vias descendentes de neurônios motores superiores, receptores cutâneos, fusos musculares e receptores de articulação, envolvendo vários tipos de receptores que se assemelham aos corpúsculos de Ruffini e Pacini localizados nas cápsulas articulares. Os receptores de articulação sinalizam a hiperextensão e a hiperflexão da articulação, contribuindo assim com as funções protetoras mediadas pelos interneurônios Ib (Figura 16.13). Atuando de forma orquestrada, essas conexões regulam a responsividade dos interneurônios Ib aos impulsos que chegam dos órgãos tendinosos de Golgi.

Vias do reflexo de flexão

Até agora, a discussão tem focado os reflexos desencadeados por receptores sensoriais localizados nos músculos ou tendões. Outro circuito reflexo, contudo, medeia a retirada ou o afastamento de um membro de um estímulo doloroso, como um prego ou o calor de uma chama. Ao contrário do que se poderia imaginar, considerando-se a velocidade com a qual somos capazes de nos afastar de estímulos dolorosos, esse **reflexo de flexão** envolve axônios aferentes de condução lenta e várias conexões sinápticas (Figura 16.14). Como resultado da atividade nesse circuito, a estimulação de fibras sensoriais nociceptivas leva à retirada do membro do local da fonte dolorosa pela excitação de músculos flexores ipsilaterais e

Figura 16.13 Regulação por retroalimentação negativa da tensão muscular pelos órgãos tendinosos de Golgi. As aferências Ib dos órgãos tendinosos fazem conexão com interneurônios inibitórios Ib diminuindo a atividade dos neurônios motores α que inervam o mesmo músculo. Os interneurônios inibitórios Ib também recebem aferências de outras fibras sensoriais (não ilustrado), assim como de vias descendentes. Esse arranjo previne que os músculos realizem tensão excessiva.

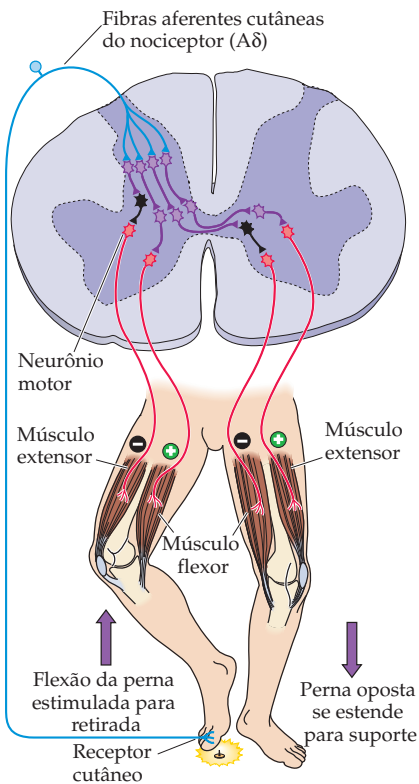
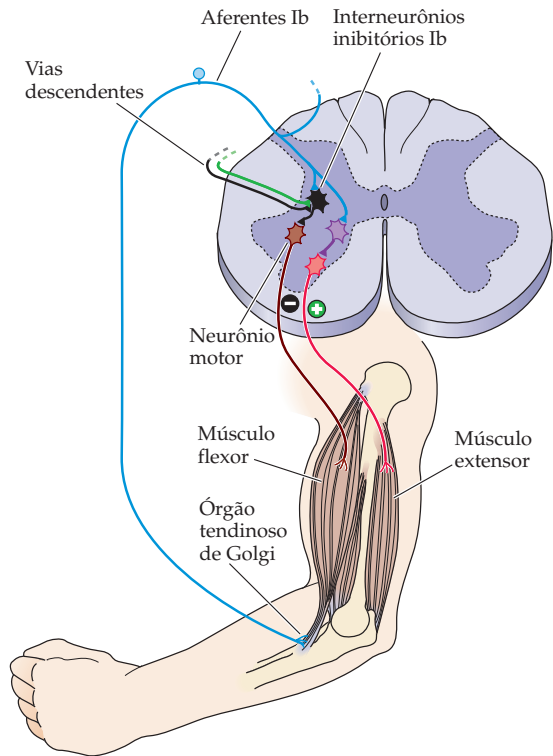


Figura 16.14 Circuitaria da medula espinhal responsável pelo reflexo de flexão / extensão cruzada. Estimulação de receptores cutâneos no pé (pisando em uma tachinha, nesse exemplo) leva à ativação de circuitos locais da medula que retiram (flexionam) a extremidade estimulada e estendem a outra extremidade para suporte compensatório.

inibição recíproca de músculos extensores ipsilaterais. A flexão do membro estimulado é também acompanhada por uma reação oposta no membro contralateral (i. e., os músculos extensores contralaterais são excitados enquanto os músculos flexores são inibidos). Esse **reflexo de extensão cruzada** serve para aumentar o suporte postural durante o afastamento do membro afetado do estímulo doloroso.

Como as outras vias reflexas, os neurônios de circuito local na via do reflexo de flexão recebem aferências convergentes de várias origens diferentes, incluindo outros interneurônios da medula espinhal e vias motoras descendentes. Apesar de o significado funcional desse padrão complexo de conectividade não estar claro, mudanças no caráter do reflexo após lesão das vias descendentes trazem algum esclarecimento. Sob condições normais, um estímulo nocivo é necessário para evocar o reflexo de flexão; após lesão de vias descendentes, contudo, outros tipos de estimulação, como apertar um membro, podem por vezes produzir a mesma resposta. Alternativamente, sob algumas condições, vias descendentes podem suprimir o reflexo de retirada a partir de um estímulo doloroso. Essas observações sugerem que as projeções descendentes para a medula espinhal regulam a responsividade dos circuitos locais a uma variedade de aferências sensoriais.

Circuitaria medular e locomoção

A contribuição dos circuitos locais para o controle motor não é, obviamente, limitada a respostas reflexas a aferências sensoriais. Estudos de movimentos rítmicos, como a locomoção e o nado em animais (Quadro 16B), têm demonstrado que circuitos locais na medula espinhal, denominados **geradores centrais de padrão**, são capazes de controlar completamente a sincronização temporal e a coordenação desses padrões complexos de movimento e ajustá-los a circunstâncias variadas (Quadro 16C).

Um bom exemplo é a locomoção (caminhar, correr, etc.). O movimento de um único membro durante a locomoção pode ser concebido como um ciclo que tem duas fases: uma *fase postural*, durante a qual o membro é estendido e colocado em contato com o chão para impelir humanos ou outros bípedes para a frente, e uma *fase de balanço*, durante a qual o membro é flexionado para se afastar do solo e, então, levado à frente para iniciar a próxima fase de postura (Figura 16.15A). Aumentos na velocidade de locomoção reduzem a quantidade de tempo necessário para completar um ciclo, e a principal alteração no tempo do ciclo é devida a um encurtamento da fase postural; a fase de balanço se mantém relativamente constante em uma grande faixa de variação da velocidade de locomoção.

Em quadrúpedes, alterações na velocidade de locomoção são também acompanhadas de alterações na sequência de movimentos dos membros. Em velocidades baixas, por exemplo, há uma progressão de trás para a frente nos movimentos

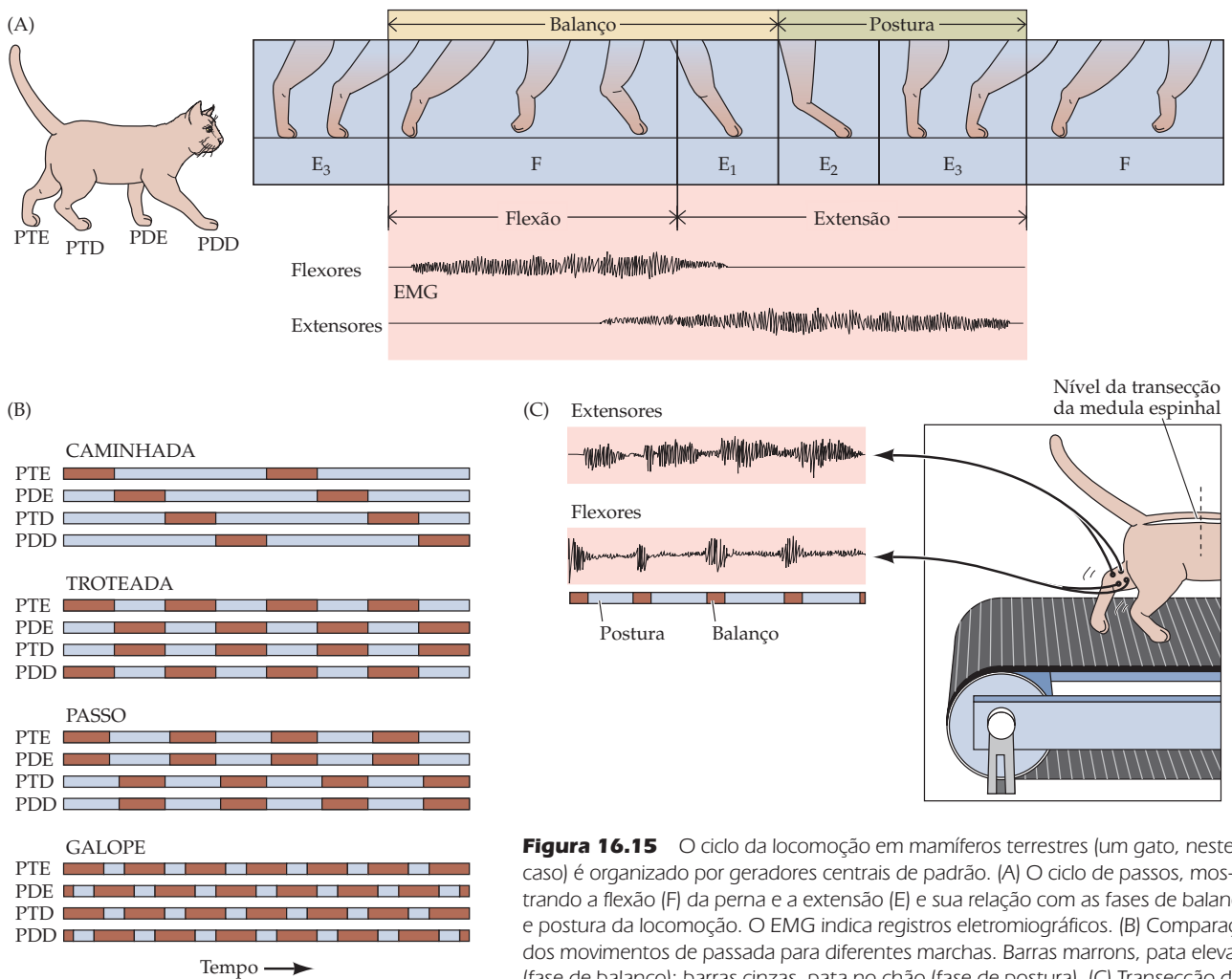


Figura 16.15 O ciclo da locomoção em mamíferos terrestres (um gato, neste caso) é organizado por geradores centrais de padrão. (A) O ciclo de passos, mostrando a flexão (F) da perna e a extensão (E) e sua relação com as fases de balanço e postura da locomoção. O EMG indica registros eletromiográficos. (B) Comparação dos movimentos de passada para diferentes marchas. Barras marrons, pata elevada (fase de balanço); barras cinzas, pata no chão (fase de postura). (C) Transecção da medula espinal em nível torácico isolando os segmentos medulares do membro inferior. Os membros inferiores ainda são capazes de caminhar em uma esteira após recuperação da cirurgia, e descargas recíprocas de atividade elétrica dos flexores podem ser registradas durante a fase de balanço e dos extensores durante a fase postural da caminhada. (Segundo Pearson, 1976.)

QUADRO 16B Locomoção na sanguessuga e na lampreia

Todos os animais devem coordenar seus movimentos corporais a fim de locomoverem-se com sucesso em seu ambiente. Os vertebrados, incluindo mamíferos, usam circuitos locais na medula espinhal (geradores centrais de padrão) para controlar movimentos coordenados associados à locomoção. A base celular da organização da atividade locomotora, contudo, tem sido amplamente estudada em um invertebrado, a sanguessuga, e em um vertebrado simples, a lampreia.

Tanto a sanguessuga como a lampreia não possuem os apêndices periféricos para locomoção que muitos vertebrados possuem (membros, barbatanas, nadadeiras ou seus equivalentes). Além disso, seus corpos são formados por segmentos musculares repetidos (como também elementos esqueléticos repetidos, na lampreia). Assim, para se locomoverem na água, ambos os animais devem coordenar o movimento de cada segmento. Isso é obtido orquestrando um deslocamento “senoidal” (quer dizer, cíclico), em sequência, de cada segmento corporal, o que leva seu corpo a ser impelido para frente na água.

A sanguessuga, em particular, é bem apropriada para se estudar as bases dos circuitos dos movimentos coordenados. O sistema nervoso na

sanguessuga consiste em uma série de gânglios segmentares interconectados, cada um com neurônios motores que innervam os músculos segmentares correspondentes (Figura A). Esses gânglios segmentares facilitam os estudos eletrofisiológicos, pois em cada um há um número limitado de neurônios com identidades diferentes. Os neurônios podem, assim, ser reconhecidos e estudados de animal para animal, e sua atividade pode ser correlacionada com os movimentos senoidais do nado.

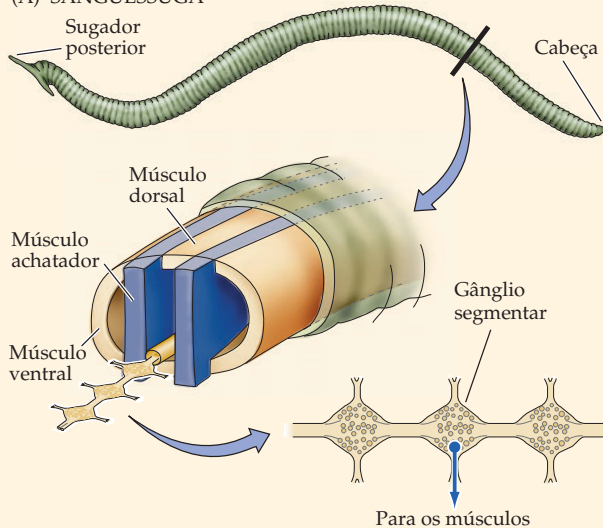
Um circuito gerador central de padrão coordena esse movimento ondulatório. Na sanguessuga, o circuito neural pertinente é um conjunto de neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios motores que se repete em cada gânglio segmentar, controlando a sequência local de contração e o relaxamento de cada segmento da musculatura da parede corporal (Figura B). Os neurônios sensoriais detectam a contração e o estiramento da parede corporal associados aos movimentos sequenciais do nado. Neurônios motores dorsais e ventrais do circuito estabelecem a inervação para os músculos dorsais e ventrais, cuja contração fásica impele a sanguessuga para a frente. A informação sensorial e a atividade dos neurônios

motores são integradas por interneurônios que disparam ritmicamente, criando padrões fásicos de atividade nas células dorsais e ventrais que desencadeiam o movimento senoidal. O ritmo intrínseco do nado é estabelecido por uma variedade de condutâncias de membrana que medeiam descargas periódicas de potenciais de ação supralimiarés seguidas de períodos bem definidos de hiperpolarização.

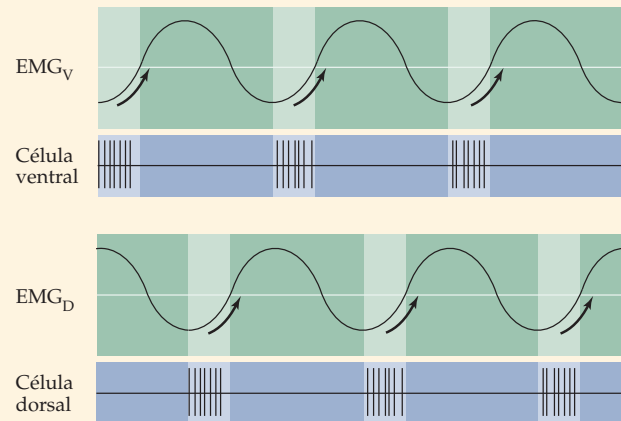
A lampreia, um dos vertebrados mais simples, se distingue por sua musculatura claramente segmentada e pela ausência de nadadeiras bilaterais ou outros apêndices. Para que se mova na água, a lampreia contrai e relaxa cada segmento muscular em sequência (Figura C), o que produz um movimento senoidal bem parecido com o da sanguessuga. Novamente,

(A) A sanguessuga move-se na água por meio da contração e do relaxamento sequencial da musculatura da parede corporal de cada segmento. Os gânglios segmentares da linha média ventral coordenam o nado. Cada gânglio contém uma população de neurônios conhecidos. (B) Registros elétricos dos músculos ventrais (EMG_V) e dorsais (EMG_D) na sanguessuga e dos neurônios motores correspondentes mostram um padrão recíproco de excitação para os músculos dorsais e ventrais de um dado segmento.

(A) SANGUESSUGA



(B) SANGUESSUGA



um gerador central de padrão coordena esse movimento senoidal.

Ao contrário da sanguessuga com seus gânglios segmentares, a lampreia possui uma medula espinhal contínua que inerva os segmentos musculares. A medula da lampreia é mais simples do que a de outros vertebrados, e muitas classes de neurônios já identificados ocupam posições fixas. Esse arranjo ordenado, novamente, facilita a identificação e a análise dos neurônios que constituem o circuito do gerador central de padrão.

Na medula da lampreia, o padrão intrínseco de disparo de um conjunto interconectado de neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios motores estabelece o padrão de contrações musculares ondulatórias que embasa o nado (Figura D). Atualmente já são conhecidos o padrão de conectividade entre neurônios, os neurotransmissores das diferentes

classes de células e as propriedades fisiológicas dos elementos do gerador de padrão da lampreia. Diversos neurônios do circuito disparam com diferente ritmicidade, controlando, assim, aspectos específicos do ciclo do nado (Figura E). Particularmente importantes são as conexões inibitórias recíprocas que cruzam a linha média e coordenam a circuitaria geradora de padrão em cada lado da medula espinhal. Dessa forma, a circuitaria na lampreia nos fornece a base da compreensão do circuito que controla a locomoção em vertebrados mais complexos.

Observações como essas, sobre geradores de padrão para locomoção de animais relativamente simples, têm estimulado estudos paralelos em mamíferos terrestres, em que geradores centrais de padrão na medula também coordenam a locomoção. Apesar de diferente nos detalhes, a lo-

comoção terrestre, em última análise, depende de movimentos sequenciais similares àqueles que propõem a sanguessuga e a lampreia em meio aquático, assim como das propriedades fisiológicas intrínsecas dos neurônios medulares que estabelecem a ritmicidade para o movimento coordenado.

Referências

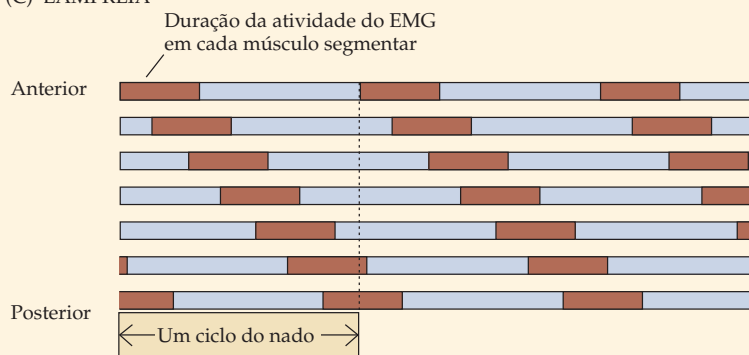
GRILLNER, S., D. PARKER and A. EL MANIRA (1998) Vertebrate locomotion: A lamprey perspective. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 860: 1–18.

KRISTAN, JR., W. B., R. L. CALABRESE and W. O. FRIESEN (2005) Neuronal control of leech behaviour. *Prog. Neurobiol.* 76: 279–327.

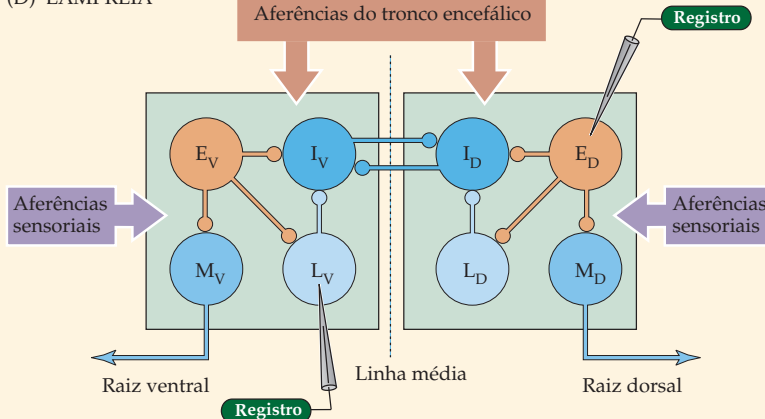
MARDER, E. and R. L. CALABRESE (1996) Principles of rhythmic motor pattern generation. *Physiol. Rev.* 76: 687–717.

STENT, G. S., W. B. KRISTAN, W. O. FRIESEN, A. C. ORT, M. POON and R. L. CALABRESE (1978) Neural generation of the leech swimming movement. *Science* 200: 1348–1357.

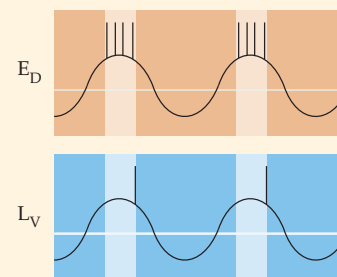
(C) LAMPREIA



(D) LAMPREIA



(E) LAMPREIA



(C) Na lampreia, o padrão de atividade através dos segmentos é altamente coordenado. (D) Os elementos do gerador central de padrão na lampreia têm sido estudados em detalhe, fornecendo um guia para a compreensão da circuitaria homóloga em medulas espinhais mais complexas. (E) Assim como na sanguessuga, diferentes padrões de atividade elétrica nos neurônios espinais da lampreia (neurônios E_D e L_V neste exemplo) correspondem a diferentes períodos na sequência de contrações musculares relacionadas com o ciclo de movimentos para o nado.

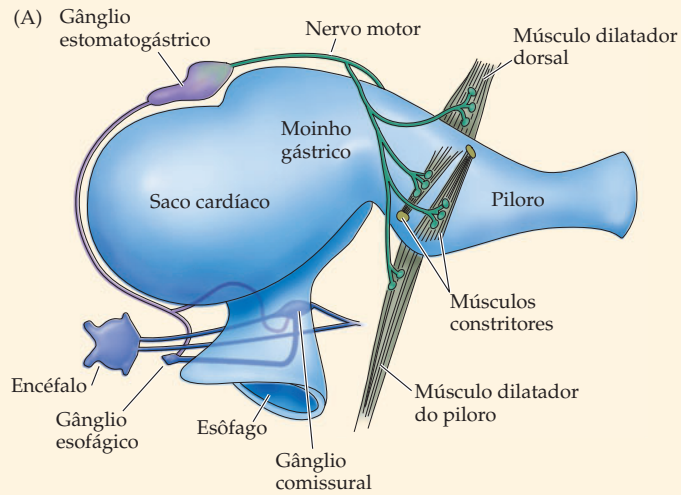
QUADRO 16C Autonomia dos geradores centrais de padrão: evidências a partir do gânglio estomogástrico da lagosta

Um princípio que emergiu de estudos dos geradores centrais de padrão é que padrões rítmicos de disparo desencadeiam respostas motoras complexas sem a necessidade de manter continuamente a estimulação sensorial. Um bom exemplo é o comportamento mediado por um pequeno grupo de células nervosas em lagostas e em outros crustáceos, denominado gânglio estomogástrico (GST), que controla os músculos do intestino de lagosta e de outros crustáceos (Figura A). Esse conjunto de 30 neurônios e interneurônios na lagosta é talvez o circuito neural mais conhecido. Das 30 células, subconjuntos bem definidos são essenciais para dois movimentos rítmicos diferentes, movimentos de moinho gástrico, que medeiam a trituração do alimento por “dentes” no intestino anterior da lagosta, e movimentos pilóricos, que propelem o alimento para o intestino posterior. Padrões fásicos de disparo dos neurônios motores e interneurônios do GST estão diretamente correlacionados com esses dois movimentos rítmicos. Hoje, cada uma

das células específicas está identificada por sua posição no gânglio e tem suas propriedades eletrofisiológicas e neurofarmacológicas caracterizadas (Figuras B e C).

A atividade-padrão nos neurônios motores e interneurônios do gânglio inicia apenas se a aferência

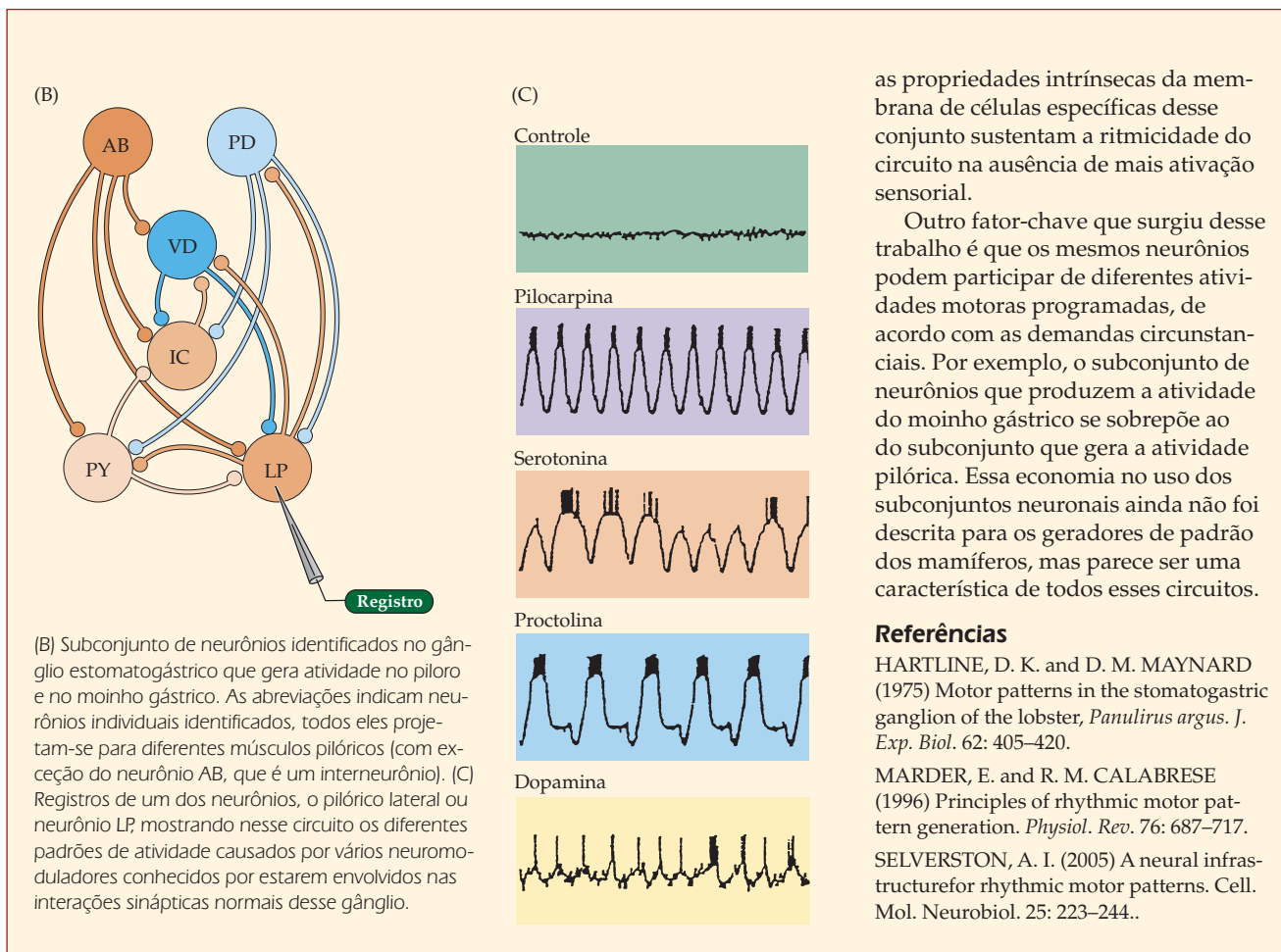
neuromodulatória apropriada for providenciada pelos axônios sensoriais que se originam em outros gânglios. Dependendo da atividade desses axônios sensoriais, conjuntos neuronais no GST produzem um dos vários padrões rítmicos característicos de disparo. Uma vez ativado, contudo,



(A) Localização do gânglio estomogástrico da lagosta em relação ao intestino.

das pernas, primeiro de um lado e depois de outro. À medida que a velocidade aumenta para um trote, os movimentos do membro anterior direito e do membro posterior esquerdo ficam sincronizados (bem como os movimentos do membro anterior esquerdo e do posterior direito). Nas velocidades mais altas (galope), sincronizam-se os movimentos das duas pernas da frente, bem como os movimentos dos dois membros posteriores (Figura 16.15B).

Dada a precisão da sincronização temporal do movimento de cada um dos membros e a coordenação entre os membros requisitados nesse processo, é natural que se presuma que a locomoção seja influenciada por centros superiores que organizam os padrões de atividade espacial e temporal de cada membro. De fato, centros no tronco encefálico, como a região locomotora mesencefálica, podem desencadear a locomoção e modificar a velocidade do movimento alterando a quantidade de aferências à medula espinhal. Entretanto, após a transecção da medula na altura do tórax, os membros posteriores do gato ainda farão movimentos coordenados de locomoção se o animal for sustentado e colocado em uma esteira ergométrica em movimento (Figura 16.15C). Nessas condições, a velocidade dos movimentos de locomoção é determinada pela velocidade da esteira, sugerindo que o movimento nada mais é do que uma resposta reflexa ao estiramento dos músculos dos membros. Essa possibilidade desaparece, contudo, em experimentos nos quais



as raízes dorsais são também seccionadas. Nessa condição, a locomoção pode ser induzida pela ativação de circuitos locais pela transecção da medula espinhal ou por injeção intravenosa de L-DOPA (um precursor dopaminérgico), que serve para liberar neurotransmissores pelos terminais axonais das vias de neurônios motores superiores agora transecionadas. Apesar de reduzir a velocidade da marcha e de os movimentos serem menos coordenados do que em condições normais, movimentos apropriados de locomoção ainda são observados.

Essas e outras observações em animais experimentais mostram que os padrões rítmicos básicos do movimento do membro durante a locomoção não dependem de aferência sensorial, nem de projeções descendentes de centros superiores. Ao contrário, cada membro parece ter o seu próprio gerador central de padrão responsável pela alternância entre flexão e extensão do membro durante a locomoção (veja Quadro 16C). Sob condições normais, os geradores centrais de padrão para os membros estão acoplados de forma variável entre si por circuitos locais adicionais a fim de ativar as diferentes sequências de movimentos que ocorrem em diferentes velocidades.

Apesar de alguns movimentos de locomoção poderem ser ativados em humanos após lesão de vias descendentes, eles são consideravelmente menos efetivos do que os movimentos vistos nos gatos. A capacidade reduzida da medula transecionada em mediar os movimentos rítmicos das passadas da marcha em humanos presumivelmente reflete maior dependência dos circui-

tos locais em relação às vias de neurônio motor superior. Talvez a locomoção bípede traga consigo requisitos mais exigentes de controle postural do que a circuitaria da medula é capaz de acomodar sozinha. Seja qual for a explicação, os circuitos básicos oscilatórios que controlam comportamentos rítmicos como voar, caminhar e nadar em muitos animais são também parte importante da locomoção humana.

A síndrome do neurônio motor inferior

Os sintomas que surgem da lesão do neurônio motor inferior do tronco encefálico e da medula espinhal são conhecidos como a “síndrome do neurônio motor inferior”. Na clínica neurológica, essa infinidade de problemas deve ser distinguida da “síndrome do neurônio motor superior”, que resulta da lesão das vias descendentes do neurônio motor superior (veja Capítulo 17 para uma discussão dos sinais e sintomas associados à lesão do neurônio motor superior).

Uma lesão dos corpos celulares do neurônio motor inferior ou de seus axônios periféricos resulta em paralisia (perda do movimento) ou em paresia (fraqueza) dos músculos afetados, dependendo da extensão da lesão. Além da paralisia e/ou paresia, a síndrome do neurônio inferior inclui a perda de reflexos (arreflexia) devida à interrupção do componente eferente (motor) do arco reflexo sensorio-motor. A lesão do neurônio motor inferior também está vinculada à perda do tônus muscular, já que o tônus é em parte dependente do arco reflexo monossináptico que conecta os fusos musculares aos neurônios motores inferiores (veja Quadro 17E). Um efeito, de certa forma mais tardio, é a atrofia dos músculos afetados em virtude da desnervação e ao desuso. Os músculos envolvidos também podem apresentar fibrilações e fasciculações, que são abalos espontâneos característicos, respectivamente, de uma única fibra muscular desnervada ou de unidades motoras. Esses fenômenos surgem a partir de alterações na excitabilidade de fibras musculares desnervadas, no caso de fibrilação e de atividade anormal de neurônios motores α lesados, no caso de fasciculações. Essas contrações espontâneas podem ser rapidamente reconhecidas em um eletromiograma, sendo uma ferramenta clínica de especial importância no diagnóstico dos distúrbios do neurônio motor inferior (Quadro 16D).

Resumo

Quatro diferentes, mas altamente interativos, subsistemas motores – circuitos locais da medula espinhal e do tronco encefálico, vias descendentes do neurônio motor superior que controlam esses circuitos, os núcleos da base e o cerebelo – fazem contribuições essenciais para o controle motor. Neurônios motores α localizados na medula e nos núcleos dos nervos cranianos no tronco encefálico conectam diretamente o sistema nervoso e os músculos, cada neurônio motor com suas fibras musculares correspondentes constitui uma entidade funcional denominada unidade motora. As unidades motoras variam em tamanho, quantidade de tensão produzida, velocidade de contração e grau de fadigabilidade. Aumentos graduais na tensão muscular são mediados tanto por recrutamento ordenado de diferentes tipos de unidades motoras como pelo aumento na frequência de disparo dos neurônios motores inferiores. A circuitaria local, envolvendo aferências sensoriais, neurônios de circuitos locais e neurônios motores α e γ , é especialmente importante no controle reflexo da atividade muscular. O reflexo de estiramento é um circuito monossináptico com conexões entre fibras sensoriais originadas nos fusos musculares e os neurônios motores α que inervam o próprio músculo ou músculos sinérgicos. Os neurônios motores γ regulam o ganho do reflexo de estiramento ajustando o nível de tensão nas fibras musculares intrafusais. Esse mecanismo estabelece um nível basal de atividade no neurônio motor α e ajuda a regular o comprimento e o tônus muscular. Outros circuitos reflexos proporcionam controle de retroalimentação da tensão muscular e regulam funções essenciais, como a retirada rápida de membros de estímulos nociceptivos. Grande parte da coordenação

QUADRO 16D Esclerose lateral amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que, segundo estimativas, afeta 0,05% da população dos Estados Unidos. Também é chamada de doença de Lou Gehrig, porque o jogador de beisebol dos Yankees, de Nova York morreu com esse distúrbio em 1936. A ELA é caracterizada pela degeneração lenta, mas inexorável, dos neurônios motores α no corno anterior da medula espinhal e do tronco encefálico (neurônios motores *inferiores*) e, por fim, de neurônios do córtex motor (neurônios motores *superiores*). Indivíduos afetados apresentam uma fraqueza progressiva pelo comprometimento de neurônios motores superiores e inferiores, atrofia dos músculos esqueléticos decorrente do comprometimento do neurônio motor inferior e normalmente morrem em cinco anos após o início da enfermidade. Infelizmente esses pacientes são condenados a assistir ao seu próprio fim, já que seu intelecto se mantém intacto. Não há terapia disponível capaz de conter de forma eficiente a progressão da doença.

Cerca de 10% dos casos de ELA são familiares, e diferentes formas têm sido identificadas. Uma forma autossômica dominante de ELA familiar (ELAF) é causada por mutações do gene que codifica a enzima antioxidante citosólica cobre/zinco superóxido-dismutase (SOD1). Mutações do *SOD1* estão presentes em praticamente 20% das famílias com ELAF. Uma forma rara, autossômica recessiva, de início na juventude é causada por mutações em uma proteína denominada alsina, um regulador putativo da GTPase. Outro tipo raro de ELAF consiste em uma doença autossômica dominante do

neurônio motor inferior, de progressão mais lenta, mas sem sintomas sensoriais, aparecendo no início da vida adulta; essa forma é causada por mutações da proteína dinactina, que se liga a microtúbulos.

Como esses genes mutantes originam o fenótipo da doença do motoneurônio ainda é uma incógnita. Defeitos no transporte axonal têm sido considerados as mais prováveis causas de ELA, talvez porque tanto os neurônios motores superiores como os inferiores possuem uma das mais longas projeções axonais do sistema nervoso, podendo ter um risco maior de lesão secundária a alterações da estrutura intrínseca axonal e/ou em seus mecanismos de transporte. Evidências disso são camundongos transgênicos com *SOD1* mutante que exibem defeitos no transporte axonal lento, logo no início da doença, e a dinactina mutante pode modificar o transporte axonal rápido ao longo dos microtúbulos. Contudo, se é o transporte axonal defeituoso o mecanismo celular pelo qual essas proteínas mutantes causam a doença do neurônio motor, ainda está por ser esclarecido. Estudos recentes têm explorado uma variedade de outros fatores patogênicos que também podem ter um papel na maioria dos casos esporádicos (não familiares) de ELA. Entre os mecanismos patológicos plausíveis estão a excitotoxicidade glutamatérgica, a ativação de espécies ativas de oxigênio, a indução de vias apoptóticas, interações pró-inflamatórias entre neurônios e micróglia, disfunção mitocondrial e desregulação da homeostasia do cálcio. Sabendo-se que os neurônios motores são excepcionalmente vulneráveis ao rompimento da função

mitocondrial, além de serem fracos na capacidade de tamponamento do cálcio intracelular, esses dois últimos fatores provavelmente contribuem para a vulnerabilidade seletiva dos neurônios motores na ELA.

Apesar dessas incertezas sobre a patogenia e uma lista cada vez maior de mecanismos candidatos que expliquem a neurodegeneração em casos esporádicos de ELA, a demonstração de que mutações específicas podem causar ELA familiar tem dado aos cientistas pistas valiosas sobre a patogênese molecular de pelo menos algumas formas desse trágico distúrbio.

Referências

- ADAMS, R. D. and M. VICTOR (2005) *Principles of Neurology*, 8th Ed. New York: McGraw-Hill, pp. 938–944.
- BOILEE, S., C. VANDE VELDE and D. W. CLEVELAND (2006) ALS: A disease of motoneurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 52: 39–59.
- HADANO, S. and 20 others (2001) A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Gen.* 29: 166–173.
- PULS, I. and 13 others (2003) Mutant dynactin in motoneuron disease. *Nature Gen.* 33: 455–456.
- ROSEN, D. R. and 32 others (1993) Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59–62.
- VON LEWINSKI, F. and B. U. KELLER (2005) Ca^{2+} , mitochondria, and selective motoneuron vulnerability: Implications for ALS. *Trends Neurosci.* 28: 494–500.
- YANG, Y. and 16 others (2001) The gene encoded alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Gen.* 29: 160–165.

espacial e da sincronização temporal da ativação muscular necessária para movimentos rítmicos complexos, como a locomoção, é gerada por circuitos locais especializados denominados geradores centrais de padrão. Pelo seu papel essencial em todos esses circuitos, uma lesão do neurônio motor inferior leva à paralisia do músculo associado e a outras alterações que incluem a perda da atividade reflexa, a perda do tônus muscular e, por fim, a atrofia muscular.

Leitura complementar**Revisões**

BURKE, R. E. (1981) Motor units: Anatomy, physiology and functional organization. In *Handbook of Physiology*, V. B. Brooks (ed.). Section 1: *The Nervous System*. Volume 1, Part 1. Bethesda, MD: American Physiological Society, pp. 345–422.

BURKE, R. E. (1990) Spinal cord: Ventral horn. In *The Synaptic Organization of the Brain*, 3rd Ed. G. M. Shepherd (ed.). New York: Oxford University Press, pp. 88–132.

GRILLNER, S. and P. WALLEN (1985) Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. *Ann. Rev. Neurosci.* 8: 233–261.

HENNEMAN, E. (1990) Comments on the logical basis of muscle control. In *The Segmental Motor System*, M. C. Binder and L. M. Mendell (eds). New York: Oxford University Press, pp. 7–10.

HENNEMAN, E. and L. M. MENDELL (1981) Functional organization of the motoneuron pool and its inputs. In *Handbook of Physiology*, V. B. Brooks (ed). Section 1: *The Nervous System*. Volume 1, Part 1. Bethesda, MD: American Physiological Society, pp. 423–507.

LUNDBERG, A. (1975) Control of spinal mechanisms from the brain. In *The Nervous System*, Volume 1: *The Basic Neurosciences*. D. B. Tower (ed.). New York: Raven Press, pp. 253–265.

NISTRÌ, A., K. OSTOUMOV, E. SHARIFULLINA and G. TACCOLA (2006) Tuning and playing a motor rhythm: How metabotropic glutamate receptors orchestrate generation of motor patterns in the mammalian central nervous system. *J. Physiol.* 572:323–334.

PATTON, H. D. (1965) Reflex regulation of movement and posture. In *Physiology and Biophysics*, 19th Ed., T. C. Rugh and H. D. Patton (eds.). Philadelphia: Saunders, pp. 181–206.

PEARSON, K. (1976) The control of walking. *Sci. Am.* 235: 72–86.

PROCHAZKA, A., M. HULLIGER, P. TREND and N. DURMULLER (1988) Dynamic and static fusimotor set in various behavioral contexts. In *Mechanoreceptors: Development, Structure, and Function*. P. Hnik, T. Soukup, R. Vejsada and J. Zelena (eds.). New York: Plenum, pp. 417–430.

SCHMIDT, R. F. (1983) Motor systems. In *Human Physiology*. R. F. Schmidt and G. Thews (eds.). Berlin: Springer Verlag, pp. 81–110.

Artigos originais importantes

BURKE, R. E., D. N. LEVINE, M. SALCMAN and P. TSAIRES (1974) Motor units in cat soleus muscle: Physiological, histochemical, and morphological characteristics. *J. Physiol.* (Lond.) 238: 503–514.

BURKE, R. E., P. L. STRICK, K. KANDA, C. C. KIM and B. WALMSLEY (1977) Anatomy of medial gastrocnemius and soleus motor nuclei in cat spinal cord. *J. Neurophysiol.* 40: 667–680.

HENNEMAN, E., E. SOMJEN, and D. O. CARPENTER (1965) Excitability and inhibitability of motoneurons of different sizes. *J. Neurophysiol.* 28: 599–620.

HUNT, C. C. and S. W. KUFFLER (1951) Stretch receptor discharges during muscle contraction. *J. Physiol.* (Lond.) 113: 298–315.

LIDDELL, E. G. T. and C. S. SHERRINGTON (1925) Recruitment and some other factors of reflex inhibition. *Proc. R. Soc. London* 97: 488–518.

LLOYD, D. P. C. (1946) Integrative pattern of excitation and inhibition in two-neuron reflex arcs. *J. Neurophysiol.* 9: 439–444.

MONSTER, A. W. and H. CHAN (1977) Isometric force production by motor units of extensor digitorum communis muscle in man. *J. Neurophysiol.* 40: 1432–1443.

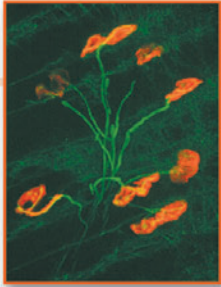
WALMSLEY, B., J. A. HODGSON and R. E. BURKE (1978) Forces produced by medial gastrocnemius and soleus muscles during locomotion in freely moving cats. *J. Neurophysiol.* 41: 1203–1216.

Livros

BRODAL, A. (1981) *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd Ed. New York: Oxford University Press.

LIEBER, R. L. (2002) *Skeletal Muscle Structure, Function, and Plasticity*, 2nd Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

SHERRINGTON, C. (1947) *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd Ed. New Haven: Yale University Press.



Capítulo 17

Controle do Neurônio Motor Superior do Tronco Encefálico e da Medula Espinhal

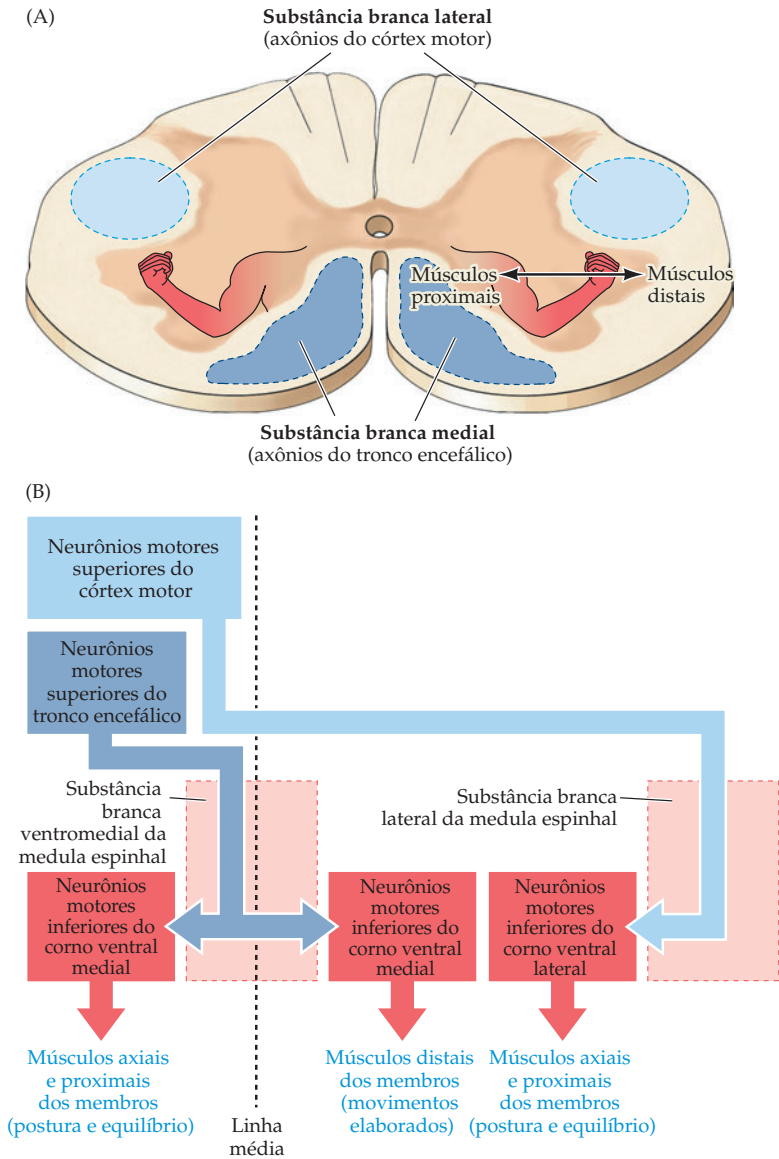
Visão geral

Os axônios dos neurônios motores superiores descem de centros mais altos para influenciar os circuitos locais do tronco encefálico e da medula espinhal que organizam os movimentos, coordenando a atividade dos neurônios motores inferiores descritos no capítulo anterior. As origens dessas vias de neurônios motores superiores incluem muitos centros do tronco encefálico e uma variedade de áreas corticais no lobo frontal. Os centros motores do tronco encefálico são especialmente importantes na manutenção, momento a momento, do controle postural, na orientação em relação aos estímulos sensoriais, na locomoção, no comportamento orofacial, em que cada centro tem uma influência específica. A área locomotora mesencefálica controla a locomoção. Dois outros centros, o complexo de núcleos vestibulares e a formação reticular, possuem uma variedade de ações em relação à posição do corpo. A formação reticular também contribui para muitos circuitos motores somáticos e viscerais que controlam a expressão de comportamentos motores autonômicos e somáticos estereotipados. Ainda no tronco encefálico, o colículo superior contém neurônios motores superiores que iniciam movimentos de orientação da cabeça e dos olhos. Por outro lado, o córtex motor primário e um mosaico de áreas “pré-motoras” do lobo frontal são responsáveis pelo planejamento e pelo controle preciso de sequências complexas de movimentos voluntários, assim como pela motivação da expressão somática de estados emocionais. Grande parte dos neurônios motores superiores, seja qual for sua origem, têm influência na geração de movimentos que afetam a atividade dos circuitos locais no tronco encefálico e na medula espinhal. Neurônios motores superiores do córtex também controlam indiretamente o movimento por vias que se projetam para centros de controle motor do tronco encefálico, que, por sua vez, se projetam a circuitos organizados localmente no próprio tronco encefálico e na medula espinhal. Uma importante função dessas vias indiretas é manter uma postura corporal adequada enquanto movimentos voluntários iniciados no córtex são realizados.

Organização do controle motor descendente

Algumas conclusões sobre as funções das diferentes fontes de neurônios motores superiores são estabelecidas em função da maneira pela qual os neurônios motores inferiores e neurônios de circuitos locais – os alvos finais dos neurônios motores superiores – estão organizados na medula espinhal. Como descrito no Capítulo 16, os neurônios motores inferiores no corno ventral da medula espinhal estão organizados de modo somatotópico: a porção mais medial do corno ventral contém conjuntos de neurônios motores inferiores que inervam músculos axiais ou músculos proximais dos membros, enquanto as porções mais laterais contêm neurônios motores inferiores que inervam os músculos distais dos membros (Figura 17.1). Os neurônios de circuito local, que também se organizam topograficamente, situam-se principalmente na zona intermediária da medula espinhal e suprem boa parte das aferências diretas aos neurônios motores inferiores. Assim, a região medial da zona intermediária da substância cinzenta da medula espinhal contém circuitos de neurônios locais que estabelecem sinapses

Figura 17.1 Visão geral do controle motor descendente. (A) Organização somatotópica do corno ventral no alargamento cervical. Localização das projeções descendentes do córtex motor na substância branca lateral e as do tronco encefálico, na substância branca anterior e medial (ventromedial). (B) Ilustração esquemática das principais vias do controle motor descendente. O corno anterior ventral contém neurônios motores inferiores que regulam a postura, o equilíbrio e a orientação dos movimentos da cabeça e do pescoço durante os desvios do olhar. Esses neurônios motores mediais recebem aferências descendentes de vias que se originam principalmente no tronco encefálico, cursam ao longo da matéria branca ventromedial da medula espinhal, e terminam bilateralmente. O corno ventral lateral contém neurônios motores inferiores que coordenam a expressão de movimentos voluntários elaborados das extremidades distais. Esses neurônios motores laterais recebem a maior projeção descendente do córtex motor contralateral através da principal divisão (lateral) do tracto corticospinal localizado na substância branca lateral da medula espinhal. Para simplificação, é mostrado apenas um lado do tronco encefálico, córtex motor e corno ventral lateral. Não está ilustrado o tracto corticoespinhal anterior (menor).



com neurônios motores inferiores da porção medial do corno ventral, enquanto as regiões laterais da zona intermediária contêm neurônios locais que estabelecem sinapses fundamentalmente com neurônios motores inferiores do corno ventral lateral. Como enfatizado no Capítulo 16, a organização somatotópica do corno ventral dá uma boa ideia para a compreensão do controle da musculatura corporal na postura e no movimento, assim como de que maneira as projeções descendentes dos neurônios motores superiores estão organizados para influenciar o comportamento motor.

As diferenças na maneira como as vias dos neurônios superiores do córtex e do tronco encefálico terminam na medula espinhal estão em conformidade com diferenças funcionais entre os circuitos locais que organizam a atividade dos grupos musculares axiais e distais. Assim, a maioria dos neurônios motores superiores que se projeta para a porção medial do corno ventral também se projeta à região medial da zona intermediária; os axônios desses neurônios motores superiores cursam ao longo da substância branca anteromedial da medula espinhal e

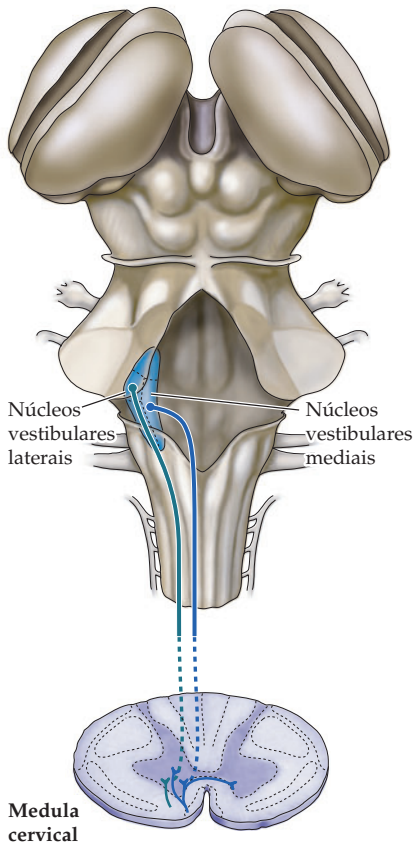
possuem ramificações colaterais que terminam em vários segmentos medulares, entre grupos celulares mediais nos seus dois lados. Essas projeções originam-se basicamente no tronco encefálico, e, como sugerem as zonas terminais da substância cinzenta medial da medula espinhal, elas estão envolvidas basicamente com mecanismos posturais, de equilíbrio e mecanismos de orientação (veja Figura 17.1B). Por outro lado, a grande maioria dos axônios que se projeta do córtex motor à medula espinhal desce, em geral, através de porções laterais de substância branca e terminam nas regiões laterais do corno ventral, com campos terminais restritos a apenas poucos segmentos espinhais. Os componentes principais dessa via corticoespinhal estão basicamente envolvidos com a expressão voluntária dos movimentos precisos das porções mais distais dos membros.

Centros de controle motor do tronco encefálico: neurônios motores superiores que mantêm o equilíbrio, regulam a postura e orientam a marcha

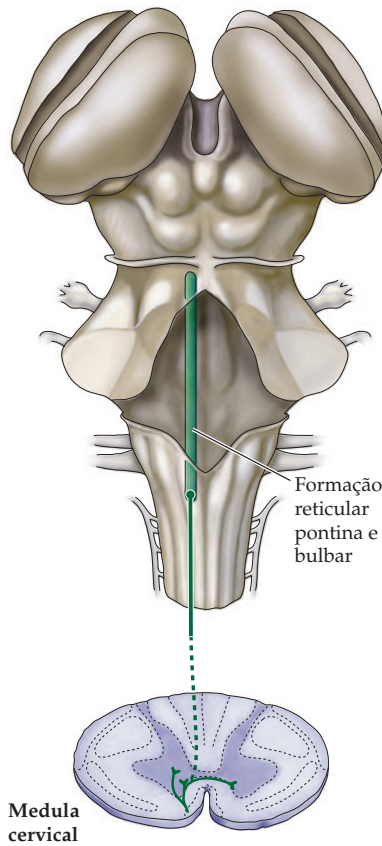
Existem inúmeras estruturas importantes no tronco encefálico que contêm circuitos de neurônios motores superiores cujas atividades servem para organizar uma variedade de movimentos somáticos, envolvendo a musculatura axial e os músculos proximais dos membros. Esses movimentos incluem a manutenção do equilíbrio, a regulação da postura e a orientação dos movimentos sacádicos dos olhos e são controlados por neurônios motores superiores nos núcleos do complexo vestibular, da formação reticular e do colículo superior. Esses movimentos são necessários para dar sustentação à expressão de movimentos precisos e elaborados, que envolvem as porções mais distais das extremidades ou, no caso dos movimentos oculares, quando a atenção é direcionada a um estímulo sensorial em particular. De fato, os circuitos do tronco encefálico em questão são capazes de direcionar o comportamento motor, sem a supervisão de centros motores superiores do córtex cerebral. Contudo, na realidade os centros do tronco encefálico trabalham em conjunto com divisões do córtex motor que organizam os movimentos voluntários, tanto as atividades motoras precisas e elaboradas quanto aquelas de sustentação (reflexas).

Como descrito no Capítulo 14, os núcleos vestibulares são o alvo mais importante dos axônios que formam a divisão vestibular do oitavo par craniano; como tal, recebem informação sensorial dos canais semicirculares e dos órgãos otolíticos que percebem a posição e a aceleração angular da cabeça. Muitas das células dos núcleos vestibulares que recebem essa informação são neurônios motores superiores com axônios descendentes que terminam na região medial da substância cinzenta da medula espinhal, apesar de alguns deles se estenderem mais lateralmente, para contatar neurônios que controlam os músculos proximais dos membros. As projeções dos núcleos vestibulares que controlam os músculos axiais e aquelas que influenciam os músculos proximais dos membros originam-se de diferentes células e seguem por diferentes vias da medula espinhal (Figura 17.2). Neurônios do núcleo vestibular medial dão origem ao **tracto vestibuloespinhal medial** que termina bilateralmente no corno ventral medial da medula cervical. Esse tracto regula a posição da cabeça por ativação reflexa dos músculos do pescoço, em resposta à estimulação dos canais semicirculares, em função da aceleração rotacional da cabeça. Neurônios do núcleo vestibular lateral dão origem ao **tracto vestibuloespinhal lateral** que cursa ao longo da substância branca anterior da medula espinhal, em uma posição levemente mais lateral em relação ao tracto vestibuloespinhal medial. Apesar da inferência no nome, o tracto vestibuloespinhal lateral faz sinapse com um conjunto de neurônios motores inferiores mediais que controla os músculos proximais dos membros. Como discutido em mais detalhes no Capítulo 14, esse tracto ativa os extensores dos membros (antigravitacionais) quando os órgãos otolíticos sinalizam desvios do estado de equilíbrio estável e da postura ortostática. Outros neurônios motores superiores nos núcleos vestibulares

(A) TRACTOS VESTIBULOESPINHAIS LATERAL E MEDIAL



(B) TRACTO RETICULOESPINHAL



(C) TRACTO TETOESPINHAL (COLICULOESPINHAL)

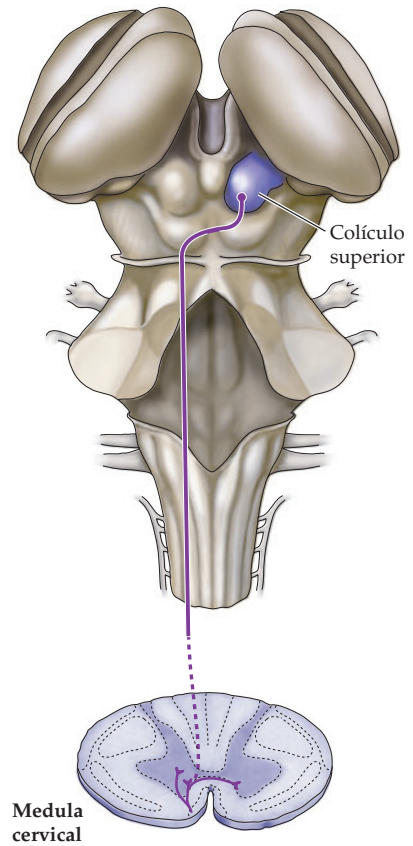


Figura 17.2 Projeções descendentes do tronco encefálico até a medula espinhal. Vias que influenciam neurônios motores na porção medial do corno ventral originam-se no núcleo vestibular (A), na formação reticular (B) e no colículo superior (C).

projetam-se a neurônios motores inferiores dos nervos cranianos que controlam os movimentos oculares (os núcleos dos 3^o, 4^o e 6^o nervos cranianos). Essa via controla os movimentos dos olhos para manter a fixação do olhar enquanto a cabeça se movimenta (o reflexo vestibulo-ocular; veja Capítulos 14 e 20).

A **formação reticular** é uma complicada rede de circuitos localizada no centro do tronco encefálico que se estende do mesencéfalo rostral até a porção mais caudal do bulbo. É semelhante em estrutura e função à circuitaria da matéria cinzenta intermediária da medula espinhal (Figura 17.3 e Quadro 17A). De forma diferente dos bem definidos núcleos sensoriais e motores dos nervos cranianos, a formação reticular compõe-se de agrupamentos de neurônios amplamente distribuídos em meio a uma malha de feixes axonais; por isso, é difícil subdividi-la de modo anatômico. Os neurônios da formação reticular possuem uma variedade de funções, incluindo o controle cardiovascular e respiratório (veja Capítulo 21), a coordenação de uma miríade de reflexos sensorio-motores (veja Capítulos 16 e 21), a organização dos movimentos dos olhos (veja Capítulo 20), a regulação do sono e da vigília (veja Capítulo 28) e, o mais importante para os propósitos deste capítulo, a coordenação temporoespacial dos movimentos do tronco e dos membros. As vias descendentes do controle motor da formação reticular até a medula espinhal são similares às dos núcleos vestibulares. Elas terminam basicamente nas porções mediais da substância cinzenta, onde influenciam os neurônios de circuito local que coordenam os músculos axiais e proximais dos membros (veja Figura 17.2B).

Tanto os núcleos vestibulares como a formação reticular fornecem informação para a medula espinhal que mantém a postura em resposta a distúrbios ambien-

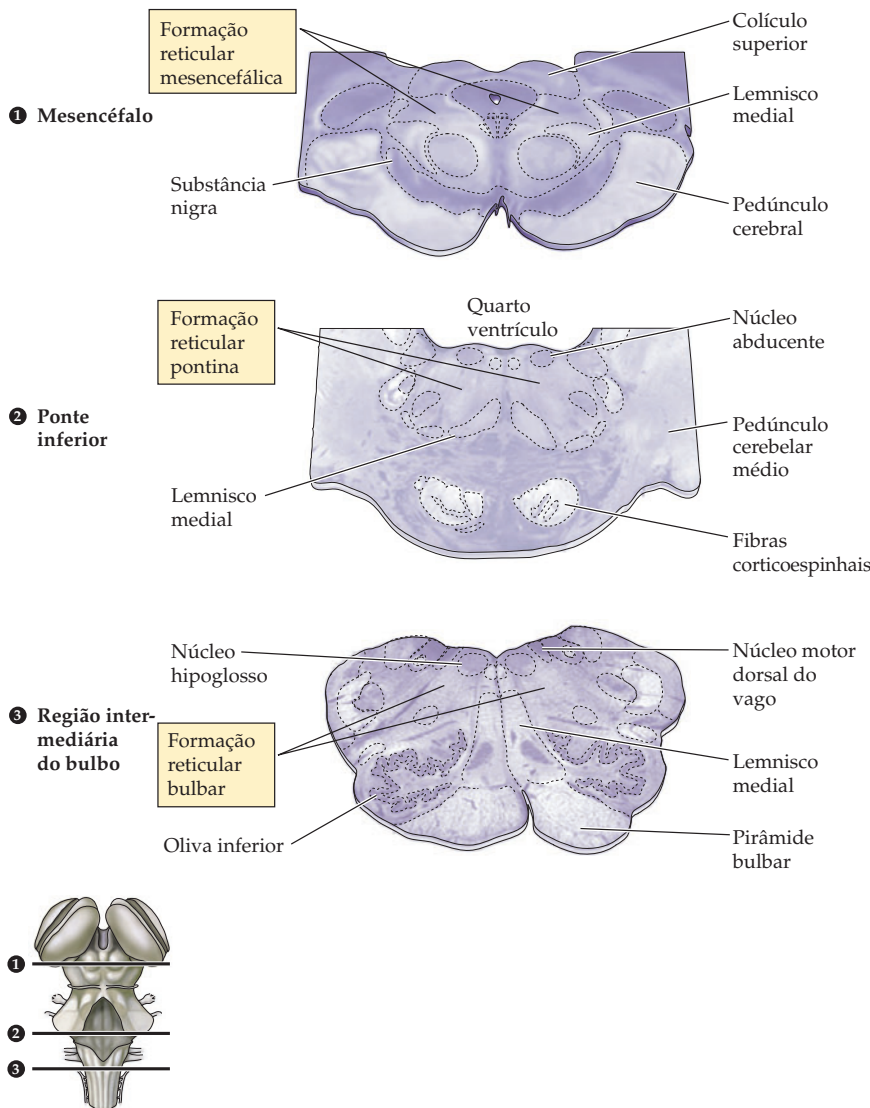
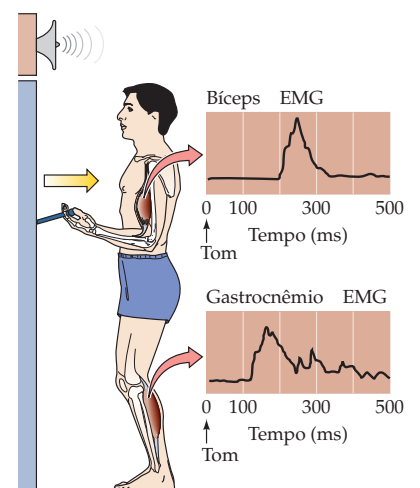


Figura 17.3 A localização da formação reticular em relação a alguns outros pontos principais em diferentes níveis do tronco encefálico. Os neurônios da formação reticular estão distribuídos entre os feixes de axônios que cursam pela porção medial do mesencéfalo, do ponte e do bulbo (veja Quadro 17A).

tais (ou autoinduzidos) da posição e da estabilidade corporal. Projeções diretas dos núcleos vestibulares à medula espinhal garantem uma rápida resposta compensatória para qualquer instabilidade postural detectada pelo labirinto vestibular no ouvido interno (veja Capítulo 14). Por outro lado, os centros motores da formação reticular são controlados por outros centros motores do córtex, do hipotálamo ou do próprio tronco encefálico. Os neurônios em questão, na formação reticular, iniciam ajustes que estabilizam a postura durante a manutenção momento a momento dos movimentos.

A maneira pela qual os neurônios da formação reticular mantêm a postura pode ser observada analisando-se sua atividade durante movimentos voluntários. Mesmo os mais simples movimentos são acompanhados pela ativação dos múscu-

Figura 17.4 Manutenção antecipatória da postura corporal. Ao ouvir uma campainha, o indivíduo puxa uma alavanca, contraindo o músculo bíceps. Para garantir a estabilidade postural, a contração do músculo gastrocnêmio precede a do bíceps. EMG refere-se ao registro eletromiográfico da atividade muscular.



QUADRO 17A A formação reticular

Se fôssemos excluir da estrutura do tronco encefálico os núcleos dos nervos cranianos, os núcleos que fornecem as aferências para o cerebelo, as longas vias ascendentes e descendentes que conduzem as informações somáticas sensoriais e motoras e as estruturas que se encontram dorsal e lateralmente ao sistema ventricular, sobraria uma região central conhecida por *tegmento* (palavra de origem latina que significa “cobertura”), assim chamada porque “cobre” a porção ventral do tronco encefálico. Dispersos entre fibras difusas que cursam ao longo do tegmento, há pequenos grupos de neurônios conhecidos em seu conjunto como formação reticular. Com poucas exceções, esses grupos neuronais são difíceis de serem reconhecidos como núcleos bem delimitados em preparações histológicas tradicionais. De fato, o termo *reticular* (em rede) foi aplicado a essa frouxa coleção de grupos neuronais, pois os primeiros neuro-histologistas perceberam esses neurônios como parte de uma rede esparsa de células conectadas difusamente que se estendem de regiões de matéria cinzenta intermédia da medula espinhal cervical até regiões laterais do hipotálamo e a certos núcleos da região da linha média do tálamo.

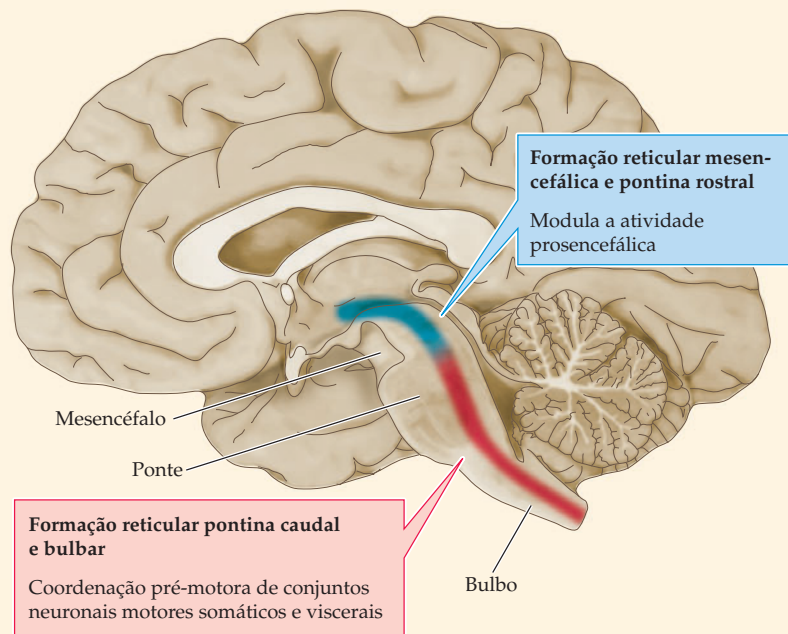
Esses conceitos anatômicos mais antigos originaram-se a partir de experimentos com lesões em animais e de observações clínicas em pacientes, realizados nas décadas de 1930 e 1940. Esses estudos mostraram

Vista em corte sagital do encéfalo mostrando a extensão longitudinal da formação reticular e destacando os amplos papéis funcionais desempenhados por agrupamentos neuronais localizados nos setores rostral (em azul) e caudal (em vermelho).

que lesões no tegmento superior do tronco encefálico produziam coma, sugerindo a existência de um sistema neural no mesencéfalo e na porção rostral da ponte que mantém estados normais de consciência cerebral e transições entre o sono e a vigília. Essas ideias foram articuladas principalmente por G. Moruzzi e H. Magoun quando propuseram um “sistema reticular ativador”, responsável por essas funções, o que seria o papel crucial da formação reticular. Evidências mais atualizadas sustentam a ideia de uma função ativadora da região rostral da formação reticular. Contudo, hoje os neurocientistas reconhecem a complexa interação de uma variedade de sistemas neuroquímicos (com múltiplas ações moduladoras sinápticas) de diferentes grupos no tegmento rostral e uma

miríade de outras funções desempenhadas por outros grupos em regiões mais caudais da formação reticular. Assim, com o advento de meios mais precisos e sofisticados para demonstrar as conexões anatômicas e para identificar neurotransmissores e padrões de atividade de cada neurônio, o conceito de uma “rede dispersa” envolvida em uma função comum é hoje obsoleta.

Ainda assim, o termo *formação reticular* se mantém tal como o descorajador desafio de se compreender a complexidade anatômica e a heterogeneidade funcional dessa complicada região encefálica. Felizmente, duas generalizações mais simplificadas podem ser feitas. Primeiro, as funções dos diferentes grupos de neurônios podem ser agrupados em duas categorias abrangentes: *funções modulató-*



los que, à primeira vista, parecem não ter muita relação com o propósito primário do movimento. Por exemplo, a Figura 17.4 mostra o padrão de atividade muscular que ocorre à medida que o sujeito usa seu braço para puxar uma alavanca em resposta a uma campainha. A atividade no músculo bíceps inicia em torno de 200 ms após o toque da campainha. Contudo, como mostra o registro, a contração do bíceps é acompanhada por um aumento significativo da atividade de um músculo proximal da perna, o gastrocnêmio (assim como muitos outros músculos não mo-

rias e funções pré-motoras. Segundo, as funções modulatórias estão dispostas principalmente na porção rostral da formação reticular, enquanto as funções pré-motoras estão em regiões mais caudais.

Muitos grupos de grandes neurônios (“magnocelulares”) no mesencéfalo e na formação reticular pontina rostral participam, em conjunto com alguns núcleos diencefálicos, na modulação de estados de consciência (veja Capítulo 28). Essas funções se dão através de longas vias de projeções diencefálicas de neurônios colinérgicos que se originam próximos ao pedúnculo cerebelar superior, além de outras projeções prosencefálicas de maior distribuição de neurônios noradrenérgicos originados no *locus ceruleus* e neurônios serotoninérgicos, nos núcleos da rafe. De uma forma geral, essas aminas biogênicas neurotransmissoras agem como neuromoduladores (veja Capítulo 6) que alteram o potencial de membrana e, conseqüentemente, os padrões de disparo de neurônios talamocorticais e corticais (detalhes dessas ações são explicados no Capítulo 28). Também estão incluídos nessa categoria, os sistemas dopaminérgicos do mesencéfalo ventral que modulam as interações corticostriatais dos núcleos da base (veja Capítulo 18) e a responsividade de neurônios no córtex pré-frontal e prosencéfalo límbico (veja Capítulo 29). Contudo, nem todas as projeções modulatórias da formação reticular rostral estão direcionadas para o prosencéfalo. Apesar de nem sempre serem consideradas parte da formação reticular, deve-se incluir nesse grupo funcional algumas colunas neuronais da substância cinzenta

periaquedutal (em torno do aqueduto cerebral) que se projeta até o corno dorsal da medula espinhal, modulando a transmissão de sinais nociceptivos (veja Capítulo 10).

Neurônios da formação reticular da ponte caudal e do bulbo têm geralmente uma função pré-motora, uma vez que integram sinais sensoriais por retroação a comandos executivos de neurônios motores superiores e de núcleos profundos cerebelares, organizando com isso as atividades eferentes de neurônios motores viscerais e de alguns neurônios motores somáticos do tronco e medula espinhal. Exemplos dessa categoria funcional são neurônios menores (parvocelulares) que controlam um amplo espectro de atividades motoras, incluindo o centro da marcha, discutido no Capítulo 20 e circuitos neuronais locais próximos a núcleos motores somáticos e branquiomotores responsáveis pela mastigação, pela expressão facial e por uma variedade de comportamentos reflexos orofaciais como espirro, soluço, bocejo e deglutição. Além disso, existem também “centros autonômicos” responsáveis pelas atividades eferentes de um grupo específico de neurônios motores viscerais pré-ganglionares. Nesse subgrupo, estão incluídos agrupamentos de neurônios no bulbo ventrolateral capazes de gerar ritmos respiratórios, além de outros que regulam a eferência cardioinibidora de neurônios nos núcleos ambíguo e motor dorsal do nervo vago. Ainda, outros grupos regulam atividades mais complexas que requerem a coordenação das eferências motoras tanto somática quanto autonômica em sequência, como no engasgo e no vômito ou mesmo no riso e no choro.

Um conjunto de neurônios que não se encaixa tão facilmente nesse quadro rostrocaudal é aquele que origina as projeções reticuloespinhais. Como descrito no texto, esses neurônios estão distribuídos em setores da formação reticular tanto rostrais quanto caudais, com longas projeções que inervam conjuntos de neurônios motores inferiores no corno ventral medial da medula. As eferências reticulospinais servem para modular o ganho de reflexos segmentares envolvendo os músculos do tronco e de regiões proximais dos membros e para iniciar certos padrões de movimento dos membros.

Em resumo, a formação reticular é mais bem caracterizada como um agrupamento de neurônios diversos no tegmento do tronco encefálico que ora modulam a excitabilidade de neurônios mais distantes no prosencéfalo e medula espinhal, ora coordenam os padrões de disparo de neurônios motores inferiores locais, envolvidos em comportamentos motores somáticos e viscerais.

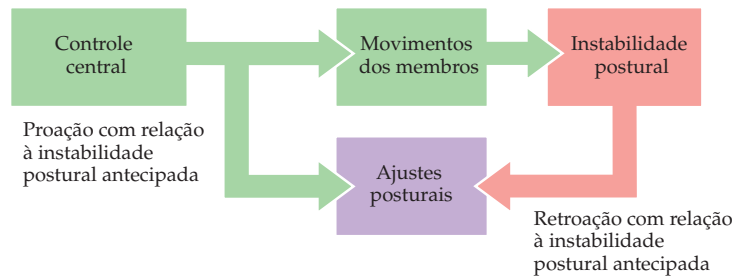
Referências

- BLESSING, W. W. (1997) Inadequate frameworks for understanding bodily homeostasis. *Trends Neurosci.* 20: 235-239.
- HOLSTEGE, G., R. BANDLER and C. B. SAPER (EDS.) (1996) *Progress in Brain Research*, Vol. 107. Amsterdam: Elsevier.
- LOEWY, A. D. and K. M. SPYER (EDS.) (1990) *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York: Oxford.
- MASON, P. (2001) Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 737-777.
- MORUZZI, G. and H. W. MAGOUN (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *EEG Clin. Neurophys.* 1:455-476.

nitorados no experimento). De fato, a contração do músculo gastrocnêmio inicia bem antes da contração do bíceps.

Essas observações mostram que o controle postural envolve um mecanismo antecipatório ou de proação (Figura 17.5). Como parte do plano motor para mover o braço, o efeito do movimento iminente, que pode interferir na estabilidade corporal, é “avaliado” e utilizado para gerar uma mudança na atividade do músculo gastrocnêmio. Essa alteração, na realidade, precede e fornece suporte

Figura 17.5 Mecanismos de proação e de retroação do controle da postura. Respostas posturais de proação são “pré-programadas” e normalmente precedem o início dos movimentos dos membros (veja Figura 17.4). Respostas de retroação são iniciadas por aferências sensoriais que detectam a instabilidade postural.



postural para o movimento do braço. No exemplo da Figura 17.4, a contração do bíceps tenderia a puxar o corpo inteiro para frente, uma ação que é oposta pela contração do músculo gastrocnêmio. Em resumo, esse mecanismo de proação prediz o distúrbio resultante na estabilidade corporal e gera uma resposta apropriada de estabilização.

A importância da formação reticular para os mecanismos de proação do controle da postura tem sido explorada em mais detalhes em gatos treinados para usar a pata dianteira a fim de acertar um objeto. Como esperado, o movimento da pata dianteira é acompanhado por ajustes posturais de proação nas outras patas, mantendo o animal de pé. Esses ajustes desviam o peso do animal de uma distribuição homogênea sobre as quatro patas para um padrão diagonal em que o peso é carregado principalmente pela pata dianteira contralateral que não está sendo utilizada e pela pata traseira ipsilateral. O levantar da pata dianteira e os ajustes posturais nos outros membros também podem ser induzidos em um gato em estado de alerta por estimulação elétrica do córtex motor. Entretanto, após inativação farmacológica da formação reticular, a estimulação elétrica do córtex motor evoca apenas o movimento da pata dianteira, sem os ajustes posturais de proação que normalmente o acompanham.

Os resultados dessa experiência podem ser entendidos pelo fato de que os neurônios motores superiores do córtex motor influenciam os circuitos da medula espinhal por duas vias: projeções diretas à medula espinhal (consideradas com mais detalhes adiante) e projeções indiretas aos centros do tronco encefálico, que, por sua vez, as enviam para a medula. A formação reticular é um dos destinos mais importantes dentre os últimos, provenientes do córtex motor; assim, neurônios motores superiores corticais iniciam tanto o movimento de alcance da pata dianteira como os ajustes posturais dos outros membros necessários para manter a estabilidade corporal. O movimento da pata dianteira é iniciado pela via direta do córtex até a medula, enquanto os ajustes posturais são mediados pelas vias do córtex motor que alcançam a medula de forma indireta, após serem retransmitidos na formação reticular (a via córtico-reticuloespinal; Figura 17.6).

Evidências posteriores quanto às diferenças nas funções das vias diretas e indiretas do córtex motor para a medula espinhal vêm de experimentos realizados pelo neurobiologista holandês Hans Kuypers, que examinou o comportamento de macacos *rhesus* com sua via motora direta transeccionada no nível do bulbo, deixando intactas as vias indiretas até a medula espinhal que passam pelo tronco encefálico. Imediatamente após a cirurgia, os animais eram capazes de usar músculos axiais e proximais para ficar de pé, caminhar, correr e escalar, mas tinham uma grande dificuldade para usar as partes distais de seus membros (em especial suas mãos), independentemente de outros movimentos corporais. Por exemplo, os macacos podiam subir na jaula, mas eram incapazes de alcançar e agarrar a comida com seus dedos; ao contrário, usavam seu braço inteiro para arrastar a comida em sua direção. Após várias semanas, os animais recuperavam algum movimento independente de suas mãos e eram novamente capazes de pegar objetos de seu interesse, mas essa ação ainda envolvia o fechamento conjunto de todos os dedos. A habilidade de realizar movimentos independentes e fracionados dos de-

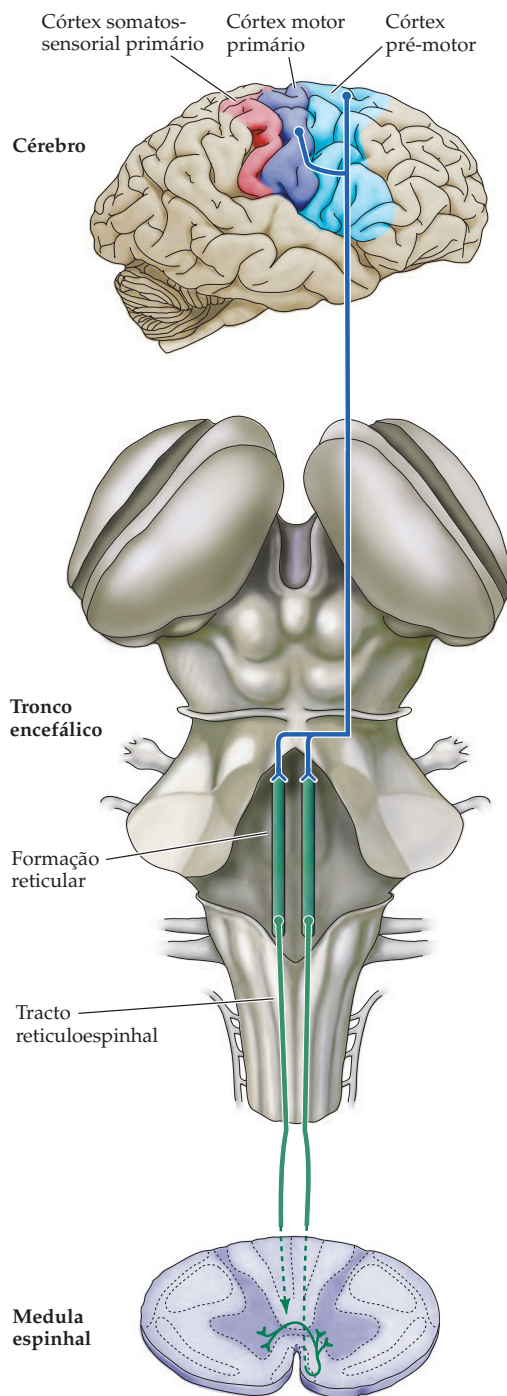
Figura 17.6 Vias indiretas do córtex motor à medula espinhal. Neurônios do córtex motor que chegam à porção lateral do corno ventral para iniciar os movimentos dos membros distais (Figura 17.10) também terminam em neurônios da formação reticular para mediar ajustes posturais que sustentam o movimento. A via reticuloespinal termina nas regiões mais mediais do corno ventral onde se encontram neurônios motores inferiores que inervam a musculatura axial e proximal. Assim, o córtex motor tem tanto a via direta quanto a via indireta, pelas quais pode influenciar a atividade dos neurônios da medula espinhal.

dos, como a oposição dos dedos com o polegar para pegar um objeto, nunca foi recuperada.

Essas observações mostram que, após a lesão das vias diretas do córtex motor até a medula espinhal no nível bulbar, as projeções indiretas do córtex motor através de centros do tronco encefálico (ou a partir dos próprios centros do tronco) são capazes de sustentar o comportamento que envolve basicamente a utilização de músculos proximais. Por outro lado, as projeções diretas do córtex motor até a medula dão mais velocidade e agilidade aos movimentos, proporcionando um alto grau de precisão dos movimentos fracionados dos dedos, em relação ao que é possível com a utilização apenas das vias indiretas (veja adiante).

Duas estruturas adicionais do tronco encefálico, o **colículo superior** e, em não humanos, o **núcleo rubro**, também contribuem com vias de neurônios motores superiores à medula espinhal. Axônios que se originam nas camadas profundas do colículo superior projetam-se através do **tracto tetoespinal (coliculoespinal)** para grupos celulares mediais da medula cervical, onde influenciam circuitos de neurônios motores inferiores que controlam a musculatura axial do pescoço (veja Figura 17.2C). Essas projeções são particularmente importantes na geração de movimentos de orientação da cabeça (o papel do colículo superior na geração dos movimentos dos olhos e da cabeça é abordado detalhadamente no Capítulo 20). Em primatas não humanos e em outros mamíferos, um núcleo grande no tegmento do mesencéfalo denominado núcleo rubro projeta-se aos níveis cervicais da medula espinhal através do **tracto rubroespinal** (*rubro* é a palavra latina para vermelho; o adjetivo vem de sua coloração avermelhada em tecido fresco, provavelmente pelo fato de seus neurônios serem ricos em complexos ferro-proteicos.)

Diferentemente de outras projeções do tronco encefálico à medula espinhal discutidas até agora, o tracto rubroespinal está localizado na substância branca lateral da medula, e seus axônios terminam em regiões laterais do corno ventral e da zona intermediária, local dos neurônios motores inferiores da musculatura distal das extremidades superiores. É provável que esse tracto participe, em conjunto com as vias diretas do córtex motor, no controle dos braços (ou patas anteriores). A limitada distribuição das projeções rubroespinais parece ser estranha dado o tamanho do núcleo rubro nos mamíferos. Entretanto, o tracto rubroespinal se origina especificamente de neurônios grandes (magnocelulares) no polo caudal do núcleo rubro que, na realidade, perfaz uma pequena porção do número total de neurônios do núcleo. No mesencéfalo humano, há poucos, se é que há algum, desses neurônios grandes. Assim, no caso de o tracto rubroespinal existir em humanos (o que não parece ser verdade), seu significado no controle motor é duvidoso. De fato, quase todos os neurônios do núcleo rubro em humanos são pequenos (parvocelulares) e não se projetam absolutamente para a medula. Muitos desses neurônios repassam informações à oliva inferior, importante fonte de sinais decorrentes de aprendizado para o cerebelo (veja Capítulo 19).



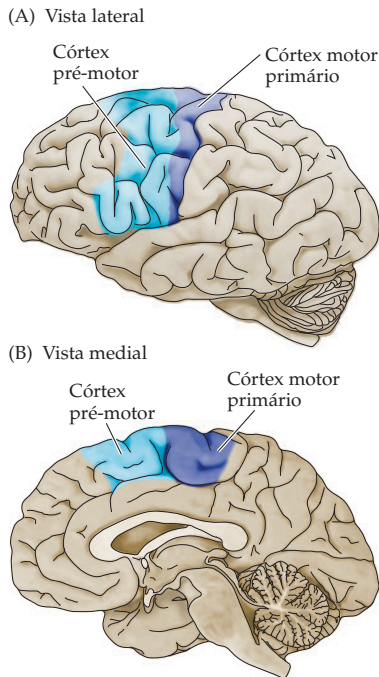


Figura 17.7 O córtex motor primário e a área pré-motora no córtex cerebral humano em visão (A) lateral e (B) medial. O córtex motor primário está localizado no giro pré-central; o mosaico de áreas pré-motoras é mais rostral.

As vias corticoespinhais e corticobulbares: projeções de neurônios motores superiores que iniciam movimentos voluntários complexos

Os neurônios motores superiores do córtex cerebral residem em várias áreas adjacentes e altamente interconectadas no lobo frontal posterior, os quais, em conjunto, realizam o planejamento e o início das sequências temporais complexas de movimentos voluntários. Todas essas áreas corticais recebem aferências regulatórias dos núcleos da base e do cerebelo por meio de conexões no tálamo ventral lateral (veja Capítulos 18 e 19), bem como aferências das regiões somatossensoriais do lobo parietal (veja Capítulo 9). Apesar de a expressão “córtex motor” ser às vezes usada para nos referirmos coletivamente a essas áreas frontais, é mais comum que a referência se restrinja ao **córtex motor primário**, localizado no giro pré-central e no lóbulo paracentral (Figura 17.7). O córtex motor primário pode ser distinguido de um complexo mosaico das áreas “pré-motoras” adjacentes tanto pela arquitetura (é a área 4 na nomenclatura de Brodmann; veja Capítulo 26) como pela baixa intensidade de corrente necessária para desencadear movimentos nessa região. O baixo limiar para desencadear movimentos é um indicador de uma via direta relativamente ampla, indo da área primária aos neurônios motores inferiores do tronco encefálico e da medula espinhal. Esta e a próxima seção focalizam a organização e as funções do córtex motor primário e suas vias descendentes, enquanto a seção subsequente mostra as contribuições das áreas pré-motoras adjacentes.

As células piramidais da camada V cortical são os neurônios motores superiores do córtex motor primário. Entre elas, encontram-se as células de Betz, as quais são as maiores (pelo tamanho do corpo celular) células do sistema nervoso central humano (Figura 17.8). Embora geralmente se considere que as células de Betz são os principais neurônios motores superiores do córtex motor, elas existem em número muito pequeno para serem responsáveis pela projeção direta do córtex motor aos neurônios motores inferiores do tronco e da medula.

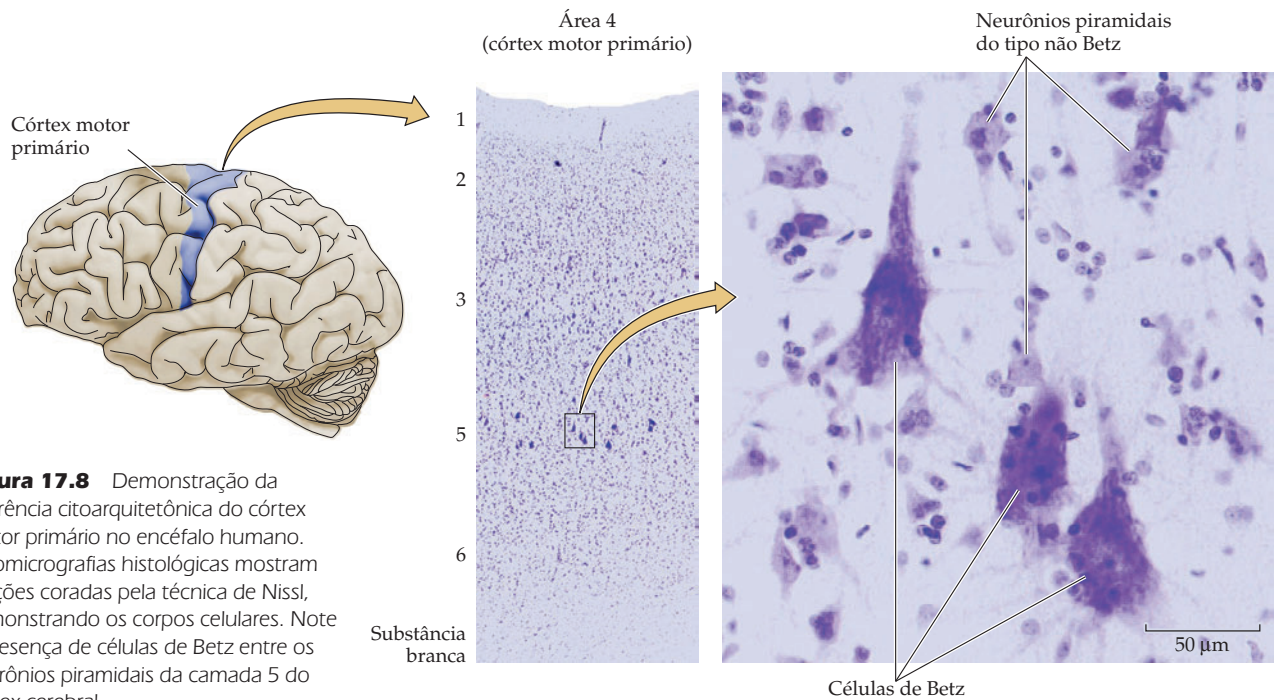


Figura 17.8 Demonstração da aparência citoarquitônica do córtex motor primário no encéfalo humano. Fotomicrografias histológicas mostram secções coradas pela técnica de Nissl, demonstrando os corpos celulares. Note a presença de células de Betz entre os neurônios piramidais da camada 5 do córtex cerebral.

QUADRO 17B Padrões de fraqueza muscular facial e sua importância na localização da lesão neurológica

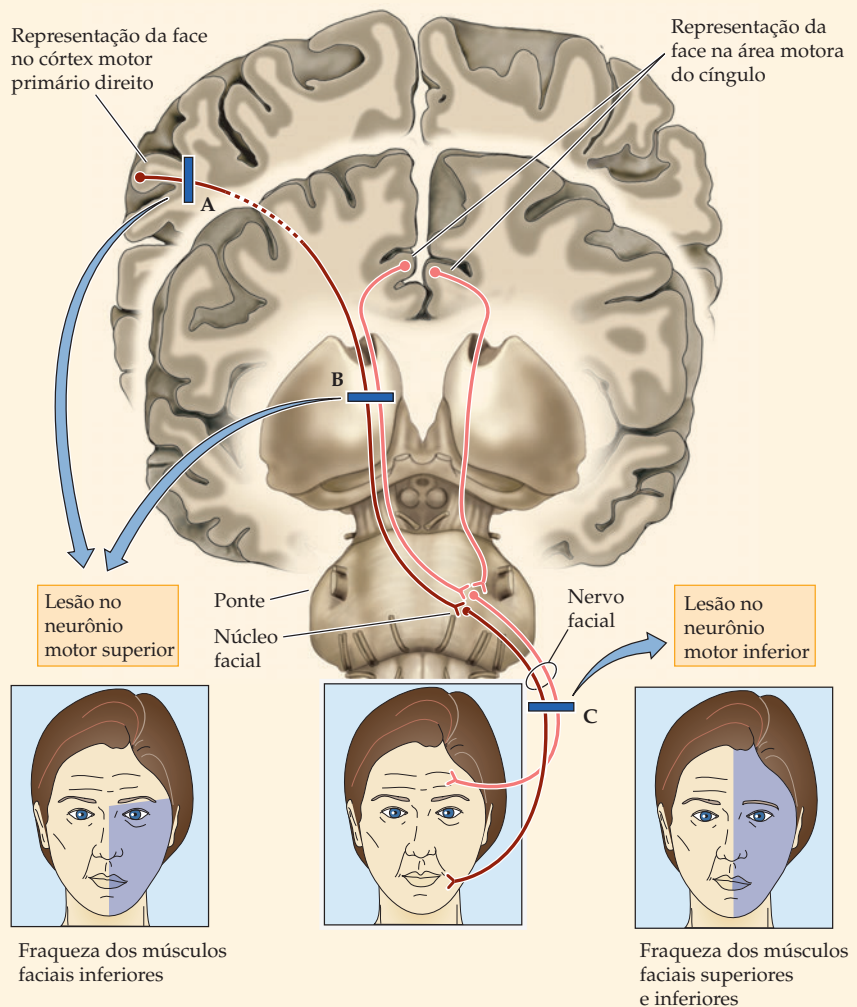
Os sinais e sintomas relacionados aos nervos cranianos e seus núcleos são de especial importância para que os médicos possam identificar o local das lesões neurológicas responsáveis pelas deficiências motoras. Um exemplo especialmente ilustrativo é dado pelos músculos da expressão facial. Há muito se sabe que a localização da fraqueza muscular facial fornece pistas importantes que indicam se a lesão subjacente envolve neurônios motores inferiores do núcleo motor facial (e/ou seus axônios no nervo facial) ou as aferências de neurônios motores superiores do córtex cerebral. O dano no núcleo motor facial ou no seu nervo afeta todos os músculos da expressão facial do lado da lesão (lesão C na figura), o que é esperado, dada a íntima ligação anatômica e funcional entre os neurônios motores inferiores e os músculos esqueléticos. Já um padrão de incapacidade mais difícil de ser explicado ocorre quando há lesão unilateral das áreas motoras no lobo frontal lateral (córtex motor primário e pré-motor), como nos acidentes vasculares cerebrais que envolvem a artéria cerebral média (lesão A na figura). Boa parte dos pacientes com esse tipo de lesão têm dificuldade em controlar os músculos contralaterais em torno da boca, apesar de manter a habilidade de elevar suas sobrancelhas simetricamente, franzir a testa e piscar.

Até recentemente, considerava-se que esse padrão de paresia em que a região facial superior é preservada era atribuído (presumivelmente) a projeções bilaterais da representação no *córtex motor primário* ao núcleo motor facial. Com essa concepção, as projeções corticobulbares ipsilaterais intactas eram consideradas suficientes para a contração dos músculos

superiores da face. Contudo, estudos recentes de rastreamento das vias (tractos) em primatas não humanos têm sugerido uma explicação diferente. Esses achados demonstram dois fatos importantes que esclarecem as relações entre as representações da face no córtex cerebral e o núcleo motor facial. Primeiro, as projeções corticobulbares do córtex motor primário são direcionadas predominantemente às colunas celulares laterais do núcleo motor facial contralateral, os quais controlam os movimentos da musculatura perioral. Já as colunas celulares

mais dorsais que inervam os músculos faciais superiores não recebem aferências significativas do córtex motor primário. Em segundo lugar, essas colunas celulares dorsais são controladas por áreas pré-motoras do giro do cíngulo anterior, uma região cortical associada ao processamento emocional (veja Capítulo 29). Portanto, uma melhor interpretação é a de que os acidentes vasculares cerebrais envolvendo a artéria cerebral média não afetem a região superior da face

(Continua)



Organização das projeções do córtex cerebral ao núcleo motor facial e os efeitos das lesões nos neurônios motores inferior e superior

QUADRO 17B (Continuação)

porque os neurônios motores superiores mais relevantes estão no cíngulo, que, por sua vez, é suprido pela artéria cerebral anterior.

Com esses estudos, um outro enigma também foi resolvido. Acidentes vasculares envolvendo a artéria cerebral anterior ou lesões subcorticais que interrompem a projeção corticobulbar (lesão B na figura) raramente produzem uma paresia significativa dos músculos faciais superiores. A provável explicação é que, nessas situações, as áreas motoras do cíngulo

(veja Figura 17.4) enviam projeções descendentes através da via corticobulbar que, por sua vez, bifurca, innervando as colunas celulares dorsais do núcleo motor facial de ambos os lados do tronco encefálico. Portanto, os músculos superiores da expressão facial são controlados por aferências simétricas das áreas motoras do cíngulo de ambos os hemisférios.

Referências

JENNY, A. B. and C. V. SAPER (1987) Organization of the facial nucleus and

corticofacial projection in the monkey: A reconsideration of the upper motor neuron facial palsy. *Neurology* 37: 930-939.

KUYPERS, H. G. J. M (1958) Corticobulbar connexions to the pons and lower brainstem in man. *Brain* 81: 364-489.

MORECRAFT, R. J., J. L. LOUIE, J. L. HERRICK and K. S. STILWELL-MORECRAFT (2001) Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate: A new interpretation of the effects of stroke and related subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. *Brain* 124: 176-208.

De fato, no sistema nervoso central humano, eles são não mais do que 5% das projeções até a medula. O restante dos neurônios motores superiores são células diferentes das piramidais de Betz da camada 5 do córtex motor primário e do córtex pré-motor. Seus axônios descem pelos **tractos corticobulbar e corticoespinhal**, termos usados para diferenciar os axônios que terminam no tronco encefálico ("bulbar" se refere a núcleos do tronco) e na medula espinhal. Eles passam pelo braço posterior da cápsula interna do prosencéfalo para entrar no pedúnculo cerebral na base do mesencéfalo (Figura 17.9). Correm, então, pela base da ponte, onde se misturam entre as fibras pontinas transversas e os núcleos da substância cinzenta pontina, juntando-se novamente na superfície ventral do bulbo, onde formam as **pirâmides bulbares**. Os componentes dessa via de neurônio motor superior que innervam os núcleos dos nervos cranianos, a formação reticular e o núcleo rubro e o núcleo basilar pontino (ou seja, o tracto corticobulbar) deixam a via em níveis apropriados do tronco encefálico (veja Figura 17.9 e Quadro 17B). Na parte caudal do bulbo, a maioria (em torno de 90%) dos axônios do tracto piramidal cruza (*decussa*) para entrar nas colunas laterais do lado oposto da medula espinhal, formando o **tracto corticoespinhal lateral**. Os 10% restantes de axônios entram na medula espinhal sem cruzar. Esses axônios que formam o **tracto corticoespinhal ventral (anterior)** terminam ipsilateralmente ou bilateralmente (com ramificações colaterais cruzando a linha média pela comissura branca ventral da medula espinhal). A via corticoespinhal ventral nasce basicamente de regiões dorsais e mediais do córtex motor que servem aos músculos axiais e proximais, as mesmas divisões do córtex motor que dão origem a projeções para a formação reticular (veja Figura 17.6).

O tracto corticoespinhal lateral forma a via direta do córtex para a medula espinhal e termina basicamente nas porções laterais do corno ventral e da substância cinzenta intermediária com alguns axônios fazendo sinapse diretamente nos neurônios motores α que innervam as extremidades distais (veja Figura 17.1 e 17.9). Contudo, esse contato sináptico privilegiado é restrito a um subconjunto de neurônios motores α que suprem a musculatura do antebraço e da mão. A maioria dos axônios do tracto corticoespinhal lateral se conecta a circuitos locais de neurônios para coordenar a atividade dos neurônios motores inferiores das colunas laterais do corno ventral. Essa distribuição terminal configura um importante papel ao tracto corticoespinhal lateral no controle das mãos. Embora seja rara uma lesão seletiva apenas dessa via em humanos, evidências a partir de

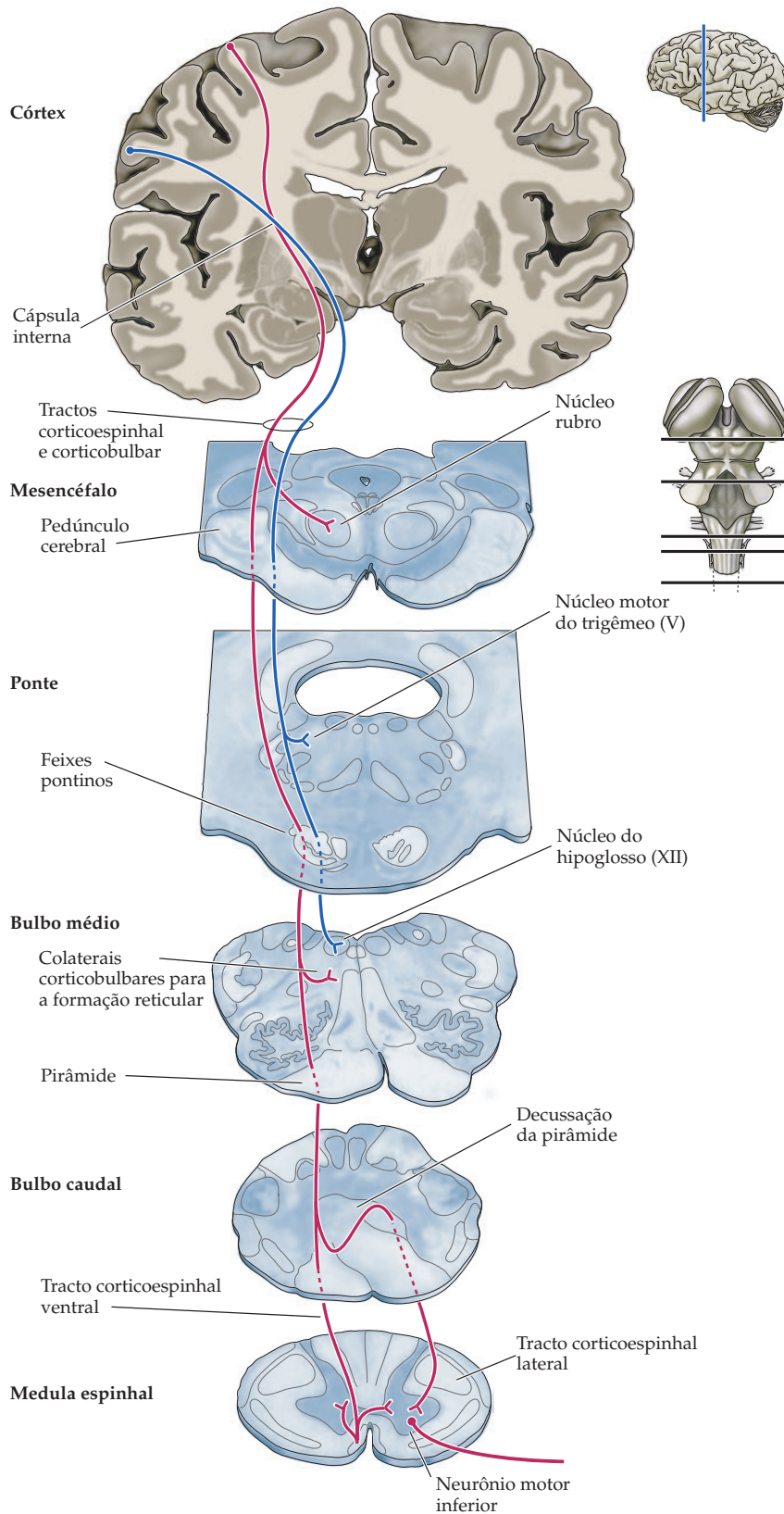


Figura 17.9 Os tractos corticoespinhal e corticobulbar. Neurônios do córtex motor dão origem a axônios que passam pela cápsula interna e coalescem na superfície ventral do mesencéfalo, pelo pedúnculo cerebral. Esses axônios continuam pela ponte e passam para a superfície ventral do bulbo, dando origem às pirâmides. À medida que cursam ao longo do tronco encefálico, alguns axônios dão origem a colaterais que inervam os núcleos do tronco. A maioria dessas fibras piramidais cruzam na porção caudal do bulbo para formar o tracto corticoespinhal lateral na medula espinhal. Aqueles axônios que não cruzam descem pelo mesmo lado e formam a via corticoespinhal ventral.

estudos experimentais em primatas não humanos indicam que essas projeções são essenciais para o desempenho dos movimentos mais refinados dos dedos. Essa evidência ajuda a explicar a limitada recuperação de pacientes após lesão do córtex motor ou de algum componente dessa via. Logo após a lesão, os pacientes ficam completamente paralisados. Entretanto, com o tempo, parte da habilidade em desempenhar movimentos voluntários reaparece. Esses movimentos, que são provavelmente mediados por centros motores no tronco encefálico, são em sua maioria rudes, e a habilidade dos dedos em realizar movimentos fracionados, como aqueles necessários para escrever, datilografar, tocar um instrumento ou abotoar uma camisa mantém-se prejudicada.

Por fim, também existem componentes das projeções corticoespinhais e corticobulbares que não participam diretamente do controle motor dos neurônios motores inferiores. Elas originam-se na camada 5 das regiões sensoriais somáticas do lobo parietal anterior e terminam em circuitos locais dos núcleos do trigêmeo no tronco encefálico e no corno dorsal da medula espinhal. Elas parecem estar envolvidas na modulação da transmissão de sinais proprioceptivos e de outras informações mecanossensoriais relevantes para o monitoramento dos movimentos corporais. O interessante é que a projeção corticoespinhal até o corno anterior é bem maior nos vertebrados que possuem um repertório mais complexo de movimentos fracionados com as mãos ou patas anteriores. Em animais que possuem pouca habilidade em executar movimentos mais elaborados, a projeção corticoespinhal é predominantemente direcionada ao corno dorsal.

Organização funcional do córtex motor primário

Observações clínicas e trabalhos experimentais com cem anos ou mais têm fornecido um quadro razoavelmente coerente da organização funcional do córtex motor. Ao final do século XIX, trabalhos experimentais em animais realizados pelos fisiologistas alemães G. Theodor Fritsch e Eduard Hitzig mostraram que a estimulação elétrica do córtex motor desencadeia contrações nos músculos do lado contralateral do corpo. Ao mesmo tempo, o neurologista John Hughlings Jackson supunha que o córtex motor continha uma representação ou um mapa completo da musculatura corporal. Jackson chegou a essa conclusão pelo fato de que movimentos anormais durante alguns tipos de convulsões epiléticas “caminham” literalmente de uma parte do corpo para outra. Por exemplo, convulsões parciais motoras podem iniciar com movimentos anormais de um dedo e progredir envolvendo toda a mão, o antebraço, o braço, o ombro e, por fim, a face.

Essas primeiras evidências de mapas motores no córtex foi confirmada logo após a virada do século XIX, quando Charles Sherrington publicou seus estudos clássicos sobre a organização do córtex motor em grandes gorilas, utilizando estimulação elétrica focal. Durante a década de 1930, um dos alunos de Sherrington, o neurocirurgião americano Wilder Penfield, ampliou esse trabalho demonstrando que o córtex motor humano também contém um mapa espacial da musculatura corporal contralateral. Correlacionando o local das contrações musculares com o local da estimulação elétrica na superfície do córtex motor (o mesmo método utilizado por Sherrington), Penfield mapeou a representação motora no giro pré-central em mais de 400 pacientes neurocirúrgicos (Figura 17.10). Ele descobriu que esse mapa motor mostrava as mesmas desproporções observadas em mapas somatossensoriais no giro pós-central (veja o Capítulo 9). Assim, a musculatura usada em tarefas que requerem controle motor fino (como movimentos da face e das mãos) ocupa uma maior quantidade de espaço do mapa em relação à musculatura que necessita de controle motor menos preciso (como a do tronco). As implicações comportamentais dos mapas corticais motores são consideradas nos Quadros 17C e 17D.

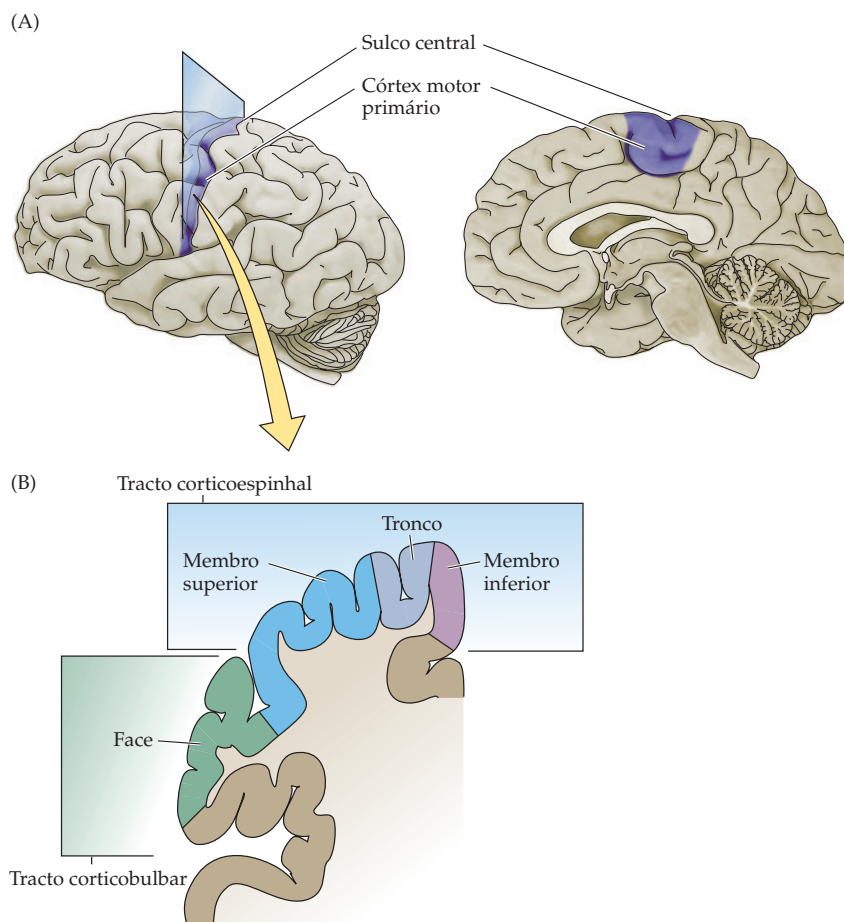


Figura 17.10 Mapa topográfico da musculatura corporal no córtex motor primário. (A) Local do córtex motor primário no giro pré-central. (B) Secção do giro pré-central, ilustrando a organização somatotópica rudimentar do córtex motor. Diferentemente da representação precisa e detalhada da região contralateral do corpo no córtex somatossensorial primário (veja Figura 9.11), a somatotopia do córtex motor primário é bem mais rudimentar.

A introdução, na década de 1960, de microestimulação intracortical (um método mais refinado de ativação cortical) permitiu uma compreensão mais detalhada dos mapas motores. A microestimulação compreende a utilização de corrente elétrica em ordem de magnitude menor do que aquela usada por Sherrington e Penfield. Os neurônios motores superiores da camada V que se projetam para a circuitaria dos neurônios motores inferiores podem ser estimulados focalmente se for passada corrente pela fina ponta de um microeletrodo de metal inserido no córtex. Embora a estimulação extracortical tenha geralmente confirmado o mapa espacial de Penfield no córtex motor, ela também revelou que a organização mais refinada do mapa é um pouco diferente do que imaginaram os cientistas.

Por exemplo, quando a microestimulação era combinada com registros da atividade elétrica muscular, até as menores correntes capazes de causar uma resposta desencadeavam a excitação de vários músculos (e a inibição simultânea de outros), sugerindo que no mapa são representados movimentos organizados em vez de músculos individuais (veja Quadro 17C). Além do mais, dentro de subdivisões maiores do mapa (p. ex., antebraço ou regiões da face), um movimento particular poderia ser desencadeado por estimulação de locais bem distantes, indicando que regiões vizinhas são ligadas por circuitos locais no córtex e na medula espinhal para coordenar um movimento específico. Essa interpretação tem sido sustentada pela observação de que as regiões responsá-

QUADRO 17C O que representam os mapas motores?

Estudos com estimulação elétrica realizados pelo neurocirurgião Wilder Penfield e seus colegas em pacientes humanos (também por Sherrington e mais tarde por Clinton Woolsey e seus colegas em animais experimentais) demonstraram claramente a existência de um mapa motor sistemático no giro pré-central (veja texto). A fina estrutura desse mapa e a natureza de sua representação, porém, tem sido foco de contínuas controvérsias. Será que o mapa do córtex motor é um mapa da musculatura que funciona como um “teclado de piano” para o controle de músculos individuais ou será que é um mapa de movimentos em que regiões pontuais controlam múltiplos grupos musculares que contribuem com a geração de ações específicas?

Os experimentos mais antigos consideravam que o mapa do córtex motor seria uma representação em fina escala dos músculos individuais. Dessa forma, a estimulação de pequenas regiões do mapa ativariam músculos individuais, sugerindo que as colunas verticais de células do córtex motor seriam responsáveis por controlar as ações de músculos particulares, em grande parte como colunas no mapa somatossensorial que se pensava servissem para ana-

lisar tipos particulares de estímulos (veja Capítulo 9).

Contudo, estudos mais recentes utilizando técnicas anatômicas e fisiológicas têm mostrado que o mapa no córtex motor é bem mais complexo do que uma representação colunar de músculos específicos. Agora se sabe que cada axônio do tracto piramidal termina em conjuntos de neurônios motores espinhais que inervam diferentes músculos. Essa relação é evidente para neurônios da área de representação da mão no córtex motor, a região que controla os movimentos mais discretos e fracionados.

Além disso, experimentos com microestimulação cortical têm mostrado que um único músculo é representado múltiplas vezes em uma larga região do córtex motor (em torno de 2 a 3 mm em macacos) como um padrão em mosaico complexo. Parece ser provável que as conexões horizontais no córtex motor e nos circuitos locais da medula espinhal acionem redes de neurônios que coordenam o disparo de células do corno ventral, gerando, por sua vez, um dado movimento.

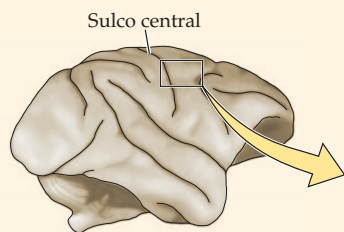
Assim, apesar de os mapas somatotópicos no córtex motor descritos por estudos mais antigos estarem corretos na sua topografia geral, a

estrutura fina do mapa é, sem dúvida, bem mais intrincada. Como discutido no texto, atualmente se constata que os mapas funcionais no córtex motor primário e no córtex pré-motor são mapas de movimento. Embora a somatotopia grosseira forneça meios para compreender a organização desses mapas motores (veja Figura 17.10), Michael S. A. Graziano e colegas da Universidade de Princeton propuseram um esquema diferente. Seus estudos com microestimulação em macacos acordados e ativos sugerem que as representações topográficas do movimento no córtex motor sejam organizadas em função de categorias comportamentais etologicamente relevantes.

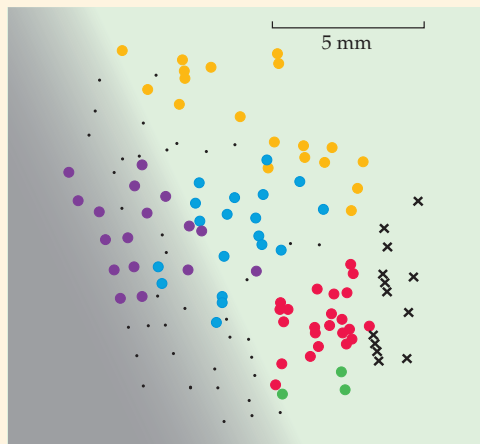
Por exemplo, a microestimulação de regiões no braço do córtex motor primário quase sempre desencadeava movimentos que traziam a mão do macaco a seu espaço central, onde o animal podia inspecionar visualmente e manipular um objeto na sua mão (veja Figura 17.12C). Já a estimulação de regiões mais laterais (em direção à representação da face) gerava movimentos da mão em direção à boca e da abertura da boca, enquanto que a estimulação de outras regiões mais mediais (em direção à representação do tronco e da perna) evocava pos-

veis para iniciar diferentes movimentos se sobrepõem de forma substancial. A conclusão de que movimentos, em vez de músculos, são codificados no córtex também se aplica a áreas motoras do córtex frontal que controla os movimentos dos olhos (veja Capítulo 20).

Por volta dessa mesma época, Ed Evarts e seus colegas no National Institutes of Health, Estados Unidos, estavam criando uma técnica na qual microeletrodos implantados eram usados para registrar a atividade elétrica de neurônios motores individuais em macacos despertos. Nesses experimentos, os macacos eram treinados para desempenhar uma variedade de tarefas motoras, provendo um meio de correlacionar a atividade neuronal com os movimentos voluntários. Evarts e seu grupo descobriram que a força gerada pelos músculos contraídos se modificava em função da taxa de disparo dos neurônios motores superiores. Além disso, a taxa de disparo dos neurônios ativos normalmente se altera antes dos movimentos que envolvem forças muito pequenas. Portanto, Evarts propôs que o córtex motor primário contribui com a fase inicial do recrutamento de neurônios motores inferiores envolvidos na geração de movimentos finamente controlados. Experimentos adicionais mostraram que a atividade dos neurônios motores primários é correlacionada não apenas com a magnitude, mas também com a direção da força



- Mão à boca
- Defensivo
- Espaço central/manipulação
- Alcançar
- Outros movimentos dos braços para fora
- Subindo/escalando
- × Sem movimento



Distribuição topográfica de sítios de microestimulação que evocam movimentos comportamentais relevantes no chimpanzé. A região retangular no encéfalo (à esquerda) mostra a porção do córtex motor sob investigação. A região sombreada no mapa de sítios de estimulação indica a parte do córtex dobrada interna e anteriormente ao sulco central. (Segundo Graziano *et al.*, 2005.)

turas de escalar e saltar. Essas observações sugerem que as regiões posteriores do córtex motor, incluindo o córtex motor primário, estariam mais envolvidas com comportamentos manual e oral direcionados ao centro do espaço pessoal. Já anteriormente a essa região (córtex pré-motor), existem sítios que, quando estimulados, desencadeiam movimentos de alcançar e outros movimentos do braço para fora, ou seja, dirigidos para longe do corpo. Existem outros sítios anteriores onde são evocadas

posturas coordenadas defensivas, refletindo talvez a integração de sinais sensoriais de perigo provenientes do espaço extrapessoal.

Revelar os detalhes da representação corporal dos mapas motores continua sendo a chave para a compreensão de como padrões de atividade no córtex motor de primatas geram o rico repertório do movimento voluntário.

Referências

BARINAGA, M. (1995) Remapping the motor cortex. *Science* 268: 1696–1698.

GRAZIANO, M. S. A., T. N. S. AFLALO and D. F. COOKE (2005) Arm movements evoked by electrical stimulation in the motor cortex of monkeys. *J. Neurophysiol.* 94:4209–4223

LEMON, R. (1988) The output map of the primate motor cortex. *Trends Neurosci.* 11: 501–506.

PENFIELD, W. and E. BOLDREY (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man studied by electrical stimulation. *Brain* 60: 389–443.

SCHIEBER, M. H. and L. S. HIBBARD (1993) How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science* 261: 489–491.

WOOLSEY, C. N. (1958) Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In *Biological and Biochemical Bases of Behavior*, H. F. Harlow and C. N. Woolsey (eds.). Madison, WI: University of Wisconsin Press, pp. 63–81.

produzida pelos músculos. Assim, alguns neurônios apresentam progressivamente menos atividade à medida que o vetor de movimento se desvia da “direção preferida” do neurônio.

Outro avanço foi feito, na metade da década de 1970, com a introdução do método da média de disparos (*spike triggering averaging* – Figura 17.11). Correlacionando o momento da descarga do neurônio cortical com os tempos do início das contrações geradas pelos vários músculos usados em um movimento, esse método proporciona uma maneira de se medir a influência de um único neurônio motor cortical sobre uma população de neurônios motores inferiores na medula espinhal. O registro dessas atividades de diferentes músculos demonstrou que, à medida que macacos flexionam ou estendem o punho, a atividade de um grande número de diferentes músculos é diretamente facilitada pelas descargas de um neurônio motor específico. Esse grupo muscular periférico foi chamado de *campo muscular* no neurônio motor superior. Em média, o tamanho do campo muscular na região do punho é de dois a três músculos para cada neurônio motor superior. Essas observações confirmaram que neurônios motores superiores individuais contactam vários conjuntos de neurônios motores inferiores; os resultados também são compatíveis com a conclusão geral de que os *movimentos*, em vez de músculos

QUADRO 17D Talentos sensório-motores e o espaço cortical

Seriam os talentos sensório-motores especiais, como a excepcional velocidade e a coordenação de atletas de elite, bailarinos ou músicos concertistas, visíveis na estrutura do sistema nervoso? A utilização já difundida de técnicas não invasivas de neuroimagem (veja Quadro 1A) tem gerado enorme quantidade de estudos que tentam responder a essa e outras questões relacionadas. A maior parte desses estudos têm pretendido relacionar habilidades sensório-motoras particulares com a quantidade de área encefálica dedicada a esses talentos. Por exemplo, um estudo feito com violinistas, violoncelistas e violonistas clássicos profissionais propôs que as representações do “dedilhado” da mão esquerda no córtex somatossensorial primário direito eram maiores do que as representações correspondentes em não músicos.

Apesar de esses estudos em humanos permanecerem controversos (as técnicas são apenas semiquantitativas), faz sentido a ideia de que maiores talentos motores (ou qualquer outra habilidade) refletem uma maior quantidade de área encefálica dedicada a essa tarefa. Em particular, comparações entre espécies diferentes mostram que talentos especiais invariavelmente baseiam-se em circuitos encefálicos extremamente sofisticados, o que significa mais neurônios, mais contatos sinápticos entre neurônios e mais células gliais de suporte – todos ocupando mais espaço dentro do encéfalo. O tamanho e a proporção das representações corporais no córtex somatossensorial primário e nos córtices motores de vários animais refletem gradações específicas da capacidade de discriminação mecanossensorial e controle motor de cada espécie. Assim, as representações das patas são desproporcionalmente grandes no córtex sensório-motor de guaxinins; ratos e camundongos possuem uma grande quantidade de espaço cortical para as representações de suas proeminentes vibrissas faciais, e uma grande fração

do córtex sensório-motor da toupeira-de-nariz-em-estrela é dedicada a representar os elaborados apêndices nasais que fornecem informação mecanossensorial decisiva para essa espécie. Essa relação entre competência comportamental e ocupação do espaço cortical é análoga a outros animais onde há uma redução qualquer ou a inexistência total de uma habilidade qualquer em sua evolução. Mesmo assim, continua incerto como (ou se) esse princípio se aplica a variações de comportamento verificadas entre membros da mesma espécie, incluindo humanos.

Uma área promissora do comportamento humano que tem servido como um bom paradigma para a exploração da relação entre habilidade e estrutura cerebral é a habilidade manual. Investigadores argumentam que é bem possível que exista alguma assimetria de tamanho já que 90% dos humanos preferem usar a mão direita quando realizam tarefas manuais complexas. Atualmente, vários estudos *in vivo* e *post mortem* têm examinado a morfometria do sulco central em ambos os hemisférios e, apesar de alguns resultados conflitantes, existe um grau de consenso a favor da existência de uma maior profundidade do sulco central no lado esquerdo de indivíduos destros. Essa assimetria no tamanho do giro deve refletir uma diferença subjacente da extensão das áreas de Brodmann relevantes nos dois hemisférios (áreas 3,1 e 2 no giro pré-central; áreas 4 e 6 no giro pós-central). Os primeiros estudos citoarquitetônicos não mostraram uma assimetria correspondente no tamanho total das áreas 3 e 4. Ainda assim, estudos microanatômicos demonstram que há maior volume tecidual ocupado por prolongamentos celulares e sinapses na área 4 do hemisfério esquerdo e que a porção pré-central do tracto corticoespinal e corticobulbar é maior no lado esquerdo. Embora a base neurobiológica da lateralidade manual em humanos continue sendo uma questão a ser resolvida, esses

estudos sugerem ser possível compreender a relação entre comportamentos mais elaborados e espaço cortical à medida que as estruturas cerebrais relevantes forem identificadas e suas conexões funcionais acessadas histologicamente.

É bem provável que talentos sensório-motores específicos entre os humanos seja reflexo da alocação de uma quantidade apreciavelmente diferente de espaço, mas essa questão recém começa a ser explorada com métodos mais adequados.

Referências

- AMUNTS, K., G. SCHLAUG, A. SCHLEICHER, H. STEINMETZ, A. DABRINGHAUS, P. E. ROLAND and K. ZILLES (1996) Assymetry in the human motor cortex and handedness. *NeuroImage* 4:216-222.
- AMUNTS, K., H. STEINMETZ and K. ZILLES (2000) Interhemispheric assymetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia* 38:304-312.
- CATANIA, K. C. and J. H. KAAS (1995) Organization of the somatosensory cortex of the star-nosed mole. *J. Comp. Neurol.* 351: 549-567.
- ELBERT, T., C. PANTEV, C. WIENBRUCH, B. ROCKSTROH and E. TAUB (1995) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270: 305-307.
- RADEMACHER J., U. BÜRCEL, S. GEYER, T. SCHORMANN, A. SCHLEICHER, H.-J. FREUND and K. ZILLES (2001) Variability and assymetry in the human precentral motor system. *Brain* 124:2232-2258.
- WELKER, W. I. and S. SEIDENSTEIN (1959) Somatic sensory representation in the cerebral cortex of the raccoon (*Procyon lotos*). *J. Comp. Neurol.* 111: 469-501.
- WHITE, L. E., T. J. ANDREWS, C. HULLETTE, A. RICHARDS, M. GROELLE, J. PAYDARFAR and D. PURVES (1997) Structure of the Human sensorimotor system II. Lateral symmetry. *Cereb. Cortex* 7: 31-47.
- WOOLSEY, T. A. and H. VAN DER LOOS (1970) The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res.* 17: 205-242.

(A) Detecção da facilitação pós-disparo

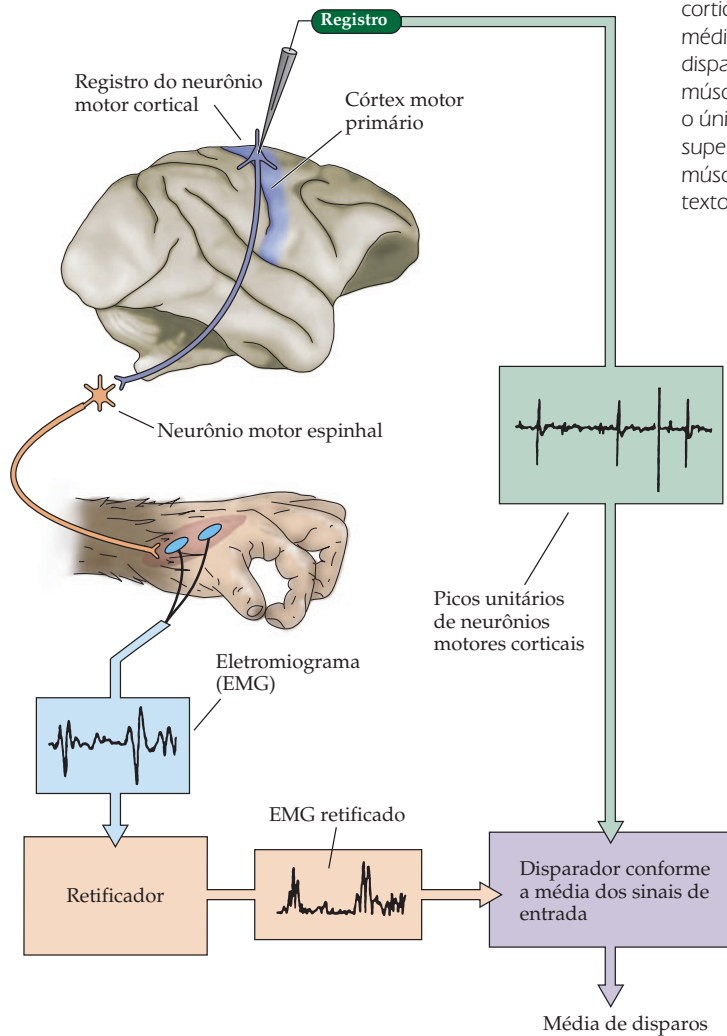
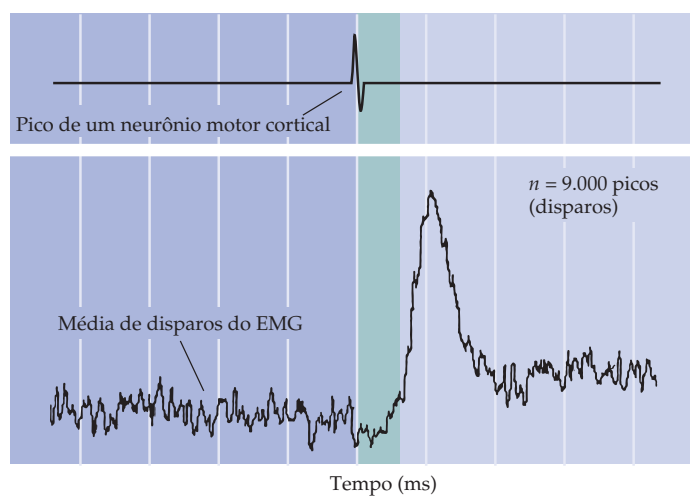


Figura 17.11 Influência de um único neurônio motor superior cortical na atividade muscular. (A) O diagrama ilustra o método da média de disparos para correlacionar a atividade muscular com os disparos de um único neurônio motor superior. (B) A resposta de um músculo do polegar (traço inferior) sucede, após uma latência fixa, o único disparo em pico de um neurônio do tracto piramidal (traço superior). Essa técnica pode ser usada para determinar todos os músculos que são influenciados por um dado neurônio motor (veja texto). (Segundo Porter e Lemon, 1993.)

(B) Facilitação pós-disparo pelos neurônios motores corticais



individuais, são codificados pela atividade dos neurônios motores superiores no córtex (veja Quadro 17C).

Por várias questões já discutidas, o mapa motor no giro pré-central é muito menos preciso do que o mapa somatotópico no giro pós-central, onde os campos receptivos dos neurônios corticais adjacentes se sobrepõem em uma progressão suave e contínua ao longo da superfície do córtex somatossensorial primário. De fato, é complicado representar o mapa motor no formato de um homúnculo análogo ao do córtex somatossensorial (veja Figura 9.11), já que a representação do movimento muscular não é organizada para cada músculo ou região do corpo, e a distribuição dos campos musculares entre os neurônios corticais vizinhos não é nem espacialmente contínua, nem temporalmente fixa. Contudo, essa aparente imprecisão do mapa motor não indica uma representação cortical desorganizada da musculatura corporal. Ao contrário, sugere uma forma dinâmica e flexível de codificar parâmetros de movimentos de ordem superior que vinculam a ativação coordenada de múltiplos grupos musculares a inúmeras articulações a fim de desempenhar ações comportamentais adequadas.

O princípio do controle neural motor superior tem sido demonstrado por Michael S. A. Graziano e colegas da Universidade de Princeton, que estenderam a técnica de microestimulação cortical em macacos acordados a uma escala de tempo mais próxima à duração dos movimentos voluntários (de centenas de milissegundos a alguns segundos). Quando esses estímulos são aplicados ao giro pré-central, os movimentos resultantes são sequencialmente distribuídos por múltiplas articulações e são de natureza proposital (Figura 17.12). Exemplos de padrões motores frequentemente desencadeados com microestimulação prolongada do giro pré-central são os movimentos da mão em direção à boca como se o animal fosse se alimentar. Movimentos que trazem a mão para o espaço central como se fosse para observar de perto um objeto de interesse, e posturas defensivas como se fosse para proteger o corpo de uma colisão iminente. Essas descobertas reforçam o entendimento atual de que movimentos intencionais estão mapeados no córtex motor primário e que sua organização somatotópica é mais bem compreendida em um contexto de comportamentos etologicamente relevantes (veja Quadro 17C e a próxima seção).

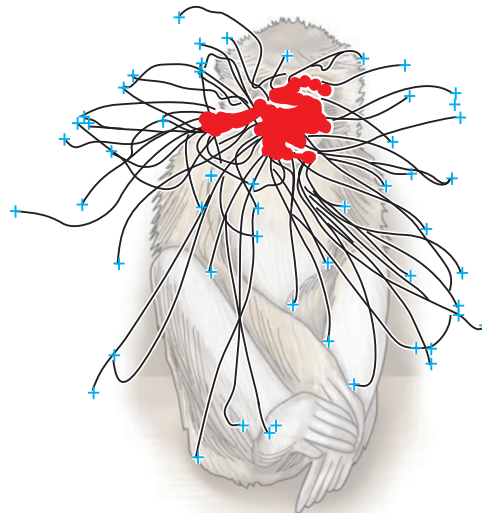
Por fim, a habilidade de comandar padrões de movimentos precisos está codificada na atividade integrada de uma grande população de neurônios motores

Figura 17.12 Movimentos intencionais do braço e da mão contralaterais com microestimulação prolongada do córtex motor primário do chimpanzé. Estimulação de sítios próximos à metade do giro pré-central desencadeava movimentos do braço que trazem a mão em direção ao espaço central como se ele fosse inspecionar visualmente e manipular um objeto com a mão (C). As posições iniciais da mão contralateral estão indicadas pelas cruzes azuis, os movimentos desencadeados estão ilustrados com as linhas curvas pretas, e as posições finais da mão no final da microestimulação estão indicadas pelos pontos vermelhos. (Segundo Graziano *et al.*, 2005.)

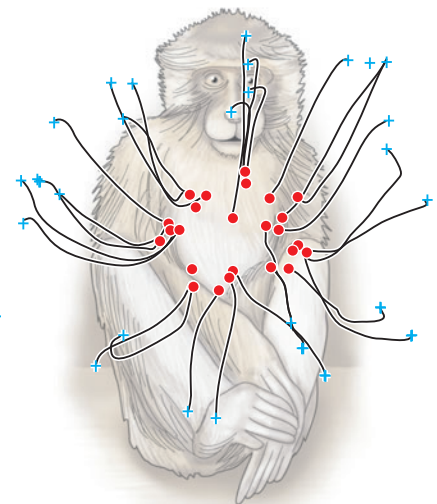
(A)



(B)



(C)



superiores. Um paradigma já bem estudado para explorar a natureza desse código neural envolve movimentos do braço e da mão guiados visualmente para alcançar objetos. Utilizando-se esse paradigma, a direção de movimentos dos braços pode ser prevista calculando-se o “vetor da população neuronal” originado simultaneamente das descargas de muitos neurônios motores superiores “amplamente sintonizados” (Figura 17.13). Essas observações mostraram que as descargas de neurônios motores superiores individuais não podem especificar a direção de um movimento do braço, apenas porque elas são sintonizadas de forma muito ampla; ou melhor, cada movimento do braço deve ser codificado por descargas concor-

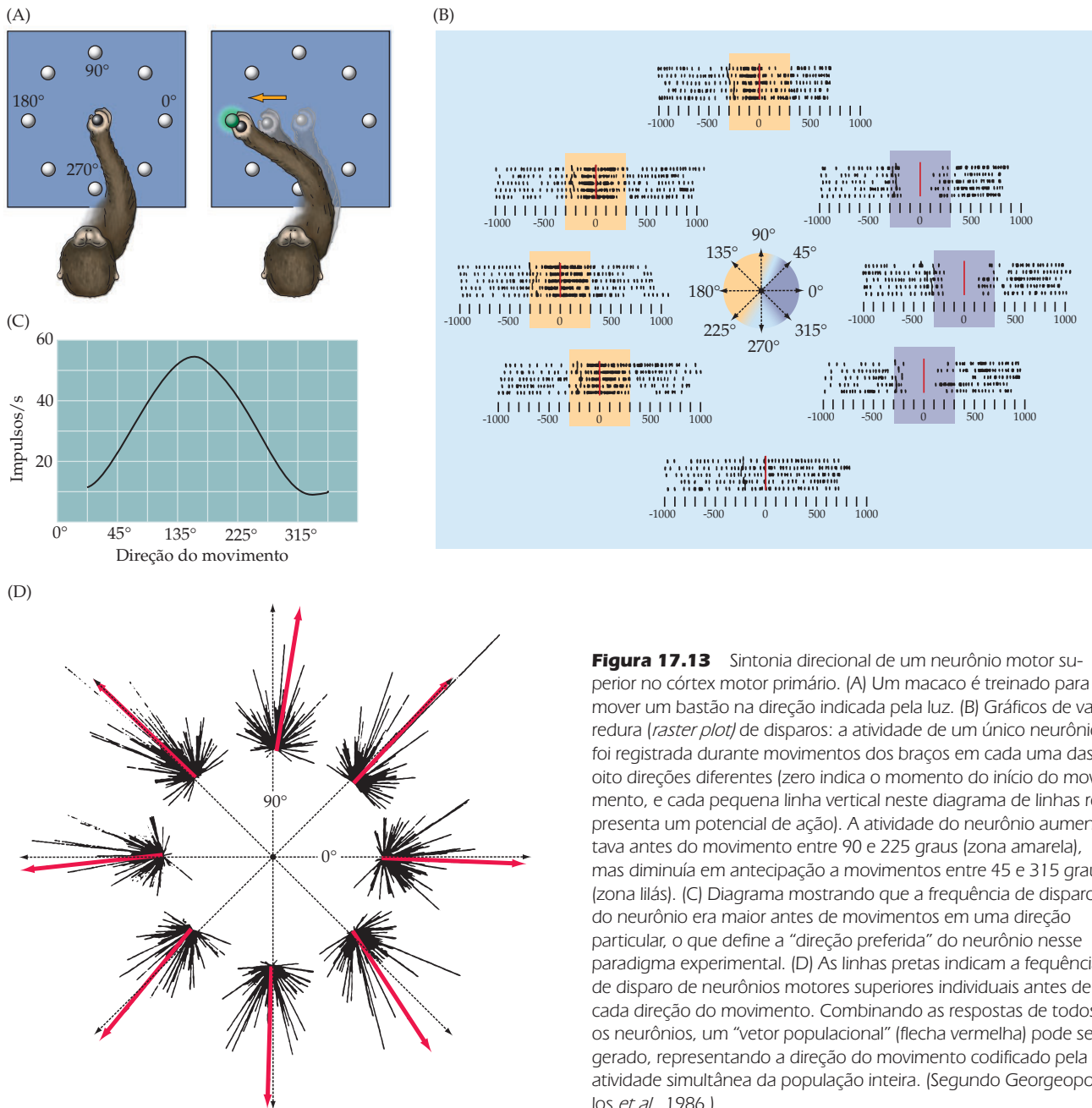


Figura 17.13 Sintonia direcional de um neurônio motor superior no córtex motor primário. (A) Um macaco é treinado para mover um bastão na direção indicada pela luz. (B) Gráficos de varredura (*raster plot*) de disparos: a atividade de um único neurônio foi registrada durante movimentos dos braços em cada uma das oito direções diferentes (zero indica o momento do início do movimento, e cada pequena linha vertical neste diagrama de linhas representa um potencial de ação). A atividade do neurônio aumentava antes do movimento entre 90 e 225 graus (zona amarela), mas diminuía em antecipação a movimentos entre 45 e 315 graus (zona lilás). (C) Diagrama mostrando que a frequência de disparo era maior antes de movimentos em uma direção particular, o que define a “direção preferida” do neurônio nesse paradigma experimental. (D) As linhas pretas indicam a frequência de disparo de neurônios motores superiores individuais antes de cada direção do movimento. Combinando as respostas de todos os neurônios, um “vetor populacional” (flecha vermelha) pode ser gerado, representando a direção do movimento codificado pela atividade simultânea da população inteira. (Segundo Georgeopoulos *et al.*, 1986.)

rentes de uma grande população de tais neurônios. O fato de que um mesmo local no córtex motor primário pode codificar diferentes trajetórias do movimento, dependendo da posição inicial do membro (veja Figura 17.12), indica que múltiplos parâmetros do movimento podem ser selecionados por grupos de neurônios motores superiores específicos para acionar uma ação comportamental útil. Então considerados em conjunto, os experimentos com microestimulação supradescritos utilizam correntes elétricas exógenas para engajar populações de neurônios motores superiores cujas eferências codificam não apenas a trajetória do movimento do braço, mas também a posição final da mão.

O córtex pré-motor

Um complexo mosaico de áreas interconectadas no lobo frontal, logo à frente do córtex motor primário, também contribui para as funções motoras (veja Figura 17.7). Essa divisão funcional do córtex motor inclui as áreas 6, 8 e 44/45 de Brodmann, na superfície lateral do lobo frontal, e regiões das áreas 23 e 24, na superfície medial do hemisfério. Embora a organização desse mosaico pré-motor seja mais bem compreendida no chimpanzé (Figura 17.14), estudos recentes com neuroimagem funcional em humanos normais e pacientes com lesão frontal constataam uma distribuição comparável às áreas pré-motoras dos primatas. Cada divisão do córtex pré-motor recebe enorme quantidade de aferências multissensoriais de regiões inferiores e superiores do lobo parietal, além de sinais mais complexos relacionados à intenção e à motivação vindos de áreas rostrais (pré-frontal) do lobo frontal. Os neurônios motores superiores desse **córtex pré-motor** influenciam o comportamento motor tanto indiretamente, através de extensas conexões recíprocas com o córtex motor primário, como diretamente, por axônios que se projetam por vias corticobulbares e corticoespinhais para influenciar circuitos locais e neurônios motores inferiores do tronco encefálico e da medula espinhal.

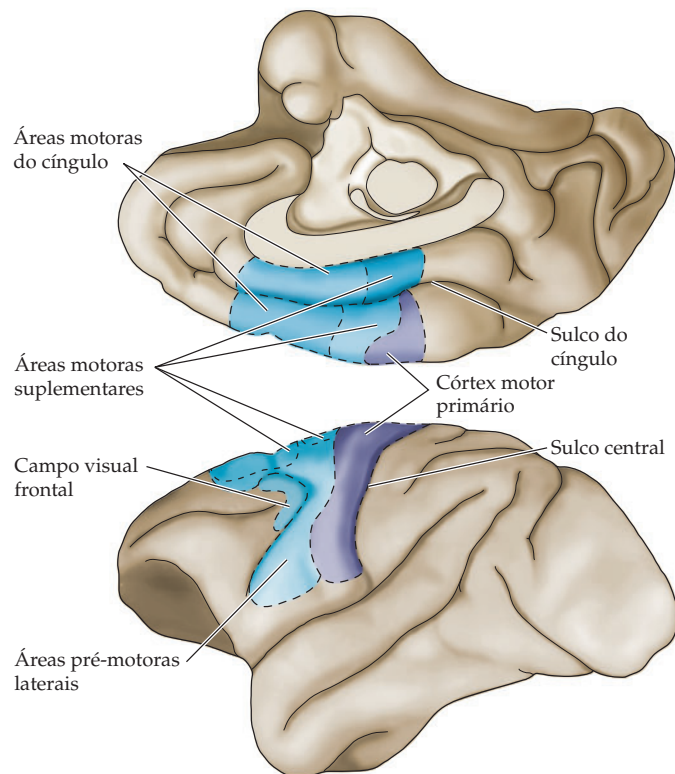


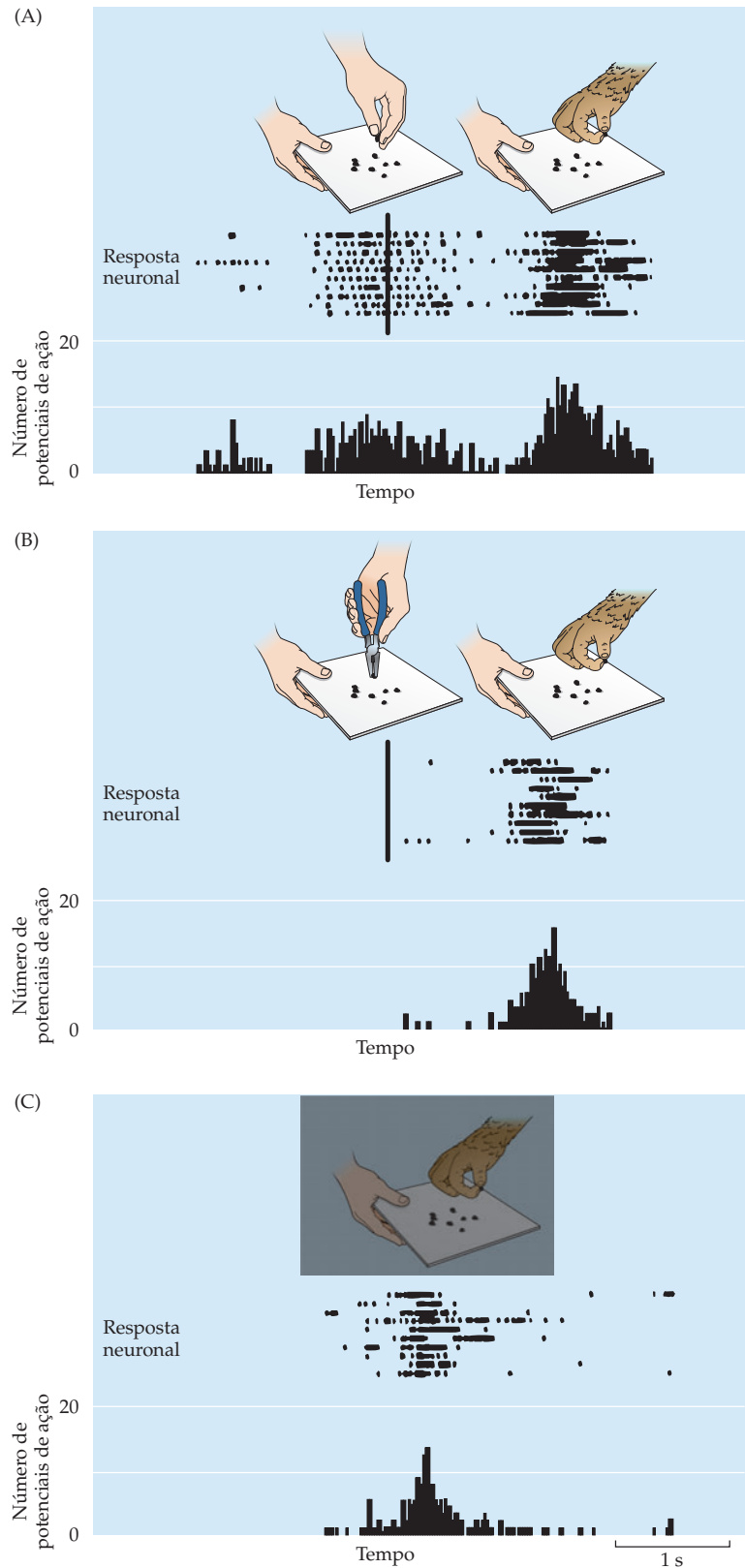
Figura 17.14 Divisões do córtex motor do encéfalo do chimpanzé. Assim como em humanos, o córtex motor primário encontra-se em posição anterior ao sulco central. À frente dessa região, há um complexo mosaico de áreas pré-motoras que se estendem do opérculo frontal, na superfície lateral do lobo frontal, até o giro do cíngulo, na superfície medial do hemisfério. As áreas pré-motora lateral e motora suplementar estão envolvidas na seleção e na organização de movimentos propositais dos membros e da face. Os campos oculares frontais regulam os desvios voluntários do olhar; os movimentos sacádicos (veja Capítulo 20) e as áreas motoras do cíngulo estão envolvidos na expressão do comportamento emocional somático (veja Capítulo 29). Evidências mais recentes constataam a existência de áreas pré-motoras comparáveis no córtex motor humano. (Segundo Geyer *et al.*, 2000.)

De fato, mais de 30% dos axônios do tracto corticoespinhal originam-se no córtex pré-motor. Assim, considerações mais antigas de que o córtex pré-motor ocuparia uma posição mais alta na hierarquia do controle motor, operando por meio de sinais de proação ao córtex motor primário, já não mais se sustentam. Ao contrário, uma variedade de experimentos indicam que o córtex pré-motor utiliza informação de outras regiões corticais para selecionar movimentos apropriados ao contexto da ação (veja Capítulo 26). A principal diferença entre o córtex pré-motor e o córtex motor primário está na força de suas conexões com os neurônios motores inferiores, havendo maior quantidade de neurônios motores superiores do córtex motor primário que fazem conexões monossinápticas diretamente com os neurônios motores α , em especial aqueles do corno ventral da medula espinhal cervical que controlam as extremidades superiores distais. Evidências recentes sugerem que outras diferenças também refletem o mapeamento de movimentos propositais ligados ao espaço pessoal e extrapessoal e a natureza de sinais que conduzem à iniciação dos comandos motores (veja Quadro 17C).

As funções do córtex pré-motor são, em geral, consideradas em termos de componentes laterais e mediais dessa região. Até 65% dos neurônios do córtex pré-motor lateral têm respostas que estão em sincronia com a ocorrência do movimento; como na área motora primária, muitas dessas células disparam mais fortemente em associação a movimentos realizados em uma direção específica. Contudo, esses neurônios são especialmente importantes em tarefas motoras condicionadas (em “alça fechada”). Assim, em contraste com os neurônios da área motora primária, quando um macaco é treinado para andar em diferentes direções em resposta a um sinal visual, os neurônios pré-motores laterais apropriadamente sintonizados começam a disparar ao aparecimento do sinal, bem antes de o macaco receber um aviso para de fato realizar o movimento. À medida que o animal aprende a associar um novo sinal visual ao movimento, neurônios apropriadamente sintonizados começam a aumentar sua taxa de disparo no intervalo entre o sinal e o início do aviso para a realização do movimento. Em vez de comandar diretamente o início de um movimento, esses neurônios parecem codificar a *intenção* do macaco para desempenhar um movimento particular. Dessa maneira, eles parecem estar particularmente envolvidos na *seleção* de movimentos com base em eventos externos.

Uma divisão em particular da porção ventral lateral do córtex pré-motor tem recebido uma atenção especial nos últimos anos, após a descoberta de um subgrupo de seus neurônios que responde não apenas no preparo da execução de movimentos específicos, como agarrar com precisão um pedaço de alimento, mas também quando se observa essa mesma ação *sendo realizada* por outra pessoa (macaco ou humano). Por exemplo, esses neurônios pré-motores disparam potenciais de ação quando um macaco observa a mão de um humano (seu treinador) realizando a mesma ação ou uma ação semelhante como se ele próprio tivesse feito o movimento (Figura 17.15). No entanto, esses neurônios denominados **neurônios motores em espelho** mostram uma atividade bem menor se as mesmas ações forem feitas sem a presença de um objetivo comportamental, como, por exemplo, agarrar um objeto. Além disso, eles respondem durante a observação de um comportamento direcionado a um objetivo mesmo quando o estágio final da ação está fora do alcance da visão. Por exemplo, agarrar um objeto que o macaco sabe que foi colocado atrás de uma pequena placa. Esses achados sugerem que o sistema motor em espelho está envolvido na codificação de intenções e ações comportamentais relevantes dos outros, provavelmente participando de uma extensa rede que envolve regiões parietais e frontais que auxiliam no aprendizado por imitação. As funções do sistema motor em espelho estão entre as questões mais estudadas e debatidas das neurociências motora e cognitiva. Contudo, um panorama completo da contribuição desse sistema para o controle motor, o aprendizado motor e as funções encefálicas complexas, como a comunicação social, a linguagem e a empatia, ainda está por ser elucidado.

Figura 17.15 Demonstração da atividade de um neurônio motor, em espelho na área ventral anterior do córtex pré-motor lateral. Em cada painel, os gráficos superiores ilustram a visão que o macaco tem da mão de seu treinador colocando um pedaço de comida em um prato e de sua própria mão sendo estendida para pegar a comida. No meio da figura, aparece o gráfico de varredura mostrando os disparos do neurônio relacionados com os movimentos observados e executados (cada marca espessa indica um potencial de ação, e cada fileira representa uma tentativa). Os gráficos inferiores são histogramas de resposta de periéstímulo alinhados com o gráfico de varredura de disparos subjacente. O neurônio motor em espelho dispara durante a observação passiva de uma mão humana colocando uma porção de alimento no prato (A), assim como durante a execução da ação similar de pegar o alimento (a linha vertical no gráfico de varredura de disparos indica o momento em que a comida foi colocada no prato; 1 a 2 segundos após, o macaco alcança e agarra uma porção). O mesmo neurônio não responde quando o alimento é colocado com a ajuda de um alicate (B), mas dispara durante os movimentos do macaco para alcançar e pegar, quando lhe é permitido observar seu próprio movimento de alcance (B) e quando o mesmo comportamento é executado por trás de uma placa (C). Essas descobertas sugerem que a divisão do córtex pré-motor tem um papel na codificação da observação das ações dos outros. (Segundo Rizzolatti *et al.*, 1996.)



Outras evidências de que a área pré-motora lateral está envolvida com a seleção de movimentos vêm de estudos dos efeitos de lesões corticais no comportamento motor. Lesões nessa região prejudicam severamente a habilidade dos macacos em desempenhar tarefas condicionadas com sinais visuais, mesmo que ainda possam responder ao estímulo visual ou realizar o mesmo movimento em outra situação. De forma similar, pacientes com lesão de lobo frontal têm dificuldade em aprender a selecionar um movimento particular a ser realizado em resposta a um sinal visual, apesar de compreenderem as instruções e realizarem o movimento. Indivíduos com lesão no córtex pré-motor também têm dificuldade em desempenhar movimentos em resposta a comandos verbais.

Por fim, a divisão rostral do córtex pré-motor lateral do encéfalo humano, em especial no hemisfério esquerdo, desempenha um papel fundamental na organização dos articuladores do tracto vocal envolvidos na produção de sons verbais. Essa região, que corresponde à **área de Broca** (áreas 44/45 de Broadmann), fundamental na produção da fala, será considerada em detalhes no Capítulo 27. A evolução dessa divisão pré-motora nos primatas e sua relação funcional com regiões de processamento semântico nos lobos temporal e parietal ainda é uma área de intensa investigação.

O córtex pré-motor medial, como a área lateral, medeia a seleção dos movimentos. Entretanto, essa região parece ser especializada em iniciar movimentos especificados antes por sinais *internos* do que por *externos* (condição em “alça aberta”). Em contraste às lesões da área pré-motora lateral, a remoção da área pré-motora medial em um macaco reduz o número de movimentos autoiniciados ou “espontâneos” que o animal faz, enquanto a habilidade para executar movimentos em resposta a sinais externos se mantém basicamente intacta. Estudos de imagem sugerem que essa região cortical em humanos funciona praticamente da mesma forma. Por exemplo, o imageamento por tomografia de emissão de pósitrons mostra que a região medial do córtex pré-motor é ativada quando o sujeito realiza sequências motoras de memória (i. e., sem se basear em uma instrução externa). De acordo com essa evidência, registros de unidades individuais em macacos indicam que muitos neurônios no córtex pré-motor medial começam a disparar um ou dois segundos antes do início do movimento autoiniciado. Entre as áreas do córtex pré-motor medial existem duas divisões que serão consideradas com mais detalhes em outro momento: o campo ocular frontal (veja Figura 17.14), envolvido nos movimentos oculares em direção a um foco de interesse (veja também Capítulo 20), além de um conjunto de áreas nas profundezas do sulco do cíngulo (veja Figura 17.14 e Quadro 17B), que desempenham um papel na expressão do comportamento emocional (veja também Capítulo 29).

Em resumo, tanto a área lateral como a área medial do córtex pré-motor estão intimamente envolvidas na seleção de um movimento específico ou em uma sequência de movimentos do repertório de possíveis comportamentos relevantes. As funções das áreas diferem, contudo, em termos da contribuição relativa dos sinais externos ou internos para o processo de seleção.

Lesão das vias motoras descendentes: a síndrome do neurônio motor superior

Lesões em neurônios motores superiores são comuns já que as áreas motoras cobrem grande parte do córtex e pelo fato de as vias motoras se estenderem desde o córtex cerebral até a região mais inferior da medula espinhal. A lesão das vias motoras descendentes em qualquer ponto dessa trajetória leva a um conjunto de sintomas denominado **síndrome do neurônio motor superior**.

TABELA 17.1 Sinais e sintomas de lesões de neurônios motores superiores e inferiores

Síndrome do neurônio motor superior	Síndrome do neurônio motor inferior
Fraqueza	Fraqueza ou paralisia
Espasticidade	Diminuição dos reflexos superficiais
Tono aumentado	Hipoatividade dos reflexos profundos
Hiperatividade dos reflexos profundos	Tono diminuído
Clono	Fasciculações e fibrilações
Sinal de Babinski	Atrofia muscular severa
Perda dos movimentos voluntários mais finos	

Esse quadro clínico difere bastante da síndrome do neurônio motor inferior descrita no Capítulo 16 e está vinculado a um conjunto característico de deficiências motoras (Tabela 17.1). A lesão do córtex motor ou dos axônios descendentes motores na cápsula interna causa flacidez imediata dos músculos do lado contralateral do corpo e da região inferior da face. Dado o arranjo topográfico do sistema motor, identificar as regiões específicas do corpo que são afetadas ajuda a delimitar o local da região lesada. As manifestações agudas tendem a ser mais graves nos braços e nas pernas: se o membro afetado é erguido e, então, solto, ele cai passivamente, e toda a atividade reflexa do lado afetado é abolida. Por outro lado, o controle dos músculos do tronco é normalmente preservado, seja pelas vias do tronco que se mantiveram íntegras, seja pelas projeções bilaterais das vias corticoespinhais dos circuitos locais que controlam a musculatura medial. Esse período inicial de “hipotonia” após lesão em neurônio motor superior é chamado de **choque espinhal** e reflete a diminuição da atividade dos circuitos espinhais que repentinamente foram privados das aferências do córtex motor e do tronco encefálico.

Após vários dias, contudo, os circuitos da medula espinhal recuperam muitas de suas funções por razões que não são completamente compreendidas. Portanto, um padrão consistente de sinais e sintomas motores aparece, incluindo:

- **O sinal de Babinski.** A resposta normal de um adulto ao se passar o dedo na planta do pé é a flexão do dedão e normalmente dos outros dedos. Entretanto, após a lesão das vias descendentes do neurônio motor superior, esse estímulo desencadeia a extensão do dedão e a abertura em leque dos outros dedos (Figura 17.16). Uma resposta similar ocorre em crianças antes da maturação da via corticospinal, o que provavelmente indica um controle incompleto do neurônio motor superior sobre os circuitos de neurônios motores locais.
- **Espasticidade.** Espasticidade é o aumento do tônus muscular (Quadro 17E), dos reflexos miotáticos hiperativos e do clono (contrações e relaxamentos oscilatórios dos músculos em resposta ao estiramento do músculo). Extensas lesões do neurônio motor superior também podem ser acompanhadas de rigidez dos músculos extensores da perna e dos flexores dos braços (denominada *rigidez de descerebração*; veja a seguir). A espasticidade é provavelmente causada pela remoção das influências inibitórias exercidas pelo córtex nos centros da postura dos núcleos vestibulares e da formação reticular. Em animais experimentais, por exemplo, lesões nos núcleos vestibulares melhoram a espasticidade que se segue à lesão do tracto corticoespinhal. A espasticidade também é eliminada seccionando as raízes dorsais, sugerindo que ela resulta de um aumento no *ganho* do reflexo espinhal por perda da inibição descendente (veja Capítulo 16). Imagina-se que esse aumento no ganho também explique o clono.
- **Perda da habilidade de realizar movimentos finos.** Se a lesão envolve as vias descendentes que controlam os neurônios motores inferiores para os membros superiores, a habilidade de executar movimentos finos (como os movimentos independentes dos dedos) é perdida.

(A) Resposta plantar normal



(B) Resposta plantar extensora (sinal de Babinski)

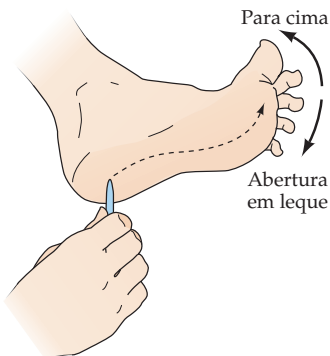


Figura 17.16 O sinal de Babinski. Após a lesão das vias descendentes corticoespinhais, ao estimular-se a planta do pé, ocorre uma abertura anormal dos dedos em leque e uma extensão do dedão.

QUADRO 17E Tônus muscular

Tônus muscular é o nível de tensão basal em um músculo. Em geral, mantendo-se um nível apropriado de tônus muscular, é possível que um músculo tenha uma resposta ótima a um comando voluntário ou reflexo em um dado contexto. O tônus dos músculos extensores das pernas, por exemplo, ajuda a manter a postura (ereta) enquanto se está de pé. Mantendo os músculos em um estado de prontidão para resistir ao estiramento, o tônus dos músculos da perna evita que, enquanto se está de pé, a quantidade de oscilação que normalmente ocorre não seja demasiada. Durante atividades como andar ou correr, o nível de tensão basal nos músculos da perna também ajuda a armazenar energia mecânica, aumentando as qualidades elásticas do tecido. O tônus muscular depende do nível basal de disparo dos neurônios motores α . A atividade nas aferências Ia do fuso – os neurônios responsáveis pelo reflexo de estiramento – é o maior contribuinte para esse nível tônico de disparo. Como descrito no Capítulo 16, o sistema eferente γ (por sua ação nas fibras musculares intrafusais) regula o nível de atividade de repouso nas aferências Ia, estabelecendo uma atividade basal dos neurônios motores α na ausência do estiramento do músculo.

Clinicamente, o tônus muscular é monitorado analisando-se a resistência do membro do paciente ao estiramento passivo. O dano tanto nos neurônios motores α como nas aferências Ia que levam informação sensorial para os neurônios motores α resulta em uma diminuição do tônus muscular denominada *hipotonia*. Em geral, uma lesão nas vias descendentes que terminam na medula espinhal tem o efeito oposto, levando a um aumento no tônus muscular, a *hipertonia* (exceto durante a fase do choque espinhal – veja texto). As alterações neurais responsáveis pela hipertonia que segue a lesão de centros mais altos não são bem compreendidas; contudo, ao menos parte dessa alteração se deve a um aumento da responsividade dos neurônios motores α às aferências sensoriais Ia. Assim, em animais experimentais em que as vias descendentes foram rompidas, a hipertonia resultante pode ser eliminada seccionando-se as raízes dorsais.

O aumento da resistência ao movimento passivo após lesão de centros mais altos é chamado de espasticidade e está associado a outros dois sinais característicos: o sinal do canivete e o clono. Quando estirado pela primeira vez, um músculo espástico apresenta um alto nível de

resistência ao estiramento e, então, cede repentinamente, de forma muito semelhante à lâmina de um canivete sendo aberta. A hiperatividade da alça do reflexo de estiramento é a razão do aumento da resistência ao estiramento no sinal do canivete. A base fisiológica para a inibição que causa o súbito colapso do reflexo de estiramento (e a perda do tônus muscular) envolve, provavelmente, a ativação dos órgãos tendinosos de Golgi (veja Capítulo 16).

O *clono* refere-se a um padrão rítmico de contrações (3 a 7 por segundo) devido à alternância de estiramento e à liberação dos fusos musculares em um músculo espástico. O clono pode ser demonstrado nos músculos flexores da perna empurrando-se a planta do pé e realizando a dorsiflexão do tornozelo. Se houver lesão nas vias descendentes de neurônios motores superiores, segurar levemente o tornozelo nessa posição gera contrações rítmicas dos músculos gastrocnêmio e solear. Tanto o aumento do tônus muscular como as oscilações patológicas vistas após a lesão das vias descendentes são bem diferentes do tremor de repouso e da rigidez em roda denteada presentes nos distúrbios dos núcleos da base, como a doença de Parkinson, fenômeno a ser discutido nos Capítulos 18 e 19.

Apesar de esses sinais e sintomas do neurônio motor superior poderem aparecer a partir de lesões em qualquer ponto ao longo das vias descendentes, a espasticidade que segue à lesão das vias descendentes na medula espinhal é menos marcante do que aquela que segue à lesão do córtex ou da cápsula interna.

Por exemplo, os músculos extensores espásticos das pernas de um paciente com lesão na medula espinhal não suportam o peso corporal do indivíduo, enquanto aqueles de um paciente com lesão cortical normalmente conseguem fazê-lo. Por outro lado, lesões que interrompem as vias descendentes no tronco encefálico acima do nível dos núcleos vestibulares, mas abaixo do nível do núcleo rubro, causam até maior tônus extensor se comparadas a lesões de regiões mais altas. Sherrington, o primeiro a descrever esse fenômeno, chamou o aumento do tônus de **rigidez de descerebração**. No gato, o tônus extensor em todos os quatro membros é tão grande após as lesões que preservam as vias vestibuloespinhais que o animal consegue ficar em pé sem necessidade de suporte. Pacientes com lesão grave no tronco encefálico no nível da ponte podem mostrar sinais similares de descerebração, isto é, braços e pernas rigidamente estendidos, mandíbulas cerradas e pescoço retraído. A hipertonia relativamente maior que se segue à lesão do sistema nervoso acima do nível da medula espinhal pode ser explicada provavel-

mente pela atividade que restou das vias descendentes intactas dos núcleos vestibulares e da formação reticular, as quais possuem influência excitatória sobre esses reflexos de estiramento.

Resumo

Dois conjuntos de vias de neurônios motores superiores fazem diferentes contribuições para o controle da circuitaria local do tronco encefálico e da medula espinhal. Um conjunto se origina dos neurônios em centros do tronco encefálico – principalmente da formação reticular e dos núcleos vestibulares – e é responsável pela regulação postural. A formação reticular é especialmente importante no controle de *proação* da postura (ou seja, movimentos que ocorrem em antecipação a alterações na estabilidade corporal). Já os neurônios dos núcleos vestibulares que se projetam para a medula espinhal são especialmente importantes para os mecanismos posturais de *retroação* (ou seja, na produção de movimentos que são gerados em resposta a sinais sensoriais que indicam um distúrbio postural existente). A outra via principal de neurônios motores origina-se no lobo frontal cortical e também inclui projeções da área motora primária e de áreas pré-motoras vizinhas. Os córtices pré-motores são responsáveis por planejar e selecionar movimentos, em especial aqueles desencadeados por pistas sensoriais ou motivações internas, enquanto o córtex motor primário é especialmente envolvido na execução de movimentos da musculatura dos membros e da face. O córtex motor influencia movimentos *diretamente*, contatando os neurônios motores inferiores e neurônios de circuitos locais na medula espinhal e no tronco encefálico, e *indiretamente*, inervando neurônios em centros do tronco encefálico (principalmente a formação reticular) que, por sua vez, projetam-se para os neurônios motores inferiores e circuitos locais. Apesar de as vias do tronco encefálico poderem organizar o controle motor de forma independente, ainda que grosseira, projeções diretas do córtex motor a circuitos de neurônios locais no tronco encefálico e na medula espinhal são essenciais para movimentos finos e fracionados das porções distais dos membros, da língua e da face, movimentos especialmente importantes em nossas vidas diárias.

Leitura complementar

Revisões

DUM, R. P. and P. L. STRICK (2002) Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol. Behav.* 77:677-682.

GAHERY, Y. and J. MASSION (1981) Coordination between posture and movement. *Trends Neurosci.* 4: 199–202.

GEORGEPOULOS, A. P., M. TAIRA and A. LUKASHIN (1993) Cognitive neurophysiology of the motor cortex. *Science* 260: 47–52.

GEYER, S., M. MATELLI and G. LUPPINO (2000) Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat. Embryol.* 202:443-474.

GRAZIANO, M. S. A. (2006) The organization of behavioral repertoire in motor cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 29:105-134.

KUYPERS, H. G. J. M. (1981) Anatomy of the descending pathways. In *Handbook of Physiology*, Section 1: *The Nervous System*, Volume II, *Motor Control*, Part 1, V. B. Brooks (ed.). Bethesda, MD: American Physiological Society.

NASHNER, L. M. (1979) Organization and programming of motor activity during posture control. In *Reflex Control of Posture and Movement*, R. Granit e O. Pompeiano (eds.). *Prog. Brain Res.* 50: 177–184.

NASHNER, L. M. (1982) Adaptation of human movement to altered environments. *Trends Neurosci.* 5: 358–361.

RIZZOLATTI, G. and L. CRAIGHERO (2004) The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci.* 27:169-192.

SHERRINGTON, C. and S. F. GRUNBAUM (1901) Observations on the physiology of the cerebral cortex of some of the higher apes. *Proc. Roy. Soc.* 69: 206–9.

Artigos originais importantes

EVARTS, E. V. (1981) Functional studies of the motor cortex. In *The Organization of the Cerebral Cortex*, F. O. Schmitt, F. G. Worden, G. Adelman, e S. G. Dennis (eds). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 199–236.

FETZ, E. E. and P. D. CHENEY (1978) Muscle fields of primate corticomotoneuronal cells. *J. Physiol. (Paris)* 74: 239–245.

FETZ, E. E. and P. D. CHENEY (1980) Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J. Neurophysiol.* 44: 751–772.

GEORGEPOULOS, A. P., A. B. SWARTZ and R. E. KETTER (1986) Neuronal population coding of movement direction. *Science* 233: 1416–1419.

GRAZIANO, M. S. A., T. N. S. AFLALO and D. F. COOKE (2005) Arm movements evoked by electrical stimulation in the motor cortex of monkeys. *J. Neurophysiol.* 94:4209-4223

LAWRENCE, D. G. and H. G. J. M. KUYPERS (1968) The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 91: 1–14.

MITZ, A. R., M. GODSCHALK and S. P. WISE (1991) Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: Activity during the acquisition of conditional motor associations. *J. Neurosci.* 11: 1855–1872.

RIZZOLATTI, G., L. FADIGA, V. GALLESSE and L. FOGASSI (1996) Premotor cor-

tex and the recognition of motor actions. *Cogn. Brain Res.* 3:131-141.

ROLAND, P. E., B. LARSEN, N. A. LASSEN and E. SKINHOF (1980) Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.* 43: 118–136.

SANES, J. N. and W. TRUCCOLO (2003) Motor “binding”: Do functional assemblies in primary motor cortex have a role? *Neuron* 38:115-125.

SCHIEBER, M. H. and L. S. HIBBARD (1993) How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science* 261: 489–491

Livros

ASANUMA, H. (1989) *The Motor Cortex*. New York: Raven Press.

BRODAL, A. (1981) *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd Ed. New York: Oxford University Press.

BROOKS, V. B. (1986) *The Neural Basis of Motor Control*. New York: Oxford University Press.

PASSINGHAM, R. (1993) *The Frontal Lobes and Voluntary Action*. Oxford: Oxford University Press.

PENFIELD, W. and T. RASMUSSEN (1950) *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical*

Study of Localization of Function. New York: MacMillan.

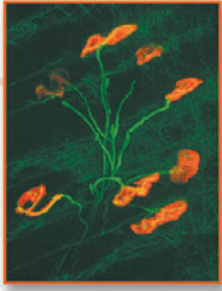
PHILLIPS, C. G. and R. PORTER (1977) *Corticospinal Neurons: Their Role in Movement*. Academic Press.

PORTER, R. and R. LEMON (1993) *Corticospinal Function and Voluntary Movement*. Oxford: Oxford University Press,.

SHERRINGTON, C. (1947) *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd Ed. New Haven: Yale University Press.

SJÖLUND, B. and A. BJÖRKLUND (1982) *Brainstem Control of Spinal Mechanisms*. Amsterdam: Elsevier.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 18

Modulação do Movimento Pelos Núcleos da Base

Visão geral

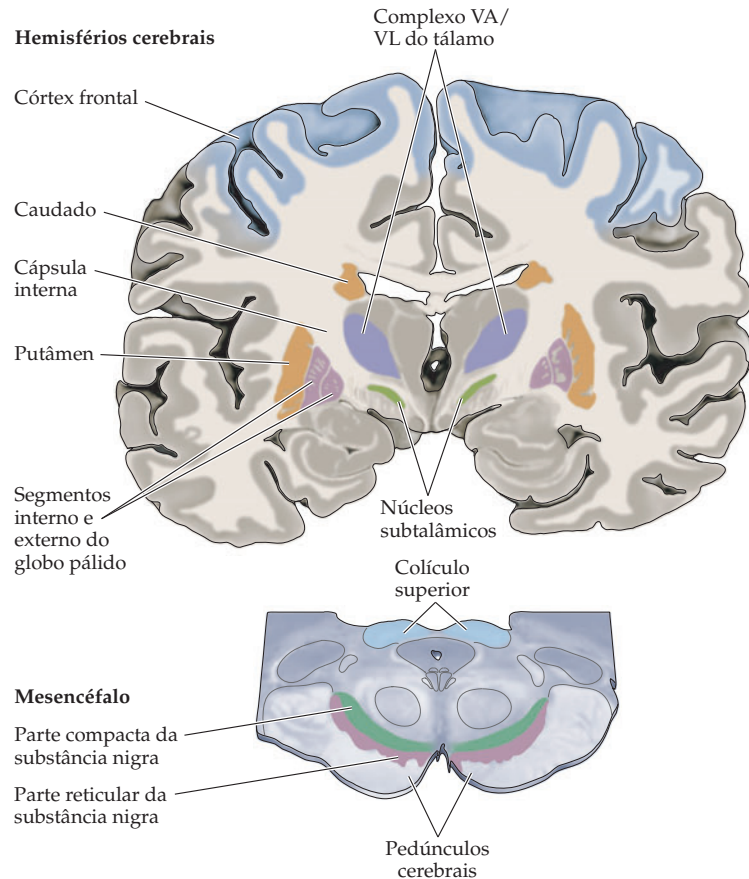
Como foi descrito no capítulo anterior, as regiões motoras do córtex cerebral e do tronco encefálico contêm neurônios motores superiores que iniciam o movimento pelo controle da atividade dos circuitos locais e dos neurônios motores inferiores do tronco encefálico e da medula espinhal. Este capítulo e o próximo discutem sobre duas regiões suplementares do encéfalo que são importantes para o controle motor: os núcleos da base e o cerebelo. Ao contrário dos componentes do sistema motor que abrigam os neurônios motores superiores, os núcleos da base e o cerebelo não se projetam diretamente aos circuitos locais ou aos neurônios motores inferiores. Em vez disso, eles influenciam o movimento regulando a atividade dos neurônios motores superiores. A expressão *núcleos da base* refere-se a um grande e funcionalmente distinto conjunto de núcleos neurais que se localizam em áreas profundas dos hemisférios cerebrais. O subconjunto desses núcleos importantes à função motora inclui o caudado, o putâmen e o globo pálido. Duas estruturas adicionais, a substância nigra, na base do mesencéfalo, e o núcleo subtalâmico, ventral ao tálamo, estão intimamente associadas às funções motoras dos núcleos dos hemisférios cerebrais. Os componentes motores dos núcleos da base, juntamente à substância nigra e o núcleo subtalâmico, formam efetivamente um circuito subcortical que liga a maioria das áreas do córtex cerebral com o conjunto de neurônios motores superiores do córtex motor primário, do córtex pré-motor e do tronco encefálico. Os neurônios desse circuito modulam a atividade dos neurônios motores superiores antes e durante o movimento, e seus efeitos sobre os neurônios motores superiores são necessários para o transcurso normal dos movimentos voluntários. Quando um desses componentes dos núcleos da base ou das estruturas associadas estiver comprometido, os sistemas motores não podem alternar de forma suave entre os comandos que iniciam um movimento e aqueles que o terminam. Os movimentos desordenados que resultam podem ser compreendidos como uma consequência da atividade anormal dos neurônios motores superiores na ausência do controle regulador normalmente exercido pelos núcleos da base.

Projeções aos núcleos da base

Os núcleos da base* estão divididos em vários grupos neurais funcionalmente distintos. O primeiro e maior desses grupos é chamado de **corpo estriado**, o qual inclui o **caudado** e o **putâmen** (Figura 18.1). O nome *corpo estriado* reflete o fato de o caudado e a parte dorsal do putâmen estarem unidos entre si por delgadas porções de substância cinzenta que se estendem através da cápsula interna, o que confere o aspecto estriado a essa estrutura em suas seções parasagitais. As duas subdivisões do corpo estriado são o local de *entrada* aos núcleos da base: seus neurônios são os alvos da maioria das vias oriundas de outras partes do encéfalo que alcançam esse complexo (Figura 18.2). O destino dos axônios que chegam do córtex cerebral são os dendritos de uma classe de células do corpo estriado deno-

* N. de T. Frequentemente denominados “gânglios da base”, terminologia incorreta, pois são núcleos do SNC.

Figura 18.1 Componentes motores dos núcleos da base humanos. Os núcleos da base compreendem um conjunto de estruturas de substâncias cinzentas, de localização, em sua maioria, profunda no telencéfalo, mas algumas são encontradas no diencéfalo e no mesencéfalo. Os maiores componentes que recebem e processam os sinais relacionados ao movimento são o corpo estriado (caudado e putâmen) e o pálido (globo pálido e parte reticular da substância nigra). Essas estruturas são adjacentes à cápsula interna no prosencéfalo e no mesencéfalo (o pedúnculo cerebral é uma extensão caudal da cápsula interna). Os componentes menores, mas com funções importantes, do sistema de núcleos da base são a parte compacta da substância nigra e o núcleo subtalâmico, os quais projetam aferências ao corpo estriado e ao pálido, respectivamente. Para o controle dos movimentos dos membros, a eferência dos núcleos da base surge do segmento interno do globo pálido e é enviada aos núcleos ventral anterior e ventral lateral (complexo VAVL) do tálamo, o qual interage diretamente com os circuitos dos neurônios motores superiores do córtex frontal.



minadas **neurônios espinhosos médios** (Figura 18.3). As grandes árvores dendríticas desses neurônios permitem que eles integrem as aferências de diversas estruturas corticais, talâmicas e do tronco encefálico. Os axônios que, por sua vez, nascem dos neurônios espinhosos médios convergem para neurônios do **pálido**, que incluem o **globo pálido** e a **parte reticular da substância nigra**. O globo pálido e a parte reticular da substância nigra são as principais fontes de *saídas* do complexo formado pelos núcleos da base.

Quase todas as regiões do córtex cerebral projetam-se diretamente ao corpo estriado, o que faz do córtex cerebral, sem dúvida, a maior fonte de aferências aos núcleos da base. De fato, as únicas áreas corticais que não se projetam ao corpo estriado são o córtice visual primário e o auditivo primário (Figura 18.4). Das áreas corticais que inervam o estriado, as mais importantes projeções provêm das áreas associativas dos lobos frontal e parietal, com contribuições substanciais também dos córtices temporal, insular e cingulado. Todas essas projeções, referidas coletivamente como **via corticoestriatal**, seguem através da substância branca subcortical para alcançar diretamente o caudado e o putâmen (veja Figura 18.2).

As aferências corticais ao caudado e ao putâmen não são, contudo, equivalentes, e as diferenças quanto às aferências refletem as diversidades funcionais entre esses dois núcleos. O caudado recebe projeções corticais basicamente dos córtices associativos multimodais e das áreas motoras do lobo frontal que controlam os movimentos dos olhos. Como o nome sugere, os córtices associativos não processam nenhum tipo de informação sensorial. Em vez disso, eles recebem aferências dos vários córtices sensoriais primários e secundários e dos núcleos talâmicos associados (veja Capítulo 26). O putâmen, por outro lado, recebe afe-

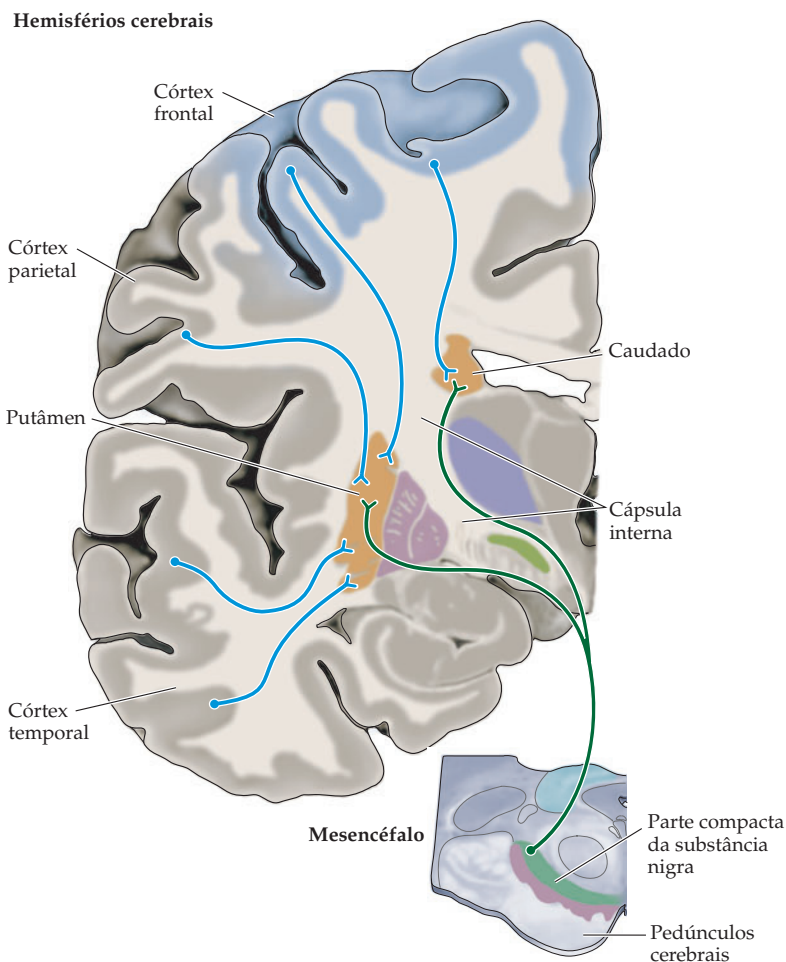


Figura 18.2 Organização anatômica das aferências aos núcleos da base. Seções coronais do prosencéfalo e do mesencéfalo de humanos, mostrando as projeções do córtex cerebral e da parte compacta da substância nigra para o caudado e o putâmen.

rências dos córtices sensoriais somáticos primário e secundário, no lobo parietal; dos córtices visuais secundários (extraestriados), nos lobos occipital e temporal; dos córtices pré-motor e motor, no lobo frontal, e das áreas associativas auditivas, no lobo temporal. O fato de que diferentes áreas corticais se projetam a diferentes regiões do estriado significa que a via corticoestriatal consiste em múltiplos condutos em paralelo que cumprem diferentes funções. Essa interpretação é corroborada pela observação de que a segregação é mantida nas estruturas que recebem projeções do estriado e nas vias que se projetam dos núcleos da base para outras regiões do encéfalo.

Existem outras indicações de que o corpo estriado está funcionalmente subdividido de acordo com as suas aferências. Por exemplo, as projeções corticais visuais e sensoriais somáticas estão mapeadas em diferentes regiões do putâmen. Além disso, as áreas corticais que estão interconectadas de acordo com sua função no córtex originam projeções que se sobrepõem de modo amplo no estriado. Estudos anatômicos de Ann Graybiel e colegas do Massachusetts Institute of Technology mostraram que as regiões de diferentes áreas corticais relacionadas com a mão (veja Capítulo 9) convergem para bandas rostrocaudais específicas do estriado, enquanto regiões das mesmas áreas corticais, mas envolvidas com a perna, convergem para outras bandas do estriado. Essas bandas rostrocaudais, portanto, parecem constituir unidades funcionais envolvidas com o movimento de determinadas partes do corpo. Outro estudo realizado pelo mesmo grupo mostrou que, quanto mais as áreas corticais estiverem in-

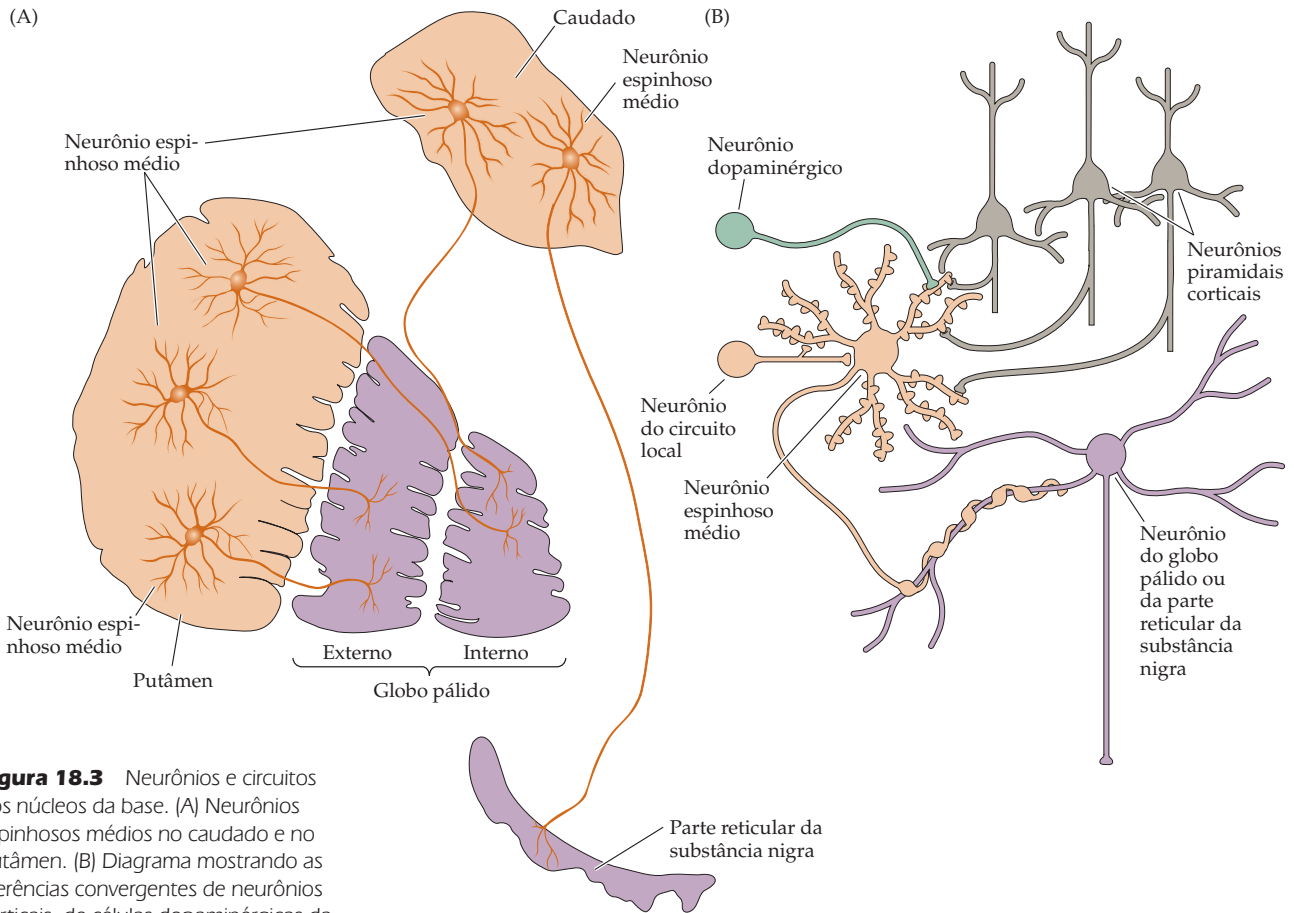


Figura 18.3 Neurônios e circuitos dos núcleos da base. (A) Neurônios espinhosos médios no caudado e no putâmen. (B) Diagrama mostrando as aferências convergentes de neurônios corticais, de células dopaminérgicas da substância nigra e neurônios de circuitos locais sobre um neurônio espinhoso médio no corpo estriado. O arranjo dessas sinapses indica que a resposta dos neurônios espinhosos médios a sua principal aferência, derivada do córtex cerebral, pode ser modulada por dopamina e pelas aferências dos neurônios do circuito local. A aferência principal das células espinhosas médias projeta-se aos neurônios palidais do globo pálido e para a parte reticular da substância nigra.

terconectadas, de forma mais ampla, por vias corticocorticais, maior será a sobreposição de suas projeções ao estriado. Assim, a especialização das unidades funcionais dentro do corpo estriado reflete a especialização das áreas corticais que fornecem as aferências.

Outra indicação da subdivisão funcional interna do corpo estriado fica evidente quando as seções histológicas obtidas *em autópsia* são coradas para revelar a presença de diferentes neurotransmissores e de suas enzimas relacionadas. Por exemplo, quando o estriado for submetido à coloração que revela a acetilcolinesterase, que inativa a acetilcolina (veja Capítulo 6), descobre-se uma organização estrutural em áreas dentro do estriado. As áreas são definidas por regiões levemente coradas denominadas “máculas” ou “estriossomos”, circundadas por tecido densamente corado, denominado “matriz”. Estudos subsequentes sobre a distribuição de outros neuroquímicos, incluindo mediadores peptídicos, têm evidenciado uma variedade de substâncias neuroativas que identificam as áreas das máculas ou da matriz. Experimentos de traçamento de vias neurais realizados em animais também têm evidenciado diferenças entre essas áreas estriatais quanto à origem de suas aferências corticais e os destinos de suas projeções para outras partes dos núcleos da base. Por exemplo, a matriz compreende a maior parte do corpo estriado. Ela recebe aferências da maioria das áreas do córtex cerebral e envia projeções ao globo pálido e à substância nigra reticular. As máculas do caudado recebem a maioria das aferências do córtex pré-frontal (veja Capítulo 26) e se projetam, de preferência, para uma subdivisão diferente da substância nigra (veja

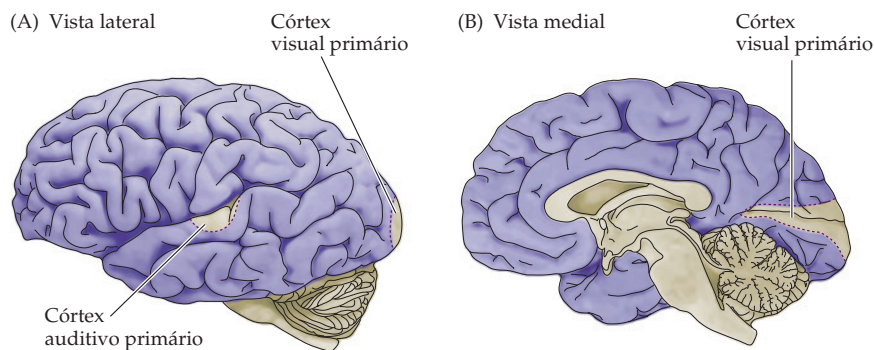


Figura 18.4 Regiões do córtex cerebral (mostradas em cor púrpura) que se projetam ao corpo estriado. O caudado, o putâmen e o estriado ventral recebem projeções corticais principalmente das áreas associativas dos lobos frontal, parietal e temporal (veja Quadro 18C).

adiante). Essas diferenças entre a conectividade dos neurônios espinhosos médios das máculas e da matriz levam à conclusão de que vias funcionalmente distintas projetam-se em paralelo do córtex cerebral ao estriado.

A natureza dos sinais transmitidos do córtex cerebral ao caudado e ao putâmen não é conhecida. Sabe-se, contudo, que os axônios colaterais das vias corticocorticais, corticotálamicas e corticoespinhais estabelecem, todos, sinapses glutamatérgicas excitatórias sobre os espinhos dendríticos dos neurônios espinhosos médios (veja Figura 18.3B). O arranjo dessas sinapses corticais faz-se de tal maneira que o número de contatos estabelecidos entre um axônio cortical individual e uma única célula espinhosa média é muito pequeno, enquanto o número de neurônios espinhosos que faz contato com um único axônio é extremamente grande. Essa divergência da aferência oriunda dos axônios corticoestriatais permite que um único neurônio espinhoso médio integre as influências de milhares de células corticais.

Os neurônios espinhosos médios também recebem aferências de várias outras origens, além do córtex cerebral, incluindo outros neurônios espinhosos médios por meio de colaterais de axônios locais, interneurônios intrínsecos do corpo estriado, neurônios dos núcleos intralaminares e da linha média do tálamo e neurônios de vários núcleos aminérgicos do tronco encefálico. De maneira distinta das aferências corticais aos espinhos dendríticos, as sinapses dos neurônios do circuito local e as sinapses talâmicas se estabelecem sobre os ramos dendríticos e próximas ao corpo celular, onde podem modular a eficiência da ativação sináptica cortical que chega das sinapses dos dendritos mais distais. A principal aferência aminérgica é dopaminérgica e origina-se na subdivisão da substância *nigra* denominada **parte compacta da substância nigra**, em função da densidade de suas células constituintes. (O estriado também recebe aferências serotoninérgicas dos núcleos da rafe; veja Capítulo 6.) As sinapses dopaminérgicas estão localizadas na base dos espinhos, muito próximas das sinapses corticais, de onde podem modular de modo direto e seletivo a aferência cortical (veja Figura 18.3B). Por consequência, aferências tanto do córtex cerebral como da substância nigra compacta estão relativamente longe do segmento inicial do axônio do neurônio espinhoso médio, onde é gerado o impulso nervoso. Além disso, os neurônios espinhosos médios expressam as condutâncias retificadoras de entrada de potássio, cujos canais tendem a permanecer abertos próximo aos potenciais de repouso da membrana, mas fechados durante a despolarização. Dessa forma, esses neurônios têm muito pouca atividade espontânea e devem receber muita aferência excitatória de neurônios corticais e nigrais, de modo simultâneo, para superar a influência estabilizadora dessa condutância de potássio.

Quando neurônios espinhosos médios tornam-se ativos, seus disparos estão associados à ocorrência de movimento. Registros extracelulares mostram que

esses neurônios aumentam de maneira característica sua frequência de disparos antes do movimento iminente. Os neurônios do putâmen tendem a disparar em antecipação aos movimentos dos membros e do tronco, enquanto os neurônios do caudado disparam antes dos movimentos dos olhos. Essas descargas antecipatórias são evidentemente parte de um processo de seleção de movimento. De fato, elas podem preceder a iniciação do movimento em até vários segundos. Registros similares também têm mostrado que os disparos de alguns neurônios estriatais variam mais pela localização espacial do destino de um movimento do que com a posição inicial do membro em relação ao destino. Assim, a atividade dessas células pode estar mais relacionada com a codificação da *decisão de mover-se* em direção a um alvo do que com a direção e a amplitude do movimento real necessário para alcançar o alvo.

Projeções dos núcleos da base para outras regiões do encéfalo

Os neurônios espinhosos médios do caudado e do putâmen originam projeções inibitórias GABAérgicas que terminam nos núcleos palidais do complexo de núcleos da base, ou seja, no globo pálido e na substância nigra reticular (Figura 18.5). O nome *globo pálido* reflete o aspecto dessa estrutura em função de seu grande número de axônios mielinizados. A parte reticular da substância nigra recebe esse

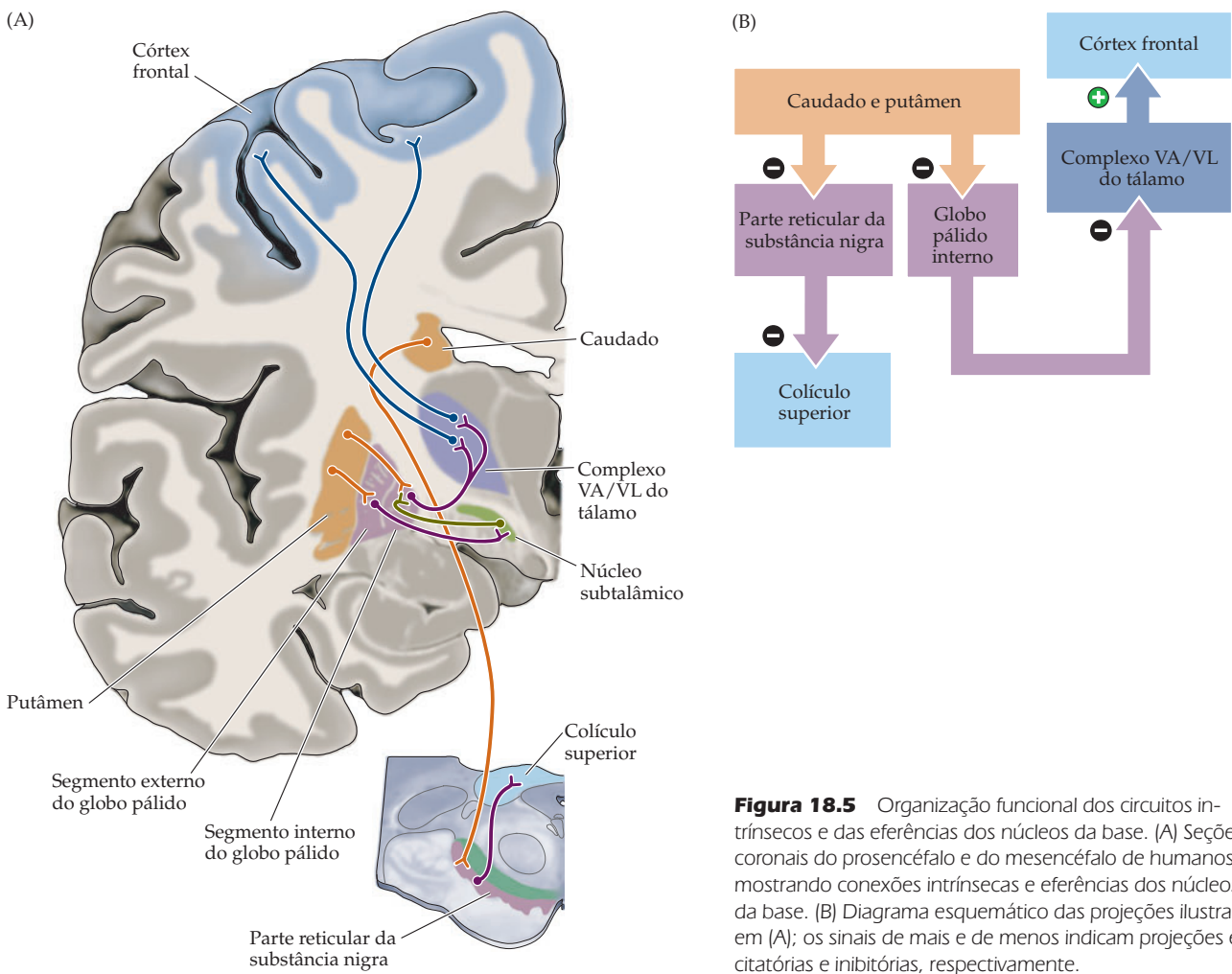


Figura 18.5 Organização funcional dos circuitos intrínsecos e das eferências dos núcleos da base. (A) Seções coronais do prosencéfalo e do mesencéfalo de humanos, mostrando conexões intrínsecas e eferências dos núcleos da base. (B) Diagrama esquemático das projeções ilustradas em (A); os sinais de mais e de menos indicam projeções excitatórias e inibitórias, respectivamente.

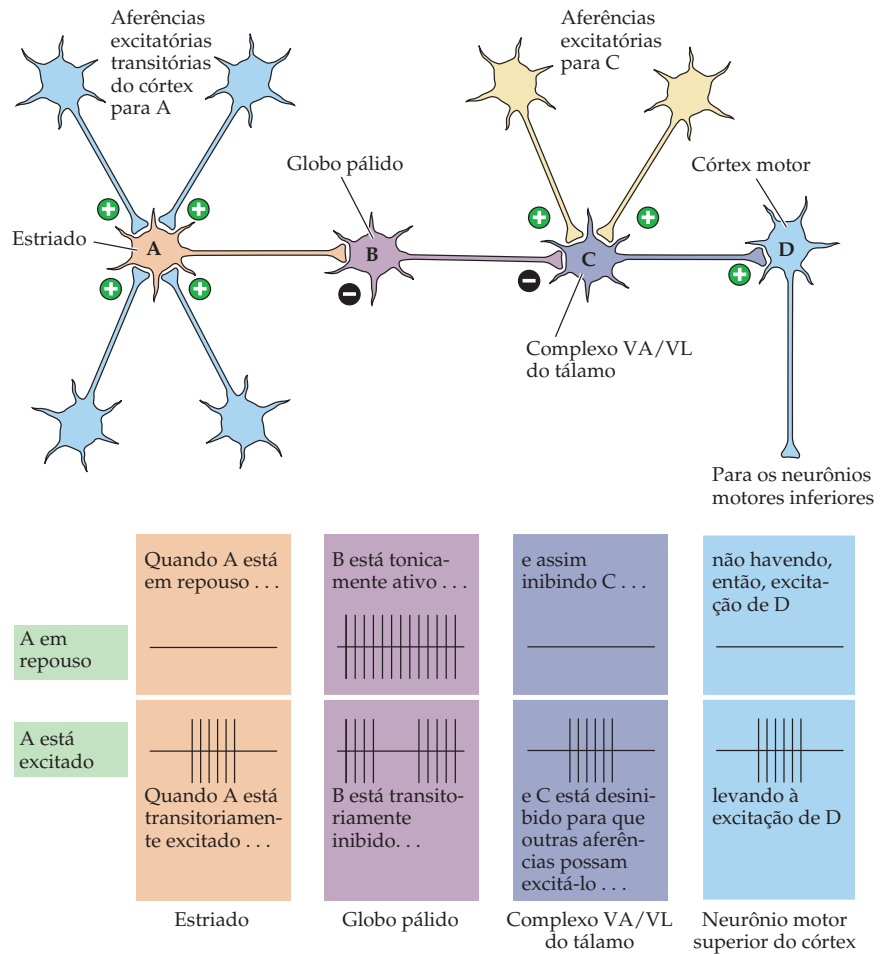
nome porque, de maneira diferente da parte compacta, os axônios que passam através dela conferem-lhe um aspecto de rede ou reticulado.

O globo pálido e a substância nigra reticular contêm os mesmos tipos de neurônios e realizam funções similares, embora atuem sobre diferentes tipos de informações recebidas de feixes paralelos de processamento que fluem através dos núcleos da base. De fato, a parte reticular pode ser considerada como uma parte do globo pálido que, durante uma fase inicial do desenvolvimento encefálico, sofreu um deslocamento para o mesencéfalo em virtude da formação da cápsula interna e do pedúnculo cerebral. Por terminarem em bandas rostrocaudais, as projeções estriatais a esses dois núcleos lembram as vias corticoestriatais, cuja localização varia de acordo com o lugar em que se situam as fontes no estriado. Uma característica notável dessas projeções é o grau da convergência dos neurônios espinhosos médios aos neurônios do globo pálido e da substância nigra reticular. Em humanos, por exemplo, o corpo estriado contém cerca de 100 milhões de neurônios, dos quais perto de 75% são neurônios espinhosos médios. Por outro lado, o principal destino de seus axônios, o globo pálido, compreende apenas cerca de 700.000 células. Assim, em média, mais de 100 neurônios espinhosos médios inervam cada célula do globo pálido. Entretanto, apesar desse impressionante grau de convergência, os axônios individuais do corpo estriado fazem contatos esparsos com muitos neurônios palidais antes de terminarem em grande número sobre dendritos de um neurônio específico. Por consequência, grupos de neurônios espinhosos médios exercem uma influência ampla, mas funcionalmente fraca, sobre muitos neurônios palidais, enquanto, ao mesmo tempo, influenciam de forma vigorosa um conjunto de neurônios do globo pálido ou da substância nigra reticular. Esse padrão de inervação é importante para a compreensão do papel do corpo estriado na seleção e na iniciação dos programas motores intencionais, como será descrito a seguir.

Os neurônios eferentes do globo pálido e da substância nigra reticular dão origem, de forma conjunta, às principais vias que permitem que os núcleos da base influenciem a atividade dos neurônios motores superiores localizados no córtex motor e no tronco encefálico (veja Figura 18.5). O caminho para o córtex motor surge basicamente na divisão medial do globo pálido, denominada **segmento interno**, e alcança o córtex motor, com estações nos **núcleos ventral lateral** e **ventral anterior** do tálamo dorsal. Esses núcleos talâmicos projetam-se diretamente para as áreas motoras do córtex cerebral, completando, assim, um grande circuito que se origina em múltiplas áreas corticais e termina nas áreas motoras do lobo frontal, após a retransmissão pelos núcleos da base e pelo tálamo. Os axônios da substância nigra reticular, por outro lado, possuem acesso mais direto com neurônios motores superiores, por meio de sinapses em neurônios do colículo superior que comandam os movimentos da cabeça e dos olhos, sem qualquer retransmissão pelo tálamo. Essa diferença entre o globo pálido e a parte reticular da substância nigra, contudo, não é absoluta, uma vez que muitos axônios da parte reticular também se projetam ao tálamo (núcleos mediodorsal e ventral anterior), onde fazem contato com os neurônios que se projetam aos campos visuais frontais do córtex pré-motor (veja Capítulo 20).

Em virtude do fato de as células eferentes tanto do globo pálido como da substância nigra reticular serem GABAérgicas, a principal eferência dos núcleos da base é *inibitória*. Ao contrário dos neurônios espinhosos médios quiescentes, os neurônios dessas duas áreas de saída possuem altos níveis de atividade espontânea que tendem a prevenir movimentos indesejáveis mediante a inibição, de forma tônica, de neurônios do tálamo e do colículo superior. Considerando que os neurônios espinhosos médios do estriado também são GABAérgicos e inibitórios, o efeito resultante das aferências excitatórias que chegam ao estriado a partir do córtex é a inibição das células do globo pálido e da substância nigra reticular, que são inibitórias de forma tônica (Figura 18.6). Assim, na ausência de movimentos

Figura 18.6 Uma cadeia de células nervosas dispostas em um circuito desinibitório. *Parte superior:* Diagrama das conexões entre dois neurônios inibitórios, A e B, e um neurônio excitatório, C. *Parte inferior:* Padrão de atividade de disparo de potenciais de ação das células A, B e C quando o neurônio A está em repouso e quando o neurônio A dispara de forma transitória em resposta a suas aferências excitatórias. Esses circuitos dos núcleos da base são fundamentais nas operações de controle do fluxo de sinalização.



corporais voluntários, os neurônios do globo pálido, por exemplo, fornecem inibição tônica às células de retransmissão dos núcleos ventral lateral e ventral anterior do tálamo. Quando as células do globo pálido são inibidas pela atividade dos neurônios espinhosos médios, os neurônios talâmicos ficam *desinibidos* e podem intermediar sinais de outras fontes aos neurônios motores superiores do córtex. Essa desinibição é o que normalmente permite aos neurônios motores superiores o envio de comandos aos circuitos locais e aos neurônios motores inferiores que iniciam os movimentos.

Evidências a partir de estudos dos movimentos oculares

O papel permissivo dos núcleos da base na iniciação do movimento talvez seja demonstrado de forma mais clara por estudos dos movimentos oculares, realizados por Okihide Hikosaka e Robert Wurtz do National Institutes of Health, Estados Unidos (Figura 18.7). Como foi descrito no item anterior, a parte reticular da substância nigra constitui parte do circuito de saída dos núcleos da base. Entretanto, em vez de enviar projeções ao tálamo, envia axônios principalmente às camadas profundas do colículo superior. Os neurônios motores superiores dessas camadas comandam os movimentos rápidos de orientação dos olhos, ditos movimentos *sacádicos* (veja Capítulo 20). Quando os olhos estão fixando um alvo visual, esses neurônios motores superiores estão inibidos, de modo tônico, pelas células da parte reticular, que estão ativas de maneira espontânea, prevenindo, assim, movi-

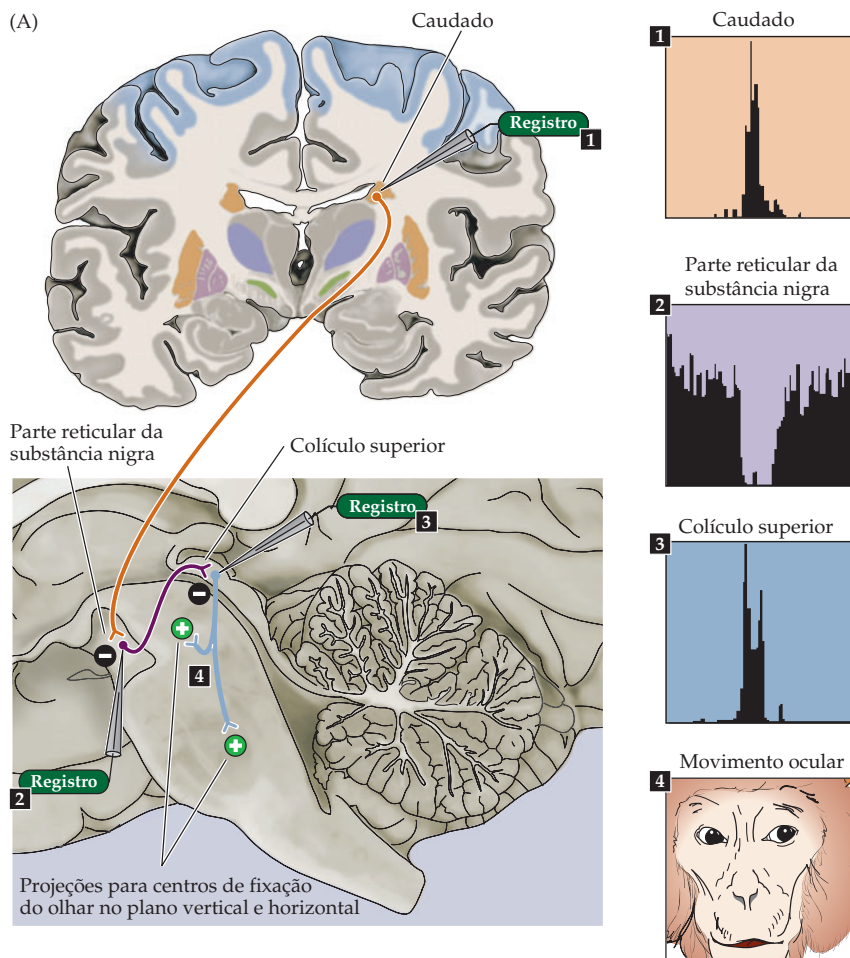
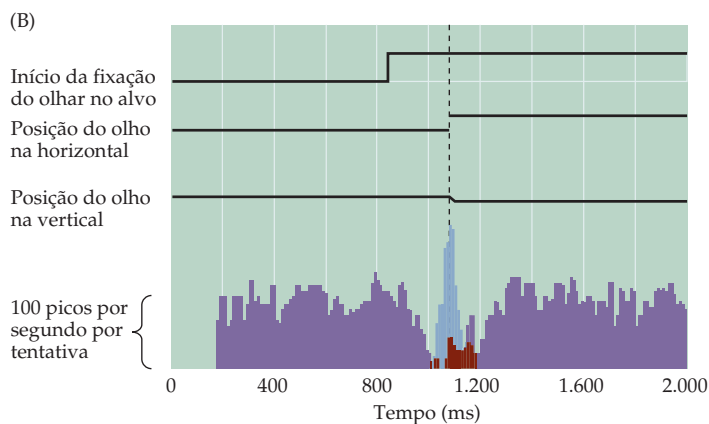


Figura 18.7 A função de desinibição dos núcleos da base na geração dos movimentos sacádicos dos olhos. (A) Neurônios espinhosos médios do caudado respondem com uma salva transitória de potenciais de ação a uma aferência excitatória do córtex cerebral (1). As células espinhosas inibem as células GABAérgicas tonicamente ativas da parte reticular da substância nigra (2). Em função disso, os neurônios motores superiores das camadas profundas do colículo superior não estão mais inibidos de maneira tônica e podem gerar salvas de potenciais de ação que comandam um movimento sacádico (3, 4). (B) A relação temporal entre a inibição da parte reticular da substância nigra (púrpura) e a desinibição do colículo superior (azul claro) que precede um movimento sacádico a um alvo visual. (Segundo Hikosaka e Wurtz, 1989.)



mentos sacádicos indesejáveis. Logo antes do início de um movimento sacádico, a frequência de disparos tônicos dos neurônios da parte reticular fica nitidamente reduzida pelas aferências de neurônios espinhosos médios GABAérgicos do caudado, os quais foram ativados por sinais provenientes do córtex. A redução subsequente no disparo tônico dos neurônios da parte reticular desinibe os neurônios motores superiores do colículo superior, permitindo que gerem as salvas de

potenciais de ação que comandam os movimentos sacádicos. Assim, as projeções da substância nigra reticular aos neurônios motores superiores atuam como um “portão” fisiológico que pode ser “aberto” para permitir que tanto sinais sensoriais como outros de ordem superior de centros cognitivos ativem os neurônios motores superiores e iniciem um movimento sacádico.

Essa breve consideração sobre a gênese dos movimentos oculares sacádicos propicia uma importante ilustração das funções principais dos núcleos da base no controle motor. Esses núcleos facilitam a *iniciação* dos programas motores que expressam o movimento e a *supressão* dos programas motores não sinérgicos ou dos que competem, os quais, se não fossem inibidos, poderiam intervir na expressão do comportamento dirigido pelo estímulo sensorial ou orientado por um objetivo.

Uma avaliação mais completa da integração sensório-motora e das origens dos movimentos oculares é abordada no Capítulo 20. Os demais itens deste capítulo explicarão como os circuitos intrínsecos e acessórios dos núcleos da base realizam as principais funções do controle motor e por que as doenças que afetam elementos desse circuito podem levar a devastadores distúrbios de movimentos.

Circuitos internos do sistema núcleos da base

As projeções dos neurônios espinhosos médios do caudado e do putâmen ao segmento interno do globo pálido constituem a chamada “via direta” através dos núcleos da base e, como está ilustrado na Figura 18.6, servem para liberar da inibição tônica os neurônios talâmicos que estimulam os neurônios motores superiores. Assim, essa via direta proporciona uma maneira de os núcleos da base facilitarem a iniciação dos movimentos voluntários. A organização funcional da via direta está resumida na Figura 18.8A.

Para reforçar a supressão de movimentos inapropriados, existem circuitos adicionais dos núcleos da base que constituem a chamada “via indireta”, entre o corpo estriado e o segmento interno do globo pálido (Figura 18.8B). Essa segunda via serve para aumentar o nível de inibição tônica mediado pelos neurônios de projeção do segmento interno (e pela substância nigra reticular). Na via indireta, outra população de neurônios espinhosos médios projeta-se à divisão lateral do globo pálido, denominada **segmento externo**. O segmento externo do globo pálido envia projeções tanto ao segmento interno adjacente como ao **núcleo subtalâmico** do tálamo ventral (veja Figura 18.1). O núcleo subtalâmico também recebe projeções excitatórias dos neurônios do córtex cerebral que atuam de forma sinérgica às projeções do segmento externo do globo pálido. O núcleo subtalâmico, por sua vez, projeta-se de volta, de forma difusa, ao segmento interno do globo pálido e à substância nigra reticular. Dessa forma, a via indireta retroage sobre os núcleos eferentes que propiciam os meios pelos quais os núcleos da base podem acessar os neurônios motores superiores. Conforme será esclarecido na próxima seção, *a via indireta antagoniza a atividade da via direta*, atuando de forma conjunta para abrir ou fechar os portões fisiológicos que iniciam e terminam os movimentos.

A via indireta dos núcleos da base modula as ações desinibitórias da via direta. Os neurônios do núcleo subtalâmico que se projetam ao globo pálido interno e à substância nigra reticular utilizam glutamato como neurotransmissor e são excitatórios. Em geral, quando a via indireta está ativada por sinais do córtex, os neurônios espinhosos médios disparam e inibem os neurônios GABAérgicos tonicamente ativos do globo pálido externo. Como resultado da remoção dessa inibição tônica e da chegada simultânea das aferências excitatórias do córtex cerebral, as células subtalâmicas ficam mais ativas e, em virtude de suas sinapses excitatórias com as células do globo pálido interno e da substância nigra reticular, aumentam o efluxo inibitório dos núcleos da base. Ao contrário da via direta, que,

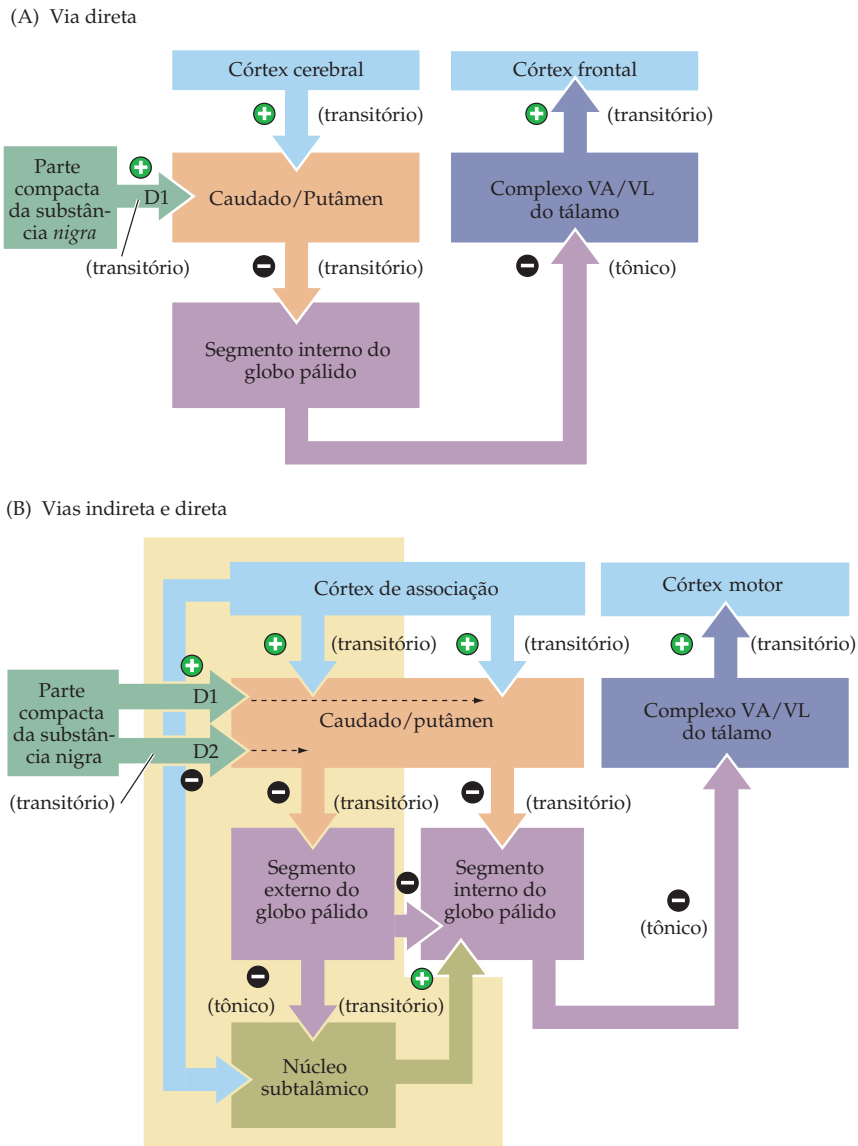


Figura 18.8 Desinibição das vias direta e indireta através dos núcleos da base. (A) Na via direta, as conexões do caudado e do putâmen que são temporariamente inibitórias projetam-se aos neurônios inibitórios tonicamente ativos do segmento *interno* do globo pálido, que, por sua vez, projetam-se para o complexo VA/VL do tálamo. Também são mostradas as aferências transitórias excitatórias para o caudado e o putâmen, oriundas do córtex e da substância nigra, bem como a do tálamo de volta ao córtex. (B) Na via indireta (sombreada em amarelo), os neurônios inibitórios transitórias ativos do caudado e do putâmen projetam-se aos neurônios inibitórios tonicamente ativos do segmento *externo* do globo pálido. Observe que a influência da aferência dopaminérgica nigral é inibitória para os neurônios da via indireta. Os neurônios do globo pálido (segmento externo) projetam-se ao núcleo subtalâmico, o qual também recebe uma intensa aferência excitatória do córtex. O núcleo subtalâmico projeta-se, por sua vez, ao globo pálido (segmento interno), onde sua influência excitatória de breve duração atua opondo-se à ação desinibitória da via direta. Desse modo, a via indireta modula os efeitos da via direta.

quando ativada, libera os circuitos talamocorticais e coliculares da inibição tônica, o efeito resultante da atividade da via indireta é aumentar a influência inibitória dos núcleos da base. O equilíbrio da atividade entre as via direta e indireta é o determinante principal de que a eferência do pálido ao tálamo ou ao colículo superior facilitará a expressão do programa motor pretendido.

Esses circuitos não apenas facilitam a seleção de um programa motor, como também suprimem os programas motores que competem e que poderiam interferir na expressão adequada do comportamento dirigido por um estímulo sensorial ou orientado por um objetivo. Um conceito que tem orientado a compreensão dessa interação antagonônica é chamado de *seleção focada*. De acordo com esse conceito, as vias direta e indireta estão organizadas quanto à função, como um modelo centro-periferia dentro dos núcleos eferentes dos núcleos da base (Figura 18.9). A influência da via direta está precisamente focada sobre determinadas unidades funcionais do globo pálido interno (e da substância nigra reticular), enquanto a influência da via indireta é muito mais difusa, envolvendo

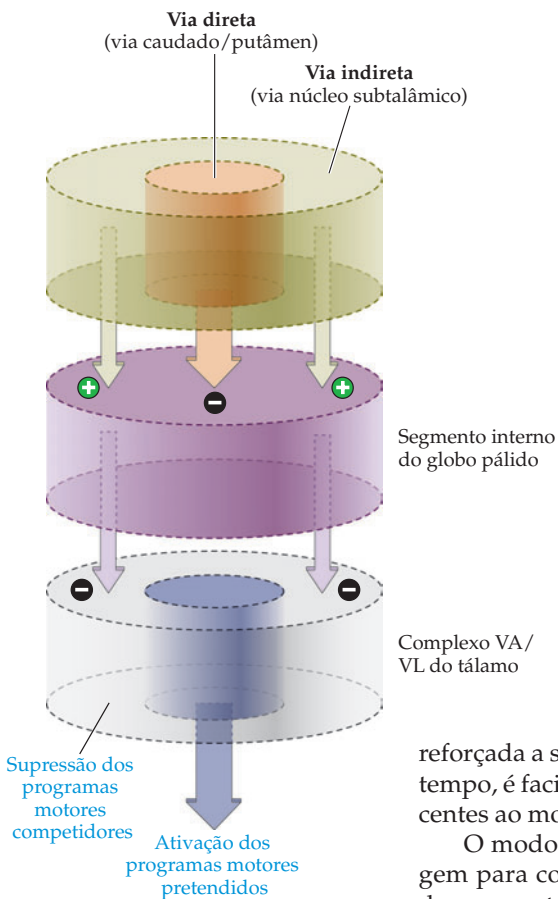


Figura 18.9 Organização funcional centro-periferia das vias direta e indireta. A integração das aferências corticais pelo corpo estriado leva à ativação das vias direta e indireta. Com a ativação da via indireta, os neurônios de uma região “periférica” do globo pálido interno são controlados por aferências excitatórias do núcleo subtalâmico. Isso reforça a supressão de um amplo conjunto de programas motores antagônicos. Ao mesmo tempo, a ativação da via direta leva à inibição focal de um grupo de neurônios mais restrito (“centro”) do globo pálido interno; isso resulta, por sua vez, na desinibição (seta maior debaixo) do complexo VA/VL e na expressão do programa motor pretendido.

uma gama muito maior de unidades funcionais. Lembre-se de que cada axônio que se projeta do corpo estriado ao globo pálido interno tende a estabelecer sinapses de forma densa sobre determinado neurônio palidal (apesar de fazer contatos sinápticos esparsos sobre outras numerosas células palidais), propiciando, assim, uma maneira para a via direta focar sua entrada sobre uma unidade funcional “central” no estágio eferente dos núcleos da base. De forma inversa, as aferências do núcleo subtalâmico estão distribuídas de modo muito mais uniforme por todo o segmento interno, proporcionando um meio para a via indireta influenciar um conjunto de unidades funcionais “periféricas” muito mais amplo. Dessa forma, quando sinais corticais são recebidos e processados pelo sistema dos núcleos da base, é reforçada a supressão de programas motores que estão competindo e, ao mesmo tempo, é facilitada a ativação dos circuitos talamocorticais (ou coliculares) subjacentes ao movimento pretendido.

O modo exato como esses circuitos complexos dos núcleos da base interagem para controlar os sistemas de neurônios motores superiores na execução do comportamento voluntário é ainda pouco compreendido, e essa descrição simplificada, com certeza, será um assunto a ser revisto, à medida que detalhes anatômicos e fisiológicos venham a se tornar disponíveis. Entretanto, esse esquema serve como um modelo útil para a compreensão da arquitetura e da função dos sistemas neurais que alcançam o controle preciso de suas eferências, pela interação entre excitação e inibição neural (relembrando, por exemplo, o antagonismo entre “centro-periferia” de células ganglionares nos campos receptivos da retina; veja Capítulo 11). Além do mais, esse modelo estabelece um esquema instrutivo para a compreensão dos distúrbios de movimentos que resultam de lesão ou doença que aflige um ou mais componentes dos núcleos da base (veja adiante).

A dopamina modula os circuitos dos núcleos da base

Outro circuito do sistema dos núcleos da base envolve as células dopaminérgicas de uma subdivisão da substância nigra, a parte compacta. Embora esse circuito derive de um conjunto relativamente pequeno de neurônios, ele exerce uma influência profunda sobre a integração da aferência cortical no corpo estriado. Os neurônios espinhosos médios do corpo estriado projetam-se de forma direta à parte compacta da substância nigra, que, por sua vez, envia amplas projeções dopaminérgicas de volta aos neurônios espinhosos médios. Os efeitos da dopamina sobre os neurônios espinhosos são complexos; eles ilustram uma questão importante, a de que a ação de um neurotransmissor é determinada pelos tipos de receptores expressos nos neurônios pós-sinápticos e pelas vias de sinalização descendentes aos quais esses tipos de receptores estão ligados (veja Capítulo 6). Nesse caso, os mesmos neurônios da substância nigra podem fornecer aferências

excitatórias às células espinhosas que se projetam ao globo pálido interno (via direta) e aferências inibitórias às células espinhosas que se projetam ao globo pálido externo (via indireta). Essa dualidade é alcançada pela expressão diferenciada de dois tipos de receptores de dopamina – tipos D1 e D2 – pelos neurônios espinhosos médios.

Tanto o receptor de dopamina D1 quanto o D2 são membros de uma família de proteínas de receptores de superfície celular que apresentam sete segmentos transmembrana e são acopladas à proteína G. A principal diferença entre eles é que os receptores D1 medeiam a ativação de proteínas G que *estimulam* a produção de AMPc, enquanto os receptores D2 atuam por meio de proteínas G distintas que *inibem* a produção de AMPc. Para ambos os tipos, as sinapses dopaminérgicas nos neurônios espinhosos médios estão localizadas sobre as hastes dos espinhos que recebem aferências sinápticas do córtex cerebral. Esse arranjo sugere que a dopamina exerce seus efeitos sobre os neurônios espinhosos modulando suas respostas às aferências corticais, estando os receptores D1 posicionados para aumentar a aferência excitatória do córtex e os receptores D2 posicionados para impedir essa excitação. Como as ações das vias direta e indireta sobre a eferência dos núcleos da base são antagonicas, essas diferentes influências da dopamina sobre os neurônios espinhosos médios possuem os mesmos efeitos, ou seja, uma diminuição do efluxo inibitório dos núcleos da base e a conseqüente liberação dos circuitos talamocorticais ou coliculares.

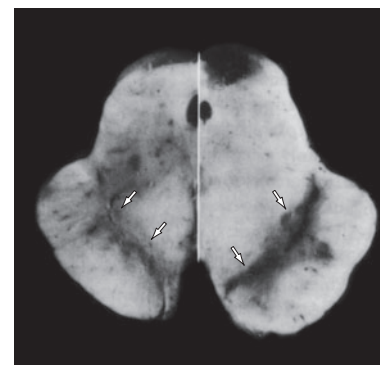
Essa aferência dopaminérgica ao corpo estriado pode contribuir para a modulação do comportamento relacionada à recompensa. Por exemplo, em macacos, a latência dos movimentos sacádicos em relação a um alvo é menor quando o objetivo do movimento está associado a uma recompensa maior. Esse efeito é eliminado por injeções no caudado de antagonistas do receptor dopaminérgico D1 e aumentado por injeções no mesmo local de antagonista do receptor D2. Esses resultados sugerem que a influência da motivação sobre o desempenho motor pode ser modulada por circuitos nos núcleos da base. O papel da dopamina no comportamento motivado e o impacto deletério de drogas de abuso capazes de causar dependência sobre a modulação dopaminérgica da função dos núcleos da base serão discutidos com mais detalhe no Capítulo 29.

Distúrbios de movimento hipocinéticos e hiperkinéticos

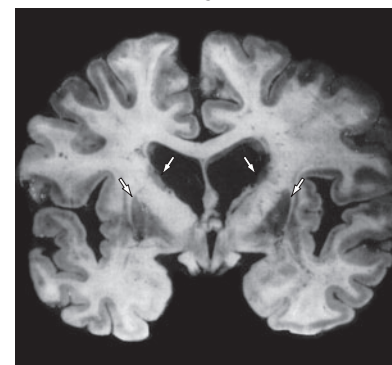
As influências modulatórias desse circuito dopaminérgico contribuem para a explicação de muitas das manifestações das doenças dos núcleos da base. Por exemplo, a **doença de Parkinson** (Quadro 18A) é causada pela perda de neurônios dopaminérgicos nigroestriais (Figura 18.10A). Conforme antes descrito, a ativação das projeções nigroestriais leva a efeitos opostos, mas sinérgicos, sobre as vias direta e indireta, ou seja, a liberação da dopamina no corpo estriado leva a um aumento da resposta da via direta à aferência corticoestriatal (um efeito D1) e à diminuição da resposta da via indireta (um efeito D2). Em geral, ambos os efeitos dopaminérgicos servem para diminuir o efluxo inibitório dos núcleos da base e aumentar, assim, a excitabilidade dos neurônios motores superiores. Por outro lado, quando as células dopaminérgicas da parte compacta são

Figura 18.10 As alterações patológicas de determinadas doenças neurológicas ajudam a compreender a função dos núcleos da base. (A) À esquerda: O mesencéfalo de um paciente com doença de Parkinson. A substância nigra (área pigmentada) está consideravelmente reduzida na região acima dos pedúnculos cerebrais (setas). À direita: O mesencéfalo de uma pessoa normal, mostrando a substância nigra intacta (setas). (B) O tamanho do caudado e do putâmen (o corpo estriado; setas) está reduzido de modo significativo nos pacientes com doença de Huntington. (Obtido de Bradley *et al.*, 1991.)

(A) Doença de Parkinson



(B) Doença de Huntington



QUADRO 18A A doença de Parkinson: uma oportunidade para novas abordagens terapêuticas

A doença de Parkinson é a segunda doença degenerativa mais comum do sistema nervoso (superada apenas pela doença de Alzheimer; veja Capítulo 31). Descrita por James Parkinson, em 1817, essa doença se caracteriza por manifestação de tremores em repouso, lentidão de movimentos (*bradicinesia*), rigidez das extremidades e do pescoço e diminuição das expressões faciais. A marcha se caracteriza por passadas curtas (festinação), com postura encurvada e pobreza de movimentos associados, como o balanço dos braços. Em alguns pacientes essas anormalidades das funções motoras estão associadas à demência. Após o início gradual entre os 50 e 70 anos, a doença progride lentamente, culminando na morte do paciente 10 ou 20 anos mais tarde.

As deficiências da função motora se devem à progressiva perda de neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância nigra, os quais inervam os neurônios do caudado e do putâmen (veja Figura 18.10A). Embora a causa da deterioração progressiva desses neurônios dopaminérgicos não seja conhecida, pesquisas genéticas têm fornecido informações sobre a etiologia e a patogênese. Apesar de a maioria dos casos da doença de Parkinson ser esporádica, pode haver formas específicas de suscetibilidade gênica que conferem maior risco de contrair a doença, assim como ocorre para a doença de Alzheimer, na qual a presença do alelo *apoE4* aumenta o risco da sua manifestação. Formas familiares da doença de Parkinson causadas por mutações de um único gene são responsáveis por menos de 10% de todos os casos. Entretanto, é provável que a identificação desses raros genes possa dar alguma ideia sobre as vias moleculares que estão envolvidas no estabelecimento da doença. Mutações de três genes distintos – *α-sinucleína*, *Parkina* e *DJ-1* – são descritas como

formas raras de doenças de Parkinson. A identificação desses genes é uma oportunidade para produzir camundongos mutantes com essa forma mutante do gene humano, fornecendo um modelo animal útil, no qual a patogênese poderia ser elucidada, e terapias poderiam ser testadas.

Ao contrário de outras doenças neurodegenerativas (como a doença de Alzheimer ou a esclerose lateral amiotrófica), na doença de Parkinson a distribuição espacial dos neurônios em degeneração está restrita basicamente à parte compacta da substância nigra. Essa restrição espacial, combinada com o fenótipo definido e relativamente homogêneo dos neurônios em degeneração (neurônios dopaminérgicos), tem permitido novas abordagens terapêuticas a esse distúrbio.

Uma estratégia é a *terapia gênica*. Trata-se da correção de um fenótipo de doença por meio da introdução de novas informações genéticas no organismo afetado. Embora ainda pouco desenvolvida, essa abordagem promete revolucionar o tratamento das doenças humanas. Uma terapia para a doença de Parkinson seria aumentar a liberação de dopamina no caudado e no putâmen. Em princípio, isso poderia ser realizado com a implantação de células geneticamente modificadas para expressar a tirosina-hidroxilase, a enzima que converte a tirosina em L-DOPA, que, por sua vez, é convertida no neurotransmissor dopamina por uma descarboxilase quase onipresente.

Uma estratégia alternativa para tratar pacientes parkinsonianos envolve “enxertos neurais” utilizando células-tronco, que são genitores multipotentes autorrenováveis com amplo potencial de desenvolvimento (veja Capítulos 22 e 25). Em vez de transplantar neurônios dopaminérgicos maduros isolados obtidos de mesencéfalo fetal, essa abordagem isola os genitores neuronais nos está-

gios iniciais de seu desenvolvimento, quando essas células estão proliferando ativamente. As dificuldades dessa abordagem são a identificação prospectiva, o isolamento de células-tronco que sejam multipotentes e autorrenováveis e a identificação dos fatores de crescimento necessários para promover a diferenciação em um fenótipo desejado (p. ex., neurônios dopaminérgicos). A identificação prospectiva e o isolamento das células-tronco multipotentes de mamíferos já vêm sendo realizados, e têm sido identificados vários fatores que provavelmente são importantes na diferenciação dos precursores do mesencéfalo em neurônios dopaminérgicos. A constatação da eficácia dessa abordagem para os pacientes parkinsonianos aumentaria a possibilidade de sua aplicação a outras doenças neurodegenerativas.

Conquanto estratégias terapêuticas como essas ainda estejam em um estágio experimental, outras abordagens novas estão começando a ser aplicadas na clínica (veja Quadro 18C). Com a continuidade das pesquisas em ciência básica utilizando modelos animais e dos estudos clínicos em pacientes humanos, é muito provável que algumas dessas terapias venham a ser bem-sucedidas.

Referências

- BJÖRKLUND, A. and U. STENEVI (1979) Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res.* 177: 555–560.
- DAUER, W. and S. PRZEDBORSKI (2003) Parkinson's disease: Mechanisms and Models. *Neuron* 39: 889–909.
- DAWSON, T. M. and V. L. DAWSON (2003) Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease. *J Clin Invest* 111: 145–151.
- LEE, V. M. and J. Q. TROJANOWSKI (2006) Mechanisms of Parkinson's disease linked to pathological α -synuclein: New targets for drug discovery. *Neuron* 52: 33–38.

QUADRO 18B A doença de Huntington

Em 1872, um médico chamado George Huntington descreveu um grupo de pacientes atendidos por seu pai e seu avô na clínica em East Hampton, Long Island. A doença que ele definiu e passou a ser conhecida por doença de Huntington (DH) caracteriza-se pelo surgimento de distúrbios de movimento, de comportamento e cognitivos, iniciando por volta dos 40-50 anos. O distúrbio é inexoravelmente progressivo, resultando em morte em 10 a 20 anos. A DH é hereditária de padrão autossômico dominante, um aspecto que permitiu uma melhor compreensão de suas causas em termos moleculares.

Sendo uma das doenças neurodegenerativas hereditárias mais comuns, a DH apresenta-se usualmente como uma alteração de humor (em especial depressão) ou como uma mudança na personalidade, que, com frequência, manifesta-se como irritabilidade crescente, desconfian-

ça e comportamento impulsivo ou excêntrico. Também podem ocorrer déficits de memória e de atenção. O traço distinto da doença, contudo, é um distúrbio de movimento que consiste em movimentos espasmódicos, rápidos e sem propósito claro. Esses movimentos coreiformes podem estar confinados em um dedo ou podem envolver toda uma extremidade, a musculatura facial ou até mesmo o aparelho vocal. Os movimentos em si são involuntários, mas os pacientes, muitas vezes, os incorporam em ações que parecem deliberadas, presumivelmente como um esforço para ocultar o problema. Não ocorre fraqueza, ataxia ou déficit de função sensorial. Às vezes, a doença pode iniciar na puberdade ou na adolescência. As manifestações clínicas em jovens incluem rigidez, convulsões, demência mais acentuada, e a doença segue um curso rapidamente progressivo.

Uma neuropatologia distinta está associada a essas manifestações clínicas, ou seja, uma grave atrofia do caudado e do putâmen de forma seletiva, com algumas degenerações associadas dos córtices frontal e temporal (veja Figura 18.10B). Acredita-se que esse padrão de destruição seja a explicação para os distúrbios de movimento, cognitivos e comportamentais, como também dificuldades em outras funções neurológicas.

A disponibilidade de extensas linhagens para a DH tem permitido que os geneticistas decifrem a causa molecular para essa doença. A DH foi uma das primeiras doenças humanas nas quais os polimorfismos do ADN foram utilizados para localizar o gene mutante, que foi mapeado em 1983 no braço curto do cromossoma 4. Essa descoberta levou a um intenso esforço para identificar o gene DH nessa região por clonagem posicional. Dez anos depois, esses esforços

Um argumento para explicar distúrbios nos movimentos hipocinéticos, como os que ocorrem na doença de Parkinson, vem de estudos em macacos, nos quais foi induzida a degeneração das células dopaminérgicas da substância nigra por meio da neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Os macacos (ou humanos) expostos ao MPTP desenvolvem sintomas que são muito similares àqueles dos pacientes com doença de Parkinson. Além disso, uma segunda lesão no núcleo subtalâmico ocasiona significativa melhora na capacidade desses animais de iniciar os movimentos, como seria de se esperar, levando-se em conta o circuito da via indireta (veja Figura 18.11B).

O conhecimento sobre a via indireta dentro dos núcleos da base também contribui para explicar as anormalidades motoras da doença de Huntington (Quadro 18B), que constitui um distúrbio característico de movimento *hipercinético*. Nos pacientes com doença de Huntington, os neurônios espinhosos médios que se projetam ao segmento externo do globo pálido degeneram (Figura 18.10B). Na ausência dessa aferência inibitória normal que provém dos neurônios espinhosos, as células do globo pálido externo tornam-se anormalmente ativas. Essa atividade reduz, por sua vez, a eferência excitatória do núcleo subtalâmico ao segmento interno do globo pálido (Figura 18.11B). Por consequência, o efluxo inibitório dos núcleos da base fica reduzido. Sem a influência restritiva dos núcleos da base, os neurônios motores superiores podem ser ativados pela sinalização inapropriada, resultando nos movimentos balísticos e coreiformes (como uma dança) que caracterizam a doença de Huntington.

De forma similar, desequilíbrios desse mecanismo de controle fino, representado pela convergência das vias direta e indireta no pálido, ficam evidentes nas doenças que afetam o núcleo subtalâmico. Esses distúrbios removem uma fonte de aferência excitatória ao globo pálido interno e à parte reticular, reduzindo, assim, de forma anormal o efluxo inibitório dos núcleos da base. Uma síndrome dos

culminaram na identificação do gene (chamado *Huntingtina*) responsável pela doença. Ao contrário das formas de mutações anteriormente reconhecidas, como mutações pontuais, deleções ou inserções, a mutação do *Huntingtina* é uma repetição de *tripletos*. Em indivíduos normais, o *Huntingtina* contém entre 15 a 34 repetições, enquanto o gene em pacientes com DH contém de 42 a 66 repetições.

A DH é uma em um grupo crescente de doenças atribuídas a segmentos instáveis de ADN. Outros exemplos são a síndrome do X frágil, a distrofia miotônica, a atrofia muscular espinhal e bulbar e a ataxia espinocerebelar tipo 1. Nas duas últimas e na DH, as repetições consistem em um segmento de ADN (CAG) que codifica o aminoácido glutamina e está presente dentro da região de codificação do gene.

O mecanismo pelo qual o número aumentado de repetições de poli-

glutaminas lesa os neurônios não está claro. A hipótese mais considerada é que o número aumentado de glutaminas altera o dobramento da proteína, o que dispararia, de alguma maneira, uma cascata de eventos moleculares que culminam na disfunção e na morte neuronal. Uma questão interessante é que apesar de o gene *Huntingtina* se expressar de modo predominante nos núcleos da base, como esperado, esse gene também está presente em regiões do encéfalo que não são afetadas pela DH. De fato, o gene se expressa em muitos órgãos além do sistema nervoso. O modo e o motivo de o mutante *Huntingtina* lesar especificamente neurônios do estriado não estão claros. Continuar a buscar a elucidação dessa patogênese molecular certamente fornecerá mais ideias sobre essa e outras doenças de repetição de tripletos.

Referências

- ADAMS, R. D. and M. VICTOR (2005) *Principles of Neurology*, 8th Ed. New York: McGraw-Hill, pp. 910-913.
- CATTANEO, E., ZUCCATO, C. and M. TARTARI (2005) Normal huntingtin function: An alternative approach to Huntington's disease. *Nature Rev. Neurosci.* 6: 919-930.
- GUSELLA, J. F. and 13 others (1983) A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's Disease. *Nature* 306: 234-238.
- HUNTINGTON, G. (1872) On chorea. *Med. Surg. Reporter* 26: 317.
- HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72: 971-983.
- WEXLER, A. (1995) *Mapping fate: A Memoir of Family, Risk, and Genetic Research*. New York: Times Books.
- YOUNG, A. B. (2003) Huntington in health and disease. *J. Clin. Invest.* 111: 299-302.

núcleos da base conhecida como **hemibalismo**, que se caracteriza por movimentos involuntários violentos dos membros, é resultado da lesão do núcleo subtalâmico. Como na doença de Huntington, os movimentos involuntários do hemibalismo são desencadeados por disparos anormais dos neurônios motores superiores que recebem menos inibição tônica dos núcleos da base.

Os distúrbios de movimento hiperkinéticos enfatizam a importância do núcleo subtalâmico na modulação da eferência dos núcleos da base. De fato, esse núcleo tornou-se um alvo importante para novas intervenções clínicas que objetivam o restabelecimento de padrões toleráveis de atividade neural do circuito dos núcleos da base nos pacientes humanos (Quadro 18C).

De acordo com essas considerações sobre os distúrbios com movimentos hipocinéticos e hiperkinéticos, a aplicação de agonistas e antagonistas do GABA na substância nigra reticular de macacos produz sintomas similares àqueles observados na doença humana dos núcleos da base. Por exemplo, injeção intranigral de bicuculina, que bloqueia as aferências GABAérgicas dos neurônios espinhosos médios estriatais às células da parte reticular, aumenta a inibição tônica dos neurônios motores superiores das camadas coliculares profundas. Esses animais apresentam movimentos sacádicos mais lentos e em menor quantidade, lembrando pacientes com doença de Parkinson. Por outro lado, a injeção do agonista GABAérgico muscimol na substância nigra reticular diminui a inibição tônica GABAérgica dos neurônios motores superiores do colículo superior, provocando movimentos sacádicos espontâneos nos macacos injetados que não podem ser reprimidos e que lembram os movimentos involuntários característicos das doenças dos núcleos da base, como o hemibalismo e a doença de Huntington (Figura 18.12).

O tema central desta unidade é "O movimento e seu controle central", e o foco desta discussão dos núcleos da base tem sido compreender o seu papel na modu-

QUADRO 18C Estimulação cerebral profunda

Desde a primeira demonstração de G. Fritsch e E. Hitzig, no século XIX, de que os movimentos corporais poderiam ser induzidos por correntes elétricas aplicadas ao tecido cerebral (no caso, o córtex motor), os médicos têm considerado a possibilidade de que certos distúrbios neurológicos que afetem os movimentos voluntários poderiam ser tratados com a aplicação de estimulação elétrica aguda ou crônica em centros motores cerebrais específicos. Entretanto, apenas bem depois da introdução de marca-passos cardíacos, implantados internamente na década de 1960, é que foram alcançados os avanços tecnológicos que tornaram possível a implantação de um mecanismo comparável para a estimulação focal de estruturas encefálicas. Esses mecanismos foram introduzidos na década de 1990 para o tratamento de distúrbios motores, tendo como seus alvos os componentes dos núcleos da base e do tálamo, de localização mais profunda no prosencéfalo, motivo esse, portanto, do termo comumente utilizado para esta intervenção, “estimulação cerebral profunda”.

Até então, as opções existentes de tratamento dos distúrbios de movimento eram limitadas às intervenções farmacológicas (p. ex., a utilização de drogas para aumentar os níveis de dopamina no corpo estriado para tratar a doença de Parkinson; veja Quadro 18A), fisioterapia e, nos casos mais difíceis, a ablação neurocirúrgica de partes dos núcleos da base e do tálamo que disparam a iniciação do movimento. Para esses casos, a introdução da estimulação cerebral profunda forneceu uma alternativa obviamente bem vinda como alternativa ao procedimento de destruição permanente de circuitaria cerebral, mas também diminuiu a pressão no desenvolvimento de outras estratégias experimentais.

A estimulação cerebral profunda implica a implantação de unidades de geradores alimentadas por baterias, usualmente próximos às clavículas. Essas unidades produzem descargas elétricas que são passadas através de fios subcutâneos para ele-

trodos implantados bilateralmente no cérebro (Figura A). (Recorde que, com exceção das divisões mediais do córtex pré-motor, toda a circuitaria neural cortical e subcortical do prosencéfalo que controla a atividade dos neurônios motores superiores está organizada de forma unilateral. Portanto, a estimulação cerebral profunda bilateral é necessária para obter resultados simétricos.) A colocação dos eletrodos requer cirurgia estereotáxica cuidadosa combinada com imagem radiológica do encéfalo do paciente e registro eletrofisiológico da atividade neuronal espontânea e da relacionada ao movimento. Os registros neuronais são essenciais para que a equipe neurocirúrgica possa reconhecer por visualização e pelo som o padrão de descarga característico dos neurônios nos diferentes componentes dos núcleos da base e do tálamo, pois a forma do potencial de ação é visualizada no osciloscópio, e o áudio, monitorado por computador (veja Figura 18.6).

Uma vez que as estruturas-alvo estejam localizadas, a estimulação é testada para determinar se o efeito clínico desejado pode ser observado. Após a recuperação do procedimento de implantação, os geradores são ativados, e os parâmetros de estimulação são ajustados de modo preciso mediante várias combinações de duração dos pulsos, amplitude das correntes e padrões temporais das salvas de pulsos que são empregados conforme a necessidade.

Uma análise cuidadosa da Figura 18.11 sugere vários sítios possíveis para a estimulação cerebral profunda em pacientes com distúrbios de movimento hipocinético ou hiperkinético. Em ambas as categorias de diagnósticos, a atividade neural nos núcleos motores do tálamo é anormal. Sendo assim, o complexo VA/VL do tálamo é um alvo apropriado. Entretanto, a atividade anormal do tálamo é, muitas vezes, uma consequência de distúrbios dos núcleos da base propriamente, de modo que é preferível manipular a influência dos núcleos da base sobre os circuitos

talamocorticais em vez de alterar de modo direto a atividade dos circuitos neuronais motores superiores com estimulação elétrica exógena. Portanto, os dois principais sítios de estimulação cerebral profunda em pacientes com distúrbios de movimentos são o segmento interno do globo pálido e o núcleo subtalâmico. Independentemente da natureza do distúrbio neurológico a ser retificado, seja hipocinético (dificuldade na expressão do movimento intencionado), seja hiperkinético (expressão de movimentos indesejados), a estimulação cerebral profunda pode ser utilizada para impor sobre os padrões de descargas patológicas intrínsecas os padrões estáveis e altamente estruturados de atividade neural que facilitam uma melhor iniciação e um término dos movimentos voluntários (Figura B).

Considerando a complexidade de um volume até mesmo pequeno de tecido neural (como o que estaria próximo à ponta do eletrodo de estimulação no globo pálido ou no núcleo subtalâmico), não surpreende que a indução exógena de correntes elétricas possa levar a padrões complexos de atividade e inatividade nos elementos neurais afetados. Diferentes intensidades de estimulação cerebral profunda podem levar à liberação local de neurotransmissores e neuromoduladores. Eles podem também levar à geração de potenciais de ação em axônios aferentes, em corpos celulares neuronais, em axônios eferentes e em “fibras de passagem” que se originam em outros locais. Contudo, os efeitos da estimulação elétrica sobre certas propriedades intrínsecas da membrana, como as condutâncias iônicas dependentes de voltagem, podem bloquear a geração de potenciais de ação, silenciando, assim, os neurônios afetados. De forma ideal, o efeito resultante dessas diversas mudanças será a melhora da atividade do circuito anormal que obstrui a operação normal dos neurônios motores superiores.

Apesar das dúvidas ainda existentes sobre o mecanismo de ação, a estimulação cerebral profunda tem

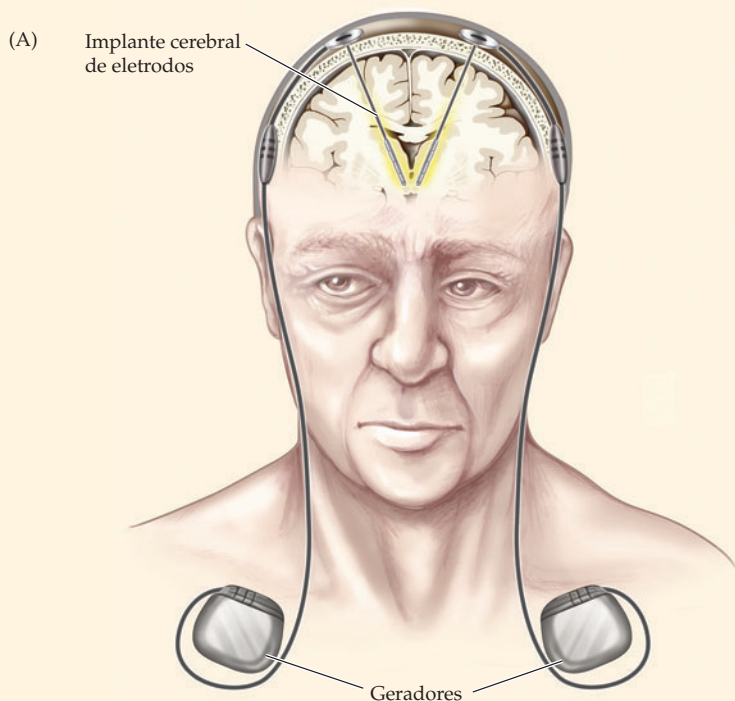
oferecido esperança a milhares de pacientes que sofrem de distúrbios neurológicos que variam desde os distúrbios de movimento, discutidos aqui, até distúrbios relacionados de circuitos não motores dos núcleos da

base, como a síndrome de Tourette, a depressão, o distúrbio obsessivo-compulsivo (veja Quadro 18D). O fato de os protocolos de estimulação serem ajustáveis permite aos clínicos alcançar uma capacidade sem prece-

des para manipular a atividade e as funções dos circuitos dos núcleos da base, cujas ações são fundamentais para a expressão normal do pensamento, da emoção e do comportamento motor.

Referências

- GARCIA, L., G. D'ALESSANDRO, B. BIOULAC and C. HAMMOND (2005) High-frequency stimulation in Parkinson's disease: More or less? *Trends Neurosci.* 28: 209-216.
- HASHIMOTO T., C. M. ELDER, M. S. OKUN, S. K. PATRICK and J. L. VITEK (2003) Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* 23: 1916-1923.
- KLEINER-FISMAN, G. and 7 others (2006) Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disord.* 21: S290-S304.
- PERLMUTTER J. S. and J. W. MINK (2006) Deep brain stimulation. *Ann. Rev. Neurosci.* 29: 229-257.
- WICHMANN T. and M. R. DELONG (2006) Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron* 52: 197-204.



(A) Ilustração de um paciente após a implantação de um aparelho para estimulação cerebral profunda. (Cortesia de L. Kibiuk.)

(B) Gráfico do espalhamento de disparos de potenciais de ação ao longo do tempo (*raster*) registrados de um neurônio no segmento interno do globo pálido de um macaco *rhesus* acordado, que foi transformado em parkinsoniano com administração sistêmica de MPTP; a duração de cada linha de disparos é de 1 segundo. O padrão endógeno de disparos é caracterizado por grupos irregulares de atividade de salvas (painel superior). Segundos após o início da estimulação do núcleo subtalâmico, os sintomas parkinsonianos diminuíram, e a descarga dos neurônios palidais tornou-se muito mais regular (painel central). (Obtido de Hashimoto *et al.*, 2003.)

(B)

Pré-estimulação



Durante a estimulação



Pós-estimulação

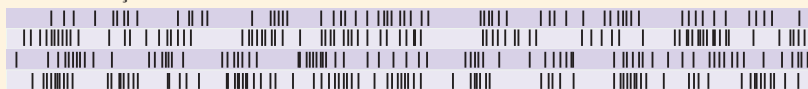
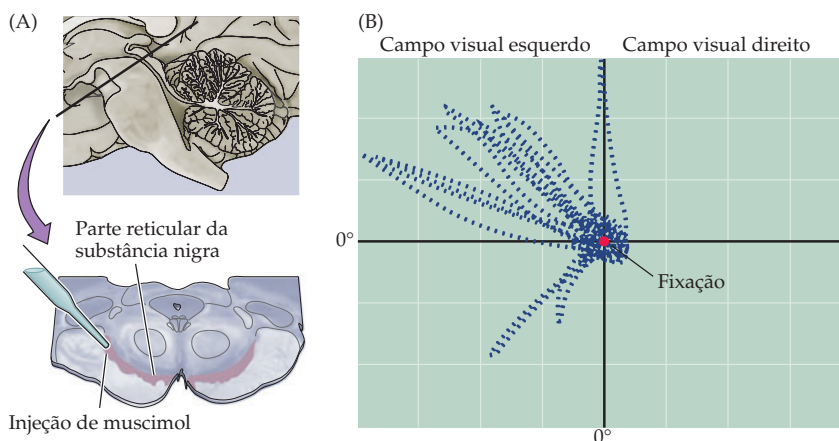


Figura 18.12 Após a inativação das células tonicamente ativas da parte reticular da substância nigra com a injeção intranigral de muscimol (A), os neurônios motores superiores das camadas profundas do colículo superior ficam desinibidos, e o macaco realiza movimentos sacádicos espontâneos irreprímíveis (B). As células, tanto da parte reticular da substância nigra como das camadas profundas do colículo superior, estão dispostas em mapas motores, organizados espacialmente, dos vetores dos movimentos sacádicos (veja Capítulo 20), e, assim, a direção dos movimentos sacádicos involuntários – nesse caso, em direção ao quadrante superior esquerdo do campo visual – depende da localização precisa do local de injeção na substância nigra.



lação do movimento. Existem, entretanto, vários fluxos de processamentos paralelos que seguem por diferentes setores dos núcleos da base, incluindo os circuitos funcionais que modulam a expressão do comportamento cognitivo e emocional (Quadro 18D). Os estudos sobre a organização anatômica e fisiológica visando a uma melhor compreensão dos circuitos motores e oculomotores constituem a base para as investigações dos circuitos anterior e ventral dos núcleos da base que desempenham uma série de funções não motoras (veja Capítulo 29). É provável, portanto, que cada circuito ou alça funcional através dos núcleos da base exerça uma influência similar sobre a seleção, a iniciação e a supressão de programas motores e não motores, que resultam igualmente em implicações clínicas significativas quando lesões, doenças ou desequilíbrios neuroquímicos dificultam a função de um ou mais componentes dos diversos sistemas dos núcleos da base.

Resumo

A contribuição dos núcleos da base ao controle motor é evidente a partir dos déficits que resultam de lesões dos núcleos componentes. Essas lesões comprometem

QUADRO 18D Circuitos dos núcleos da base e funções encefálicas não motoras

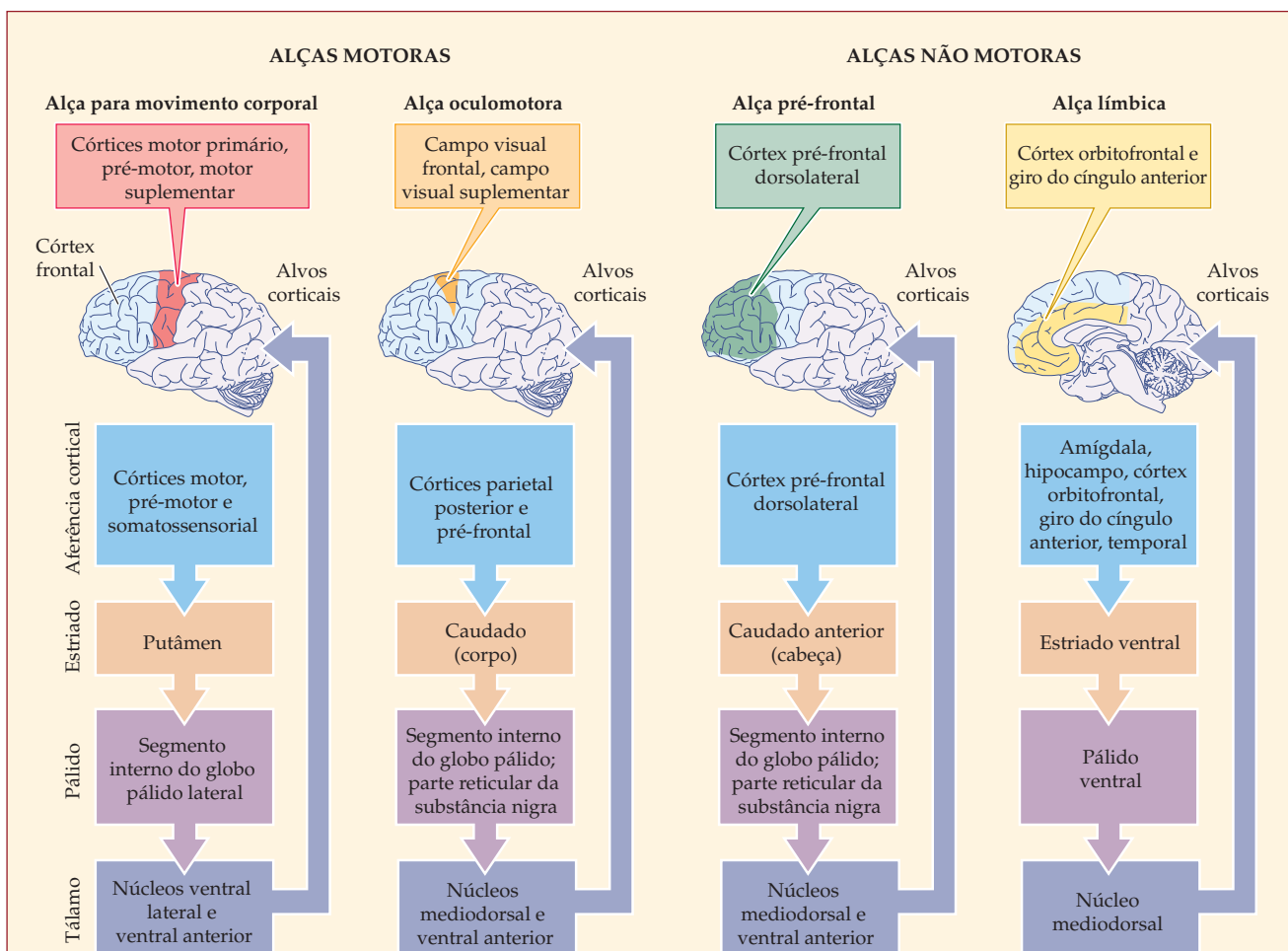
Tradicionalmente, os núcleos da base têm sido considerados como estruturas motoras que regulam a iniciação dos movimentos voluntários, como os que envolvem movimentos dos membros e dos olhos. Contudo, os núcleos da base também são estruturas fundamentais de circuitos ou alças anatômicas envolvidos na modulação de aspectos não motores do comportamento. Essas alças paralelas originam-se em diferentes regiões do córtex cerebral, envolvem subdivisões específicas dos núcleos da base e do tálamo e atuam sobre áreas do lobo frontal do lado de fora do córtex motor primário e dos córtices pré-motores. As mais proe-

minentes dessas alças não motoras são uma alça pré-frontal dorsolateral, envolvendo a parte dorsolateral do córtex pré-frontal e a cabeça do caudado (veja Capítulo 26), e uma alça "límbica" que se origina no córtex pré-frontal orbitomedial, na amígdala e na formação hipocampal, e que continua através das divisões ventrais do corpo estriado (veja Capítulo 29).

A similaridade anatômica desses circuitos ao circuito motor mais conhecido sugere que as funções reguladoras não motoras dos núcleos da base podem ser, em geral, as mesmas que aquelas realizadas pelos núcleos da base para regular a iniciação do movimento. Por exemplo, a alça pré-

-frontal pode regular o início e o término de processos cognitivos, como planejamento, memória de trabalho e atenção. Dessa mesma maneira, a alça límbica pode regular o comportamento emocional e o motivado, bem como as transições de um estado de humor para outro. De fato, a deterioração das funções cognitiva e emocional nas doenças de Parkinson e de Huntington (veja Quadros 18A e 18B) poderia ser o resultado de distúrbios dessas alças não motoras.

Vários outros distúrbios são agora reconhecidos como sendo causados, ao menos em parte, por lesão dos componentes não motores dos núcleos da base. Por exemplo,



Comparação das alças ou circuitos motores e não motores dos núcleos da base.

pacientes com síndrome de Tourette produzem elocuições inapropriadas e vocalização de obscenidades, bem como “tiques” vocal-motores indesejados e grunhidos repetitivos. Essas manifestações podem ser o resultado de atividade excessiva das alças dos núcleos da base que regulam a circuitaria cognitiva das áreas pré-frontais da fala. Outro exemplo é a esquizofrenia, que, segundo alguns investigadores, tem sido associada a uma atividade aberrante das alças límbica e pré-frontal, resultando em alucinações, delírios, pensamentos desordenados e perda da expressão emocional. Um argumento que apoia a contribuição dos núcleos da base para a esquizofrenia é a ação reconhecida das drogas antipsicóticas sobre os receptores dopaminérgicos encontrados em altas concentrações no corpo estriado.

Ainda outros transtornos psiquiátricos, como o distúrbio obsessivo-compulsivo, a depressão e a ansiedade crônica, também podem envolver distúrbios da alça límbica. De fato, um componente especial da alça límbica na divisão ventral do corpo estriado é o núcleo *accumbens*. Essa estrutura está envolvida tanto com a neurofarmacologia da dependência às drogas de abuso como a expressão do comportamento de busca e recompensa (veja Capítulo 29). Um desafio futuro para a pesquisa é entender mais plenamente, portanto, as relações entre esses problemas clínicos e as funções dos núcleos da base.

Referências

ALEXANDER, G. E., M. R. DELONG and P. L. STRICK (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 9: 357–381.

BHATIA, K. P. and C. D. MARSDEN (1994) The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 117: 859–876.

BLUMENFELD, H. (2002) *Neuroanatomy through clinical cases*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

DREVETS, W. C. and 6 others (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386: 824–827.

GRAYBIEL, A. M. (1997) The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schiz. Bull.* 23: 459–469.

JENIKE, M. A., L. BAER and W. E. MINICHIELLO (1990) *Obsessive Compulsive Disorders: Theory and Management*. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc.

MARTIN, J. H. (1996) *Neuroanatomy: Text and Atlas*. New York: McGraw-Hill.

MIDDLETON, F. A. and P. L. STRICK (2000) Basal ganglia output and cognition: Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn.* 42: 183–200.

a iniciação e a realização dos movimentos voluntários, como pode ser exemplificado pela pobreza de movimentos na doença de Parkinson e pela “liberação” inapropriada de movimentos na doença de Huntington. A organização da circuitaria básica dos núcleos da base indica como essa miríade de núcleos modula o movimento. Com relação à função motora, o sistema forma um circuito que se origina em quase todas as áreas do córtex cerebral e termina, após enorme convergência, dentro dos núcleos da base, sobre neurônios motores superiores nas áreas motoras e pré-motoras do lobo frontal e no colículo superior. Os neurônios eferentes dos núcleos da base influenciam os neurônios motores superiores do córtex, controlando o fluxo de informações através de retransmissões nos núcleos ventrais do tálamo. Os neurônios motores superiores do colículo superior que desencadeiam os movimentos sacádicos dos olhos são controlados por projeções monossinápticas da parte reticular da substância nigra. Nesses dois casos, a ação dos núcleos da base regula o movimento por um processo de desinibição que resulta da interação em série de dois neurônios GABAérgicos dentro da circuitaria dos núcleos da base. Os circuitos internos do sistema núcleos da base modulam a amplificação dos sinais que são transmitidos através do circuito.

Leitura complementar

Revisões

ALEXANDER, G. E. and M. D. CRUTCHER (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 13: 266–271.

DELONG, M. R. (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 13: 281–285.

GERFEN, C. R. and C. J. WILSON (1996) The basal ganglia. In *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Vol. 12: *Integrated Systems of the CNS*, Part III. L. W. Swanson, A. Björklund e T. Hokfelt (eds.). New York: Elsevier Science Publishers, p. 371–468.

GOLDMAN-RAKIC, P. S. and L. D. SELMON (1990) New frontiers in basal ganglia research. *Trends Neurosci.* 13: 241–244.

GRAYBIEL, A. M. and C. W. RAGSDALE (1983) Biochemical anatomy of the striatum. In *Chemical Neuroanatomy*, P. C. Emson (ed.). New York: Raven Press, p. 427–504.

GRILLNER, S., J. HELLGREN, A. MENARD, K. SAITOH and M. A. WIKSTROM (2005) Mechanisms for selection of basic motor programs: Roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci.* 28: 364–370.

HIKOSAKA, O. and R. H. WURTZ (1989) The basal ganglia. In *The Neurobiology of Eye Movements*, R. H. Wurtz e M. E. Goldberg (eds.). New York: Elsevier Science Publishers, pp. 257–281.

KAJI, R. (2001) Basal ganglia as a sensory gating device for motor control. *J. Med. Invest.* 48: 142–146.

MINK, J. W. and W. T. THACH (1993) Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3: 950–957.

POLLACK, A. E. (2001) Anatomy, physiology, and pharmacology of the basal ganglia. *Neurol. Clin.* 19: 523–534.

SLAGHT, S. J., T. PAZ, S. MAHON, N. MAURICE, S. CHARPIER and J. M. DENIAU (2002) Functional organization of the circuits connecting the cerebral cortex and the basal ganglia. Implications for the role of the basal ganglia in epilepsy. *Epileptic Disord. Suppl.* 3: S9–S22.

WILSON, C. J. (1990) Basal ganglia. In *Synaptic Organization of the Brain*. G. M. Shepherd (ed.). Oxford: Oxford University Press, Capítulo 9.

Artigos originais importantes

ANDEN, N.-E., A. DAHLSTROM, K. FUXE, K. LARSSON, K. OLSON and U. UNGERSTEDT (1966) Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiol. Scand.* 67: 313–326.

BRODAL, P. (1978) The corticopontine projection in the rhesus monkey: Origin and principles of organization. *Brain* 101: 251–283.

CRUTCHER, M. D. and M. R. DELONG (1984) Single cell studies of the primate putamen. *Exp. Brain Res.* 53: 233–243.

DELONG, M. R. and P. L. STRICK (1974) Relation of basal ganglia, cerebellum, and motor cortex units to ramp and ballistic movements. *Brain Res.* 71: 327–335.

DIFIGLIA, M., P. PASIK and T. PASIK (1976) A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Res.* 114: 245–256.

KEMP, J. M. and T. P. S. POWELL (1970) The cortico-striate projection in the monkey. *Brain* 93: 525–546.

KIM, R., K. NAKANO, A. JAYARAMAN and M. B. CARPENTER (1976) Projections of the globus pallidus and adjacent structures: An autoradiographic study in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 169: 217–228.

NAKAMURA, K. and O. HIKOSAKA (2006) Role of dopamine in the primate caudate nucleus in reward modulation of saccades. *J. Neurosci.* 26: 5360–5369.

KOCSIS, J. D., M. SUGIMORI and S. T. KITAI (1977) Convergence of excitatory synaptic inputs to caudate spiny neurons. *Brain Res.* 124: 403–413.

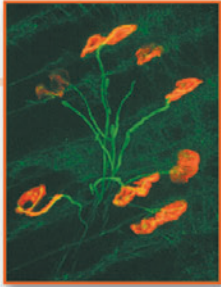
MINK, J. W. (1996) The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.* 50: 381–425.

SMITH, Y., M. D. BEVAN, E. SHINK and J. P. BOLAM (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neurosci.* 86: 353–387.

Livros

BRADLEY, W. G., R. B. DAROFF, G. M. FENICHEL and C. D. MARSDEN (eds.) (1991) *Neurology in Clinical Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, Capítulos 29 e 77.

KLAWANS, H. L. (1989) *Toscanini's Fumble and Other Tales of Clinical Neurology*. New York: Bantam, Capítulos 7 e 10.



Capítulo 19

Modulação do Movimento pelo Cerebelo

Visão geral

De maneira diferente dos neurônios motores superiores, descritos no Capítulo 17, as células eferentes do cerebelo não se projetam diretamente aos circuitos locais do tronco encefálico e da medula espinhal que organizam o movimento, nem aos neurônios motores inferiores que inervam os músculos. Em vez disso, o cerebelo, assim como os núcleos da base, influencia os movimentos principalmente pela modificação dos padrões de atividade dos neurônios motores superiores. De fato, o cerebelo envia projeções significativas a quase todos os circuitos que governam os neurônios motores superiores. O cerebelo possui dois principais componentes de substância cinzenta distintos quanto à sua anatomia, um córtex cerebelar laminar, em sua superfície, e agrupamentos celulares subcorticais, no interior da substância branca, denominados núcleos cerebelares profundos. As vias que chegam ao cerebelo de outras regiões do sistema nervoso central (em humanos, predominantemente do córtex cerebral) projetam-se para ambos os componentes. Dessa forma, os axônios aferentes enviam projeções tanto para os núcleos profundos como para o córtex cerebelar. Os neurônios dos núcleos profundos também são a principal fonte de eferências do cerebelo; esses neurônios, entretanto, não apenas enviam de volta os mesmos sinais que receberam. Em vez disso, seus padrões de atividade eferente são modificados pelos sinais descendentes do córtex cerebelar correspondente. Dessa maneira, os sinais aferentes são modificados ao serem processados pelo cerebelo, antes de retornarem aos circuitos dos neurônios motores superiores do córtex cerebral, por meio dos núcleos de retransmissão talâmicos, e dos neurônios motores superiores do tronco encefálico. A função básica do cerebelo é, evidentemente, detectar a diferença ou o “erro motor” entre um movimento intencional e o movimento real e, por meio de sua influência sobre os neurônios motores superiores, reduzir esse erro. Essas correções podem ser realizadas durante o movimento em curso ou também como uma forma de aprendizagem motora quando a correção é armazenada. Quando esse circuito de retroação for danificado, como ocorre em muitas doenças cerebelares, o paciente comete erros constantes ao executar um movimento. As características específicas desses erros dependem da localização da lesão.

Organização do cerebelo

Os **hemisférios cerebelares** podem ser subdivididos em três partes principais com base nas diferentes fontes de aferências (Figura 19.1; Tabela 19.1). A maior subdivisão nos humanos é o **cerebrocerebelo** (ou cerebelo cortical)*. Ele ocupa a maior parte do hemisfério cerebelar lateral e recebe aferências de forma indireta de muitas áreas do córtex cerebral. Essa região do cerebelo é especialmente bem-desenvolvida em primatas e bastante significativa em humanos. O cerebelo cortical está envolvido com a regulação de movimentos que exigem grande habilidade, de modo especial, no planejamento e na execução de complexas

* N. de T. Conforme a Sociedade Brasileira de Anatomia, cerebelo cortical, cerebelo espinhal e cerebelo vestibular são as divisões anatomofuncionais do cerebelo. Entretanto, para fins de uniformidade com as demais traduções de livros de neurociências e de fisiologia que vêm sendo realizadas no país, manteremos os termos já utilizados na edição anterior deste livro: cerebrocerebelo, espinocerebelo e vestibulocerebelo, respectivamente.

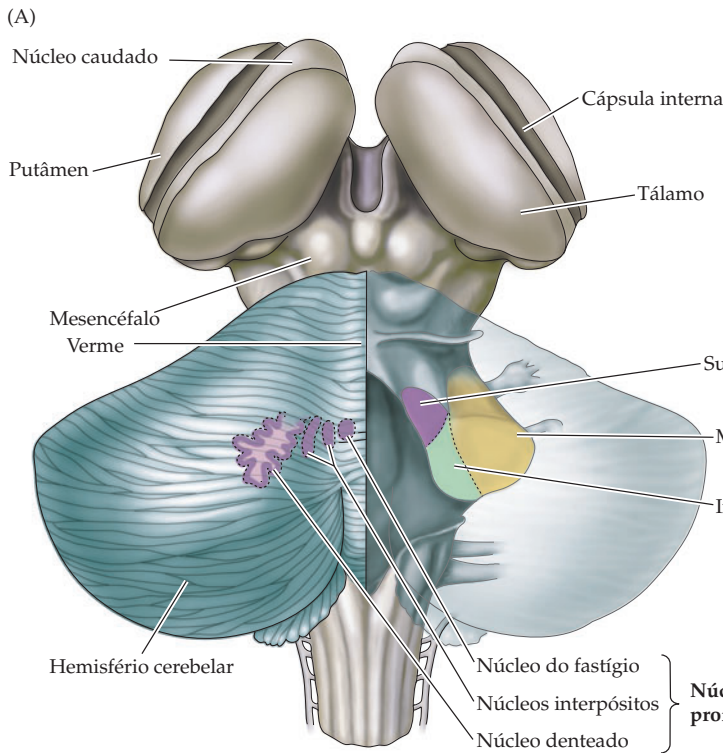
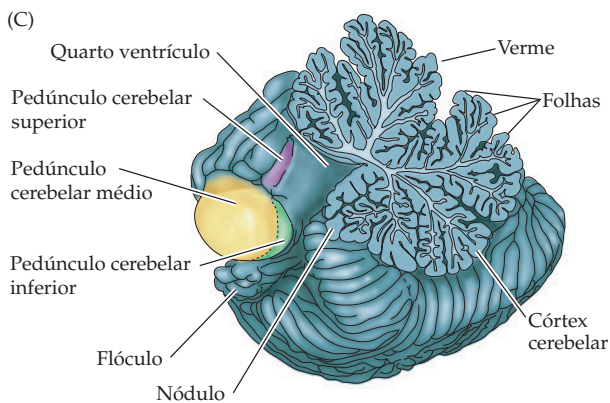
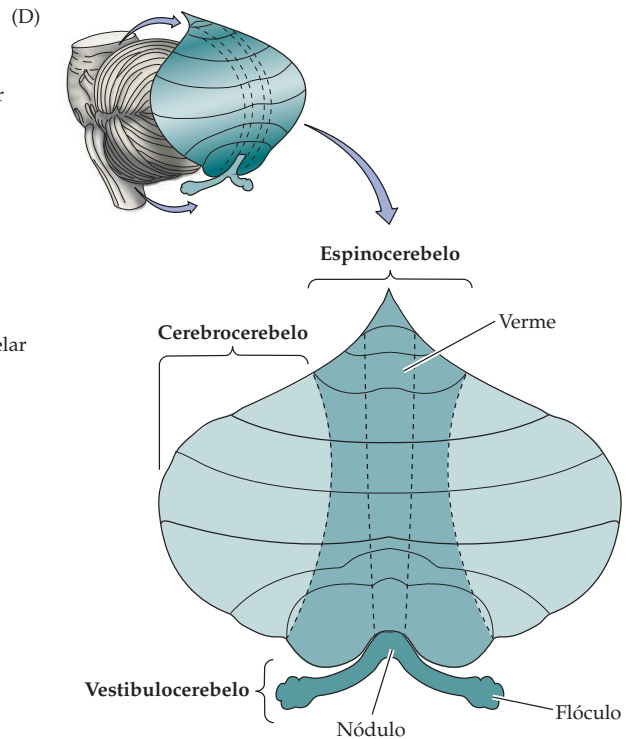
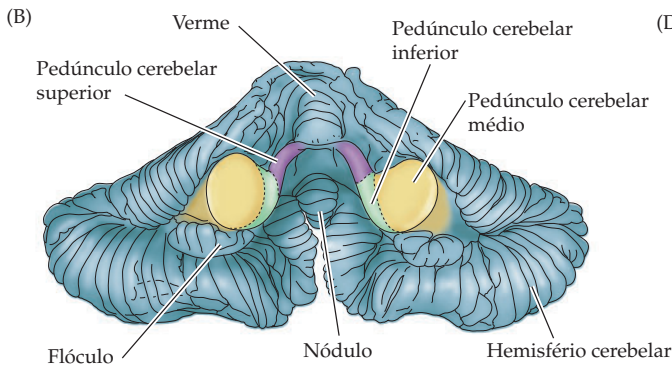


Figura 19.1 Organização geral e subdivisões do cerebelo. (A) Vista dorsal do hemisfério cerebelar esquerdo, ilustrando, também, a localização dos núcleos cerebelares profundos. O hemisfério direito foi removido para mostrar os pedúnculos cerebelares. (B) A remoção do tronco encefálico revela os pedúnculos cerebelares em vista anterior da superfície inferior. (C) Secção sagital paramediana através do hemisfério cerebelar esquerdo mostrando o córtex cerebelar altamente pregueado. As pequenas circunvoluções no cerebelo são chamadas de "folhas". (D) Vista em plano bidimensional da superfície cerebelar ilustrando as três principais subdivisões.



sequências de movimentos temporais e espaciais (incluindo a fala). Em posição medial ao cerebelo cortical está o **espinocerebelo** (ou cerebelo espinhal). O espinocerebelo ocupa a região mediana e paramediana dos hemisférios cerebelares e é a única parte que recebe aferências diretamente da medula espinhal. A parte lateral (paramediana) do espinocerebelo está, a princípio, relacionada com o controle dos movimentos dos músculos distais. A parte central, entre os hemisférios cerebelares, denominada **verme**, está relacionada principalmente com os movimentos dos músculos proximais e também regula certos movimentos oculares (veja Capítulo 20). A última das mais importantes subdivisões é o **vestibulocerebelo** (ou cerebelo vestibular), que é a parte filogeneticamente mais antiga do cerebelo. Essa região compreende os lobos caudal-inferiores do cerebelo e inclui o **flóculo** e o **nódulo** (veja Figura 19.1). Como seu nome sugere, o cerebelo vestibular recebe aferências dos núcleos vestibulares do tronco encefálico e está principalmente relacionado com a regulação dos movimentos envolvidos com a manutenção da postura e do equilíbrio, como também com o reflexo vestibulo-ocular (veja Capítulo 14).

As conexões entre o cerebelo e as outras partes do sistema nervoso ocorrem por meio de três grandes vias denominadas **pedúnculos cerebelares** (Figuras 19.1 a 19.3). O **pedúnculo cerebelar superior** (ou *brachium conjunctivum*) é quase que inteiramente uma via eferente. Os neurônios que originam essa via estão nos núcleos cerebelares profundos, e seus axônios projetam-se aos neurônios motores superiores nas camadas profundas do colículo superior e, após uma retransmissão no tálamo dorsal, às áreas motora primária e pré-motora do córtex (veja Capítulo 17). Com exceção dos humanos, os axônios eferentes da via do pedúnculo cerebelar superior também terminam nos neurônios motores superiores da parte caudal do núcleo rubro. O **pedúnculo cerebelar médio** (ou *brachium pontis*) é uma via aferente ao cerebelo. A maioria dos corpos celulares que originam essa via está na base da ponte contralateral, constituindo os **núcleos pontinos** (Figura 19.2). Os núcleos pontinos recebem aferências de uma ampla variedade de fontes, incluindo quase todas as áreas do córtex cerebral e do colículo superior. Os axônios das células dos núcleos pontinos, denominados **fibras pontinas transversais**, cruzam a linha média e entram no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar médio (Figura 19.3). Cada um dos dois pedúnculos cerebelares médios contém

TABELA 19.1 Os principais componentes do cerebelo

Córtex cerebelar

Cerebrocerebelo
Espinocerebelo
Vestibulocerebelo

Núcleos cerebelares profundos

Núcleo denteado
Núcleos interpósitos
Núcleo do fastígio

Pedúnculos cerebelares

Pedúnculo superior
Pedúnculo médio
Pedúnculo inferior

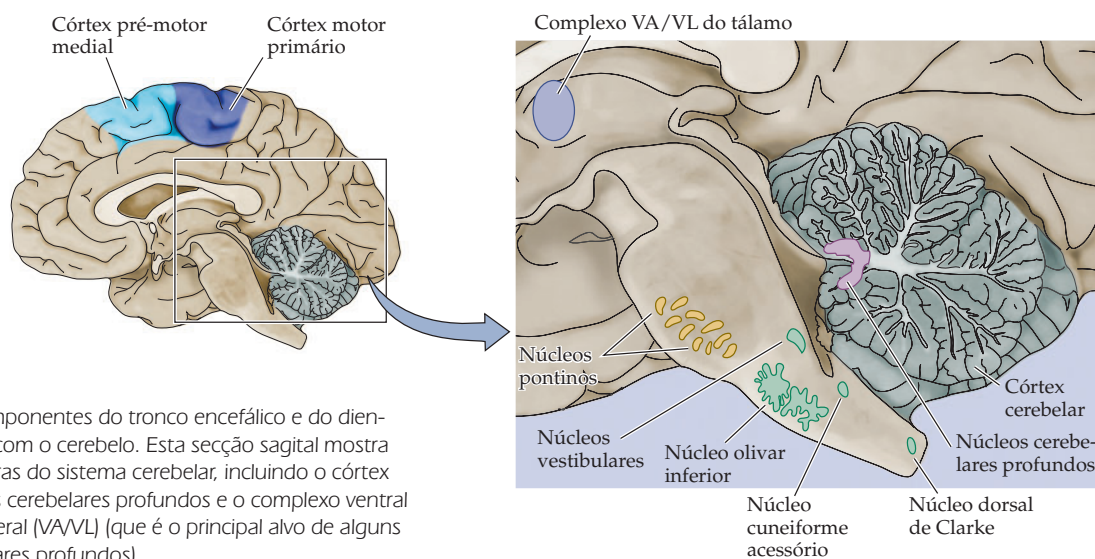


Figura 19.2 Componentes do tronco encefálico e do diencefalo relacionados com o cerebelo. Esta secção sagital mostra as principais estruturas do sistema cerebelar, incluindo o córtex cerebelar, os núcleos cerebelares profundos e o complexo ventral anterior e ventral lateral (VA/VL) (que é o principal alvo de alguns dos núcleos cerebelares profundos).

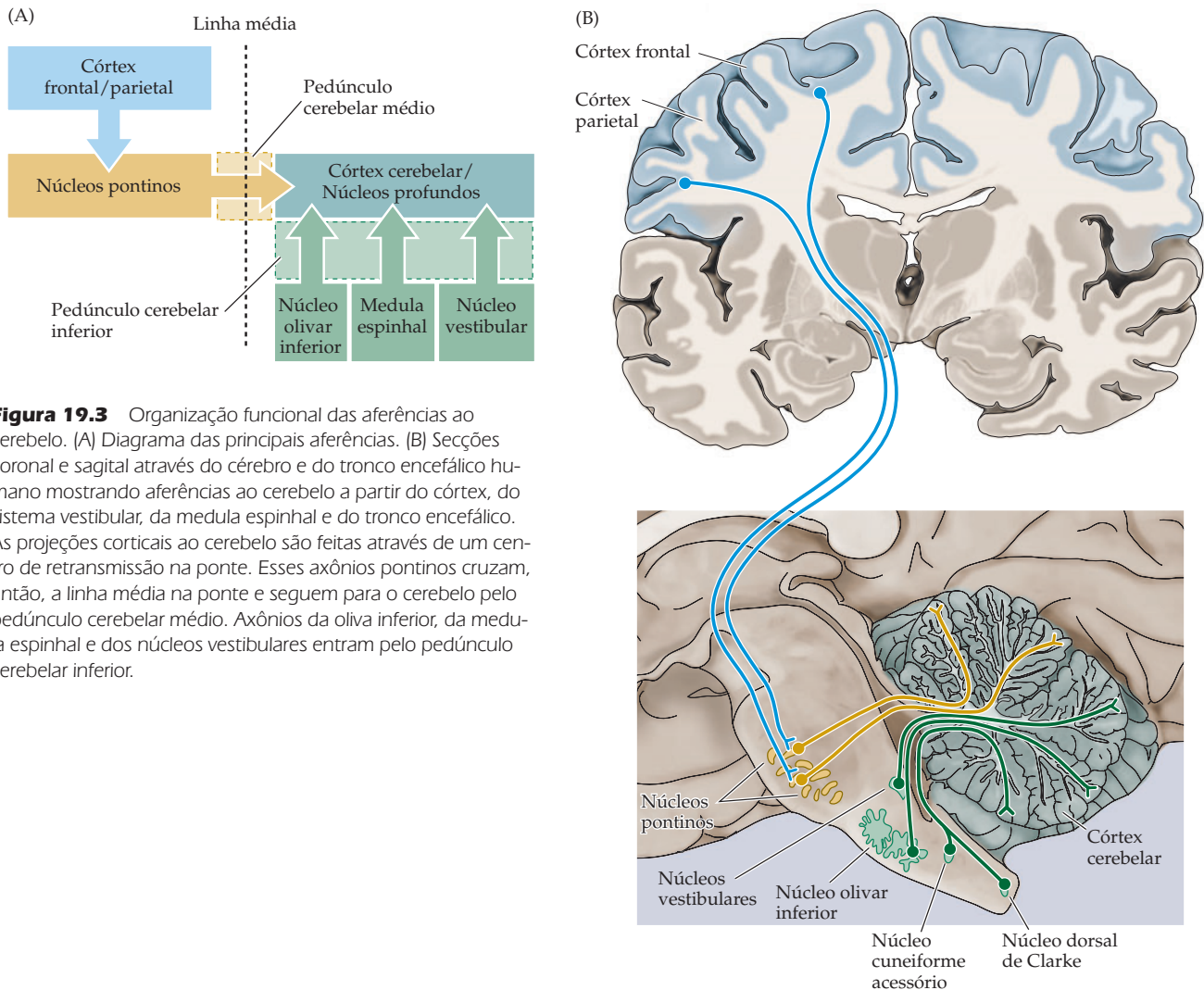


Figura 19.3 Organização funcional das aferências ao cerebelo. (A) Diagrama das principais aferências. (B) Secções coronal e sagital através do cérebro e do tronco encefálico humano mostrando aferências ao cerebelo a partir do córtex, do sistema vestibular, da medula espinhal e do tronco encefálico. As projeções corticais ao cerebelo são feitas através de um centro de retransmissão na ponte. Esses axônios pontinos cruzam, então, a linha média na ponte e seguem para o cerebelo pelo pedúnculo cerebelar médio. Axônios da oliva inferior, da medula espinhal e dos núcleos vestibulares entram pelo pedúnculo cerebelar inferior.

mais de 20 milhões de axônios e são, assim, uma das maiores vias do sistema nervoso. Para fins de comparação, os tratos óptico e piramidal contêm cada um cerca de um milhão de axônios. Assim, a proeminência dos pedúnculos cerebrais na porção ventral do mesencéfalo humano (cada um dos quais também contém cerca de 20 milhões de axônios) reflete basicamente a magnitude da projeção do córtex cerebral que, pelos núcleos pontinos, se projeta ao cerebelo. A projeção corticoespinhal, ao contrário (ela é considerada, muitas vezes, como a grande parte dos pedúnculos cerebrais), compreende meros 5% do número total de axônios de cada pedúnculo cerebral. Por fim, o **pedúnculo cerebelar inferior** (ou **corpo restiforme**) é o menor, mas o mais complexo dos pedúnculos cerebelares, contendo várias vias aferentes e eferentes. As vias aferentes desse pedúnculo incluem axônios dos núcleos vestibulares, da medula espinhal e de várias regiões do tegmento do tronco encefálico, enquanto as vias eferentes projetam-se aos núcleos vestibulares e à formação reticular.

Projeções ao cerebelo

O córtex cerebral é, sem dúvida, a principal fonte de aferências ao cerebelo, e o principal destino dessas aferências é o cerebrocerebelo (Figura 19.3). Essas vias aferentes surgem de uma área do córtex cerebral de certa forma mais restrita do que as áreas que se projetam aos núcleos da base (veja Capítulo 18). A maioria

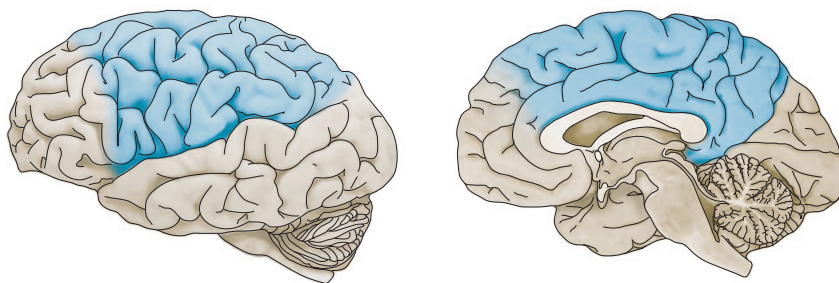


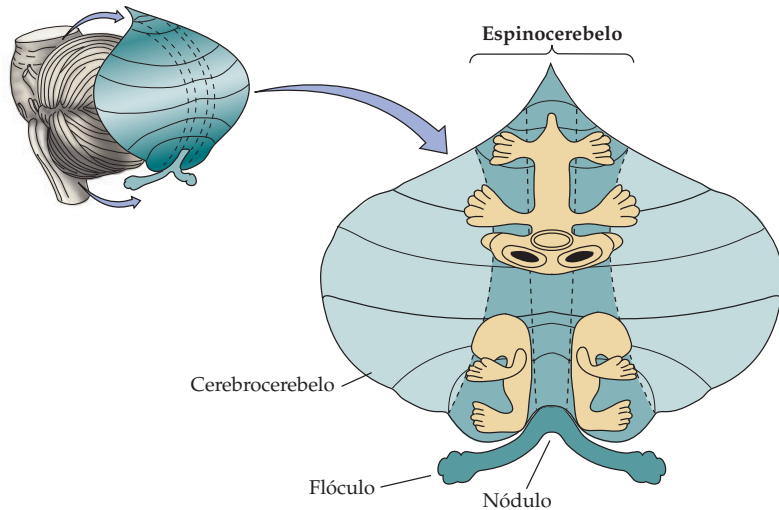
Figura 19.4 Regiões do córtex cerebral que se projetam ao cerebelo (mostradas em azul). As projeções corticais ao cerebelo originam-se principalmente do córtex associativo sensorial no lobo parietal e de áreas associativas motoras no lobo frontal.

origina-se nos córtices motor primário e pré-motor do lobo frontal, nos córtices somatossensoriais primário e secundário do lobo parietal anterior e de regiões visuais de ordem superior do lobo parietal posterior (Figura 19.4). A aferência visual para o cerebelo origina-se, em sua maior parte, de áreas de associação relacionadas com o processamento de estímulos visuais em movimento e atenção visuoespacial (veja Capítulo 12). De fato, a coordenação visual de um movimento em curso é uma das principais tarefas realizadas pelo cerebrocerebelo. Como já foi explicado, esses axônios corticais não se projetam diretamente ao cerebelo, fazendo antes sinapse com neurônios dos núcleos pontinos, que estão localizados no mesmo lado do tronco encefálico que os hemisférios cerebrais de origem. Os núcleos pontinos, por sua vez, originam projeções que cruzam a linha média e formam o pedúnculo cerebelar médio, retransmitindo, portanto, os sinais corticais ao hemisfério cerebelar contralateral. Por consequência, os sinais derivados de um hemisfério *cerebral* são recebidos e processados pelos circuitos neurais do hemisfério *cerebelar* oposto (veja Figura 19.3A).

Vias sensoriais diretas também se projetam ao cerebelo (Figura 19.3). Axônios vestibulares do VIII nervo craniano e axônios dos núcleos vestibulares do bulbo se projetam ao cerebelo vestibular. Além deles, neurônios retransmissores do **núcleo dorsal de Clarke** da medula espinhal e do **núcleo cuneiforme acessório** do bulbo caudal enviam seus axônios ao espinocerebelo (lembre-se de que esses núcleos possuem grupos de neurônios de retransmissão das informações proprioceptivas vindas de axônios das partes inferiores e superiores do corpo, respectivamente; veja Capítulo 9). As informações proprioceptivas da face são retransmitidas pelo **núcleo mesencefálico** do complexo trigeminal ao espinocerebelo, embora a via de acesso a esse não esteja esclarecida. As aferências vestibular, espinhal e trigeminal suprem o cerebelo com informação do labirinto do ouvido interno, dos fusos musculares e de outros mecanorreceptores que monitoram a posição e o movimento do corpo. E, por fim, as informações visuais e auditivas são retransmitidas por núcleos do tronco encefálico à verme. Presume-se que eles suprem o cerebelo com informações sensoriais adicionais complementares à informação proprioceptiva relacionada à posição e ao movimento do corpo.

A aferência somatossensorial permanece topograficamente mapeada no espinocerebelo de tal forma que existem representações ordenadas da superfície corporal dentro do cerebelo (Figura 19.5). Esses mapas são, entretanto, “fraturados”: a análise eletrofisiológica mais precisa indica que cada pequena área da superfície corporal está representada múltiplas vezes por agrupamentos de células espacialmente separados, e não por um único mapa topográfico contínuo da superfície corporal. As aferências vestibular e espinhal permanecem em posição ipsilateral ao seu ponto de entrada no tronco encefálico, seguindo pelo pedúnculo cerebelar inferior (veja Figura 19.3A). Esse arranjo determina que o cerebelo direito esteja relacionado com a metade direita do corpo, e o cerebelo esquerdo, com a metade esquerda. Portanto, enquanto o cérebro apresenta geralmente uma representação *contralateral* (do corpo e do espaço extracorpóreo), o cerebelo possui uma representação *ipsilateral*. A próxima seção detalhará como os sinais eferentes do cerebelo interagem com os circuitos dos neurônios motores superiores no lado apropriado da linha média.

Figura 19.5 Mapas somatotópicos da superfície corporal no cerebelo. O espinocerebelo contém pelo menos dois mapas do corpo.

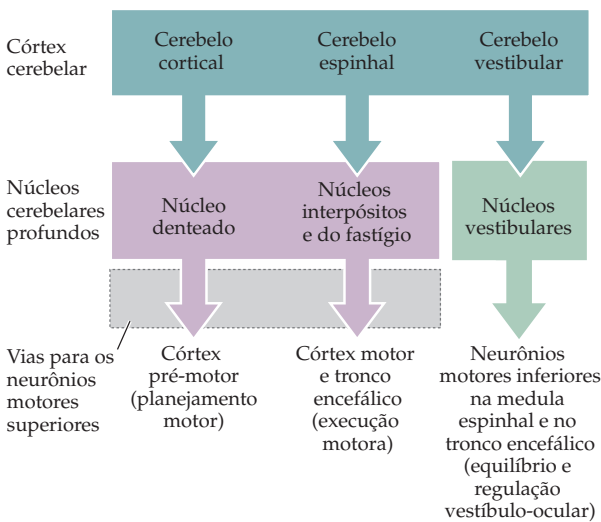


Por fim, todas as regiões do cerebelo recebem aferências modulatórias da **oliva inferior** e do **locus ceruleus** do tronco encefálico. Esses núcleos participam das funções de aprendizado e de memória realizadas pela circuitaria cerebelar.

Projeções do cerebelo

Os neurônios eferentes do córtex cerebelar projetam-se aos núcleos cerebelares profundos e ao complexo nuclear vestibular. Essas estruturas projetam-se, por sua vez, aos neurônios motores superiores do tronco encefálico e aos núcleos talâmicos que retransmitem aos neurônios motores superiores do córtex motor. Em cada hemisfério cerebelar existem quatro principais núcleos profundos: o **núcleo denteado** (o maior deles em humanos), dois **núcleos interpósitos** e o **núcleo do fastígio**. Cada um recebe aferências de uma região diferente do córtex cerebelar. Embora os limites não sejam muito distintos, em geral o cerebrocerebelo projeta-se basicamente ao núcleo denteado; o espinocerebelo, aos núcleos interpósitos e do fastígio, e o vestibulocerebelo, ao complexo de núcleos vestibulares (por esse motivo, as partes do complexo nuclear vestibular podem ser consideradas como um componente anatômico e funcional dos núcleos cerebelares profundos; Figura 19.6).

Figura 19.6 Organização funcional das eferências do cerebelo. As três principais divisões funcionais dos hemisférios cerebelares projetam-se aos núcleos cerebelares profundos e aos núcleos vestibulares, os quais, por sua vez, fornecem sinais aos circuitos neurais que controlam diferentes aspectos do controle motor.



As vias do cerebrocerebelo que deixam o núcleo denteado são destinadas, principalmente, aos córtices pré-motor e associativo do lobo frontal, os quais atuam no planejamento dos movimentos voluntários. Essas vias alcançam essas áreas corticais por meio de uma retransmissão sináptica no complexo nuclear ventral do tálamo (Figura 19.7A). Como cada hemisfério cerebelar está relacionado de modo ipsilateral ao corpo, essa via deve cruzar a linha média para que o córtex motor de cada hemisfério, que está relacionado com a musculatura contralateral, receba informação do hemisfério cerebelar apropriado. Por consequência, os axônios do denteado deixam o cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior, cruzam na **decussação do pedúnculo cerebelar superior** no mesencéfalo caudal e, então, ascendem ao tálamo. Ao longo do percurso em direção ao tálamo, a via emite colaterais à divisão parvocelular (células pequenas) do **núcleo rubro** no mesencéfalo (essa divisão representa todo o núcleo rubro no mesencéfalo humano) (Figura 19.7B). Essa divisão do núcleo rubro projeta-se, por sua vez, à oliva inferior, provendo, portanto,

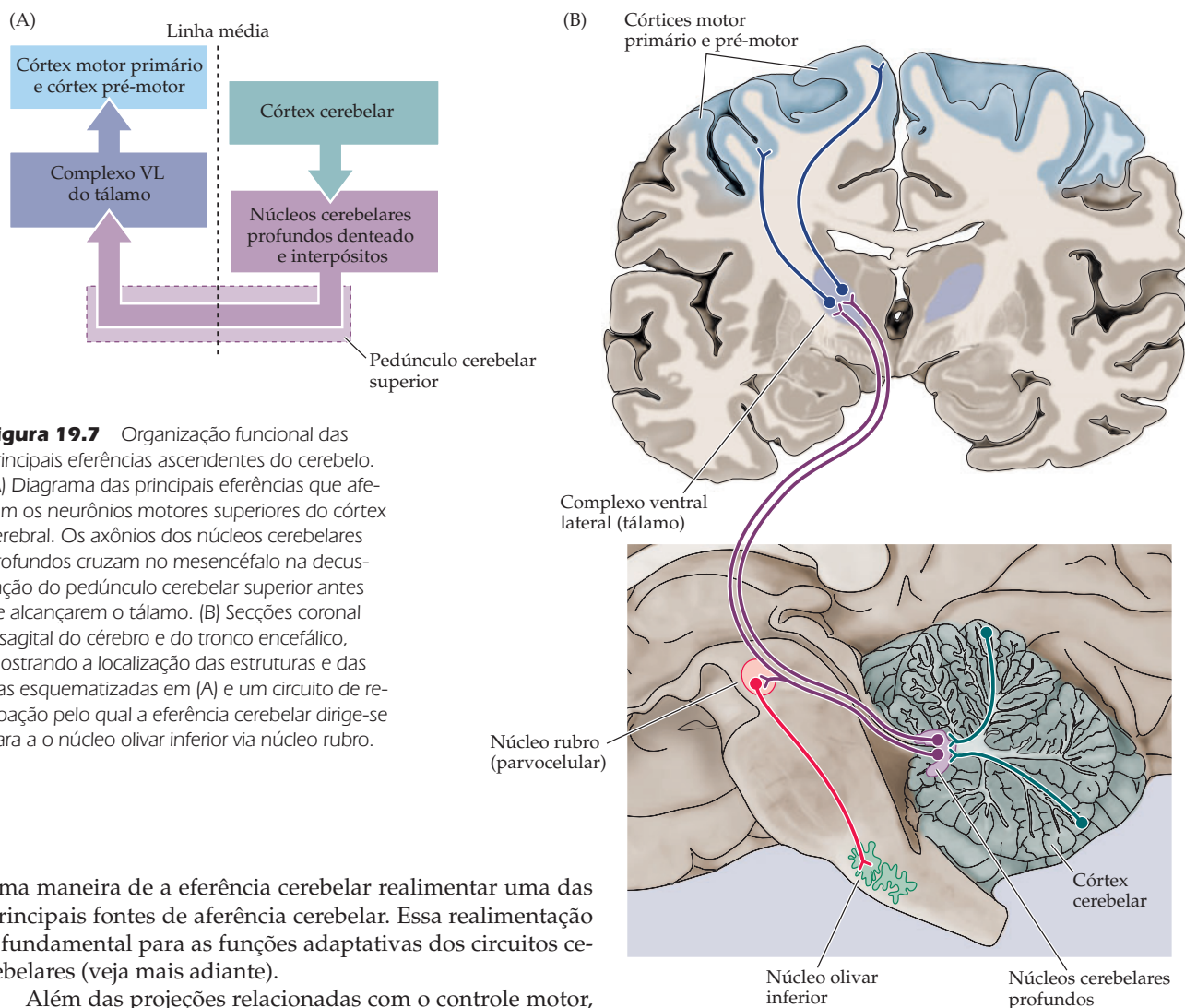


Figura 19.7 Organização funcional das principais eferências ascendentes do cerebelo. (A) Diagrama das principais eferências que afetam os neurônios motores superiores do córtex cerebral. Os axônios dos núcleos cerebelares profundos cruzam no mesencéfalo na decussação do pedúnculo cerebelar superior antes de alcançarem o tálamo. (B) Seções coronal e sagital do cérebro e do tronco encefálico, mostrando a localização das estruturas e das vias esquematizadas em (A) e um circuito de retroação pelo qual a eferência cerebelar dirige-se para o núcleo olivar inferior via núcleo rubro.

uma maneira de a eferência cerebelar realimentar uma das principais fontes de aferência cerebelar. Essa realimentação é fundamental para as funções adaptativas dos circuitos cerebelares (veja mais adiante).

Além das projeções relacionadas com o controle motor, estudos anatômicos que utilizam vírus para traçar cadeias de conexões entre células nervosas têm mostrado que uma grande parte do cerebrotocerebelo envia informação de volta às áreas não motoras do córtex para constituir “circuitos fechados”. Ou seja, uma região do cerebelo projeta-se de volta às mesmas áreas corticais (via retransmissão talâmica) das quais se originaram os sinais aferentes ao cerebelo. Esses circuitos fechados, por exemplo, caracterizam as vias cerebelares que modulam programas cognitivos organizados no córtex pré-frontal. É claro que circuitos cerebelares influenciam a coordenação de programas não motores (como a resolução mental de problemas) de maneira análoga às operações que o cerebelo realiza sobre os sinais relacionados aos movimentos. Esses circuitos fechados correm em paralelo aos “circuitos abertos” que recebem aferências de múltiplas áreas corticais e emitem de volta eferências que convergem aos neurônios motores superiores de regiões específicas dos córtices motor e pré-motor.

As vias do espinocerebelo projetam-se aos circuitos de neurônios motores superiores que controlam a execução dos movimentos (Figura 19.6). A organização somatotópica dessa divisão do cerebelo reflete-se na organização de suas projeções eferentes, as quais correspondem à organização mediolateral do controle motor da medula espinhal (veja Capítulo 16). Dessa forma, o núcleo do fastígio (que está próximo à linha média do cerebelo, abaixo da verme) projeta-

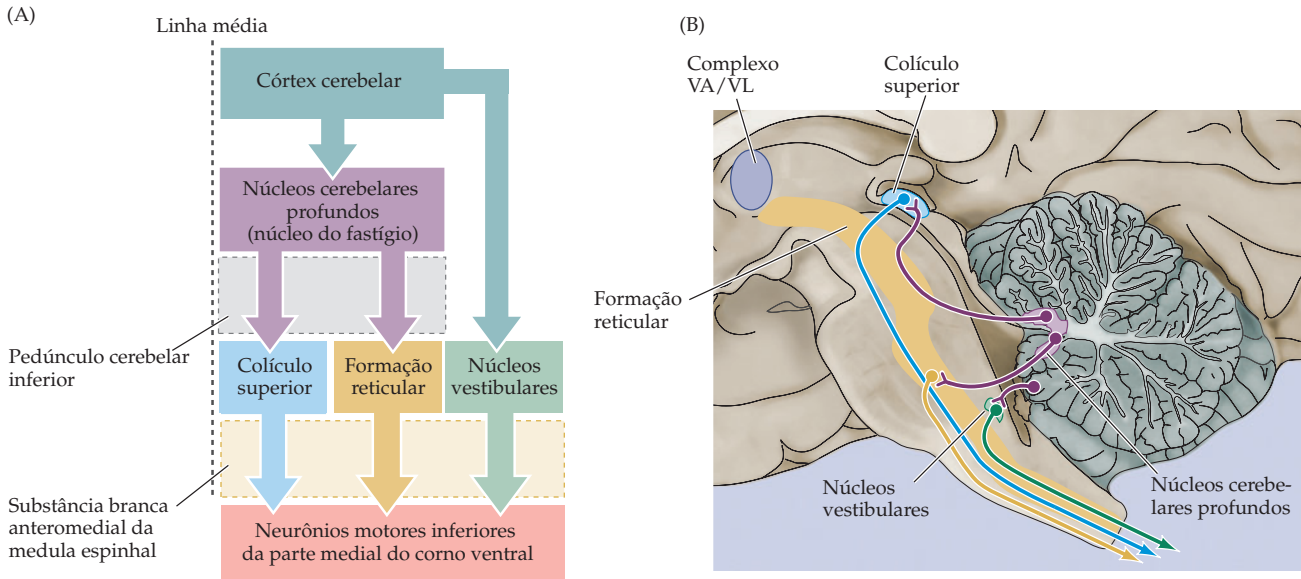


Figura 19.8 Organização funcional das principais eferências descendentes do cerebelo. (A) Diagrama das principais eferências que afetam os neurônios motores superiores do tronco encefálico. Os axônios dos núcleos cerebelares profundos e do córtex do vestibulocerebelo projetam-se aos neurônios motores superiores que contribuem para o controle da musculatura axial e proximal dos membros no corno ventral medial da medula espinhal. (B) Seção sagital do tronco encefálico, mostrando a localização das estruturas e das vias citadas no diagrama (A).

-se pelo pedúnculo cerebelar inferior à formação reticular e ao complexo dos núcleos vestibulares, que dão origem aos tractos mediais que controlam a musculatura axial e proximal dos membros (Figura 19.8). Os núcleos interpósitos em posição mais lateral (que estão logo abaixo da divisão paramediana do espinocerebelo) projetam-se pelo pedúnculo cerebelar superior para os circuitos talâmicos que interagem com as regiões motoras do lobo frontal relacionadas com os movimentos voluntários dos membros (veja Figura 19.7). Nos primatas não humanos, as projeções dos núcleos interpósitos também enviam colaterais à divisão magnocelular (células grandes) do núcleo rubro, que dão origem ao tracto rubroespinhal, um tracto lateral da medula espinhal que funciona de forma sinérgica com o tracto corticoespinhal lateral. (Como foi discutido no Capítulo 17, essa divisão do núcleo rubro e suas projeções espinhais são vestigiais nos humanos, se comparado com os demais primatas e é pouco provável que ainda tenha algum significado funcional.)

Os núcleos talâmicos que recebem projeções do cerebrocerebelo (núcleos denteados) e do espinocerebelo (núcleos interpósitos) estão separados em duas subdivisões distintas do complexo nuclear ventral lateral: a parte oral, ou anterior, do segmento posterolateral, e uma região conhecida simplesmente como “área X”. Ambos os núcleos de retransmissão talâmicos projetam-se diretamente aos córtices motor primário e pré-motor. Assim, o cerebelo tem acesso aos neurônios motores superiores que organizam a sequência de contrações musculares subjacentes aos movimentos voluntários complexos, bem como aos circuitos associativos de ordem superior que exercem controle executivo sobre o movimento (veja Capítulo 17).

As projeções do vestibulocerebelo seguem através do pedúnculo cerebelar inferior para os núcleos do complexo vestibular que controlam os movimentos dos olhos, da cabeça e do pescoço, para obter a compensação frente a movimentos de aceleração linear ou angular (rotacional) da cabeça (veja Figura 19.6).

Circuitos internos do cerebelo

O destino final das vias aferentes ao córtex cerebelar é um tipo celular distinto denominado **célula de Purkinje**. Entretanto, a aferência às células de Purkinje, provenientes do córtex cerebral, é indireta. Os neurônios dos núcleos pontinos recebem uma projeção maciça do córtex cerebral e retransmitem a informação ao córtex cerebelar contralateral. Os axônios dos núcleos pontinos e da maioria

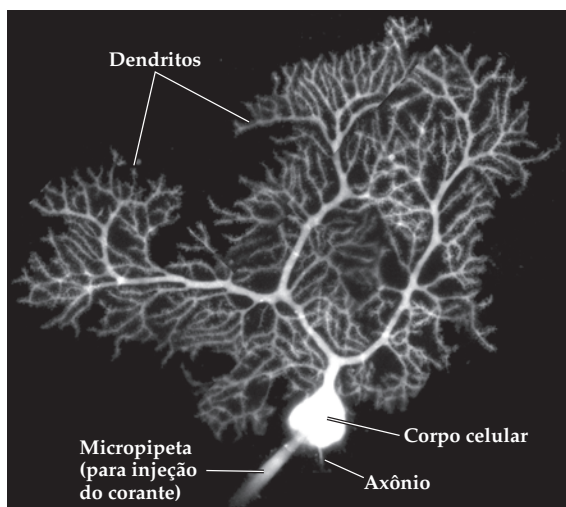


Figura 19.9 Fotomicrografia de um neurônio de Purkinje vivo em uma fatia de cerebelo de camundongo. O neurônio é visualizado mediante a inserção de uma micropipeta contendo corante fluorescente no corpo celular. A fluorescência indica concentrações de Ca^{+2} . (Cortesia de K. Tanaka e G. Augustine.)

das demais aferências provenientes do tronco encefálico e da medula espinhal são chamados de **fibras musgosas**, em virtude do aspecto de suas terminações sinápticas. As fibras musgosas fazem sinapses com os neurônios dos núcleos cerebelares profundos e com as **células granulares** na camada granular do córtex cerebelar. As células granulares cerebelares são consideradas como a classe mais abundante de neurônios no sistema nervoso central humano. Elas originam axônios denominados **fibras paralelas** que ascendem à **camada molecular** do córtex cerebelar. As fibras paralelas se bifurcam na camada molecular para formar ramos em forma de T que conduzem a informação até as sinapses excitatórias sobre os espinhos dendríticos das células de Purkinje.

As células de Purkinje têm a característica histológica mais notável do cerebelo (Figura 19.9). Dendritos elaborados se estendem à camada molecular a partir de seus corpos celulares neuronais gigantes, localizados em uma única camada subjacente (dita camada de Purkinje). Uma vez na camada molecular, os dendritos das células de Purkinje se ramificam de maneira intensa em um plano disposto em ângulo reto com a trajetória das fibras paralelas (Figura 19.10A). Dessa forma, cada célula de Purkinje está posicionada para receber aferências de um grande número de fibras paralelas (cerca de 200.000), e cada fibra paralela pode fazer contato com um grande número de células de Purkinje (estimado em dezenas de milhares). As células de Purkinje também recebem uma aferência modulatória direta sobre seus ramos dendríticos das **fibras trepadeiras**, oriundas da oliva inferior, (Figura 19.10B). Cada célula de Purkinje recebe numerosos contatos sinápticos de uma única fibra trepadeira. Na maioria dos modelos propostos para a função do cerebelo, as fibras trepadeiras fornecem um sinal de “treinamento” (aprendizado motor) que modula a eficiência da conexão fibra musgosa-paralela com as células de Purkinje (veja mais adiante).

As células de Purkinje projetam-se, por sua vez, aos núcleos cerebelares profundos. Elas são as únicas células eferentes do córtex cerebelar. Como as células de Purkinje são GABAérgicas, a eferência do córtex cerebelar é inteiramente inibitória. Entretanto, os neurônios dos núcleos cerebelares profundos recebem aferências excitatórias de colaterais das fibras musgosas e das trepadeiras. As projeções inibitórias das células de Purkinje servem para modular os padrões de descarga que os neurônios dos núcleos profundos geram em resposta a essa aferência excitatória direta das fibras musgosas e trepadeiras (Figura 19.11).

Aferências dos neurônios de circuito local modulam a atividade inibitória das células de Purkinje. A mais poderosa dessas aferências locais é o conjunto de sinapses inibitórias feitas pelas **células em cesto** sobre os corpos celulares (veja Fi-

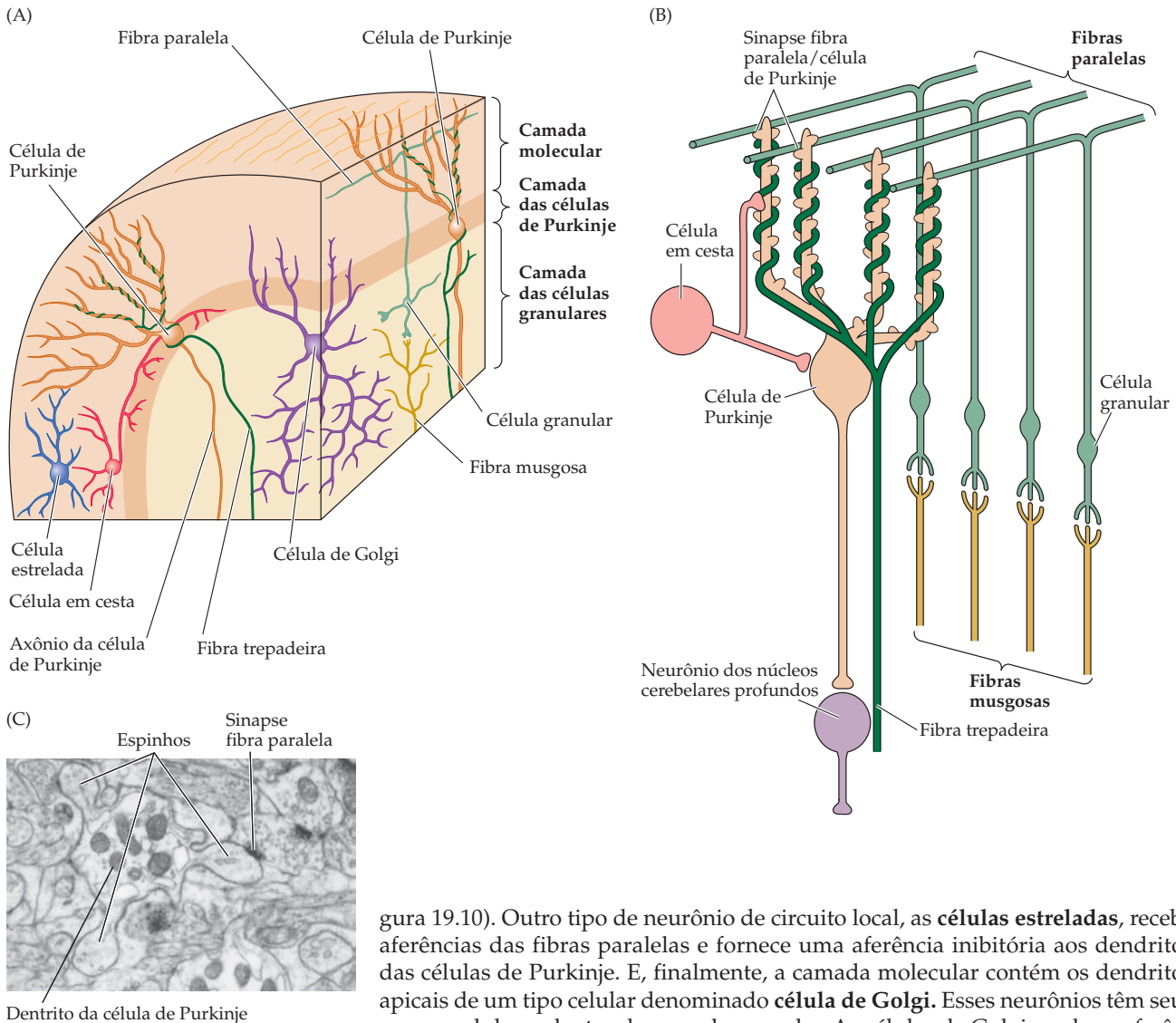


Figura 19.10 Neurônios e circuitos do cerebelo. (A) Tipos neuronais do córtex cerebelar. Observe que as várias classes de neurônios são encontradas em distintas camadas. (B) Diagrama mostrando aferências convergentes sobre as células de Purkinje de fibras paralelas e de neurônios de circuito local [a região destacada pelo quadro é mostrada em maior resolução em (C)]. A eferência das células de Purkinje dirige-se aos núcleos cerebelares profundos. (C) Eletromicrografia mostrando os ramos dendríticos da célula de Purkinje com três espinhos dendríticos recebendo sinapses de um trio de fibras paralelas. (C, cortesia de A.-S. La Mantia e P. Rakic.)

gura 19.10). Outro tipo de neurônio de circuito local, as **células estreladas**, recebe aferências das fibras paralelas e fornece uma aferência inibitória aos dendritos das células de Purkinje. E, finalmente, a camada molecular contém os dendritos apicais de um tipo celular denominado **célula de Golgi**. Esses neurônios têm seus corpos celulares dentro da camada granular. As células de Golgi recebem aferências das fibras paralelas e fornecem uma retroação inibitória às células que originam as fibras paralelas (as células granulares).

Esse circuito essencial está presente em cada uma das subdivisões do cerebelo em todos os mamíferos e é o módulo funcional fundamental do cerebelo. A transformação do sinal que flui através desses módulos fornece a base tanto para a regulação do movimento em tempo real como para as mudanças de longa duração na regulação subjacente ao aprendizado motor. A descrição do fluxo de sinais através desse circuito intrínseco reconhecidamente complexo pode ser simplificada pela diferenciação de dois estágios básicos do processamento cerebelar, que iniciam com os núcleos cerebelares profundos. As fibras musgosas e as trepadeiras enviam colaterais que determinam a ativação dos neurônios dos núcleos cerebelares profundos. Essa via constitui uma *alça excitatória* pela qual os sinais aferentes convergem para o estágio de saída (eferência dos núcleos profundos) do processamento cerebelar. Entretanto, como foi sugerido anteriormente, os padrões espaço-temporais da atividade eferente não são apenas réplicas fiéis dos padrões das aferências. Os padrões de atividade dos núcleos cerebelares profundos são formados pelos sinais inibitórios descendentes das células de Purkinje, que são impelidos pelas mesmas duas vias (ou seja, as projeções de fibras musgosas e trepadeiras ao córtex cerebelar). As células de Purkinje, por sua vez, integram essas

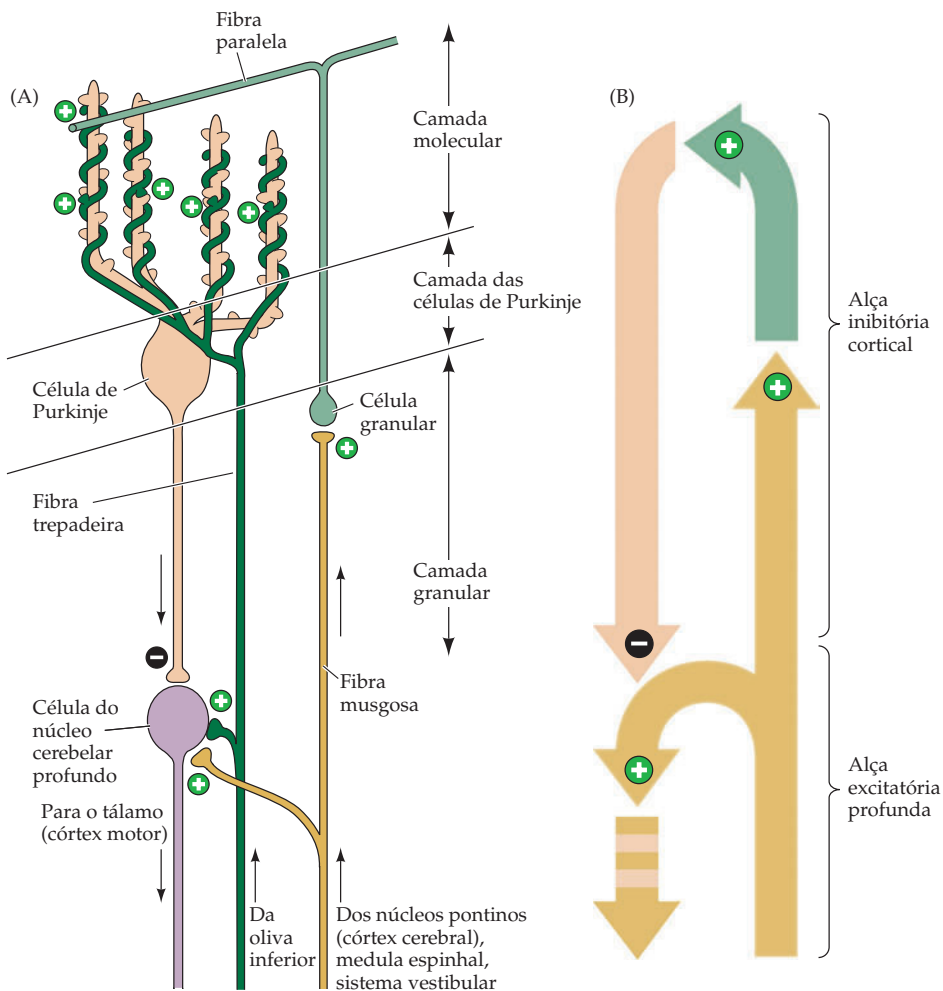


Figura 19.11 Conexões excitatórias e inibitórias no córtex cerebelar e nos núcleos cerebelares profundos. (A) A aferência excitatória das fibras musgosas e das fibras trepadeiras às células de Purkinje e às células dos núcleos cerebelares profundos é basicamente a mesma. A aferência convergente adicional às células de Purkinje de neurônios dos circuitos locais (células estreladas e em cesta) e de outras células de Purkinje (não mostradas na figura) estabelece uma base para a comparação do movimento em curso com a retroação sensorial dele derivada. A aferência da célula de Purkinje à célula do núcleo cerebelar profundo é inibitória. (B) Diagrama conceitual do circuito ilustrado em (A). Os núcleos cerebelares profundos e suas aferências excitatórias constituem uma "alça excitatória profunda", cuja eferência é modulada por uma "alça inibitória cortical" que inverte o sinal aferente. A eferência do neurônio de Purkinje para a célula do núcleo cerebelar profundo gera, portanto, um sinal de correção do erro que pode modificar os movimentos já iniciados. As fibras trepadeiras modificam a eficiência da conexão entre fibra paralela e célula de Purkinje, produzindo mudanças de longa duração na eferência cerebelar. (A, segundo Stein, 1986.)

principais aferências e invertem o seu "sinal", respondendo a esse impulso excitatório com uma eferência inibitória (veja Figura 19.11). Dessa forma, as células de Purkinje transmitem o resultado do processamento realizado pela *alça inibitória* que engloba a circuitaria do córtex cerebelar, inclusive os interneurônios das camadas granular e molecular, além das próprias células de Purkinje. As células de Golgi estreladas e em cesta controlam o fluxo de informação através do córtex cerebelar. Por exemplo, as células de Golgi formam um circuito de retroação inibitório que controla a eficiência da aferência das células granulares para as células de Purkinje, enquanto as células em cesta fornecem a inibição lateral que pode focar a distribuição espacial da atividade dessas células.

A modulação da eferência cerebelar pelo córtex cerebelar pode ser responsável pelo aprendizado motor, uma característica de sua função. De acordo com o modelo proposto por Masao Ito e seus colegas da Universidade de Tóquio, as fibras trepadeiras fazem a retransmissão da mensagem sobre um erro motor às células de Purkinje. Essa mensagem é derivada das aferências que a oliva inferior recebe de várias estruturas (incluindo o córtex cerebral e a medula espinhal) e também de sinais retroativos do cerebelo retransmitidos pelo núcleo rubro, como já mencionado. As milhares (ou quase isso) de sinapses que uma única fibra trepadeira faz com os dendritos proximais de uma única célula de Purkinje constituem uma das mais poderosas conexões excitatórias de todo o sistema nervoso central. A intensidade dessa aferência é incrementada por junções comunicantes que unem de forma eletrônica a atividade dos neurônios da oliva inferior,

sincronizando-os. Assim, um conjunto de neurônios olivares pode determinar, ao mesmo tempo, a atividade dos circuitos cerebelares e promover plasticidade adaptativa na eferência inibitória do córtex cerebelar. Essa plasticidade resulta de depressões de longa duração nas respostas das células de Purkinje às aferências das fibras paralelas, por meio de uma cadeia de eventos complexos que levam à endocitose dos receptores AMPA nas sinapses das fibras paralelas com as células de Purkinje. (Para um esclarecimento do mecanismo celular dessa depressão de longa duração na eficiência da sinapse da fibra paralela sobre as células de Purkinje, veja o Capítulo 8.)

A redução na eficiência das aferências das fibras paralelas às células de Purkinje tem como efeito o aumento da resposta dos neurônios dos núcleos cerebelares profundos à atividade aferente (enfraquecendo a influência da alça inibitória). Assim, os sinais que retornaram do cerebelo para os circuitos dos neurônios motores superiores no córtex motor e no tronco encefálico estão modificados em consequência da ativação das fibras trepadeiras. Ainda não se conhece como essa modificação intervém na “correção” do erro do movimento. Entretanto, a partir de estudos de modelos animais e de pacientes humanos com lesão no núcleo olivar inferior, fica evidente que tanto a adaptação sensório-motora de curta duração (correção do erro) como o aprendizado motor de longa duração requerem a modulação do processamento cerebelar pela ativação das fibras trepadeiras.

Circuitaria cerebelar e a coordenação do movimento em curso

Como seria de se esperar para uma estrutura que monitora e ajusta o comportamento motor, a atividade neuronal do cerebelo muda de modo continuado durante o curso de um movimento. Por exemplo, a execução de uma tarefa relativamente simples como sacudir o pulso para frente e para trás ocasiona um padrão dinâmico de atividade tanto nas células de Purkinje como nas células dos núcleos cerebelares profundos que acompanham de modo preciso o movimento em curso (Figura 19.12). Ambos os tipos celulares estão tonicamente ativos no repouso e modificam sua frequência de disparos à medida que ocorre o movimento. Os neurônios respondem de maneira seletiva às várias características do movimento, incluindo o relaxamento ou a contração de músculos específicos, a posição das articulações e a direção do movimento seguinte. Toda essa informa-

Figura 19.12 Atividade das células de Purkinje (A) e das células dos núcleos cerebelares profundos (B) no repouso (traçados superiores) e durante o movimento do pulso (traçados inferiores). As linhas abaixo dos registros dos potenciais de ação mostram mudanças na tensão muscular, registrada por eletromiografia. As durações dos movimentos do pulso estão indicadas por blocos coloridos. Ambos os tipos celulares estão tonicamente ativos no repouso. Movimentos alternantes rápidos do pulso resultam em inibição transitória da atividade tônica de ambos os tipos celulares. (Segundo Thach, 1968.)

(A) CÉLULA DE PURKINJE

Em repouso



Durante movimentos alternantes



(B) CÉLULA NUCLEAR PROFUNDA

Em repouso



Durante movimentos alternantes



ção está codificada, portanto, nas mudanças da frequência de disparos das células de Purkinje que, por sua vez, modulam a atividade das células dos núcleos cerebelares profundos.

Como seria previsto por essas propriedades de respostas neuronais, as lesões e doenças cerebelares tendem a perturbar a modulação e a coordenação dos movimentos em curso (Quadro 19A). Assim, a característica marcante dos pacientes com lesão cerebelar é a dificuldade em produzir movimentos suaves e bem-coordenados. Em vez disso, os movimentos tendem a ser espasmódicos e imprecisos, condição denominada **ataxia cerebelar**. Muitas dessas dificuldades na realização dos movimentos podem ser explicadas como uma interrupção do papel do cerebelo na correção dos erros do movimento em curso, pois o mecanismo cerebelar para correção de erros assegura que os movimentos sejam modificados para enfrentar as mudanças nas circunstâncias. Como foi antes descrito, as células de Purkinje e as células dos núcleos cerebelares profundos reconhecem os erros potenciais pela comparação dos padrões da atividade convergente que estão disponíveis, ao mesmo tempo, para ambos os tipos celulares. Então, as células dos núcleos profundos enviam os sinais corretivos aos neurônios motores superiores a fim de manter ou melhorar a exatidão do movimento.

Como no caso dos núcleos da base, os estudos do sistema oculomotor, em especial dos movimentos sacádicos, têm colaborado de forma importante para o esclarecimento da contribuição que o cerebelo faz para a redução de erros motores.

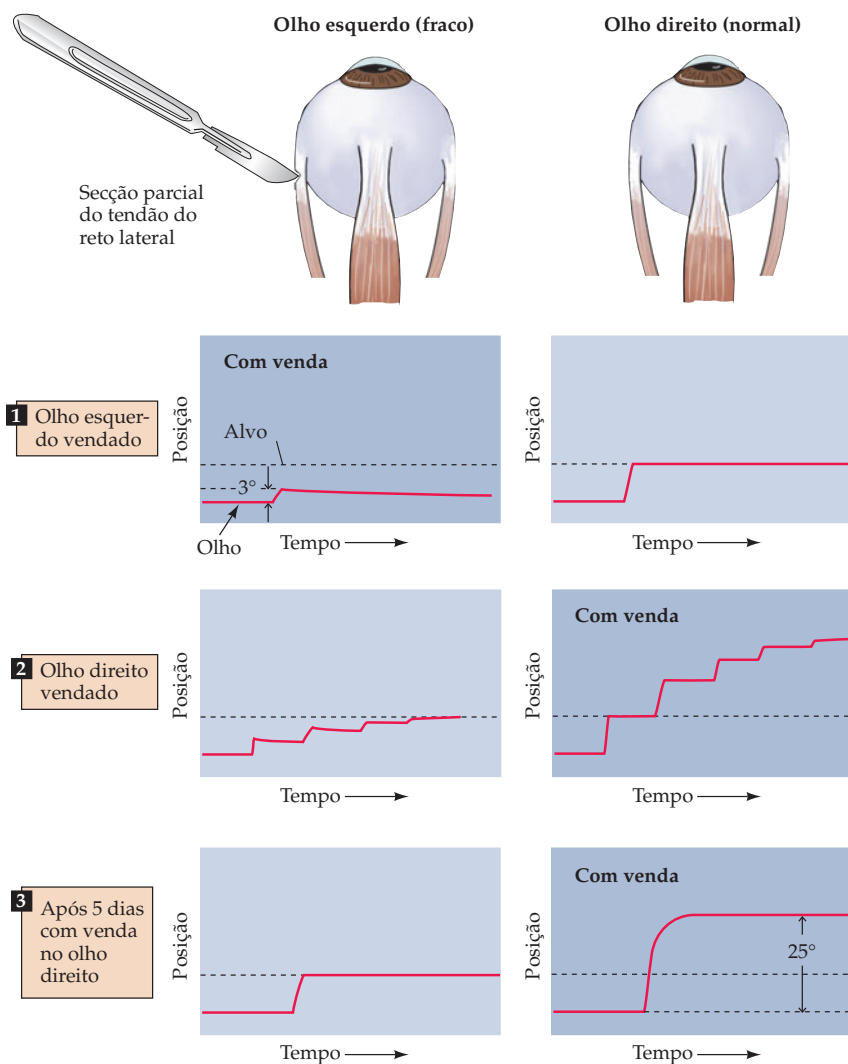


Figura 19.13 Contribuição do cerebelo à modificação dependente da experiência dos movimentos sacádicos dos olhos. O enfraquecimento do músculo reto lateral do olho esquerdo faz com que o olho não alcance o alvo (1). Quando o indivíduo experimental (neste caso um macaco) é forçado a utilizar esse olho, em virtude de uma venda colocada no olho direito, muitos movimentos sacádicos devem ser gerados para alcançar o alvo (2). Após 5 dias de experiência com o olho fraco, a eficiência do sistema sacádico tinha sido aumentada, e um único movimento sacádico era agora utilizado para se fixar no alvo. (3) Esse ajuste da eficiência do sistema de movimento sacádico do olho depende de um cerebelo intacto. (Segundo Optican e Robinson, 1980.)

QUADRO 19A Doenças priônicas

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é um distúrbio neurológico raro, mas devastador, caracterizado por ataxia cerebelar, por movimentos involuntários mioclônicos, por convulsões e por uma demência progressiva fulminante. Em geral, inicia-se na meia-idade, e a morte ocorre normalmente em um ano. A histopatologia distinta dessa doença, denominada *degeneração espongiiforme*, consiste em perda neuronal e em extensa proliferação glial, principalmente no córtex cerebelar e cerebral; o padrão peculiar espongiiforme é devido aos vacúolos no citoplasma dos neurônios e da glia. A DCJ é a única doença humana reconhecida como sendo transmissível por inoculação (tanto oralmente como pela circulação sanguínea) ou por hereditariedade, por meio de mutações da linha germinativa. Ao contrário de outras doenças transmissíveis mediadas por micro-organismos como vírus ou bactérias, o agente, nesse caso, é uma proteína chamada príon.

Observações de cerca de trinta anos atrás sugeriam que a DCJ era de caráter infeccioso. A principal pista era uma então obscura doença da ovelha denominada *scrapie*, a qual também se caracterizava por ataxia cerebelar, debilidade e intenso prurido. A capacidade de o *scrapie* ser transmitido de uma ovelha para outra indicavam de forma evidente a existência de um agente infeccioso.

Outro indício veio do trabalho de Carlton Gajdusek, um neurologista que estudou uma doença humana peculiar denominada *kuru* que ocorria de forma específica em um grupo de nativos da Nova Guiné, conhecidos por praticarem o ritual de canibalismo. Assim como a DCJ, o *kuru* é uma doença neurodegenerativa caracterizada por uma devastadora ataxia cerebelar e subsequente demência, na maioria dos casos, levando à morte em um ano. As nítidas similaridades na histopatologia característica do *scrapie* e do *kuru*, ou seja, a degeneração espongiiforme, sugeriam uma patogênese comum. Além disso, obteve-se a transmissão bem-sucedida do *kuru* a macacos antropóides na década de 1960, confirmando que a DCJ era mesmo infecciosa. O período prolongado entre a inoculação e o início da doença (de meses a anos) levou Gajdusek a sugerir que o agente transmissível era o que ele denominou de um “vírus lento”.

Esses extraordinários achados estimularam uma intensa busca pelo agente infeccioso. A transmissão do *scrapie* da ovelha a *hamsters*, realizada por Stanley Prusiner na Universidade da Califórnia, em São Francisco, permitiu a caracterização bioquímica de frações parcialmente purificadas do agente do *scrapie* no encéfalo do *hamster*. De maneira singular, ele descobriu que a infecção era muitíssimo resistente à radiação ultravioleta ou à

ação de nucleases, ambos tratamentos capazes de degradar ácidos nucleicos. Parecia, portanto, improvável que um vírus pudesse ser o agente causador. De modo diverso, procedimentos que alteravam ou degradavam proteínas diminuía a infecção de forma evidente. Em 1982, Prusiner cunhou o termo príon para se referir ao agente causador dessa encefalopatia espongiiforme transmissível. Ele escolheu o termo para enfatizar que o agente era uma partícula infecciosa proteinácea (fazendo uma abreviatura um pouco mais eufônica de *proteinaceous infectious particle*). Desde as descobertas de Prusiner, cerca de meia dúzia de doenças de animais – incluindo a encefalopatia espongiiforme bovina, amplamente divulgada, ou “doença da vaca louca” – e mais quatro doenças humanas foram demonstradas como se causadas por príons.

Se os príons contêm ácidos nucleicos não detectáveis ou se são realmente proteínas permaneceu controverso por alguns anos. Prusiner defendia de modo insistente a hipótese de que o patógeno era “somente proteína”, um conceito revolucionário com relação às doenças transmissíveis. Ele propôs que o príon é uma proteína que consiste em uma forma modificada (*scrapie*), PrP^{Sc}, da proteína hospedeira normal, PrP^C (“C” para “controle da proteína do príon”), cuja propagação ocorre por uma mudança conformacional da PrP^C

Por exemplo, a secção de parte do tendão do músculo reto lateral em um olho de um macaco enfraquece os movimentos horizontais para esse olho (Figura 19.13). Quando uma venda é colocada sobre o olho normal para forçar o animal a utilizar o seu olho fraco, os movimentos sacádicos realizados pelo olho fraco são, no início, *hipométricos*, ou seja, eles ficam aquém dos alvos visuais. Então, ao longo dos poucos dias seguintes, a amplitude dos movimentos sacádicos aumenta de forma gradual até que eles se tornem precisos outra vez. Assim, se a venda for descolada para cobrir o olho enfraquecido, os movimentos sacádicos do olho normal serão, agora, *hipermétricos* (incidem além do alvo). Em outras palavras, durante uns poucos dias o sistema nervoso corrige os erros dos movimentos sacádicos realizados pelo olho fraco, aumentando o ganho no sistema motor sacádico (veja Capítulo 20). Lesões na verme do espínocerebelo (veja Figura 19.1) eliminam essa capacidade de reduzir o erro motor.

Evidência similar sobre a contribuição cerebelar para o movimento tem sido obtida de estudos sobre o reflexo vestibulo-ocular (RVO) em macacos e humanos.

endógena para a PrP^{Sc} autocatalizável pela própria PrP^{Sc}. Ou seja, a forma modificada da proteína (PrP^{Sc}) transforma a forma normal (PrP^C) na forma modificada, mais ou menos como os cristais se formam em soluções supersaturadas. Diferenças na estrutura secundária da PrP^C e da PrP^{Sc} evidenciadas por espectroscopia óptica apoiavam essa ideia. Uma hipótese alternativa, contudo, era a de que o agente fosse apenas um vírus contendo ácido nucleico não convencional e que o acúmulo de PrP^{Sc} seria uma consequência incidental da infecção e da morte celular.

Um conjunto de evidências que apoia a hipótese “somente proteína” surgiu apenas na década passada. Primeiro, a PrP^{Sc} e o agente de contágio do *scrapie* foram copurificados por uma série de procedimentos, incluindo cromatografia por afinidade utilizando um anticorpo monoclonal anti-PrP; nenhum ácido nucleico foi detectado em preparações altamente purificadas, apesar dos intensos esforços. Segundo, a encefalopatia espongiforme pode ser hereditária em humanos, e a causa hoje se sabe ser uma mutação (ou mutações) no gene que codifica a PrP. Terceiro, os camundongos transgênicos que possuem um gene *PrP* mutante equivalente a uma das mutações da doença hereditária do príon humano desenvolvem encefalopatia espongiforme. Assim, uma proteína defeituosa é su-

ficiente para desencadear a doença. E, finalmente, os camundongos transgênicos que possuem mutação nula para *PrP* não desenvolvem encefalopatia espongiforme quando inoculados com o agente do *scrapie*, enquanto o camundongo selvagem a desenvolve. Esses resultados corroboram de forma convincente o fato de que a PrP^{Sc} deve, na verdade, interagir com a PrP^C endógena para converter a PrP^C em PrP^{Sc}, propagando, nesse processo, a doença. A proteína é altamente conservada em diferentes espécies de mamíferos, sugerindo que desempenhe alguma função essencial, embora os camundongos com a mutação nula da *PrP* não mostrem qualquer anormalidade detectável.

Apesar desses avanços, muitas dúvidas ainda permanecem. Qual é o mecanismo pelo qual ocorre a transformação conformacional da PrP^C a PrP^{Sc}? Como as mutações em diferentes locais da mesma proteína culminam na expressão de fenótipos distintos, evidentes em diversas doenças priônicas em humanos? As mudanças conformacionais de proteínas são um mecanismo comum de outras doenças neurodegenerativas? E essas descobertas revelam uma terapia para as terríveis manifestações das encefalopatias espongiformes?

Apesar dessas questões não respondidas, essa área de trabalho permanece como um dos mais excitantes

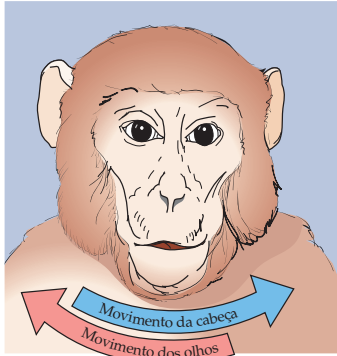
capítulos na pesquisa neurológica moderna e resultou na concessão dos prêmios Nobel em Fisiologia e Medicina para Gajdusek (em 1976) e para Prusiner (em 1997).

Referências

- BUELER, H. and 6 others (1993) Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 73: 1339–1347.
- GAJDUSEK, D. C. (1977) Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 197: 943–960.
- GIBBS, C. J., D. C. GAJDUSEK, D. M. ASHER and M. P. ALPERS (1968) Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. *Science* 161: 388–389.
- HARRIS D. A. and H. L. TRUE (2006) New insights into prion structure and toxicity. *Neuron* 50: 353–357.
- MALLUCCI G. and J. COLLINGE (2005) Rational targeting for prion therapeutics. *Nature Rev. Neurosci.* 6 : 23–34.
- PRUSINER, S. B. (1982) Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216: 136–144.
- PRUSINER, S. B., M. R. SCOTT, S. J. DEARMOND and G. E. COHEN (1998) Prion protein biology. *Cell* 93: 337–348.
- RHODES, R. (1997) *Deadly Feasts: Tracking the Secrets of a Terrifying New Plague*. New York: Simon and Schuster.

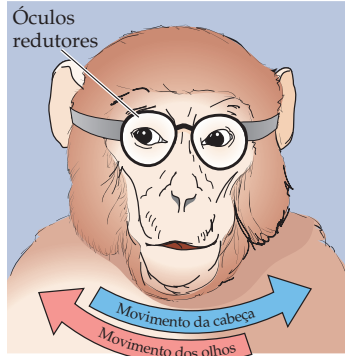
O RVO atua para manter os olhos treinados em um alvo visual durante os movimentos da cabeça (veja Capítulo 14). A relativa simplicidade desse reflexo tem tornado possível analisar alguns dos mecanismos que permitem que o aprendizado motor atue como um processo de redução de erro. Quando uma imagem visual sobre a retina desvia sua posição em função do movimento da cabeça, os olhos devem se mover com a mesma velocidade na direção oposta para manter a percepção estável. Nesses estudos, a adaptabilidade do RVO às mudanças na natureza da informação sensorial que chega é posta à prova em indivíduos experimentais (tanto macacos quanto humanos) com óculos de aumento ou redução das imagens (Figura 19.14). Em virtude do fato de os óculos alterarem o tamanho da imagem visual na retina, os movimentos compensatórios dos olhos, que, em geral, manteriam estável a imagem de um objeto na retina, são muito amplos ou muito pequenos. Ao longo do tempo, esses indivíduos (sejam macacos, sejam humanos) aprendem a ajustar a distância que os olhos devem percorrer em resposta aos movimentos da cabeça, de acordo com o tamanho artificialmente alterado do campo visual. Além disso,

Reflexo vestibulo-ocular normal (RVO)



Cabeça e olhos movem-se de maneira coordenada para manter a imagem na retina

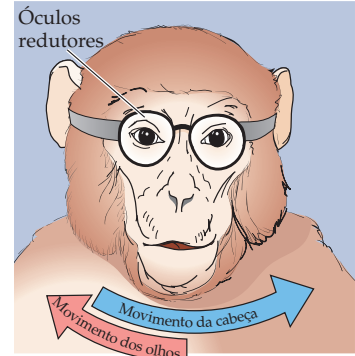
RVO incapacitado



Os olhos movem-se mais do que o necessário em relação ao movimento da imagem na retina quando a cabeça se move

Após algumas horas

RVO restaurado



Os olhos movem-se em distâncias menores em relação ao movimento da cabeça para compensar

Figura 19.14 Mudanças aprendidas no reflexo vestibulo-ocular (RVO) em macacos. Normalmente, esse reflexo opera para movimentar os olhos à medida que a cabeça se move, de modo a manter estável a imagem na retina. Quando o animal observa o mundo por meio de óculos redutores, os olhos movem-se, a princípio, de modo mais rápido em relação ao “deslizamento” da imagem visual na retina. Após alguma prática, contudo, o RVO é restaurado, e os olhos se movem em uma distância apropriada com relação ao movimento da cabeça, compensando, assim, o tamanho alterado da imagem visual.

essa mudança é mantida por períodos significativos após a remoção dos óculos e pode ser detectada de forma eletrofisiológica em registros das células de Purkinje e dos neurônios dos núcleos cerebelares profundos. Mais uma vez, se o cerebelo for lesionado ou removido, será perdida a capacidade de o RVO adaptar-se a novas condições. Essas observações apoiam a conclusão de que o cerebelo é importante, de maneira decisiva, para a redução de erros durante o aprendizado motor.

Outras consequências das lesões cerebelares

Como foi visto, os pacientes com lesões cerebelares mostram erros continuados em seus movimentos, qualquer que seja a causa ou o local da lesão cerebelar. O lado do corpo em que ocorrem esses erros do movimento é sempre o da lesão do cerebelo, refletindo a sua situação incomum como estrutura encefálica na qual a informação sensorial e motora está representada de modo ipsilateral e não contralateral. Além disso, aferências somáticas, visuais ou outras estão representadas no cerebelo de forma topográfica. Por consequência, os déficits de movimentos, resultantes de lesões cerebelares localizadas, podem ser muito específicos. Por exemplo, uma das síndromes cerebelares mais comuns é causada pela degeneração da porção anterior do córtex cerebelar em pacientes com uma longa história de alcoolismo (Figura 19.15). Esse dano afeta, de forma específica,

Figura 19.15 As alterações patológicas em uma variedade de doenças neurológicas ajudam a compreender a função do cerebelo. Neste exemplo, o abuso crônico de álcool causou uma degeneração da verme anterior (setas), enquanto outras áreas cerebelares foram deixadas intactas. O paciente tinha dificuldade para caminhar, mas mostrava pouca dificuldade nos movimentos dos braços ou na fala. A orientação desta secção sagital é a mesma da Figura 19.1C. (Obtido de Victor *et al.*, 1959.)



o movimento dos membros inferiores, os quais estão representados no espinocerebelo anterior (veja Figura 19.5). As consequências incluem passadas amplas e cambaleantes, com pouco prejuízo dos movimentos dos braços ou mãos. Assim, a organização topográfica do cerebelo permite que a lesão cerebelar perturbe a coordenação dos movimentos desempenhados por alguns grupos de músculos, mas não por outros.

A implicação dessas patologias é que o cerebelo, em geral, é capaz de integrar, momento a momento, ações dos músculos e articulações de todo o corpo para assegurar a execução de forma suave de toda uma série de comportamentos motores. Assim, as lesões cerebelares levam principalmente à falta de coordenação dos movimentos em curso (Quadro 19B). Por exemplo, a lesão do vestibulocerebelo prejudica a capacidade do indivíduo de se manter ereto e de conservar a direção do olhar. Os olhos apresentam dificuldade para se manterem fixos, desviam-se do alvo e, então, retornam rapidamente com um movimento sacádico corretivo, fenômeno conhecido como **nistagmo**. Uma lesão das vias aos núcleos vestibulares pode também resultar em uma diminuição do tônus muscular. Por outro lado, pacientes com lesão no espinocerebelo possuem dificuldades em controlar os movimentos da marcha, possuindo uma passada ampla e um tanto arrastada, o que indica o funcionamento inadequado de grupos de músculos que normalmente contam com uma retroação sensorial para produzir ações ajustadas e suaves. Os pacientes também apresentam dificuldades em realizar movimentos alternados rápidos, distúrbio conhecido como **disdiadococinesia**. Também podem ocorrer erros nas estimativas de alcance da mão na busca de algum objeto, o que é chamado de **dismetria**. Durante o movimento, **tremores** – ditos **de ação** ou **de intenção** – acompanham os movimentos de alcance que excedem ou subestimam a distância ao alvo, em virtude de distúrbios de detecção e de correção de erros do movimento. E, por último, lesões do cerebrotocerebelo produzem distúrbios nas sequências mais elaboradas de movimentos aprendidos, como a fala ou tocar um instrumento musical. O que é comum em todos esses sintomas e que independe do local da lesão é a incapacidade de coordenar movimentos suaves e com direção determinada.

Resumo

O cerebelo recebe aferências de regiões do córtex cerebral que planejam e iniciam movimentos complexos e que exigem habilidade. Ele também recebe inervação dos sistemas sensoriais que monitoram os movimentos em curso. Essa organização permite uma comparação do movimento intencional com o real e uma redução na diferença ou “erro motor”. As correções dos erros motores produzidos pelo cerebelo ocorrem tanto em tempo real como em períodos mais longos, como no aprendizado motor. Por exemplo, o reflexo vestibulo-ocular permite ao observador fixar-se em um objeto enquanto a cabeça se move. A utilização de óculos que alteram o tamanho da imagem produz uma mudança de longa duração na eficiência desse reflexo, o que depende de um cerebelo intacto. O conhecimento da circuitaria cerebelar sugere que o aprendizado motor é realizado por intermédio das fibras trepadeiras, as quais ascendem do núcleo olivar inferior para fazer contatos com os dendritos das células de Purkinje no córtex cerebelar. A informação fornecida pelas fibras trepadeiras modula a eficiência da segunda principal aferência às células de Purkinje, que chega pelas fibras paralelas originadas das células granulares. As células granulares recebem informação sobre o movimento intencional a partir do vasto número de fibras musgosas que entram no cerebelo por múltiplas vias, incluindo a via corticopontinocerebelar. Como seria de se esperar, a aferência do cerebelo a partir dos núcleos cerebelares profundos projeta-se aos circuitos que controlam todas as principais fontes de neurônios motores superiores descritas no Capítulo 17. Os efeitos das doenças cerebelares fornecem um apoio consistente à concepção de que o cerebelo regula o desempenho dos movimentos. Assim, os pacientes com distúrbios cerebelares mostram ataxias graves, nas quais o local da lesão cerebelar determina que certos movimentos sejam prejudicados.

QUADRO 19B Análise genética da função cerebelar

Desde o início da década de 1950, pesquisadores interessados no comportamento motor têm identificado e estudado linhagens de camundongos mutantes nas quais o movimento está comprometido. Esses camundongos mutantes são fáceis de serem reconhecidos. A “triagem” realizada após a mutagênese espontânea ou induzida é feita apenas procurando-se animais que tenham dificuldade de movimentos.

A análise genética sugeriu que alguns desses comportamentos anormais poderiam ser explicados por mutações recessivas autossômicas ou semidominantes isoladas, nas quais os homozigotos são afetados de forma mais grave. As linhagens receberam nomes como *reeler* (“andar oscilante”), *weaver* (“andar serpenteante”), *lurcher* (“andar em guinadas”), *staggerer* (“andar cambaleante”), e *leaner* (“andar inclinado”),

que refletem a natureza do distúrbio motor que apresentam (veja tabela). O número de certa forma elevado de mutações que comprometem o movimento sugere que deve ser possível compreender algumas características dos circuitos motores e sua função em nível genético.

Um aspecto comum dos mutantes é a ataxia semelhante à encontrada em associação aos distúrbios cerebelares em humanos. De fato, todas as mutações estão associadas a alguma forma de patologia cerebelar, as quais são especialmente nítidas nas mutações *reeler* e *weaver*. No cerebelo com *reeler*, as células de Purkinje, as células granulares e os interneurônios estão deslocados de suas posições laminares usuais, e há menos células granulares do que o normal. No caso de *weaver*, a maioria das células granulares é perdida antes de sua migração a partir da camada

granular externa (uma região proliferativa onde as células granulares do cerebelo são geradas durante o desenvolvimento), deixando apenas células de Purkinje e interneurônios dos circuitos locais para realizar o trabalho do cerebelo. Assim, essas mutações que ocasionam déficits no comportamento motor prejudicam o desenvolvimento e a disposição final dos neurônios que constituem os principais circuitos de processamento do cerebelo (veja Figura 19.8).

Esforços para caracterizar os mecanismos celulares subjacentes a esses déficits motores não obtiveram êxito de imediato, e a identidade molecular dos genes afetados permaneceu obscura até pouco tempo atrás. Nos últimos anos, contudo, os genes *reeler* e *weaver* foram identificados e clonados.

O gene *reeler* foi clonado mediante uma combinação de boa dose de sorte e de cuidadosa observação. No pro-

Mutações motoras em camundongos

Mutação	Caráter hereditário	Cromossomo afetado	Características morfológicas e comportamentais
<i>reeler</i> (<i>rl</i>) ("andar oscilante")	Autossômico recessivo	5	Ataxia oscilante da passada, postura distônica e tremores. Mau posicionamento sistemático das classes de neurônios no prosencéfalo e no cerebelo. Cerebelo pequeno, número reduzido de células granulares.
<i>weaver</i> (<i>wv</i>) ("andar serpenteante")	Autossômico recessivo	7	Ataxia, hipotonia e tremor. Córtex cerebelar reduzido em volume. A maioria das células da camada granular externa degenera antes da migração.
<i>leaner</i> (<i>tg1a</i>) ("andar inclinado")	Autossômico recessivo	8	Ataxia e hipotonia. Degeneração das células granulares, especialmente dos lobos anterior e nodular do cerebelo. Degeneração de algumas células de Purkinje.
<i>lurcher</i> (<i>lr</i>) ("andar em guinadas")	Autossômico semidominante	6	O homozigoto morre. O heterozigoto é atáxico com passadas hesitantes e oscilantes e tem convulsões. O cerebelo tem metade do tamanho normal; as células de Purkinje degeneram; as células granulares estão reduzidas em número.
<i>nervous</i> (<i>nr</i>) ("andar nervoso")	Autossômico recessivo	8	Hiperatividade e ataxia. 90% das células de Purkinje morrem entre 3 e 6 semanas de idade.
<i>degeneração da célula de Purkinje</i> (<i>pccl</i>)	Autossômico recessivo	13	Ataxia moderada. Todas as células de Purkinje degeneram entre o 15º dia embrionário e o terceiro mês de idade.
<i>staggerer</i> (<i>sg</i>) ("andar cambaleante")	Autossômico recessivo	9	Ataxia com tremores. A arborização dendrítica das células de Purkinje é simples (poucos espinhos). Não há sinapses das células de Purkinje com as fibras paralelas. As células granulares acabam degenerando.

Adaptado de Caviness e Rakic, 1978.

cesso de concepção de camundongos transgênicos por meio da inserção de fragmentos de ADN no genoma do camundongo, os pesquisadores do laboratório de Tom Curran criaram uma nova linhagem de camundongos que se comportava de modo muito similar ao camundongo *reeler* e possuía patologia cerebelar semelhante. Essa mutação *reeler* "sintética" foi identificada pela localização da posição do fragmento novo de ADN – o qual se revelou estar no mesmo cromossomo da mutação *reeler* original. Análise posterior mostrou que, de fato, o mesmo gene tinha sido mutado, e o gene *reeler* foi, a seguir, identificado. De maneira notável, a proteína codificada por esse gene é homóloga a proteínas da matriz extracelular, como tenascina, laminina e fibronectina (veja Capítulo 23). Essa descoberta faz sentido, uma vez que a fisiopatologia da mutação *reeler* acarreta alterações na migração celular, resultando em neurônios malposicionados no córtex cerebelar, bem como no córtex cerebral e no hipocampo.

Técnicas genéticas moleculares também levaram à clonagem do gene *weaver*. Utilizando a análise da ligação e a capacidade de clonar e sequenciar

grandes pedaços dos cromossomos de mamíferos, Andy Peterson e seus colaboradores "percorreram" (mediante clonagens sequenciais) várias quilobases de ADN na região cromossomal para localizar onde o gene *weaver* está mapeado. Ao comparar seqüências normais e mutantes dentro dessa região, eles determinaram que o *weaver* seria uma mutação em um canal retificador para influxo de K^+ (veja Capítulo 4). Ainda não está claro, porém, como essa molécula em especial influencia o desenvolvimento das células granulares ou ocasiona sua morte nos mutantes.

A história das proteínas codificadas pelos genes *reeler* e *weaver* indica tanto a promessa como o desafio de uma abordagem genética para compreendermos a função cerebelar. A identificação dos mutantes motores e sua patologia não são muito difíceis de serem entendidas, mas a compreensão de sua base ge-

nética molecular depende de trabalho árduo e de muita sorte.

Referências

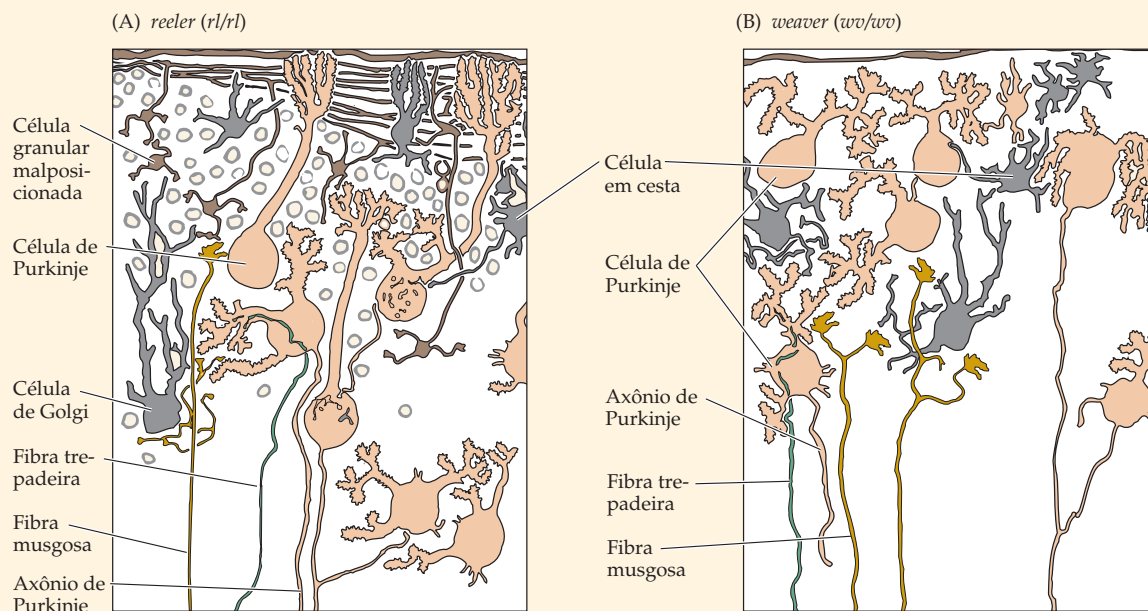
CAVINESS, V. S. JR. and P. RAKIC (1978) Mechanisms of cortical development: A view from mutations in mice. *Ann. Rev. Neurosci.* 1: 297–326.

D'ARCANGELO, G., G. G. MIAO, S. C. CHEN, H. D. SOARES, J. I. MORGAN and T. CURRAN (1995) A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutation *reeler*. *Nature* 374: 719–723.

PATIL, N., D. R. COX, D. BHAT, M. FAHAM, R. M. MEYERS and A. PETERSON (1995) A potassium channel mutation in *weaver* mice implicates membrane excitability in granule cell differentiation. *Nature Genetics* 11: 126–129.

RAKIC, P. and V. S. CAVINESS JR. (1995) Cortical development: A view from neurological mutants two decades later. *Neuron* 14: 1101–1104.

O córtex cerebelar está alterado nas mutações *reeler* e *weaver*. (A) Córtex cerebelar em camundongos homozigotos *reeler*. A mutação *reeler* resulta em deslocamento dos principais tipos celulares do córtex cerebelar de suas posições laminares normais. Apesar da desorganização do córtex cerebelar nos mutantes *reeler*, as principais aferências – fibras musgosas e fibras trepadeiras – encontram seus alvos apropriados. (B) Córtex cerebelar nos camundongos homozigotos *weaver*. As células granulares estão ausentes, e as principais aferências cerebelares fazem sinapses com os neurônios restantes de forma inadequada. (Segundo Rakic, 1977.)



Leitura complementar**Revisões**

ALLEN, G. and N. TSUKAHARA (1974) Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol. Rev.* 54: 957–1006.

GLICKSTEIN, M. and C. YEO (1990) The cerebellum and motor learning. *J. Cog. Neurosci.* 2: 69–80.

LISBERGER, S. G. (1988) The neural basis for learning of simple motor skills. *Science* 242: 728–735.

OHYAMA T., W. L. NORES, M. MURPHY and M. D. MAUK (2003) What the cerebellum computes. *Trends Neurosci.* 26: 222–227.

ROBINSON F. R. and A. F. FUCHS (2001) The role of the cerebellum in voluntary eye movements. *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 981–1004.

STEIN, J. F. (1986) Role of the cerebellum in the visual guidance of movement. *Nature* 323: 217–221.

THACH, W. T., H. P. GOODKIN and J. G. KEATING (1992) The cerebellum and adaptive coordination of movement. *Annu. Rev. Neurosci.* 15: 403–442.

Artigos originais importantes

ASANUMA, C., W. T. THACH and E. G. JONES. (1983) Distribution of cerebellar terminals and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. *Brain Res. Rev.* 5: 237–265.

BRODAL, P. (1978) The corticopontine projection in the rhesus monkey: Origin and principles of organization. *Brain* 101: 251–283.

DELONG, M. R. and P. L. STRICK (1974) Relation of basal ganglia, cerebellum, and motor cortex units to ramp and ballistic movements. *Brain Res.* 71: 327–335.

ECCLES, J. C. (1967) Circuits in the cerebellar control of movement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 58: 336–343.

McCORMICK, D. A., G. A. CLARK, D. G. LAVOND and R. F. THOMPSON (1982) Initial localization of the memory trace for a basic form of learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 2731–2735.

THACH, W. T. (1968) Discharge of Purkinje and cerebellar nuclear neurons during rapidly alternating arm move-

ments in the monkey. *J. Neurophysiol.* 31: 785–797.

THACH, W. T. (1978) Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended next movement in motor cortex and cerebellum. *J. Neurophysiol.* 41: 654–676.

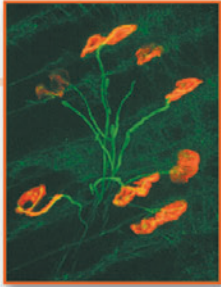
VICTOR, M., R. D. ADAMS and E. L. MANCALL (1959) A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients. *Arch. Neurol.* 1: 579–688.

Livros

BRADLEY, W. G., R. B. DAROFF, G. M. FENICHEL and C. D. MARSDEN (eds.) (1991) *Neurology in Clinical Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, Capítulos 29 e 77.

ITO, M. (1984) *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven Press.

KLAWANS, H. L. (1989) *Toscanini's Fumble and Other Tales of Clinical Neurology*. New York: Bantam, Capítulos 7 e 10.



Capítulo 20

Movimentos Oculares e Integração Sensório-Motora

Visão geral

Os movimentos oculares são, de muitas formas, mais fáceis de serem estudados do que os movimentos de outras partes do corpo. Esse fato decorre, em parte, da relativa simplicidade das ações musculares sobre o globo ocular. Existem somente seis músculos extraoculares, cada um dos quais tem um papel específico no ajuste da posição do olho. Além disso, existem apenas tipos limitados de movimentos oculares estereotipados, cada um deles com seu próprio circuito de controle. Os movimentos oculares têm sido, portanto, um modelo útil para a compreensão dos mecanismos de controle motor. De fato, muito do que se conhece sobre a regulação dos movimentos pelo cerebelo, pelos núcleos da base e pelo sistema vestibular foi obtido do estudo dos movimentos oculares (veja Capítulos 14, 18 e 19). Neste capítulo, as principais características do controle dos movimentos oculares são utilizadas para ilustrar os princípios da integração sensório-motora que também se aplicam a comportamentos motores mais complexos.

Para que servem os movimentos oculares?

Os movimentos oculares são importantes nos humanos pelo fato de a maior acuidade visual restringir-se à fóvea, a pequena região circular (cerca de 1,2 mm de diâmetro) localizada na retina central e densamente povoada pelos fotorreceptores cones (veja Capítulo 11). Os movimentos oculares podem dirigir a fóvea para novos objetos de interesse (processo denominado “foveação”) ou para compensar distúrbios que provocaram o deslocamento da fóvea do alvo que já tinha sido alcançado.

Como foi demonstrado há algumas décadas pelo fisiologista russo Alfred Yarbus, os movimentos oculares revelam muito sobre as estratégias utilizadas para inspecionar uma cena. Yarbus utilizou lentes de contato com pequenos espelhos sobre elas para documentar (pela posição de um feixe refletido) o padrão dos movimentos oculares realizados enquanto as pessoas examinam uma variedade de objetos e cenas. A Figura 20.1 mostra as mudanças da direção do olhar de uma pessoa enquanto ela observa uma fotografia (que neste experimento foi do famoso busto da Rainha Nefertiti). As linhas retas e finas representam os rápidos movimentos oculares balísticos (**sacádicos**) utilizados para alinhar as fóveas com determinadas partes da imagem. Pouca ou nenhuma percepção visual ocorre durante um movimento sacádico, que dura apenas umas poucas dezenas de milissegundos. Os pontos densos ao longo dessas linhas representam pontos de fixação onde o observador se deteve por um período de tempo maior para absorver informação visual. Os resultados obtidos por Yarbus, e, depois, por muitos outros, mostraram que a visão é um processo ativo no qual os movimentos oculares, em geral, desviam a mirada várias vezes por segundo a fim de selecionar partes da cena para examinar aspectos especialmente interessantes. A distribuição espacial dos pontos de fixação indica que se passa muito mais tempo examinando os olhos, o nariz, a boca e a orelha de Nefertiti do que o meio de sua face ou o pescoço. Assim, os movimentos oculares nos permitem esquadrihar o campo visual para termos a atenção sobre as partes da cena que transmitem a informação mais significativa. Na Figura 20.1 fica evidente que o rastreamento dos movimentos oculares pode ser utilizado para determinar quais aspectos de uma cena podem prender a aten-

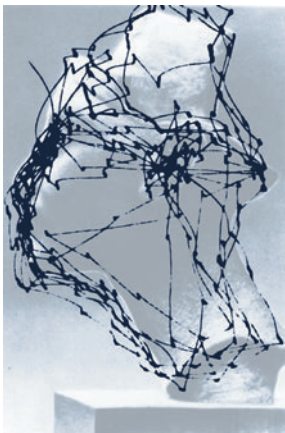


Figura 20.1 Movimentos oculares realizados por uma pessoa que observa uma fotografia do busto da Rainha Nefertiti. A fotografia do topo é a imagem que a pessoa viu; o diagrama da figura inferior mostra os movimentos dos olhos do indivíduo durante um período de 2 minutos. (De Yarbus, 1967.)

ção em especial. Na verdade, hoje em dia, os anunciantes utilizam versões modernas do método de Yarbus para determinar quais combinações de fotografias e cenas venderão melhor seus produtos.

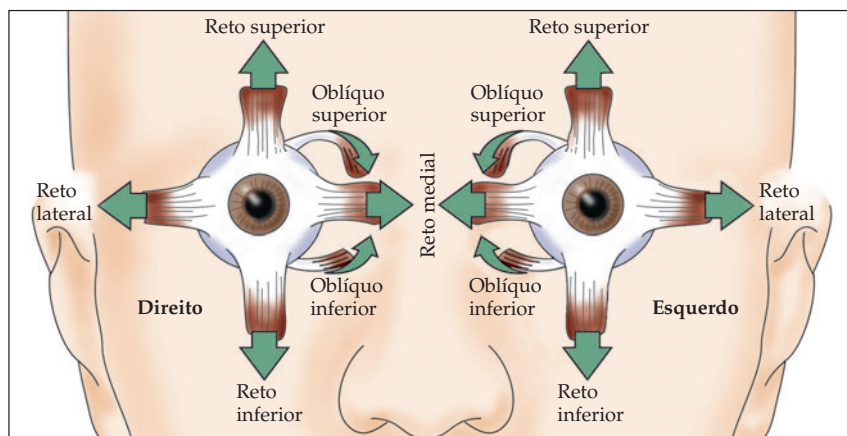
A importância dos movimentos oculares para a percepção visual também tem sido demonstrada por experimentos nos quais uma imagem visual se estabiliza na retina, seja pela paralisação dos músculos extraoculares, seja pelo, então, movimento de uma cena em sincronia com os registros dos movimentos oculares de maneira que diferentes aspectos da imagem sempre incidam exatamente nas mesmas partes da retina (Quadro 20A). As imagens visuais estabilizadas desaparecem com rapidez, por razões ainda pouco compreendidas. Entretanto, essas observações sobre imagens imóveis evidenciam o fato de que os movimentos oculares são essenciais para a percepção visual normal.

Ações dos músculos extraoculares e sua inervação

São três pares de músculos antagonistas que controlam os movimentos oculares: os **músculos reto lateral e medial, reto superior e inferior e oblíquo superior e inferior**. Esses músculos são responsáveis pelos movimentos do globo ocular em três diferentes eixos: *horizontal*, na direção do nariz (adução) ou em sua direção oposta (abdução); *vertical*, elevação ou abaixamento, e de *torção*, movimentos do alto do olho em direção ao nariz (torção interna) ou na direção oposta (torção externa). Os movimentos horizontais são controlados apenas pelos músculos reto medial e reto lateral; o músculo reto medial é responsável pela adução, e o músculo reto lateral, pela abdução (Figura 20.2). Os movimentos verticais requerem a ação coordenada do músculo reto superior e do reto inferior, como também dos músculos oblíquos. A contribuição relativa dos grupos de retos e oblíquos depende da posição horizontal do olho. Na posição primária (olhos alinhados à frente), ambos os grupos contribuem para os movimentos verticais. A elevação é devida à ação dos músculos reto superior e oblíquo inferior, enquanto o abaixamento é devido à ação dos músculos reto inferior e oblíquo superior. Quando o olho está em abdução, os músculos retos são os principais propulsores na vertical. A elevação é devida à ação do reto superior, e o abaixamento, à ação do reto inferior. Quando o olho está em adução, os músculos oblíquos são os principais movedores verticais. A elevação é devida à ação do músculo oblíquo inferior, enquanto que o abaixamento se deve à ação do músculo oblíquo superior. Os músculos oblíquos são os principais responsáveis pelos movimentos de torção.

Os músculos extraoculares são inervados pelos neurônios motores inferiores que constituem três nervos cranianos: o abducente, o troclear e o oculomotor (Figura 20.3). O **nervo abducente** (nervo craniano VI) sai do tronco encefálico da junção ponte-bulbo e inerva o músculo reto lateral. O **nervo troclear** (nervo craniano IV) sai da porção caudal do mesencéfalo e inerva o músculo oblíquo superior. De maneira diferente de todos os nervos cranianos, o nervo troclear sai pela superfície

Figura 20.2 As contribuições dos seis pares de músculos extraoculares para os movimentos oculares verticais e horizontais. Os movimentos horizontais são realizados pelos músculos reto medial e reto lateral, enquanto os movimentos verticais são realizados pelos grupos de músculos reto superior, reto inferior, oblíquo superior e oblíquo inferior.



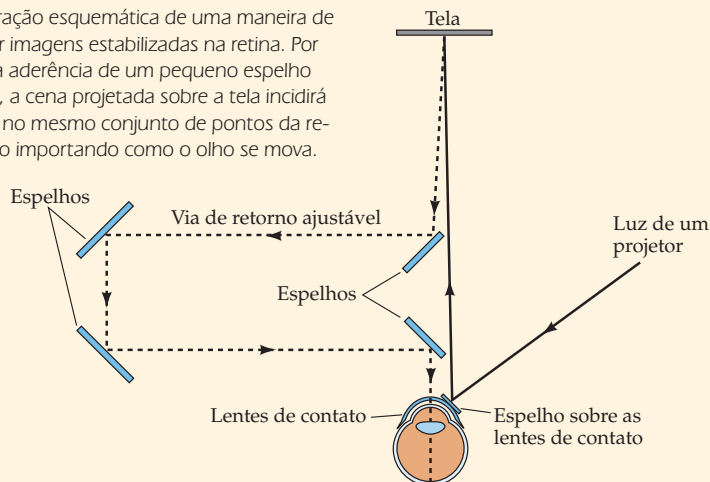
QUADRO 20A A percepção de imagens estabilizadas na retina

A percepção visual depende de forma decisiva das mudanças frequentes da cena. Em geral, nossa visão do mundo muda com os movimentos sacádicos, e, mesmo quando o observador se fixa com atenção em um objeto de interesse, ocorrem diminutos movimentos sacádicos que continuam a mover os olhos de forma abrupta sobre uma fração de grau do arco visual. Além disso, desvios contínuos dos olhos durante a fixação desviam de modo progressivo a imagem para um conjunto vizinho, porém distinto, de fotorreceptores. Em consequência desses vários tipos de movimentos oculares (Figura A), nosso ponto de vista muda de forma mais ou menos contínua.

A importância para a visão normal de uma cena que está mudando de modo continuado é revelada de forma impressionante quando a imagem se estabiliza na retina. Se um pequeno espelho for aderido ao olho por meio de uma lente de contato e a imagem refletida do espelho for projetada em uma tela, uma pessoa verá, necessariamente, a mesma coisa, qualquer que seja a posição do olho. Cada vez que o olho se mover, a imagem projetada se moverá exatamente na mesma distância (Figura B). Sob essas circunstâncias, a imagem estabilizada realmente desaparece da percepção em poucos segundos!

Uma maneira simples de demonstrar o rápido desaparecimento na retina de uma imagem estabilizada é alguém visualizar os próprios va-

(B) Ilustração esquemática de uma maneira de produzir imagens estabilizadas na retina. Por meio da aderência de um pequeno espelho ao olho, a cena projetada sobre a tela incidirá sempre no mesmo conjunto de pontos da retina, não importando como o olho se mova.



sos sanguíneos da retina. Os vasos sanguíneos, que se localizam à frente da camada de fotorreceptores, projetam uma sombra sobre os receptores subjacentes. Ainda que normalmente invisíveis, as sombras vasculares podem ser visualizadas pela movimentação de uma fonte de luz através do olho, fenômeno observado pela primeira vez por J. E. Purkinje há mais de 150 anos. Essa percepção pode ser induzida com uma pequena lanterna pressionada de forma suave contra a lateral da pálpebra fechada. Quando o feixe de luz é balançado de modo vigoroso, uma rica rede de sombras escuras dos vasos sanguíneos aparecerá contra um fundo alaranjado.

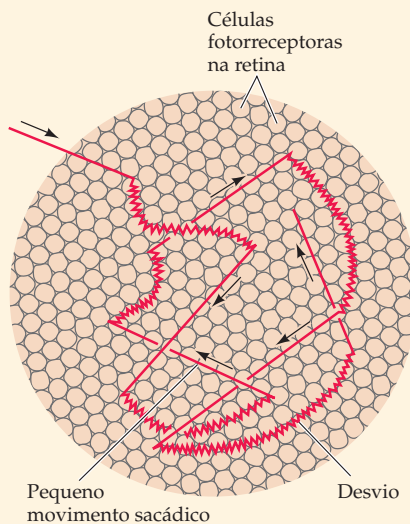
(Os vasos aparecem em preto porque são sombras.) Iniciando e terminando o movimento, ficará evidente que a imagem das sombras dos vasos sanguíneos desaparece em uma fração de segundo após a fonte de luz ficar parada.

A interpretação convencional para o desaparecimento rápido da imagem estabilizada é a adaptação da retina. De fato, o fenômeno é, ao menos de forma parcial, de origem central. A estabilização da imagem da retina em um olho, por exemplo, diminui a percepção pelo outro olho, efeito conhecido como transferência interocular. Embora a explicação desses notáveis efeitos não esteja inteiramente clara, eles enfatizam a ideia de que o sistema visual está estruturado para lidar essencialmente com a novidade.

Referências

- BARLOW, H. B. (1963) Slippage of contact lenses and other artifacts in relation to fading and regeneration of supposedly stable retinal images. *Q. J. Exp. Psychol.* 15: 36–51.
- COPPOLA, D. and D. PURVES (1996) The extraordinarily rapid disappearance of entopic images. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 8001–8003.
- HECKENMUELLER, E. G. (1965) Stabilization of the retinal image: A review of method, effects and theory. *Psychol. Bull.* 63: 157–169.
- KRAUSKOPF, J. and L. A. RIGGS (1959). Interocular transfer in the disappearance of stabilized images. *Amer. J. Psychol.* 72: 248–252.

(A) Diagrama dos tipos de movimentos oculares que mudam, de forma contínua, o estímulo da retina durante a fixação. As linhas retas indicam movimentos microssacádicos, e as linhas em zigue-zague, os desvios; as estruturas ao fundo são os fotorreceptores esboçados aproximadamente em escala. Os movimentos oculares normais de esquadriamento (sacádicos) são muito maiores para poderem ser representados aqui, mas contribuem, é claro, para as mudanças da mirada que estamos sempre experimentando, como também o fazem os movimentos oculares lentos de rastreamento (mesmo que a fôvea esteja rastreando um determinado objeto, a cena, contudo, muda). (Segundo Pritchard, 1961.)



dorsal do tronco encefálico e cruza a linha média para inervar o músculo oblíquo superior contralateral. O **nervo oculomotor (III)**, que sai pelo mesencéfalo rostral próximo ao pedúnculo cerebral, inerva os demais músculos extraoculares. Embora o nervo oculomotor controle vários músculos diferentes, cada um desses recebe sua inervação de um grupo separado de neurônios motores inferiores localizados no núcleo do nervo III.

Além da inervação dos músculos extraoculares, um grupo celular distinto do complexo oculomotor inerva o músculo elevador da pálpebra; os axônios desses neurônios também seguem pelo nervo III. Por fim, o nervo III conduz axônios parassimpáticos oriundos do núcleo Edinger-Westphal vizinho, responsável pela constrição pupilar (veja Capítulo 12). Assim, lesão no nervo III acarreta três déficits característicos: dificuldades nos movimentos oculares, pálpebra caída (ptose) e dilatação pupilar.

Tipos de movimentos oculares e suas funções

Existem cinco tipos básicos de movimentos oculares que podem ser agrupados em duas categorias funcionais: aqueles que servem para *desviar* a direção da mi-

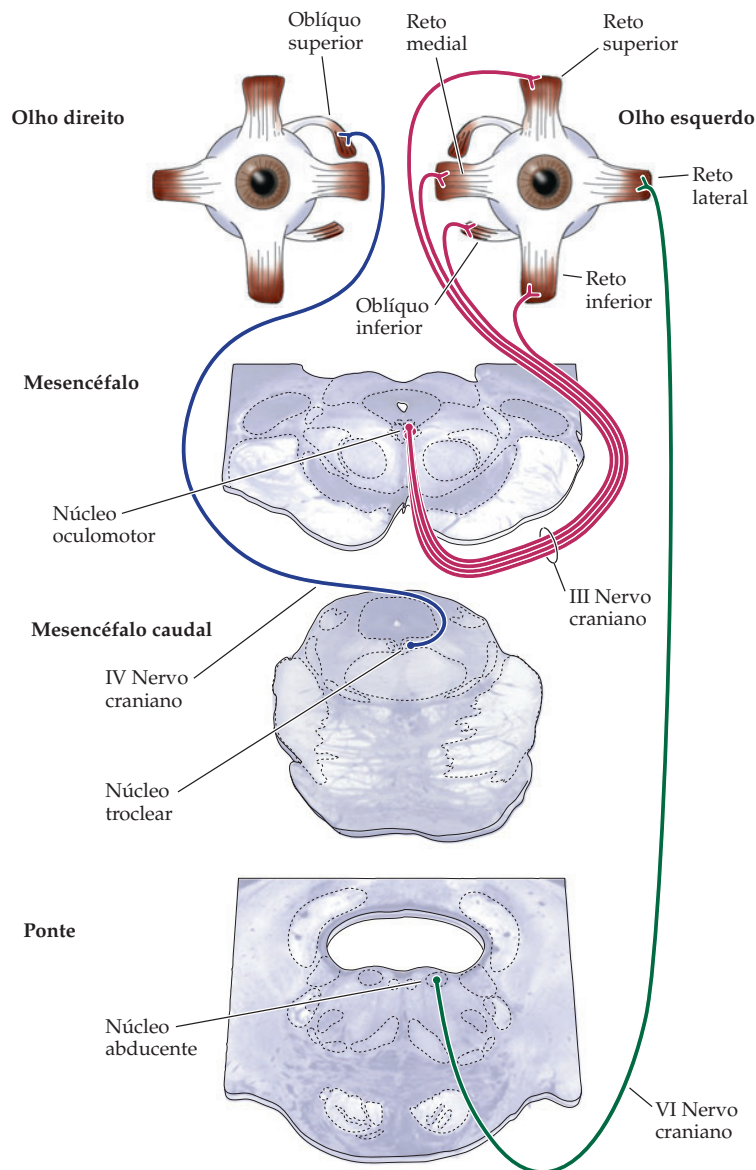


Figura 20.3 Organização dos núcleos dos nervos cranianos que controlam os movimentos oculares, mostrando a inervação dos músculos extraoculares por esses núcleos. O núcleo abducente inerva o músculo reto lateral ipsilateral; o núcleo troclear inerva o músculo oblíquo superior contralateral, e o núcleo oculomotor inerva, de forma ipsilateral, todos os demais músculos extraoculares (reto medial, reto inferior, reto superior e oblíquo inferior).

rada quando há novos alvos para serem captados pela fóvea ou quando os alvos na fóvea se movem, e aqueles que servem para *estabilizar* a mirada quando a cabeça se move ou quando existem movimentos de grande magnitude do campo visual. Assim, os movimentos sacádicos, os movimentos lentos de seguimento e os movimentos de vergência desviam a direção da mirada, e os movimentos vestibulo-oculares e optocinéticos estabilizam a mirada. As funções de cada tipo de movimento ocular são apresentadas aqui. Nas próximas seções, o circuito neural responsável pelos movimentos que desviam a direção da mirada será descrito com mais detalhes (veja Capítulos 14 e 19 para discussões adicionais sobre o circuito neural subjacente aos movimentos que estabilizam o olhar).

As sacadas são movimentos oculares rápidos, com trajetória balística, que mudam de forma abrupta o ponto de fixação. Variam de amplitude, desde pequenos movimentos durante uma leitura, até movimentos muito mais amplos realizados enquanto se examina uma sala. Os movimentos sacádicos podem ser determinados voluntariamente, mas ocorrem de forma reflexa sempre que os olhos estiverem abertos, mesmo quando estiverem fixos em um alvo (veja Quadro 20A). Os movimentos rápidos dos olhos que ocorrem durante uma fase importante do sono também são sacádicos (veja Capítulo 28).

O decurso de um movimento ocular sacádico é mostrado na Figura 20.4. Após aparecer um alvo para um movimento sacádico (neste exemplo, o estímulo era o movimento de um alvo já fixado), decorrem cerca de 200 ms para o movimento ocular se iniciar. Durante esse retardo, é calculada a posição do alvo com relação à fóvea (ou seja, até onde o olho deverá se mover) e a diferença entre a posição inicial e a pretendida é convertida em um comando motor que ativa os músculos extraoculares que moverão os olhos pela distância correta e na direção apropriada. Os movimentos oculares sacádicos são considerados balísticos porque o sistema gerador de sacadas geralmente não responde a mudanças subsequentes na posição do alvo durante a trajetória do movimento ocular. Se o alvo movimentar-se novamente durante esse tempo (que é da ordem de 15 a 100 ms), a sacada não acertará o alvo, e uma segunda sacada deverá ser feita para corrigir o erro.

Os **movimentos lentos de seguimento** são movimentos oculares de rastreamento muito mais lentos que servem para manter um estímulo em movimento na fóvea, depois que esse alvo já tenha sido alcançado. Esses movimentos estão sob controle voluntário, pois o observador decide se segue um estímulo em movimento ou não (Figura 20.5). (As sacadas podem ser voluntárias, mas também são realizadas de forma inconsciente.) Contudo, de maneira surpreendente, apenas os observadores altamente treinados podem fazer um movimento de seguimento lento na ausência de um alvo em movimento. A maioria das pessoas, ao tentarem mover seus olhos de forma suave sem um alvo em movimento, fazem apenas um movimento sacádico.

Os **movimentos de vergência** alinham a fóvea de cada olho com alvos localizados a diferentes distâncias do observador. Embora os movimentos de vergência sejam necessários para rastrear um alvo visual que pode estar se aproximando ou se afastando, eles são, com mais frequência, empregados quando desviamos o olhar de forma abrupta, por exemplo, de um objeto próximo para um que esteja mais distante. De modo diferente de outros tipos de movimentos oculares nos quais os dois olhos se movem na mesma direção (**movimentos oculares conjugados**), os movimentos de vergência são **não conjugados** (ou **disjuntivos**); eles envolvem uma convergência ou uma divergência das linhas de visão de cada olho para ver um objeto que esteja mais próximo ou mais distante. A convergência é uma das três respostas visuais reflexas causadas pelo interesse em um objeto próximo. Os outros componentes da chamada **triade do reflexo de proximidade** são

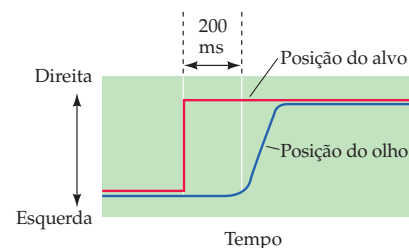
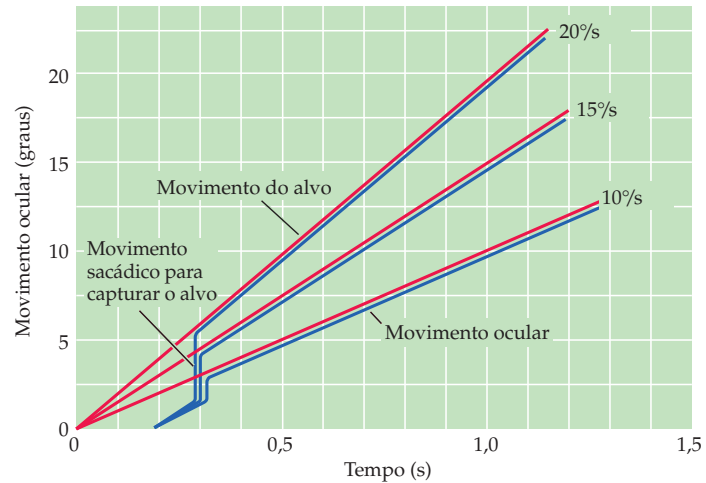


Figura 20.4 A métrica de um movimento ocular sacádico. A linha vermelha indica a posição de um alvo sobre o qual a visão está fixada, e a linha azul indica a posição da fóvea. Quando o alvo se move repentinamente para a direita, ocorre um retardo de cerca de 200 ms antes de os olhos começarem a se mover para a nova posição do alvo. (Segundo Fuchs, 1967.)

Figura 20.5 A métrica dos movimentos oculares de seguimento lentos. Estes traçados mostram os movimentos oculares (linhas azuis) acompanhando um estímulo que se move em três velocidades diferentes (linhas vermelhas). Após uma rápida sacada para capturar o alvo, o movimento ocular atinge uma velocidade que se equipara à velocidade do alvo. (Segundo Fuchs, 1967.)



a acomodação do cristalino, que coloca o objeto em foco, e a constrição da pupila, que aumenta a profundidade do campo visual e torna nítida a imagem na retina (veja Capítulo 11).

Os **movimentos vestibulo-oculares** e os **movimentos oculares optocinéticos** operam juntos para estabilizar os olhos em relação ao mundo externo, compensando, assim, os movimentos da cabeça. Essas respostas reflexas evitam que as imagens visuais se “desloquem” na retina cada vez que varia a posição da cabeça e, de forma mais rara, quando se confronta com movimentos de grande escala das cenas visuais (como a correnteza de um rio ou um trem passando).

A ação dos movimentos vestibulo-oculares pode ser observada ao manter-se o olhar fixo em um objeto enquanto a cabeça se move de um lado a outro; os olhos compensam os movimentos da cabeça de forma automática, movendo-se pela mesma distância e à mesma velocidade, porém na direção oposta, mantendo, assim, a imagem do objeto mais ou menos no mesmo lugar na retina. O sistema vestibular detecta mudanças breves e transitórias da posição da cabeça e produz movimentos oculares rápidos e corretivos (veja Capítulo 14). A informação sensorial dos canais semicirculares controla os olhos no sentido de movê-los na direção oposta ao movimento da cabeça. Embora o sistema vestibular opere efetivamente para contrabalançar os movimentos rápidos da cabeça, ele é relativamente insensível aos movimentos lentos (abaixo de 1 Hz) ou à rotação persistente da cabeça. Por exemplo, se o reflexo vestibulo-ocular é testado com rotação contínua e sem informações visuais sobre o movimento da imagem (i. e., com os olhos fechados ou no escuro), os movimentos oculares compensatórios cessam após 30 s de rotação. Entretanto, se o mesmo teste é realizado com informações visuais, os movimentos oculares persistem. Nesse caso, os movimentos oculares compensatórios são devidos à ativação de outro sistema, o qual não conta com a informação vestibular, mas apenas com a visual, que indica o movimento do campo visual. O sistema optocinético é especialmente sensível aos movimentos lentos (abaixo de 1 Hz) de áreas grandes do campo visual, e sua resposta se dá de forma lenta. Essas características complementam as propriedades do reflexo vestibulo-ocular, especialmente à medida que os movimentos da cabeça ficam lentos e os sinais vestibulares decaem (Figura 20.6). Dessa forma, caso uma imagem visual se “desloque” lentamente ao longo da retina, o sistema optocinético responderá induzindo movimentos compensatórios dos olhos que restauram a foveação do alvo visual na imagem.

O sistema optocinético pode ser testado colocando-se uma pessoa dentro de um cilindro rotatório com listras verticais. (Na prática, isso normalmente é reali-

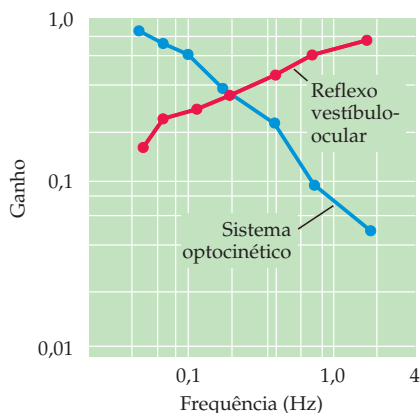


Figura 20.6 Comparação entre a amplitude operacional dos sistemas vestibulo-ocular e optocinético. As funções desses dois sistemas foram acessadas de forma independente em coelhos, girando-os com os olhos vedados (para isolar o reflexo vestibulo-ocular) ou após recuperação de labirintectomia bilateral (para isolar o sistema optocinético). Com baixas frequências de movimento (menor do que 1 Hz ou um ciclo de estimulação para frente e para trás a cada segundo), o ganho do reflexo vestibulo-ocular (relação movimento do olho/movimento da cabeça) torna-se menor do que um. Contudo, o ganho do sistema optocinético (relação movimento do olho/"deslocamento" da imagem na retina) se aproxima da unidade. Assim, os sistemas vestibulo-ocular e optocinético atuam de maneira complementar e dependente da frequência, possibilitando a estabilidade da mirada sob a influência de uma ampla gama de frequências de estimulação. (Segundo Baarsma e Collewijn, 1974.)

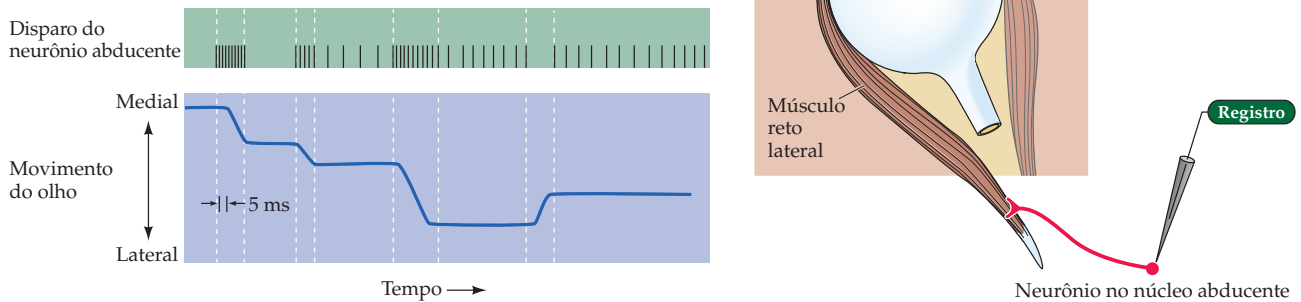
zado posicionando uma pessoa sentada de frente para uma tela na qual uma série de barras verticais estão se movendo na horizontal.) Os olhos seguem as listras de forma automática até que terminem de passar. Ocorre então uma rápida sacada na direção oposta ao movimento, seguida mais uma vez de uma busca suave das barras. Esse movimento alternante lento e rápido dos olhos em resposta a esse estímulo é chamado de **nistagmo optocinético**. O nistagmo optocinético é uma reação reflexa normal do sistema visual e oculomotor em resposta a movimentos de grande magnitude da cena visual e não deve ser confundido com o nistagmo patológico, que pode resultar de certas formas de lesão encefálica (p. ex., lesão no sistema vestibular ou no cerebelo; veja Capítulo 19).

Controle neural dos movimentos oculares sacádicos

A movimentação dos olhos para fixá-los em um novo alvo no espaço (ou, na verdade, qualquer outro movimento) envolve duas questões distintas: o controle da *amplitude* do movimento (que distância) e o controle da *direção* do movimento (em que direção). A amplitude de um movimento sacádico do olho está codificada pela duração da atividade dos neurônios motores inferiores dos núcleos motores oculares. Como foi mostrado na Figura 20.7, por exemplo, os neurônios do núcleo abducente disparam uma salva de potenciais de ação antes da abdução do olho (por meio da contração do músculo reto lateral) e estão em silêncio quando o olho está em adução. A amplitude do movimento correlaciona-se com a duração da salva de potenciais de ação no neurônio abducente. Após cada sacada, os neurônios abducentes alcançam um novo nível basal de disparo que está correlacionado com a posição do olho. O nível basal estável de disparos mantém os olhos em sua nova posição.

A direção do movimento é determinada por aqueles músculos extraoculares que estiverem ativadas. Embora, em princípio, qualquer direção de movimento possa ser especificada, de forma independente, por ajuste da atividade dos músculos oculares individuais, a complexidade dessa tarefa pode torná-la impraticável. Em vez disso, a direção do movimento ocular é controlada por neurônios de circuito local em dois **centros de mirada** da formação reticular (veja Quadro 17A), cada qual sendo responsável pela geração de movimentos em um determinado eixo. A **formação reticular pontina paramediana (FRPP)** ou o **centro de mirada horizontal** é uma coleção de neurônios de circuito local próximos à linha média da ponte responsável por gerar movimentos oculares horizontais. O **núcleo intersticial rostral**, ou **centro de mirada vertical**, está localizado na parte rostral da formação reticular mesencefálica e é responsável pelos movimentos verticais. A ativação de cada centro de mirada, em separado provoca movimentos oculares ao longo de um único eixo, seja horizontal, seja vertical. A ativação concomitante dos

Figura 20.7 A atividade do neurônio motor em relação aos movimentos oculares sacádicos. O aparato experimental está mostrado à direita. Neste exemplo, um neurônio motor inferior abducente dispara uma salva de potenciais de ação (traçado superior) que precede e permanece durante todo o movimento (linha contínua). Um aumento no nível tônico do disparo está associado a um maior deslocamento lateral do olho. Observar também a diminuição da frequência de disparos durante uma sacada na direção oposta. (Segundo Fuchs e Luschei, 1970.)



centros de mirada resulta em movimentos oblíquos dos olhos, cujas trajetórias são especificadas pela contribuição relativa de cada centro.

Um exemplo de como a FRPP opera com os núcleos abducente e oculomotor para gerar um movimento sacádico na horizontal para a direita está mostrado na Figura 20.8. Os neurônios na FRPP inervam as células do núcleo abducente do mesmo lado do tronco encefálico. Há dois tipos de neurônios no núcleo abducente. Um se refere aos neurônios motores inferiores que inervam o músculo reto lateral ipsilateral. Os do outro tipo são chamados de neurônios internucleares, e seus axônios cruzam a linha média. Os axônios ascendem por um tracto de fibras denominado **fascículo longitudinal medial**, que termina na porção do núcleo oculomotor onde se localizam os neurônios motores inferiores que inervam o músculo reto medial. Em decorrência desse arranjo, a ativação dos neurônios FRPP do lado direito do tronco encefálico causa movimentos horizontais para a direita em ambos os olhos; o inverso ocorre para os neurônios da FRPP na metade esquerda do tronco encefálico.

Neurônios da FRPP também enviam axônios para a formação reticular bulbar, onde fazem contato com neurônios de circuito local inibitórios; esses, por sua vez, se projetam ao núcleo abducente contralateral, onde terminam sobre neurônios motores inferiores e neurônios internucleares. Por consequência, a ativação dos neurônios da FRPP do lado direito provoca redução da atividade dos neurônios motores inferiores do núcleo abducente esquerdo, os quais, por meio dos músculos que inervam, se opõem aos movimentos oculares para a direita (veja Figura 20.7). Essa inibição dos antagonistas assemelha-se à estratégia utilizada pelos neurônios de circuito local (interneurônios) na medula espinhal para controlar os músculos antagonistas dos membros (veja Capítulo 16).

Embora as sacadas possam ocorrer sob completa escuridão, muitas vezes, elas ocorrem quando alguma coisa atrai a atenção e o observador desloca as fóveas na direção do estímulo. Então, de que forma a informação sensorial sobre a localização de um alvo no espaço é transformada em um padrão apropriado de atividade nos centros de mirada horizontal e vertical? Duas regiões encefálicas que se projetam aos centros de mirada demonstram ser importantes para a iniciação dos movimentos sacádicos e para o alcance preciso do alvo: o **colículo superior** do mesencéfalo (denominado **tectum óptico** nos vertebrados não mamíferos) e várias áreas dos córtices frontal e parietal. Uma área especialmente bem estudada é uma região do lobo frontal que se localiza na porção rostral do córtex pré-motor, conhe-

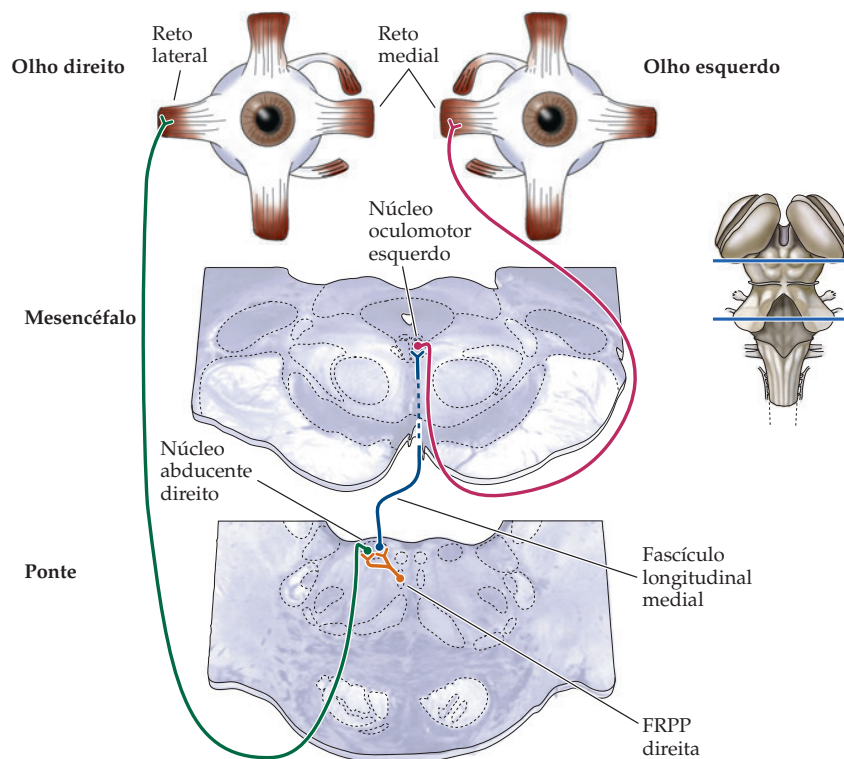


Figura 20.8 Esquema simplificado do circuito sináptico responsável pelos movimentos oculares horizontais para a direita. A ativação dos neurônios do circuito local no centro de mirada horizontal direita (a FRPP; laranja) ativa os neurônios motores inferiores (vermelho e verde) e os neurônios internucleares (azul) do núcleo abducente direito. Os neurônios motores inferiores inervam o músculo reto lateral do olho direito. Os neurônios internucleares projetam-se pelo fascículo longitudinal medial aos neurônios motores inferiores do núcleo oculomotor contralateral que, por sua vez, inervam o músculo reto medial do olho esquerdo.

cida como o **campo ocular frontal (área 8 de Brodmann)**. Os neurônios motores superiores do colículo superior e dos campos oculares frontais contêm um mapa topográfico dos vetores dos movimentos dos olhos e disparam imediatamente antes dos movimentos sacádicos. Assim, a ativação de um determinado local no colículo superior ou no campo ocular frontal produz movimentos oculares sacádicos em uma direção determinada e a uma distância específica. Esse movimento é independente da posição inicial dos olhos; a direção e a distância são sempre as mesmas para um determinado local de estimulação, mudando de maneira sistemática com os diferentes locais ativados.

Tanto o colículo superior como o campo ocular frontal também possuem células que respondem a estímulos visuais; entretanto, a relação entre o estímulo sensorial e a resposta motora de células individuais é mais bem conhecida para o colículo superior. Um mapa ordenado do espaço visual é estabelecido pelas terminações dos axônios retiniais no colículo superior, o qual é complementado pelas aferências corticais oriundas das áreas visuais que participam da “via visual dorsal espacial” (veja Figura 12.19). Esse mapa sensorial está em simetria com o mapa motor que gera os movimentos oculares. Assim, os neurônios de uma determinada região do colículo superior são ativados pela apresentação dos estímulos visuais em uma região limitada do espaço visual. Essa ativação leva à geração de um movimento sacádico que move os olhos o suficiente para poder alinhar as fóveas com a região do espaço visual que desencadeou a estimulação (Figura 20.9).

Os neurônios do colículo superior também respondem a estímulos sensoriais auditivos e somáticos. De fato, a localização no espaço dessas outras modalidades também está mapeada de acordo com o mapa motor no colículo superior. Mapas topograficamente organizados do espaço auditivo e da superfície corporal no colículo superior podem orientar, portanto, os olhos (e a cabeça, através dos tractos tectoespinhais e tectorreticuloespinhais, veja Capítulo 17) em resposta a

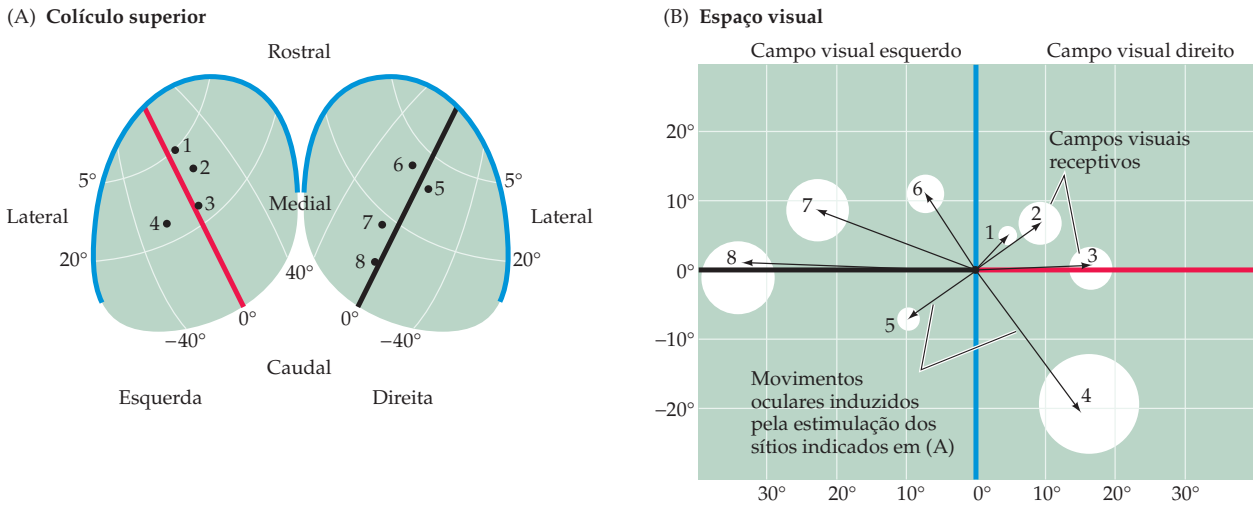
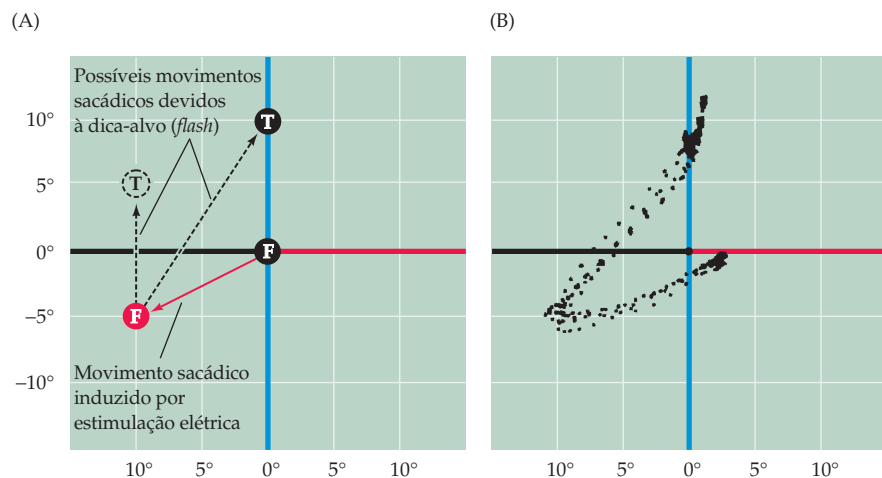


Figura 20.9 Evidência da integração dos mapas sensoriais e motores obtida a partir da estimulação e do registro elétrico do colículo superior. (A) Representação do colículo superior ilustrando a localização dos oito pontos dos eletrodos de estimulação e de registro. (B) Mapa do espaço visual mostrando a localização do campo receptivo dos pontos representados em (A) (círculos brancos), e a amplitude e a direção dos movimentos oculares ocasionadas pela estimulação elétrica desses pontos (setas). Em cada caso, a estimulação elétrica resulta em movimentos oculares que alinham a fóvea com uma região do espaço visual que corresponde ao campo receptivo visual dos neurônios naquele sítio. (Segundo Schiller e Stryker, 1972.).

Figura 20.10 As sacadas são codificadas em coordenadas de movimentos, mas não coordenadas retinotópicas. (A) Mapa do espaço visual para ilustrar o desenho experimental. Macacos foram treinados a fixar em um ponto central (F, em preto) e então realizar uma sacada a um ponto-alvo conhecido, após um breve *flash* de luz (pista), a 10° acima da posição inicial (T preto). Após a pista (*flash*) ser dada, mas antes da expressão da sacada, um estímulo elétrico foi aplicado em um local no colículo superior, induzindo uma sacada para baixo e para esquerda (até o ponto em F vermelho). Se a sacada para a pista fosse codificada em coordenadas retinotópicas, o macaco deveria mover os olhos em 10° acima da posição de foveação, induzido pelo estímulo (F vermelho) para um ponto referido pelo T com círculo pontilhado. Se a sacada for codificada em coordenadas de movimento, então é esperada uma sacada compensatória em direção ao ponto-alvo (T preto). (B) De forma coerente com a codificação das sacadas em coordenadas de movimento, os macacos realizaram sacadas compensatórias para cima e para a direita, em direção ao alvo (pista). Os pontos representam movimentos dos olhos amostrados em 500 Hz. Os eixos coloridos são os mesmos da Figura 20.9. (Segundo Sparks e Mays, 1983.)

uma variedade de diferentes estímulos sensoriais. Essa correspondência dos mapas sensoriais e motores no colículo ilustra um importante princípio dos mapas topográficos no sistema motor: eles fornecem ao sistema de controle motor um eficiente mecanismo para as transformações de sinais sensoriais em parâmetros de movimentos apropriados (nesse caso, os músculos extraoculares e da região posterior da cabeça e pescoço) (Quadro 20B).

Entretanto, o mapa motor nas camadas profundas do colículo superior não é simplesmente organizado em um esquema estabelecido pela distribuição espacial das aferências sensoriais. Na verdade, os sinais aferentes também devem ser codificados em coordenadas de movimentos de forma que pistas sensoriais e sinais cognitivos (veja a seguir) possam ativar as respostas motoras necessárias para mover os olhos nas órbitas oculares para a posição pretendida. Dessa forma, a circuitaria motora do colículo superior especifica objetivos motores em vez de movimentos para posições fixas no espaço externo ou na superfície corporal.



A estrutura de organização desse mapa motor foi demonstrada em uma engenhosa série de estudos realizados por David Sparks e seus colegas na Universidade do Alabama. Eles mostraram que sinais retinianos de erro (i. e., a distância e a direção da projeção retiniana do alvo em relação à fóvea) em coordenadas retinotópicas, em geral, não são suficientes para localizar os alvos da sacada. Utilizando macacos treinados, os pesquisadores provocaram uma sacada voluntária com um breve fecho de luz. Contudo, antes que o movimento iniciasse, eles estimularam uma região das camadas profundas do colículo superior, induzindo outra sacada para longe do ponto de fixação. Os movimentos dos olhos foram registrados para determinar se a mudança de posição dos olhos induzida pela estimulação teria impacto na direção e na distância da sacada prevista (Figura 20.10). Se os vetores da sacada fossem determinados apenas por coordenadas retinotópicas do alvo, o macaco deveria realizar uma sacada com direção e distância até o alvo, mas, com o desvio da posição inicial, a sacada deveria, de forma sistemática, errar a posição do alvo pela quantidade de desvio induzido pela estimulação (indicado pela seta vermelha na Figura 20.10A). Os resultados, contudo, mostraram de modo coerente que, de fato, esse não é o caso. Os animais compensaram o desvio induzido pela estimulação realizando uma sacada compensatória (indicada pela seta preta pontilhada até o T – o local do alvo verdadeiro – na Figura 20.10A). Essa ação compensatória baseia-se em informação armazenada sobre o local da imagem na retina e informação sobre a posição dos olhos na órbita ocular naquele momento. Os neurônios motores superiores que iniciam a sacada compensatória estão localizados na região presumida do mapa motor dos vetores da sacada, mas sua ativação depende de dados além da posição retinotópica do alvo. Assim, os macacos realizaram sacadas alinhando as fóveas ao local correto do alvo inicial (Figura 20.10B).

Esse estudo e vários outros que se seguiram mostraram que sinais de diferentes modalidades sensoriais são integrados e transformados em uma organização motora comum de referência que codifica a direção e a distância dos movimentos dos olhos necessários para a foveação do alvo pretendido. Esse “código de localização” para a posição pretendida do olho gerada nos neurônios motores superiores do colículo superior é então traduzido em um “código de frequência” por centros da mirada mais abaixo, na formação reticular, que irão então direcionar a atividade dos neurônios motores inferiores nos núcleos motores oculares (Quadro 20C).

As regiões de movimento ocular do córtex cerebral também participam em conjunto com o colículo superior no controle das sacadas. Assim, o campo ocular frontal projeta-se ao colículo superior, que se projeta à FRPP do lado contralateral (Figura 20.11). (O colículo superior também se projeta ao centro de mirada vertical, mas, para simplificar, a discussão será limitada à FRPP.) O campo ocular frontal pode controlar, assim, os movimentos oculares por meio da ativação de populações selecionadas de neurônios do colículo superior. Essa área cortical também se projeta diretamente à FRPP contralateral; como resultado, o campo ocular frontal pode controlar os movimentos oculares independentemente do colículo superior. As aferências paralelas à FRPP a partir do campo ocular frontal e do colículo superior são refletidas nos déficits que resultam de lesões nessas estruturas. A lesão do campo ocular frontal resulta na incapacidade de realizar movimentos sacádicos para o lado contralateral e em um desvio dos olhos para o lado da le-

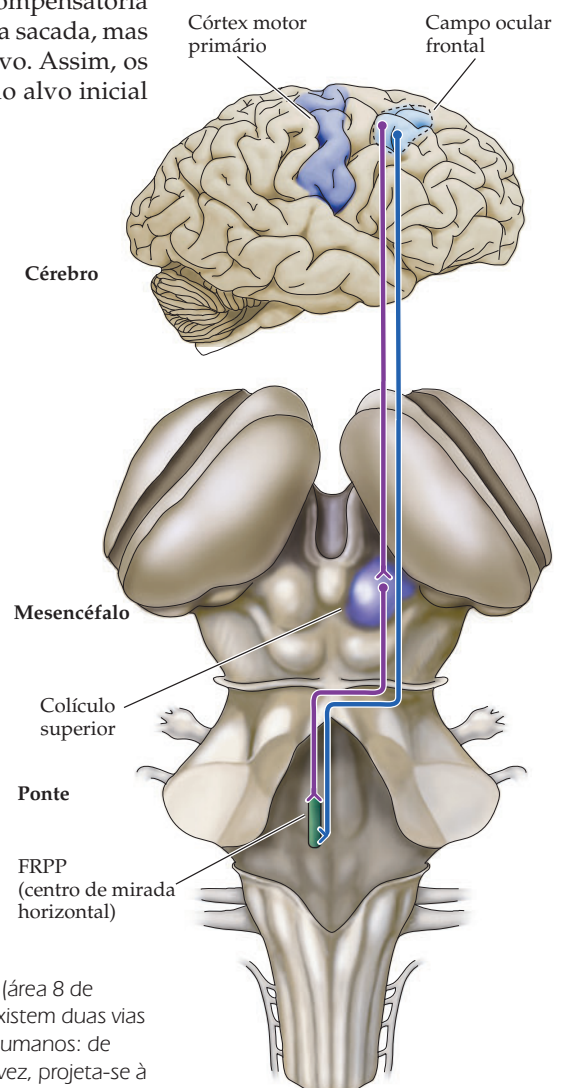


Figura 20.11 Projeções do campo ocular frontal do hemisfério cerebral direito (área 8 de Brodmann) para o colículo superior e para o centro de mirada horizontal (FRPP). Existem duas vias pelas quais o campo ocular frontal pode influenciar os movimentos oculares em humanos: de modo indireto, por meio de projeções ao colículo superior ipsilateral que, por sua vez, projeta-se à FRPP contralateral e, de forma direta, por projeções à FRPP contralateral.

QUADRO 20B Integração sensório-motora no colículo superior

O colículo superior é uma estrutura laminada, e as diferenças entre suas camadas fornecem informações sobre como os mapas sensoriais e motores interagem para produzir movimentos apropriados. Como discutido no texto, a camada superficial ou “visual” do colículo recebe aferências dos axônios retinianos, formando um mapa topográfico. Assim, cada região da camada superficial é ativada em intensidade máxima na presença de um estímulo em um dado ponto do espaço visual. Por outro lado, os neurônios das camadas mais profundas ou “motoras” geram salvas de potenciais de ação que comandam os movimentos sacádicos, gerando efetivamente um mapa motor. Assim, a ativação de diferentes regiões gera sacadas com diferentes vetores (veja Figura 20.9). Os mapas visual e motor são correspondentes, de forma que as células visuais que respondem a um estímulo em uma região específica do espaço visual estão localizadas exatamente acima das células motoras que comandam os movimentos oculares em direção àquela mesma região (Figura A).

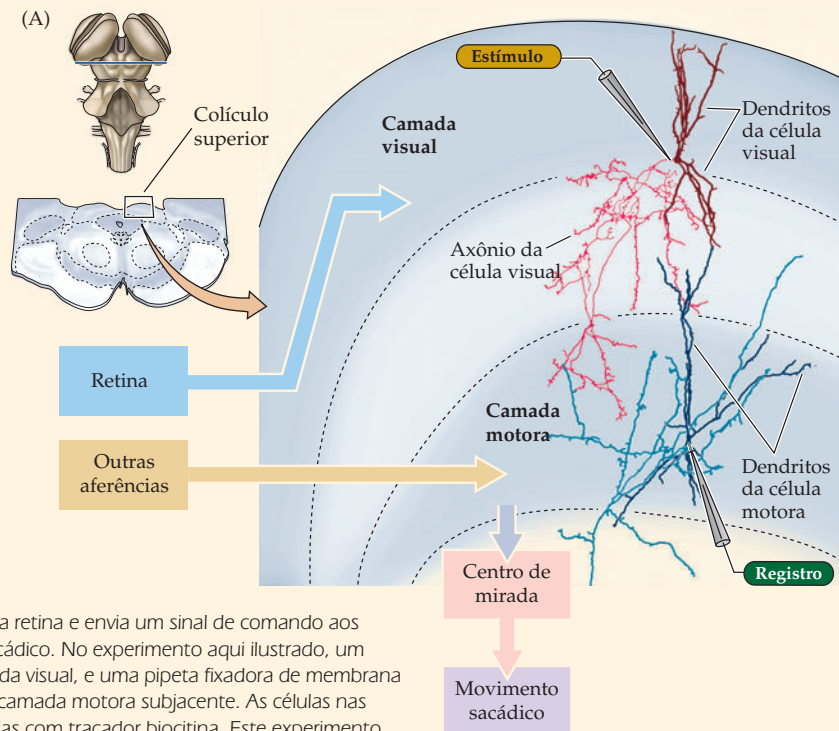
A correspondência dos mapas visual e motor sugere uma estratégia simples de como os olhos devem ser guiados na direção de um objeto de interesse no campo visual. Quando um objeto aparece em um determinado ponto do campo visual, ele ativará neurônios na parte correspondente do mapa visual. Isso leva ao disparo de salvas de potenciais de ação nas células motoras subjacentes, desencadeando um movimento sacádico preciso, com a rotação exata dos dois olhos para posicionar as fóveas em direção ao mesmo ponto no campo visual. Esse comportamento é chamado de “alcance visual”, em virtude do fato de a integração sensório-mo-

tora resultar na “foveação” precisa de um alvo visual.

Esse modelo aparentemente simples, formulado no início da década de 1970, quando os mapas coliculares foram descritos pela primeira vez, admite conexões ponto a ponto entre os mapas visual e motor. Na prática, entretanto, essas conexões têm sido difíceis de serem demonstradas. Os métodos anatômicos ou fisiológicos disponíveis na época não eram suficientemente precisos para verificar as supostas conexões sinápticas. Quase na mesma época, foram encontrados neurônios motores que controlam as sacadas em resposta aos estímulos não visuais; além disso, sacadas espontâneas ocorrem no escuro. Assim, era evidente que a atividade da camada visual nem sempre é necessária para as sacadas. Para confundir ainda mais a questão, animais podem ser treinados para *não* realizar uma sacada quando um objeto aparece no campo visual, mostrando que a

ativação dos neurônios visuais é, algumas vezes, insuficiente para desencadear as sacadas. O fato de que a atividade dos neurônios do mapa visual não era *necessária nem suficiente* para causar as sacadas fez os investigadores desistirem dos modelos simples de conexões diretas entre as regiões correspondentes dos dois mapas, buscando modelos que ligassem as camadas de forma indireta através de outras vias que cursam pelo córtex.

Finalmente, contudo, métodos novos e melhores resolveram essa dúvida. Técnicas de marcação de células isoladas com traçadores axonais mostraram uma superposição entre os axônios descendentes da camada visual e os dendritos ascendentes da camada motora, em acordo com as conexões anatômicas diretas entre as regiões correspondentes dos mapas. Ao mesmo tempo, registros de membrana do tipo “célula inteira” (veja Quadro 4A) permitiram realizar estudos funcionais mais discriminati-



(A) O colículo superior recebe a aferência visual da retina e envia um sinal de comando aos centros de mirada para iniciar um movimento sacádico. No experimento aqui ilustrado, um eletrodo de estimulação ativa as células na camada visual, e uma pipeta fixadora de membrana registra a resposta evocada em um neurônio na camada motora subjacente. As células nas camadas visual e motora foram, a seguir, marcadas com traçador biocitina. Este experimento demonstra que as terminações do neurônio visual estão localizadas na mesma região que os dendritos do neurônio motor.

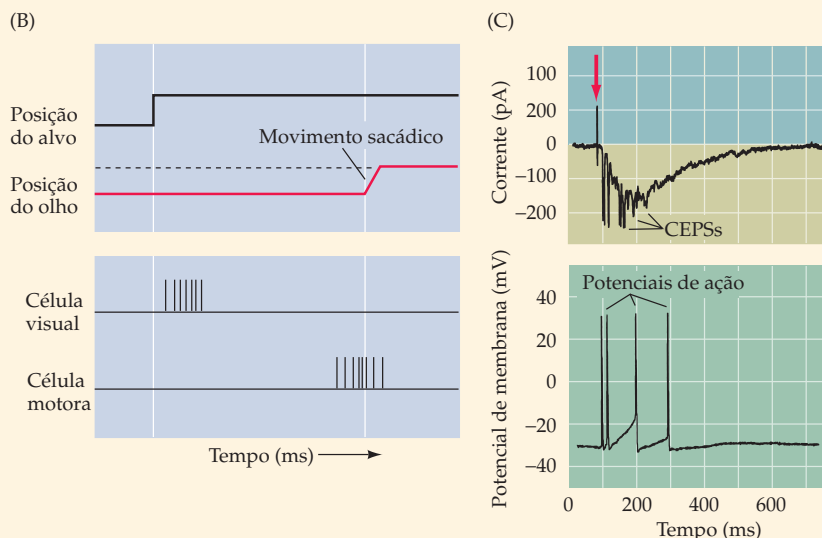
vos que detectaram as aferências excitatórias e inibitórias para as células motoras. Esses experimentos mostraram que as camadas visual e motora têm, de fato, conexões funcionais necessárias para iniciar o comando dos movimentos oculares sacádicos em resposta a estímulos visuais. Um único e breve estímulo elétrico na camada superficial gera uma salva prolongada de potenciais de ação semelhante aos impulsos de comando que aparecem exatamente antes de uma sacada (Figuras B,C).

Essas conexões diretas fornecem presumivelmente o substrato para as “sacadas rápidas”, semelhantes a reflexos de latência muito curta que não são afetados pela destruição dos campos oculares frontais. Outras aferências visuais e não visuais para as camadas profundas talvez expliquem por que a ativação da retina não é necessária nem suficiente para a produção de sacadas.

Referências

LEE, P. H., M. C. HELMS, G. J. AUGUSTINE and W. C. HALL (1997) Role of intrinsic synaptic circuitry in collicular sensorimotor integration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 13299–13304.

OZEN G., G. J. AUGUSTINE and W. C. HALL (2000) Contribution of superficial layer neurons to premotor bursts in the superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 8: 460-471.



(B) O surgimento de um alvo no campo visual (traçado superior) é seguido, após um curto intervalo de tempo, por um movimento sacádico para localizar o alvo na fóvea (segundo traçado). No colículo superior, a célula visual responde logo após o surgimento do alvo, enquanto a célula motora responde um pouco depois, mas imediatamente antes da sacada. (C) Registros de salvas de correntes excitatórias pós-sinápticas (CEPSs) de um neurônio da camada motora em resposta a um estímulo de corrente aplicada brevemente (0,5 ms) através de um eletrodo de aço na camada visual (no alto; veja seta). Essas correntes sinápticas geram salvas de potenciais de ação na mesma célula (abaixo). (B, segundo Wurtz e Albano, 1980; C, segundo Ozen *et al.*, 2000.)

SCHILLER, P. H. and M. STRYKER (1972) Single-unit recording and stimulation in superior colliculus of the alert rhesus monkey. *J. Neurophysiol.* 35: 915–924.

SPARKS, D. L. and J. S. NELSON (1987) Sensory and motor maps in the mam-

lian superior colliculus. *Trends Neurosci.* 10: 312–317.

WURTZ, R. H. and J. E. ALBANO (1980) Visuomotor function of the primate superior colliculus. *Annu. Rev. Neurosci.* 3: 189-226.

são. Esses efeitos são, contudo, transitórios; em macacos com lesões induzidas de forma experimental nessa região cortical, a recuperação é praticamente completa em duas a quatro semanas. As lesões do colículo superior alteram a latência, a precisão, a frequência e a velocidade dos movimentos sacádicos. Ainda assim, eles ocorrem, e as deficiências também melhoram com o tempo. Esses resultados sugerem que os campos oculares frontais e o colículo superior proporcionam vias complementares para o controle dos movimentos sacádicos. Além do mais, cada uma dessas estruturas parece ser capaz de compensar (ao menos de forma parcial) a perda da outra. Essa interpretação é sustentada pelo fato de que lesões combinadas do campo ocular frontal e do colículo superior produzem uma perda dramática e permanente na capacidade de realizar os movimentos oculares sacádicos.

Essas observações não significam, entretanto, que os campos oculares frontais e o colículo superior realizam as mesmas funções. As lesões do colículo superior produzem um déficit permanente na capacidade de realizar movimentos oculares reflexos, de latências bem curtas, denominados “sacadas rápidas”. Essa sacada é claramente mediada por vias diretas ao colículo superior vindas da retina ou do córtex visual que podem acessar os neurônios motores superiores do colículo superior, sem o extenso processamento mais demorado no córtex frontal (veja Quadro 20B). Por outro lado, as lesões do campo ocular frontal produzem

QUADRO 20C De códigos de local para códigos de frequência

Como o padrão de ativação no colículo superior é traduzido em comando motor às fibras musculares? Lembra-se de que neurônios do colículo superior têm “campos motores”, ou seja, eles disparam em conjunto com os movimentos sacádicos dos olhos em uma direção e uma amplitude específicas. Campos motores são conceitualmente similares aos campos receptivos existentes nas várias áreas sensoriais do encéfalo. Em toda população de neurônios coliculares estão representados todos os vetores possíveis de movimentos sacádicos (Figura A). Como os campos motores são organizados topograficamente, os colículos superiores formam um *mapa motor* de vetores sacádicos (ou objetivos motores; veja texto).

A direção e a amplitude dos movimentos dos olhos são codificadas pelos músculos extraoculares de maneira bem diferente (Figura B). A *direção* é controlada pela proporção da ativação dos diversos músculos, e a *amplitude* é controlada pela magnitude da atividade desses músculos. Em outras palavras, para que uma sacada siga adiante, o músculo que puxa o olho deve usar mais força e por mais tempo do que se fosse uma sacada mais curta. Assim, a amplitude é uma função *monotônica* de ativação muscular.

O padrão de ativação deve ser transformado de um código em que

os neurônios coliculares são sintonizados em certas amplitudes de sacada para outro código em que a maioria ou todos os neurônios motores α respondem, não importando a amplitude da sacada. Contudo, o nível e/ou a duração de sua atividade varia de forma monotônica com a amplitude da sacada. Essa transformação ocorre antes que sinais do colículo superior alcancem os neurônios motores α dos músculos extraoculares.

Muitos modelos têm sido propostos para explicar essa transformação. A ideia básica, comum a todos os modelos, é a de que o vetor sacádico, sinalizado no local de atividade no colículo superior, seja decomposto em dois sinais de amplitude monotônica, correspondendo, de forma grosseira, aos componentes horizontal e vertical do vetor. Imagina-se que os pesos das projeções do colículo superior aos centros de controle da mirada horizontal e vertical estejam de acordo a cumprir essa função. Por exemplo, um ponto no colículo superior onde os campos motores codificam um movimento de 5° para a direita se projetaria ao centro de controle da mirada horizontal para a direita com uma força modesta. Um ponto codificando

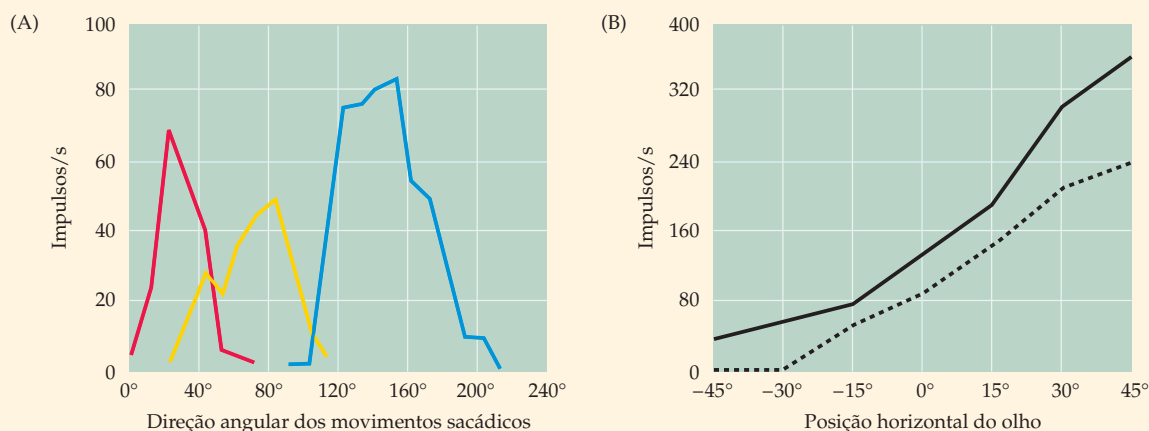
sacadas de 10° para a direita enviaria uma projeção mais forte para esse centro. Um ponto codificando uma sacada oblíqua, com campo horizontal a 10° e vertical a 5° , se projetaria para ambos os centros vertical e horizontal, com pesos proporcionais para cada direção (Figura C).

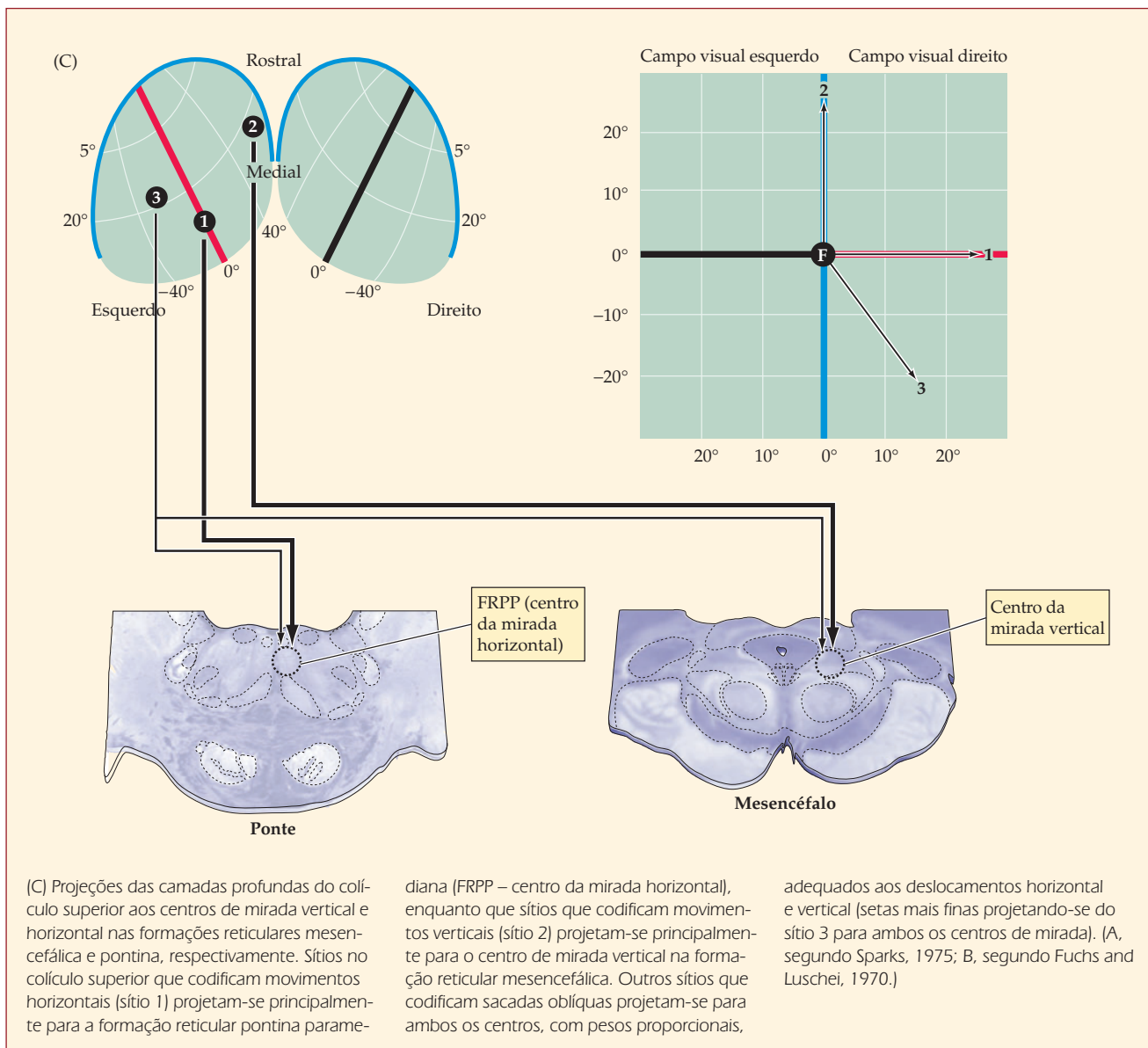
Esse modelo é muito simples para explicar todos os achados experimentais relevantes. Contudo, serve para dar uma ideia geral de como o encéfalo pode converter informação codificada de um formato para outro. Esse tipo de transformação é um componente provável da integração sensório-motora necessária em diversos contextos comportamentais, onde pistas sensoriais guiam os movimentos.

Referências

- FUCHS, A. F. and E. S. LUSCHEI (1970) Firing patterns of abducens neurons of alert monkeys in relationship to horizontal eye movement. *J. Neurophysiol.* 33: 382-392.
- GROH, J. M. (2001) Converting neural signals from place codes to rate codes. *Biol. Cybern.* 85: 159-165.
- SPARKS, D. L. (1975) Response properties of eye movement-related neurons in the monkey superior colliculus. *Brain Res.* 90: 147-152.

(A) Sintonia de direcionamento de três neurônios registrados nas camadas profundas do colículo superior de macacos. Cada neurônio apresenta uma sintonia ampla, mas responde melhor a uma direção (e amplitude) específica de movimentos sacádicos. (B) Relação da frequência de disparo em dois neurônios no núcleo abducente de um macaco na posição estática do olho.





déficits permanentes na capacidade de realizar sacadas que não sejam guiadas por um estímulo externo. Por exemplo, pacientes (ou macacos) com lesão nos campos oculares frontais não podem dirigir voluntariamente seus olhos para *longe* de um estímulo visual, um tipo de movimento ocular dito “antissacádico”. Essas lesões também eliminam a capacidade de realizar sacada para uma localização guardada na memória de um alvo que não está mais visível.

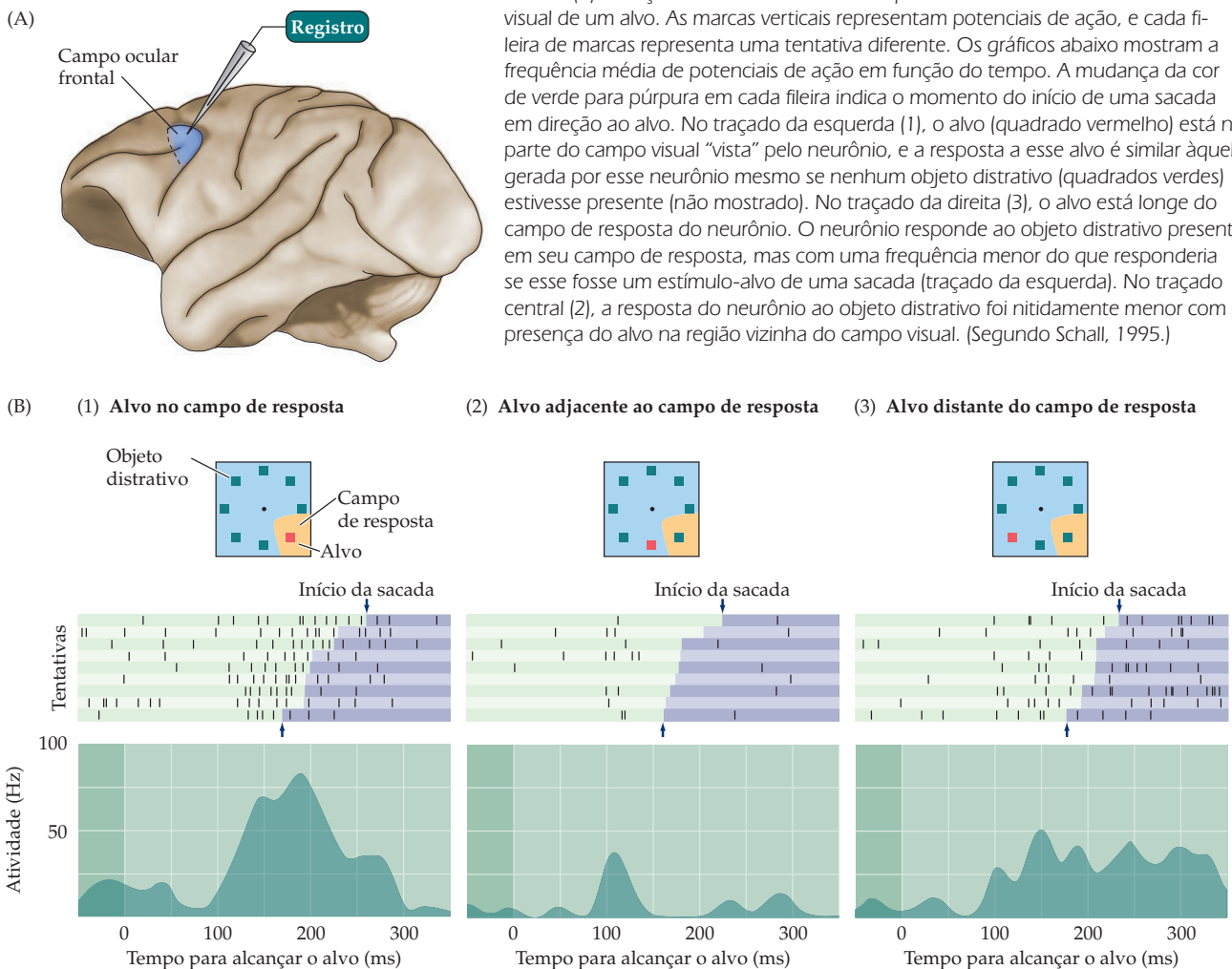
Por fim, os campos oculares frontais são essenciais para o escaneamento sistemático do campo visual para localizar um objeto de interesse dentre vários objetos distrativos (veja Figura 20.1). A Figura 20.12 mostra as respostas de um neurônio do campo ocular frontal durante uma tarefa visual em que um macaco foi instruído a focar um alvo dentre vários objetos distrativos. Esse neurônio dispara em diferentes frequências frente ao mesmo estímulo, dependendo se o estímulo é o alvo da sacada ou o “objeto de distração” e dependendo também da localização do que provoca a distração em relação ao alvo real. Por exemplo, as diferenças en-

tre o traçado do centro e os da esquerda e da direita na Figura 20.12 demonstram que a resposta ao objeto de distração fica muito reduzida se ele estiver localizado próximo ao alvo no campo visual. Esses resultados sugerem que as interações laterais que ocorrem nos campos oculares frontais reforçam as respostas neuronais aos estímulos que serão selecionados como alvos das sacadas e que essas interações suprimem as respostas aos estímulos desinteressantes e de potencial distrativo. Esses tipos de interações talvez reduzam a ocorrência de sacadas indesejáveis na direção de estímulos distrativos no campo visual.

Controle neural dos movimentos de seguimentos lentos

Tradicionalmente, considerava-se que os seguimentos lentos e as sacadas eram mediados por estruturas diferentes. No entanto, estudos recentes, como aqueles conduzidos por Richard Krauzlis no Salk Institute for Biological Studies, indicam que esses dois tipos de movimento ocular envolvem muitas das mesmas estruturas. Os movimentos de seguimento são mediados por neurônios da FRPP, além de estarem sob a influência de centros de controle motor no colículo superior rostral e subáreas do campo ocular frontal, ambos recebendo aferências sensoriais da “via visual dorsal que conduz informações espaciais”, nos lobos parietal e temporal. Não se conhece a via exata pela qual a informação visual al-

Figura 20.12 Respostas de neurônios nos campos oculares frontais. (A) Localização do campo ocular frontal esquerdo em uma visão lateral do encéfalo do macaco *rhesus*. (B) Ativação de um neurônio do campo ocular frontal durante o rastreamento visual de um alvo. As marcas verticais representam potenciais de ação, e cada fileira de marcas representa uma tentativa diferente. Os gráficos abaixo mostram a frequência média de potenciais de ação em função do tempo. A mudança da cor de verde para púrpura em cada fileira indica o momento do início de uma sacada em direção ao alvo. No traçado da esquerda (1), o alvo (quadrado vermelho) está na parte do campo visual “vista” pelo neurônio, e a resposta a esse alvo é similar àquela gerada por esse neurônio mesmo se nenhum objeto distrativo (quadrados verdes) estivesse presente (não mostrado). No traçado da direita (3), o alvo está longe do campo de resposta do neurônio. O neurônio responde ao objeto distrativo presente em seu campo de resposta, mas com uma frequência menor do que responderia se esse fosse um estímulo-alvo de uma sacada (traçado da esquerda). No traçado central (2), a resposta do neurônio ao objeto distrativo foi nitidamente menor com a presença do alvo na região vizinha do campo visual. (Segundo Schall, 1995.)



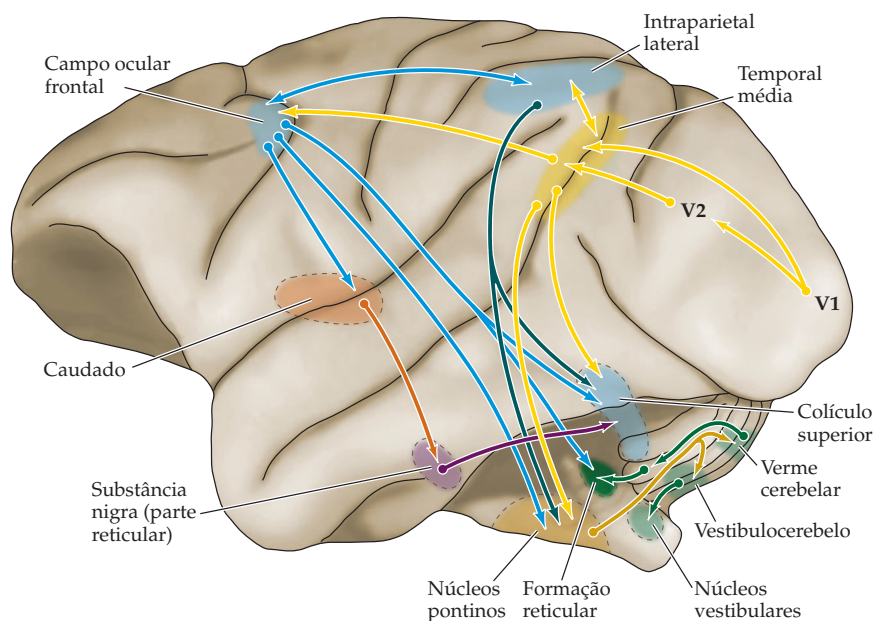


Figura 20.13 Resumo das estruturas sensoriais e motoras e suas conexões que controlam os movimentos oculares sacádicos e de seguimentos, segundo estudos em encéfalo de macaco *rhesus*. Embora se pensasse anteriormente que esses dois tipos de movimentos dos olhos fossem controlados por circuitos separados no prosencéfalo e no tronco encefálico, hoje se sabe que esse controle se dá por redes de estruturas corticais e subcorticais similares. Sinais visuais são processados pela via visual dorsal para localização espacial, incluindo as áreas temporal média e intraparietal lateral. Sinais sensoriais e de atenção, então, comandam as áreas de planejamento motor no campo visual frontal. Essas áreas corticais interagem com áreas subcorticais, incluindo os núcleos da base (caudado e substância nigra, parte reticular;) e estruturas pontinocerebelares (núcleos pontinos, verme cerebelar e vestibulocerebelo) que modulam a iniciação e a coordenação dos movimentos dos olhos pelos colículos superiores até os centros oculomotores na formação reticular e núcleos vestibulares. Os movimentos dos olhos regulados por esse circuito complexo são guiados por uma variedade de sinais sensoriais e cognitivos, incluindo percepção, atenção, memória e expectativa de recompensa. (Segundo Krauzlis, 2005.)

cança a FRPP para gerar os movimentos de seguimento, mas é provável que vias originadas no córtex em direção ao colículo superior e FRPP, semelhantes àquelas que medeiam os movimentos sacádicos, tenham um papel significativo. Também tem sido aventada a possibilidade de uma via indireta através do cerebelo (Figura 20.13). É evidente, entretanto, que os neurônios das áreas visuais do córtex estriado e extraestriado fornecem informação sensorial essencial para a iniciação e a orientação precisa dos movimentos de seguimento lento. Em macacos, os neurônios da área temporal média (a qual está muito envolvida com a percepção de estímulos visuais em movimento; veja Capítulo 12) respondem de modo seletivo a alvos em movimento em uma direção específica. Além disso, uma lesão nessa área leva a distúrbios nos movimentos de seguimento. Em humanos, a lesão de áreas comparáveis nos lobos parietal e occipital também resulta em anormalidades dos movimentos de seguimento.

Controle neural dos movimentos de vergência

Quando uma pessoa deseja olhar de um objeto a outro, localizados a distâncias diferentes dos olhos, um movimento sacádico é realizado para desviar a direção do olhar para o novo objeto, e os olhos podem divergir ou convergir até o objeto incidir na fóvea de cada olho. As estruturas e as vias responsáveis em mediar os movimentos de vergência não estão bem elucidadas, mas aparentemente envolvem várias áreas extraestriadas do lobo occipital. A informação sobre a localização da atividade retiniana é retransmitida através dos dois núcleos geniculados laterais ao córtex, onde a informação dos dois olhos é integrada. O comando apropriado para divergir ou convergir, basicamente em função da informação dos dois olhos quanto à magnitude da disparidade binocular (veja Capítulo 12), segue, então, do córtex occipital aos “centros de vergência” no tronco encefálico. Um desses centros é um agrupamento de neurônios de circuito local situado no mesencéfalo, próximo ao núcleo oculomotor. Esses neurônios geram uma salva de potenciais de ação. O início dessa salva é o comando para gerar um movimento de vergência, e a frequência dos disparos determina a sua velocidade. Há uma divisão de trabalho dentro do centro de vergência, onde alguns neurônios comandam os movimentos convergentes, enquanto outros comandam os movimentos divergentes. Esses neurônios também coordenam os movimentos de vergência dos olhos com a acomodação do cristalino e com a constrição pupilar para maximizar a nitidez das imagens formadas na retina, como discutido no Capítulo 11.

Resumo

Apesar de sua função especializada, os sistemas que controlam os movimentos oculares têm muito em comum com os sistemas motores que governam os movimentos de outras partes do corpo. Da mesma forma como a medula espinhal fornece o circuito básico para a coordenação das ações musculares em torno de uma articulação, a formação reticular da ponte e do mesencéfalo fornece o circuito básico que medeia os movimentos oculares. Projeções descendentes de centros de ordem superior do colículo superior e do campo ocular frontal inervam os centros de mirada do tronco encefálico, estabelecendo uma base para a integração dos movimentos oculares com uma variedade de informações sensoriais que indicam a localização dos objetos no espaço. O colículo superior e o campo ocular frontal estão organizados de forma tanto paralela como hierárquica, possibilitando que a perda de um possa ser compensada pelo outro. Os movimentos oculares, assim como outros movimentos, também estão sob controle dos núcleos da base e do cerebelo, o que assegura a iniciação apropriada e a execução bem-sucedida desses comportamentos motores relativamente simples, permitindo, assim, que os observadores interajam de maneira eficiente com o universo de coisas a serem vistas.

Leitura complementar

Revisões

FUCHS, A. F., C. R. S. KANEKO and C. A. SCUDDER (1985) Brainstem control of eye movements. *Annu. Rev. Neurosci.* 8: 307–337.

HIKOSAKA, O. and R. H. WURTZ (1989) The basal ganglia. In *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements: Reviews of Oculomotor Research*, Volume 3. R. H. Wurtz e M. E. Goldberg (eds.). Amsterdam: Elsevier, pp. 257–281.

KRAUZLIS, R. J. (2005) The control of voluntary eye movements: New perspectives. *Neuroscientist* 11: 124–137.

MAY, P. J. (2006) The mammalian superior colliculus: Laminar structure and connections. *Prog. Brain Res.* 151: 321–378.

ROBINSON, D. A. (1981) Control of eye movements. In *Handbook of Physiology*, Section 1: *The Nervous System*, Volume II: *Motor Control*, Part 2. V. B. Brooks (ed.). Bethesda, MD: American Physiological Society, p. 1275–1320.

SCHALL, J. D. (1995) Neural basis of target selection. *Reviews in the Neurosciences* 6: 63–85.

SPARKS, D. L. and L. E. MAYS (1990) Signal transformations required for the generation of saccadic eye movements. *Ann. Rev. Neurosci.* 13: 309–336.

ZEE, D. S. and L. M. OPTICAN (1985) Studies of adaptation in human oculomotor disorders. In *Adaptive Mechanisms in Gaze Control: Facts and Theories*. A Berthoz e G. Melvill Jones (eds.). Amsterdam: Elsevier, pp. 165–176.

Artigos originais importantes

BAARSMA, E. and H. COLLEWIJN (1974) Vestibulo-ocular and optokinetic reactions to rotation and their interaction in the rabbit. *P. Physiol.* 238: 603–625.

FUCHS, A. F. and E. S. LUSCHEI (1970) Firing patterns of abducens neurons of alert monkeys in relationship to horizontal eye movements. *J. Neurophysiol.* 33: 382–392.

OPTICAN, L. M. and D. A. ROBINSON (1980) Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J. Neurophysiol.* 44: 1058–1076.

SCHILLER, P. H. and M. STRYKER (1972) Single unit recording and stimulation in superior colliculus of the alert rhesus monkey. *J. Neurophysiol.* 35: 915–924.

SCHILLER, P. H., S. D. TRUE and J. L. CONWAY (1980) Deficits in eye movements following frontal eye-field and superior colliculus ablations. *J. Neurophysiol.* 44: 1175–1189.

SPARKS, D. L. and L. E. MAYS (1983) Spatial localization of saccade targets. I. Compensation for stimulation-induced perturbations in eye position. *J. Neurophysiol.* 49: 45–63.

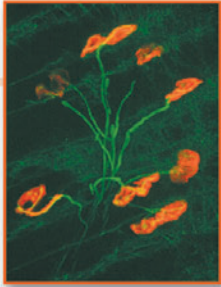
Livros

HALL, W. C. and A. MOSCHOVAKIS (EDS.) (2004) *The Superior Colliculus: New Approaches for Studying Sensorimotor Integration*. Methods and New Frontiers in Neuroscience Series. New York: CRC Press.

LEIGH, R. J. and D. S. ZEE (1983) *The Neurology of Eye Movements*. Contemporary Neurology Series. Philadelphia: Davis.

SCHOR, C. M. and K. J. CIUFFREDA (EDS.) (1983) *Vergence Eye Movements: Basic and Clinical Aspects*. Boston: Butterworth.

YARBUS, A. L. (1967) *Eye Movements and Vision*. Basil Haigh (trad.). New York: Plenum Press.



Capítulo 21

O Sistema Motor Visceral

Visão geral

O sistema motor visceral (também dito “vegetativo”) controla funções involuntárias mediadas pela atividade de fibras musculares lisas, fibras musculares cardíacas e glândulas. O sistema compreende duas divisões principais: os subsistemas simpático e parassimpático (a inervação especializada do intestino provém de um outro componente semi-independente e é usualmente denominada sistema nervoso entérico). Embora essas divisões estejam sempre ativas em um certo nível, o sistema simpático mobiliza os recursos do corpo para lidar com alterações de uma espécie ou de outra. Contrariamente, a atividade do sistema parassimpático predomina durante estados de relativa quiescência, tanto que os recursos de energia previamente dispendidos podem ser restaurados. Essa regulação neural contínua do gasto e do reabastecimento dos recursos do corpo contribui de forma importante para o equilíbrio fisiológico global das funções corpóreas, denominado homeostase. Enquanto os principais centros controladores para a atividade motora somática são os córtices motores primário e secundário nos lobos frontais e uma variedade de núcleos relacionados no tronco encefálico, o principal local de controle central do sistema motor visceral é o hipotálamo, e a complexa e maldefinida circuitaria que ele controla no tegmento do tronco encefálico e na medula espinhal. O estado de ambas divisões do sistema motor visceral é modulado por vias descendentes desses centros até neurônios pré-ganglionares no tronco encefálico e na medula espinhal, que, por sua vez, determinam a atividade dos neurônios motores viscerais primários no gânglio vegetativo. A regulação vegetativa de diversos sistemas de órgãos de importância particular na prática clínica (incluindo a função cardiovascular, o controle da bexiga e o controle dos órgãos reprodutivos) é considerada em mais detalhes como exemplos específicos do controle motor visceral.

Estudos iniciais do sistema motor visceral

Embora os seres humanos sempre tenham tido ciência das reações motoras involuntárias a estímulos do ambiente (p. ex., estreitamento da pupila em resposta à luz brilhante, constrição dos vasos sanguíneos superficiais em resposta ao frio ou ao medo, aumento da frequência cardíaca em resposta ao esforço), foi só no final do século XIX que o controle neural dessas e de outras funções viscerais vieram a ser compreendidas em termos modernos. Os que primeiro racionalizaram o funcionamento do **sistema motor visceral** foram Walter Gaskell e John Langley, dois fisiólogos britânicos da Universidade de Cambridge. Gaskell, cujo trabalho precedeu o de Langley, estabeleceu a anatomia global do sistema e conduziu os primeiros experimentos fisiológicos que demonstraram algumas de suas características funcionais (p. ex., que a batida do coração de um animal experimental é acelerada por estimular a saída dos segmentos torácicos superiores da medula espinhal). Com base nessas e em outras observações, Gaskell concluiu, em 1866, que “todo tecido é inervado por dois grupos de fibras nervosas de características opostas” e, indo além, supôs que tais ações demonstravam “os sinais característicos de processos químicos opostos”.

TABELA 21.1 Resumo das principais funções do sistema motor visceral

<i>Divisão Simpática</i>			
Órgão-alvo	Localização dos neurônios pré-ganglionares	Localização dos neurônios ganglionares	Ações
Olho	Medula espinhal torácica superior (C8–T7)	Gânglio cervical superior	Dilatação pupilar
Glândula lacrimal			Formação de lágrimas
Glândulas submandibular e sublingual			Vasoconstricção
Glândula parótida			Vasoconstricção
Cabeça, pescoço (vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas, músculos piloerectores)			Secreção de suor, vasoconstricção e piloereção
Extremidade superior	T3–T6	Gânglios estrelado e torácicos superiores	Secreção de suor, vasoconstricção e piloereção
Coração	Medula espinhal torácica medial (T1–T5)	Gânglios cervical superior e torácico superior	Aumento da frequência cardíaca e volume rítmico, dilatação das artérias coronárias
Brônquios, pulmões		Gânglios torácicos superiores	Vasodilatação, dilatação brônquica
Estômago	Medula espinhal torácica inferior (T6–T10)	Gânglio celíaco	Inibição do movimento peristáltico e secreção gástrica, vasoconstricção
Pâncreas		Gânglio celíaco	Vasoconstricção, secreção de insulina
Intestino delgado ascendente, intestino grosso transverso		Gânglios celíaco e mesentéricos superior e inferior	Inibição do movimento peristáltico e secreção
Intestino grosso descendente, sigmoide, reto		Plexos mesentérico inferior, hipogástrico e plexo pélvico	Inibição do movimento peristáltico e secreção
Glândula adrenal	T9–L2	Células da glândula são neurônios modificados	Secreção de catecolaminas
Uretra, bexiga	T11–L2	Plexos hipogástrico e pélvico	Relaxamento do músculo da parede da bexiga e contração do esfíncter interno
Extremidade inferior	T10–L2	Gânglios lombar inferior e sacral superior	Secreção de suor, vasoconstricção e piloereção

(Continua)

TABELA 21.1 Continuação

<i>Divisão Parassimpática</i>			
Órgão-alvo	Localização dos neurônios pré-ganglionares	Localização dos neurônios ganglionares	Ações
Olho	Núcleo Edinger-Westphal	Gânglio ciliar	Constricção pupilar, acomodação
Glândula lacrimal	Núcleo salivatório superior	Gânglio pterigopalatino	Secreção de lágrimas
Glândulas submandibular e sublingual	Núcleo salivatório superior	Gânglio submandibular	Secreção de saliva, vasodilatação
Glândula parótida	Núcleo salivatório inferior	Gânglio ótico	Secreção de saliva, vasodilatação
Cabeça, pescoço (vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas, músculos piloerectores)	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Extremidade superior	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Coração	Núcleo ambíguo	Plexo cardíaco	Redução da frequência cardíaca
Brônquios, pulmões	Núcleo motor dorsal do vago	Plexo pulmonar	Secreção e constricção brônquica
Estômago	Núcleo motor dorsal do nervo vago	Plexos mientérico e submucoso	Secreção e movimento peristáltico
Pâncreas	Núcleo motor dorsal do nervo vago	Plexo pancreático	Secreção de enzimas digestivas
Intestino delgado ascendente, intestino grosso transversos	Núcleo motor dorsal do nervo vago	Gânglios nos plexos mientérico e submucoso	Secreção e movimento peristáltico
Intestino grosso descendente, sigmoide, reto	S3–S4	Gânglios nos plexos mientérico e submucoso	Secreção e movimento peristáltico
Glândula adrenal	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Uretra, bexiga	S2–S4	Plexos hipogástrico e pélvico	Contração da parede da bexiga e inibição do esfíncter interno
Extremidade inferior	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma

Utilizando técnicas similares de estimulação elétrica em animais experimentais, Langley continuou tentando estabelecer a função do gânglio vegetativo (que abriga os neurônios motores viscerais primários), definiu os termos “pré-ganglionar” e “pós-ganglionar” (veja na próxima seção) e cunhou a expressão “sistema nervoso autônomo”, que é basicamente um sinônimo para sistema motor visceral (apesar de certas atividades somáticas motoras também serem consideradas “vegetativas”; veja Capítulo 29). O trabalho de Langley na farmacologia do sistema vegetativo iniciou os estudos clássicos indicando os papéis da acetilcolina e das catecolaminas na função vegetativa e na função neurotransmissora de modo geral (veja Capítulo 6). Em resumo, os engenhosos experimentos fisiológicos e anatômicos de Langley estabeleceram em detalhes a conjectura geral colocada antes por Gaskell em bases circunstanciais.

A terceira figura principal nos estudos pioneiros do sistema motor visceral foi Walter Cannon, na Escola Médica de Harvard, que, durante a primeira metade do século XX, dedicou sua carreira a entender as funções vegetativas relacionadas com os mecanismos homeostáticos em geral e com as emoções e funções encefálicas superiores em particular (veja Capítulo 29). Ele também estabeleceu os efeitos da desnervação no sistema motor visceral, estabelecendo algumas das bases para futuros estudos, incluindo muitos que hoje se agrupam sob a expressão “plasticidade neuronal” (veja Capítulo 8).

Características distintivas do sistema motor visceral

Os Capítulos 16 e 17 discutiram em detalhes a organização dos neurônios motores inferiores no sistema nervoso central, suas relações com fibras musculares estriadas e os meios pelos quais suas atividades são regidas pelos centros motores superiores. Com respeito aos sistemas eferentes que regem as ações das fibras musculares lisas, fibras musculares cardíacas e glândulas, é instrutivo reconhecer as características anatômicas e funcionais do sistema motor visceral, que o distinguem do sistema motor somático.

Primeiro, apesar de ser útil reconhecer os componentes medial (controle postural) e lateral (controle distal de extremidades) do sistema motor somático, as distinções anatômicas e funcionais que justificam essa divisão do sistema motor somático não são, nem de perto, tão precisas quanto aquelas dos subsistemas que representam o sistema motor visceral (Figura 21.1).

Segundo, os neurônios motores inferiores do sistema motor visceral estão localizados fora do sistema nervoso central. Os corpos celulares desses neurônios motores viscerais primários encontram-se nos gânglios autonômicos, adjacentes à medula espinhal (divisão simpática), ou aparecem inseridos dentro de plexos neurais (*plexos* significando “redes”) próximos, ou dentro do órgão-alvo (divisões parasimpática e entérica).

Terceiro, os contatos entre neurônios motores viscerais e vísceras são muito menos diferenciados do que as junções neuromusculares do sistema motor somático. Axônios motores viscerais tendem a ser altamente ramificados e dão origem a muitos terminais sinápticos em varicosidades ao longo da arborização axonal terminal. Além disso, as superfícies dos músculos viscerais normalmente não apresentam a estrutura altamente organizada das placas motoras que caracteriza os sítios-alvo pós-sinápticos das fibras musculares estriadas. Como consequência, os neurotransmissores liberados pelos terminais motores viscerais frequentemente

* N. de T. “Sistema Nervoso Autônomo” (SNA) é uma denominação antiga que é terminologicamente equivocada, uma vez que esta divisão não é, de fato, “autônoma” em relação ao resto, mas, pelo contrário, opera de forma integrada e orquestrada com outras regiões do sistema nervoso.

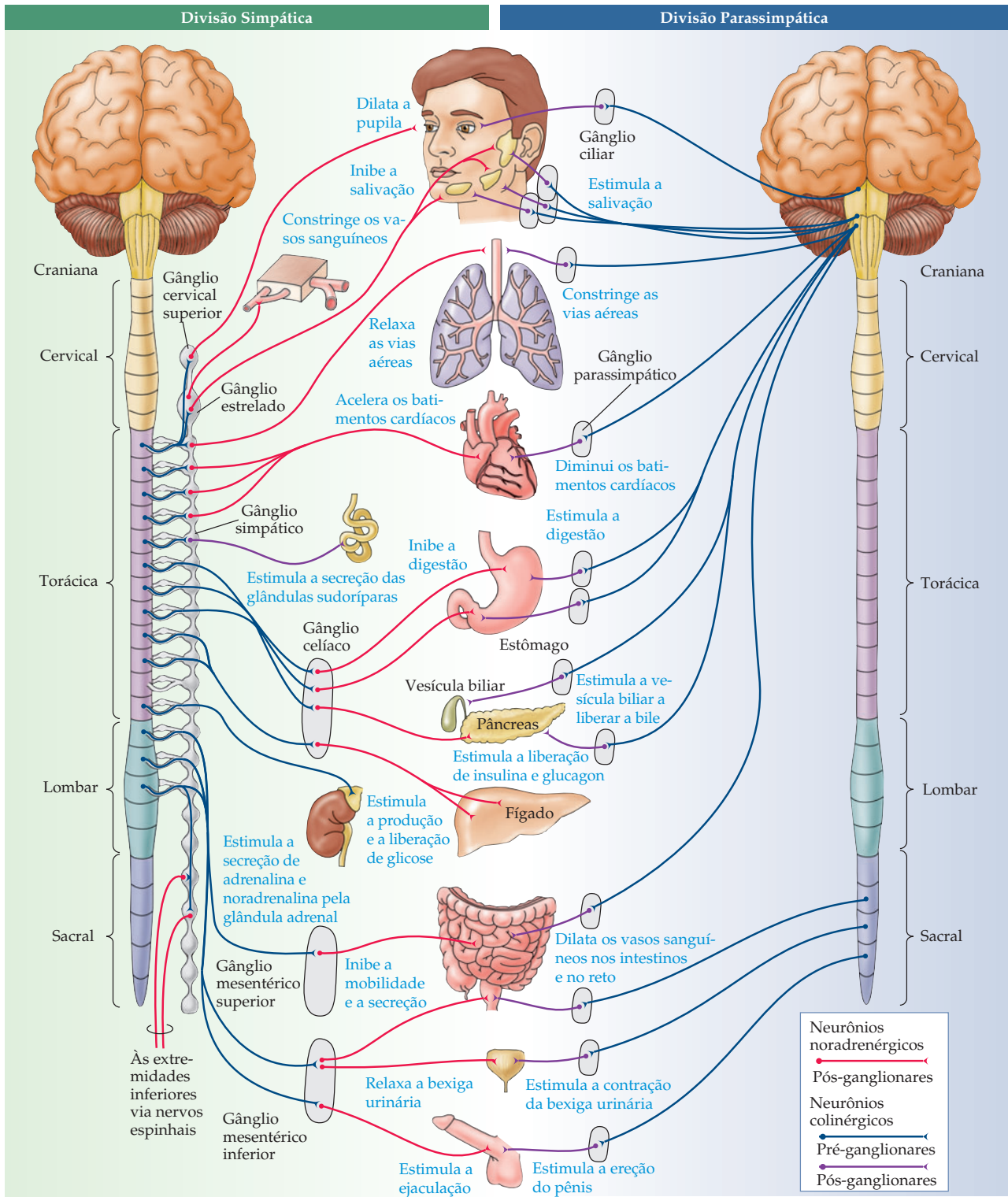


Figura 21.1 Organização das divisões simpática (lado esquerdo da figura) e parassimpática (lado direito da figura) do sistema motor visceral.

difundem-se por centenas de micrômetros, antes de ligarem-se aos receptores pós-sinápticos – uma distância muito maior do que as dimensões da fenda sináptica da junção neuromuscular somática.

Quarto, enquanto as principais ações do sistema motor somático são regidas por áreas motoras corticais do lobo frontal posterior (discutido no Capítulo 17), as atividades do sistema motor visceral são coordenadas por um conjunto difuso de estruturas corticais e subcorticais nas partes ventral e medial do prosencéfalo; coletivamente, essas estruturas compreendem uma rede vegetativa central.

Finalmente, terminais motores viscerais liberam uma variedade de neurotransmissores, incluindo pequenas moléculas de neurotransmissores primários (que diferem dependendo de o neurônio motor em questão ser simpático ou parassimpático) e um ou mais de uma variedade de coneurotransmissores que podem ser uma pequena molécula ou um neuropeptídeo (veja Capítulo 6). Esses neurotransmissores interagem com um variado conjunto de receptores pós-sinápticos que medeiam uma miríade de efeitos pós-sinápticos em músculos liso e cardíaco e em glândulas. Deve ficar claro, então, que enquanto o principal efeito da ativação motora somática no músculo estriado é aproximadamente a mesma em todo o corpo, os efeitos da ativação motora visceral são muito variados. Isso não deveria surpreender, dado o desafio de manter a homeostase de muitos sistemas de órgãos do corpo frente a uma variedade de condições ambientais e contingências comportamentais cambiantes.

Nas seções remanescentes deste capítulo, as divisões simpática e parassimpática e o sistema nervoso entérico serão tratadas em separado. Os princípios gerais do controle motor visceral e a coordenação central e reflexa das atividades motoras visceral e somática serão ilustradas em maior detalhe posteriormente neste capítulo, em uma discussão dos reflexos autonômicos específicos no controle cardiovascular, na micção e no funcionamento sexual.

A divisão simpática do sistema motor visceral

A atividade final dos neurônios da divisão simpática do sistema motor visceral é preparar os indivíduos para “luta-ou-fuga”, expressão popularizada por Walter Cannon. Cannon quis dizer que, em circunstâncias extremas, níveis elevados de atividade neural simpática permitem que o corpo faça uso máximo de seus recursos (em particular de seus recursos metabólicos), aumentando, assim, as chances de sobrevivência ou o sucesso em situações ameaçadoras ou também desafiadoras. Portanto, durante altos níveis de atividade simpática, as pupilas se dilatam, e as pálpebras se retraem (permitindo que mais luz alcance a retina e que os olhos se movam mais eficientemente); os vasos sanguíneos da pele e do intestino se contraem (conduzindo sangue aos músculos e, assim, permitindo-lhes extrair o máximo de energia disponível); os pêlos se eriçam (o que deixava nossos ancestrais peludos com um aspecto mais assustador); os brônquios se dilatam (aumentando a oxigenação); a frequência cardíaca se acelera, e a força da contração cardíaca aumenta (máxima perfusão do músculo cardíaco e do encéfalo), e a digestão e outras funções vegetativas tornam-se quiescentes (diminuindo temporariamente, assim, atividades que são inadequadas naquele momento) (veja Figura 21.1). Ao mesmo tempo, a atividade simpática estimula a medula adrenal a liberar adrenalina e noradrenalina na corrente sanguínea e medeia a liberação de glucagon e insulina do pâncreas, favorecendo o aumento das funções catabólicas (ou seja, de mobilização energética).

Os neurônios que controlam esses efeitos no nível da medula espinhal distribuem-se em uma coluna de **neurônios pré-ganglionares** que se estende desde os segmentos torácicos mais superiores até os lombares superiores (T1 a L2 ou L3; veja Tabela 21.1) e é conhecida como **coluna intermediolateral** da substância cinzenta, ou **cornu lateral da medula espinhal** (Figura 21.2). Os neurônios pré-ganglionares que controlam as eferências simpáticas aos órgãos na cabeça e

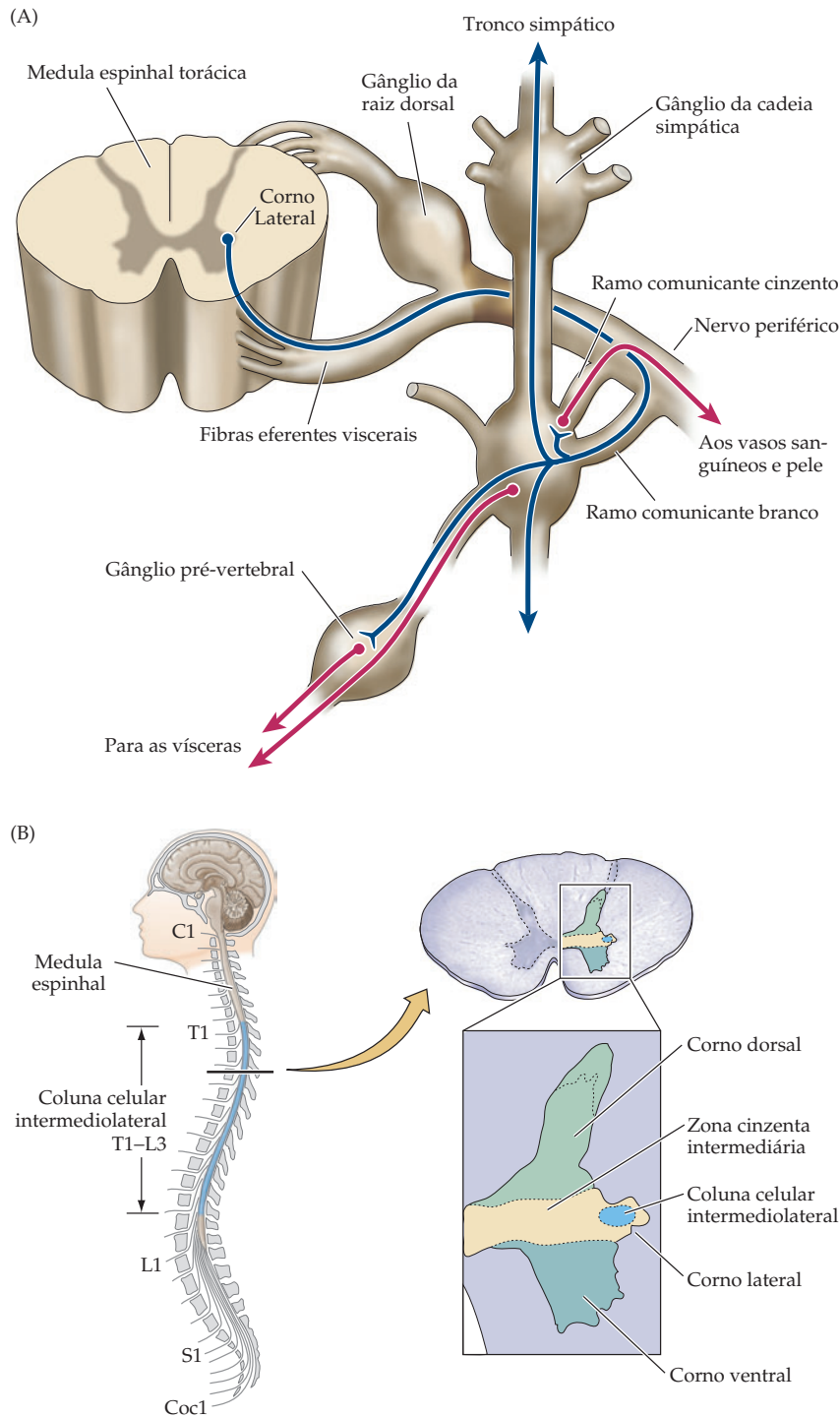


Figura 21.2 Organização da saída espinhal pré-ganglionar aos gânglios simpáticos. (A) Organização geral da divisão simpática do sistema motor visceral na medula espinhal e a saída aos gânglios simpáticos, que contêm os neurônios motores viscerais primários. (B) Secção transversal da medula espinhal torácica no nível indicado mostrando a localização dos neurônios pré-ganglionares simpáticos na coluna celular intermediolateral do corno lateral.

no tórax estão em segmentos cervicais inferiores e torácicos superiores e centrais. Aqueles que inervam os órgãos abdominais e pélvicos estão nos segmentos torácicos inferiores e lombares superiores. Os axônios que se originam desses neurônios pré-ganglionares espinhais tipicamente se estendem apenas a uma curta distância, terminando em uma série de gânglios da cadeia simpática ou paravertebral, que,

como o nome indica, estendem-se em uma cadeia ao longo da maior parte do comprimento da coluna vertebral (veja Figura 21.1). Tais vias pré-ganglionares (aos gânglios) são conhecidas *como ramos comunicantes brancos*, em virtude da cor relativamente clara de seus axônios mielinizados (veja Figura 21.2A). Em geral, esses neurônios espinhais pré-ganglionares são análogos aos interneurônios motores somáticos (veja Capítulo 16).

Os neurônios nos **gânglios simpáticos** são os neurônios motores primários da divisão simpática, innervando diretamente os músculos lisos, o músculo cardíaco e as glândulas. Os **axônios pós-ganglionares** originam-se dos neurônios da **cadeia simpática paravertebral** e rumam para vários alvos na parede do corpo, unindo os nervos espinhais dos segmentos correspondentes na espinha dorsal por meio dos *ramos comunicantes cinzentos*. Esses ramos são nervos de ligação curtos, assim denominados em virtude dos axônios pós-ganglionares não mielinizados que lhes dão uma aparência mais escura do que os nervos de ligação pré-ganglionares mielinizados (veja Figura 21.2A).

Além da inervação do gânglio da cadeia simpática, os axônios pré-ganglionares que controlam as vísceras estendem-se por uma distância maior, indo da medula espinhal até os gânglios simpáticos (pré-vertebrais) no tórax, abdômen e pélvis, nos nervos esplâncnicos. Esses **gânglios pré-vertebrais** incluem o gânglio simpático no plexo cardíaco, o gânglio celíaco, os gânglios mesentéricos superior e inferior e o gânglio simpático no plexo pélvico. Os axônios originados no gânglio pré-vertebral fornecem inervação simpática ao coração, aos pulmões, ao intestino, aos rins, ao pâncreas, ao fígado, à bexiga e aos órgãos reprodutivos (muitos desses órgãos também recebem alguma inervação pós-ganglionar dos neurônios de gânglios da cadeia simpática). Por fim, um subgrupo de fibras pré-ganglionares torácicas nos nervos esplâncnicos innervam a medula adrenal, que é geralmente considerada um gânglio simpático modificado para uma função endócrina específica – isto é, a liberação de catecolaminas na circulação para aumentar uma resposta simpática difusa ao estresse. Resumindo, os axônios simpáticos contribuem com praticamente todos os nervos periféricos, levando inervação a uma enorme quantidade de destinos (veja Tabela 21.1).

Em que pese o memorável conceito de Cannon de que a atividade simpática prepara o animal para a “luta ou fuga”, a divisão simpática do sistema motor visceral está ativa tonicamente para manter a função simpática em níveis apropriados não importam quais as circunstâncias. Também não é possível conceber-se o sistema simpático respondendo de forma tudo-ou-nada, uma vez que muitos reflexos simpáticos específicos operam mais ou menos de forma independente, como é de se esperar em função da óbvia necessidade de se controlar vários órgãos específicos (i. e., o coração durante o exercício, a bexiga durante a micção e os órgãos reprodutivos durante o ato sexual).

A divisão parassimpática do sistema motor visceral

Em contraste com a divisão simpática, as eferências pré-ganglionares do sistema nervoso central para os gânglios da divisão parassimpática do sistema motor visceral originam-se de neurônios cuja distribuição se limita ao tronco encefálico e à parte sacral da medula espinhal (veja Figura 21.3; veja também Figura 21.1). A inervação pré-ganglionar craniana que se origina no tronco encefálico, analogamente à saída pré-ganglionar simpática da medula espinhal, inclui o **núcleo de Edinger-Westfall**, no mesencéfalo (que innerva o gânglio ciliar via nervo oculomotor e medeia o diâmetro da pupila em resposta à luz; veja Capítulo 12), **os núcleos salivatórios superior e inferior**, na ponte e no bulbo (que innervam as glândulas salivares e lacrimais, mediando a secreção salivar e a produção de lágrimas), uma divisão motora visceral do **núcleo ambíguo**, no bulbo, e o **núcleo motor dorsal do nervo vago**, também no bulbo. Neurônios na parte ventral-lateral do núcleo am-

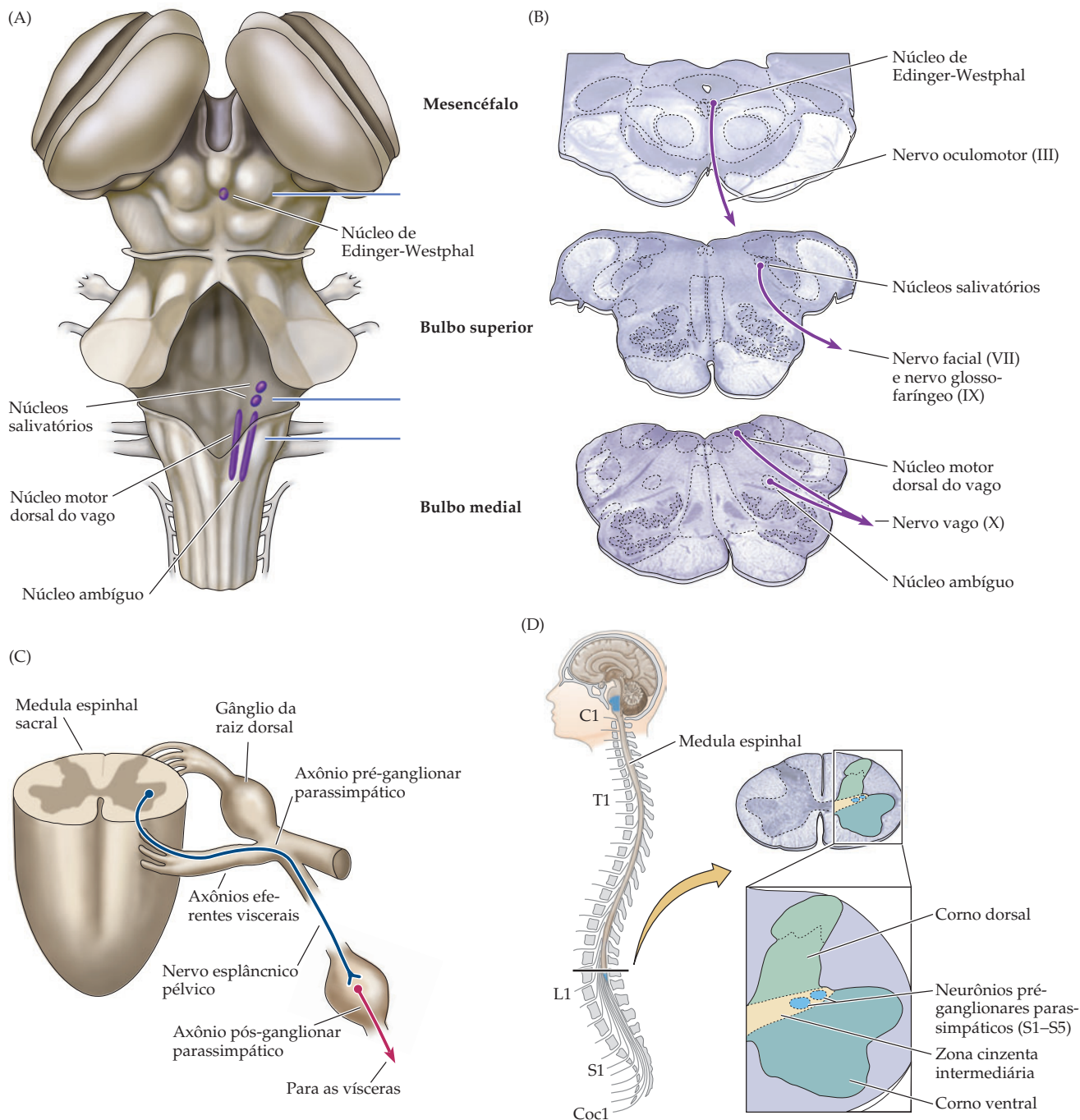


Figura 21.3 Organização da saída pré-ganglionar aos gânglios parassimpáticos. (A) Vista dorsal do tronco encefálico mostrando a localização dos núcleos da parte craniana da divisão parassimpática do sistema motor visceral. (B) Secção transversal do tronco encefálico nos níveis relevantes (indicado por linhas azuis em [A]), mostrando a localização dos núcleos parassimpáticos. (C) Principais aspectos dos pré-ganglionares parassimpáticos nos segmentos sacrais da medula espinhal. (D) Secção transversal da medula espinhal sacral mostrando a localização dos neurônios pré-ganglionares sacrais.

bíguo são também uma importante fonte de inervação cardioinibitória do gânglio cardíaco, via nervo vago. A parte mais dorsal do núcleo basicamente comanda a secreção glandular via gânglios parassimpáticos localizados nas vísceras do tórax e do abdômen, enquanto a parte mais ventral do núcleo controla as respostas motoras evocadas pelo nervo vago no coração, nos pulmões e no intestino (p. ex., diminuição da frequência cardíaca e da broncoconstrição). Além disso, alguns neurônios parassimpáticos pré-ganglionares são encontrados também no núcleo ambíguo; esses inervam os gânglios parassimpáticos nas glândulas salivares submandibulares e no mediastino (a divisão distinta do núcleo ambíguo fornece inervação branquiomotora do músculo estriado da faringe e da laringe; veja o Apêndice). A localização dos núcleos do tronco encefálico é mostrada na Figura 21.3.

A inervação pré-ganglionar sacral origina-se de neurônios na substância cinzenta lateral dos segmentos sacrais da medula espinhal, localizados quase na mesma posição que aqueles pré-ganglionares simpáticos na coluna intermediolateral da medula torácica (Figura 21.3C,D). Seus axônios cursam ao longo dos nervos esplâncnicos para inervar os gânglios parassimpáticos no terço inferior do cólon, do reto, da bexiga e dos órgãos reprodutivos.

Os **gânglios parassimpáticos** inervados pela saída pré-ganglionar dos níveis craniano e sacral estão nos órgãos-alvo terminais, ou próximos a eles. Desse modo, eles são diferentes dos alvos ganglionares do sistema simpático (lembre-se de que tanto a cadeia paravertebral como os gânglios pré-vertebrais estão localizados relativamente longe de seus órgãos-alvo; veja Figura 21.1). Outra importante diferença vegetativa em nível celular, entre gânglios simpáticos e parassimpáticos, é que as células do gânglio simpático tendem a ter arborizações dendríticas extensas e são, como se espera neste arranjo, inervadas por um grande número de fibras pré-ganglionares. As células do gânglio parassimpático têm poucos dendritos (se é que os possuem) e, conseqüentemente, são inervadas por apenas um ou poucos axônios pré-ganglionares cada. Esse arranjo implica uma maior diversidade de influências convergentes sobre os neurônios ganglionares simpáticos, em comparação aos neurônios ganglionares parassimpáticos.

A função global do sistema parassimpático, como Gaskell, Langley e, posteriormente, Cannon demonstraram, é, em geral, oposta àquela do sistema simpático, servindo para aumentar recursos metabólicos e reservas, durante períodos em que as condições do animal lhe permitam “repousar e digerir”. Portanto, ao contrário das funções simpáticas anteriormente enumeradas, a atividade do sistema parassimpático restringe as pupilas, diminui a frequência cardíaca e aumenta a atividade peristáltica do intestino. Ao mesmo tempo, a atividade diminuída no sistema simpático permite que vasos sanguíneos da pele e do intestino se dilatam, que os músculos piloerectores relaxem e que a liberação de catecolaminas pela medula adrenal diminua.

Embora, como Gaskell conjecturou, a maioria dos órgãos receba inervação de ambas as divisões – simpática e parassimpática – do sistema motor visceral, alguns recebem apenas inervação simpática. Essas exceções incluem as glândulas sudoríparas, a medula adrenal, os músculos piloerectores da pele e a maioria dos vasos sanguíneos arteriais (veja Tabela 21.1).

O sistema nervoso entérico

Um enorme número de neurônios está especificamente associado ao trato gastrointestinal para controlar suas muitas funções; de fato, mais neurônios residem no intestino humano do que na medula espinhal inteira. Como já foi notado, a atividade do intestino é modulada tanto pela divisão simpática como pela divisão parassimpática do sistema motor visceral. No entanto, o intestino (assim como seus órgãos acessórios, como o pâncreas e a vesícula biliar) também tem um extenso sistema de células nervosas em sua parede que não se encaixam claramente den-

tro das divisões simpática ou parassimpática do sistema motor visceral (Figura 21.4A). Surpreendentemente, esses neurônios e as complexas redes entéricas (ou “plexos”) nas quais se encontram operam de forma mais ou menos independente, de acordo com seus próprios códigos reflexos; como resultado, muitas funções intestinais continuam perfeitamente bem sem supervisão simpática ou parassimpática (a peristalse, por exemplo, ocorre em segmentos intestinais isolados *in vitro*). Assim, a maioria dos investigadores prefere classificar o sistema nervoso entérico como um componente separado do sistema motor visceral.

Os neurônios na parede do intestino incluem neurônios sensoriais de projeção local e central que monitoram condições mecânicas e químicas no intestino;

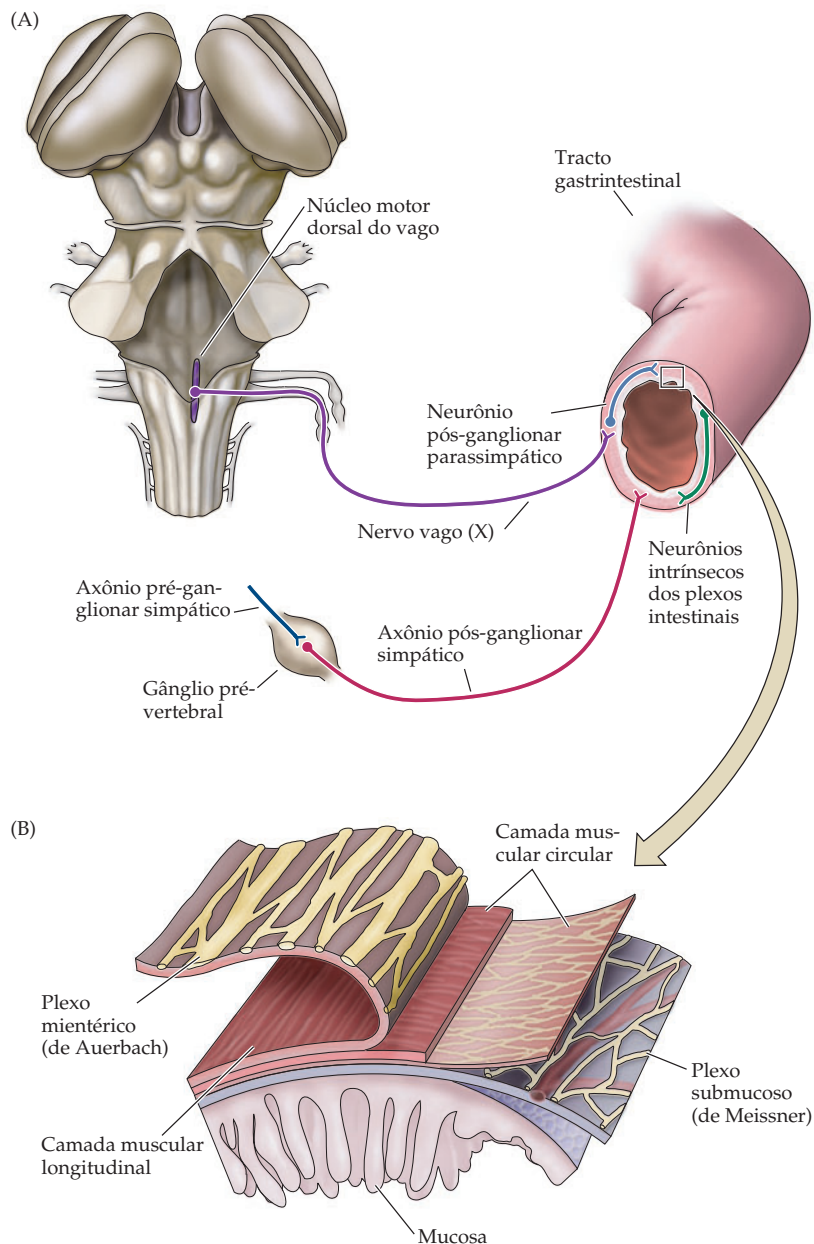


Figura 21.4 Organização do componente entérico do sistema motor visceral. (A) Inervação simpática e parassimpática do sistema nervoso entérico e os neurônios intrínsecos do intestino. (B) Organização detalhada dos plexos celulares nervosos na parede do intestino. Os neurônios do plexo submucoso (plexo de Meissner) têm relação com os aspectos secretórios do funcionamento do intestino, e o plexo mioentérico, (plexo de Auerbach) com os aspectos motores do funcionamento do intestino (p. ex., peristalse).

neurônios de circuitaria local que integram essa informação, e neurônios motores que influenciam a atividade dos músculos lisos na parede do intestino e as secreções glandulares (p. ex., de enzimas digestivas, muco, ácido estomacal e bile). Esse complexo arranjo das células nervosas intrínsecas na parede do intestino está organizado em: (1) plexo mientérico (ou de Auerbach), que é especificamente dedicado a regular a musculatura do intestino, e (2) plexo submucoso (ou de Meissner), que está localizado, como o nome indica, exatamente abaixo da membrana mucosa do intestino e ocupa-se com o monitoramento químico e com a secreção glandular (Figura 21.4B).

Como já mencionado, os neurônios parassimpáticos pré-ganglionares que influenciam o intestino estão basicamente no núcleo motor dorsal do nervo vago no tronco encefálico e na zona cinzenta intermediária nos segmentos sacrais da medula espinhal. A inervação simpática pré-ganglionar que modula a ação dos plexos intestinais deriva da medula toracolombar, primariamente pela via dos gânglios celíaco e mesentéricos superior e inferior.

Componentes sensoriais do sistema motor visceral

Apesar de o foco desta unidade ser “o movimento e seu controle central”, é importante que se compreendam as fontes de informação visceral sensorial e os meios pelos quais tais aferências são integradas às redes viscerais motoras no sistema nervoso central. De modo geral, a atividade aferente oriunda das vísceras serve a duas importantes funções: (1) fornece informação retroativa para reflexos locais que modulam, momento a momento, a atividade motora visceral dentro dos órgãos individuais e (2) serve para informar, aos centros integradores superiores, padrões mais complexos de estimulação que possam sinalizar condições potencialmente ameaçadoras e/ou que requeiram coordenação de atividades motoras viscerais, motoras-somáticas, neuroendócrinas ou comportamentais mais generalizadas (Figura 21.5). O **núcleo do tracto solitário**, no bulbo, é a estrutura central no encéfalo que recebe informação sensorial visceral, e a distribui de modo a servir a ambas finalidades.

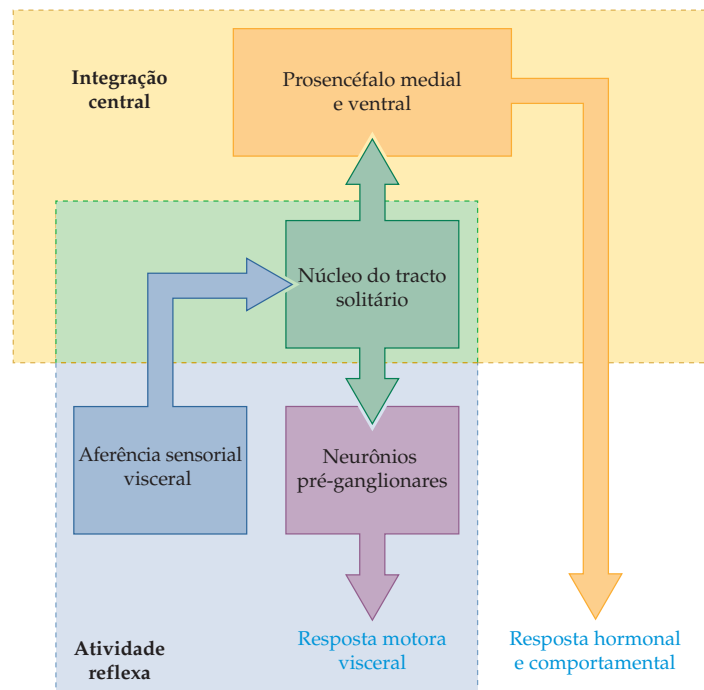


Figura 21.5 Distribuição da informação sensorial visceral pelo núcleo do tracto solitário para servir tanto a respostas reflexas locais quanto a respostas mais complexas hormonais ou comportamentais, por meio da integração dentro de uma rede autonômica. Como ilustrado na Figura 21.7, centros prosencefálicos também fornecem aferências aos sistemas efetores motores viscerais no tronco encefálico e na medula espinhal.

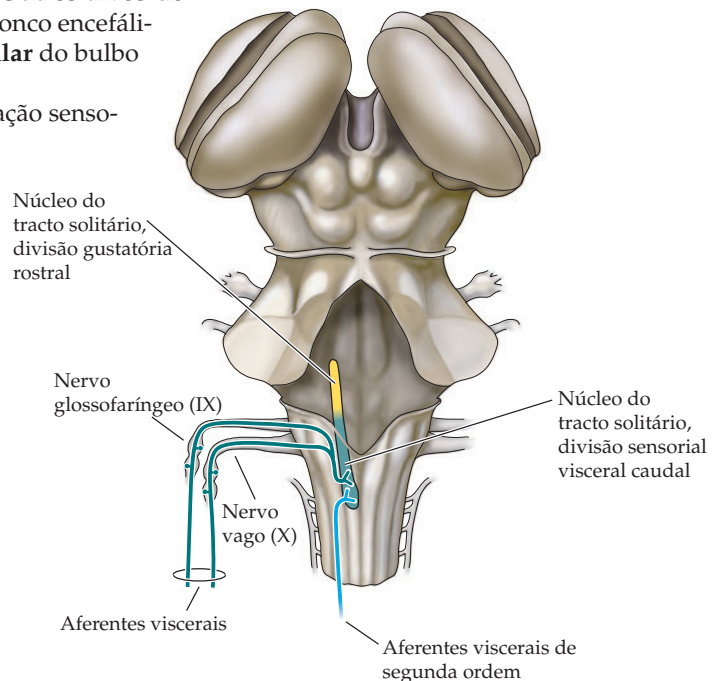
As fibras aferentes que provêm essa informação sensorial visceral surgem de corpos celulares nos gânglios das raízes dorsais (como é o caso das modalidades sensoriais somáticas; veja Capítulos 9 e 10) e nos gânglios sensoriais associados aos nervos cranianos glossofaríngeo e vago. Entretanto, há bem menos neurônios sensoriais viscerais (cerca de 10 vezes menos), se compararmos ao número de neurônios mecanossensoriais que inervam a pele e as estruturas somáticas profundas. A relativa rarefação de inervação sensorial visceral periférica responde pelo fato de a maioria das sensações viscerais serem difusas e difíceis de localizarem-se com precisão.

Os neurônios sensoriais viscerais espinhais, nos gânglios das raízes dorsais, projetam axônios periféricamente, através dos nervos simpáticos, terminando em especializações receptoras sensoriais, como aquelas sensíveis à pressão ou ao estiramento (nas paredes do coração, da bexiga e do trato gastrointestinal), terminações que inervam células quimiossensoriais especializadas (células sensoras de oxigênio nos corpos carotídeos) ou terminações nociceptivas que respondem ao dano por estiramento, à isquemia, ou à presença de substâncias irritantes. Os processos axonais centrais dos neurônios dos gânglios das raízes dorsais terminam em neurônios de segunda ordem e interneurônios locais, no corno dorsal e em regiões intermediárias de substância cinzenta na medula espinhal. Alguns axônios viscerais sensoriais primários terminam próximo ao corno lateral, onde neurônios pré-ganglionares das divisões simpática e parassimpática estão localizados; esses terminais medeiam a atividade visceral reflexa, de maneira não muito diferente dos reflexos motores somáticos segmentares descritos no Capítulo 16.

No corno dorsal, muitos dos neurônios de segunda ordem que recebem aferências sensoriais são, de fato, neurônios do sistema anterolateral, que também recebem entradas nociceptivas e/ou mecanossensoriais grosseiras de fontes mais superficiais (veja Capítulo 10). Como descrito no Quadro 10B, esse é um meio pelo qual sensações viscerais dolorosas podem ser “referidas” a territórios somáticos mais superficiais. Axônios desses neurônios sensoriais viscerais viajam rostralmente na substância branca ventrolateral da medula espinhal e no setor lateral do tronco encefálico e finalmente atingem o complexo póstero-ventral do tálamo. Entretanto, os axônios de outros neurônios sensoriais viscerais de segunda ordem terminam antes de chegar ao tálamo; o principal alvo desses axônios é o núcleo do tracto solitário (Figura 21.6). Outros alvos de neurônios sensoriais viscerais de segunda ordem no tronco encefálico são os centros motores viscerais na **formação reticular** do bulbo (veja Quadro 17A).

Na última década, tem se constatado que a informação sensorial visceral, em especial aquela relacionada com sensações viscerais dolorosas, também ascende ao sistema nervoso central por outra via espinhal. Neurônios sensoriais viscerais de segunda ordem, cujos corpos celulares estão localizados próximos ao canal central da medula espinhal, enviam seus axônios através das colunas dorsais e terminam nos núcleos das colunas dorsais, onde neurônios de terceira ordem retransmitem sinais nociceptivos viscerais para o tálamo póstero-ventral. Apesar de a existência dessa via para dor visceral nas colunas dorsais complicar a visão simplista na qual a via da coluna dorsal-lemnisco medial é a projeção mecanossensorial discriminativa e o sistema anterolateral é a via de transmissão dolorosa, evidências crescentes empíricas e clínicas enfatizam a importância desta recém-descoberta *via dolorosa da coluna dorsal* na transmissão central nociceptiva visceral (veja Quadro 10C).

Figura 21.6 Organização da aferência sensorial ao sistema motor visceral. A entrada aferente dos nervos cranianos relevantes à sensação visceral (bem como a entrada aferente ascendente de aferentes viscerais de segunda ordem na medula espinhal) não mostrada aqui converge para a divisão caudal do núcleo do tracto solitário (a divisão rostral é para a retransmissão gustativa; veja Capítulo 15).



Além desses aferentes viscerais espinhais, entradas sensoriais viscerais gerais de órgãos torácicos e abdominais superiores, bem como de vísceras na cabeça e no pescoço, entram no tronco encefálico diretamente através dos nervos cranianos glossofaríngeo e vago (veja Figura 21.6). Esses aferentes viscerais glossofaríngeos e vagais terminam no núcleo do tracto solitário. Esse núcleo, como será descrito na próxima seção, integra uma vasta gama de informações sensoriais e as transmite diretamente (e indiretamente) a núcleos motores viscerais relevantes à formação reticular do tronco encefálico e a várias regiões no prosencéfalo medial e ventral que coordenam a atividade motora visceral (veja Figura 21.5).

Por fim, ao contrário do sistema sensorial somático (onde praticamente todos os sinais sensoriais ganham acesso ao processamento neural consciente), fibras sensoriais relacionadas com as vísceras conduzem apenas limitadas informações à consciência. Por exemplo, a maioria de nós está completamente inconsciente a respeito das mudanças sutis que aumentam ou diminuem a pressão arterial, ainda que tal informação visceral aferente seja essencial ao funcionamento dos reflexos vegetativos e à manutenção da homeostase. Tipicamente, apenas sensações dolorosas viscerais chegam à consciência (veja Capítulo 29).

Controle central das funções motoras viscerais

O núcleo do tracto solitário – particularmente sua porção caudal – é um centro integrador-chave para o controle reflexo da função motora visceral e um importante retransmissor das informações sensoriais viscerais que vão para outros núcleos do tronco encefálico e estruturas prosencefálicas (Figura 21.7; veja também Figura 21.5). A porção rostral desse núcleo, como descrito no Capítulo 15, serve à retransmissão gustativa, recebendo *entrada* de aferentes primários de paladar (nervos cranianos VII, IX e X) e enviando projeções ao núcleo gustativo no tálamo póstero-ventral. A porção sensorial visceral caudal do núcleo do tracto solitário fornece aferências para os núcleos viscerais motores primários, como o núcleo motor dorsal do nervo vago e o núcleo ambíguo. Ela também se projeta aos centros vegetativos “pré-motores” da formação reticular do bulbo, a centros integradores na amígdala (especificamente, o grupo central dos núcleos amigdaloides; veja Quadro 29B) e no hipotálamo (veja a seguir). Além disso, o núcleo do tracto solitário projeta-se ao **núcleo parabraquial** (assim denominado porque envolve o pedúnculo cerebelar superior, também conhecido pelo nome em latim *brachium conjunctivum*). O núcleo parabraquial, em contrapartida, retransmite informação sensorial visceral ao hipotálamo, à amígdala, ao tálamo e aos córtices medial pré-frontal e insular (veja Figura 21.7; para maior clareza, as projeções corticais ao núcleo parabraquial estão omitidas).

Apesar de que seja possível argumentar-se que o córtex insular posterior seja a área sensorial visceral primária, e o córtex pré-frontal medial, a área motora visceral primária, é mais útil enfatizar-se as interações entre essas duas áreas corticais e as estruturas subcorticais relacionadas; juntas, elas constituem a **rede vegetativa central**. Essa rede é responsável pela integração da informação sensorial visceral com aferências de outras modalidades sensoriais e de centros cognitivos superiores que processam experiências semânticas ou emocionais. Reações viscerais involuntárias, como o rubor facial em resposta a estímulo conscientemente embaraçoso, vasoconstrição e palidez em resposta ao medo e respostas vegetativas sensoriais a situações sexuais são exemplos da atividade integradora dessa rede. De fato, a função vegetativa está intimamente ligada ao processamento emocional, como enfatizado no Capítulo 29.

O **hipotálamo** é um componente-chave dessa rede vegetativa central e merece consideração especial. O hipotálamo é uma coleção heterogênea de núcleos localizados na base do diencéfalo que desempenha um papel importante na coordenação e na expressão da atividade motora visceral (Quadro 21A). O fluxo

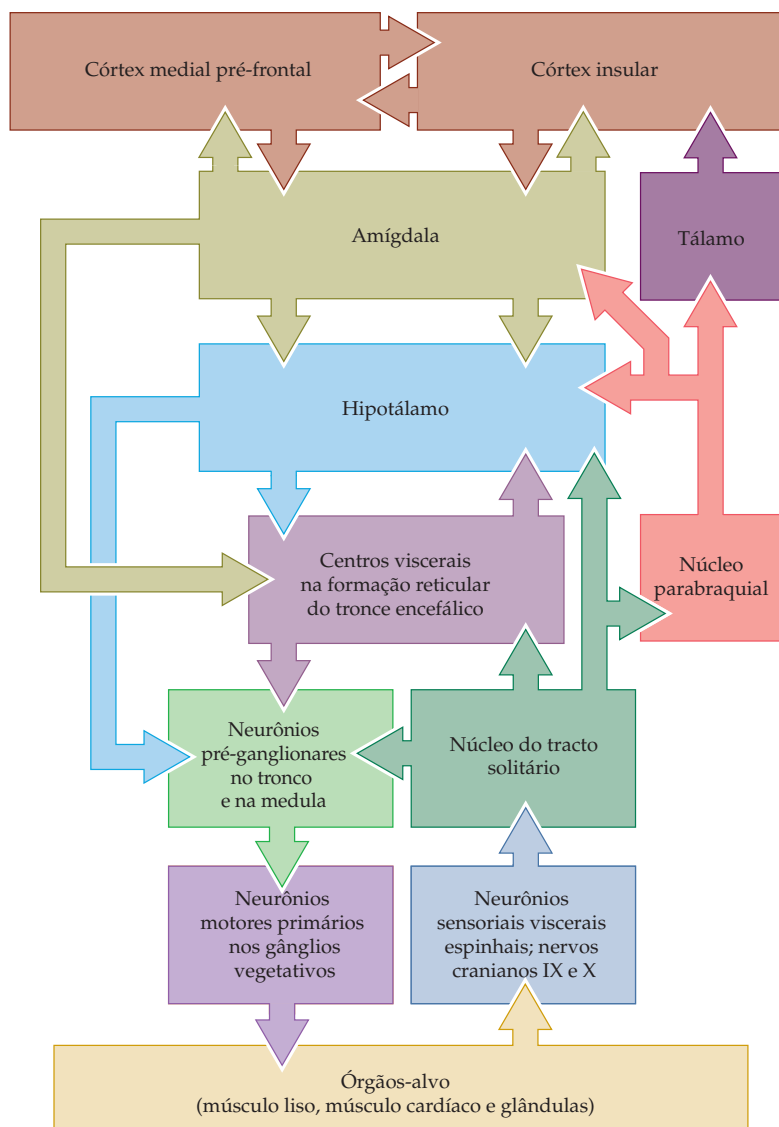


Figura 21.7 Rede vegetativa (“autônômica”) central para controle da função motora visceral. Visão geral das conexões dentro da rede vegetativa central. A distribuição da informação visceral sensorial dentro dessa rede é ilustrada no lado direito da figura, e a geração de comandos motores viscerais é mostrada à esquerda. Entretanto, extensas interconexões entre os centros vegetativos no prosencéfalo (p. ex., entre a amígdala e regiões corticais associadas ou hipotálamo) advogam contra uma subdivisão estrita dessa rede em partes aferentes e eferentes. O hipotálamo é uma estrutura-chave nessa rede, integrando entradas sensoriais viscerais e sinais motores viscerais superiores (veja Quadro 21A).

principal de saída dos núcleos hipotalâmicos é direcionado aos “centros vegetativos” na formação reticular; esses centros podem ser interpretados como circuitos pré-motores que coordenam a atividade aferente dos neurônios motores viscerais pré-ganglionares. Eles organizam funções viscerais específicas, como os reflexos cardíacos, reflexos de controle vesical, reflexos de função sexual e reflexos críticos subjacentes à respiração e ao vômito (veja Quadro 17A).

Além dessas importantes projeções à formação reticular, o controle hipotalâmico da função motora visceral também é exercido, mais diretamente, por projeções aos núcleos dos nervos cranianos que contêm neurônios parassimpáticos pré-ganglionares e aos neurônios simpáticos e parassimpáticos na medula espinhal. Apesar disso, os centros vegetativos da formação reticular e os neurônios motores viscerais pré-ganglionares que eles controlam são capazes de funcionar de maneira autônoma, em caso de doença ou dano que impeçam o hipotálamo de governar os vários sistemas homeostáticos corporais. A organização geral de tal controle vegetativo visceral está resumida na Figura 21.7; algumas manifestações

QUADRO 21A O hipotálamo

O hipotálamo está localizado na base do prosencéfalo, sendo delimitado rostralmente pelo quiasma óptico e caudalmente pelo tegmento mesencefálico. Ele forma as paredes basal e ventral do terceiro ventrículo e está em continuidade, ao longo da haste infundibular, com a neuro-hipófise, como ilustrado na Figura A. Em virtude de sua posição central no encéfalo e da sua proximidade com a hipófise, não surpreende que o hipotálamo integre informações do prosencéfalo, do tronco encefálico, da medula espinhal e de vários neurônios intrínsecos quimiossensíveis.

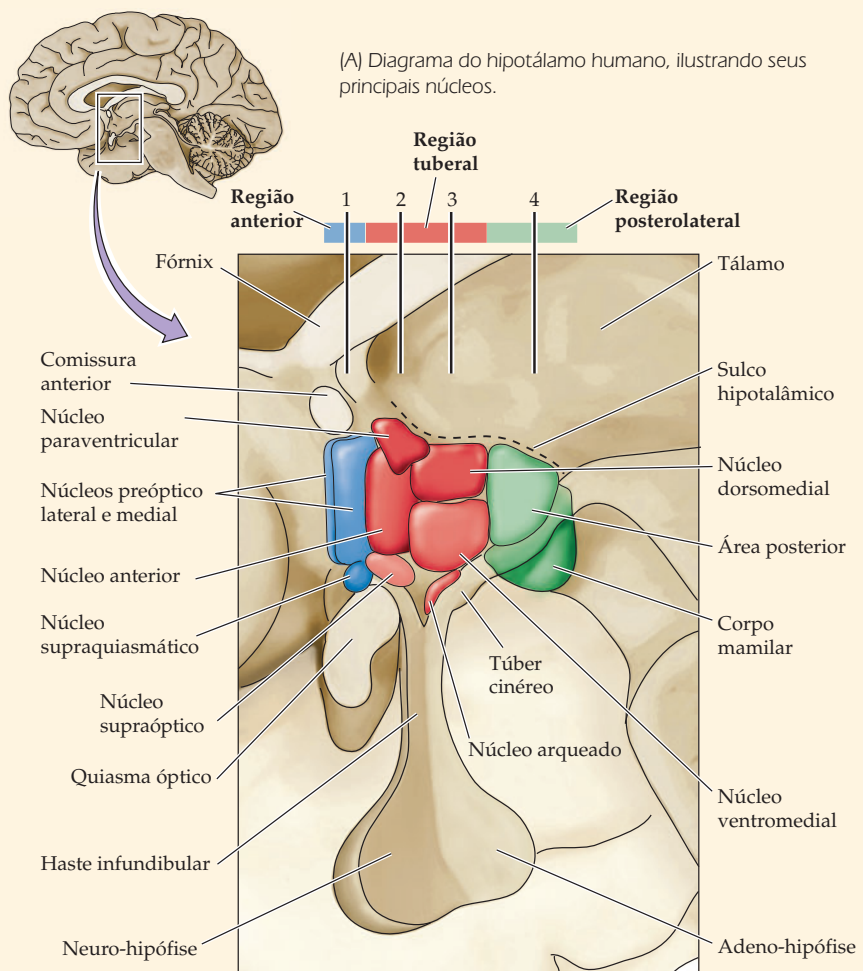
O que nos surpreende sobre essa estrutura é a grande diversidade de funções homeostáticas que são governadas por uma região prosencefálica relativamente pequena. As diversas funções nas quais o envolvimento hipotalâmico é pelo menos parcialmente compreendido incluem: controle do fluxo sanguíneo (promovendo ajustes no débito cardíaco, no tônus vasomotor, na osmolaridade plasmática e no *clearance* renal e motivando a ingestão hídrica e o consumo de sal); regulação do metabolismo energético (monitorando os níveis sanguíneos de glicose e regulando o comportamento de ingestão, funções digestivas, taxa metabólica e temperatura); regulação da atividade reprodutiva (influenciando a identidade de gênero sexual, a orientação sexual e o comportamento de acasalamento e, em fêmeas, governando os ciclos menstruais, a gravidez e a lactação), e coordenação de respostas a condições ameaçadoras (governando a liberação de hormônios de estresse, modulando o equilíbrio entre tônus simpático e parassimpático e influenciando a distribuição regional do fluxo sanguíneo).

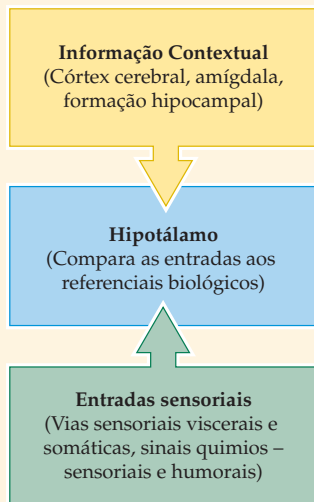
A despeito do alcance impressionante do controle hipotalâmico, os componentes individuais do hipotálamo utilizam mecanismos fisiológicos similares para exercer sua influência sobre essas tantas funções (Figura B). Assim, os circuitos hipotalâmicos recebem

informação sensorial e contextual, comparam aquela informação com ajustes de referência biológicos e ativam sistemas efetores relevantes, motores viscerais, neuroendócrinos e motores somáticos para restabelecer a homeostase e evocar respostas comportamentais apropriadas.

Como o tálamo suprajacente – e consistente com o objetivo das funções hipotalâmicas – o hipotálamo compreende um grande número de núcleos distintos, cada um com seu próprio padrão complexo de conexões e funções. Os núcleos, que estão intrincadamente interconectados, podem ser agrupados em três regiões longitudinais, referidas como periventricular, medial e lateral. Eles podem também ser agrupados ao longo

da dimensão anteroposterior, sendo referidos como as regiões anterior (ou preóptica), tuberal e posterior (Figura C). O grupo periventricular anterior contém o núcleo supraquiasmático, que recebe via de entrada retinal direta e comanda os ritmos circadianos (veja Capítulo 28). Neurônios mais espalhados na região periventricular (localizada ao longo da parede do terceiro ventrículo) produzem peptídeos conhecidos como fatores liberadores, ou inibidores, da secreção de uma variedade de hormônios da adeno-hipófise. Os axônios desses neurônios projetam-se à eminência média, uma região na junção do hipotálamo e da haste hipofisária, onde os peptídeos são secretados na circulação porta que supre a adeno-hipófise.





(B) Mecanismos fisiológicos subjacentes à função hipotalâmica.

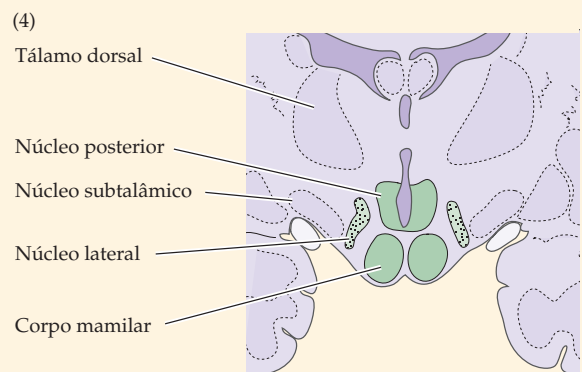
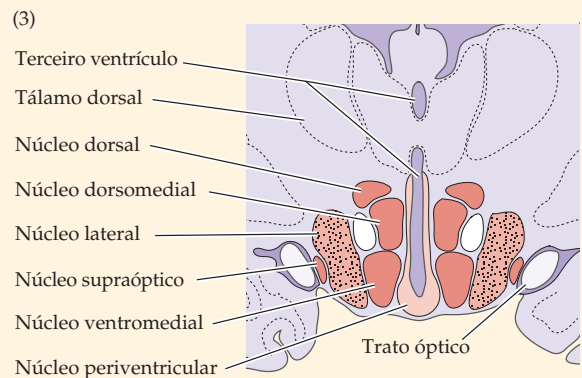
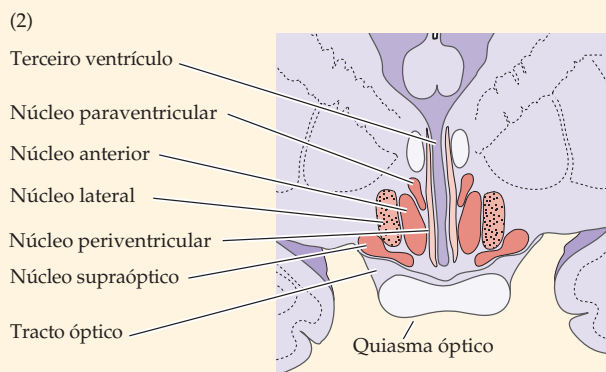
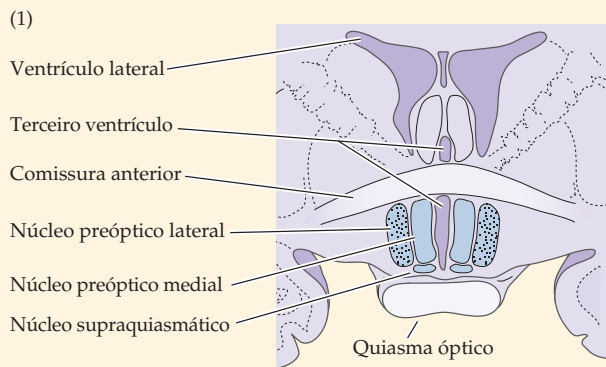
axônios estendem-se para a neuro-hipófise (hipófise posterior). Com a estimulação apropriada, esses neurônios secretam ocitocina ou vasopressina (hormônio antidiurético) diretamente na circulação sanguínea. Outros neurônios no núcleo

paraventricular projetam-se para centros autonômicos na formação reticular, bem como neurônios pré-ganglionares das divisões simpática e parassimpática do tronco encefálico e da medula espinhal; pensa-se que essas células exerçam o controle hipotalâmico sobre o sistema motor visceral. O núcleo paraventricular recebe entradas de outras zonas hipotalâmicas, que em contrapartida estão relacionadas com o córtex cerebral, o hipocampo, a amígdala e outras estruturas centrais, todas capazes de influenciar a função motora visceral.

(Continua)

Os núcleos da região túbero-medial (tuberal refere-se ao *túber cinéreo*, o nome anatômico dado à porção medial da superfície inferior do hipotálamo) incluem os núcleos paraventricular e supraóptico, que contêm neurônios neurosecretores cujos

(C) Secções coronais através do hipotálamo humano (veja a Figura A para localização das secções 1-4). O código colorido dos núcleos ilustra as duas dimensões nas quais os núcleos hipotalâmicos estão subdivididos (veja o texto). Azul, vermelho e verde ilustram os núcleos nas regiões anterior, tuberal e posterior, respectivamente. A variação na tonalidade dessas cores ilustra as três zonas mediolaterais: os tons mais claros representam núcleos na zona periventricular, enquanto os tons mais escuros representam os núcleos da zona medial. Núcleos na zona lateral estão pontilhados. (1) Secção através da região anterior ilustrando os núcleos preóptico e supraquiasmático. (2) Região tuberal rostral. (3) Região tuberal caudal. (4) Secção através da região posterior ilustrando os corpos mamilares.



QUADRO 21A (Continuação)

Também nessa região do hipotálamo encontram-se os núcleos dorsomedial e ventromedial, que estão envolvidos na alimentação, nos comportamentos reprodutivos e parentais, na termorregulação e no balanço hídrico. Esses núcleos recebem entradas de estruturas do sistema límbico, bem como de núcleos sensoriais viscerais no tronco encefálico (p. ex., o núcleo do tracto solitário).

Por fim, a região lateral do hipotálamo é, de fato, uma continuação rostral da formação reticular mesencefálica. Portanto, os neurônios da região lateral não estão agrupados em núcleos, e sim espalhados entre as

fibras do feixe prosencefálico medial, que cursam através do hipotálamo lateral. Essas células controlam a estimulação comportamental e aumentam a atenção, em especial quando ela está relacionada com as atividades reprodutivas.

Em resumo, o hipotálamo regula um enorme leque de atividades fisiológicas e comportamentais, incluindo o controle da temperatura corporal, da atividade sexual, da endocrinologia reprodutiva e do comportamento (agressivo) de ataque e defesa. Não é surpreendente, então, que sua intrincada estrutura seja o centro-chave de controle da atividade motora

visceral e das funções homeostáticas em geral.

Referências

- SAPER, C. B. (1990) Hypothalamus. In *The Human Nervous System*. G. Paxinos (ed.). San Diego: Scademic Press, pp. 389-414.
- SWANSON, L. W. (1987) The hypothalamus. In *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Vol. 5: *Integrated Systems of the CNS*, Part I: *Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Retina*. A. Björklund and T. Hokfelt (eds). Amsterdam: Elsevier, pp. 1-124.
- SWANSON, L. W. and R E. SAWCHENKO (1983). Hypothalamic integration: Organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu. Rev. Neurosci.* 6: 269-324.

clínicas importantes do dano nesse sistema descendente são ilustradas no Quadro 21B; o Quadro 21C mostra a relevância desse controle central para a obesidade.

Neurotransmissão no sistema motor visceral

Os neurotransmissores utilizados pelo sistema motor visceral são de enorme importância na prática clínica, e as drogas que agem sobre o sistema vegetativo estão entre as mais importantes no arsenal clínico. Além disso, transmissores vegetativos têm tido um papel histórico importante nos esforços para compreendermos a função sináptica.

A acetilcolina é o neurotransmissor primário dos neurônios pré-ganglionares simpáticos e parassimpáticos. Receptores nicotínicos em células do gânglio autonômico/vegetativo são canais iônicos ativados por ligante que medeiam o chamado PEPS rápido (de forma semelhante aos receptores nicotínicos na junção neuromuscular). Em contraste, receptores colinérgicos muscarínicos nas células do gânglio são membros da família de receptores acoplados à proteína G, com sete domínios transmembrana que medeiam respostas sinápticas lentas (veja os Capítulos 6 e 7). A ação básica dos receptores muscarínicos nas células do gânglio vegetativo é a de fechar os canais de K^+ , tornando os neurônios mais excitáveis e gerando um PEPS prolongado. Agindo em conjunto com as atividades muscarínicas encontram-se neuropeptídeos que servem como cotransmissores nas sinapses ganglionares. Como descrito no Capítulo 6, neurotransmissores peptídicos tendem a exercer efeitos de progressão lenta, porém duradouros, nos neurônios pós-sinápticos. Como resultado desses dois tipos de receptores colinérgicos e um rico repertório de transmissores neuropeptidérgicos, as sinapses ganglionares medeiam tanto a excitação rápida como a modulação lenta da atividade celular do gânglio vegetativo.

Os efeitos das células do gânglio vegetativo sobre seus alvos, os músculos liso e cardíaco ou as células glandulares, são mediados por dois neurotransmissores primários: noradrenalina (NA) e acetilcolina (ACh). Em geral, as células do gânglio simpático liberam noradrenalina (uma notável exceção é a inervação simpática colinérgica das glândulas sudoríparas), enquanto as células do gânglio parassimpático tipicamente liberam acetilcolina. Como esperado, em função do

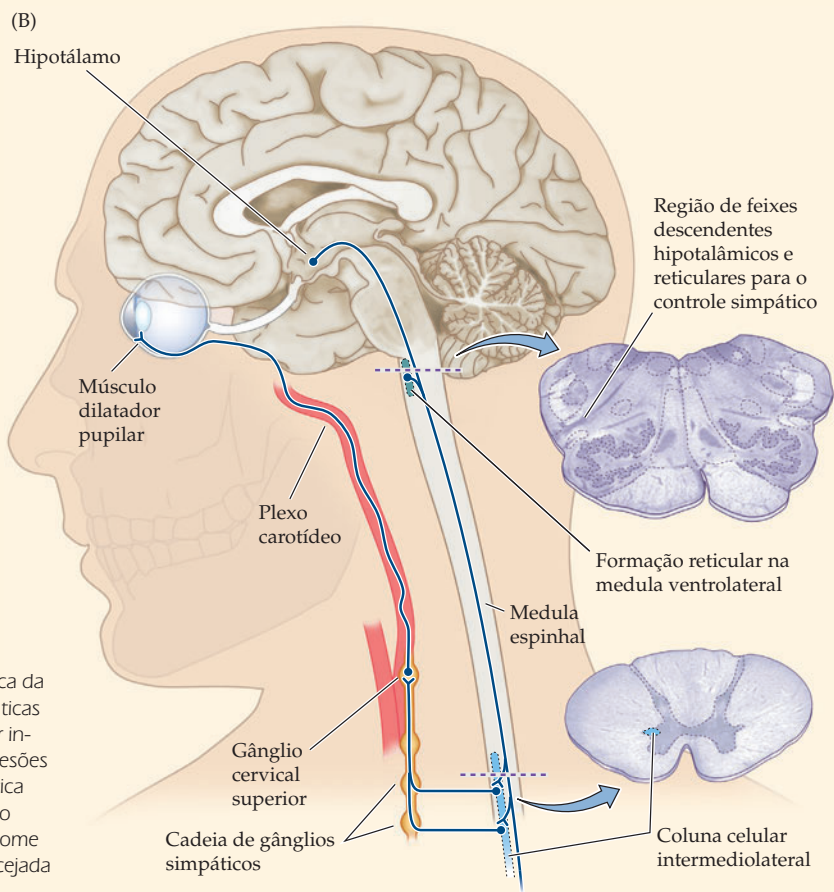
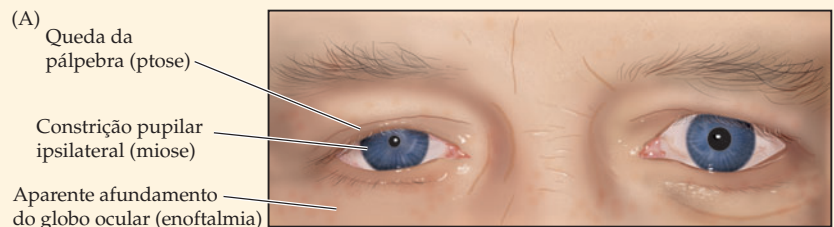
QUADRO 21B Síndrome de Horner

A apresentação clínica característica da lesão da via que controla a divisão simpática do sistema motor visceral para a cabeça e para o pescoço é chamada de síndrome de Horner, em homenagem ao oftalmologista suíço que primeiro descreveu esse quadro na metade do século XIX. Os principais aspectos, como ilustrado na Figura A, são o diâmetro diminuído da pupila no lado da lesão (miose), uma pálpebra caída (ptose) e uma aparência afundada do olho afetado (enofthalmia). Sinais menos óbvios são a diminuição da transpiração e o aumento da temperatura da pele e do rubor no mesmo lado da face e do pescoço.

Todos esses sinais são explicados por uma perda do tônus simpático em virtude da lesão em alguma parte ao longo da via que conecta os centros viscerais motores no hipotálamo e na formação reticular com os neurônios pré-ganglionares simpáticos na coluna intermediolateral da medula espinhal torácica (Figura B). Lesões que interrompem essas fibras frequentemente preservam as vias parassimpáticas, que são localizadas mais medialmente no tronco encefálico e são mais difusas. Esses alvos pré-ganglionares incluem os neurônios na coluna intermediolateral nos segmentos espinhais T1-T3 que controlam o músculo dilatador da íris e o tônus nos músculos lisos da pálpebra e do globo, a paralisia que leva à miose, à ptose e à enofthalmia. O rubor e a diminuição da transpiração são, provavelmente, o resultado do tônus simpático dimi-

nuído, nesse caso controlado pelos neurônios da coluna intermediolateral em segmentos torácicos levemente inferiores (~T3-T8). A lesão da via simpática descendente no tronco cerebral, é claro, afetará a transpiração e o tônus vascular no repouso do corpo no lado da lesão. Entretanto, se a lesão ocorrer na saída torácica superior (como é mais típico), na ca-

deia torácica superior ou no gânglio cervical superior, então as manifestações da síndrome de Horner estarão limitadas à cabeça e ao pescoço. Causas típicas de lesões nesses sítios são ferimentos produzidos por objetos perfurantes ou outros traumatismos da cabeça e do pescoço, além de tumores no ápice do pulmão, na tireoide ou nodos linfáticos cervicais.



(A) Principais características da apresentação clínica da síndrome de Horner. (B) Diagrama das vias simpáticas descendentes no tronco cerebral, que podem ser interrompidas para causar a síndrome de Horner. Lesões nos neurônios pré-ganglionares na medula torácica superior, no gânglio cervical superior ou no tronco simpático cervical podem também causar a síndrome de Horner (veja também Figura 21.1). A linha tracejada indica o nível das secções mostradas à direita.

QUADRO 21C Obesidade e o encéfalo

A obesidade e sua relação com uma vasta gama de doenças – incluindo diabetes, doença cardiovascular e câncer – tornou-se uma preocupação principal de saúde pública na maioria dos países desenvolvidos, particularmente nos Estados Unidos. Enquanto a marca da obesidade é, obviamente, o excesso de gordura corporal, a causa ou as causas subjacentes são, em geral, interpretadas como secundárias à regulação anormal dos circuitos cerebrais que controlam o apetite e a saciedade. Esse fato torna a perda de peso particularmente difícil para muitos indivíduos obesos. Assim, compreender os mecanismos do sistema nervoso central que regulam a ingestão de comida é essencial para desenvolver estratégias que combatam esse sério problema de saúde.

O encéfalo regula o apetite e a saciedade (o sentimento de plenitude após uma refeição) por meio de atividade neural que é modulada por sinais químicos, secretados na circulação pelos estoques de tecido adiposo do corpo. Essa alça de retroalimentação será aqui discutida

uma vez que engloba alguns dos componentes centrais do sistema motor visceral, além de mecanismos endócrinos via insulina e hormônio de crescimento. O peptídeo **grelina** é secretado pelo estômago antes da alimentação, sendo presumidamente um sinal de fome; adipócitos (as células que concentram lipídeos no tecido adiposo) aumentam sua secreção de **leptina** na circulação após a alimentação, sendo presumidamente um dos muitos sinais de saciedade. Os receptores para esses peptídeos são concentrados em pequenos grupos de neurônios no hipotálamo ventro-

lateral e anterior (veja Quadro 21A), que fazem contatos adicionais com neurônios hipotalâmicos da região do núcleo arqueado. Essas células grelina e leptina-sensíveis modulam a atividade de neurônios que expressam o pró-peptídeo opiomelanocortina (POMC) e a secreção subsequente de hormônio α -melanócito-estimulante (α -MSH), um dos peptídeos codificados pelo transcrito POMC. Esse hormônio evidentemente regula o apetite e a saciedade, agindo sobre receptores específicos (em particular o subtipo de receptor de melanocortina MCR-4) localizados em populações adicionais

(A)



(B)



(A) Um camundongo nocaute para POMC (esquerda) e outro normal (direita).
 (B) O efeito do tratamento com leptina em humano. Aos 3 anos, o paciente pesava 42 kg (esquerda); aos 7 anos, após tratamento, a mesma criança pesava 32 kg (direita). (A, obtido de Yaswen *et al.*, 1999, B, obtido de O'Rahilly *et al.*, 2003.)

que consideramos anteriormente, esses dois neurotransmissores têm, geralmente, efeitos opostos sobre seus tecidos-alvo – contração *versus* relaxamento do músculo liso, por exemplo.

Como descrito nos Capítulos 6 e 7, os efeitos específicos da ACo ou da NA são determinados pelo tipo de receptor expresso no tecido-alvo e pelas vias de sinalização reguladoras subjacentes, nas quais esses receptores participam. Alvos simpáticos periféricos têm, geralmente, duas subclasses de receptores de membrana noradrenérgicos, referidos como receptores α e β . Da mesma forma que os receptores muscarínicos para a ACo, tanto os receptores α quanto os β e seus subtipos pertencem à classe de receptores de superfície celular acoplados à proteína G com sete domínios transmembrana. A diferente distribuição desses receptores nos alvos simpáticos permite uma variedade de efeitos pós-sinápticos mediados pela noradrenalina liberada dos terminais nervosos simpáticos pós-ganglionares (Tabela 21.2).

de neurônios hipotalâmicos e do tronco encefálico (particularmente aqueles no núcleo do tracto solitário), bem como por mecanismos endócrinos que ainda são pouco compreendidos.

As interações de leptina, grelina, α -MSH e MCR-4 foram determinadas em modelos animais. Duas mutações recessivas em camundongos – os camundongos obesos (*ob/ob*) e os maldenominados diabéticos (*db/db*) – foram identificados com base no peso corporal excessivo e na falência em controlar a ingestão de comida. Quando cada mutação foi clonada, o gene mutante no camundongo *ob* mostrou-se aquele da leptina, e o gene do camundongo *db* mostrou-se mutante para o receptor de leptina. Mutações nos genes *POMC* (Figura A) e *MCR4* também levam à obesidade em camundongos. Os resultados da inativação do gene da grelina são menos claros; entretanto, estudos farmacológicos e fisiológicos associam mudanças nos níveis de grelina a mudanças alimentares e perda de peso. Estudos em camundongos proveram assim uma base sólida para o exame de mecanismos fisiológicos que regulam a ingestão de comida nos humanos. Não

obstante, sua relevância para a obesidade mórbida em humanos permaneceu obscura até recentemente.

A análise genética de indivíduos em genealogias humanas com obesidade extrema (índices de massa corpórea e razão peso/altura) revelaram mutações em um ou mais dos genes da leptina, receptor da leptina, ou *MCR4*. Como resultado, esses indivíduos têm pouca sensação de saciedade após a alimentação e falham em regular a ingestão de comida com base em outros sinais que não a distensão gástrica, dor ou osmolaridade plasmática. Como essa patofisiologia é relacionada a graus menos extremos de obesidade ainda é desconhecido, mas segue sendo intensamente estudado por suas implicações no controle normal do peso.

A compreensão emergente da regulação do peso corporal por circuitos hipotalâmicos que são modulados por retroalimentação de sinais hormonais originados do tecido adiposo tem trazido novas formas de conceber terapias farmacológicas para o controle do peso. Enquanto substâncias que mimetizam a leptina provaram-se inefetivas, a administração de

leptina em humanos deficientes de leptina reduz a ingestão de comida e a obesidade (Figura B). Atualmente, há um grande interesse em drogas que modulam a sinalização do α -MSH via MCR-4. Apesar de ainda não existirem terapias efetivas, há o desejo de que tais drogas, quando combinadas com mudanças comportamentais na prática dietética, sejam eficientes no combate a esse problema de saúde cada vez mais comum e frequentemente intratável.

Referências

- HORVATH, T. L. and S. DIANO (2004) The floating blueprint of hypothalamic feeding circuits. *Nature Rev. Neurosci.* 5: 662-667.
- O'RAHILLY, S., I. S. FAROOQI, G. S. H. YEO and B. G. CHALLIS (2003) Human obesity—lessons from monogenic disorders. *Endocrinology* 144: 3757-3764.
- SCHWARTZ, M. W., S. C. WOODE, D. PORTE, R. J. SEELY and D. G. BASKIN (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661-671.
- SAPER, C. B., T. C. CHOU and I. K. ELMQUIST (2002) The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 36: 199-201.

TABELA 21.2 Resumo dos tipos de receptores adrenérgicos e alguns de seus efeitos em alvos simpáticos

Receptor	Proteína G	Tecido	Resposta
α_1	G_q	Músculo liso dos vasos sanguíneos, íris, uretra, pelos, útero, bexiga Músculo cardíaco Glândula salivar Tecido adiposo Glândulas sudoríparas Rim	Contração do músculo liso Efeito inotrópico positivo ($\beta_1 > \alpha_1$) Secreção Glicogenólise, gliconeogênese Secreção Reabsorção de Na^+
α_2	G_i	Tecido adiposo Pâncreas Músculo liso dos vasos sanguíneos	Inibição da lipólise Inibição da liberação de insulina Contração
β_1	G_s	Músculo cardíaco Tecido adiposo Rim	Efeito inotrópico positivo; efeito cronotrópico positivo Lipólise Liberação de renina
β_2	G_s	Fígado Músculo esquelético Músculo liso dos brônquios, útero, intestino e vasos sanguíneos Pâncreas Glândulas salivares	Glicogenólise, gliconeogênese Glicogenólise, liberação de lactato Relaxamento Inibição da secreção de insulina Secreções espessas
β_3	G_s	Tecido adiposo Músculo liso do intestino	Lipólise Modulação da mobilidade intestinal

TABELA 21.3 Resumo dos tipos de receptores colinérgicos e alguns de seus efeitos em alvos parassimpáticos

Receptor	Proteína G	Tecido	Resposta
Nicotínico	–	A maioria dos alvos parassimpáticos (e todas as células dos gânglios vegetativos)	Resposta pós-sináptica relativamente rápida
Muscarínico (M1)	G _q	Músculos lisos e glândulas do intestino	Contração do músculo liso e secreção glandular (resposta relativamente lenta)
Muscarínico (M2)	G _i	Músculo liso e músculo cardíaco do sistema cardiovascular	Redução da taxa de batimentos cardíacos; contração do músculo liso
Muscarínico (M3)	G _q	Músculos lisos e glândulas em todos os alvos	Contração do músculo liso; secreção glandular

Os efeitos da ACo liberada pelas células do gânglio parassimpático em células musculares lisas e cardíacas e em células glandulares também variam de acordo com os subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos encontrados na estrutura-alvo periférica (Tabela 21.3). Os dois principais subtipos são os receptores M1 e M2, sendo que os M1 são encontrados basicamente no intestino, e os M2, no sistema cardiovascular (outra subclasse de receptores muscarínicos, os M3, ocorre tanto em músculo liso quanto no tecido glandular). Os receptores muscarínicos estão acoplados a uma variedade de mecanismos de transdução de sinais intracelulares que modificam as condutâncias dos canais de K⁺ e de Ca²⁺. Eles também podem ativar a enzima óxido-nítrico-sintase, que promove a liberação local de NO em alguns tecidos-alvo parassimpáticos (veja, por exemplo, a seção sobre controle vegetativo da função sexual).

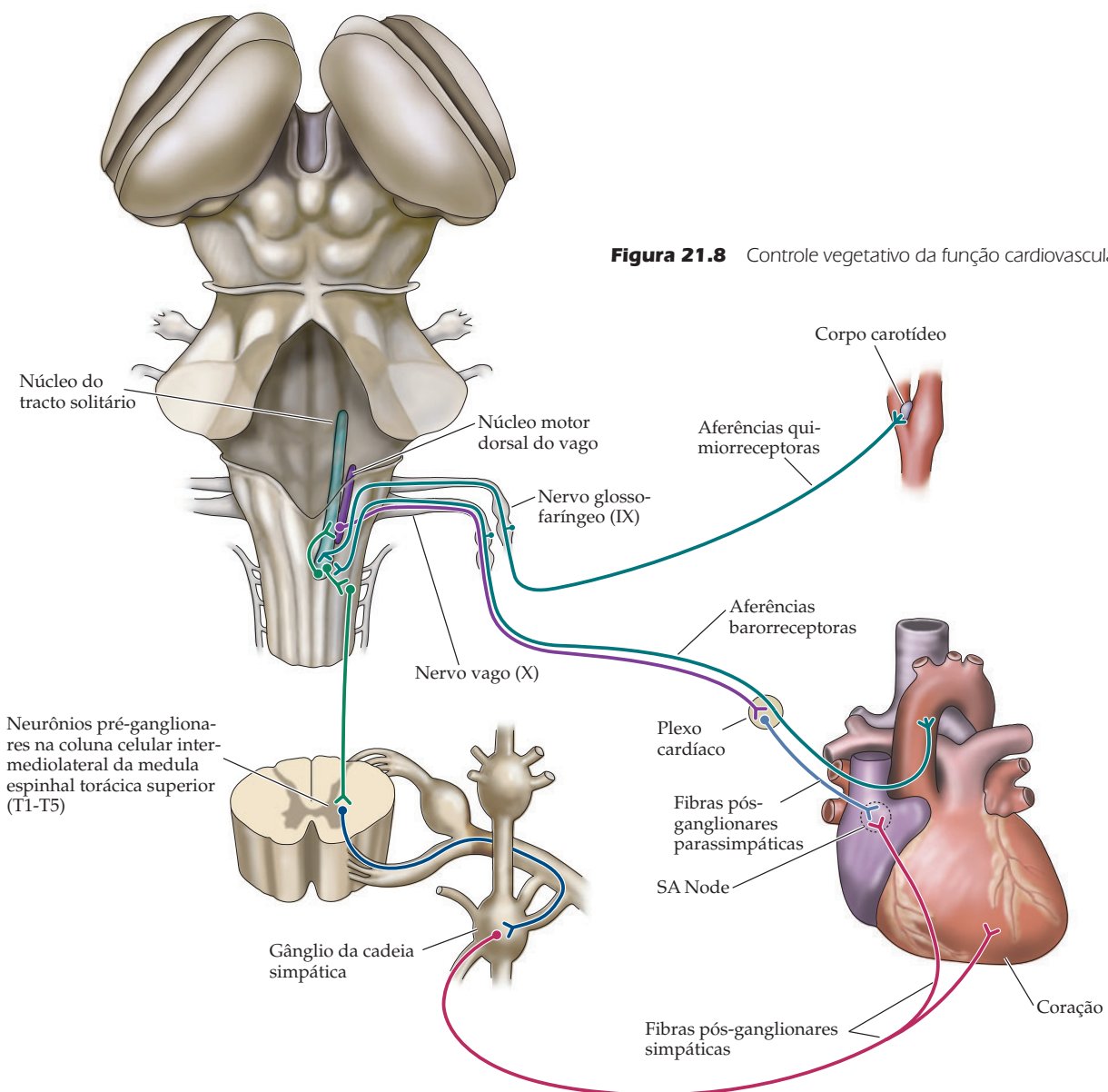
Em contraste com as respostas relativamente restritas geradas pela noradrenalina e pela acetilcolina, liberadas respectivamente pelas células dos gânglios simpáticos e parassimpáticos, os neurônios do sistema nervoso entérico alcançam uma enorme diversidade de efeitos-alvo, em virtude de envolverem muitos neurotransmissores diferentes, a maior parte deles neuropeptídeos associados a grupos celulares específicos nos plexos mientérico ou submucoso, anteriormente mencionados. Os detalhes desses agentes e suas ações vão além do alcance deste capítulo introdutório.

Muitos exemplos de funções vegetativas específicas poderiam ser usadas para ilustrar, com detalhes, como o sistema motor visceral opera. As três aqui esboçadas – controle da função cardiovascular, controle da bexiga e controle da função sexual – foram escolhidas, basicamente, em virtude da sua importância na fisiologia humana e na prática clínica.

Regulação vegetativa da função cardiovascular

O sistema cardiovascular está sujeito a uma regulação reflexa precisa, uma vez que um suprimento apropriado de sangue oxigenado pode ser fornecido de forma confiável a diferentes tecidos do corpo em variadas circunstâncias. O monitoramento sensorial desse processo homeostático fundamental requer, em primeiro lugar, informação mecânica (barossensorial) sobre a pressão no sistema arterial e, em segundo lugar, informação química (quimiossensorial) sobre os níveis de oxigênio e de dióxido de carbono no sangue. As atividades simpática e parassimpática relevantes ao controle cardiovascular são determinadas pela informação fornecida por tais sensores.

Os mecanorreceptores (denominados barorreceptores) estão localizados no coração e nos principais vasos sanguíneos; os quimiorreceptores estão localizados basicamente nos corpos carotídeos, que são órgãos pequenos e altamente especializados localizados na bifurcação das artérias carótidas comuns (algum tecido quimiossensorial é também encontrado na aorta). Os terminais nervosos nos barorreceptores são ativados pela deformação, quando os elementos elásticos das paredes dos vasos se expandem ou contraem. Os quimiorreceptores nos corpos carotídeos e na aorta respondem diretamente à pressão parcial do oxigênio e do dióxido de carbono no sangue. Aferentes viscerais de origem no arco aórtico e bifurcação das carótidas alcançam o tronco encefálico, via nervos vago e glossofaríngeo, respectivamente. Ambos os sistemas aferentes conduzem seus sinais para o núcleo do tracto solitário, que retransmite essa informação para o hipotálamo e centros vegetativos relevantes na formação reticular (Figura 21.8).



A informação aferente das alterações na pressão arterial e nos níveis gasosos sanguíneos reflexamente modulam, em última instância, a atividade das vias motoras viscerais relevantes e dos músculos-alvo liso e cardíaco e de outras estruturas mais especializadas. Por exemplo, uma elevação na pressão sanguínea ativa barorreceptores que, por meio da via ilustrada na Figura 21.8, inibem a atividade tônica dos neurônios pré-ganglionares simpáticos na medula espinhal. Paralelamente, o aumento da pressão estimula a atividade dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos no núcleo motor dorsal do vago e no núcleo ambíguo, que influenciam a frequência cardíaca. Os quimiorreceptores carotídeos também têm alguma influência, mas essa é menos importante do que aquela oriunda dos barorreceptores.

Como resultado dessa mudança no equilíbrio entre as atividades simpática e parassimpática, os efeitos noradrenérgicos estimulatórios da inervação simpática pós-ganglionar no marca-passo cardíaco e na musculatura cardíaca são reduzidos (um efeito produzido pela menor liberação de catecolaminas da medula adrenal e pela diminuição da vasoconstrição periférica pela inervação simpática). Ao mesmo tempo, a ativação da inervação parassimpática colinérgica do coração diminui a frequência de descarga do marca-passo cardíaco no nodo sinoatrial e torna lento o sistema de condução ventricular. Essas influências parassimpáticas são mediadas por uma série extensa de gânglios parassimpáticos, dentro e próximos ao coração, que liberam acetilcolina nas células do marca-passo cardíaco e nas fibras musculares cardíacas. Como resultado dessa combinação de efeitos simpáticos e parassimpáticos, a frequência cardíaca e a efetividade das contrações miocárdicas atrial e ventricular são reduzidas, e as arteríolas periféricas se dilatam, baixando, portanto, a pressão sanguínea.

Em contraste com essa sequência de eventos, uma queda na pressão sanguínea (como pode ocorrer com a perda de sangue) tem o efeito oposto, inibindo a atividade parassimpática, enquanto aumenta a atividade simpática. Como resultado, noradrenalina é liberada dos terminais pós-ganglionares simpáticos, aumentando a frequência da atividade do marca-passo cardíaco e acentuando a contratilidade cardíaca, ao mesmo tempo em que eleva a liberação de catecolaminas pela medula adrenal (que posteriormente aumenta esses e muitos outros efeitos simpáticos que amplificam a resposta a essa situação ameaçadora). A noradrenalina liberada dos terminais das células dos gânglios simpáticos também atua sobre os músculos lisos das arteríolas para aumentar o tônus vascular periférico, particularmente na pele, nos tecidos subcutâneos e nos músculos, desviando, desse modo, o sangue novamente desses tecidos para aqueles órgãos onde oxigênio e metabólitos são urgentemente necessários para manter a função (p. ex., encéfalo, coração e rins, no caso de perda sanguínea). Se essas respostas reflexas simpáticas falharem em aumentar a pressão sanguínea de forma suficiente (caso em que é dito que o paciente está em choque), as funções vitais desses órgãos começam a falhar, às vezes catastroficamente.

Uma circunstância mais comum que requer uma resposta vegetativa reflexa para uma queda na pressão sanguínea consiste em levantar-se e ficar de pé. Elevar-se rapidamente da posição abaixada produz um aumento em torno de 300 a 800 mL de sangue do tórax e abdômen para as pernas, resultando em uma grave diminuição (de aproximadamente 40%) no fluxo cardíaco. O ajuste a essa queda normal na pressão sanguínea (denominada hipotensão ortostática) deve ser rápido e efetivo, como evidenciado pelas tonturas e pelas vertigens que experimentamos às vezes nessas situações. De fato, indivíduos normais podem experimentar breves episódios de perda da consciência como resultado do acúmulo de sangue nas extremidades inferiores, que é a causa usual de desmaios entre indivíduos saudáveis que devem ficar de pé por períodos anormalmente longos.

A inervação simpática do coração origina-se nos neurônios pré-ganglionares da coluna intermediolateral da medula espinhal, estendendo-se aproximadamente do 1º ao 5º segmentos torácicos (veja Tabela 21.1). Os neurônios motores vis-

cerais primários estão nos gânglios paravertebral e pré-vertebral adjacentes do plexo cardíaco. Os pré-ganglionares parassimpáticos, como já mencionado, estão no núcleo motor dorsal do nervo vago e no núcleo ambíguo, projetando-se aos gânglios parassimpáticos no e ao redor do coração e em grandes vasos.

Regulação vegetativa da bexiga

A regulação vegetativa da bexiga constitui-se em um bom exemplo de interação entre o sistema motor voluntário (pois é evidente que temos um controle voluntário sobre a micção) e as divisões simpática e parassimpática do sistema motor visceral, que operam involuntariamente. Isso não deveria surpreender, dado que, nos mamíferos, o ato de urinar (como o de defecar) coloca o indivíduo sob um maior risco de ataque, já que a capacidade de luta ou fuga imediata está reduzida. Além disso, em muitos mamíferos, a urina contém sinais químicos que medeiam complexos comportamentos sociais. O controle neural da função vesical envolve, portanto a coordenação de faculdades vegetativas, motoras somáticas e cognitivas relevantes que inibem ou promovem a micção.

O arranjo da inervação aferente e eferente da bexiga é mostrado na Figura 21.9. O controle parassimpático da musculatura da bexiga, ou seja, a contração que causa seu esvaziamento, origina-se em neurônios dos segmentos sacrais da medula espinhal (S2-S4) que inervam os neurônios motores viscerais nos gânglios parassimpáticos dentro ou próximos à parede da bexiga. A inervação sim-

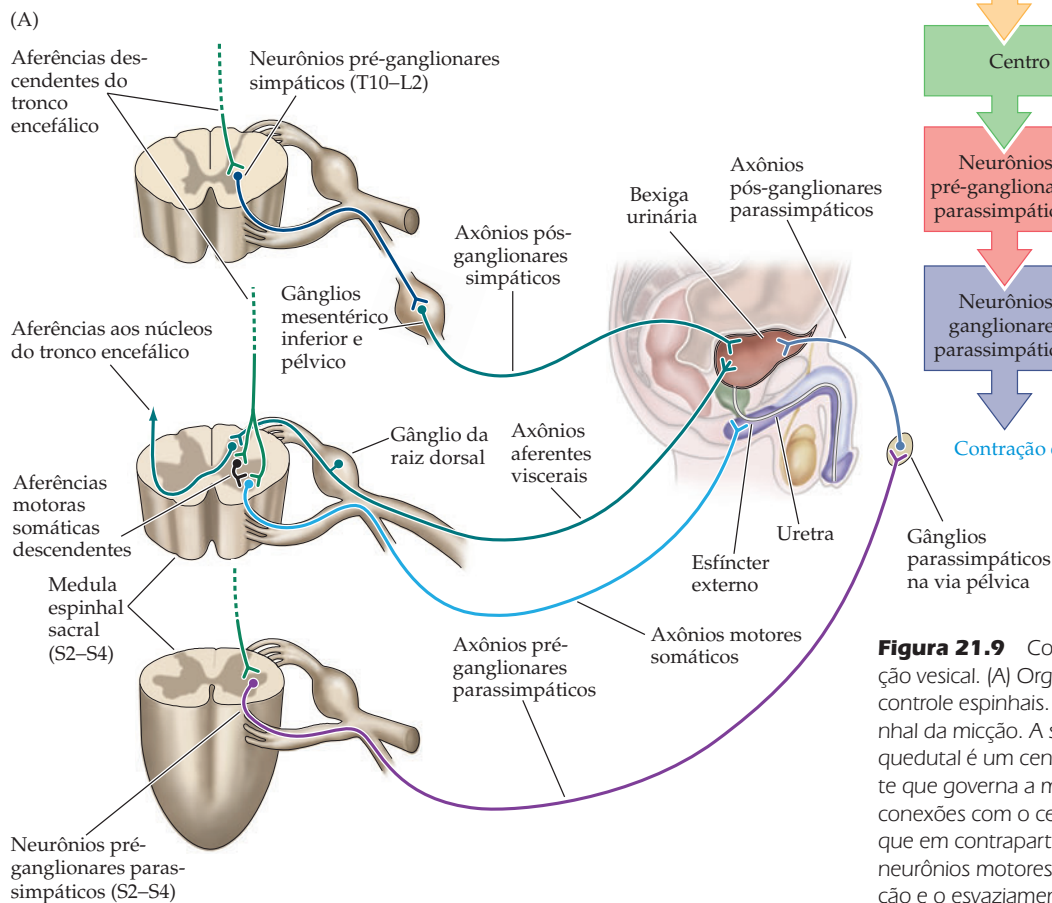


Figura 21.9 Controle vegetativo da função vesical. (A) Organização dos circuitos de controle espinal. (B) Controle supraespinhal da micção. A substância cinzenta periaquedutal é um centro integrativo importante que governa a micção por meio de suas conexões com o centro da micção pontino, que em contrapartida ativa indiretamente os neurônios motores que promovem a contração e o esvaziamento vesicais.

pática da bexiga origina-se nos segmentos torácicos inferiores e lombares superiores da medula espinhal (T10-L2), com os axônios pré-ganglionares cursando para neurônios simpáticos no gânglio mesentérico inferior e nos gânglios do plexo pélvico. As fibras pós-ganglionares desses gânglios cursam pelos nervos hipogástrico e pélvico até a bexiga, onde a atividade simpática causa o fechamento do esfíncter uretral interno (fibras simpáticas pós-ganglionares também inervam os vasos sanguíneos da bexiga). A estimulação dessa via, em resposta a um aumento modesto na pressão da bexiga pelo acúmulo de urina, portanto, fecha o esfíncter interno e inibe a contração da musculatura da parede da bexiga, permitindo que ela se encha. Ao mesmo tempo, a distensão moderada da bexiga inibe a atividade parassimpática (que poderia, caso contrário, contrair a bexiga e permitir a abertura do esfíncter interno).

O braço aferente desse circuito reflexo é suprido por mecanorreceptores na parede da bexiga que conduzem informação visceral aferente para neurônios de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal. Além de conexões locais dentro da circuitaria da medula espinhal, esses neurônios projetam-se para centros integradores superiores na substância cinzenta periaquedutal no tronco encefálico. A região do mesencéfalo (que também está envolvida no controle descendente da nocicepção; veja Capítulo 10) recebe aferências do hipotálamo, da amígdala e dos córtices orbital e pré-frontal medial. Essas estruturas prosencefálicas participam de circuitos límbicos que avaliam o risco e o significado emocional de informações contextuais (veja Capítulo 29); no momento do enchimento vesical, eles sinalizam que é seguro e socialmente apropriado urinar.

Quando a bexiga está cheia, a atividade aferente conduzindo essa informação centralmente aumenta o tônus parassimpático e diminui a atividade simpática, levando à contração da bexiga e ao relaxamento do músculo esfíncter interno. Entretanto, a urina é mantida sob controle pela inervação motora somática voluntária do músculo do esfíncter uretral externo. O controle voluntário do esfíncter externo é mediado pelos neurônios motores do corno ventral, nos segmentos sacrais da medula espinhal (S2-S4), que promovem a contração das fibras musculares estriadas do esfíncter. Durante o enchimento da bexiga (e, subsequentemente, até que as circunstâncias permitam a micção), esses neurônios estão ativos, mantendo o esfíncter externo fechado e prevenindo o esvaziamento da bexiga. Durante a micção, essa atividade tônica é inibida por algum tempo, levando ao relaxamento no músculo esfíncter externo. Normalmente, isso só é possível quando sinais integradores derivados da substância cinzenta periaquedutal ativam uma coleção de neurônios pré-motores na formação reticular pontina, denominada “centro pontino da micção” (ou, núcleo de Barrington). O centro pontino da micção projeta-se para os neurônios pré-ganglionares e aos neurônios inibitórios de circuito local na medula espinhal sacral; o resultado é o aumento do tônus parassimpático (levando à contração mais forte da parede vesical) e a inibição dos neurônios motores somáticos inferiores que inervam o músculo do esfíncter externo (permitindo o esvaziamento; veja Figura 21.9B). Assim, o ato de urinar resulta da ativação coordenada de neurônios sacrais parassimpáticos e da inativação temporária dos neurônios motores do sistema motor somático. Essa coordenação é governada, em última análise, por informações sensoriais viscerais, emocionais, sociais e contextuais.

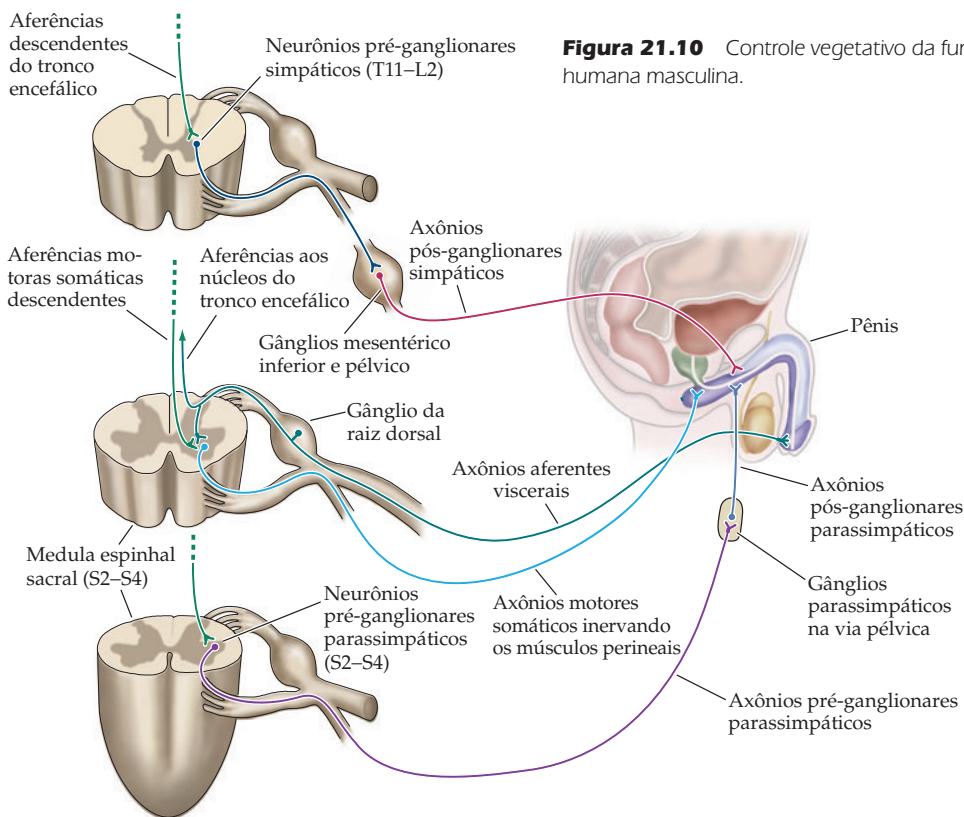
É importante destacar que pacientes paraplégicos ou outros que, por alguma razão, perderam o controle descendente da medula sacral continuam a exibir regulação vegetativa do funcionamento da bexiga, uma vez que a micção é, eventualmente, estimulada reflexivamente no nível da medula sacral por suficiente distensão da bexiga. Infelizmente, esse reflexo não é suficiente na ausência do controle motor descendente, resultando em diversos problemas em paraplégicos e em outros cujo controle do funcionamento da bexiga está diminuído ou ausente. A principal dificuldade é o esvaziamento incompleto da bexiga, que, muitas vezes, leva a infecções crônicas no tracto urinário (pelo meio de cultura que a urina retida representa) e, dessa forma, à necessidade de um cateter permanente para assegurar uma drenagem adequada. De fato, a doença do trato urinário é

reconhecida como a segunda principal causa de morte em pacientes com lesão de medula espinal. Em outros indivíduos, a incontinência de urgência e distúrbios hiperativos vesicais, como o gotejamento e “ausência de aviso”, constituem o problema. Evidências crescentes obtidas de estudos funcionais e estruturais nos encéfalos de tais indivíduos implicam lesões ou disfunção que prejudicam a atividade integradora da substância cinzenta periaquedutal e seu controle sobre o centro pontino da micção.

Regulação vegetativa da função sexual

Assim como para o controle da bexiga, as respostas sexuais são mediadas pela atividade coordenada das inervações simpática, parassimpática e somática, todas elas governadas por informações complexas cognitivas, emocionais e contextuais processadas pelo prosencéfalo límbico. Embora esses reflexos difiram nos detalhes entre machos e fêmeas, semelhanças básicas, não apenas em seres humanos, mas nos mamíferos em geral, permitem às respostas sexuais autonômicas de ambos os sexos serem analisadas em conjunto. Essas similaridades incluem: (1) a mediação da dilatação vascular, que promove a ereção do pênis ou do clitóris; (2) a estimulação das secreções prostáticas ou vaginais; (3) a contração do músculo liso do *vas deferens* durante a ejaculação ou contrações vaginais rítmicas durante o orgasmo em fêmeas, e (4) as contrações dos músculos pélvicos somáticos que acompanham o orgasmo em ambos os sexos.

Como no tracto urinário, os órgãos reprodutivos recebem inervação pré-ganglionar parassimpática da saída dos segmentos torácicos inferiores e lombares superiores da medula espinal e inervação motora somática de neurônios motores no corno ventral dos segmentos inferiores da medula (Figura 21.10). A via parassimpática sacral que controla os órgãos sexuais tanto de machos como de fêmeas origina-se nos segmentos S2-S4 e alcança os órgãos-alvo por meio dos nervos pél-



vicos. A atividade dos neurônios pós-ganglionares nos gânglios parassimpáticos relevantes promove a dilatação das artérias do pênis e do clitóris e um correspondente relaxamento dos músculos lisos do seio venoso (cavernoso), que leva à expansão dos espaços sinusoidais. Como resultado, a quantidade de sangue no tecido é aumentada, levando a um grande aumento na pressão e a uma expansão dos espaços cavernosos (i. e., à ereção). O mediador do relaxamento do músculo liso que leva à ereção não é a ACo (como na maioria das ações pós-ganglionares parassimpáticas), mas o óxido nítrico (veja Capítulo 7). O fármaco sildenafil (Viagra®), por exemplo, atua inibindo a PDE-5, a fosfodiesterase (PDE) predominante no tecido erétil, que leva a um aumento na concentração intracelular de GMP cíclico. Esse segundo mensageiro medeia a atividade do óxido nítrico endógeno; assim, inibidores da PDE-5 aumentam o relaxamento dos seios venosos e promovem a ereção em homens com disfunção erétil. A atividade parassimpática também fornece entrada excitatória ao *vas deferens*, vesículas seminais e próstata em machos, ou às glândulas vaginais em fêmeas.

Em contraste, a atividade simpática promove vasoconstrição e perda de ereção. A via simpática lombar para os órgãos sexuais origina-se nos segmentos toracolombar (T11-L2) e atinge os órgãos-alvo através de seus gânglios da cadeia simpática correspondentes e dos gânglios mesentérico inferior e pélvico, como no caso do controle vegetativo da bexiga.

Os efeitos aferentes da estimulação genital são conduzidos centralmente dos terminais sensoriais somáticos por meio das raízes dorsais de S2-S4 até alcançarem o córtex somatossensorial (excitação sexual reflexa pode também ocorrer por estimulação local, como é evidente em paraplégicos). Os efeitos reflexos de tal estimulação são da atividade parassimpática aumentada, que, como dissemos, promove o relaxamento dos músculos lisos na parede dos seios e subsequente ereção.

Por fim, o componente somático do reflexo da função sexual origina-se dos neurônios motores nos segmentos lombar e sacral da medula espinhal. Esses neurônios fornecem inervação excitatória para os músculos bulbocavernoso e isquio-cavernoso, que estão ativos durante a ejaculação em machos e medeiam as contrações dos músculos perineais (assoalho pélvico) que acompanham o orgasmo, tanto em machos como em fêmeas.

As funções sexuais são governadas, centralmente, pelas zonas anteromedial e tuberomedial do hipotálamo, que contêm uma variedade de núcleos pertinentes ao controle motor visceral e ao comportamento reprodutivo (veja Quadro 21A). Embora continuem pouco compreendidos, esses núcleos atuam como centros integrativos para respostas sexuais e também podem estar envolvidos em aspectos mais complexos da sexualidade, como preferência sexual e identidade de gênero (veja Capítulo 30). Os núcleos hipotalâmicos relevantes recebem entradas de muitas áreas do encéfalo, inclusive – como pode-se facilmente imaginar – estruturas corticais e subcorticais relacionadas com a emoção, com a recompensa hedônica e com a memória (veja Capítulos 29 e 31).

Resumo

Gânglios simpáticos e parassimpáticos, que contêm os neurônios motores viscerais que inervam músculos lisos, músculo cardíaco e glândulas, são controlados por neurônios pré-ganglionares na medula espinhal e no tronco encefálico. Os neurônios pré-ganglionares simpáticos que comandam células do gânglio na divisão simpática do sistema motor visceral originam-se de neurônios nos segmentos torácicos e lombares superiores da medula espinhal; neurônios pré-ganglionares parassimpáticos, em contraste, estão localizados no tronco encefálico e na medula espinhal sacral. As células do gânglio simpático estão distribuídas nos gânglios de cadeia simpática (paravertebral) e pré-vertebral, enquanto os neurônios motores parassimpáticos estão mais amplamente distribuídos em gânglios que ficam nos ou próximos aos órgãos que controlam. A maioria dos alvos vegetativos recebe entradas de ambos sistemas, simpático e parassimpático, que atuam, em geral, de forma antagônica. A diversidade de funções autonômicas é realizada, basicamente, por diferentes tipos de receptores nas duas classes fundamentais de neu-

rotransmissores vegetativos pós-ganglionares – noradrenalina, no caso da divisão simpática, e acetilcolina, na divisão parassimpática. O sistema motor visceral é regulado por retroalimentação sensorial promovida por células do gânglio sensorial da raiz dorsal e nervos cranianos que fazem conexões reflexas locais na medula espinhal ou no tronco encefálico e se projetam ao núcleo do tracto solitário no tronco encefálico e por vias descendentes do hipotálamo e do tegmento do tronco encefálico os principais centros de controle do sistema motor visceral (e da homeostase em geral). A importância do controle motor visceral de órgãos como o coração, a bexiga e os órgãos reprodutivos – e os diversos meios farmacológicos de se modular o funcionamento visceral – tem feito do controle motor visceral um tema central na clínica médica.

Leitura complementar

Revisões

ANDERSSON, K.-E. and G. WAGNER (1995) Physiology of penile erections. *Physiol. Rev.* 75: 191-236.

BROWN, D. A. and 8 others (1997) Muscarinic mechanisms in nerve cells. *Life Sciences* 60(13-14): 1137-1144.

COSTA, M. and S. J. H. BROOKES (1994) The enteric nervous system. *Am. J. Gastroenterol.* 89: S129-S137.

DAMPNEY R. A. L. (1994) Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol. Rev.* 74: 323-364.

GERSHON, M. D. (1981) The enteric nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* 4: 227-272.

HOLSTEGE, G. (2005) Micturition and the soul. *J. Comp. Neurol.* 493: 15-21.

MUNDY, A. R. (1999) Structure and function of the lower urinary tract. In *Scientific Basis of Urology*, A. R. Mundy, J. M. Fitzpatrick, D. E. Neal, and N. J. R. George (eds.). Oxford: Isis Medical Media Ltd., pp. 217-242.

PATTON, H. D. (1989) The autonomic nervous system. In *Textbook of Physiology: Excitable Cells and Neurophysiology*, Vol. 1, Section VII: *Emotive Responses and Internal Milieu*, H. D. Patton, A. F. Fuchs, B. Hille, A. M. Scher, and R. Steiner (eds.). Philadelphia: Saunders, pp. 737-758.

PRYOR, J. P. (1999) Male sexual function. In *Scientific Basis of Urology*, A. R. Mundy, J. M. Fitzpatrick, D. E. Neal and N. J. R. George (eds). Oxford: Isis Medical Media, pp. 243-255.

Artigos originais importantes

JANSEN, A. S. R, X. V. NGUYEN, V. KARPITSKIY, T. C. METTENLEITER and A. D. LOEWY (1995) Central command neurons of the sympathetic nervous system: Basis of the fight or flight response. *Science* 270: 644-646.

LANGLEY, J. N. (1894) The arrangement of the sympathetic nervous system chiefly on observations upon pilo-erector nerves. *J. Physiol. (Lond.)* 15: 176-244.

LANGLEY, J. N. (1905) On the reaction of nerve cells and nerve endings to certain poisons chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare. *J. Physiol. (Lond.)* 33: 374-473.

LICHTMAN, J. W., D. PURVES and J. W. YIP (1980) Innervation of sympathetic neurones in the guinea-pig thoracic chain. *J. Physiol.* 298: 285-299.

RUBIN, E. and D. PURVES (1980) Segmental organization of sympathetic preganglionic neurons in the mammalian spinal cord. *J. Comp. Neurol.* 192: 163-174.

Livros

APPENZELLER, O. (1997) *The Autonomic Nervous System: An Introduction*

to Basic and Clinical Concepts, 5th Ed. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press.

BLESSING, W. W. (1997) *The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis*. New York: Oxford University Press.

BRADING, A. (1999) *The Autonomic Nervous System and Its Effectors*. Oxford: Blackwell Science.

BURNSTOCK, G. and C. H. V. HOYLE (1995) *The Autonomic Nervous System*, Vol. 1: *Autonomic Neuroeffector Mechanism*. London: Harwood Academic.

CANNON, W. B. (1932) *The Wisdom of the Body*. New York: Norton.

FURNESS, J. B. and M. COSTA (1987) *The Enteric Nervous System*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

GABELLA, G. (1976) *Structure of the Autonomic Nervous System*. London: Chapman and Hall.

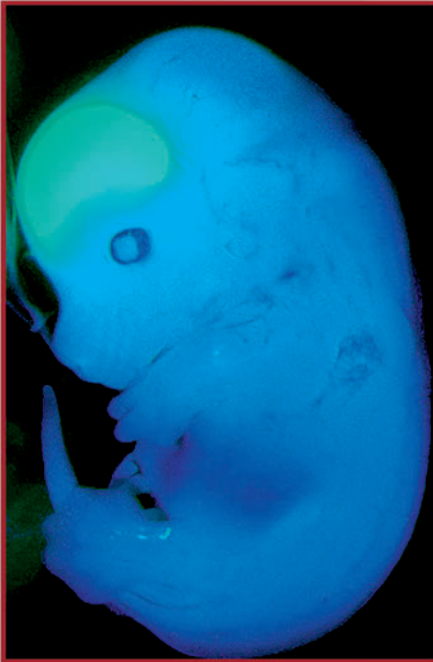
LANGLEY, J. N. (1921) *The Autonomic Nervous System*. Cambridge, England: I-Jeffer & Sons.

LOEWY, A. D. and K. M. SPYER (eds.) (1990) *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York: Oxford.

PICK, J. (1970) *The Autonomic Nervous System: Morphological, Comparative, Clinical and Surgical Aspects*. Philadelphia: J. B. Lippincott Company.

RANDALL, W. C. (ed.) (1984) *Nervous Control of Cardiovascular Function*. New York: Oxford University Press.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Embrião de camundongo ilustrando a expressão de Sox2, um fator de transcrição encontrado apenas em células precursoras (tronco) neurais, no encéfalo mamífero em desenvolvimento. Aqui um gene repórter para GFP (de *green fluorescent protein* – proteína fluorescente verde) foi introduzido no locus da *Sox2* dos animais para que, neste estágio de desenvolvimento, as células precursoras neurais do prosencéfalo fluoresçam de forma proeminente. (Cortesia de S. Hutton e L. Pevny.)

22 Desenvolvimento inicial do encéfalo

23 Construção dos circuitos neurais

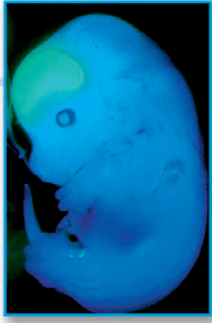
24 Modificações de circuitos encefálicos como resultado da experiência

25 Reparo e regeneração no sistema nervoso

Embora acreditemos ser a mesma pessoa durante toda a vida, o estado estrutural e funcional de nosso encéfalo se altera dramaticamente ao longo dos anos. O desenvolvimento inicial do sistema nervoso envolve a geração e a diferenciação dos neurônios, a formação das vias axonais e o estabelecimento de um grande número de sinapses. Cada um desses eventos depende da participação coletiva de sinais secretados, seus receptores e reguladores de transcrição, bem como de moléculas de adesão e reconhecimento que determinam a identidade, posições e conexões dos neurônios em desenvolvimento. Os circuitos que emergem desses processos medeiam, então, um conjunto cada vez mais complexo de comportamentos. Experiências posteriores, durante a vida pós-natal, continuam a formar circuitos neurais, repertórios comportamentais relacionados e, enfim, capacidades cognitivas. Essas mudanças são mais pronunciadas durante as janelas de desenvolvimento do início da vida denominadas períodos críticos. Mesmo na maturidade, porém, as conexões sinápticas podem ser modificadas quando novas experiências e memórias são adquiridas, e as mais velhas são esquecidas, e até mesmo alguns neurônios novos podem ser gerados em umas poucas regiões especializadas. Alguns dos mecanismos utilizados durante o desenvolvimento inicial são evidentemente retidos e adaptados para mediar essas modificações encefálicas tardias.

Por fim, como qualquer outro órgão, o encéfalo está sujeito a doenças e insultos traumáticos que exigem mecanismos de reparo. Patologias como a esclerose amiotrófica lateral, a doença de Parkinson ou a síndrome de Alzheimer refletem distúrbios dos processos que normalmente contribuem para o desenvolvimento neuronal e para a posterior manutenção e modificação dos circuitos neurais.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 22

Desenvolvimento Inicial do Encéfalo

Visão geral

A elaborada arquitetura do encéfalo adulto é o produto final de instruções genéticas, interações celulares e, ao final, de interações entre a criança em desenvolvimento e o mundo externo. O desenvolvimento precoce (ou inicial) do sistema nervoso é dominado por eventos que ocorrem antes da formação das sinapses e, por essa razão, são geralmente independentes da atividade elétrica. Esses eventos iniciais incluem o estabelecimento do sistema nervoso primordial no embrião, a geração inicial dos neurônios a partir de células precursoras indiferenciadas, a formação das principais regiões encefálicas e a migração de neurônios desde os locais onde são gerados até suas posições finais. Tais processos determinam as condições em que se dará, posteriormente, a formação das vias axonais e das conexões sinápticas. Quando qualquer um desses processos dá errado – em virtude de mutações genéticas, doença ou exposição a drogas ou a agentes químicos –, as consequências podem ser desastrosas. De fato, a maioria dos defeitos encefálicos congênitos resultam da interferência nos mecanismos normais de desenvolvimento neuronal que não dependem da atividade dessas células. Com o advento de novas e poderosas técnicas, os mecanismos celulares e moleculares subjacentes a esses eventos extraordinariamente complexos começam a ser compreendidos.

A formação inicial do sistema nervoso: gastrulação e neurulação

As células que irão gerar o sistema nervoso se diferenciam bem cedo na geração do embrião vertebrado, concomitantemente ao estabelecimento dos eixos corporais básicos: anterior-posterior, dorsal-ventral e medial-lateral. Um processo crítico nessa construção inicial é a **gastrulação**. A gastrulação começa como a invaginação local de um subgrupo de células no embrião em desenvolvimento (que começa como uma camada única de células). Quando essa invaginação se completa, o embrião passa a consistir em três camadas primitivas, ou **camadas germinativas**; um **ectoderma** exterior, um **mesoderma** intermediário e um **endoderma** interior. Com base na posição do mesoderma invaginado e do endoderma, a gastrulação define a linha média e os eixos anterior-posterior e dorsal-ventral de todos os embriões vertebrados.

A formação da **notocorda** é um evento central na gastrulação e é essencial no desenvolvimento subsequente do sistema nervoso. A notocorda é um cilindro de células mesodérmicas que se condensa e distingue-se na linha média do embrião e estende-se do aspecto mediano anterior para a parte posterior do embrião. A notocorda é gerada por indentação de superfície, denominada **fosseta primitiva**, que subsequentemente se alonga para formar a **linha primitiva**. Como resultado desses movimentos durante a gastrulação, a notocorda passa a definir a linha média do embrião e assim o eixo de simetria do corpo inteiro. O ectoderma que fica imediatamente acima da notocorda é chamado de **neuroectoderma** e dá origem ao sistema nervoso inteiro. A própria notocorda, no entanto, é uma estrutura transitória que desaparece assim que o desenvolvimento inicial é completado.

Além de especificar a topografia básica do embrião e determinar a posição do sistema nervoso, a notocorda é necessária à diferenciação neural inicial (Figura 22.1). Assim, a notocorda (junto com a fosseta primitiva) fornece **sinais indutivos** ao ectoderma suprajacente que levam à diferenciação de um subgrupo de células neuroectodérmicas em células precursoras neurais. Durante esse processo, denominado **neurulação**, o ectoderma da linha média que contém essas células se espessa em um epitélio colunar distinto, denominado **placa neural**. As margens laterais da placa neural então se dobram para dentro, transformando a placa neural em um tubo. Esse tubo neural subsequentemente dá origem ao encéfalo e à medula espinhal.

As células progenitoras do tubo neural são conhecidas como **células precursoras neurais**. Esses precursores são **células-tronco neurais** em divisão que produzem mais precursores, todos com a capacidade de originar neurônios, astrócitos e células oligodendrogliais (Quadro 22A). No fim, subgrupos dessas células

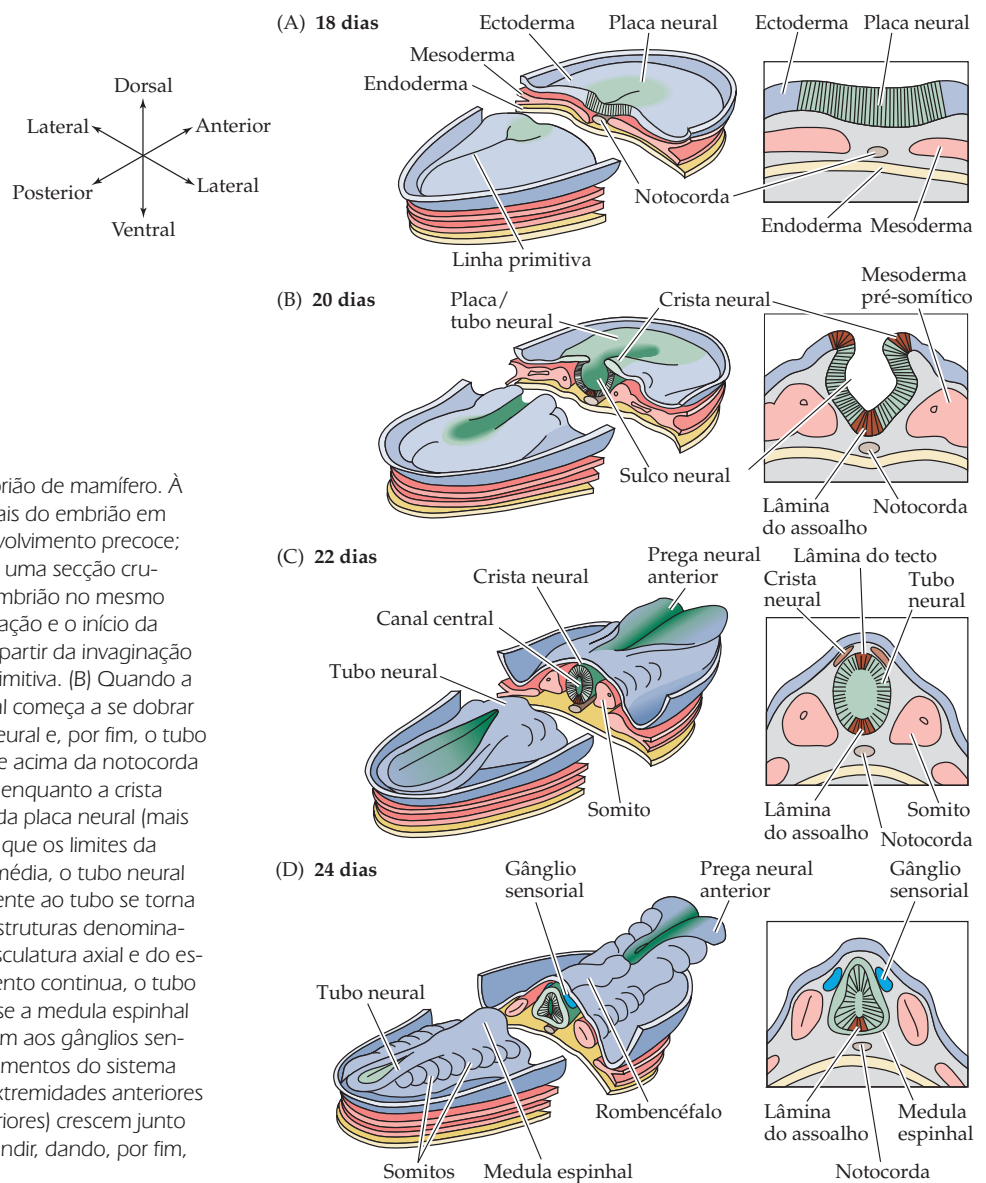


Figura 22.1 Neurulação em embrião de mamífero. À esquerda estão representações dorsais do embrião em muitos estágios diferentes do desenvolvimento precoce; em cada imagem à direita mostra-se uma seção cruzando pela linha média através do embrião no mesmo estágio. (A) Durante o fim da gastrulação e o início da neurulação, a notocorda se forma a partir da invaginação do mesoderma na região da linha primitiva. (B) Quando a neurulação prossegue, a placa neural começa a se dobrar sobre si própria, formando o sulco neural e, por fim, o tubo neural. A placa neural imediatamente acima da notocorda se diferencia na lâmina do assoalho, enquanto a crista neural emerge das margens laterais da placa neural (mais distante da notocorda). (C) Uma vez que os limites da placa neural se encontram na linha média, o tubo neural está completo. O mesoderma adjacente ao tubo se torna espesso e, então, subdivide-se em estruturas denominadas somitos – os precursores da musculatura axial e do esqueleto. (D) Quando o desenvolvimento continua, o tubo neural adjacente aos somitos torna-se a medula espinhal rudimentar, e a crista neural dá origem aos gânglios sensoriais e vegetativos (os principais elementos do sistema nervoso periférico). Finalmente, as extremidades anteriores da placa neural (pregas neurais anteriores) crescem junto à linha média e continuam a se expandir, dando, por fim, origem ao encéfalo.

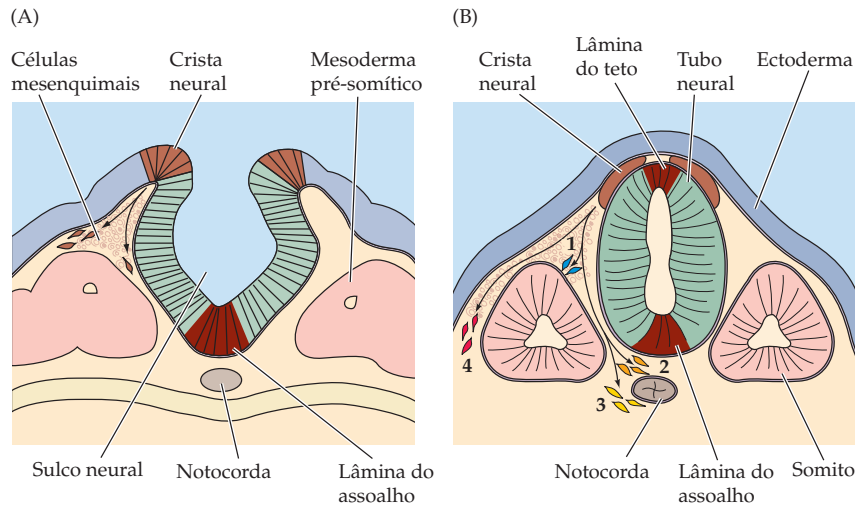


Figura 22.2 A crista neural. (A) Seção transversal através de um embrião de mamífero em desenvolvimento em estágio similar àquele da Figura 22.1B. As células da crista neural são estabelecidas com base em suas posições nas proximidades da epiderme e do neuroectoderma embrionários. Setas indicam a rota migratória inicial de células da crista neural indiferenciadas. (B) As células da crista neural seguem quatro vias migratórias distintas que levam à diferenciação de diferentes estruturas e tipos celulares. As células que seguem as vias marcadas (1) e (2) dão origem aos gânglios sensoriais e vegetativos, respectivamente. Os precursores das células neurosecretoras adrenais migram ao longo da via (3) e, por fim, agregam-se ao redor da porção dorsal do rim. Células destinadas a se tornarem tecidos não neurais (p. ex., os melanócitos) migram ao longo da via (4). Cada via permite que as células migratórias interajam com diferentes tipos de ambientes celulares, dos quais elas recebem sinais indutivos (veja Figura 22.12). (Segundo Sanes, 1988.)

precursoras neurais irão gerar **neuroblastos** que não mais se dividem e que irão se diferenciar em neurônios. Nem todas as células do tubo neural, entretanto, são precursoras neurais. As células da linha média ventral do tubo neural se diferenciam em uma faixa especial de células epitelioides, conhecida como **lâmina do assoalho** (refletindo a sua proximidade com a notocorda). A lâmina do assoalho provê sinais moleculares que especificam as células neuroblásticas. A posição da lâmina do assoalho ventral à linha média define a polaridade dorsoventral do tubo neural, e posteriormente influencia a diferenciação de células precursoras neurais. Os sinais indutivos, tanto da notocorda quanto da lâmina do assoalho, levam à diferenciação de células na porção ventral do tubo neural, que no fim darão origem aos neurônios motores espinhais e do rombencéfalo (que são, portanto, muito próximos à linha média). Células precursoras mais distantes da linha média ventral dão origem aos neurônios sensoriais de retransmissão dentro da medula espinhal e no tronco encefálico. A diferenciação desses grupos de células dorsais também é facilitada por uma estreita faixa de neuroepitélio na linha média dorsal do tubo neural, referida como **lâmina do tecto**. Como a notocorda, as lâminas do assoalho e do tecto são estruturas transitórias que desaparecem uma vez completado o desenvolvimento inicial.

No limite mais dorsal do tubo neural, uma terceira população de células emerge na região onde as bordas da placa neural dobrada se juntam. Em virtude da sua localização, esse grupo de precursores é chamado de **crista neural** (Figura 22.2). As células da crista neural migram para longe do tubo neural através de células mesenquimais frouxamente agrupadas que preenchem os espaços entre o tubo neural, a epiderme embrionária e os somitos. Subgrupos de células da crista neural seguem vias específicas onde são expostas a sinais indutivos adicionais que influenciam sua diferenciação. Assim, células da crista neural dão origem a uma progênie variada, incluindo neurônios e glia dos gânglios sensoriais e viscerais motores (neurovegetativos), às células neurosecretórias da glândula adrenal e aos neurônios do sistema nervoso mioentérico. Células da crista neural também contribuem para uma variedade de estruturas não-neurais, como as células pigmentares, a cartilagem e os ossos, particularmente da face e do crânio.

A base molecular da indução neural

Durante a primeira metade do século XX, gastrulação e neurulação foram definidas usando-se uma variedade de experimentos clássicos que se baseavam na remoção e na transferência de tecidos embrionários para avaliar-se a potencialidade

QUADRO 22A Células-tronco: promessas e riscos

Um dos temas mais alardeados nos últimos anos tem sido o uso potencial de células-tronco no tratamento de uma variedade de condições neurodegenerativas, incluindo as doenças de Parkinson, Huntington e Alzheimer. No meio do debate social, político e ético desencadeado pelas promessas das terapias com células-tronco, um aspecto que tende a ser ignorado, que é: o que é uma célula-tronco?

Células-tronco neurais são um exemplo de uma classe mais ampla de células-tronco somáticas. **Células-tronco somáticas** são encontradas em vários tecidos, tanto durante o desenvolvimento quanto no adulto. Todas as células-tronco somáticas dividem duas características fundamentais: elas são autorrenováveis e, em sua divisão e diferenciação terminais, podem dar origem a uma vasta gama de classes celulares dentro de um dado tecido.

Assim, a célula-tronco neural pode dar origem a outra célula-tronco neural, ou a qualquer um dos tipos celulares diferenciados encontrados nos sistemas nervosos central e periférico (i. e., neurônios inibitórios e excitatórios, astrócitos e oligodendrócitos). Uma célula-tronco neural se distingue de uma célula progenitora neural, que

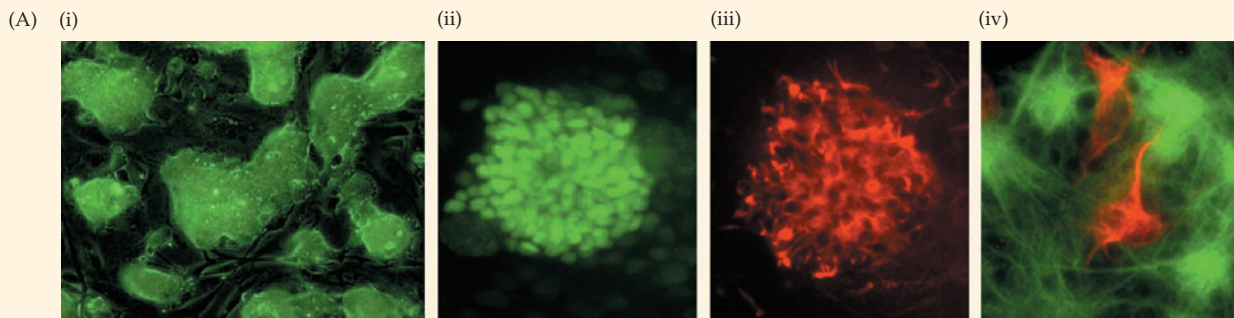
é incapaz de autorrenovação contínua e usualmente possui a capacidade de originar apenas uma classe de progênie diferenciada. Uma célula progenitora oligodendroglial, por exemplo, continua a gerar oligodendrócitos até que sua capacidade mitótica tenha se esgotado; uma célula-tronco neural, em contraste, pode gerar mais células-tronco neurais, bem como uma vasta gama de classes de células neurais diferenciadas, presume-se, indefinidamente.

Células-tronco neurais, e mesmo todas as classes de células-tronco somáticas, são distintas das células-tronco *embrionárias*. **Células-tronco embrionárias (CTEs)** são derivadas de embriões pré-gástrula. Como as células-tronco somáticas, CTEs possuem a capacidade de autorrenovação infinita. Entretanto, CTEs podem dar origem a *todos* os tipos celulares e tecidos do organismo – incluindo células germinativas que entram em meiose e geram gametas haploides, bem como células-tronco neurais e outras células-tronco somáticas (Figura A). Células-tronco somáticas, por outro lado, apenas geram mitoticamente tipos celulares diploides, específicos por tecido. Alguns experimentos com células-tronco hematopoiéticas

(formadoras do sangue) e neurais indicam que essas células podem originar células apropriadamente diferenciadas em outros tecidos; entretanto, alguns desses experimentos não foram replicados, e há debate sobre a capacidade de células-tronco somáticas assumirem propriedades de células-tronco embrionárias.

A maior promessa terapêutica das células-tronco – neurais ou de outros tipos – é sua habilidade de gerar células recém-diferenciadas e tecidos para repor aqueles que tenham sido perdidos por doença ou lesão. Tais terapias tem sido imaginadas para algumas formas de diabetes (reposição de célu-

(A) Células-tronco embrionárias diferenciam-se em vários tipos de células neuronais. (i) Colônias de CTEs antes da diferenciação. (ii, iii) Após exposição a sinais neuralizantes, colônias de células-tronco expressam marcadores associados a diferentes células precursoras neurais. As células nesta colônia expressam tanto Sox2 (verde), um marcador de precursores neurais precoces, e nestina (vermelho), um marcador de células neurais mais tardias. (iv) Após vários dias em cultura, tanto neurônios (vermelho, marcados para tubulina neurônio-específica) e astrócitos (verde, marcado para proteína fibrilar glial) foram gerados pelas CTEs. (Fotografias, cortesia de L. Pevny.)



e o destino de células indiferenciadas em estruturas embrionárias distintas. Nas últimas duas décadas, abordagens moleculares e genéticas têm demonstrado que a geração da identidade celular e a diversidade – da qual a indução neural é apenas um mecanismo – resultam do controle espacial e temporal de diferentes grupos de genes por moléculas sinalizadoras endógenas providas por uma classe distinta de células ou tecido embrionários para outra classe de células ou tecido. Esses sinais indutores – incluindo aqueles oriundos da fosseta primitiva e da notocorda – são, como não nos surpreende, moléculas que podem modificar a expressão gênica.

las das ilhotas que secretam insulina) e algumas doenças hematopoiéticas. No sistema nervoso, terapias com células-tronco têm sido sugeridas para reposição de células dopaminérgicas perdidas na doença de Parkinson e neurônios perdidos em outras doenças degenerativas.

Apesar de intrigante, o uso almejado da tecnologia de células-tronco levanta alguns riscos significativos. Esses incluem assegurar a divisão controlada das células-tronco, quando introduzidas no organismo maduro, e identificar as instruções moleculares apropriadas para alcançar-se a diferenciação em uma desejada classe celular. Claramente, esse último desafio necessitará ser alcançado com uma melhor compreensão dos passos transcricionais regulatórios usados durante o desenvolvimento para guiar a diferenciação de classes de neurônios relevantes do embrião.

No momento, não há uso clinicamente validado de células-tronco para aplicações terapêuticas humanas no sistema nervoso. Ainda assim, alguns trabalhos promissores em camundongos e outros animais experimentais indicam que tanto células-tronco somáticas e CTEs podem adquirir identidades distintas se dadas instruções apropriadas *in vitro* (i. e., antes da introdução no hospedeiro) e se entregues em um ambiente hospedeiro sustentável. Por exemplo, CTEs cultivadas na presença de fator de crescimento derivado de plaquetas, que desvia progenitores para destinos gliais, geram células oligodendrogiais que podem mielinizar axônios em ratos deficientes em mielina. Similarmente, CTEs pré-tratadas com ácido retinoico amadurecem em neurô-

nios motores quando introduzidas na medula espinhal (Figura B). Enquanto tais experimentos sugerem que a combinação de instrução apropriada e colocação correta podem levar à diferenciação de células-tronco embrionárias ou somáticas, ainda há muitas questões para serem resolvidas antes que a promessa se torne realidade.

Referências

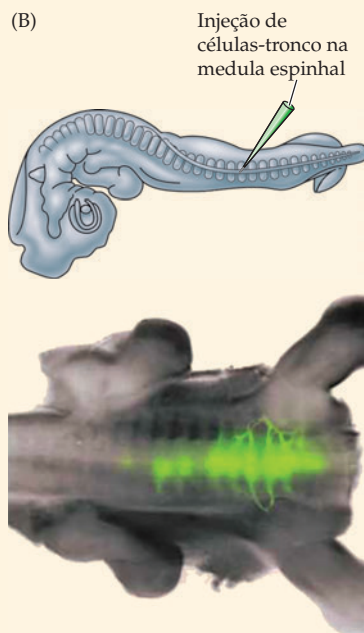
- BRAZELTON, T. R., F. M. V. ROSSI, G. I. KESHET and H. M. BLAU (2000) From marrow to brain: Expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 290: 1776-1779.
- BRUSTLE, O. and 7 others (1999) Embryonic stem cell derived glial precursors: A source of myelinating transplants. *Science* 285: 754-756.

CASTRO, R. F., K. A. JACKSON, M. A. GOODELL, C. S. ROBERTSON, H. LIU and H. D. SHINE (2002) Failure of bone marrow cells to transdifferentiate into neural cells in vivo. *Science* 297: 1299.

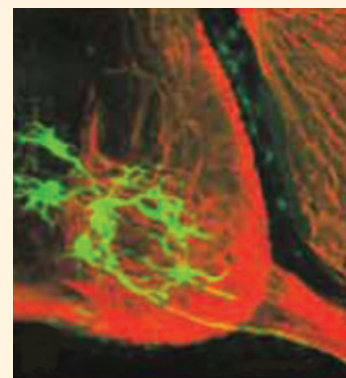
MEZEY E., K. J. CHANDROSS, G. HARTA, R. A. MAKI and S. R. MCKERCHER (2000) Turning blood into brain: Cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 290: 1779-1782.

SEABERG, R. M. and D. VAN DER KUOY (2003) Stem and progenitor cells: The premature desertion of rigorous definition. *Trends Neurosci.* 26: 125-131.

WICHTERLE, H., I. LIEBERAM, J. A. PORTER and T. M. JESSELL (2002) Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell* 110: 385-397.



(B) À esquerda: injeção de células-tronco embrionárias marcadas com fluorescência na medula espinhal de um hospedeiro embrião de pinto mostram que as CTEs integram-se à medula espinhal hospedeira e aparentemente estendem axônios. À direita: a progênie das CTEs enxertadas é vista no corno ventral da medula espinhal. Elas possuem morfologias semelhantes a neurônios motores, e seus axônios estendem-se para dentro da raiz ventral. (Obtido de Wichterle *et al.*, 2002.)



As estruturas embrionárias fundamentais à indução inicial e à padronização do sistema nervoso, incluindo a notocorda, a lâmina do assoalho, a lâmina do tecto e o próprio ectoderma neural, bem como tecidos adjacentes como os somitos, todos produzem esses sinais (Figura 22.3A). Classes distintas de receptores transduzem esses sinais dentro do neuroectoderma para dirigir a posterior diferenciação celular. Em alguns casos, os sinais possuem efeitos graduados conforme a distância entre células-alvo e a origem. Esses efeitos podem representar um gradiente de difusão do sinal, ou uma atividade graduada devida à distribuição de receptores ou outros componentes sinalizadores. Outros sinais são mais específicos na sua

fator de crescimento de fibroblastos (FGF, de *fibroblast growth factor*) e do fator de crescimento transformante (TGF, de *transforming growth factor*) (Figura 22.3C,D). Dentro da família TGF, as **proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs, de *bone morphogenetic proteins*)** são particularmente importantes para uma variedade de eventos de indução neural e diferenciação, incluindo a especificação da placa neural e a diferenciação da parte dorsal da medula espinhal e do rombencéfalo. Outro hormônio peptídico essencial para a indução do sistema nervoso em desenvolvimento é *Sonic Hedgehog (Shh)* (Figura 22.3E). *Sonic Hedgehog* é interpretado como particularmente importante para estabelecer-se a identidade de neurônios – em especial neurônios motores – na porção ventral de medula espinhal e rombencéfalo. Por fim, membros da família **Wnt** de sinais secretados (homólogos vertebrados do gene *wingless* de *Drosophila*; Figura 22.3F) podem modular vários aspectos da indução e da diferenciação neurais, incluindo alguns aspectos da diferenciação de células da crista neural. Os receptores de sinais indutivos, suas localizações e seus mecanismos de ação são elementos claramente essenciais para a determinação de como a indução embrionária leva à diferenciação celular.

Os receptores para as famílias de sinais peptídicos FGF e BMP são proteínas transmembrana com domínios de ligação extracelulares para seus respectivos ligantes e domínios intracelulares de proteína-cinases que iniciam uma cascata celular sinalizadora; assim, são chamados de cinases receptoras. Receptores FGF são tirosina-cinases (catalisam a fosforilação de resíduos de tirosina em proteínas-alvo) que se ligam ao FGF em cooperação com componentes de matriz extracelular, incluindo o proteoglicano sulfato de heparana. Após ligação, a ativação de domínios de cinases intracelulares dos receptores de FGF levam à ativação da via RAS/MAP-cinase (veja Capítulo 7). Essa via de sinalização pode modificar componentes do citoesqueleto e citoplasmáticos e assim alterar a forma ou a motilidade de uma célula, ou pode regular a expressão gênica, em particular genes que influenciam a proliferação celular. Receptores de BMPs são serina/treonina-cinases (i. e., serina e treonina são os aminoácidos-alvo) que fosforilam um grupo de proteínas citoplasmáticas denominadas SMADs. Sob fosforilação, múltiplos SMAD translocam-se para o núcleo e interagem com outras proteínas de ligação ao ADN, assim modulando a expressão gênica em resposta a um sinal de BMP.

Alguns sinais indutivos ocorrem por vias menos diretas. Por exemplo, a transdução de sinais via *Sonic Hedgehog* depende da ligação cooperativa de duas proteínas receptoras de superfície denominadas *patched* e *smoothed* (os nomes baseiam-se em seus respectivos mutantes de *Drosophila*). Na ausência de Shh, um complexo proteico inibitório se forma e modula uma família de reguladores de transcrição Gli1, 2 e 3 (originalmente descobertos como oncogenes em gliomas). Quando esse complexo está ativo, apenas Gli3, que reprime a transcrição de genes-alvo, está ativo. Quando Shh está presente, ele se liga a *patched* e causa seu desacoplamento do complexo inibitório, permitindo a translocação de Gli1 (ou Gli2) para o núcleo, para regular positivamente a expressão gênica (veja Figura 22.3E). A transdução de sinais Wnt possui uma rota similar, levando finalmente ao núcleo. Receptores de Wnt, incluindo uma família de proteínas com o invulgar nome *frizzled*, iniciam uma cascata de eventos após ligação de Wnt, que leva à degradação de um complexo de proteínas citoplasmático, que normalmente previne a translocação de β -catenina do citoplasma para o núcleo. Uma vez livre dessa inibição, a β -catenina entra no núcleo e influencia a expressão de um LEF/TCF (veja Figura 22.3F).

Um aspecto particularmente distintivo da indução neural é o mecanismo pelo qual as BMPs influenciam a diferenciação neural. Como o nome sugere, esses hormônios peptídicos, que são membros da família TGF- β , evocam a osteogênese em células mesodérmicas. Como, então, o ectoderma determina para tornar-se neuralizado, dado o fato de que BMPs são produzidas pelos somitos e o tecido mesodér-

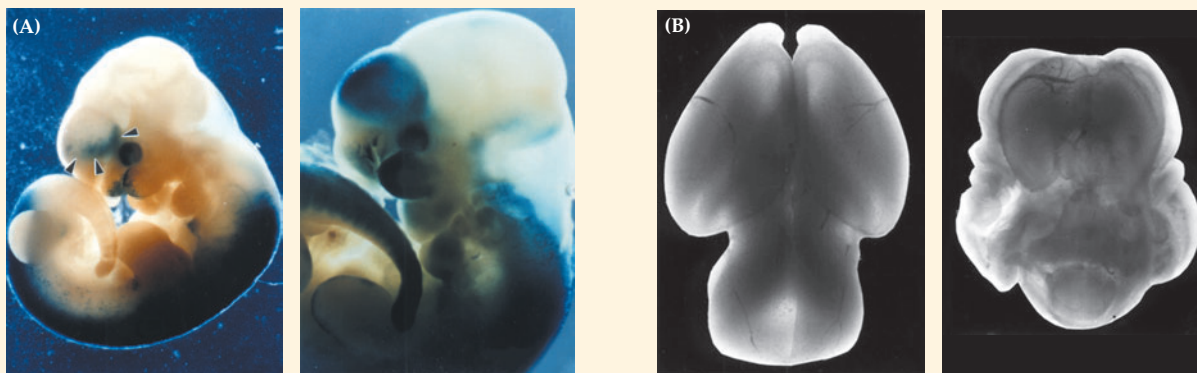
QUADRO 22B Ácido retinoico: teratogêno e sinal indutivo

Por volta de 1930, investigadores notaram que a deficiência da vitamina A durante a gravidez em animais produzia diversas malformações fetais. As anomalias mais graves afetavam o encéfalo em desenvolvimento, que ficava muitas vezes grosseiramente malformado. Na mesma época, estudos experimentais produziram achados surpreendentes de que o excesso de vitamina A causava defeitos similares. Essas observações sugeriram que uma família de compostos – precursores metabólicos ou derivados da vitamina A, denominados retinoides –

são teratogênicos (*Teratogênese* é o termo para defeitos de nascença causados por agentes exógenos). Os retinoides incluem as formas alcoólica (retinol), aldeídica (retinal) e ácida (ácido retinoico) da vitamina A.

As consequências desastrosas da exposição durante a gravidez humana aos retinoides exógenos foram ressaltadas no início da década de 1980 quando a droga Accutane® (nome comercial para isotretinoína, ou 13-*cis*-áci-

(A) À esquerda, o ácido retinoico ativa a expressão gênica em um subgrupo de células no prosencéfalo em desenvolvimento normal, em um embrião de camundongo no meio da gestação (áreas em azul indicam o produto de reação da beta-galactosidase, que indica expressão gênica neste experimento). À direita, após a ingestão materna de uma pequena quantidade de ácido retinoico (0,00025 mg/g de peso materno), a expressão gênica é ectopicamente ativada ao longo do prosencéfalo. (B) À esquerda, o encéfalo de um camundongo a termo; à direita, o encéfalo grosseiramente anormal de um camundongo cuja mãe ingeriu a mesma quantidade de ácido retinoico no meio da gestação. [A, obtido de Anchan *et al.*, 1997; B, obtido de Linney e LaMantia, 1994.]



mico circunjacente? Todas essas estruturas estão em posição de enviar sinais para o neuroectoderma e assim convertê-lo a epiderme. Esse destino é evidentemente evitado na placa neural, pela atividade local de outras moléculas sinalizadoras indutivas, como *noggin* e *chordin* – dois membros de uma vasta classe de antagonistas endógenos que modulam a sinalização da família TGF- β (incluindo as BMPs). Ambas moléculas ligam-se diretamente às BMPs e assim previnem sua ligação aos receptores. Dessa forma, o neuroectoderma é “resgatado” de tornar-se epiderme. Tal regulação negativa tem reforçado a especulação de que o neurônio seja, de fato, o destino “padrão” das células ectodérmicas embrionárias.

A disponibilidade local de ácido retinoico, BMPs, FGFs, Shh e Wnts é essencial para o estabelecimento dos eixos básicos do tubo neural (dorsal-ventral e medial-lateral) e para a determinação da identidade da crista neural (que irá migrar para longe do tubo neural para formar o sistema nervoso periférico e outras estruturas). Adicionalmente a essa função inicial na determinação do padrão e da identidade celular no sistema nervoso, todos esses sinais têm sido implicados na determinação dos destinos de classes específicas de células no sistema nervoso em desenvolvimento.

Sinais da família TGF- β (incluindo as BMPs) são importantes para o estabelecimento das células dorsais da medula espinhal – bem como da crista neural – e podem influenciar outras classes de neurônios em posições dorsais ao longo do encéfalo. *Sonic Hedgehog* é essencial para a diferenciação de neurônios motores na medula espinhal ventral, bem como para algumas classes de neurônios e glia no rombencéfalo, mesencéfalo e prosencéfalo. O ácido retinoico influencia tanto a

do retinoico) foi introduzida como tratamento para a acne grave. Mulheres que utilizaram essa droga durante a gravidez tiveram um número aumentado de abortos espontâneos e crianças nasceram com diversos defeitos de nascença. Apesar da importância dessas descobertas, as razões para os efeitos adversos dos retinoides sobre o desenvolvimento fetal permaneceram obscuras até o final do século XX.

Um importante vislumbre referente ao potencial teratogênico dos retinoides surgiu quando embriologistas, trabalhando no desenvolvimento de membros em pintos, descobriram que o ácido retinoico mimetiza a capacidade indutora dos tecidos no membro embrionário. O mistério continuava acerca de como o ácido retinoico (ou sua ausência) influenciava ou comprometia o desenvolvimento. Uma resposta importante apareceu por volta da metade da década de 1980, quando foram descobertos os receptores para o ácido retinoico. Esses receptores são membros da superfamília de receptores para hormônios esteroides/tireoideos; quando ligam o ácido retinoico ou ligantes similares, atuam

como fatores de transcrição para ativar genes específicos. Uma análise bioquímica cuidadosa mostrou que o ácido retinoico era sintetizado por tecidos embrionários. Estudos subsequentes têm mostrado que o ácido retinoico ativa a expressão gênica em muitos sítios no embrião, incluindo o encéfalo em desenvolvimento (veja figura). Entre os alvos mais importantes da regulação do ácido retinoico estão os genes para outros sinais indutivos, incluindo os genes *Sonic hedgehog* e *Hox* (veja Quadro 22C). Assim, excesso ou deficiência de ácido retinoico pode prejudicar o desenvolvimento normal, promovendo padrões inadequados de expressão gênica induzida por retinoides.

O papel do ácido retinoico tanto como agente teratogênico quanto como molécula sinalizadora endógena implica que os retinoides possam promover defeitos de nascença mimetizando os sinais normais que influenciam a expressão gênica. A história exemplifica bem como observações teratogênicas, clínicas, celulares e moleculares podem ser combinadas para explicar as mais bizarras patologias do desenvolvimento.

Referências

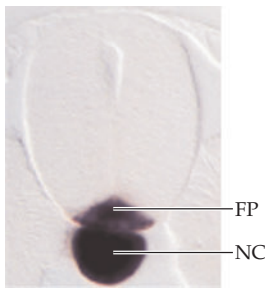
- EVANS, R. M. (1988) The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240:889-895.
- JOHNSON R. L. and C. J. TABIN (1997) Molecular models for vertebrate limb development. *Cell* 90: 979-990.
- LAMANTIA, A.-S., M. C. COLBERT and E. LINNEY (1993) Retinoic acid induction and regional differentiation prefigure olfactory pathway formation in the mammalian forebrain. *Neuron* 10: 1035-1048.
- LAMMER, E. J. and 11 others (1985) Retinoic acid embryopathy. *N. Engl. J. Med.* 313: 837-841.
- SCHARDEEN, J. L. (1993) *Chemically Induced Birth Defects*, 2nd Ed. New York: Marcel Dekker.
- THALLER, C. and G. EICHELE (1987) Identification and spatial distribution of retinoids in the developing chick limb bud. *Nature* 327: 625-628.
- TICKLE, C., B. ALBERTS, L. WOLPERT and J. LEE (1982) Local application of retinoic acid to the limb bud mimics the action of the polarizing region. *Nature* 296: 564-565.
- WARKANY, J. and E. SCHRAFFENBERGER (1946) Congenital malformations induced in rats by maternal vitamin A deficiency. *Arch. Ophthalmol.* 35: 150-169.

identidade dorsal quanto a ventral na medula espinhal e possui múltiplos papéis na diferenciação neuronal no desenvolvimento restante do sistema nervoso. Os sinais Wnt também são essenciais para a diferenciação da crista neural, das células granulosas cerebelares e dos neurônios prosencefálicos. Na maioria dos casos, esses sinais levam à expressão ou à ativação de subgrupos de fatores de transcrição que, juntos, definem a identidade celular inicial, com base na expressão coincidente de populações de neurônios em diferenciação. Esse processo é mais bem entendido para a medula espinhal em desenvolvimento (Figura 22.4).

Na medula espinhal, as atividades combinadas de ácido retinoico, Shh, BMPs e noggin/chordin especificam um mosaico de fatores de transcrição. Esses fatores de transcrição identificam subgrupos de células precursoras na medula espinhal dorsal, intermediária e ventral. Esses precursores molecularmente distintos dão origem, então, aos neurônios de retransmissão sensoriais, interneurônios e neurônios motores, respectivamente. Mecanismos similares são agora cogitados como atuantes em todo o sistema nervoso, central ou periférico. Assim, sinais indutivos, seus receptores e a regulação resultante da expressão gênica (em particular em fatores de transcrição expressados localmente) podem especificar a identidade celular, bem como influenciar outros aspectos do desenvolvimento neural.

Conhecer as moléculas envolvidas na indução neural tem levado a uma forma de pensar muito mais esclarecida sobre a etiologia e a prevenção de um número de distúrbios congênitos do sistema nervoso. Anomalias como a **espinha bífida** (falha no fechamento completo no tubo neural posterior), **anencefalia** (falha no fechamento do tubo neural anterior), **holoprosencefalia** (distúrbio na diferenciação

(A) *Sonic hedgehog* (Shh)



(B) Noggin

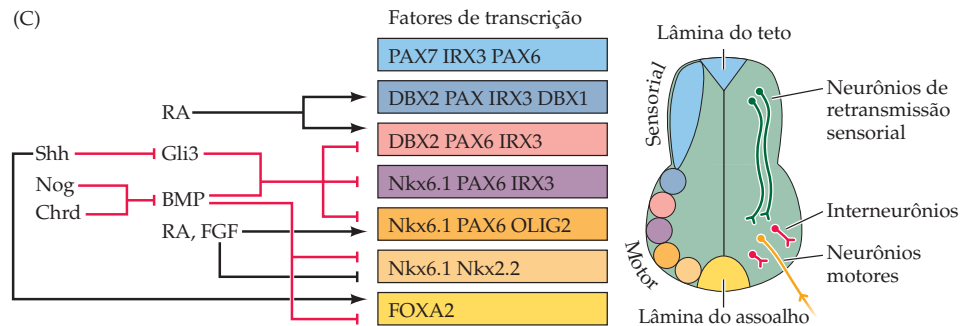
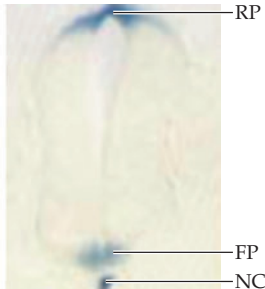


Figura 22.4 Uma rede integrada de sinais locais da medula espinhal ventral e dorsal especifica os neurônios de retransmissão sensoriais. (A) Secção através da medula espinhal de pinto mostra a distribuição do sinal de *Sonic Hedgehog* (marcação púrpura escura) na notocorda e na lâmina do assoalho. (B) O antagonista de BMP, Noggin (marcação azul-claro), que ajuda a preservar a identidade do ectoderma ao prevenir a sinalização de BMP, é disponível na da lâmina do tecto, bem como na lâmina do assoalho e na notocorda. Essa imagem é uma secção através da medula espinhal de camundongo embrionária; a notocorda é uma estrutura um tanto menor do que no pinto. (C) Interações entre Shh (através da repressão de Gli3), Noggin/Chordin, BMP, AR e FGF levam ou à expressão (preto) ou à repressão (vermelho) de um grupo de fatores de transcrição que distinguem diferentes precursores. Esses precursores distintos, com base em suas posições, em dorsal a ventral na medula espinhal, continuarão para tornar-se neurônios de retransmissão sensoriais (dorsal), interneurônios (intermediária) ou neurônios motores (ventral).

regional do prosencéfalo) e outras malformações (comumente acompanhadas de retardo mental) podem resultar de insultos ambientais que corrompem a sinalização indutiva ou pela mutação de genes que participam nesse processo. Por exemplo, a ingestão excessiva de vitamina A, o precursor metabólico do ácido retinoico, pode impedir o fechamento e a diferenciação do tubo neural, ou corromper aspectos posteriores da diferenciação neuronal, em virtude do excesso de sinalização retinoide ectópica (veja Quadro 22B). A exposição embrionária a uma variedade de outras drogas – álcool e talidomida são bons exemplos – podem também causar a diferenciação patológica do sistema nervoso embrionário ao prover sinais indutivos em tempos ou lugares inapropriados. O metabolismo alterado do colesterol pode comprometer a sinalização de *Sonic Hedgehog*, em virtude do papel do colesterol em modular a interação de Shh com o receptor patched. Tais alterações metabólicas, bem como mutações raras no gene humano SHH, são associadas à holoprosencefalia (essas alterações e mutações, entretanto, respondem apenas por uma pequena proporção do número de casos totais vistos de holoprosencefalia). Adicionalmente, mutações em Shh e outras proteínas da via de sinalização de Shh – particularmente no receptor patched – são associadas ao tumor encefálico mais prevalente na infância, o **meduloblastoma** (Quadro 22C). Por fim, a insuficiência dietética de substâncias como o ácido fólico podem corromper a formação do tubo neural, por comprometer mecanismos celulares essenciais para a replicação do ADN, para a divisão celular normal e para a motilidade. Como as consequências da indução neural desordenada são tão graves, mulheres grávidas são bem aconselhadas a evitar praticamente quaisquer drogas e suplementos dietéticos, exceto aqueles especificamente prescritos por um médico, em especial durante o primeiro trimestre de gravidez.

Formação das principais subdivisões encefálicas

Eventos sinalizadores indutivos e o estabelecimento da diversidade celular ocorrem paralelamente à formação das estruturas anatômicas básicas que definirão as grandes subdivisões do encéfalo: medula espinhal, tronco encefálico, mesencéfalo e prosencéfalo. Logo após a formação do tubo neural, as futuras principais regiões encefálicas aparecem como resultado de movimentos morfogenéticos que dobram, preguiam e constingem o tubo neural. No início, a extremidade anterior do tubo neural forma uma curvatura, assumindo a forma de um “cabo de bengala” (Figura 22.5A). A extremidade da bengala mais próxima do ângulo agudo, ou **flexura cefálica**, incha-se para formar o **encéfalo anterior**, ou **prosencéfalo**. O **encéfalo médio**, ou **mesencéfalo**, forma-se como uma saliência chamada de flexura cefálica

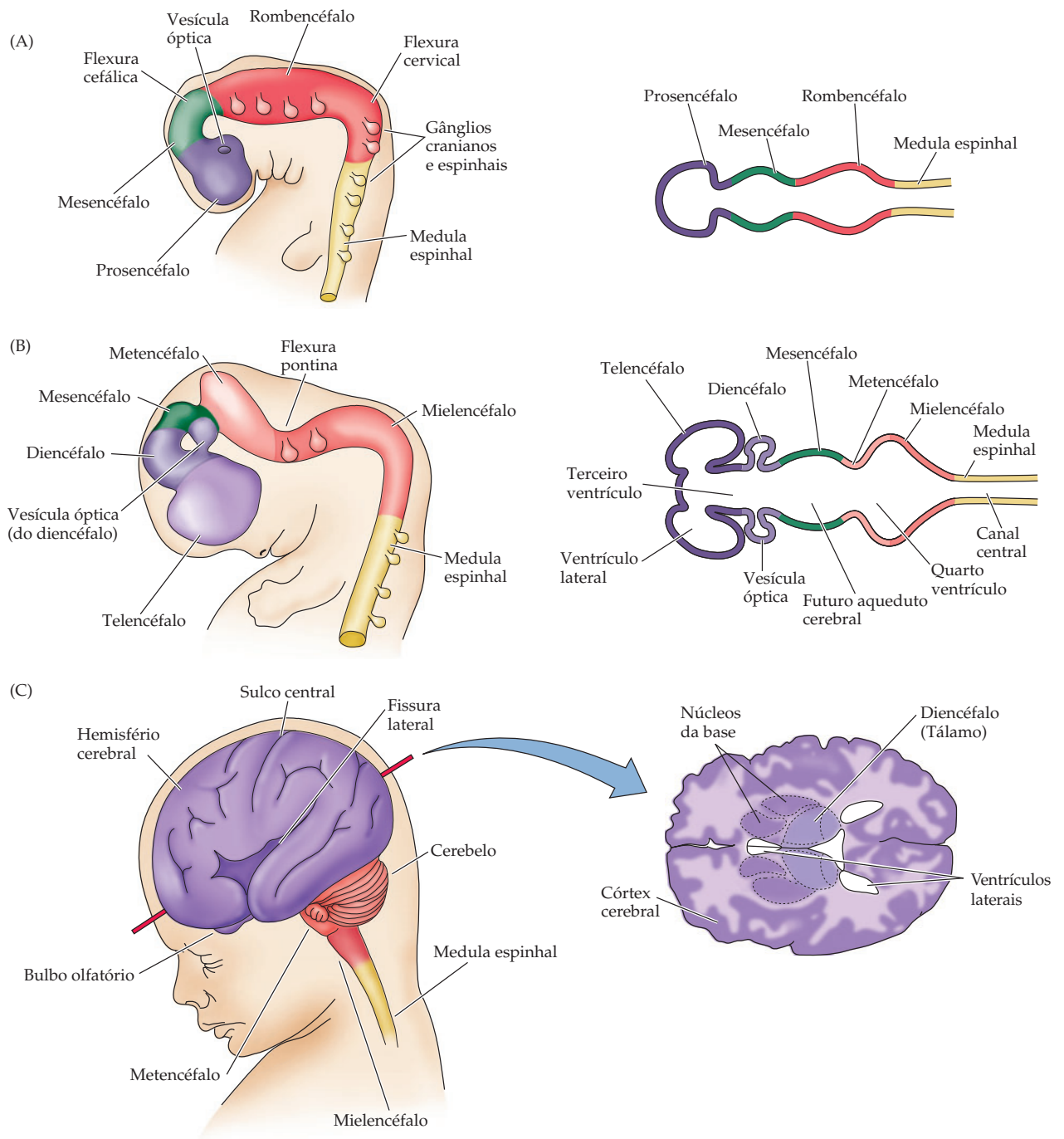


Figura 22.5 Especificação regional do encéfalo em desenvolvimento. (A) No início da gestação, o tubo neural se subdivide em prosencéfalo (na extremidade anterior do embrião), mesencéfalo e rombencéfalo. A medula espinhal se diferencia a partir da região mais posterior do tubo neural. A curvatura inicial do tubo neural em sua extremidade anterior tem a forma “do cabo de uma bengala”. À direita, uma secção longitudinal do tubo neural nesse estágio, mostrando a posição das principais regiões encefálicas. (B) O desenvolvimento ulterior distingue o telencéfalo e o diencéfalo do prosencéfalo; duas outras subdivisões – o metencéfalo e o mielencéfalo – derivam do rombencéfalo. Essas sub-regiões dão origem aos rudi-

mentos das principais subdivisões funcionais do encéfalo, enquanto os espaços que elas circundam finalmente formam os ventrículos do encéfalo maduro. Abaixo está uma secção longitudinal do embrião no estágio do desenvolvimento mostrado em (B). (C) O encéfalo e a medula espinhal fetais estão claramente diferenciados no final do segundo trimestre. As principais subdivisões encefálicas, incluindo o córtex cerebral e o cerebelo, são vistas claramente a partir das superfícies laterais. À direita, uma secção transversal através do prosencéfalo, no nível indicado, mostrando os sulcos e os giros nascentes no córtex cerebral, bem como a diferenciação dos gânglios da base e nos núcleos talâmicos.

QUADRO 22C Triplo perigo: as múltiplas doenças associadas ao Sonic Hedgehog

Muitas moléculas que são essenciais para a padronização e a morfogênese do sistema nervoso – como a molécula sinalizadora Sonic Hedgehog* – possuem nomes incomuns e, à primeira vista, funções ainda mais misteriosas. Não obstante, mutações em genes *SHH* e genes sinalizadores relacionados são associados a, pelo menos, três sérios distúrbios em humanos. Uma dessas doenças, a holoprosencefalia, corrompe a morfogênese inicial dos dois hemisférios cerebrais (Figura A). A segunda, o meduloblastoma, é causada pela transformação cancerosa das células precursoras dos neurônios granulares cerebelares (Figura B). A terceira, o carcinoma de células basais, é o câncer de pele mais comum; é comumente visto em adultos de pele

clara, de meia-idade ou mais velhos. Enquanto os três distúrbios possuem alvos celulares distintos (células da placa neural, precursores cerebelares ou células epidérmicas basais), cada um deles pode ser causado por mutações em genes que codificam Sonic Hedgehog (*SHH*) ou receptores e proteínas sinalizadoras patched (*PTC*) e *smoothened* (*SMO*)**.

A holoprosencefalia ocorre em aproximadamente 1 em cada 16.000 nascidos vivos e é a malformação prosencefálica mais comum que se conhece. Ela compromete a separação normal dos dois hemisférios do prosencefalo e pode também corromper o

desenvolvimento das estruturas faciais medianas; especialmente comum é a falha do primórdio do olho em dividir-se em duas regiões bilaterais simétricas, e o desenvolvimento subsequente de um olho único (ciclópico). A holoprosencefalia possui uma vasta gama de fenótipos, desde indivíduos levemente afetados até letalidade embrionária acompanhada por abortamento bem precoce ou natimorto (de fato, esse distúrbio responde por, aproximadamente, 1 em 250 natimortos).

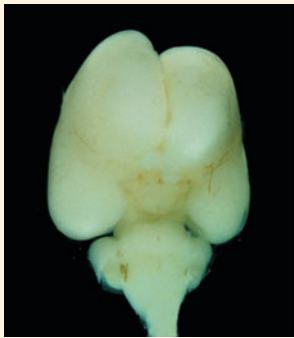
Uma pequena, porém consistente, proporção de casos de holoprosencefalia é associada a deleções e mutações *missense* do *SHH* no cromossomo 7. A maioria dos casos é esporádica (i. e., eles não são geneticamente herdados de um parente carregando a mesma mutação). Muitos casos refletem ou microdeleções na região cromossômica que inclui *SHH* ou mutações pontuais que causam transcritos *missense* que corrompem

* N. de T. Personagem japonês representado por um rato-ouriço no jogo eletrônico homônimo da empresa SEGA.

** N. de T. Por convenção, as siglas e os nomes dos genes se escrevem em *itálico*, e os nomes das proteínas correspondentes, não, mas aqui os itálicos precisaram ser usados, pois a expressão está em outra língua.

(A)

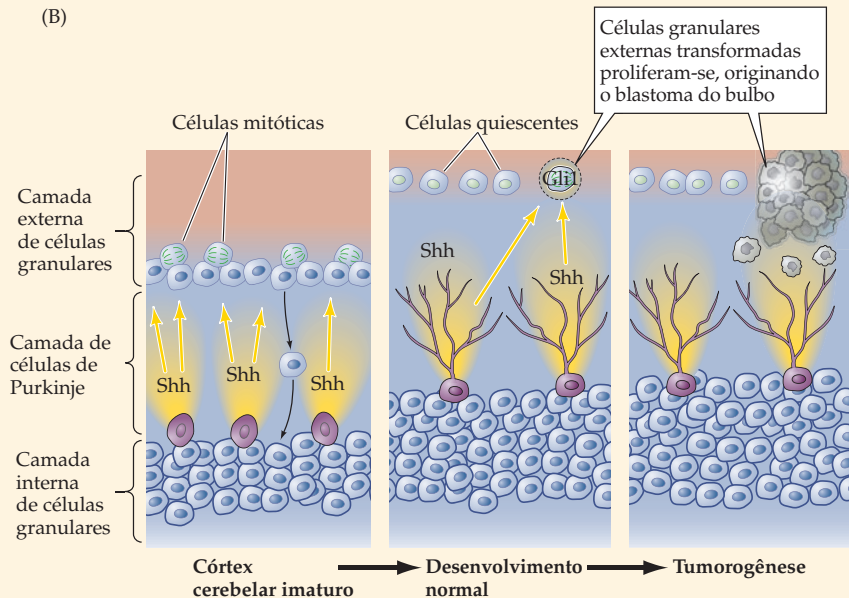
Normal



Holoprosencefalia



(B)



(A) Um encéfalo humano normal ao fim da gestação, e um encéfalo de um feto com holoprosencefalia. (B) A histogênese normal do cerebelo envolve a migração de precursores de células granulares (azul) para a parte externa do cerebelo. Os precursores se dividem neste local, e suas progêneses pós-mitóticas migram de volta para dentro do cerebelo, onde se diferenciam em células granulares maduras na camada granular interna. No meduloblastoma, um subgrupo de precursores se transforma e se divide incontrolavelmente (células cinzas) em virtude de uma falta de regulação mediada por Shh, do fator de transcrição Gli1. (Fotografias, cortesia de C. A. Walsh.)

a estrutura proteica e a função de *Sonic Hedgehog*. Uma sustentação significativa dessa associação de lesão genômica de *SHH* e holoprosencefalia em humanos vem de estudos com camundongos, nos quais o gene *Shh* foi inativado e com o Peixe-zebra, no qual um número de alelos mutantes de *Shh* tem sido identificado. Em cada instância, a perda da função de *Shh* resulta na falência da formação de hemisférios prosencefálicos e em defeitos da linha mediana facial, incluindo o olho ciclópico, que caracteriza as formas mais graves de holoprosencefalia. Assim, uma das funções obrigatórias de *Sonic Hedgehog* – cuja ausência não é facilmente compensada quando o gene é desativado – parece ser guiar a formação de dois hemisférios cerebrais, bem como de estruturas faciais bilaterais simétricas.

O meduloblastoma, o segundo distúrbio associado à função alterada de *SHH*, é o tumor encefálico mais comum da infância; mesmo assim, é felizmente bem raro, com uma frequência populacional estimada entre 1 para 50.000 a 1 para 100.000 nascimentos. Há um taxa de sobrevivência de 60%; entretanto, essas crianças são seriamente comprometidas pelo tratamento médico-cirúrgico necessário para prevenir o crescimento do tumor.

A patogênese do meduloblastoma subverte a neurogênese normal e a migração celular no cerebelo. Usualmente, um grande número de células granulares cerebelares é gerado pelos precursores que migram para a superfície externa do cerebelo em desenvolvimento, gerando neuroblastos pós-mitóticos que, então, migram de volta para baixo das células de Purkinje, para sua localização no adulto (Figura B). Células de Purkinje normalmente produzem *Sonic Hedgehog*, que age como um mitógeno para comandar a divisão de células precursoras granulares. Esse mecanismo básico da gênese das células granulares, junto à patologia molecular do meduloblastoma, levou à hipótese de que esse tumor devastador da infância seja devido à sinalização de

SHH alterada. A maioria das células de meduloblastoma tem níveis elevados de *Gli1* (um produto de oncogene que foi assim denominado por estar em níveis elevados em vários gliomas, ou tumores de células gliais), e os níveis de *Gli1* são regulados pela sinalização de *Shh*. Em geral, *Shh* ligando-se a seu receptor *PTC* (com a ajuda de outra proteína regulada por *Shh*, denominada *SUFU*) resulta na manutenção de níveis baixos de *Gli1*, assim prevenindo a transcrição de genes regulados por *Gli1* que levam à proliferação celular. Pelo menos 9% dos pacientes com meduloblastoma possuem mutações perda-de-função em *PTC*, enquanto outros 9% adicionais têm mutações em *SUFU*. A provável contribuição de ambos genes para a patogênese dos meduloblastomas foi novamente confirmada em estudos de camundongos mutantes, onde os genes *Ptc* ou *Sufu* foram inativados. Essas mutações, particularmente quando acompanhadas por mutações em outros genes supressores de tumores, resultam em camundongos com diferentes frequências de meduloblastoma, dependendo da mutação.

O último distúrbio associado a *SHH*, os carcinomas de células basais da pele, são de longe a mais comum doença associada a essa multifacetada via desenvolvimental. Apenas nos Estados Unidos, há pelo menos 750.000 novos casos de carcinomas de células basais por ano. Um subgrupo de carcinomas de células basais (que, em virtude do fato de serem neoplasias localizadas, são estudados para mutações somáticas nas próprias células tumorais, em vez de mutações herdadas no indivíduo) possuem mutações ou em *SHH* (raras), *SMO* (raras) ou *PTC* (muito comuns). Mais uma vez, o uso de camundongos mutantes confirmou a provável contribuição desses genes para a patogênese do carcinoma de células basais. Além disso, células de carcinomas basais, quando cultivadas, são responsivas à manipulação da sinalização de *Shh*. Por fim, e provavelmente o mais intrigante, uma

síndrome autossômica dominante rara, denominada carcinoma basal nevoide, ou síndrome de Gorlin, é causada por mutações perda-de-função no gene *PTC*. Além da alta incidência de carcinoma de células basais, esses pacientes têm também um aumento significativo da incidência de meduloblastoma.

Quando reunidas, essas observações indicam contribuições centrais de uma aparentemente obscura via de sinalização desenvolvimental para distúrbios que, à primeira vista, pareciam ser não relacionados. O contraste entre os efeitos morfogenéticos da perda da função de *Shh* (holoprosencefalia) versus a desregulação da proliferação celular ou diferenciação (meduloblastoma e carcinoma de células basais) indica como diferentes contextos teciduais podem resultar em funções diferentes para as mesmas moléculas, e diferentes patologias, quando tais funções são corrompidas. Talvez o mais importante, a associação da sinalização de *Shh* a essas três doenças levou a algumas abordagens terapêuticas novas, em especial para o meduloblastoma e os carcinomas de células basais. Em particular, o desenvolvimento de moléculas pequenas inibidoras de *SMO*, que normalmente promove a estabilidade de *Gli1*, e a translocação nuclear, a não ser que inibida por *PTC* na ausência de *Shh*, representam promessas como agentes terapêuticos.

Referências

- DEYA-GROSJEAN, L. and S. COUVE-PRIVAT (2005) Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas. *Cancer Lett.* 225: 181-192.
- MARINO, S. (2005) Medulloblastoma: Developmental mechanisms out of control. *Trends Molec. Med.* 11: 17-22.
- MUENKE, M. and R.A. BEACHY (2000) Genetics of ventral brain development and holoprosencephaly. *Curr Op. Genet. Devel.* 10: 262-269.
- ROYMER, J. and T. CURRAN (2005) Targeting medulloblastoma: Small molecule inhibitors of the Sonic hedgehog pathway as potential cancer therapeutics. *Cancer Res.* 65: 4975-4978.

ca. O **encéfalo posterior**, ou **rombencéfalo**, forma-se na longa e relativamente reta extensão entre a flexura cefálica e a **flexura cervical**, mais caudal. Caudalmente à flexura cervical, o tubo neural forma o precursor da medula espinhal. Esse, curvando-se e pregueando-se, constringe ou expande o lúmen fechado pelo tubo neural em desenvolvimento. Esses espaços do lúmen tornam-se, por fim, os ventrículos no encéfalo maduro (Figura 22.5B; veja também Apêndice).

Uma vez que as regiões encefálicas primitivas são estabelecidas, elas sofrem pelo menos mais duas séries de divisões, cada uma delas modelando essas regiões encefálicas nas futuras estruturas do encéfalo adulto (Figura 22.5C). Assim, os aspectos laterais do prosencéfalo rostral constituem o **telencéfalo**. As duas vesículas telencefálicas bilateralmente simétricas incluem os territórios dorsal e ventral. O território dorsal dará origem aos rudimentos do córtex cerebral e do hipocampo, enquanto o território ventral dará origem aos gânglios (ou núcleos) da base (derivados de estruturas embrionárias denominadas **emissões ganglionares**), aos núcleos prosencefálicos basais e ao bulbo olfatório. A porção mais caudal do prosencéfalo forma o **diencéfalo**, que contém os ru-

QUADRO 22D Genes homeóticos e o desenvolvimento encefálico humano

A noção de que determinados genes influenciam o estabelecimento de regiões distintas em um embrião em desenvolvimento surgiu de esforços para catalogar mutações de único gene que afetam o desenvolvimento da mosca-das-frutas *Drosophila*. Nas décadas de 1960 e 1970, E. B. Lewis, no California Institute of Technology (Instituto de Tecnologia da Califórnia) reportou um número de mutações que resultavam em duplicação de um dado segmento corporal, ou em aparecimento de uma estrutura inapropriada em localização ectópica na mosca. Esses genes foram chamados de **genes homeóticos** porque eles eram capazes de converter segmentos de um tipo em outros (*homeo*, em grego, significa “semelhante”). Subsequentemente, estudos por C. Nusslein-Volhard e E. Wieschaus demonstraram a existência de numerosos genes de “controle-mestre”, cada um parte de uma cascata de expressão gênica que leva à segmentação diferencial do embrião em desenvolvimento. Lewis, Nusslein-Volhard e Wieschaus dividiram o Prêmio Nobel de 1995 por suas descobertas.

Genes homeóticos codificam proteínas de ligação ao ADN – isto é, fatores de transcrição – que se ligam a uma sequência de ADN genômico deno-

minada **homeobox**. Genes similares já foram encontrados na maioria das espécies, incluindo humanos. Usando-se uma abordagem conhecida como clonagem por homologia, pelo menos quatro “clusters” (agrupamentos) de genes homeobox foram identificados em praticamente todos os vertebrados examinados. Os genes em cada *cluster* são próximos, mas não consecutivos, em um único cromossomo. Outras sequências foram identificadas em *Drosophila* levando à descoberta de famílias adicionais de proteínas ligantes do ADN, e novamente encontradas em uma variedade de espécies.

De maneira importante, um número de anomalias desenvolvimentais em camundongos e humanos tem sido associado a mutações em genes homeóticos ou em outros genes de controle inicialmente identificados na mosca. Doenças relativamente raras como a aniridia, a síndrome de Waardenburg e a síndrome de cefalopodis-sindactilia de Greig (todos distúrbios que corrompem o sistema nervoso e estruturas periféricas, como a íris e os dedos; veja o texto) têm sido associadas a genes humanos homólogos àqueles de controle desenvolvimental em *Drosophila*. Além disso, vários outros distúrbios do desenvolvimento, incluindo o autismo e muitas formas

de retardo mental, podem ser associadas a mutações ou polimorfismos dos genes homeobox (veja o texto). Assim, os vislumbres iniciais do controle molecular do desenvolvimento, obtidos de estudos genéticos na *Drosophila*, abriram novos caminhos para explorar a base molecular de distúrbios do desenvolvimento em humanos.

Referências

- ENGELKAMP, D. and V. VAN HEYNINGEN (1996) Transcription factors in disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 6: 334-42.
- GEHRING, W. J. (1993) Exploring the homeobox. *Gene* 135: 215-222.
- GRUSS, P. and C. WALTHER (1992) Pax in development. *Cell* 69: 719-722.
- LEWIS, E. B. (1978) A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 276: 565-570.
- NUSSLEIN-VOLHARD, C. and E. WIESCHAUS (1980) Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 287: 795-801.
- READ, A. P. and V. E. NEWTON (1997) Waardenburg syndrome. *J. Med. Genet.* 34: 656-665.
- SHIN, S. H., P. KOGERMAN, E. LINDSTROM, R. TOFTGARD and L. G. BIESECKER (1999) Gli3 mutations in human disorders mimic *Drosophila cubitus interruptus* protein functions and localization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 2880-2884.

dimentos do tálamo e do hipotálamo, bem como um par de bolsas – os **cálices ópticos** – a partir das quais a porção neural da retina irá formar-se. A parte rostral do rombencéfalo torna-se o **metencéfalo** e dá origem ao cerebelo e à ponte adultos. Finalmente, a parte caudal do rombencéfalo torna-se o **mielencéfalo**, dando origem ao bulbo adulto (*medula oblonga*).

Como pode um simples tubo de células precursoras neuronais produzir tão grande variedade de estruturas encefálicas? Ao menos parte dessa resposta vem da observação feita no início do século XX de que grande parte do tubo neural está organizado em unidades repetidas chamadas de **neurômeros**. Essa descoberta levou à ideia de que o processo de **segmentação** – usado por todos os embriões dos animais nos estágios precoces do desenvolvimento para estabelecer a identidade regional no corpo pela divisão do embrião em unidades ou segmentos repetidos – pode também estabelecer a identidade regional no encéfalo em desenvolvimento. Observações do desenvolvimento do plano corporal da mosca-das-frutas *Drosophila* promoveram grande entusiasmo em torno dessa hipótese. Na mosca, a expressão inicial de uma classe de genes denominados genes **homeóticos**, ou **homeobox**, orienta a diferenciação do embrião em distintos segmentos que originam a cabeça, o tórax e o abdômen (Figura 22.6A,B). Os genes homeobox de *Drosophila* codificam para proteínas de ligação ao ADN que podem modular a expressão de outros genes (Quadro 22D). Genes similares em mamíferos (referidos como genes **Hox**) têm sido também identificados. Em alguns casos, seus padrões de expressão coincidem com, ou até mesmo precedem, a formação de características morfológicas, assim como várias curvaturas, pregas e constrições que significam a progressiva regionalização do tubo neural em desenvolvimento, em particular no rombencéfalo e na medula espinhal (Quadro 22E; Figura 22.6C).

Em todos os vertebrados, incluindo os humanos, a expressão de genes Hox não se estende para o mesencéfalo e o prosencéfalo; entretanto, diferenças regionais na expressão de outros fatores de transcrição são vistas nessas subdivisões encefálicas antes e durante os eventos morfogenéticos que as definem anatomicamente. Os genes vistos no mesencéfalo e no prosencéfalo são também homólogos dos fatores de transcrição que influenciam o desenvolvimento das principais estruturas corporais em *Drosophila*, como apêndices, partes da cabeça e boca e órgãos sensoriais. A expressão padronizada de genes Hox, bem como de outros fatores de transcrição e moléculas sinalizadoras regulados durante o desenvolvimento, não determina sozinha o destino de um grupo de precursores neurais embrionários. Em vez disso, esse aspecto de expressão de fatores de transcrição regionalmente distinto contribui para uma série mais ampla de processos celulares e genéticos que, no fim, produzem regiões encefálicas plenamente diferenciadas com classes apropriadas de neurônios e células gliais.

Anormalidades genéticas e desenvolvimento alterado de regiões encefálicas

A recente explosão de informação a respeito de moléculas que influenciam o desenvolvimento encefálico serve de base para reavaliar as causas de inúmeras malformações encefálicas congênitas, bem como várias formas de retardo mental. Assim, algumas formas de **hidrocefalia** (uma condição na qual o represamento do fluido cerebrospinal aumenta a pressão e resulta em expansão dos ventrículos e a consequente atrofia cortical em função da compressão) podem ser traçadas a mutações de genes no cromossomo X, em especial àquelas na molécula de adesão celular L1 (veja Capítulo 23). Similarmente, a **síndrome do X frágil**, a forma mais comum de retardo mental congênito, está associada a tripletos repetidos em um subgrupo de genes no cromossoma X, em particular a proteína X frágil, que é envolvida em estabilizar processos dendríticos e sinapses.

Além dessas anomalias ligadas ao X, alguns distúrbios genéticos que comprometem o sistema nervoso refletem mutações genéticas únicas nos fatores de

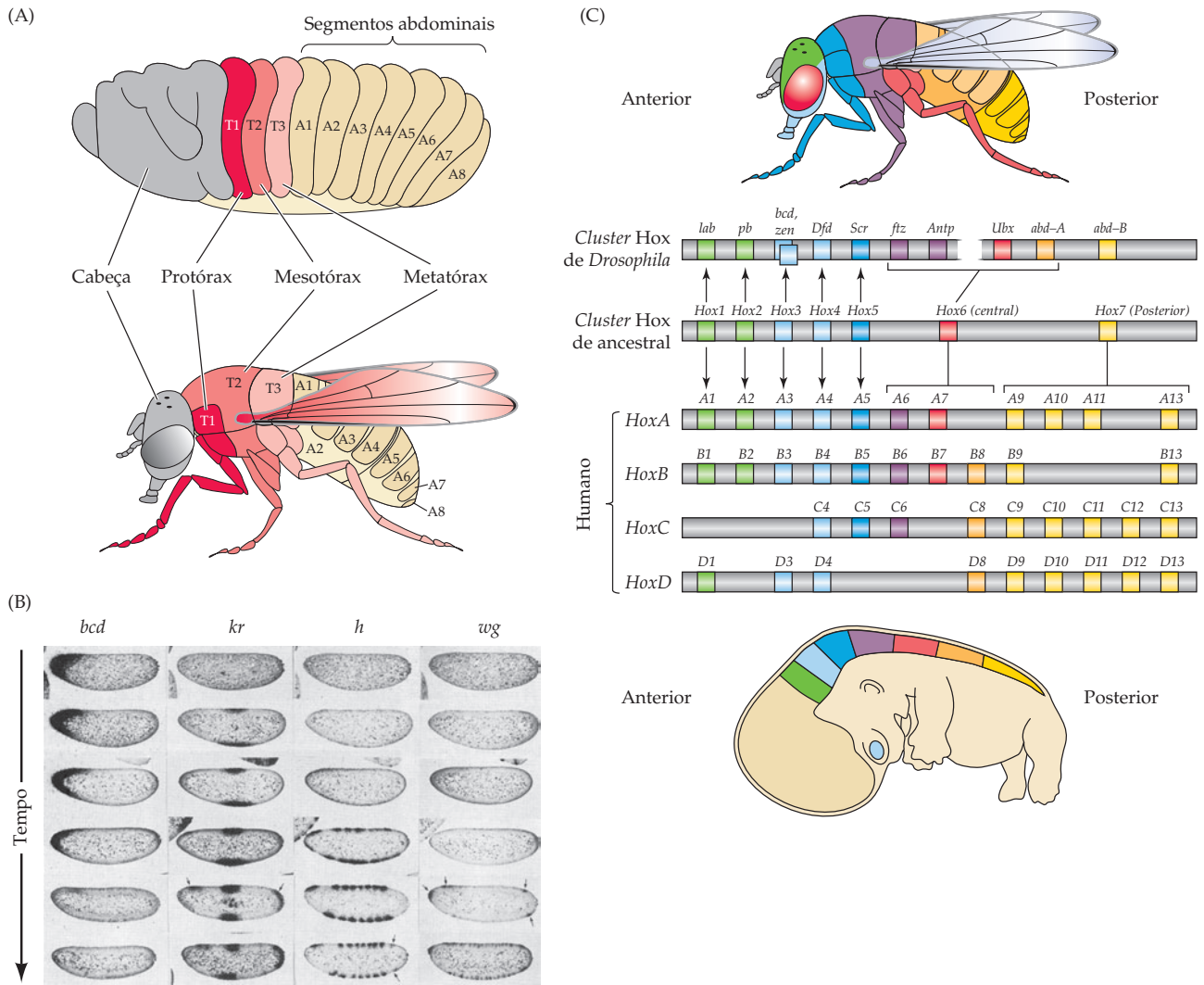


Figura 22.6 Expressão gênica sequencial divide o embrião em regiões e segmentos. (A) A relação dos segmentos embrionários da larva de *Drosophila*, definida pela expressão gênica sequencial, no plano corporal da mosca-das-frutas madura. (B) Padrão temporal da expressão de quatro genes que influenciam o estabelecimento do plano corporal em *Drosophila*. Uma série de secções anteroposteriores através da linha média do embrião são mostradas desde os estágios iniciais até os posteriores do desenvolvimento (de cima para baixo em cada fila). Inicialmente, a expressão do gene *bicoid* (*bcd*) ajuda a definir o pólo anterior do embrião. A seguir, o gene *krüppel* (*kr*) é expressado no meio e, depois, na extremidade posterior do embrião, definindo o eixo anteroposterior. Então, o gene *hairy* (*h*) é expressado, o qual ajuda a delinear os domínios que, no fim, formam o corpo segmentado maduro da mosca. Finalmente, o gene *wingless* (*wg*) é expressado, refinando em maior grau a organização dos segmentos individuais. (C) Paralelos entre os genes segmentais da *Drosophila* (os referidos genes homeobox “ancestrais” a partir dos quais os genes segmentais de invertebrados e vertebrados evoluíram) e genes humanos Hox. Genes humanos Hox (e aqueles da maioria dos mamíferos) aparentemente foram duplicados duas vezes, levando a quatro independentes grupos, cada um em um cromossomo humano distinto. O padrão anterior-a-posterior da expressão do gene Hox, tanto em moscas como mamíferos, incluindo humanos, segue a orientação 3’-para-5’ desses genes em seus respectivos cromossomos. (A, segundo Gilbert, 1994, e Lawrence, 1992; B, obtido de Ingham, 1988; C, segundo Veraksa e McGinnis, 2000.)

QUADRO 22E Rombômeros

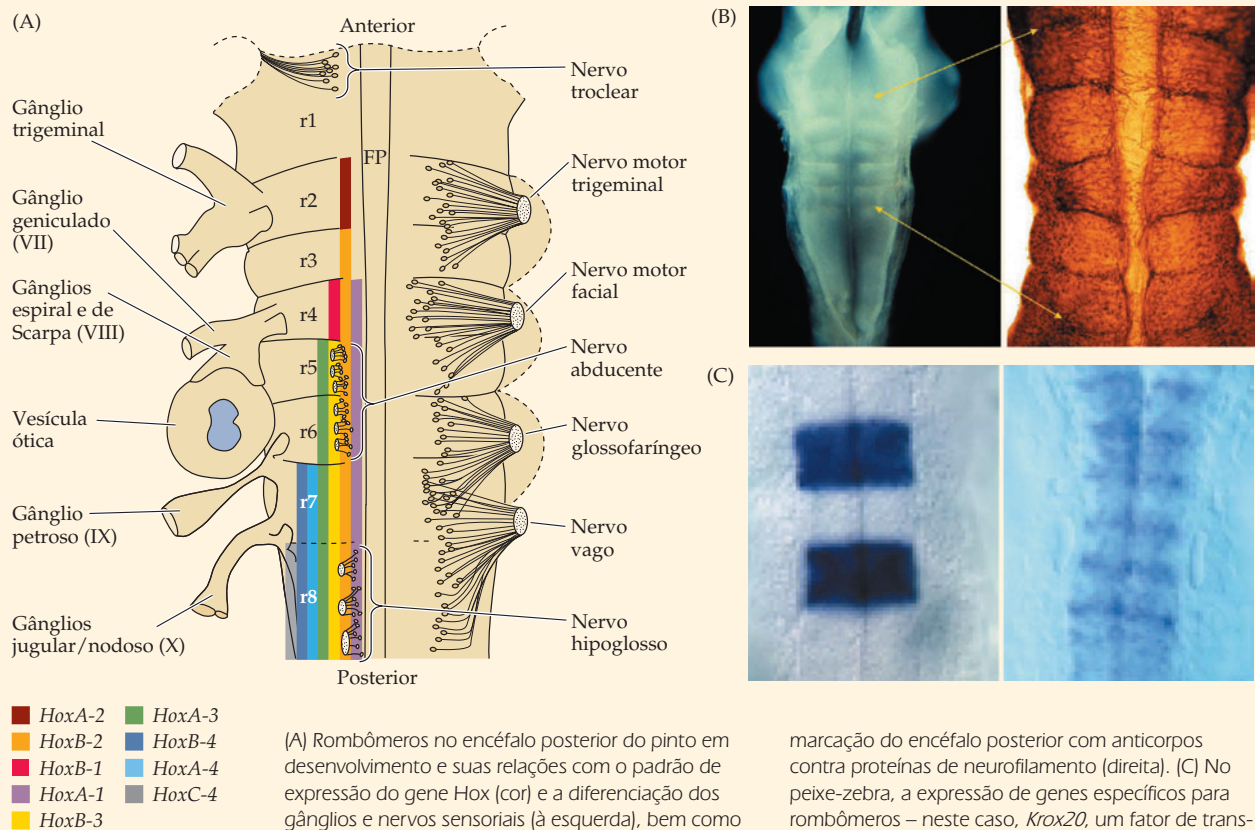
Um interessante paralelo entre a segmentação embrionária inicial e o desenvolvimento encefálico precoce foi percebido próximo à virada do século XIX para o XX. Muitos embriologistas relatavam unidades repetidas na placa neural e no tubo neural iniciais, o que se chamava de *neurômeros*. No final da década de 1980, A. Lumsden, R. Keynes e seus colegas, bem como R. Krumlauf, R. Wilkinson e colegas, detectaram que combinações de genes homeobox (Hox) e genes relacionados (veja Quadro 22C) são expressas em padrões de bandas no sistema nervoso do pinto em desenvolvimento, especialmente para o encéfalo posterior (rombencéfalo e seus derivados). Esses domínios de expressão Hox definidos como **rombômeros**, que no pinto (bem como na maioria dos

mamíferos) são uma série de sete saliências transitórias no rombencéfalo em desenvolvimento, correspondem aos neurômeros antes descritos. Rombômeros são sítios de proliferação celular diferencial (células nos limites do rombômero dividem-se mais rápido do que células no resto do rombômero), de mobilidade celular diferencial (células de qualquer rombômero não podem cruzar facilmente para os rombômeros adjacentes) e de adesão celular diferencial (as células preferem manter-se juntas àquelas de seu próprio rombômero).

Mais tarde no desenvolvimento, o padrão de crescimento axonal dos nervos motores cranianos também se correlaciona com o padrão rombomérico mais prematuro. Nervos motores cranianos (veja Capítulo 1) originam-se

de um único rombômero ou de pares específicos de rombômeros vizinhos (experimentos com transplantes indicam que os rombômeros são, de fato, especificados em pares). Assim, a expressão do gene Hox provavelmente representa um passo inicial na formação dos nervos cranianos no encéfalo em desenvolvimento. A mutação ou a ativação ectópica dos genes Hox em camundongos altera a posição dos nervos cranianos específicos ou previne sua formação. A mutação do gene *HoxA-1* por recombinação homóloga – a conhecida estratégia do “nocaute” gênico para produzir mutações em genes específicos – previne a formação normal dos rombômeros. Nesses animais, o desenvolvimento dos ouvidos

(*Continua*)



(A) Rombômeros no encéfalo posterior do pinto em desenvolvimento e suas relações com o padrão de expressão do gene Hox (*cor*) e a diferenciação dos gânglios e nervos sensoriais (à esquerda), bem como nervos cranianos motores e nervos mistos (à direita). No pinto, rombômeros são um grupo distinto de cristas e vales no encéfalo posterior em desenvolvimento (esquerda). Axônios em desenvolvimento seguem as proximidades dos rombômeros, visualizados por

marcação do encéfalo posterior com anticorpos contra proteínas de neurofilamento (direita). (C) No peixe-zebra, a expressão de genes específicos para rombômeros – neste caso, *Krox20*, um fator de transcrição relacionado a Hox – é limitada às proximidades dos rombômeros. Outras moléculas, como o fator de transcrição mariposa, distinguem os limites dos rombômeros (direita). (B, obtido de Lumsden e Keynes, 1989; C, cortesia de C. Moens.)

QUADRO 22E (Continuação)

externo, médio e interno fica também comprometido, e os gânglios dos nervos cranianos estão unidos e incorretamente posicionados. Por outro lado, quando o gene *HoxA-1* é expresso em um rombômero em que normalmente não é observado, a expressão ectópica causa alterações na identidade do rombômero e posterior diferenciação. É provável que problemas na formação dos rombômeros sejam a causa básica de defeitos congênitos do sistema nervoso envolvendo os nervos cranianos, os gânglios e as estruturas periféricas derivadas da crista neural craniana (a parte da crista neural que se origina do rombencéfalo).

A relação exata entre os padrões iniciais de transcrição do gene específico do rombômero e o posterior desenvolvimento do nervo permanece enigmática. Todavia, a correspondência entre essas unidades repetidas no encéfalo embrionário e unidades repetidas similares no desenvolvimento do corpo do inseto (veja Figura

22.5) sugere que a expressão diferencial de fatores de transcrição em regiões específicas é essencial para o desenvolvimento normal de muitas espécies. Em uma grande variedade de animais, padrões de expressão de fatores de transcrição espacial e temporalmente distintos coincidem com padrões de diferenciação espacial e temporalmente distintos, incluindo a diferenciação do sistema nervoso. Isso foi elegantemente demonstrado no peixe-zebra, onde os padrões de expressão gênica definem claramente os rombômeros (Figura C). Mutações nesses genes corrompem a diferenciação neural específica por regiões no encéfalo posterior.

A ideia de que as saliências e pregas no tubo neural são segmentos definidos por padrões de expressão gênica serve como um referencial atraente para compreendermos a base molecular da formação de padrões do encéfalo de vertebrados em desenvolvimento.

Referências

- CARPENTER, E. M., J. M. GODDARD, O. CHISAKA, N. R. MANLEY and M. CAPECCHI (1993) Loss of *HoxA-1* (*Hox-1.6*) function results in the reorganization of the murine hindbrain. *J. Development* 118: 1063-1075.
- GUTHRIE, S. (1996) Patterning the hindbrain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6: 41-48.
- LUMSDEN, A, and R. KEYNES (1989) Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. *Nature* 337: 424-428.
- VON KUPFFER, K. (1906) Die morphogenie des central nerven systems. In *Handbuch der vergleichende und experimentelle Entwicklungslehre der Wirbeltiere*, Vol. 2, 3: 1-272. Fischer Verlag, Jena.
- WILKINSON, D. G. and R. KRUMLAUF (1990) Molecular approaches to the segmentation of the hindbrain. *Trends Neurosci.* 13: 335-339.
- ZHANG, M. and 9 others (1993) Ectopic *HoxA-1* induces rhombomere transformation in mouse hindbrain. *Development* 120: 2431-2442.

transcrição como o homeobox. A **aniridia** (caracterizada pela perda da íris no olho acompanhada de suave retardo mental) e a **síndrome de Waardenburg** (caracterizada por anomalias craniofaciais, espinha bífida e perda de audição) são causadas, respectivamente, por mutações nos genes *PAX 6* e *PAX 3*, ambos produtores de fatores de transcrição. Finalmente, transtornos do desenvolvimento como o **autismo** e outros graves déficits sociais ou de aprendizagem têm sido associados, em alguns casos, a mutações em genes específicos (incluindo alguns da família *Wnt*), bem como a microdeleções ou duplicações de regiões cromossômicas específicas. Talvez o exemplo mais bem conhecido dessa classe de distúrbios neurodesenvolvimentais seja a síndrome de Down, ou **trisomia 21**, que é causada pela falha da meiose durante estágios finais da oogênese. Essa duplicação resulta em três cópias de todos os genes do cromossomo 21; um subgrupo ainda desconhecido destes genes leva a níveis aumentados de proteínas relevantes e ao desenvolvimento neural alterado. Embora as relações causais entre esses genes e as anomalias resultantes do desenvolvimento encefálico ainda não sejam conhecidas, tais correlações servem de ponto de partida para se compreender a patogênese molecular de muitos distúrbios congênitos do sistema nervoso.

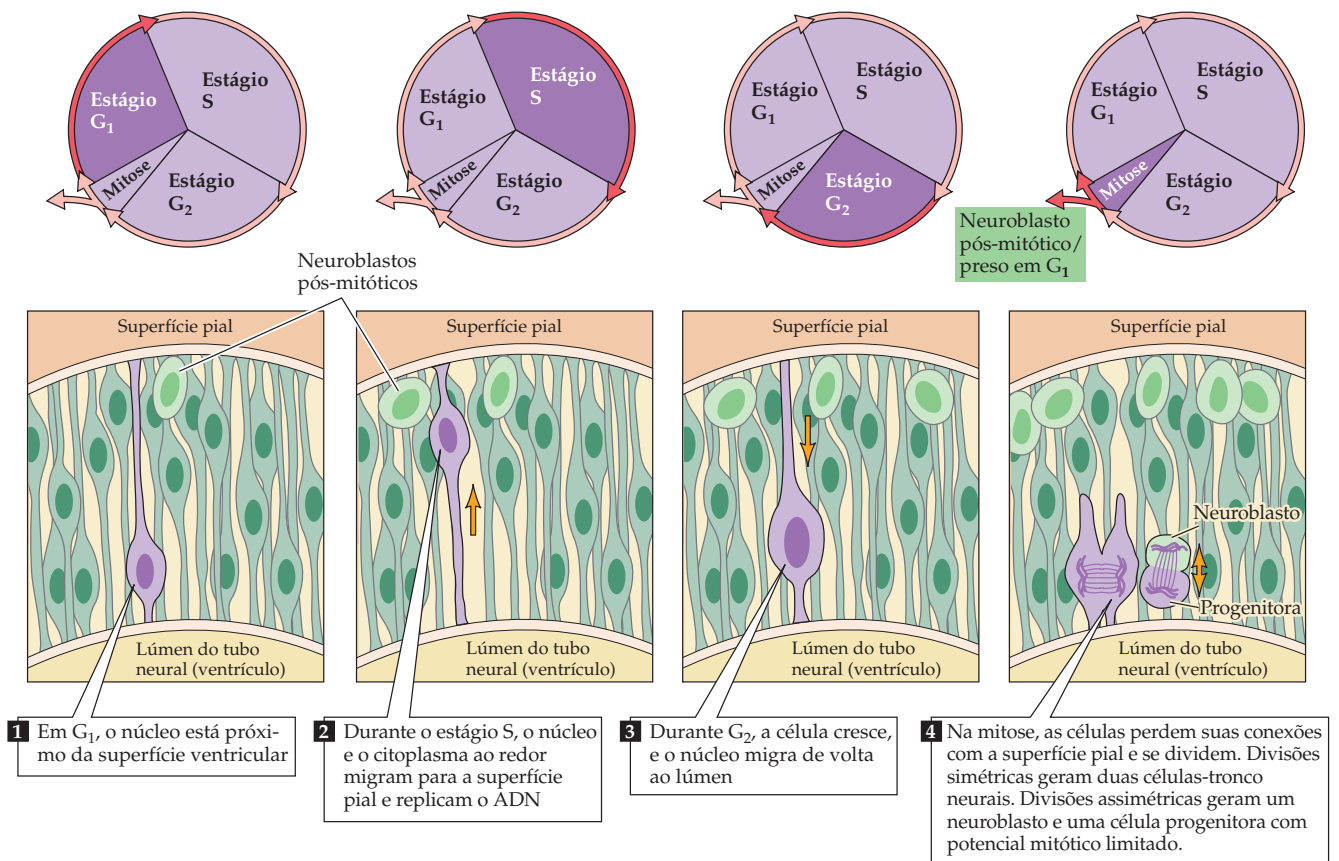
A diferenciação inicial de neurônios e glia

Uma vez que o tubo neural tenha se desenvolvido em um encéfalo e em uma medula espinhal rudimentares, a geração e a diferenciação dos elementos celulares permanentes do encéfalo – neurônios e glia – começam a ser determinadas. O encéfalo humano maduro contém aproximadamente 100 bilhões de neurônios e muito mais células gliais, todos gerados no decurso de apenas poucos meses, a

partir de uma pequena população de células precursoras. Exceto em poucos casos especiais (veja Capítulo 25), o conjunto total de neurônios do encéfalo adulto é produzido durante uma janela de tempo que se fecha antes do nascimento; conseqüentemente, as células precursoras desaparecem, e poucos, ou nenhum, novos neurônios podem ser adicionados para substituir aqueles perdidos pelo envelhecimento ou por lesão na maior parte das regiões encefálicas. As células precursoras estão localizadas na **zona ventricular**, a camada celular mais interna ao redor do lúmen do tubo neural, em uma região de extraordinária atividade mitótica. Em humanos, estima-se que cerca de 250 mil novos neurônios são gerados a cada minuto no pico de proliferação celular, durante a gestação.

As células precursoras em divisão na zona ventricular sofrem um padrão estereotipado de movimentos celulares à medida que elas progridem ao longo do ciclo mitótico, levando à formação de novas células-tronco ou **neuroblastos** pós-mitóticos (células nervosas imaturas) que se diferenciam em neurônios (Figura 22.7). Quando as células se tornam pós-mitóticas, elas deixam a zona ventricular e migram até suas posições finais no encéfalo em desenvolvimento. A distinção entre diferentes modos de divisão celular que dão origem tanto a novas células-tronco quanto a neuroblastos é um aspecto essencial do processo de neurogênese. Novas células-tronco surgem de divisões simétricas de células neuroectodérmicas. Essas células dividem-se de forma relativamente mais lenta e podem renovar-se indefinidamente. O que surpreende é que células-tronco neurais parecem reter muitas características moleculares das células gliais. Assim, no encéfalo em desenvolvimento, muitos precursores neurais são indistinguíveis das células da glia radial que também agem como um substrato para migração de neurônios pós-mitóticos no córtex cerebral (veja a seguir). Em contraste, neuroblastos são gerados por células que se dividem *assime-*

Figura 22.7 Células precursoras e divisão no neuroepitélio de vertebrados (estágios da placa neural e do tubo neural) estão ligadas à superfície pial (externa) do tubo neural e à sua superfície ventricular (do lúmen). O núcleo da célula desloca-se entre esses dois limites em um cilindro estreito de citoplasma. Quando as células estão mais próximas da superfície externa do tubo neural, elas entram em fase de síntese de ADN (o estágio S); após o núcleo mover-se de volta à superfície ventricular (o estágio G₂), as células precursoras perdem sua conexão com a superfície externa e entram em mitose (o estágio M). Quando a mitose está completa, as duas células-filhas estendem processos de volta à superfície externa do tubo neural, e as novas células precursoras entram em fase de repouso (G₁) do ciclo celular. Em algum ponto, uma célula precursora gera uma célula-tronco adicional que irá se dividir e uma célula-filha que não irá se dividir (i. e., um neuroblasto) ou duas células-filhas pós-mitóticas.

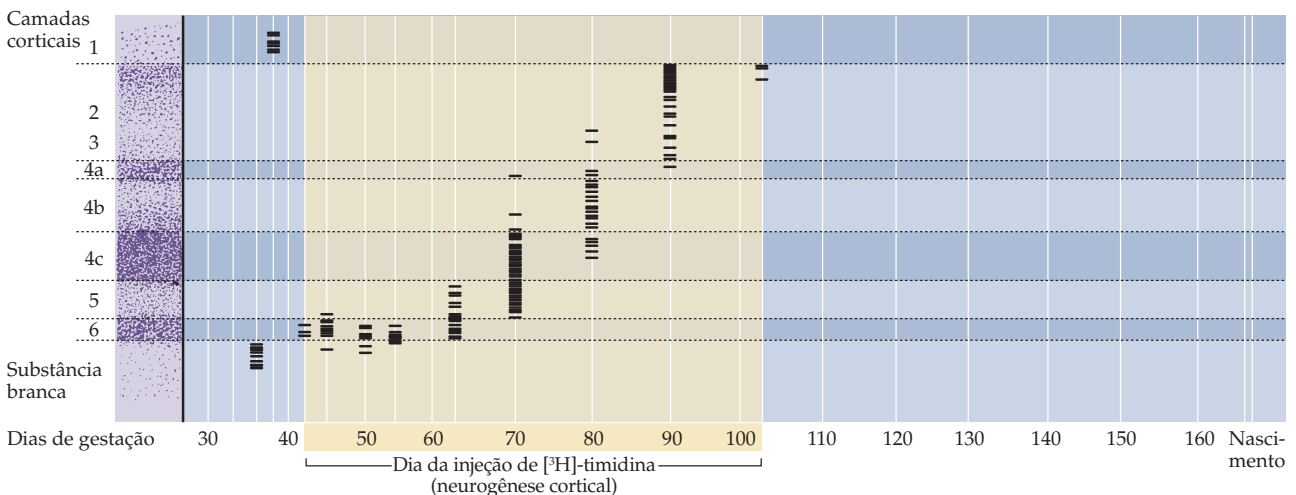


tricamente: uma das duas filhas se torna um neuroblasto pós-mitótico, enquanto a outra entra novamente no ciclo celular, para originar outra progênie pós-mitótica por meio de divisão assimétrica. Tais progenitores em divisões assimétricas tendem a dividir-se com mais rapidez, possuem uma capacidade de divisão limitada ao longo do tempo e são molecularmente distintos dos precursores em divisão lenta. Essas células são também conhecidas como *células amplificadoras transitórias*, porque respondem pela amplificação dos números de células diferenciadas, em virtude da rápida cinética mitótica e das divisões assimétricas seriadas.

As divisões celulares assimétricas são provavelmente mediadas por uma distribuição assimétrica de determinantes moleculares, incluindo proteínas como **numb**, cuja atividade é modulada por **notch** (cuja sinalização também é modulada por numb), e proteínas relacionadas – que são reguladoras-mestres da divisão e do destino de todas as células (veja a seguir). Conforme as células tornam-se pós-mitóticas, elas deixam a zona ventricular e migram para suas posições finais no encéfalo em desenvolvimento. O conhecimento de quando os neurônios destinados a habitar uma certa região encefálica estão “nascidos” – isto é, quando eles se tornam pós-mitóticos (o que é determinado por estudos de sua data de nascimento; Quadro 22F) – tem permitido consideráveis avanços na compreensão de como diferentes regiões do encéfalo são construídas.

Diferentes populações de neurônios da medula espinhal, bem como núcleos do tronco encefálico e do tálamo, distinguem-se em função dos momentos em que seus neurônios são gerados, e algumas dessas distinções são influenciadas por diferenças locais em moléculas sinalizadoras e fatores de transcrição que caracterizam os precursores (veja Figura 22.4). No córtex cerebral, a maioria dos neurônios das seis camadas corticais é gerada de dentro para fora, de forma que cada camada consiste em um conjunto de células “nascidas” em um tempo distinto durante o desenvolvimento (veja Quadro 22G para uma intrigante exceção a essa regra). As células recém-nascidas são localizadas nas camadas mais profundas, enquanto as gerações mais tardias de neurônios migram radialmente para o sítio de sua divisão final na zona ventricular através de células mais antigas e se sobrepõem mais superficialmente a elas (Figura 22.8). Assim, na maioria das regiões encefálicas onde neurônios são organizados em estruturas de camadas ou laminares (hipocampo, cerebelo, colículo superior), há uma relação sistemática entre as camadas e o momento da origem da célula. Nessas regiões encefálicas, neuroblastos da zona ventricular migram radialmente para fora e assim estabelecem uma relação sistemática entre o tempo da última divisão celular e a posição laminar. A implicação desse fenômeno é que períodos comuns de neurogênese são importantes para o desenvolvimento de tipos celulares e conexões que os caracterizam.

Figura 22.8 Geração de neurônios corticais durante a gestação no macaco rhesus (de aproximadamente 165 dias). As divisões celulares finais dos precursores neuronais, determinadas pela máxima incorporação de timidina radioativa administrada para a mãe prenhe (veja Quadro 22E), ocorrem primariamente durante a primeira metade da gravidez e estão completas por volta do dia embrionário 105. Cada linha curta horizontal representa a posição do neurônio pesadamente marcado pela injeção materna de timidina radiomarcada, no tempo indicado pela linha vertical correspondente. Os números à esquerda designam as camadas corticais. As células geradas mais precocemente são encontradas em uma camada transitória, denominada subplaca (algumas poucas dessas células sobrevivem na substância branca e na camada cortical 1 [as células de Cajal-Retzius]). (Segundo Rakic, 1974.)



QUADRO 22F Neurogênese e datação da nascença neuronal

O processo mediante o qual neurônios são gerados é, em geral, chamado de neurogênese. O momento em que a neurogênese ocorre em qualquer neurônio particular é chamado de “data de nascimento” neuronal. Em algum ponto do desenvolvimento, as células-tronco – células em divisão que povoam as zonas proliferativas do encéfalo em desenvolvimento – sofrem divisões assimétricas que produzem células-tronco adicionais e precursores neuronais (denominados neuroblastos), que não mais voltarão a sofrer divisão celular. Uma vez que os neurônios são geralmente incapazes de reiniciar o ciclo celular quando o interrompem, o ponto em que um precursor neuronal deixa o ciclo celular define o dia de nascença do neurônio resultante.

Em animais com sistemas nervosos relativamente simples, assim como o verme *Caenorhabditis elegans*, é possível monitorar diretamente em um microscópio cada célula-tronco, observando quando ela sofre suas características séries de divisões celulares, e, assim, determinar quando um certo neurônio nasceu. Entretanto, no encéfalo de vertebrados, muito mais complexo, essa abordagem não é factível. Em vez disso, neurobiólogos baseiam-se nas características do próprio ciclo celular para classificar células de acordo com sua data de nascimento. Quando as células estão replicando ativamente o ADN, elas captam nucleotídeos – os blocos de

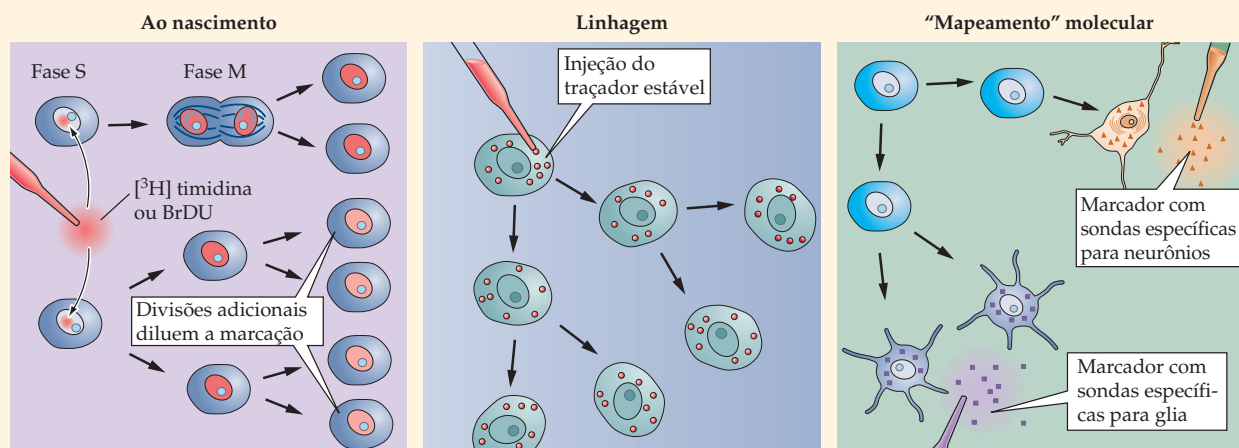
construção do ADN (veja Figura 22.8). Estudos de datação da nascença celular utilizam um nucleotídeo marcado que pode ser incorporado apenas em ADN recém-sintetizado em um período conhecido na história do desenvolvimento do organismo – geralmente timidina marcada com trítio ou um análogo da timidina quimicamente distinto (nucleotídeo específico do ADN), assim como bromodeoxiuridina (BrDU). Todas as células-tronco que estão ativamente sintetizando ADN incorporam o identificador marcado e o repassam a seus descendentes. Uma vez que a sonda marcada está disponível apenas durante minutos ou horas após ser injetada, se a célula-tronco continuar a dividir-se, os níveis da sonda marcada no ADN da célula serão rapidamente diluídos. Entretanto, se a célula sofre apenas uma divisão após incorporar o marcador e produz um neuroblasto pós-mitótico, esse neurônio retém indefinidamente níveis elevados do ADN marcado. Uma vez que o animal tenha amadurecido, secções histológicas preparadas de seu encéfalo mostram os neurônios marcados. As células mais intensamente marcadas são aquelas que incorporaram o marcador pouco antes de sua divisão final; sobre elas, portanto, diz-se terem “nascido” no momento da injeção.

Uma das concepções elaboradas a partir dos primeiros achados obtidos dessa abordagem foi que as camadas

do córtex cerebral desenvolvem-se sempre do interior para o exterior (veja Figura 22.8). Em certos camundongos mutantes como os *reeler* (veja Quadro 19B), estudos sobre datas de nascimento mostram que as células mais velhas terminam erradamente nas camadas mais superficiais, e as células geradas mais recentemente, nas mais profundas, como resultado de migração defeituosa. Embora as datas de nascença neuronal, por si próprias, não digam quando as células adquirem características fenotípicas específicas, elas marcam uma transição principal nos programas genéticos que ditam quando e como as células nervosas se diferenciam.

Referências

- ANGEVINE, J. B. JR. and R. L. SIDMAN (1961) Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of the cerebral cortex in the mouse. *Nature* 192: 766-768.
- CAVINESS, V. S. JR. and R. L. SIDMAN (1973) Time of origin of corresponding cell classes in the cerebral cortex of normal and reeler mutant mice: An autoradiographic analysis. *J. Comp. Neurol.* 148: 141-151.
- GRATZNER, H. G. (1982) Monoclonal antibody to 5-bromo and 5-iododeoxyuridine: A new reagent for the detection of DNA replication. *Science* 218: 474-475.
- MILLER, M. W. and R. S. NOWAKOWSKI (1988) Use of bromodeoxyuridine immunohistochemistry to examine the proliferation, migration, and time of origin of cells in the central nervous system. *Brain Res.* 457: 44-52.



A geração da diversidade neuronal

Sob muitos aspectos, as células precursoras neuronais na zona ventricular do encéfalo embrionário parecem-se e atuam de forma mais ou menos igual. No entanto, esses precursores originam células pós-mitóticas muito diversas em sua forma e função. A medula espinhal, o cerebêlo, o córtex cerebral e os núcleos subcorticais (incluindo os núcleos da base e o tálamo) contêm, cada um, vários tipos celulares neuronais distintos quanto à morfologia, ao conteúdo de neurotransmissores, às moléculas de superfície celular e aos tipos de sinapse que eles estabelecem e recebem. Em um nível ainda mais básico, as células-tronco da zona ventricular produzem tanto neurônios como glia – células com propriedades e funções marcadamente diferentes. Como e quando esses diferentes tipos celulares são determinados?

O conjunto de evidências favorece a visão de que a diferenciação neuronal baseia-se primariamente em interações locais célula a célula, seguidas por histó-

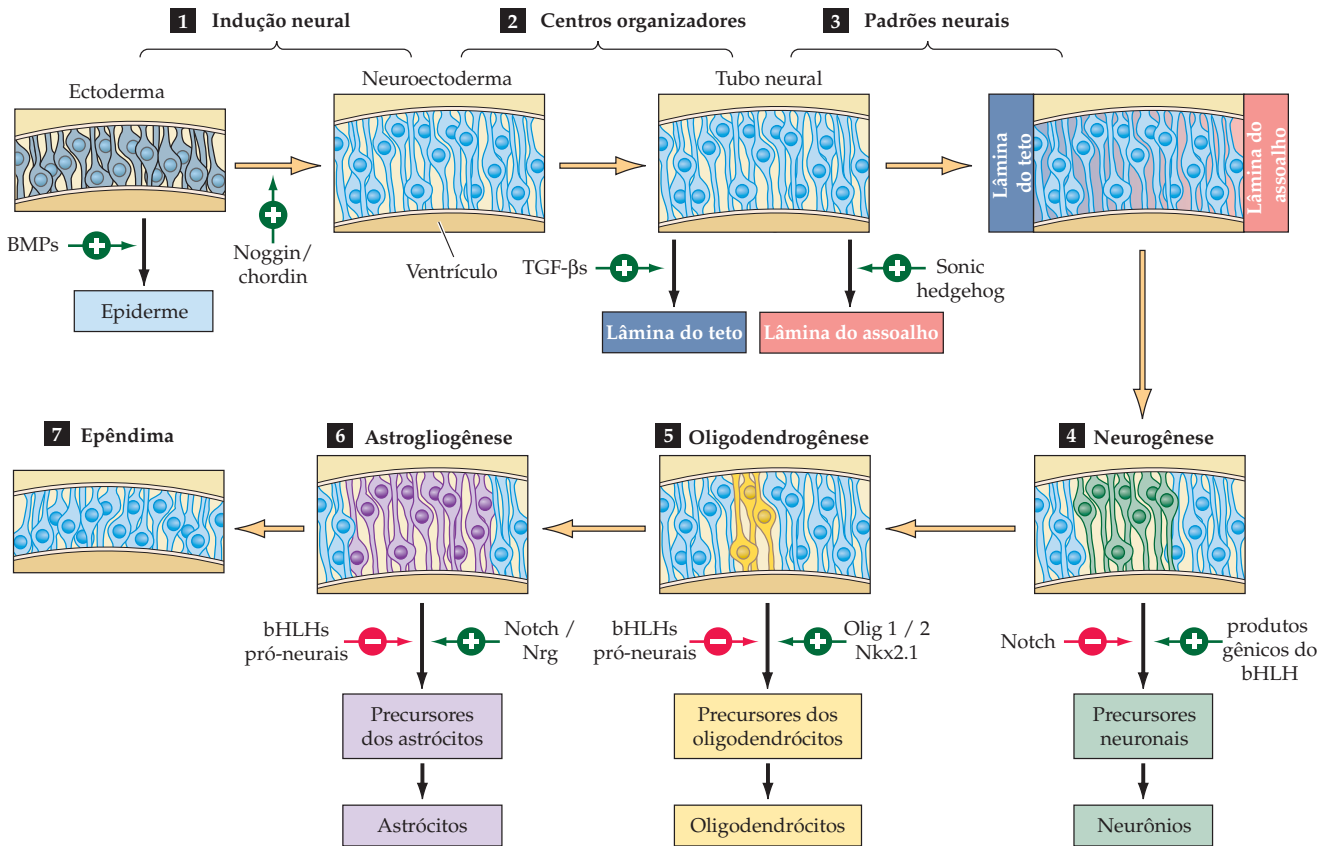


Figura 22.9 Mecanismos moleculares e celulares essenciais que guiam a diferenciação neuronal e glial no ectoderma neural. (1-3) Os passos pelos quais o ectoderma adquire sua identidade como ectoderma neural. Geração de precursores neurais, ou células-tronco, depende primeiro do equilíbrio entre BMP e seus antagonistas endógenos (p. ex., *noggin* e *chordin*) no embrião em desenvolvimento. Depois, fontes locais de sinais indutivos, incluindo membros da família *TGF-β* e *Sonic Hedgehog*, estabelecem gradientes que influenciam identidades de precursores neuronais subsequentes, bem como identificam “organizadores” locais (como as lâminas do assoalho e do tecto) que definem a identidade celular dos centros sinalizadores indutivos. (4-7) Passos que definem neurônios, oligodendroglia e astrócitos a partir de precursores neuronais multipotentes. A atividade sinalizadora equilibrada de notch e o controle transcricional dos

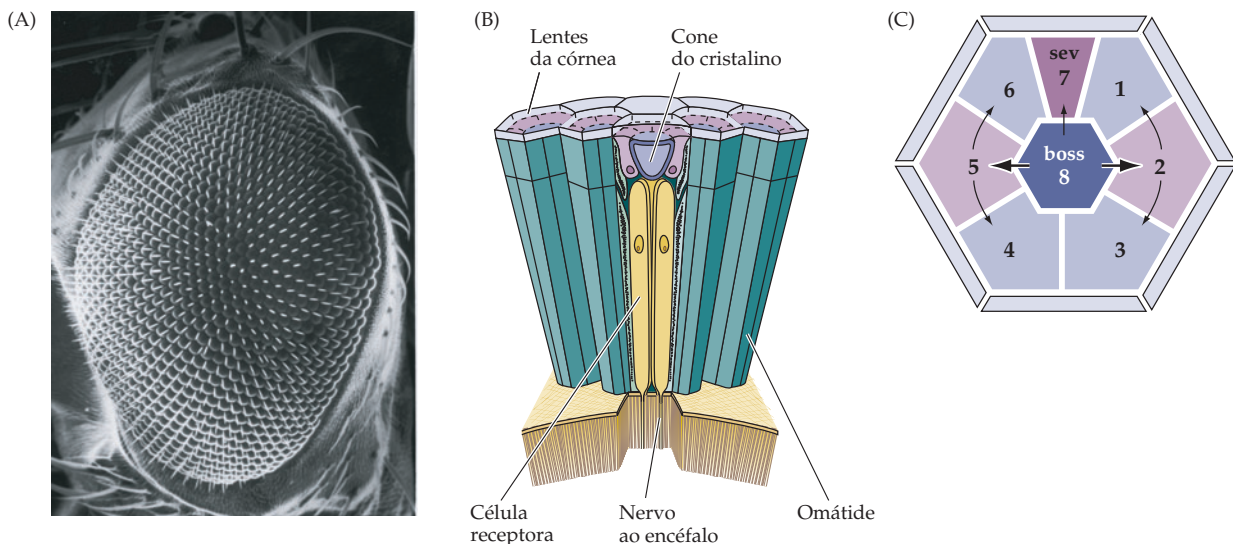
genes pró-neurais bHLH (nomeados com base em sua habilidade para desviar células progenitoras neuronais em direção a um destino neural diferenciado) influenciam a neurogênese. Similarmente, a regulação transcricional antagonista por meio dos produtos de genes *bHLH* e outros três fatores de transcrição adicionais – *Olig1*, *Olig2* e *Nkx2.1* – influenciam a geração da oligodendroglia. O antagonismo contínuo entre proteínas bHLH, proteínas sinalizadoras Notch e a molécula sinalizadora neuregulina (*Nrg*) é cogitado para influenciar a geração de astrócitos maduros. Por fim, no encéfalo adulto, células adjacentes aos ventrículos (que, aparentemente, evitaram diferenciar-se) permanecem como células epêndimárias. Essas podem incluir uma subpopulação de células-tronco neuronais (veja Quadro 22A). (Segundo Kintner, 2002.)

rias distintas de regulação transcricional por meio de um “código” de fatores de transcrição expressos em cada célula (Figura 22.9). Historicamente, abordagens experimentais desse problema recaíram sobre estratégias de transplante, como mover fragmentos de um dado encéfalo em desenvolvimento para uma localização distinta no encéfalo de uma animal hospedeiro, para determinar se as células transplantadas adquirem o fenótipo do hospedeiro ou retêm seu destino original durante o desenvolvimento subsequente. Em geral, quando precursores neuronais muito jovens são transplantados, tendem a adquirir o fenótipo da região hospedeira. Células transplantadas com idades maiores, entretanto, usualmente retêm o fenótipo que reflita a região de origem.

O uso de abordagens genéticas, em particular nos organismos simples ditos “modelos”, como as moscas-das-frutas e o nematódeo *Caenorhabditis elegans*, tornaram claro o fato de que linhagens celulares são influenciadas por interações locais célula a célula. Tal estratégia também revelou algumas das moléculas que medeiam esses processos na determinação do destino neural. Na mosca-das-frutas, a posição e a identidade de uma variedade de células fotorreceptoras com funções visuais distintas recaem sobre sinalização mediada pela proteína notch e por ligantes de superfície adicionais (incluindo um denominado *boss*) sobre uma classe de células e cinases receptoras específicas (p. ex., *sevenless*) sobre células adjacentes (Figura 22.10). O equilíbrio entre divisões simétrica e assimétrica, e suas consequências para o desenvolvimento do sistema nervoso, é particularmente claro em *C. elegans*, em que a linha completa do sistema nervoso (bem como de todo o verme) é conhecida. Para cada classe de neurônios em *C. elegans*, séries de divisões celulares assimétricas resultam no conjunto total de células nervosas relevantes. Por exemplo, a determinação dos neurônios da linha média reflete sua linhagem, o funcionamento apropriado de genes envolvidos na sinalização célula a célula, a regulação transcricional e se subgrupos de precursores sobrevivem ou morrem por apoptose (morte celular programada). Variantes genéticas podem ser identificadas com grande especificidade, e a análise de *C. elegans* mutantes tem levado à identificação de um número de genes que regulam linhagem, divisão e sobrevivência ou morte de células nervosas no nematódeo, provendo um modelo para análise de linhagens neurais e não neurais em outros organismos.

Um equilíbrio similar entre linhagem celular e interações célula a célula tem sido usado para explicar a diferenciação de um número de classes de neurônios e células gliais no encéfalo vertebrado em desenvolvimento. Talvez não nos surpre-

Figura 22.10 O desenvolvimento do olho composto da mosca-das-frutas, *Drosophila* provê um exemplo de como interações intercelulares podem determinar o destino da célula. (A) Eletromicrografia de varredura do olho de *Drosophila*. (B) Diagrama da estrutura do olho da mosca. O olho consiste em um arranjo de omátides idênticas, cada uma compreendendo um arranjo de oito fotorreceptores. (C) O arranjo de fotorreceptores em cada omátide e a sinalização intercelular que determina seu destino. Um ligante de membrana em R8 (o produto do gene *boss*) liga-se a um receptor (codificado pelo gene *sevenless*, *sev*) na célula R7. Essas interações finalmente levam a alterações na expressão gênica que determinam o destino de uma célula R7. As setas entre R8 e as células receptoras restantes indicam interações necessárias para determinar os destinos de R1 a R6. (A, cortesia de T. Venkatesh; B, C, segundo Rubin, 1989.)



enda que muitas das moléculas sinalizadoras que são essenciais a vários passos iniciais da indução e da regionalização neurais – BMPs, *Sonic hedgehog* e Wnts – influenciem a gênese de classes específicas de neurônios e células gliais por meio de interações locais célula a célula (veja Figura 22.9). Moléculas sinalizadoras adicionais que contribuem para esses processos no encéfalo vertebrado incluem a família notch de ligantes de superfície e seus receptores delta. A sinalização através da via notch-delta tende a manter células progenitoras em estado indiferenciado.

Entre os alvos de todas essas vias, um subgrupo de genes de fatores de transcrição conhecidos como genes **bHLH** (assim nomeados em virtude da sequência de aminoácidos que define o domínio de ligação ao ADN, em hélice-alça-hélice básica – *basic helix-loop-helix*) têm emergido como centrais à subsequente diferenciação de destinos neurais e gliais. Alguns desses genes bHLH são nomeados como homólogos de genes similares originalmente descobertos na mosca, enquanto outros têm sido identificados com base em suas sequências de aminoácidos inferidas em sequências genômicas. Esses detalhes moleculares da sinalização celular e subsequentes relações de linhagens provêm um panorama de como classes de células, em geral, são estabelecidas. No entanto, no momento não há uma explicação completa de como qualquer classe específica de neurônios conquista sua identidade. Essa falta de conhecimento apresenta um problema acerca do uso de células-tronco neurais para gerar repositórios para classes específicas de células perdidas em doenças neurodegenerativas ou após dano encefálico (veja Quadro 22A e Capítulo 25), bem como esforços para entender como precursores neurais podem transformar-se em células tumorigênicas, como aquelas que causam o meduloblastoma e outros cânceres do sistema nervoso (veja Quadro 22C).

Migração neuronal no sistema nervoso periférico

A migração neuronal, uma característica global no embrião, leva classes de células distintas a relações espaciais apropriadas dentro de tecidos em diferenciação. No sistema nervoso, a migração leva diferentes classes de neurônios juntos de forma que eles possam interagir durante o desenvolvimento e garantir a posição final de muitos neurônios pós-mitóticos. A capacidade de um precursor neuronal ou uma célula nervosa imatura de mover-se e seu trânsito através de um ambiente celular sob mudanças são essenciais para a subsequente diferenciação. A localização final de uma célula nervosa pós-mitótica é presumivelmente fundamental, já que a função neural depende de conexões precisas, feitas por neurônios e seus alvos. O neurônio em desenvolvimento deve estar no lugar certo no momento certo, para ser apropriadamente integrado em um circuito funcional que possa mediar um comportamento.

A migração neuronal envolve muito mais do que a mecânica de células movendo-se de um lugar para outro. Como é o caso dos eventos indutivos durante a formação inicial do sistema nervoso, movimentos estereotipados levam diferentes classes de células em contato uma com a outra (frequentemente de forma transitória), assim provendo meios de limitar a sinalização célula a célula a momentos e lugares específicos. Tais efeitos são mais meticulosamente documentados na migração e diferenciação das células da crista neural, a partir do tubo neural para a periferia do embrião, onde vias migratórias são influenciadas pela posição inicial das células da crista neural, em localizações anteroposteriores distintas no tubo neural. A identidade posicional inicial é refletida nas posições finais das células da crista neural, a partir de vários níveis anteroposteriores, em partes distintas do corpo.

A crista neural surge do tubo neural dorsal ao longo do comprimento inteiro da medula espinhal e do rombencéfalo. Assim, enquanto células da crista neural iniciam suas jornadas, elas carregam consigo informação de seu ponto de origem, incluindo a expressão de genes Hox distintos (veja Figura 22.6C e Quadro 22D) que é limitada a vários domínios da medula espinhal e do rombencéfalo. A despeito de onde as células da crista neural se originaram, todas elas devem passar por uma transição essencial de forma a começar sua migração. Todas elas começam como células neuroepiteliais e assim possuem todas as jun-

QUADRO 22G Misturando neurônios: migração neuronal a longas distâncias

Por muitos anos, neurobiologistas do desenvolvimento assumiram que “posição é destino” no encéfalo em desenvolvimento. Por exemplo, se um neurônio foi encontrado no tálamo, no cerebelo ou no córtex cerebral do encéfalo adulto, ele muito provavelmente veio de uma célula progenitora neural na região encefálica do encéfalo embrionário que deu origem ao tálamo, ao cerebelo ou ao córtex cerebral. A identificação dos rombômeros e subsequente evidência de que esses domínios são compartimentos entre os quais pouca mistura de células ocorre reforçaram essa noção. Entretanto, algumas observações mostraram que nem toda neurogênese deve ser local e no fim levaram a uma nova ideia de como classes neuronais em uma variedade de regiões encefálicas são integradas em estruturas e circuitos maduros. A indicação inicial dessa tendência de subgrupos de neurônios de viajarem surgiu no fim da década de 1960, com o relato de que neurônios no pulvinar, um núcleo talâmico presumidamente derivado do diencéfalo, de fato eram gerados a

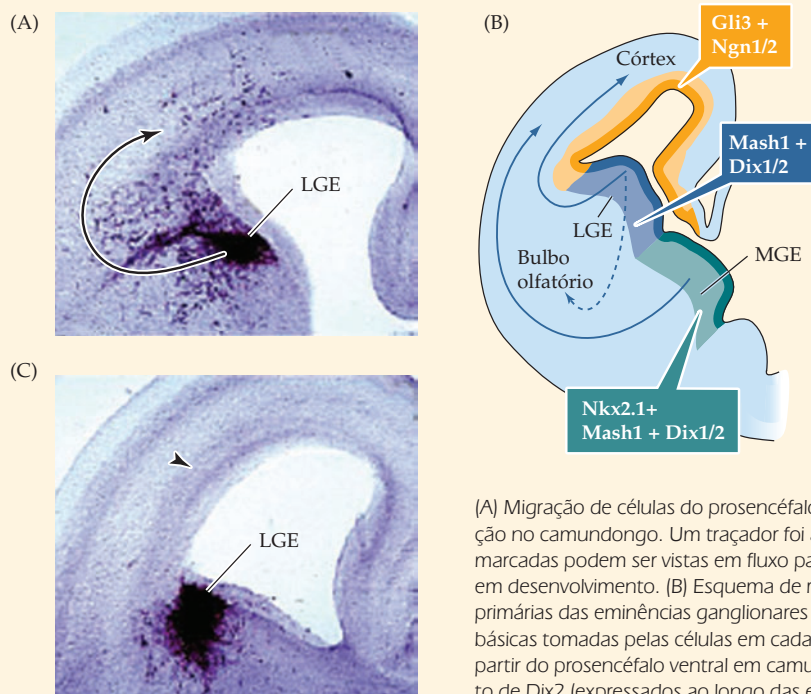
partir do telencéfalo. Essa observação recebeu pouca atenção até metade da década de 1980, quando séries de experimentos usando quimeras de pintos e codornas sugeriram que a maior parte das células granulares no cerebelo (pequenos neurônios de circuito locais) eram de fato gerados fora do rombencéfalo (a região embrionária associada à geração do cerebelo). A maioria dessas células extrínsecas eram migrantes a partir do mesencéfalo (associado à geração dos colículos superiores e inferiores do encéfalo adulto) para a camada de células granulares externa do cerebelo. Juntos, esses achados implicaram que estruturas no encéfalo adulto são derivadas de uma vasta gama de subdivisões encefálicas embrionárias.

Durante o mesmo período, muitos investigadores notaram uma pequena, porém consistente, proporção de células do córtex cerebral cuja rota migratória era aparentemente tangencial, em vez de radial (via guias gliais radiais; veja Figura 22.12). Essas observações foram o foco de um intenso debate que, entretanto, falhou em explicar o

significado das células “fugidias” da migração pela rede radial no córtex encefálico. Além disso, a análise de linhagens sugeriu que neurônios de projeção corticais, interneurônios, astrócitos e oligodendroglia eram provavelmente não derivados dos mesmos conjuntos de precursores (veja Figura 22.9). Havia pouco consenso sobre tais observações díspares até metade da década de 1990, quando vários grupos perceberam uma migração massiva de células do prosencéfalo ventral – a região da eminência ganglionar que dá origem ao caudado, ao putâmen e ao globo pálido – para o córtex cerebral (Figura A). Além disso, essas células derivadas da região ventral não eram de qualquer tipo celular: constituíam-se classes distintas de interneurônios GABAérgicos no córtex e no bulbo olfatório, bem como a oligodendroglia em todo o prosencéfalo. Interneurônios granulares e periglomulares recém-gerados no bulbo olfatório maduro são derivados de remanescentes da eminência ganglionar denominada zona subventricular, que persiste na superfície dos ventrículos laterais maduros.

Um mosaico de reguladores transcricionais cujas expressão e atividade são restritas a vários domínios no prosencéfalo ventral orquestram essa migração de longa distância de tipos celulares distintos (Figura B). Quando subgrupos desses fatores de transcrição são modificados, a migração de células do prosencéfalo ventral para o córtex é dramaticamente diminuída (Figura C), e os números de interneurônios GABAérgicos também é igualmente reduzido. Os mecanismos para especificação da identidade celular, a migração e o destino permanecem

(*Continua*)



(A) Migração de células do prosencéfalo ventral para o neocórtex durante o final da gestação no camundongo. Um traçador foi aplicado na eminência ganglionar lateral, e células marcadas podem ser vistas em fluxo para o córtex, bem como residindo na placa cortical em desenvolvimento. (B) Esquema de reguladores transcricionais associados a divisões primárias das eminências ganglionares (lateral e medial, LGE e MGE) e as rotas migratórias básicas tomadas pelas células em cada divisão (setas). (C) Migração de células diminuída a partir do prosencéfalo ventral em camundongos com mutações nulas tanto de *Dix1* quanto de *Dix2* (expressados ao longo das eminências ganglionares lateral e medial).

QUADRO 22G (Continuação)

desconhecidos; entretanto, essa diversidade regional é aparentemente uma característica consistente da neurogênese nos encéfalos de mamíferos.

Não são todos os neurônios que participam dessa migração de longa distância. No encéfalo humano, por exemplo, alguns neurônios GABAérgicos são gerados localmente no rudimento de córtex, além daqueles que migram a partir do prosencéfalo ventral. Esses interneurônios gerados no local aparentemente usam a mesma rota migratória radial glial de seus vizinhos glutamatérgicos.

A significância desenvolvimental e funcional dessa mistura de descendentes de progenitores de várias regiões encefálicas embrionárias permanece desconhecida. Talvez a amplitude e o número de interações célula a célula necessárias para gerar

tipos celulares funcionalmente distintos sejam tão vastos que a população apropriada só pode ser determinada expondo-se subgrupos de células a uma variedade de ambientes e então usando essas mesmas células como mensageiros para entregar sinais moleculares adicionais a um novo local. Apesar do objetivo dessa árdua jornada, sua consequência é o estabelecimento ordenado da diversidade celular nas várias regiões encefálicas

Referências

ANDERSON, S.A., D. D. EISENSTAT, L. SHI and J. L. RUBENSTEIN (1997) Interneuron migration from basal forebrain to neocortex: Dependence on *Dlx* genes. *Science* 278: 474–476.

HE, W., C. INGRAHAM, L. RISING, S. GORDERIE and S. TEMPLE (2001) Multipotent stem cells from the mouse basal forebrain contribute GABAergic neurons and oligo-

dendrocytes to the cerebral cortex during embryogenesis. *J. Neurosci.* 21: 8854–8862.

MARTINEZ, S. and R. M. ALVARADO-MALLART (1989) Rostral cerebellum originates from the caudal portion of the so-called “mesencephalic” vesicle: A study using chick/quail chimeras. *Eur. J. Neurosci.* 6: 549–560.

PARNAVELAS, J. G., J. A. BARFIELD, E. FRANKE and M. B. LUSKIN (1991) Separate progenitor cells give rise to pyramidal and nonpyramidal neurons in the rat telencephalon. *Cereb. Cortex* 1: 463–468.

RAKIC, P. and R. L. SIDMAN (1969) Telencephalic origin of pulvinar neurons in the fetal human brain. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* 129: 53–82.

WICHTERLE, H., D. H. TURNBULL, S. NERY, G. FISHELL and A. ALVAREZ-BUYLLA (2001) In utero fate mapping reveals distinct migratory pathways and fates of neurons born in the mammalian basal forebrain. *Development* 128: 3759–3771.

ções celulares e interações adesivas que mantêm células epiteliais em seu lugar. Para mover-se, células da crista neural precisam regular para baixo a expressão desses genes de adesão e passar por uma transição de epitelial a mesenquimal (células epiteliais presas a uma camada, células mesenquimais mais frouxamente aderidas e tendendo a migrar livremente). Assim, células presumidas da crista neural expressam diversos fatores de transcrição, incluindo os membros da família bHLH, *Snail1* e *Snail2* (veja Figura 22.11B), que reprimem a expressão de proteínas juncionais intercelulares e moléculas de adesão epiteliais. Esse processo de delaminação e migração no crista neural é semelhante ao processo de metástase, quando células transformadas oncogênicas escapam de seus confinamentos epiteliais, assumem um caráter mesenquimal e tornam-se livremente migratórias (com consequências patológicas graves). Mesmo alguns dos genes que modulam a delaminação da crista neural – em particular os genes *Snail* – podem também ser oncogenes se mutados em tecidos epiteliais maduros. Quando as células da crista neural, agora móveis, chegam ao seu destino final, elas cessam a expressão de *Snail* e outros fatores de transcrição que favorecem o estado mesenquimal, em vez do epitelial. Pensa-se que essa mudança reflita a integração de um número de sinais que as células da crista neural encontram ao longo de sua rota migratória. (Compreender esse evento normal tem implicações na biologia oncológica: induzir células cancerígenas transformadas migratórias a reverter em um estado estacionário seria de claro valor terapêutico.)

Células da crista neural são quase sempre guiadas ao longo de vias migratórias distintas providas por estruturas periféricas não neurais, como os somitos (que no fim formam os músculos axiais) e outras estruturas músculo-esqueléticas rudimentares ou tecidos viscerais. Os sinais ao longo dessas vias podem ser moléculas secretadas (incluindo alguns dos hormônios peptídicos usados anteriormente na indução neural), ligantes de superfície celular e receptores (moléculas de adesão e outros sinais) ou moléculas da matriz extracelular; a maioria dessas moléculas também são usadas em períodos mais tardios do desenvolvi-

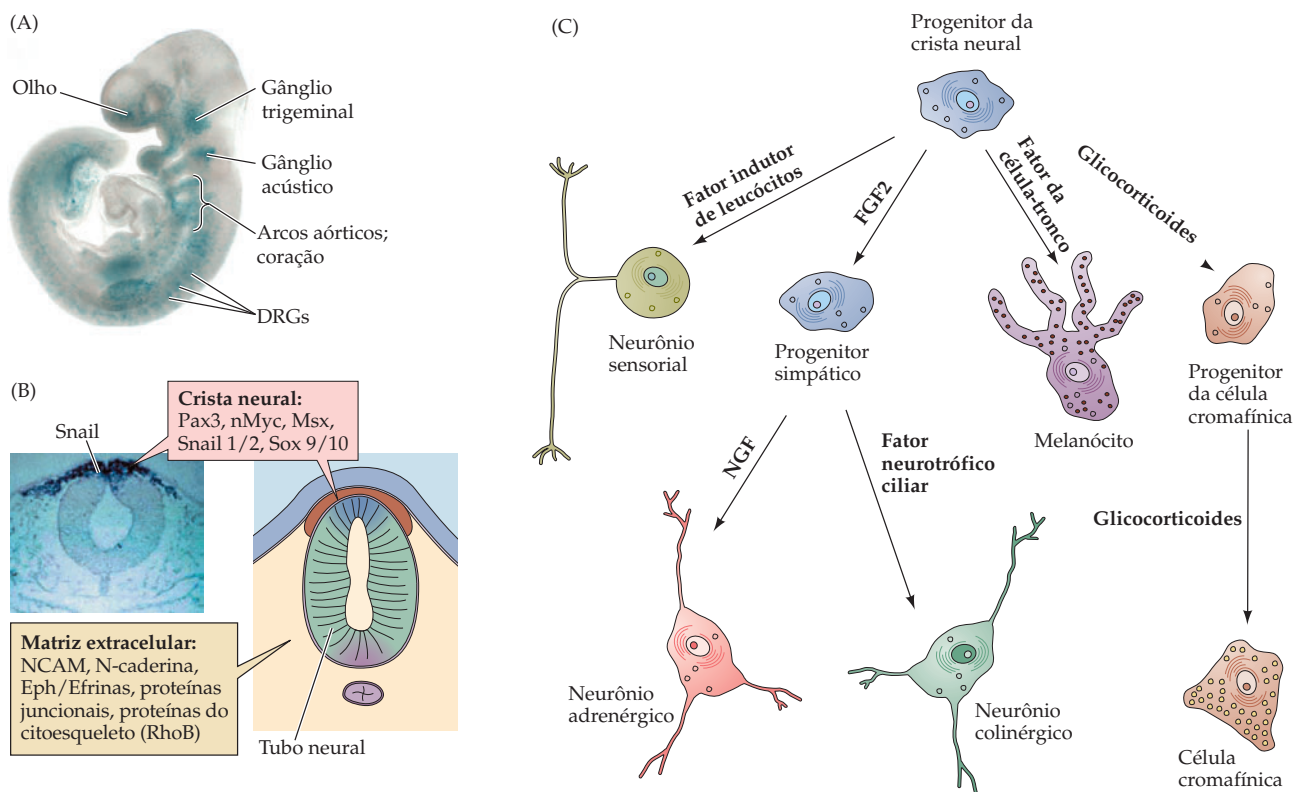


Figura 22.11 Migração e diferenciação da crista neural dependem da regulação da expressão gênica e da sinalização célula a célula. (A) A crista neural migrante é visualizada em embrião de camundongo, no qual um repórter foi inserido em um gene que é normalmente expresso na crista neural. Células individuais da crista neural (azul) podem ser vistas acumulando-se ao redor do olho (onde contribuirão para o epitélio pigmentar da retina), dos gânglios trigeminal (V) e acústico (ou vestibulo-coclear, VIII), dos arcos aórticos e do coração e nos gânglios das raízes dorsais imaturos (GRDs). (B) Em uma secção transversal da medula espinal (esquerda), células da crista neural marcadas para o fator de transcrição bHLH, Snail, saem da medula espinal dorsal e migram para a periferia. O esquema (direita) indica sítios de ação de moléculas que favorecem um estado mesenquimal, migratório (para a crista neural) ou neuroepitelial. (C) Sinalização celular durante a migração de células da crista neural influencia a identidade e a diferenciação terminal de progenitores. Cada sinal é disponibilizado ao longo de uma rota migratória específica, tomada por subgrupos de células da crista neural (veja Figura 22.2). (A, cortesia de A. S. LaMantia; B, cortesia de M. A. Nieto.)

mento para guiar e destinar axônios (veja Capítulo 23). Assim, as superfícies das células na periferia embrionária dispõem moléculas de adesão especializadas na matriz extracelular, como a laminina e a fibronectina, ou moléculas de adesão como a caderina neural (N-caderina), a molécula de adesão de células neurais (NCAM, de *neural cell adhesion molecule*) ou os receptores eph e seus ligantes, as efrinas (de *ephrins* – Figura 22.11A). Além disso, sinais secretados incluindo moléculas neurotróficas podem influenciar a direção e a trajetória da migração da crista neural. De particular significado é o fato de que fatores de crescimento hormonais peptídicos específicos, disponíveis em certos alvos, levam as células da crista a diferenciarem-se em fenótipos distintos (Figura 22.11C; veja também Figura 22.2). Uma das consequências dessas “dicas” para neurônios periféricos em formação é a expressão e a atividade dos genes *bHLH* (veja Figura 12.7). Claramente, essas posições dependentes de “dicas”, e suas consequências para a subsequente expressão gênica e diferenciação, não são restritas ao sistema nervoso periférico; no cerebelo, por exemplo, precursores neurais migratórios que formam a camada granular respondem a dicas semelhantes. Essas dicas modulam a expressão de genes *bHLH* durante a transição de precursor migratório para neuroblasto pós-mitótico. Assim, o equilíbrio entre capacidade migratória, dicas instrutivas e modificação da expressão gênica vista durante o trânsito da crista neural, a partir do tubo neural para a periferia, ilustram a influência da migração no estabelecimento da identidade neuronal.

Migração neuronal no sistema nervoso central

A migração neuronal não se limita à periferia. Neurônios gerados em vários locais do sistema nervoso central também devem mover-se de um sítio de sua gênese inicial para um sítio distante, onde eles se diferenciam e são integrados em circuitos neurais maduros. Os mecanismos de migração neuronal são diversos, e o

sucesso em completar a migração é essencial para a função normal do encéfalo em muitos aspectos.

Uma minoria de células nervosas e glias no sistema nervoso central (e algumas poucas na periferia) usam rotas de axônios já existentes como guias migratórios. Esses incluem subgrupos de núcleos de nervos cranianos no rombencéfalo; núcleos na ponte que se projetam ao cerebelo; células de Schwann que mielinizam axônios periféricos, e uma pequena população de neurônios que migram do epitélio olfatório no nariz ao hipotálamo, onde secretam o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que é essencial para regular funções reprodutivas no animal maduro.

A forma mais proeminente de migração de neuroblastos dentro do sistema nervoso central, entretanto, é guiada por um tipo particular de célula glial. Muitos neuroblastos que migram longas distâncias dentro do sistema nervoso central – incluindo aqueles no córtex cerebral, no cerebelo e no hipocampo – são guiados para seus destinos finais ao seguirem os longos processos da **glia radial** (Figura 22.12). Células glias radiais têm múltiplas funções no encéfalo em desenvolvimento. Além

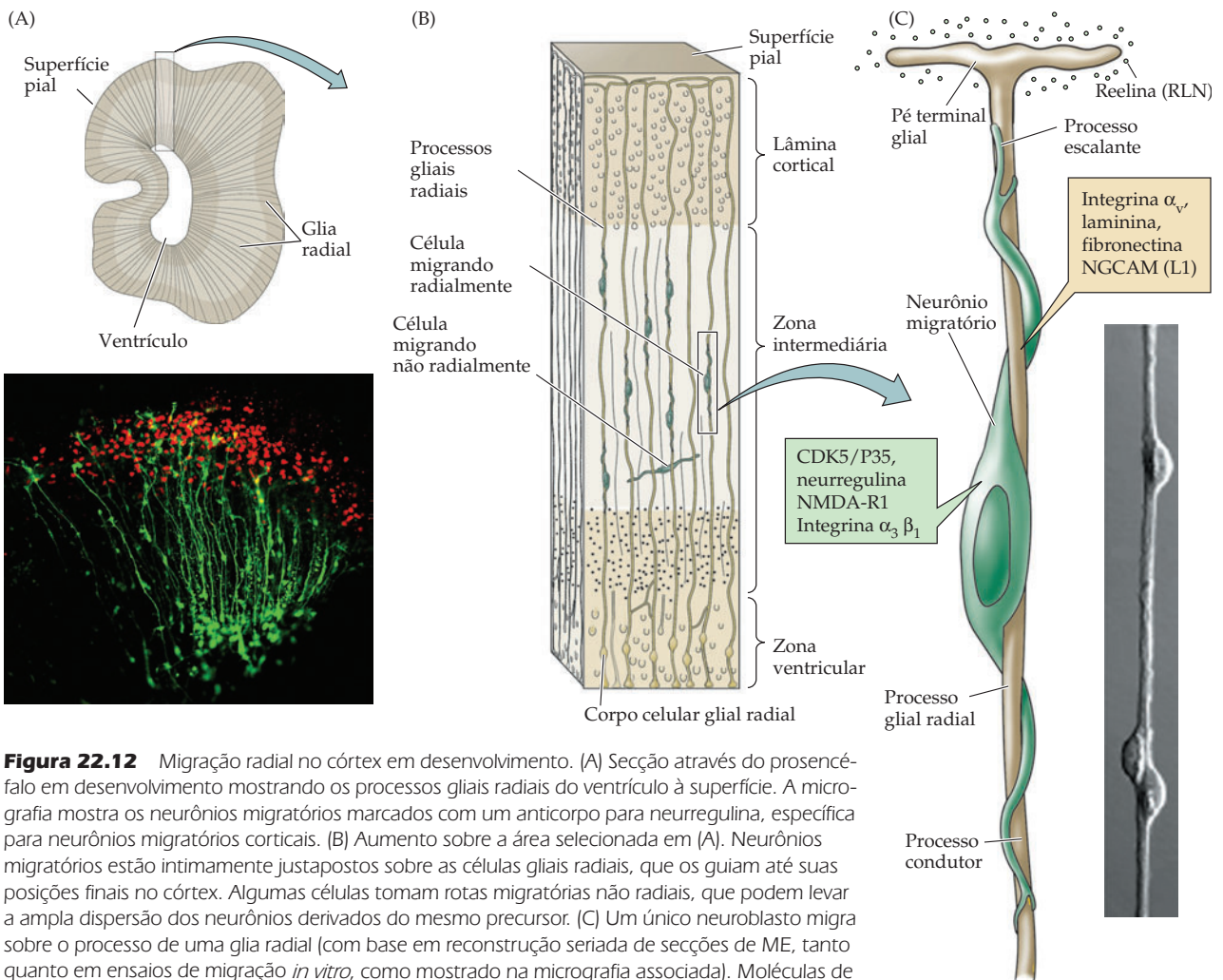


Figura 22.12 Migração radial no córtex em desenvolvimento. (A) Seção através do prosencéfalo em desenvolvimento mostrando os processos glias radiais do ventrículo à superfície. A micrografia mostra os neurônios migratórios marcados com um anticorpo para neurregulina, específica para neurônios migratórios corticais. (B) Aumento sobre a área selecionada em (A). Neurônios migratórios estão intimamente justapostos sobre as células glias radiais, que os guiam até suas posições finais no córtex. Algumas células tomam rotas migratórias não radiais, que podem levar a ampla dispersão dos neurônios derivados do mesmo precursor. (C) Um único neuroblasto migra sobre o processo de uma glia radial (com base em reconstrução seriada de seções de ME, tanto quanto em ensaios de migração *in vitro*, como mostrado na micrografia associada). Moléculas de adesão celular encontradas na superfície do neurônio (verde) ou do processo da glia radial (bronze) estão indicadas nas respectivas seleções. (Segundo Rakic, 1974; micrografias, cortesia de E. S. Anton e P. Rakic.)

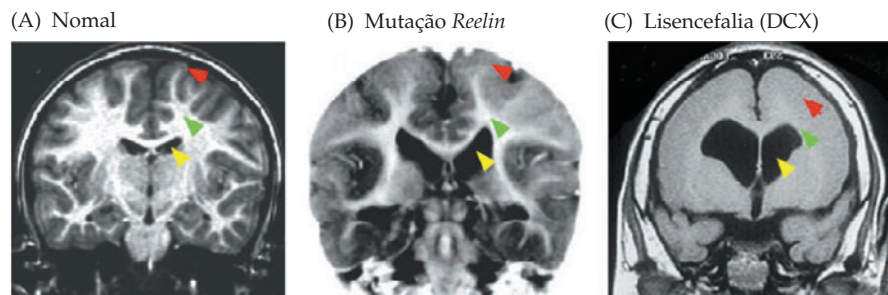
da atuação como guias migratórios, atualmente acredita-se que elas sejam células progenitoras neurais no sistema nervoso central (veja também Capítulo 24).

Observações histológicas de encéfalos embrionários feitas por Wilhelm His e Ramón y Cajal durante o século XIX e no início do século XX sugeriam que neuroblastos nos hemisférios corticais cerebrais em desenvolvimento seguem guias glias para suas localizações finais (Figura 22.12A). Essas observações em microscopia óptica foram sustentadas por análises de imagens de microscopia eletrônica de tecidos fixados, nas décadas de 1960 e 1970 (Figura 22.12B,C), bem como marcação molecular, que identificou células glias radiais e neurônios migratórios como classes celulares distintas. Esse aparente arcabouço glial para o movimento radial de neurônios pós-mitóticos se encaixava bem com a relação ordenada entre datas de nascimento e posição final de tipos celulares distintos no córtex cerebral, bem como no cerebelo (veja Figura 22.8 e Quadro 22F). Pela aderência ao processo glial radial, uma célula pode mover-se através de camadas corticais mais inferiores (p. ex., camadas 5 e 6) e mover-se em direção à superfície cortical, onde elas contatam os pés terminais das células radiais glias e desengatam da superfície glial.

Inovações em técnicas de cultura de células e microscopia óptica tornaram possível observar o processo da migração guiada por glia radial diretamente. Quando células radiais glias e neurônios imaturos são isolados do cerebelo ou do córtex cerebral e misturados *in vitro*, os neurônios se atracam às células glias, assumem a forma característica das células migratórias observadas *in vivo* e começam a mover-se ao longo dos processos glias. Mesmo os constituintes de membrana das células glias, quando colocados sobre finas fibras de vidro, sustentam essa forma de migração. Várias moléculas de adesão de superfície, moléculas de adesão à matriz extracelular e moléculas de transdução de sinais associadas aparentemente medeiam esse processo. Muitas dessas moléculas são também essenciais para passos subsequentes no desenvolvimento neural, como o crescimento axonal, a orientação axonal e a formação de sinapses (veja Capítulos 8 e 23).

Essas observações sugerem que o processo de migração, em particular no córtex, pode ser vulnerável aos efeitos de mutações genéticas que rompem tanto a habilidade da célula nervosa para mover-se quanto a habilidade das células glias radiais de sustentar a migração, ou ambos. Uma demonstração particularmente tocante das bases genéticas da migração cortical surgiu da análise de pacientes com uma variedade de malformações corticais que podem ser visualizadas usando-se imageamento por ressonância magnética (Figura 22.13). Análises genéticas desses pacientes identificaram mutações em vários genes que causam migração cortical distorcida. Em alguns casos (como naquele da molécula Reelina, que se encontra próxima aos pés terminais glias e cogita-se influenciar o desacoplamento entre neurônios e células glias; veja Figura 22.12C), mutações em humanos resultam em um fenótipo cortical (Figura 22.13B) muito similar àqueles vistos em camundongos nos quais um gene análogo é experimentalmente deletado. Em pacientes com lisencefalia – “encéfalo liso” – uma condição na qual o encéfalo não possui

Figura 22.13 Mutações em genes que influenciam a migração neuronal causam malformações do córtex cerebral humano. Setas amarelas apontam o ventrículo lateral, setas verdes indicam a substância branca subcortical na cápsula interna (uma “avenida principal” para axônios entrando e saindo do córtex cerebral), e setas vermelhas destacam a aparência normal de sulcos e giros. (A) Imagem de IRM de córtex cerebral normal. (B) Um paciente com mutações do gene que codifica Reelina, uma proteína que influencia a migração neuronal radial do córtex. Os ventrículos laterais estão aumentados, a substância branca subcortical está diminuída, e o padrão de sulcos e giros distorcido. (C) Em um paciente com mutação no gene *DCX*, os ventrículos estão dramaticamente aumentados, a substância branca subcortical é quase ausente, e sulcos e giros estão completamente ausentes. Essa dramática malformação cortical é conhecida clinicamente como lisencefalia (“encéfalo liso”). (Cortesia de C. A. Walsh.)



sulcos ou giros (Figura 22.13C) –, novos genes têm sido identificados, incluindo o *doublecortin*, ou *DCX*. A proteína DCX interage com microtúbulos em neurônios migratórios e cogita-se influenciar a integridade do citoesqueleto nessas células enquanto movem-se ao longo das guias gliais.

Observações neuropatológicas bem como estudos moleculares e genéticos indicam que algumas formas de retardo mental, epilepsia e outros problemas neurológicos surjam da migração anormal de neurônios corticais cerebrais. Mutações em genes adicionais que codificam proteínas associadas tanto à migração neuronal quanto ao crescimento axonal no encéfalo em desenvolvimento. Em particular, a neuregulina (um sinal secretado), a molécula de adesão celular neural NCAM e DISC1 (um gene que pode estar mutado ou deletado em um pequeno número de casos de esquizofrenia) são altamente associadas a risco de doenças psiquiátricas. Assim, a migração celular corrompida (e suas consequências para os circuitos encefálicos) podem ser a base patológica de muitos distúrbios encefálicos graves.

Resumo

O desenvolvimento inicial do sistema nervoso depende de uma intrincada interação de sinais indutivos e movimentos celulares. Além do estabelecimento precoce da identidade regional e da posição celular no encéfalo, a migração substancial de precursores neuronais é necessária para a subsequente diferenciação de classes distintas de neurônios, bem como para a formação final de padrões especializados de conexões sinápticas (veja Capítulos 8 e 23). O destino de células precursoras individuais não é determinado apenas pela sua história mitótica; pelo contrário, a informação requerida para a diferenciação surge largamente de interações entre as células em desenvolvimento e a atividade subsequente de reguladores transcricionais distintos. Todos esses eventos dependem das mesmas categorias de fenômenos moleculares e celulares: sinalização célula a célula, mudanças na motilidade e adesão, regulação transcricional e, por fim, mudanças específicas por célula na expressão gênica. As moléculas que participam na sinalização durante o desenvolvimento encefálico inicial são as mesmas daqueles sinais usados por células maduras: hormônios, fatores de transcrição e outros segundos mensageiros (veja Capítulo 7), bem com moléculas de adesão celulares. A identificação e a caracterização dessas moléculas no encéfalo em desenvolvimento têm começado a explicar uma variedade de defeitos neurológicos congênitos, bem como a prover um vislumbre inicial das bases genéticas e celulares de distúrbios do desenvolvimento, como o autismo e doenças psiquiátricas. Essas associações com doenças do encéfalo parecem refletir como a regulação de sinais e a transcrição, durante o desenvolvimento neural inicial, são vulneráveis aos efeitos de mutações genéticas e às ações de muitas drogas e toxinas que podem comprometer a elaboração de um sistema nervoso normal.

Leitura complementar

Revisões

ANDERSON, D. J. (1993) Molecular control of cell fate in the neural crest: The sympathoadrenal lineage. *Annu. Rev. Neurosci.* 16: 129-158.

CAVINESS, V. S. JR. and P. RAKIC (1978) Mechanisms of cortical development: A view from mutations in mice. *Annu. Rev. Neurosci.* 1: 297-326.

FRANCIS, N. J. and S. C. LANDIS (1999) Cellular and molecular determinants of sympathetic neuron development. *Annu. Rev. Neurosci.* 22: 541-566.

HATTEN, M. E. (1993) The role of migration in central nervous system neuronal development. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3: 38-44.

INGHAM, P. (1988) The molecular genetics of embryonic pattern formation in *Drosophila*. *Nature* 335: 25-34.

JESSELL, T. M. and D. A. MELTON (1992) Diffusible factors in vertebrate embryonic induction. *Cell* 68: 257-270.

KESSLER, D. S. and D. A. MELTON (1994) Vertebrate embryonic induction: Mesodermal and neural patterning. *Science* 266: 596-604.

KEYNES, R. and R. KRUMLAUF (1994) Hox genes and regionalization of the

nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* 17: 109-132.

KINTNER, C. (2002) Neurogenesis in embryos and in adult neural stem cells. *J. Neurosci.* 22: 639-643.

LEWIS, E. M. (1992) The 1991 Albert Lasker Medical Awards. Clusters of master control genes regulate the development of higher organisms. *JAMA* 267: 1524-1531.

LINNEY, E. and A. S. LAMANTIA (1994) Retinoid signaling in mouse embryos. *Adv. Dev. Biol.* 3: 73-114.

RICE, D. S. and T. CURRAN (1999) Mutant mice with scrambled brains: Un-

derstanding the signaling pathways that control cell positioning in the CNS. *Genes Dev.* 13: 2758-2773.

RUBENSTEIN, J. L. R. and P. RAKIC (1999) Genetic control of cortical development. *Cerebral Cortex* 9: 521-523.

SANES, J. R. (1989) Extracellular matrix molecules that influence neural development. *Ann. Rev. Neurosci.* 12: 491-516.

SELLECK, M. A., T. Y. SCHERSON and M. BRONNER-FRASER (1993) Origins of neural crest cell diversity. *Dev. Biol.* 159: 1-11.

ZIPURSKY, S. L. and G. M. RUBIN (1994) Determination of neuronal cell fate: Lessons from the R7 neuron of *Drosophila*. *Ann. Rev. Neurosci.* 17: 373-397.

Artigos originais importantes

ANCHAN, R. M., D. R. DRAKE, C. F. HAINES, E. A. GERWE and A. S. LAMANTIA (1997) Disruption of local retinoid-mediated gene expression accompanies abnormal development in the mammalian olfactory pathway. *J. Comp. Neurol.* 379: 171-184.

ANGEVINE, J. B. and R. L. SIDMAN (1961) Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. *Nature* 192: 766-768.

BULFONE, A., L. PUELLES, M. H. PORTEUS, M. A. FROHMAN, G. R. MARTIN and J. L. RUBENSTEIN (1993) Spatially restricted expression of *Dlx-1*, *Dlx-2* (*Tes-1*), *Gbx-2*, and *Writ-3* in the embryonic day 12.5 mouse forebrain defines potential transverse and longitudinal segmental boundaries. *J. Neurosci.* 13: 3155-3172.

EKSIOGLU, Y. Z. and 12 others (1996) Periventricular heterotopia: An X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. *Neuron* 16: 77-87.

ERICSON, J., S. MORTON, A. KAWAKAMI, H. ROELINK and T. M. JESSELL (1996) Two critical periods of sonic hedgehog signaling required for the specifi-

cation of motor neuron identity. *Cell* 87: 661-673.

GALILEO, D. S., G. E. GRAY, G. C. OWENS, J. MAJORS and J. R. SANES (1990) Neurons and glia arise from a common progenitor in chicken optic tectum: Demonstration with two retroviruses and cell type-specific antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 458-462.

GRAY, G. E. and J. R. SANES (1991) Migratory paths and phenotypic choices of clonally related cells in the avian optic tectum. *Neuron* 6: 211-225.

HAFEN, E., K. BASLER, J. E. EDSTROEM and G. M. RUBIN (1987) Sevenless, a cell-specific homeotic gene of *Drosophila*, encodes a putative transmembrane receptor with a tyrosine kinase domain. *Science* 236: 55-63.

HEMMATI-BRIVANLOU, A. and D. A. MELTON (1994) Inhibition of activin receptor signaling promotes neuralization in *Xenopus*. *Cell* 77: 273-281.

KRAMER, H., R. L. CAGAN and S. L. ZIPURSKY (1991) Interaction of bride of sevenless membrane-bound ligand and the sevenless tyrosine-kinase receptor. *Nature* 352: 207-212.

LANDIS, S. C. and D. L. KEEFE; (1983) Evidence for transmitter plasticity in vivo: Developmental changes in properties of cholinergic sympathetic neurons. *Dev. Biol.* 98: 349-372.

LIEM, K. F. JR., G. TREMML and T. M. JESSELL (1997) A role for the roof plate and its resili dent TGF β -related proteins in neuronal patterning in the dorsal spinal cord. *Cell* 91: 127-138.

McMAHON, A. P. and A. BRADLEY (1990) The *wnt-1* (*int-1*) protooncogene is required for the development of a large region of the mouse brain. *Cell* 62: 1073-1085.

NODEN, D. M. (1975) Analysis of migratory behavior of avian cephalic neural crest cells. *Dev. Biol.* 42: 106-130.

PATTERSON, P. H. and L. L. Y. CHUN (1977) The induction of acetylcholine synthesis in primary cultures of disso-

ciated rat sympathetic neurons. *Dev. Biol.* 56: 263-280.

RAKIC, P. (1971) Neuron-glia relationship during granule cell migration in developing cerebral cortex: A Golgi and electronmicroscopic study in *Macacus rhesus*. *J. Comp. Neurol.* 141: 283-312.

RAKIC, P. (1974) Neurons in rhesus monkey visual cortex: Systematic relation between time of origin and eventual disposition. *Science* 183: 425-427.

SAUER, F. C. (1935) Mitosis in the neural tube. *Comp. Neurol.* 62: 377-405.

SPEMANN, H. and H. MANGOLD (1924) Induction of embryonic primordia by implantation of organizers from a different species. *Transl. V. Hamburger and reprinted in Foundations of Experimental Embryology*, B. H. Willier e J. M. Oppenheimer (eds.) (1974). New York: Hafner Press.

STEMPLE, D. L. and D. J. ANDERSON (1992) Isolation of a stem cell for neurons and glia from the mammalian neural crest. *Cell* 71: 973-985.

WALSH, C. and C. L. CEPKO (1992) Widespread dispersion of neuronal clones across functional regions of the cerebral cortex. *Science* 255: 434-440.

YAMADA, T., M. PLACZEK, H. TANAKA, J. DODD and T. M. JESSELL (1991) Control of cell pattern in the developing nervous system. Polarizing activity of the floor plate and notochord. *Cell* 64: 635-647.

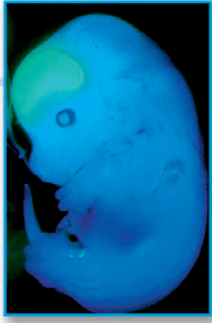
ZIMMERMAN, L. B., J. M. DE JESUS-ESCOBAR and R. M. HARLAND (1996) The Spemann organizer signal noggin binds and inactivates bone morphogenetic protein 4. *Cell* 86: 599-606.

Livros

LAWRENCE, P. A. (1992) *The Making of a Fly: The Genetics of Animal Design*. Oxford: Blackwell Scientific.

MOORE, K. L. (1988) *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 4th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 23

Construção dos Circuitos Neurais

Visão geral

Duas características decisivas dos circuitos neurais emergem depois que os neurônios tenham sido gerados e tenham migrado para suas posições finais. Primeiro, células nervosas de distintas regiões tornam-se conectadas por vias axonais. Segundo, conexões sinápticas ordenadas são estabelecidas entre parceiros pré e pós-sinápticos apropriados. Os mecanismos celulares que promovem o crescimento axonal e a formação de sinapses são os principais determinantes da representação e do processamento ordenados nos circuitos maduros dos sistemas nervosos central e periférico. Esses eventos são fundamentais para a gênese dos sistemas nervosos que controlam adequadamente o comportamento. O crescimento direcionado dos axônios e o reconhecimento dos alvos sinápticos dependem fundamentalmente das funções de uma especialização na extremidade de cada axônio em crescimento, denominada cone de crescimento. Cones de crescimento detectam e respondem a moléculas sinalizadoras que identificam as vias corretas, proibindo trajetórias incorretas e por fim favorecendo associações sinápticas funcionais. Esses sinais incluem moléculas de adesão na superfície celular, moléculas da matriz extracelular e sinais difusíveis capazes tanto de atrair como de repelir os axônios em crescimento. Além disso, fatores de crescimento neurais secretados influenciam o crescimento axonal e a formação de sinapses e regulam os números de conexões apropriados entre axônios e seus alvos. Esses sinais influenciam o cone de crescimento iniciando cascatas de sinalização que resultam em modificações locais do citoesqueleto, da superfície do cone ou da expressão gênica. Assim como outras formas de comunicação intercelular, uma variedade de receptores e moléculas de segundos mensageiros transduzem os sinais direcionados ao cone de crescimento. Esses sinais célula a célula iniciam os eventos intracelulares subjacentes ao crescimento direcionado do axônio, à conversão do cone de crescimento em uma especialização pré-sináptica e à elaboração de um sítio pós-sináptico distinto. As interações dinâmicas entre cones de crescimento e o ambiente embrionário, tanto na periferia quanto dentro do encéfalo, levam a vias axonais periféricas e centrais bem-definidas, influenciam o estabelecimento de mapas topográficos e outras representações ordenadas da informação em vários sistemas neurais e garantem a construção dos circuitos neurais complexos que permitem aos animais comportarem-se de maneira cada vez mais sofisticada enquanto amadurecem.

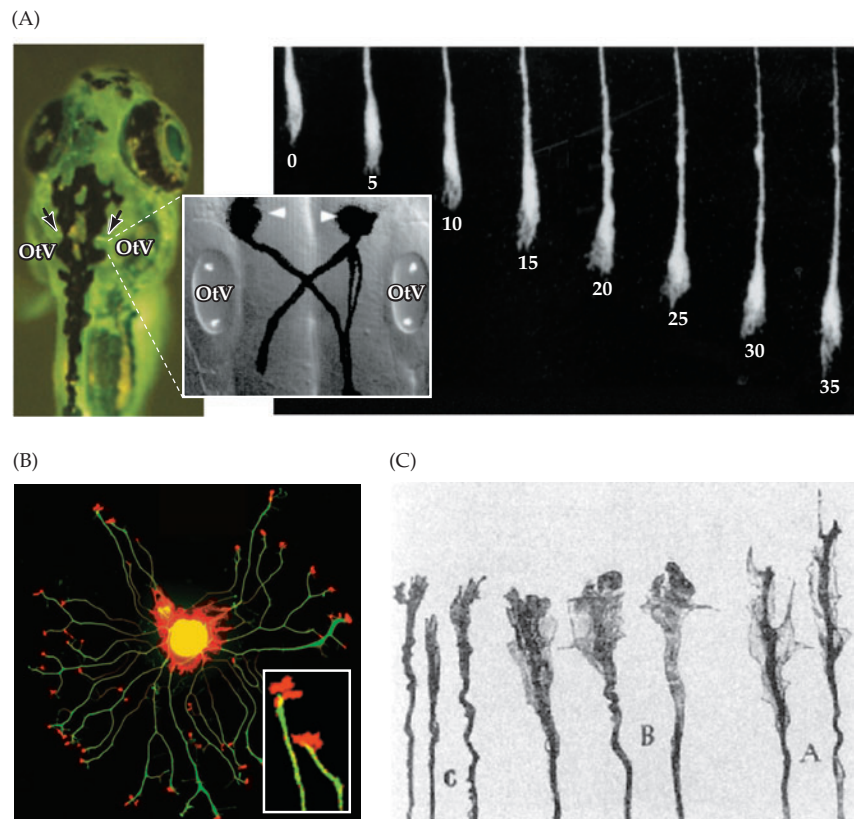
O cone de crescimento axonal

Entre os muitos aspectos extraordinários do desenvolvimento do sistema nervoso, um dos mais fascinantes é a capacidade que os axônios em crescimento têm de navegar através de um complexo terreno celular embrionário para encontrar os parceiros sinápticos apropriados que podem situar-se a milímetros ou, até mesmo, a centímetros de distância. Em 1910, Ross G. Harrison, que foi o primeiro a observar axônios se projetando em um girino *in vitro*, percebeu que “as fibras em crescimento são claramente dotadas de considerável energia e têm a capacidade

Figura 23.1 Cones de crescimento guiam axônios no sistema nervoso em desenvolvimento. (A) Neurônios de Mauthner (setas) no encéfalo posterior do embrião de peixe-zebra, adjacente às vesículas óticas (Otv), que dão origem aos neurônios sensoriais do ouvido interno. O quadro em detalhe mostra uma magnificação do encéfalo posterior. Os axônios dos neurônios de Mauthner podem ser vistos cruzando a linha mediana e estendendo-se para baixo na medula espinhal. O painel direito mostra um axônio de Mauthner marcado com fluorescência em embrião vivo de peixe-zebra, guiando-se através da medula espinhal por um cone de crescimento relativamente simples. Após 35 minutos, o axônio avançou aproximadamente 50 μm . (B) Uma única célula de gânglio da raiz dorsal isolada em cultura estende muitos processos, denominados neuritos, equivalentes em cultura aos axônios e dendritos. Cada neurito possui uma haste longa na qual predominam microtúbulos (verde), terminando em um cone de crescimento no qual a actina (vermelho) é o principal constituinte. (C) A forma do cone de crescimento varia nas regiões "de decisão". Neste exemplo, de desenhos de Santiago Ramon y Cajal, cones de crescimento de neurônios sensoriais de retransmissão na medula espinhal dorsal são relativamente simples, próximos às origens ("C", neste desenho). Suas formas mudam enquanto atingem e cruzam a linha mediana (um ponto de decisão principal) para a formar o tracto espinotalâmico ("A" e "B"). Uma vez cruzada a linha mediana, eles reassumem a morfologia mais simples. (A, de Takahashi *et al.*, 2002; B, cortesia de F. Zhou e W. D. Snider; C, segundo S. Ramon y Cajal; cortesia, C. A. Mason.)

de abrir caminho através do sólido ou semissólido protoplasmático das células do tubo neural. Contudo, no momento, estamos no escuro com relação às condições que as guiam até pontos específicos". Esforços subsequentes utilizando tinturas cada vez mais sofisticadas e técnicas ópticas com melhor resolução confirmaram a descrição inicial de Harrison dos axônios em crescimento e sua progressão através do embrião (Figura 23.1A). Além disso, dendritos, em especial os dendritos primários como aqueles das células corticais piramidais ou das células de Purkinje, podem também estender-se por distâncias relativamente longas, e a maneira como o fazem é bem semelhante à dos axônios.

Harrison reconheceu duas características fundamentais do crescimento axonal que motivam esforços para compreender-se a montagem de circuitos neurais no sistema nervoso embrionário. Primeiro, a "energia considerável... e o poder" dos axônios em crescimento refletem as propriedades celulares do **cone de crescimento**, uma estrutura especializada na extremidade do axônio que se projeta. Os cones de crescimento são estruturas altamente móveis que exploram o ambiente extracelular, determinam a direção do crescimento e, desse modo, orientam o axônio em alongamento nessa direção. A característica morfológica primária de um cone de crescimento é o **lamelipódio**, uma expansão da extremidade do axônio em crescimento com formato achatado. Quando examinados *in vitro*, numerosos processos finos denominados **filopódios** formam-se e desaparecem rapidamente dessa região terminal, como se fossem dedos tateantes tentando "sentir" o ambiente. Os lamelipódios e os filopódios são distintos da haste axonal por diferentes moléculas de citoesqueleto (Figura 23.1B; veja a próxima seção). Assim, o cone de cres-



cimento é uma especialização neuronal distinta, senão transitória, cuja atividade é decisiva para a construção de vias e circuitos no encéfalo em desenvolvimento. Uma vez que o cone de crescimento alcance e reconheça um alvo apropriado, ele é transformado gradualmente em uma terminação pré-sináptica de um axônio ou no domínio terminal de um dendrito.

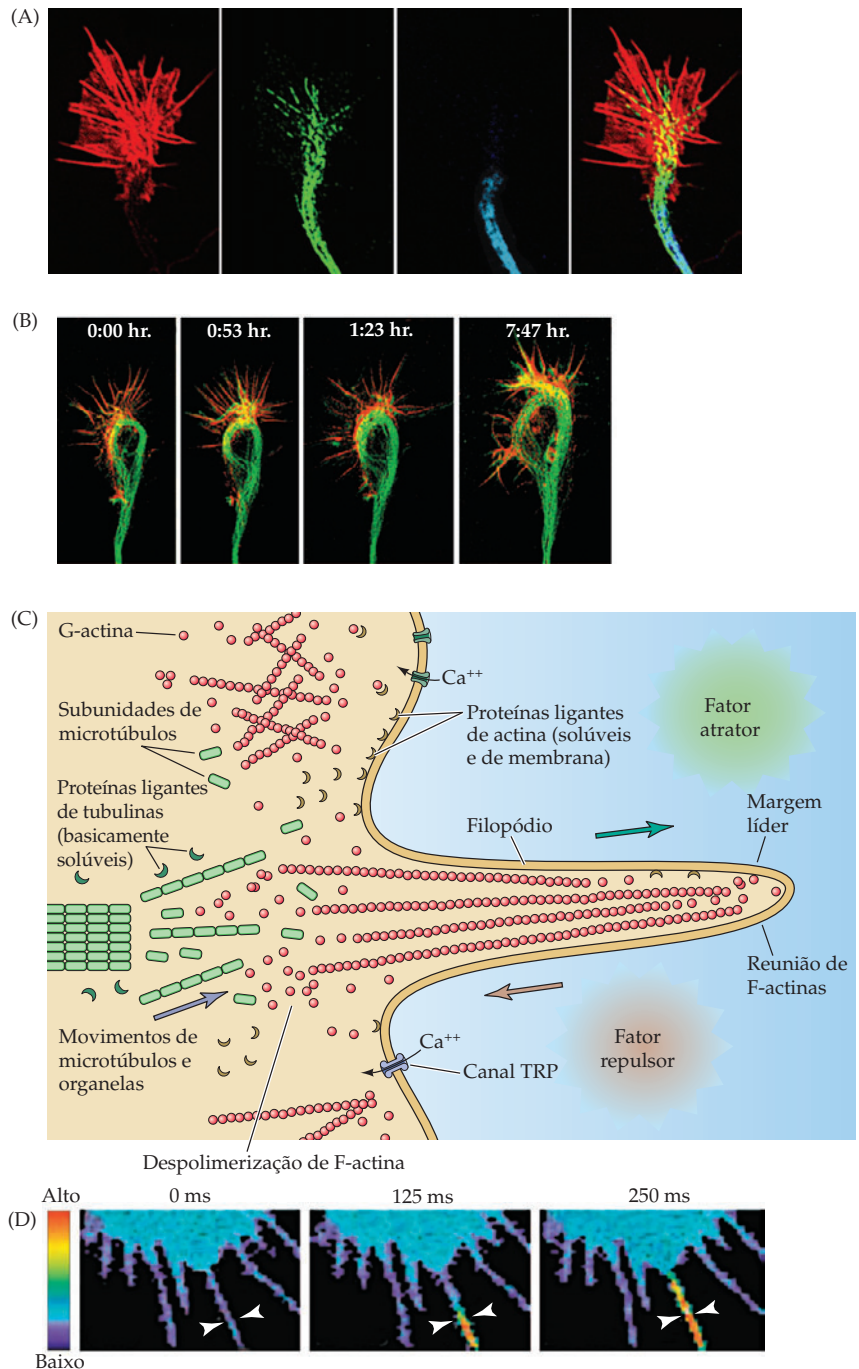
Santiago Ramón y Cajal, um contemporâneo de Harrison, observou em seções de espécimens fixados que cones de crescimento que se movem ao longo de vias estabelecidas “pioneiramente” por outros axônios tendem a ter formas simples. Por outro lado, quando um axônio “pioneiro” (i. e., o primeiro axônio a estender-se através de uma dada região, assim estabelecendo aquele terreno como propício ao crescimento axonal) estende-se pela primeira vez através de um território não previamente inervado, ou se ele chega a uma região onde deve escolher que direção tomar, a estrutura (e, supõe-se, a mobilidade) de seu cone de crescimento sofre dramáticas modificações (Figura 23.1C). O lamelipódio de um cone de crescimento individual expande-se assim que encontra um alvo potencial e estende numerosos filopódios; essas ações sugerem uma busca ativa por pistas apropriadas para direcionar o crescimento subsequente. Essas modificações da forma do cone de crescimento nos “pontos de tomada de decisão” têm sido observadas tanto no sistema nervoso central como no periférico. Na periferia, os cones de crescimento de neurônios tanto motores quanto sensoriais sofrem modificações de sua forma ao entrar nos primórdios dos músculos de extremidades imaturas, presumivelmente para facilitar a seleção de alvos apropriados na musculatura em desenvolvimento. No sistema nervoso central, os cones de crescimento nas comisuras cerebrais, nos nervos olfatório e no quiasma óptico mudam sua forma assim que atingem pontos críticos de suas trajetórias (Quadro 23A).

A base molecular da mobilidade do cone de crescimento

A mobilidade do cone de crescimento reflete o rearranjo rápido e controlado de elementos do citoesqueleto. Esses elementos incluem moléculas relacionadas ao **citoesqueleto de actina**, que regula mudanças na forma lamelipodial ou filopodial para um crescimento direcionado, bem como ao **citoesqueleto de microtúbulos**, que é responsivo ao alongamento do próprio axônio (Figura 23.2A,B). A composição molecular do citoesqueleto de actina ou de microtúbulos muda em diferentes regiões do axônio em crescimento, sugerindo um alto grau de dinamismo dentro dos processos neurais em crescimento (Figura 23.2B,C). Assim, as formas nas quais o citoesqueleto de actina e de microtúbulos são modificadas nos axônios em crescimento são essenciais para compreender como os cones de crescimento de estendem.

A actina é o constituinte molecular primário de uma trama de filamentos encontrados nos lamelipódios e nos filopódios. A tubulina é o constituinte molecular primário dos microtúbulos que correm paralelos ao eixo do axônio. Actina e tubulina são encontradas em duas formas básicas no cone de crescimento e no axônio: como monômeros livres, solúveis no citoplasma, e polímeros que formam filamentos (actina) ou microtúbulos (tubulina). A polimerização e a despolimerização dinâmicas da actina na membrana dos lamelipódios, bem como dentro dos filopódios, determinam a direção de movimento do cone de crescimento, em parte ao gerar forças locais que orientam o cone de crescimento em direção aos, ou para longe dos, substratos locais. Similarmente, a polimerização e a despolimerização da tubulina em microtúbulos consolidam a direção de movimento do cone de crescimento ao estabilizar a haste axonal. A interface entre os citoesqueletos de actina e de microtúbulos é particularmente importante para regular o equilíbrio entre crescimento ativo e estabilidade no axônio em crescimento.

Figura 23.2 A estrutura e a ação dos cones de crescimento. (A) Tipos distintos de actina e tubulina são vistos em regiões distintas do cone de crescimento. Actina filamentosa (F-actina, em vermelho) é vista no lamelipódio e nos filopódios. Microtúbulos tirosinados são os constituintes tubulares primários na região lamelar (verde), e microtúbulos acetilados são restritos ao próprio axônio (azul). (B) Dinâmicas do citoesqueleto de actina (amarelo, vermelho) em um único cone de crescimento, fotografado com intervalos de 8 horas. A distribuição de actina filamentosa, marcada aqui com proteína fluorescente, muda na região do lamelipódio, bem como naquela do filopódio. (C) A distribuição e dinâmicas dos elementos do citoesqueleto no cone de crescimento. Actina globular (G-actina) pode ser incorporada na F-actina na margem líder do filopódio, em resposta a sinais ou dicas atrativos. Sinais repulsivos promovem o desacoplamento e o fluxo retrógrado de G-actina em direção ao lamelipódio. Microtúbulos organizados fazem um cerne de citoesqueleto no axônio, enquanto subunidades mais amplamente dispersas de microtúbulos são encontradas entre a haste axonal e o lamelipódio. Proteínas ligantes da actina e da tubulina regulam a montagem e a desmontagem de subunidades de filamentos e túbulos. Esse processo é influenciado por mudanças no Ca^{2+} intracelular, por meio de canais regulados por voltagem, bem como por meio de canais de potencial receptor transitório (TRP). (D) Cones de crescimento mostram mudanças rápidas na concentração de Ca^{2+} . Neste exemplo, um único filopódio (cabeças de seta brancas) apresenta rápido aumento de Ca^{2+} . (A, cortesia de E. Dent e F. Gertler; B, obtido de Dent e Kalil, 2001; D, obtido de Gomez e Zheng, 2006.)



Muitas proteínas regulam a polimerização e a despolimerização da actina e da tubulina, seja ligando-se a essas moléculas e catalisando modificações pós-translacionais, seja recrutando outras enzimas que modificam os elementos moleculares primários do citoesqueleto. Proteínas que se ligam à actina são encontradas em todo o citoplasma do cone de crescimento. A maioria liga-se à actina diretamente ou modifica os monômeros de actina por fosforilação e outras modificações pós-translacionais. Essas moléculas são particularmente ricas na superfície interna da membrana plasmática do cone de crescimento, presumi-

QUADRO 23A Escolhendo os lados: orientação axonal no quiasma óptico

A necessidade funcional de um subgrupo de axônios de células ganglionares da retina de cruzar para o lado contralateral enquanto os axônios remanescentes projetam-se para o lado ipsilateral foi prevista com base em princípios ópticos – principal e notavelmente por Sir Isaac Newton, no século XVII – e confirmada (muito mais tarde) por neuroanatomistas e neurofisiologistas (veja Capítulo 12). O cruzamento parcial, ou decussação, dos axônios retinianos, é mais impressionante em primatas, incluindo humanos, em que aproximadamente metade dos axônios cruza, e a outra metade, não. Apesar de todos os outros mamíferos também possuírem projeções retinianas cruzadas e não cruzadas, o percentual de axônios não cruzados decresce de 20 a 30% em carnívoros para menos de 5% em roedores. A frequência de axônios não cruzados decresce ainda mais em outros vertebrados; assim, em anfíbios, peixes e pássaros, a maioria das, ou todas as, projeções retinianas são cruzadas. Em virtude tanto de razões funcionais quanto de evolucionárias, a decussação parcial das vias retinianas e sua extensão variável em diferentes espécies têm estimulado a imaginação de biólogos e outros interessados em visão.

Para neurobiólogos do desenvolvimento, esse fenômeno levanta uma óbvia questão: Como as células ganglionares retinianas “escolhem lados”, de forma que algumas proje-

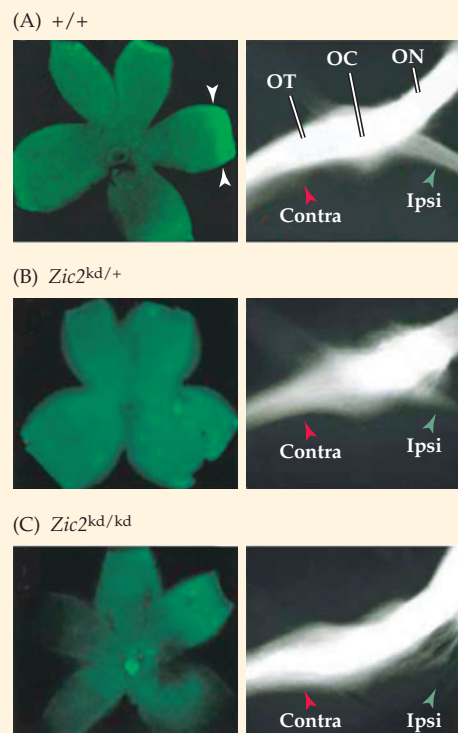
tam-se contralateralmente, e outras, ipsilateralmente? Essa questão é central para compreender-se como a projeção visual periférica é organizada para construir dois mapas de hemisférios que sobrepõem pontos no espaço vistos conjuntamente por dois olhos (veja Capítulo 12). Ele também concerne ao tema geral do desenvolvimento neural de como axônios distinguem entre alvos ipsi e contralaterais.

Está claro que a lateralidade dos axônios retinianos é determinada pela identidade celular inicial e por mecanismos de orientação axonal, em vez de processos regressivos que selecionam ou modelam subsequentemente tais projeções. Assim, a distinção entre as regiões retinianas nasal e temporal que se projetam ipsilateral ou contralateralmente é aparente já na retina – bem como nas trajetórias na linha mediana e no tracto óptico em desenvolvimento – muito antes que os axônio atinjam seus alvos. Na retina, essa especificidade é vista como uma “linha de decussação”, ou margem, entre células ganglionares retinianas projetando-se ipsi ou contralateralmente.

A linha de decussação pode ser detectada de forma experimental pela injeção de um traçador retrógrado no tracto óptico nascente de embriões muito novos. Nas retinas de tais embriões, há um limite

distinto entre a população de células ganglionares retinianas projetando-se ipsilateralmente em um olho (encontrado na retina temporal) e outro limite complementar para as células projetando-se contralateralmente no outro olho (veja figura). Uma base molecular para essa especificidade foi inicialmente sugerida por estudos em mamíferos albinos, incluindo camundongos e humanos. Nos albinos, onde uma única mutação genética interrompe a síntese de melanina em todo o animal, incluindo o epitélio pigmentar da retina, o componente ipsilateral da projeção retiniana de cada olho é dramaticamente reduzido, a linha de decussação é corrompida, e a distribuição da glia e de outras células na vizinhança do quiasma óptico é alterada. Essas e outras observações sugeriram que a identidade dos axônios retinianos, no que se refere à decussação, é estabelecida na retina,

(Continua)



(A) Uma pequena população de células ganglionares retinianas expressando *Zic2* (cabeças de seta) é vista na região ventrotemporal da retina normal (à esquerda, montada sobre fundo plano através de vários cortes radiais). À direita, a projeção normal de um olho através do nervo óptico (ON), do quiasma óptico (OC) e no tracto óptico (OT) foi traçada usando-se um marcador lipofílico introduzido em um olho. Após o quiasma, axônios marcados podem ser vistos tanto no tracto óptico contralateral (contra) quanto no ipsilateral (ipsi). (B) Quando a função de *Zic2* é diminuída em um camundongo heterozigótico para uma mutação “*knockdown*” de *Zic2* (em que a expressão da proteína *Zic2* é diminuída, não eliminada), o número de axônios ipsilaterais no tracto óptico é igualmente diminuído. (C) Quando a função de *Zic2* é mais diminuída ainda, na mutação homozigótica de camundongos “*knockdown*” para *Zic2*, a projeção ipsilateral não pode mais ser detectada no tracto óptico; assim, cada um dos tractos ópticos consiste de axônios contralaterais. (De Herrera et al., 2003)

QUADRO 23A (Continuação)

e posteriormente reforçada por “escolhas” axonais providas pelas células do quiasma óptico.

A análise das morfologias celulares do cone de crescimento mostraram que o quiasma é, de fato, uma região onde cones de crescimento exploram o ambiente molecular de forma particularmente detalhada, presumivelmente para fazer escolhas pertinentes ao crescimento direcionado. Além disso, análise molecular revela células neuroepiteliais especializadas dentro e ao redor do quiasma, que expressam numerosas moléculas de adesão associadas à orientação axonal. É interessante que algumas dessas moléculas – em particular as netrinas, *slits* e seus receptores robo – não influenciam a decussação no quiasma, como o fazem em outras regiões do sistema nervoso. Em vez disso, elas são expressas em células onde se forma o quiasma, aparentemente limitando sua localização à superfície ventral do diencéfalo. O estabelecimento da identidade ipsilateral *versus* contralateral é, evidentemente, mais dependente do fator de transcrição dedo-de-zinco *Zic2*, bem como de moléculas de adesão celular

da família das efrinas. *Zic2*, que é expresso especificamente na retina temporal, é associado à expressão de um receptor distinto, EphB1, nos axônios emergentes das células ganglionares retinianas temporais. O ligante efrina B2, que é um repelente para axônios EphB1, é encontrado nas células gliais da linha mediana no quiasma óptico. Como suporte à importância funcional dessas moléculas, a interrupção da função gênica de *Zic2*, *EphB1* ou da *efrina B2* diminui o grau de projeções no camundongo em desenvolvimento; em acordo com esse achado, nem o gene *Zic2* nem o gene da efrina B2 são expressos em espécies vertebradas que não possuem projeções ipsilaterais.

Essas observações fornecem uma base molecular para a identificação das células ganglionares retinianas e para a divisão de suas projeções no quiasma óptico. Como essa separação é relacionada à topografia das representações tectal, talâmica e cortical ainda é desconhecido. A maioria das observações sugere que a topografia retiniana não é preservada com fidelidade entre axônios dos tractos ópticos. A identidade e a

posição dos axônios nas retinas nasais e temporais cujas células ganglionares retinianas “veem” um ponto comum no hemisfério binocular tem de ser, portanto, restauradas no tálamo e subsequentemente retidas ou restabelecidas nas projeções talâmicas ao córtex. Escolher os lados no quiasma óptico é apenas um primeiro passo no estabelecimento dos mapas do espaço visual.

Referências

- GUILLERY, R. W. (1974) Visual pathways in albinos. *Sci. Amer.* 230(5): 44-54.
- GUILLERY, R. W., C. A. MASON and J. S. TAYLOR (1995) Developmental determinants at the mammalian optic chiasm. *J. Neurosci.* 15: 4727-4737.
- HERRERA, E. and 8 others (2003) *Zic2* patterns binocular vision by specifying the uncrossed retinal projection. *Cell* 114: 545-557.
- RASBAND, K., M. HARDYV and C. B. CHIEN (2003) Generating X: Formation of the optic chiasm. *Neuron* 39: 885-888.
- WILLIAMS, S. E. and 9 others (2003) Ephrin-B2 and EphB1 mediate retinal axon divergence at the optic chiasm. *Neuron* 39: 919-935.

velmente para mediar o acoplamento e o ancoramento de filamentos de actina à membrana. O ancoramento local dos filamentos de actina é essencial para gerar as forças que criam extensões de membrana e direcionam os movimentos do lamelipódio ou dos filopódios (Figura 23.2C). Proteínas que se ligam a microtúbulos são mais concentradas na haste axonal e modulam modificações pós-translaçionais da tubulina monomérica ou polimerizada. A interação dessas proteínas com a tubulina é central para o axônio permanecer estável face à exploração e ao crescimento do cone de crescimento.

O fluxo constante entre actina e tubulina monoméricas, e filamentos polimerizados de actina e microtúbulos, é regulado pela ligação de proteínas em resposta a sinais do ambiente. Estes sinais são transduzidos por receptores e canais na superfície da membrana do cone de crescimento, estruturas que influenciam os níveis de mensageiros intracelulares, em particular aqueles de Ca^{2+} (Figura 23.2D). A regulação dos níveis de Ca^{2+} , seja por meio de canais regulados por voltagem, canais de potencial receptor transitório (TRP, de *transient receptor potential channels*) ativados por segundos mensageiros, seja por meio de vias de segundos mensageiros que mobilizam estoques intracelulares de Ca^{2+} , é cogitada como mediador-chave das dinâmicas de actina e microtúbulos no cone de crescimento. Assim, as condições que Ross Harrison sugeriu “guiarem [os cones de crescimento] para pontos específicos” são agora compreendidas como mudanças no citoesqueleto do cone de crescimento e no axônio, mediadas por cascatas de sinalização iniciadas por uma vasta gama de moléculas de adesão e sinais difusíveis disponíveis no plano embrionário no qual o cone de crescimento se estende.

Sinais não difusíveis de orientação axonal

O comportamento complexo dos cones de crescimento durante o alongamento axonal sugere a presença de sinais específicos que induzem o cone de crescimento a se mover em uma determinada direção. Além disso, o próprio cone de crescimento deve possuir um arranjo especializado de receptores e de mecanismos de transdução para responder a esses sinais. A própria identidade dos sinais permaneceu desconhecida por quase um século após as observações iniciais de Harrison e Cajal, mas nos últimos 40 anos, muitas das moléculas relevantes têm sido identificadas. Esses sinais compreendem um vasto grupo de moléculas associadas a adesão celular e reconhecimento célula a célula em todo o organismo, bem como envolvidas no direcionamento axonal ou na mobilidade do cone de crescimento no sistema nervoso em desenvolvimento. Todas essas moléculas iniciam cascatas sinalizadoras intracelulares que, no fim, mudam o citoesqueleto de actina ou de microtúbulos, o complemento de receptores e canais de superfície celular, ou a expressão gênica. A associação de moléculas de adesão celular específicas ao crescimento axonal baseia-se em experimentos tanto *in vitro*, onde a adição ou a remoção de moléculas particulares resulta na modificação do comportamento de axônios em crescimento, quanto *in vivo*, onde a mutação, a deleção ou a manipulação genéticas corrompem o crescimento, a orientação ou a chegada ao alvo de uma dada projeção axonal (veja Quadro 23A).

Apesar de seu enorme número, as moléculas sabidamente influentes sobre o crescimento e o direcionamento axonais podem ser agrupadas em famílias de ligantes e receptores (veja Figura 23.2). As moléculas de matriz extracelular e seus receptores de integrinas, as moléculas de adesão celular independentes de Ca^{2+} (CAMs, de *cell adhesion molecules*), as moléculas de adesão celular dependentes de Ca^{2+} (caderinas) e as efrinas (*ephrins*) e receptores *eph* (veja a seguir) são as principais classes de moléculas de orientação axonal não difusíveis.

As **moléculas de adesão da matriz extracelular** foram as primeiras a serem associadas ao crescimento axonal. Os membros mais proeminentes desse grupo são as **lamininas**, os **colágenos** e a **fibronectina**. Como o nome da família indica, todos os três tipos de sinalização são encontrados no complexo macromolecular ou na matriz, externos à célula (Figura 23.3A). Os componentes de matriz podem ser secretados pela própria célula ou por sua vizinhança; entretanto, em vez de difundirem-se para longe da célula após secretadas, essas moléculas formam polímeros e criam uma substância extracelular mais duradoura. Uma ampla classe de receptores, coletivamente conhecida como receptores **integrinas**, liga-se especificamente a essas moléculas (veja Figura 23.3A). As próprias integrinas não possuem atividade cinase ou qualquer outra capacidade direta de sinalização. Em vez disso, a ligação da laminina, do colágeno ou da fibronectina às integrinas dispara uma cascata de eventos – provavelmente por meio de interações entre domínios citoplasmáticos das integrinas com cinases e outras moléculas sinalizadoras – que, em geral, estimulam o crescimento e o alongamento axonal.

O papel das moléculas da matriz extracelular na orientação axonal é particularmente claro na periferia do embrião. Axônios que se estendem através de tecidos periféricos crescem através de células mesenquimais frouxamente distribuídas, que preenchem os interstícios do embrião, e os espaços entre tais células mesenquimais são ricos em moléculas de matriz extracelular. Axônios periféricos também crescem ao longo da interface entre tecidos epiteliais e mesenquimais, incluindo os limites entre o tubo neural e o mesênquima, e os limites entre o mesênquima e a epiderme, onde lâminas organizadas de componentes de matriz extracelular, denominados **lâmina basal**, fornecem um substrato sustentável. Em cultura de tecidos, bem como na periferia do embrião, as diferentes moléculas de matriz extracelular possuem capacidades distintas de estímulo ao crescimento axonal. O papel dessas moléculas no sistema nervoso central é mais obscuro. Algumas das mesmas moléculas estão presentes nos espaços extracelulares do sistema nervoso central, mas não são organizadas em substratos ordenados como a lâmina basal na periferia, sendo, portanto, de estudo mais difícil.

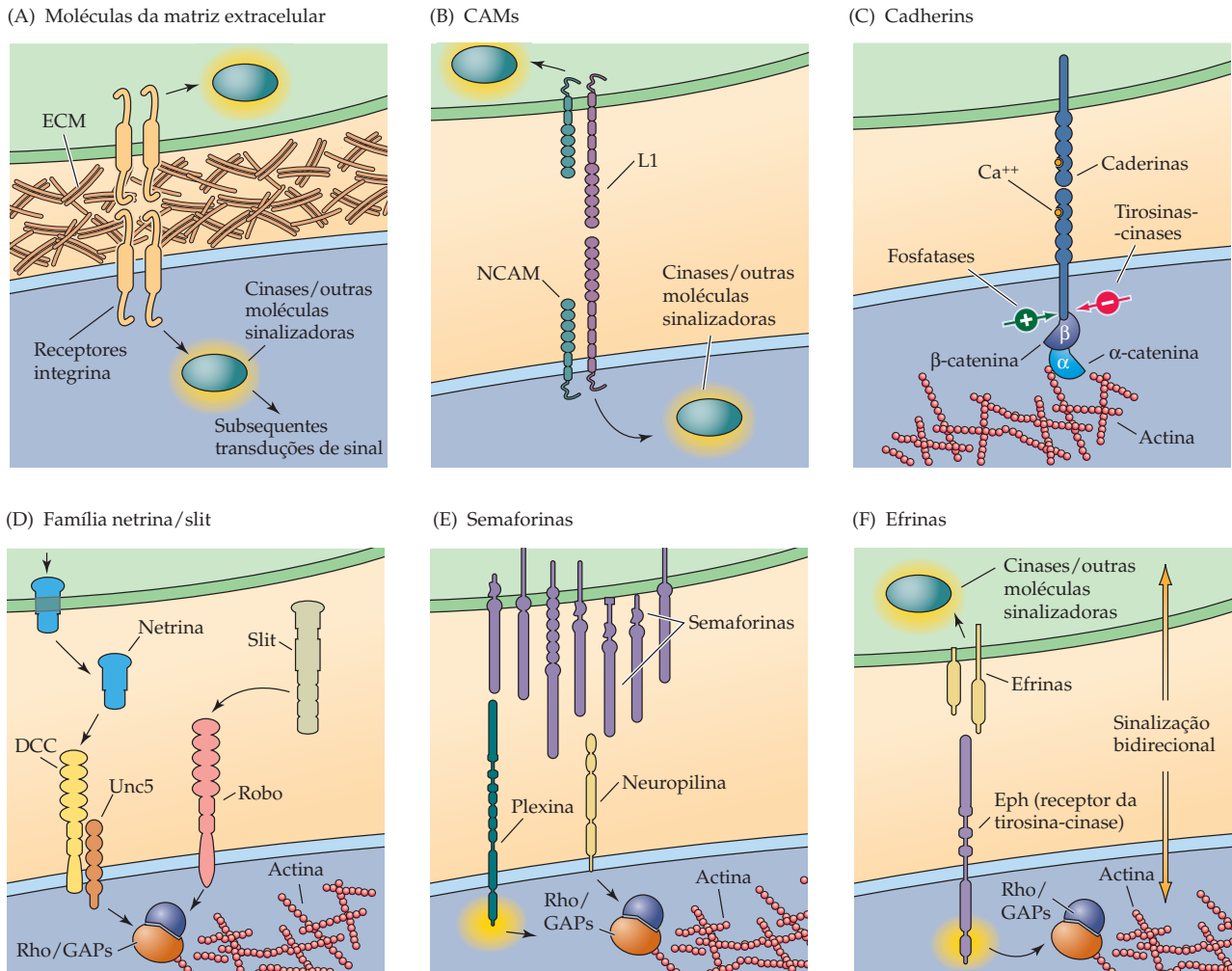


Figura 23.3 Várias famílias de ligantes e receptores constituem as principais classes de moléculas de orientação axonal. Esses pares ligante-receptor podem ser tanto atrativos quanto repulsivos, dependendo da identidade das moléculas e do contexto em que sinalizam ao cone de crescimento. (A) Moléculas de matriz extracelular servem de ligantes para múltiplos receptores integrinas. (B) Moléculas de adesão celular independentes de Ca²⁺ homofílicas são, ao mesmo tempo, ligantes e receptores. (C) Moléculas de adesão dependentes de Ca²⁺, ou caderinas, também são capazes de ligações homofílicas. (D) A família netrina/slit de sinais secretados atrativos e repulsivos age por meio de dois receptores, DCC (*deleted in colorectal cancer*), que se liga à netrina, e robo, o receptor de slit. (E) Semaforinas são sinais primariamente repulsivos que podem tanto estar ligados à superfície celular quanto secretados. Seus receptores (as plexinas e a neuropilina) são encontrados nos cones de crescimento. (F) Efrinas, que podem ser transmembrana ou associadas a ela, sinalizam por meio de receptores Eph, que são tirosina-cinases.

As CAMs e as caderinas são distinguidas por sua presença em axônios em crescimento e cones de crescimento, bem como em células ao redor ou nos alvos (Figura 23.3B,C). Além disso, tanto CAMs quanto caderinas possuem duplas funções como ligantes e receptores, normalmente por meio de ligação homofílica (“igual com igual”). Algumas das CAMs, em especial a CAM L1, têm sido associadas ao agrupamento, ou à fasciculação, de grupos de axônios, enquanto crescem. Caderinas têm sido sugeridas como determinantes importantes da seleção final no alvo, na transição de axônio em crescimento para sinapse (veja a seguir). Tanto para CAMs quanto para caderinas, a habilidade única de cada classe para funcionar tanto como ligante como receptor (p. ex., L1 é seu próprio receptor) pode ser importante para o reconhecimento entre grupos específicos de axônios e alvos. Tanto CAMs quanto caderinas dependem de uma via um tanto indireta de transdução de sinal. As CAMs independentes de Ca²⁺ interagem com cinases citoplasmáticas para iniciar respostas celulares, enquanto as caderinas ativam a via da APC/β-catenina (também ativada por *Wnts*; veja Capítulo 22).

A importância das interações adesivas no crescimento e na orientação axonais é responsabilizada pela patogênese de várias doenças humanas, neurológicas ou do desenvolvimento. Essas síndromes incluem a hidro-

cefalia ligada ao X, a síndrome MASA (um acrônimo em inglês para retardo mental, afasia, marcha festinante – ou *shuffling gait* – e polegares aduzidos), síndrome de Kalman (que compromete a função reprodutiva e quimiossensória) e a paraplegia espástica ligada ao X. Todas são consequências de mutações em genes que codificam CAMs independentes de Ca^{2+} . Essas mutações podem também levar à ausência do corpo caloso (também denominada agenesia calosa), que conecta os dois hemisférios cerebrais, e do tracto corticoespinal, que carrega informação cortical para a medula espinal. Essas anomalias congênicas (felizmente raras) são agora compreendidas como erros nos mecanismos de sinalização normalmente responsáveis pela navegação axonal através de moléculas de adesão de superfície celular.

Sinais difusíveis para a orientação axonal: quimioatração e repulsão

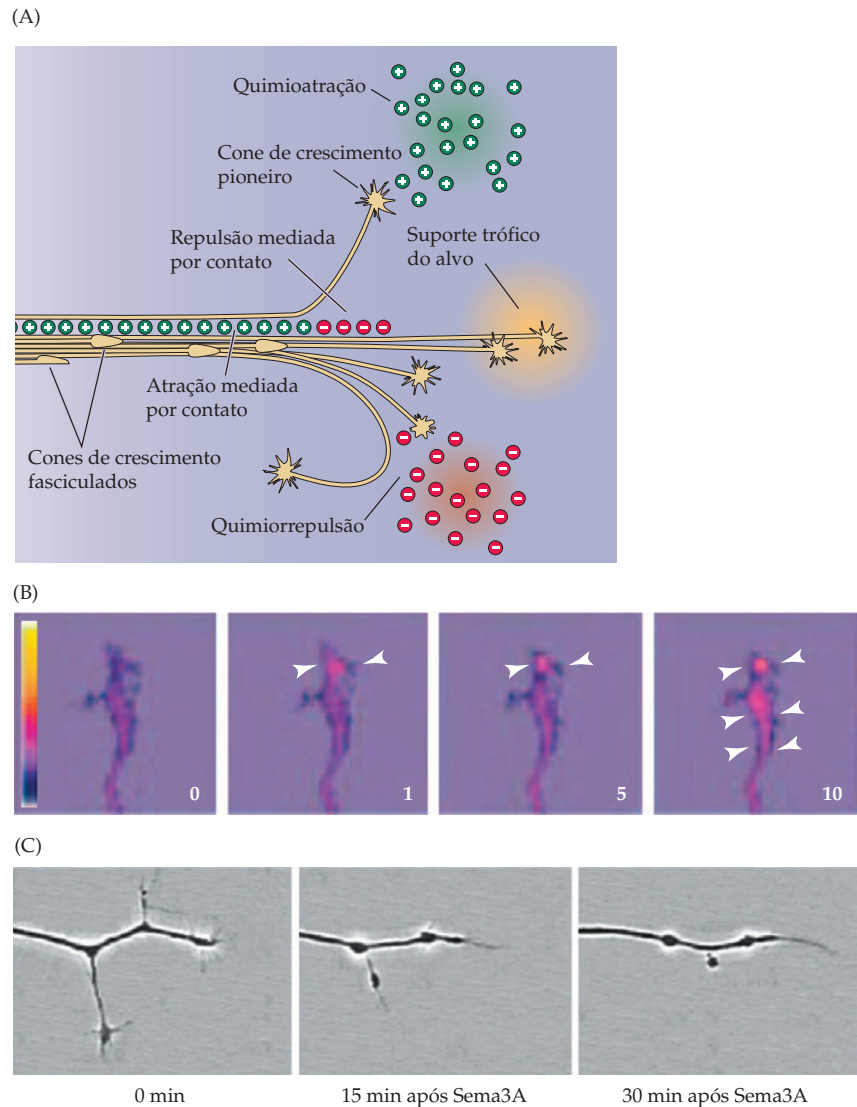
Dois desafios principais no estabelecimento de padrões apropriados de conectividade são atrair axônios para alvos distantes e assegurar que os axônios não se conectem com regiões inapropriadas durante a rota. Com notável visão, Cajal propôs, no início do século XX, que sinais derivados do alvo influenciavam seletivamente o movimento dos cones de crescimento axonais, atraindo-os, desse modo, a destinos apropriados. Além da *quimioatração*, predita por Cajal, há muito se supunha existir sinais *quimiorrepelentes* que desencorajavam o crescimento axonal rumo a certas regiões em particular. Além dessa quimioatração prevista por Cajal, durante muito tempo se supôs também haver sinais quimiorrepelentes que desencorajassem o crescimento axonal para uma dada região (Figura 23.4A).

Apesar da clara importância da quimioatração e da quimiorrepulsão na construção de vias e circuitos, a identidade desses sinais permaneceu incerta até os últimos 15 anos, aproximadamente. Um problema era que os fatores expressos no embrião em desenvolvimento se davam em quantidades extremamente reduzidas. Outro era a distinção de moléculas **trópicas** (que *guiam* os axônios em crescimento em determinado curso) de moléculas **tróficas** (que *dão apoio* à sobrevivência e ao crescimento dos neurônios e de seus processos uma vez que um alvo apropriado tenha sido contatado). Esses problemas foram resolvidos mediante laboriosos processos de purificação bioquímica e de análise de atividades atrativas ou repulsivas em embriões de vertebrados (pinto) e por análise genética do crescimento axonal em *Drosophila* e *C. elegans*; esse trabalho acabou, por fim, levando à clonagem de muitos genes que codificam fatores quimiotrópicos. Notavelmente, a identidade e a função dos quimioatratores e dos quimiorrepelentes através dos filamentos são altamente conservadas.

A família mais bem caracterizada de moléculas quimioatrativas é a das **netrinas** (do sânscrito, “guiar”; Figura 23.3D). Nos embriões de pinto, as netrinas foram identificadas como proteínas com atividade quimioatrativas por purificação bioquímica. Em *C. elegans*, as netrinas foram primeiro reconhecidas como produto de um gene que influenciava o crescimento e a orientação do axônio. O primeiro desses genes foi chamado de *Unc-6*, de *uncoordinated* (descoordenado), que descreve o fenótipo comportamental dos vermes mutantes; a causa disso são axônios com trajetões aberrantes como resultado da ausência de netrina. As próprias netrinas têm grande homologia com moléculas da matriz extracelular como a laminina e, em alguns casos, podem interagir ativamente com a matriz extracelular para influenciar o crescimento ordenado do axônio.

Os sinais da netrina são transduzidos por receptores específicos, incluindo a molécula DCC (*deletado no câncer colorretal*), bem como outros correceptores. Como a maioria das moléculas de adesão celular de superfície, os receptores para netrinas possuem repetições de seqüências de aminoácidos em seus domínios extracelulares, um domínio transmembrana e um domínio intracelular sem atividade enzimática. Assim, para a ligação à netrina causar mudanças na célula-alvo, outras proteínas com atividade catalítica devem interagir com o domínio citoplasmático da DCC. Enzimas candidatas incluem a cinase de adesão focal ou FAK

Figura 23.4 Sinais fornecidos pelo ambiente embrionário e seus efeitos sobre os cones de crescimento e axônios em crescimento. (A) Diagrama ilustrando as classes de sinal básicas. Sinais quimioatrativos, ou trópicos ("+", em verde), podem operar a distância e reorientar o crescimento em direção à fonte do sinal, comumente ao agir sobre um cone de crescimento pioneiro que assume um curso distinto dos seguidores fasciculados. Pistas semelhantes atuando próximas à superfície da haste axonal ajudam a manter os axônios como fascículos, o que é essencial para a formação de tractos e nervos coerentes. Sinais quimiorrepulsivos ("-", em vermelho) podem também atuar a distância ou em regiões onde os axônios devem desagregar-se de um nervo nascente, para evitar um alvo inapropriado. Sinais tróficos (laranja) sustentam os posteriores crescimento e diferenciação do axônio e sua célula nervosa parental. (B) A sinalização de cálcio é um mediador-chave na quimioatração. Aqui, um quimioatrativo secretado, a netrina, é aplicado a um cone de crescimento em cultura de tecido, no tempo 0. Dentro de 1 min, mudanças nas concentrações de Ca^{2+} são vistas no lamelipódio (cabeças de seta brancas); dentro de 10 min, essas concentrações se intensificam para o cone de crescimento inteiro. (C) Um cone de crescimento em cultura de tecido colapsa em 30 min, após aplicação de semaforina 3A, uma molécula quimiorrepelente. Este axônio retrai cada um dos três cones de crescimento e respectivos ramos. (A, segundo Huber *et al.*, 2003; B, obtido de Gomes e Zheng, 2006; C, obtido de Dontchev e Letourneau, 2002.)



(*focal adhesion kinase*), que é conhecida por modular o citoesqueleto de actina, e as tirosina-cinases SRC e Fyn, que são geralmente associadas a sinais de adesão celular. A família de proteínas sinalizadoras Rho/GAP, todas as quais modulam modificações de citoesqueleto por segundos mensageiros, também são implicadas nas etapas finais da sinalização por netrinas. Netrinas são comumente encontradas na linha mediana do sistema nervoso em desenvolvimento. Inclusive sua caracterização inicial foi guiada pela observação de que parecia haver um sinal quimioatrativo na medula espinhal que influenciava os axônios espinotalâmicos do corno dorsal em direção à linha mediana ventral (Figura 23.5). Após sua purificação e clonagem iniciais, netrinas foram localizadas na lâmina do assoalho, que define a linha mediana ventral na medula espinhal em desenvolvimento. Consistentemente com sua expressão e atividade *in vitro*, a mutação do gene *netrina-1* interrompe o crescimento de vias axonais que cruzam a linha mediana. Essas incluem a comissura anterior da medula espinhal, bem como, no encéfalo, o corpo caloso, a comissura anterior e comissura hipocampal.

Como a linha mediana é um ponto onde há simetria geral nos níveis de netrina e de outros fatores secretados, deve haver um mecanismo para assegurar que,

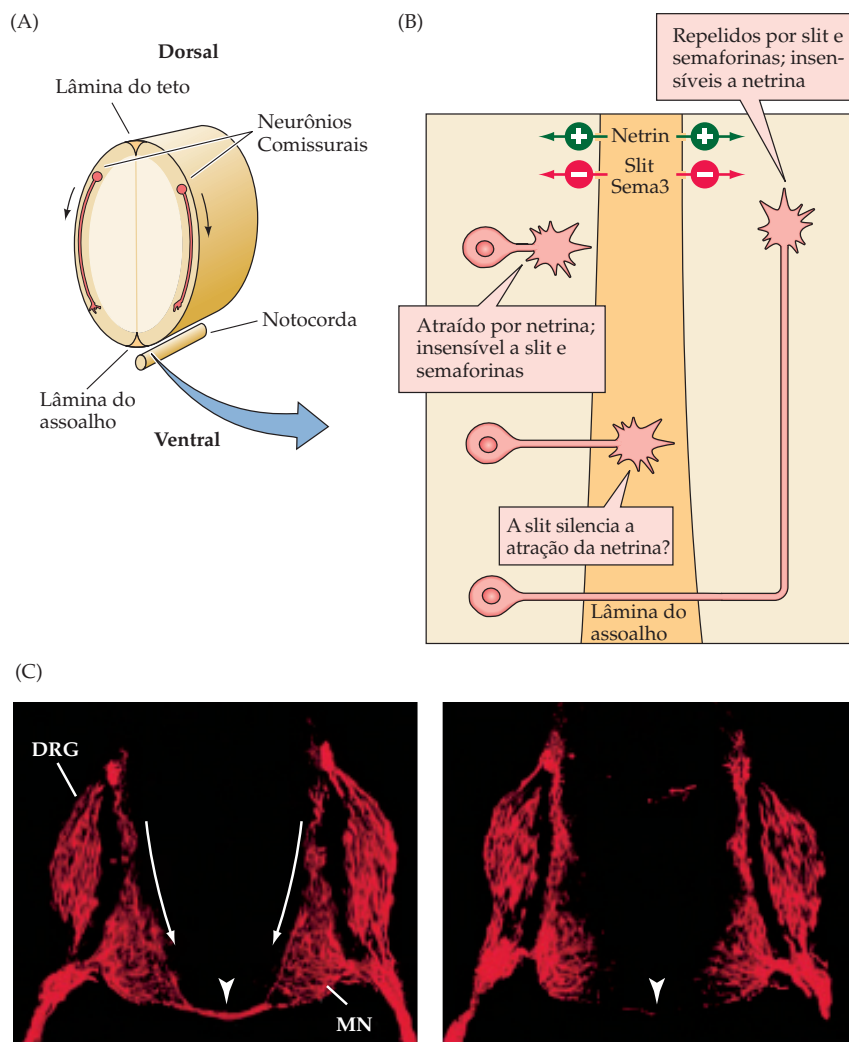


Figura 23.5 Netrinas regulam quimiotropicamente a formação da medula espinal em desenvolvimento. (A) Os neurônios comissurais enviam axônios à região ventral da medula espinal, incluindo uma região específica denominada lâmina do assoalho (veja Figura 22.2). (B) Atividades opostas de netrina e slit na linha mediana ventral da medula espinal. Esse sistema de orientação molecular assegura que os axônios retransmissores de dor e de temperatura através da via anterolateral cruzem a linha mediana em níveis apropriados da medula espinal e permaneçam no lado contralateral até que alcancem seus alvos, no tálamo. (C) À esquerda, axônios comissurais marcados (vermelho) descendem através da medula espinal, passam a coluna motora (MC) e cruzam a linha mediana através da comissura anterior (ventral) da medula espinal. À direita, o gene para netrina em camundongo foi homocigotamente inativado, e os axônios comissurais não fasciculam, nem cruzam na linha mediana ventral (cabeças de seta). (A, segundo Serafini *et al.*, 1994; B, segundo Dickinson, 2002; C, obtido de Serafini *et al.*, 1996.)

uma vez que a netrina direcione axônios para cruzar a linha mediana, eles não cruzam de volta, em virtude da natureza quantitativa ambígua dos sinais na linha mediana. O fator secretado “slit” e seu receptor “robo” (nomeados por fenótipos mutantes de *Drosophila*, em que foram primeiramente identificados) são importantes para prevenir que um axônio retorne uma vez que tenha cruzado a linha mediana em resposta à netrina. Slit e Robo são disponíveis imediatamente fora da linha mediana, e pensa-se que acabam com a sensibilidade do cone de crescimento à netrina, assim que ele tiver cruzado de um lado do SNC ao outro. Assim, slit e robo – e provavelmente muitas outras moléculas – e as vias de sinalização que eles ativam orquestram o cruzamento unidirecional de axônios na linha mediana. O sucesso no cruzamento de axônios é essencial para a construção de alguns aspectos de todas as principais vias sensoriais, motoras e associativas do encéfalo mamífero (veja também Quadro 23A).

Construir o sistema nervoso também implica orientar aos axônios onde *não* crescer. Duas classes gerais adicionais de moléculas quimiorrepelentes, além de slit/robo (que servem a uma função repulsiva específica), já foram descritas. A primeira é associada à mielina do sistema nervoso central; moléculas dessa classe são particularmente importantes para o (re)crescimento após dano ao sistema nervoso maduro (veja Capítulo 25). Moléculas pertencentes à segunda classe de

quimiorrepelentes são ativas primariamente durante o desenvolvimento neural. Essas moléculas, denominadas **semaforinas** (do grego *sema*, “sinal”, veja Figura 23.3E), estão eventualmente ligadas às superfícies celulares ou à matriz extracelular, onde podem prevenir o alongamento de axônios próximos. Seus receptores, como aqueles para moléculas de adesão celular de superfície, são proteínas transmembrana (incluindo as plexinas e uma proteína denominada neuropilina) cujos domínios citoplasmáticos não possuem atividade catalítica conhecida. No entanto, a sinalização por semaforinas por meio de seus receptores leva a mudanças na concentração de Ca^{2+} . Essas mudanças presumivelmente ativam cinases intercelulares e outras moléculas de sinalização para modificar o citoesqueleto do cone de crescimento. Estudos com neurônios de vertebrados em cultura indicam que as semaforinas causam colapso do cone de crescimento e cessam o alongamento (veja Figura 23.4C). Muito da caracterização inicial da atividade quimiorrepelente da semaforina emergiu de estudos de invertebrados (em particular, de *Drosophila*), em que mutação ou manipulação desses genes podem causar crescimento anormal dos axônios. A atividade dessas moléculas em vertebrados em desenvolvimento, contudo, tem sido difícil de demonstrar *in vivo*. Por exemplo, crescimento ou orientação axonais inadequados não são observados quando genes individuais de semaforina em camundongos são deletados; entretanto, a introdução local de semaforinas pode levar a trajetórias axonais alteradas, já que os axônios evitam a semaforina exógena.

As semaforinas representam a maior família de quimiorrepelentes. Apesar de nenhuma dessas moléculas, sozinha, explicar as escolhas iniciais e as trajetórias resultantes de axônios em desenvolvimento, está bastante claro que as semaforinas fazem uma importante contribuição à construção ordenada de vias axonais, tanto na periferia quanto no sistema nervoso central.

Formação dos mapas topográficos

Nos sistemas sensorial somático, visual e motor, as conexões neuronais estão arranjadas de forma tal que pontos vizinhos na periferia estão representados por locais adjacentes no sistema nervoso central (veja Capítulos 9, 11 e 16). Em outros sistemas (p. ex., nos sistemas auditivo e olfatório), há também representações ordenadas de vários atributos dos estímulos, como frequência ou tipo de receptor. Como se distribuem os axônios em crescimento de forma fidedigna pelas diferentes regiões-alvo do encéfalo?

Por volta de 1960, Roger Sperry, que posteriormente foi pioneiro no estudo da especialização funcional dos hemisférios cerebrais (veja Capítulo 27), articulou a **hipótese da quimioafinidade**, com base fundamentalmente em trabalhos no sistema visual de sapos e de peixes-dourados. Nesses animais, as terminações das células ganglionares da retina constituem um mapa topográfico preciso no tecto óptico (estrutura homóloga ao colículo superior dos mamíferos; Figura 23.6A). Quando Sperry esmagou o nervo óptico e induziu sua regeneração (peixes e anfíbios, ao contrário dos mamíferos, podem regenerar os tractos axonais em seus sistemas nervosos centrais; veja Capítulo 25), ele descobriu que os axônios da retina restabeleceram o mesmo padrão de conexões no tecto. Mesmo se o olho fosse girado em 180° , os axônios em regeneração cresciam retornando a seus destinos tectais originais (causando alguma confusão no comportamento do sapo; Figura 23.6B). Em função disso, Sperry propôs que cada célula tectal carrega uma “etiqueta de identificação”; posteriormente, supôs que as terminações em crescimento das células ganglionares da retina possuem “etiquetas complementares” tais que buscam um local específico no tecto. Em linguagem moderna, essas etiquetas “químicas” são **moléculas de reconhecimento**, e a “afinidade” que elas engendram é uma ligação seletiva das moléculas receptoras no cone de crescimento a moléculas correspondentes nas células tectais que sinalizam suas posições relativas.

Experimentos posteriores no sistema visual de anfíbios e aves fizeram a versão estrita da hipótese da quimioafinidade – isto é, a marcação de cada local do

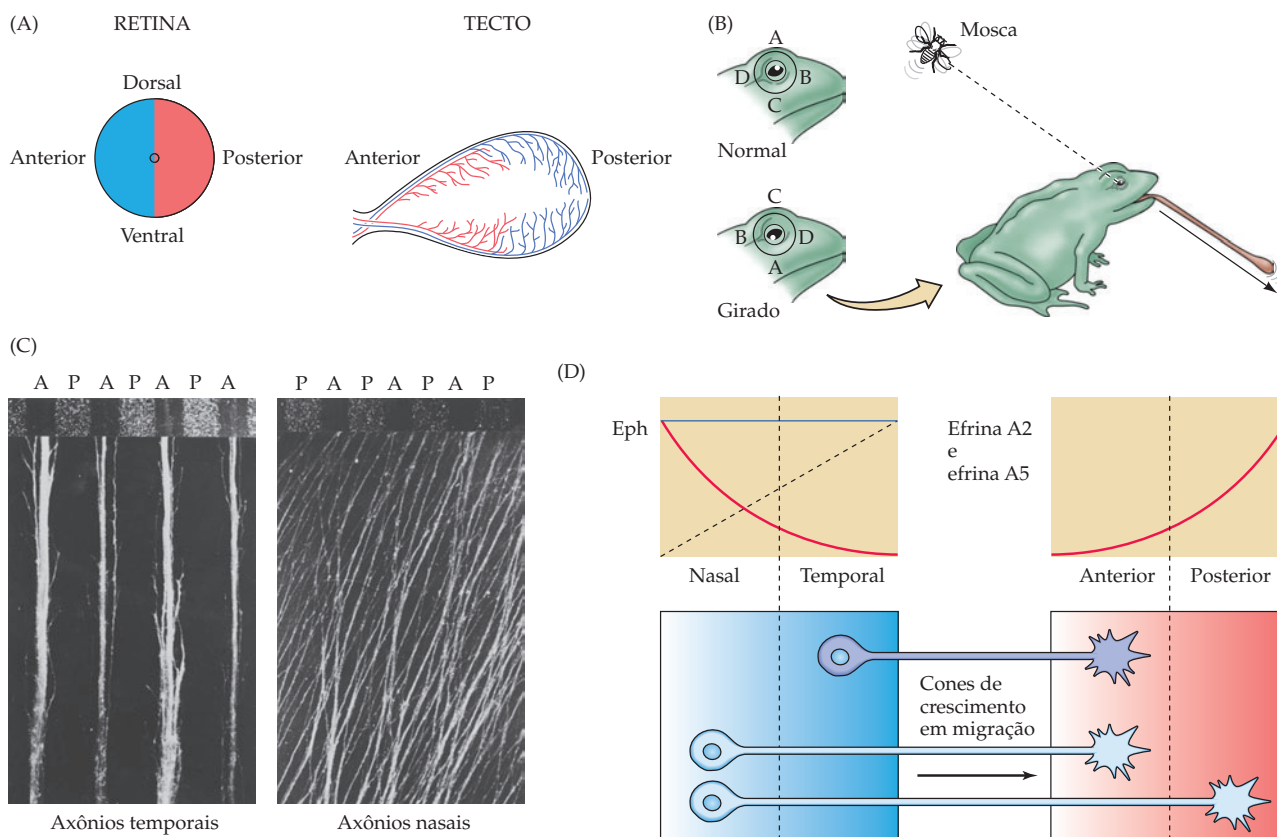


Figura 23.6 Mecanismos de mapeamento topográfico no sistema visual vertebrado. (A) Axônios retinianos posteriores projetam-se para o tecto anterior, e axônios retinianos anteriores, para o tecto posterior. Quando o nervo óptico do sapo é cirurgicamente interrompido, os axônios regeneram com a especificidade adequada. (B) Mesmo se o olho for rodado após secção do nervo óptico, os axônios regeneram-se à posição original no tecto. Essa constância topográfica é evidente no comportamento do sapo. Quando uma mosca é colocada próxima, no alto, o sapo consistentemente ataca para baixo, e vice-versa. (C) Ensaio *in vitro* para moléculas de superfície celular que contribuem para a especificidade topográfica no tecto óptico. Um grupo de faixas de 90 μm de largura de membranas dos tectos ópticos anterior (A) e posterior (P) de pintos foi colocado sobre uma lâmina de vidro. As membranas posteriores possuem partículas fluorescentes adicionadas para tornar as faixas aparentes

(parte superior dos painéis). Explantes de retina, tanto da retina nasal quanto da temporal, foram colocados nas faixas. Os axônios temporais preferem crescer nas membranas anteriores e são repelidos pelas posteriores. Em contraste, axônios retinianos nasais crescem igualmente em ambas as faixas. (D) Gradientes complementares de receptores Eph (em células aferentes e em seus cones de crescimento) e efrinas (nas células-alvo) levam a diferentes afinidades e mapeamento topográfico. Nesse modelo, cones de crescimento retinianos com uma alta concentração de receptores Eph (para a retina de camundongo, EphA5) estariam mais propensos a reconhecer uma menor concentração do ligante (para o cóliculo superior de camundongo, efrinas A2 e A5), enquanto um cone de crescimento com baixa concentração de receptor Eph reconheceria uma maior concentração do ligante. (A,B, segundo Sperry, 1963; C, obtido de Walter *et al.*, 1987; D, segundo Wilkinson, 2001.)

tecto por uma molécula diferente de reconhecimento – ficar insustentável. Mais do que precisamente uma afinidade do tipo “chave e fechadura”, o comportamento dos axônios em crescimento sugeria haver gradientes de moléculas de superfície celular aos quais os axônios em crescimento respondem no tecto para estabelecer os eixos básicos do mapa retinotópico. Normalmente, axônios da região temporal da retina do frango inervam o pólo anterior do tecto e evitam o pólo posterior. Experimentos embriológicos nos quais as regiões temporal e nasal da retina ou as regiões anterior e posterior do tecto foram revertidas de posição sugerem que havia alguma especificidade. Essa especificidade, entretanto, não era absoluta – se apenas o tecto posterior estivesse disponível para os axônios retinianos temporais, os axônios iriam inervar o alvo, normalmente não receptivo. Análises subsequentes *in vitro* mostraram que a especificidade era gerada pela comparação de dife-

rentes substratos. Axônios retinianos temporais, quando apresentados a membranas celulares derivadas das regiões tectais anterior e posterior como substratos (dispostas em um feixe de tiras afixadas sobre um meio de cultura de tecido), crescem exclusivamente nas membranas anteriores, evitando membranas derivadas da região “errada” do tecto (Figura 23.6C). As interações positivas provavelmente são devidas a uma adesão aumentada dos cones de crescimento ao substrato, enquanto a falha em crescer em regiões inapropriadas pode resultar de interações repulsivas que tendem a colapsar os cones de crescimento.

Um candidato provável a sinal negativo de orientação para os axônios temporais no tecto posterior tem sido purificado, e seu gene, clonado. A proteína – denominada RAGS (de *repulsive axon guidance signal* – sinal de orientação axonal repulsivo) e posteriormente renomeada efrina A5 – pertence à família dos **ligantes efrinas** e **receptores Eph** (veja Figura 23.3F). Efrinas e seus receptores são encontrados em todo o organismo; entretanto, no sistema nervoso em desenvolvimento, parecem ser especialmente importantes para o estabelecimento de conexões topográficas. No olho e no tecto, efrinas e seus receptores são distribuídas em gradientes complementares, de forma que níveis similares de ligantes e receptores são combinados, assim levando ao mapeamento topográfico da retina nasal e temporal ao longo do eixo anteroposterior do tecto. Estudos subsequentes têm associado vários membros dessa família de moléculas ao mapeamento topográfico do sistema visual, bem como à formação de vias axonais como a comissura anterior e a migração de subpopulações de células da crista neural.

Os ligantes Eph são semelhantes às moléculas de adesão celular que podem ser tanto proteínas transmembrana quanto proteínas associadas à membrana. Os receptores Eph pertencem à família de receptores acoplados à tirosina-cinase com um único domínio transmembrana e, assim, podem transduzir um sinal de um ligante Eph diretamente. Estudos subsequentes também sugerem que, após ligação com receptores Eph, ligantes efrinas podem gerar sinais intercelulares na célula que expressa o ligante (assim referido como sinalização retrógrada), por meio de interações com cinases citoplasmáticas e moléculas relacionadas. Interrupção da expressão de genes de efrinas ou de seus receptores resulta em distorções sutis da organização topográfica das projeções retinocolicilar ou retinotalâmica. Tais observações estão de acordo com a ideia de que a quimioafinidade opera na retina e no tecto por meio de um sistema de gradientes que dá aos axônios – e seus alvos – marcadores de posição gerais dentro de um sistema de coordenadas (como N, S, L e O em um mapa), e não algum tipo de reconhecimento um a um, do tipo “chave-e-fechadura”. Os receptores Eph e seus ligantes fornecem um modelo de como informação molecular graduada pode organizar topograficamente o crescimento axonal no sistema visual e em outras regiões do encéfalo em desenvolvimento.

Formação seletiva das sinapses

Após alcançar o destino correto ou a região-alvo, os axônios devem determinar localmente a que células em particular inervar, dentre uma variedade de potenciais parceiros sinápticos. As escolhas disponíveis para um axônio incluem: estabelecer contatos sinápticos; retrair-se e crescer novamente, para outro alvo; ou falhar em estabelecer conexões estáveis (uma escolha que pode resultar na morte do próprio neurônio). Em virtude da complexidade da circuitaria encefálica, este tema tem sido estudado mais meticulosamente no sistema nervoso periférico, em particular a inervação das fibras musculares (Quadro 23B) por células dos gânglios neurovegetativos e neurônios motores da medula espinhal.

A especificidade sináptica foi primeiro investigada pelo fisiologista britânico John Langley no final do século XIX (veja também Quadro 25A). Neurônios simpáticos pré-ganglionares localizados em diferentes níveis da medula espinhal inervam células dos gânglios da cadeia simpática de forma estereotipada e seletiva (veja Capítulo 21). No gânglio cervical superior, por exemplo, células do nível torácico mais elevado (T1) inervam células do gânglio que se projetam, por sua vez, a destinos localizados no olho, enquanto neurônios de um nível um pouco

QUADRO 23B Sinais moleculares que promovem a formação de sinapses

Sinapses requerem uma organização precisa dos elementos pré e pós-sinápticos ordenados para funcionar apropriadamente (veja Capítulos 4 a 8). Na junção neuromuscular, por exemplo, vesículas sinápticas e o mecanismo de liberação associado estão localizados nos sítios das terminações nervosas conhecidos como zonas ativas; na célula muscular pós-sináptica, receptores de acetilcolina e outras moléculas sinápticas específicas estão localizados em alta densidade (a “densidade pós-sináptica”; veja Figura 23.7) logo abaixo das zonas ativas pré-sinápticas. Nos últimos 25 anos, numerosos investigadores identificaram alguns dos sinais moleculares que guiam a formação cuidadosamente justaposta desses elementos. Seus esforços têm tido maior sucesso na junção neuromuscular, onde, sabe-se agora, uma molécula denominada agrina é responsável por iniciar alguns dos eventos que levam ao estabelecimento de uma sinapse completamente funcional.

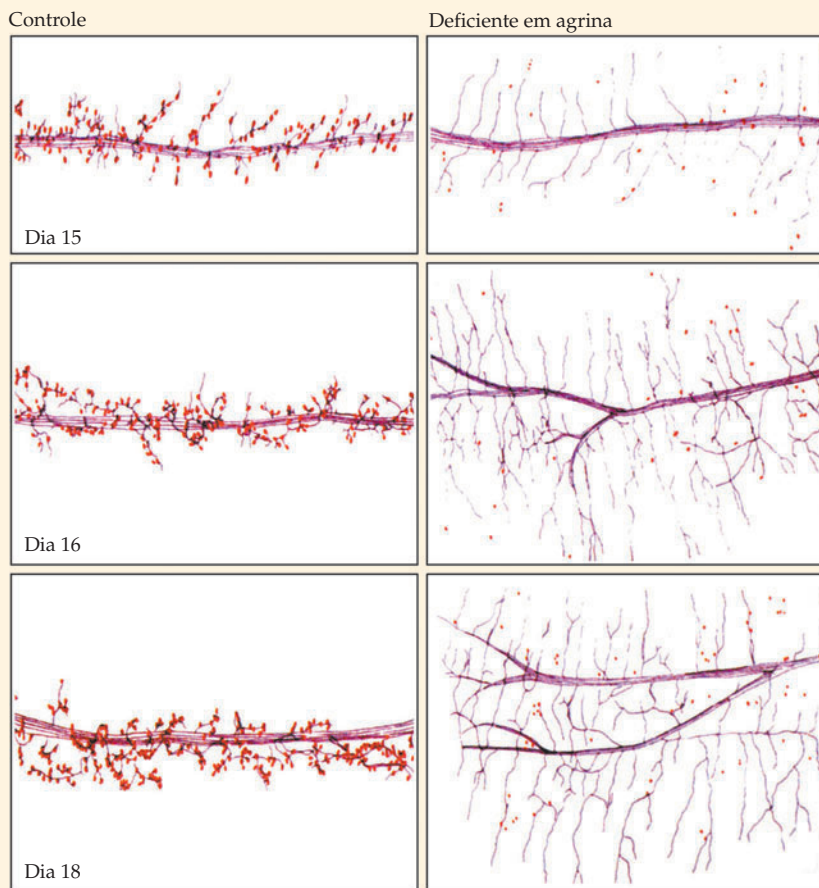
A agrina foi originalmente identificada em função de sua influência na reinervação da junção neuromuscular de sapo após lesão do nervo motor. No músculo esquelético maduro,

Desenvolvimento das junções neuromusculares em camundongos deficientes em agrina. Músculos diafragmas de camundongos-controle (esquerda) e deficiente em agrina (direita), nos dias embrionários 15, 16 e 18, foram duplamente marcados para receptores de acetilcolina e axônios, depois desenhados em câmara lúcida. As fibras musculares em desenvolvimento correm verticalmente. Tanto no músculo-controle quanto no deficiente, um nervo intramuscular (preto) e agregados de receptores de acetilcolina (vermelho) estão presentes pelo dia embrionário 15. Nos controles, ramificações axonais e agrupamentos de receptores estão confinados a uma banda no centro da placa motora em todos os estágios. Nos mutantes, agregados de receptores são menores, menos densos e menos numerosos; axônios formam poucas ramificações, e suas relações sinápticas são desorganizadas. (Obtido de Gautam *et al.*, 1996)

cada fibra recebe tipicamente um único contato sináptico em uma região altamente especializada denominada placa terminal (veja Capítulo 5). U. J., McMahan, Josh Sanes e seus colegas, nas Universidades de Harvard e, mais tarde, Stanford e Washington, descobriram que axônios em regeneração reinervam precisamente o sítio da placa terminal original. Na busca para determinar os sinais moleculares básicos desse fenômeno, eles tiraram vantagem do fato de que cada fibra muscular é envolvida por uma bainha de matriz extracelular chamada de lâmina basal. Quando as fibras musculares degeneram, elas deixam a lâmina basal para trás (como fazem os axônios em degeneração); além disso, um dobramento específico da lâmina basal no local em que a

placa terminal estava permite sua identificação. Vale destacar que terminais nervosos pré-sinápticos se diferenciam nesses locais originais mesmo quando as fibras musculares associadas estão ausentes. Igualmente notável é que fibras musculares em regeneração formam especializações pós-sinápticas – como, por exemplo, receptores de acetilcolina densamente localizados – precisamente nesses mesmos locais da lâmina basal na ausência de fibras nervosas! Esses achados mostram que o(s) sinal(is) que orienta(m) o estabelecimento de sinapses permanece(m) no ambiente extracelular após remoção do nervo ou do músculo, possivelmente na lâmina basal “fantasma” que envolve cada fibra muscular.

(*Continua*)



QUADRO 23B (Continuação)

Utilizando um bioensaio com base na agregação dos receptores de acetilcolina para analisar os componentes da lâmina basal, McMahan e colegas isolaram e purificaram a agrina. A agrina é uma proteoglicana encontrada tanto em neurônios motores como em fibras musculares de mamíferos; é também abundante no tecido encefálico. A forma neuronal da agrina é sintetizada pelos neurônios motores, transportada em seus axônios e liberada a partir de fibras nervosas em crescimento. A agrina se liga a um receptor pós-sináptico cuja ativação leva ao agregamento de receptores de acetilcolina e, evidentemente, a eventos posteriores na sinaptogênese. Em apoio a esse papel da agrina como organizador da diferenciação sináptica, Sanes e seus colaboradores descobriram que camundongos geneticamente modificados que não continham o gene para agrina se desenvolveram no útero com poucas junções neuromusculares (veja figura). Essencialmente, camundongos deficientes apenas da agrina neural foram tão gravemente prejudicados quanto camundongos deficientes tanto da agrina nervosa como da muscular. Animais deficientes do receptor

para a agrina também falharam em desenvolver junções neuromusculares e morreram ao nascer. A agrina é, portanto, um dos primeiros exemplos de uma molécula derivada pré-sinápticamente que promove diferenciação pós-sináptica em células-alvo.

Uma vez que o estabelecimento da sinapse exige um verdadeiro “diálogo” constante entre as porções pré e pós-sinápticas, é provável que também existam organizadores da diferenciação pré-sináptica derivados pós-sinápticamente. Com base nos estudos da lâmina basal mencionados anteriormente, Sanes e seus colaboradores identificaram um certo grupo de moléculas, as β 2-lamininas (originalmente chamadas de S-lamininas). Camundongos deficientes de β 2-laminina apresentam déficits na diferenciação das terminações nervosas motoras e, surpreendentemente, das células gliais (Schwann) associadas às terminações nervosas. Contudo, defeitos pré-sinápticos em mutantes β 2-laminina são muito menos devastadores do que defeitos pós-sinápticos em mutantes agrina, sugerindo que sinais retrógrados adicionais importantes ainda estejam por ser identificados.

Referências

- BURGESS, R. W., Q. T. NGUYEN, Y.-I. SON, J. W. LICHTMAN and J. R. SANES (1999) Alternatively spliced isoforms of nerve- and muscle-derived agrin: Their roles at the neuromuscular junction. *Neuron* 23: 33-44.
- DECHIARA, T. M. and 14 others (1996) The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 85: 501-512.
- GAUTAM, M. and 6 others (1996) Defective neuromuscular synaptogenesis in agrin-deficient mutant mice. *Cell* 85: 525-535.
- McMAHAN, U. J. (1990) The agrin hypothesis. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 50: 407-418.
- NOAKES, P. G., M. GAUTAM, J. MUDD, J. R. SANES and J. R. MERLIE (1995) Aberrant differentiation of neuromuscular junctions in mice lacking s-laminin/laminin β 2. *Nature* 374: 258-262.
- PATTON, B. L., A. Y. CHIU and J. R. SANES (1998) Synaptic laminin prevents glial entry into the synaptic cleft. *Nature* 393: 698-701.
- SANES, J. R., L. M. MARSHALL and U. J. McMAHAN (1978) Reinnervation of muscle fiber basal lamina after removal of myofibers. *J. Cell Biol.* 78: 176-198.

mais abaixo (T4) inervam células ganglionares que causam constrição dos vasos sanguíneos do ouvido. Uma vez que os axônios de todos esses neurônios andam juntos ao longo do eixo simpático cervical para chegar ao gânglio, os mecanismos subjacentes à inervação diferencial das células ganglionares devem ocorrer no nível da formação das sinapses mais do que na orientação axonal à vizinhança geral das células-alvo. Antecipando Sperry em mais de 50 anos (porém em um contexto diferente), Langley concluiu que a formação seletiva de sinapses baseia-se em afinidades diferenciais dos elementos pré e pós-sinápticos. Estudos subsequentes com base em registros intracelulares de neurônios individuais do gânglio cervical superior demonstraram, contudo, que as afinidades seletivas entre neurônios pré e pós-sinápticos não são especialmente restritivas; apesar da preferência por conexões sinápticas estabelecidas entre células ganglionares e neurônios pré-ganglionares de um determinado nível espinhal, contatos sinápticos de neurônios oriundos de outros níveis não são excluídos (mais ou menos como as demais leis que governam a orientação axonal). Apesar dessa seletividade relativa durante a formação da sinapse, uma linha diferente de investigação tem mostrado que, onde quer que uma sinapse se forme sobre a célula-alvo (pelo menos se a célula for uma fibra muscular), ela é controlada rigidamente por um conjunto de moléculas que agora são compreendidas em algum detalhe. Talvez não nos surpreenda que tais moléculas incluam variantes de muitas das moléculas de adesão celular que influenciam o comportamento do cone de crescimento.

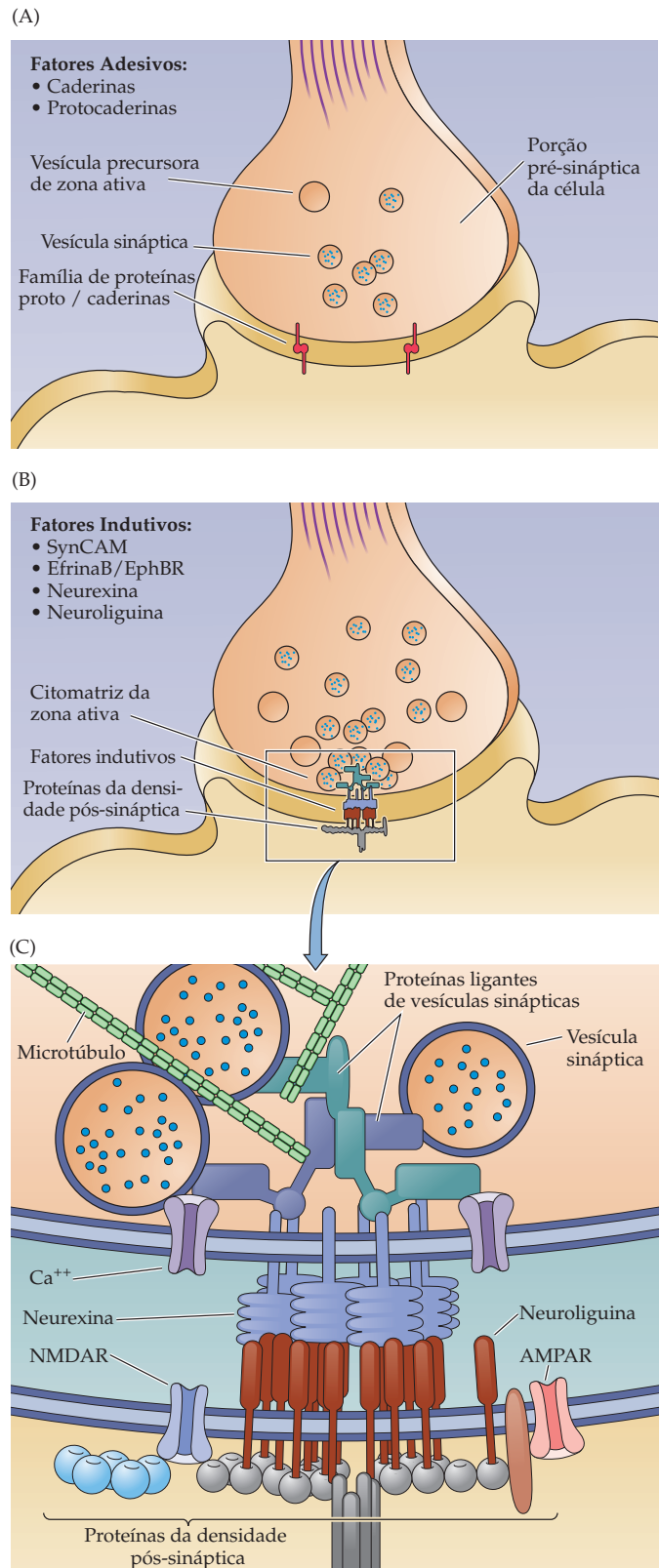
Existem algumas restrições absolutas para associações sinápticas. Assim, neurônios não inervam células gliais próximas ou células de tecido conectivo, e muitos exemplos têm sido descritos nos quais vários tipos de células-alvo e nervos mostram pouca ou nenhuma inclinação a estabelecerem conexões entre si. Quando a sinaptogênese continua, entretanto, neurônios e seus alvos nos sistemas nervosos central e periférico parecem associar-se de acordo com um sistema continuamente variável de preferências – como em uma canção antiga que diz “se você não pode estar com quem ama, ame quem está com você”. Tais tendências definem o padrão de inervação que se origina no desenvolvimento (ou a reinervação durante a regeneração; veja Capítulo 25) sem limitá-lo de qualquer forma absoluta. As células-alvo nos músculos, nos gânglios vegetativos ou no encéfalo não são equivalentes, tampouco são únicas em termos do tipo de inervação que podem receber. Essa relativa promiscuidade pode ser problemática após lesões neurais, uma vez que padrões regenerados de inervação nem sempre são apropriados. Ela provavelmente reflete o fato de os sítios pré- e pós-sinápticos compartilharem muitas moléculas que os identificam como locais potenciais para fazer uma conexão. Assim, se não há uma afinidade forte específica, é muito provável que eventos de reconhecimento genérico ocorrerão e que conexões anômalas serão feitas.

Muito dessa imprecisão pode refletir a expressão concomitante do subgrupo de moléculas que regulam a formação de sinapses, bem como o crescimento axonal (e dendrítico). Várias observações mostram que muitas das mesmas moléculas de adesão que participam da orientação axonal contribuem para a identificação e a estabilização de um sítio sináptico nas células-alvo, bem como para a habilidade ideal de um axônio em crescimento reconhecer sítios específicos (Figura 23.7). Assim, nos primeiros estágios de formação sináptica, a família das caderinas – de moléculas de adesão dependentes de Ca^{2+} – parece ser essencial para o reconhecimento de sítios sinápticos possíveis em um dendrito, no corpo celular ou em outro alvo apropriado (i. e., fibras musculares; veja Quadro 23B) por processos sinápticos nascentes (derivados da conversão de um cone de crescimento). No passo seguinte, várias moléculas adicionais são implicadas em estabelecer o agrupamento de vesículas sinápticas e a diferenciação de uma zona ativa, bem como a construção da densidade pós-sináptica.

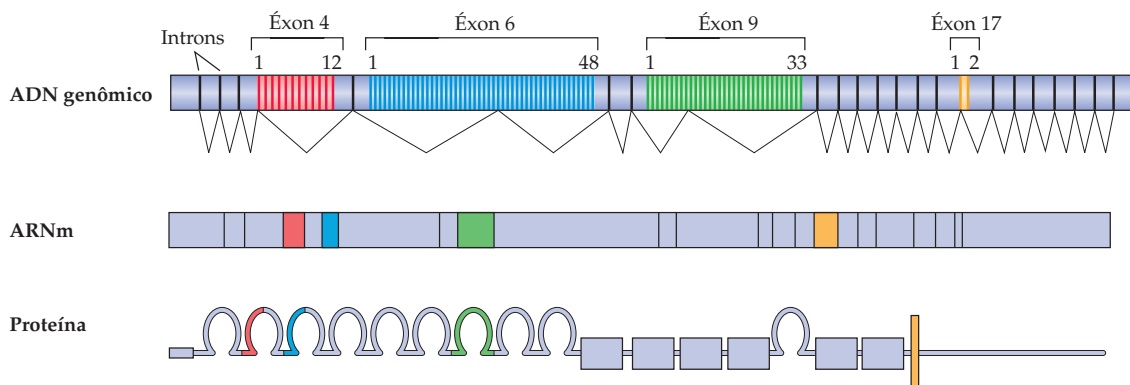
A **densidade pós-sináptica** é uma junção intercelular especializada que localiza receptores de neurotransmissores e outros canais ou proteínas de sinalização relevantes para facilitar a resposta pós-sináptica ao neurotransmissor. Duas moléculas são particularmente centrais nesses eventos: a **neurexina**, uma molécula de adesão encontrada na membrana pré-sináptica, e sua parceira ligante **neuroligina**, uma molécula de adesão encontrada na membrana pós-sináptica. Além da habilidade da neurexina e da neuroligina de ligarem-se uma à outra e promover adesão entre as membranas pré- e pós-sinápticas, a neurexina possui um domínio transmembrana que ajuda a localizar vesículas sinápticas, proteínas de atracamento e moléculas de fusão acumuladas nas zonas ativas do terminal pré-sináptico. A neuroligina possui uma função similar no sítio pós-sináptico; ela interage com proteínas pós-sinápticas especializadas para promover o agrupamento de receptores e canais da densidade pós-sináptica enquanto a sinapse amadurece (Figura 23.7C).

As moléculas mostradas na Figura 23.7 são compartilhadas por todas as sinapses em desenvolvimento (talvez ajudando a explicar o fenômeno da formação sináptica “ame quem está com você” descrito anteriormente); entretanto, há uma diversidade entre sinapses em desenvolvimento. Muitas moléculas candidatas têm sido propostas para a gênese dessa especificidade. Efrinas e receptores Eph têm sido sugeridos contribuir nesse processo, bem como as caderinas. Em ambos os casos, a diversidade dessas famílias de moléculas de adesão (há, pelo menos, 9 ligantes efrinas e 15 receptores Eph, bem como um vasto número de membros da família das caderinas) faz dessas moléculas de adesão candidatos atraentes. O *splicing* diferencial (de ARNm) e modificações pós-tradução de várias proteínas sinápticas podem fornecer distinções adicionais entre sinapses individuais.

Figura 23.7 Mecanismos moleculares envolvidos na formação sináptica. (A) Iniciação da sinapse depende centralmente do reconhecimento local entre membranas presumivelmente pré e pós-sinápticas, mediado por membros das famílias de caderinas e de protocaderinas de moléculas de adesão celular dependentes de Ca^{2+} . Esse reconhecimento local é acompanhado pelo acúmulo inicial de vesículas sinápticas, bem como de vesículas de transporte que contêm componentes moleculares que contribuem para a zona ativa pré-sináptica. (B) Uma vez que a especialização inicial seja estabelecida, moléculas de adesão adicionais são recrutadas, incluindo a molécula de adesão celular sináptica (SynCAM), um membro da família de moléculas de adesão independentes de Ca^{2+} , de ligações homofílicas (como a NCAM; veja Figura 23.3B), neurexina e neuroligina (veja painel C) e ligantes efrinaB e seus receptores EphB. A sinalização adesiva entre essas moléculas inicia a diferenciação da zona pré-sináptica e da densidade pós-sináptica. (C) A interação da neurexina (uma proteína de adesão transmembrana pré-sináptica) é central para recrutar e reter elementos do citoesqueleto que alocam vesículas sinápticas no terminal pré-sináptico e medeiam sua fusão. Além disso, a neurexina é importante para situar canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, para assegurar a liberação de vesículas. A neuroligina, ligando-se à neurexina, é essencial para alocar receptores de neurotransmissores e proteínas pós-sinápticas na especialização pós-sináptica (A,B, segundo Waites *et al.*, 2005; C, segundo Dean e Dreshbach, 2006.)



(A) DSCAM



(B) Protocaderina gama



(C)

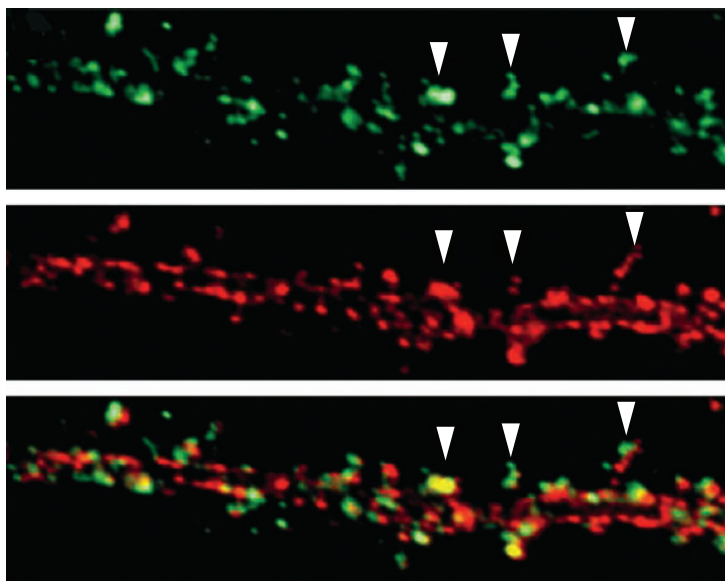


Figura 23.8 Potenciais mediadores moleculares da identidade sináptica. (A) Organização do gene *DSCAM* em *Drosophila*. Cada uma das quatro regiões 4, 6, 9 e 17, com múltiplos éxons, possui muitas variedades de processamento, e diferentes combinações dessas quatro regiões possibilitam um potencial de 38.000 isoformas da proteína *DSCAM*, que pode ser expressa em sítios sinápticos distintos no sistema nervoso em desenvolvimento da mosca. (B) Variabilidade similar de múltiplos éxons alternativos é encontrada no gene da γ -protocaderina, em mamíferos. (C) Isoformas distintas de γ -protocaderina (verde e vermelho) são expressas em subgrupos de contatos sinápticos sobre dendritos em neurônios hipocâmpais em cultura, sugerindo que sítios sinápticos diferentes podem ter diferentes complementos de moléculas de adesão, provavelmente conferindo especificidade àquelas junções sinápticas. (A, segundo Schmucker *et al.*, 2000; B, segundo Wang *et al.*, 2002; C, obtido de Phillips *et al.*, 2003.)

Especulações sobre a especificidade de moléculas de adesão e de formação de sinapses apresentam um paralelo intrigante em *Drosophila*. Na mosca, o gene para a molécula de adesão *DSCAM* (um ortólogo da molécula de adesão da síndrome de Down em mamíferos – de *down syndrome adhesion molecule*) possui aproximadamente 38.000 isoformas com base no número de éxons do gene e no *splicing* previsto (Figura 23.8A). Não fica claro se as isoformas processadas individuais são diferentemente expressas em sítios sinápticos distintos; entretanto, se esse é o caso,

a diversidade genômica pode contribuir para a diversidade sináptica. Enquanto o ortólogo mamífero de DSCAM não possui uma similar diversidade, alguns membros da família de protocaderinas o tem, e as isoformas não são uniformemente expressas em sinapses vizinhas (veja Figura 23.8B,C). Assim, é possível que isoformas de processamento diferencial, como as protocaderinas, invistam identidades únicas a sítios sinápticos.

Interações tróficas e o tamanho final das populações de neurônios

O estabelecimento de contatos sinápticos entre axônios em crescimento e seus “parceiros” sinápticos marca o começo de um novo estágio do desenvolvimento. Uma vez que os contatos sinápticos são estabelecidos, os neurônios se tornam dependentes, em algum grau, da presença de seus alvos para sua sobrevivência e diferenciação continuadas; na ausência de alvos sinápticos os axônios e os dendritos dos neurônios em desenvolvimento se atrofiam, e a inervação das células nervosas pode, por fim, morrer. Essa dependência de longo prazo entre os neurônios e seus alvos é conhecida como **interação trófica**. A palavra *trófica* vem do grego *trophé*, que significa “nutrição”. Apesar dessa denominação, o suporte provido aos neurônios pelas interações tróficas não é do mesmo tipo que deriva de metabólitos como a glicose e o ATP. A dependência baseia-se em moléculas sinalizadoras específicas denominadas **fatores neurotróficos**, ou **neurotrofinas**. Fatores neurotróficos, assim como algumas outras moléculas sinalizadoras intercelulares (p. ex., mitógenos que promovem proliferação celular e citocinas que regulam respostas inflamatórias e imunológicas), têm origem em tecidos-alvo e regulam a diferenciação, o crescimento e, em última instância, a sobrevivência neuronal. No sistema nervoso, neurotrofinas são únicas porque, ao contrário de moléculas sinalizadoras indutivas e de adesão celular, sua expressão é limitada primariamente a neurônios, bem como a alvos não neurais como músculos, e são primeiramente detectadas depois que as populações iniciais de neurônios pós-mitóticos tenham sido geradas nos nascentes sistemas nervosos central e periférico.

Por que os neurônios dependem tão fortemente de seus alvos e quais interações celulares e moleculares específicas medeiam essa dependência? A resposta à primeira parte dessa questão reside na mudança de escala do sistema nervoso em desenvolvimento e do corpo ao qual servem e na consequente necessidade de ajustar o número de neurônios em determinadas populações ao tamanho de seus alvos. Os mecanismos básicos pelos quais os neurônios são inicialmente gerados já foram considerados no Capítulo 22. Um aspecto importante desse processo, contudo, ainda não foi considerado. Uma estratégia geral e surpreendente do desenvolvimento nos vertebrados é a de produzir um excedente inicial de células nervosas (da ordem de duas a três vezes mais células); a população final é posteriormente estabelecida mediante a degeneração daqueles neurônios que falharam em ser bem-sucedidos na interação com seus alvos pretendidos (veja a seguir). A eliminação de neurônios supranumerários, em particular a iniciação da **apoptose** – o processo altamente regulado que resulta em morte celular –, é mediado por neurotrofinas (veja a seguir e Capítulo 25).

Evidências de que os destinos neurais têm um papel importante na determinação do tamanho das populações neuronais que os inervam surgiram de uma série de estudos que datam do começo do século XX. A observação seminal foi a de que a remoção de um membro embrionário de um embrião de frango resulta, nos estágios embrionários finais, em uma intensa redução no número de células nervosas nas porções correspondentes da medula espinhal (Figura 23.9A,B). Aparentemente, há sinais no membro (o alvo dos axônios dos neurônios motores da medula espinhal) que asseguram a sobrevivência dos neurônios motores. Além disso, nos embriões normais, há um aparente excesso de neurônios motores que

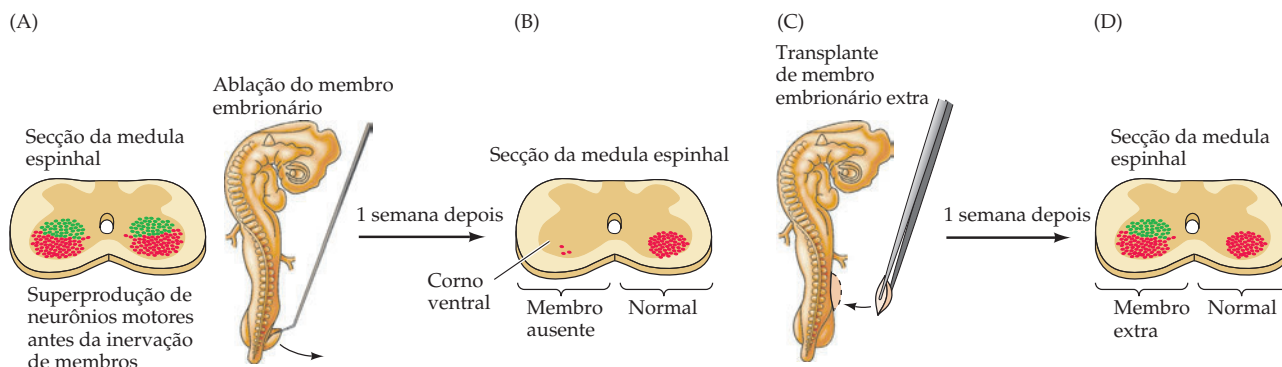


Figura 23.9 O suporte trófico derivado do alvo regula a sobrevivência de neurônios relacionados. (A) A medula espinhal de pinto gera um excesso de neurônios (verde) antes da diferenciação e da inervação do membro. Normalmente, alguns desses neurônios são perdidos, uma vez que o nível apropriado de inervação seja estabelecido no broto do membro em desenvolvimento. Amputação do broto do membro em um embrião de pinto no estágio apropriado de desenvolvimento (após 2,5 dias de incubação) depleta posteriormente o *pool* de neurônios motores que teria inervado a extremidade ausente. (B) Secção transversal da medula espinhal em um embrião que sofreu cirurgia uma semana antes. Os neurônios motores no corno ventral que teriam inervado o membro posterior degeneraram quase completamente após a amputação embrionária; um conjunto normal de neurônios motores está presente no outro lado; a maioria dos neurônios supranumerários foi perdida. (C) Transplantando-se um membro extra, antes do período normal de morte celular, resgatam-se os neurônios gerados antes que normalmente teriam morrido. (D) Tal adendo leva a um número anormalmente grande de neurônios motores no lado relacionado ao membro extra, e esses neurônios são recrutados pelo *pool* de células superproduzidas em um estágio anterior, em vez de uma nova proliferação celular (*de novo*) controlada pelo alvo adicionado. (Segundo Hamburger, 1958, 1977, e Hollyday e Hamburger, 1976.)

desaparece no final do desenvolvimento inicial. Esses neurônios supranumerários são gerados antes do crescimento e da inervação do membro e morrem em virtude da falta de suporte trófico quando o total de neurônios motores se ajusta às necessidades da musculatura do membro em desenvolvimento.

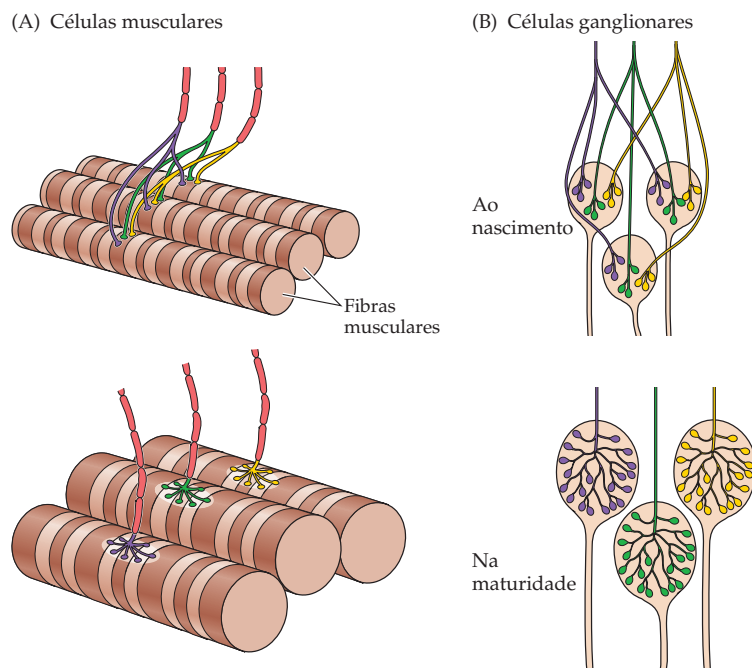
A interpretação desses experimentos é que neurônios, na medula espinhal nesse caso, competem uns com os outros por um recurso presente no alvo (o membro em desenvolvimento) e que está disponível em suprimento limitado. Em apoio a essa ideia, vem a observação de que muitos neurônios que normalmente morreriam podem ser salvos aumentando-se a “quantidade de alvo” disponível, provendo, desse modo, suporte trófico extra (Figura 23.9C,D). O monitoramento cuidadoso da proliferação celular *versus* morte celular mostra que células extras não são geradas de novo (i. e., elas não surgem de precursores em resposta a um sinal mitótico do alvo adicional). Ao contrário, fica claro que as células são “resgatadas” de uma população que foi superdimensionada no início do desenvolvimento, e normalmente é reduzida com base no suporte trófico limitado dos alvos. Assim, o tamanho das populações de células nervosas no adulto não é completamente determinado de forma prévia por um rígido programa genético de proliferação celular seguido de inervação altamente especificada do alvo. As conexões entre células nervosas e seus alvos pode ser modificada por idiossincráticas interações neurônio-alvo em cada indivíduo em desenvolvimento.

Outras interações competitivas na formação das conexões neuronais

Uma vez que as populações neuronais são estabelecidas por regulação trófica, interações tróficas continuam a modular a formação das conexões sinápticas, um processo que se inicia na vida embrionária, mas se estende além do nascimento. Entre os problemas que devem ser resolvidos durante o estabelecimento da inervação está o de assegurar que cada célula-alvo seja inervada pelo número certo de axônios e que cada axônio inerve o número certo de células-alvo. A obtenção desses números corretos é outra importante façanha das interações tróficas entre o nervo em desenvolvimento e as células-alvo e é necessária para estabelecer circuitos apropriados para sustentar demandas funcionais específicas de cada organismo.

Estudar o refinamento sináptico nos complexos circuitos do córtex cerebral ou de outras regiões do sistema nervoso central é um desafio formidável. Como resultado disso, muitas ideias básicas sobre a modificação dos circuitos encefálicos em desenvolvimento acabam, mais uma vez, originando-se de sistemas mais simples, mais acessíveis, notavelmente da junção neuromuscular e da inervação das células ganglionares vegetativas dos vertebrados (Figura 23.10). Fibras musculares esqueléticas adultas e neurônios de algumas classes de gânglios vegetativos (neurônios parassimpáticos) são, cada um, inervados por um único axônio. Inicialmente, contudo, cada uma dessas células-alvo recebe inervação de muitos neu-

Figura 23.10 O número e o padrão das sinapses são ajustados durante as primeiras semanas de vida pós-natal no sistema nervoso periférico de mamífero. Em músculos (A) e em gânglios compreendendo neurônios sem dendritos (B), cada axônio inerva mais células-alvo no nascimento do que na maturidade. A maior parte dessa inervação múltipla rudimentar é eliminada logo após o nascimento. Tanto em músculos como em gânglios, porém, aumentam o tamanho e a complexidade da arborização terminal sobre cada célula-alvo. Assim, cada axônio elabora mais e mais ramos terminais e terminações sinápticas nas células-alvo que inervarão na maturidade. O denominador comum desse processo não é a perda líquida de sinapses, mas o enfoque que cada axônio passa a exibir sobre uma quantidade cada vez maior de mecanismo sináptico em umas poucas células-alvo. (Segundo Purves e Lichtman, 1980.)



rônios, uma condição denominada **inervação polineuronal**. Nesses casos, aferências são gradualmente perdidas durante o desenvolvimento pós-natal inicial até que apenas uma delas permaneça. Esse processo de perda é, em geral, conhecido como **eliminação sináptica**, embora a eliminação refira-se, de fato, a uma redução no número de *aferências* axonais distintas às células-alvo, e não a uma redução no número total de sinapses estabelecidas sobre as células pós-sinápticas.

De fato, o número total de *sinapses* (definidas como as junções especializadas individuais entre células pré e pós-sinápticas) no sistema nervoso periférico aumenta uniformemente ao longo do curso do desenvolvimento, como em todo o encéfalo. Vários experimentos demonstraram que a eliminação de algumas aferências iniciais a células musculares e ganglionares dá-se como um processo em que as sinapses originadas de diferentes neurônios competem umas com as outras pela “propriedade” (ou domínio) de uma célula-alvo individual (veja Quadro 23B). Pensa-se que tal competição seja modulada por padrões de atividade elétrica nos componentes pré e pós-sinápticos. Por exemplo, se os receptores de acetilcolina na junção neuromuscular forem bloqueados por curare (um potente antagonista do receptor de acetilcolina; veja Capítulo 6), a inervação polineuronal persistirá. O bloqueio de potenciais de ação pré-sinápticos nos axônios dos neurônios motores (silenciando o nervo com tetrodotoxina, um bloqueador do canal de sódio) também previne a redução de inervação polineuronal. Bloquear a atividade neural, portanto, reduz (ou retarda) interações competitivas e os rearranjos sinápticos a ela associados.

Muitas descobertas proveitosas acerca da natureza do rearranjo sináptico durante o desenvolvimento vieram da observação direta desse processo. Utilizando-se corantes fluorescentes de diferentes cores que marcam ou a terminação pré-sináptica ou os receptores pós-sinápticos, Jeff Lichtman e seus colegas na Universidade de Washington observaram a mesma junção neuromuscular por dias, semanas ou mais (Figura 23.11). Suas observações renderam alguns resultados inesperados. A competição entre sinapses oriundas de neurônios motores diferentes não envolve a substituição ativa da aferência “perdedora” pela eventual “vencedora”. Em vez disso, parece que as aferências dos dois competidores ocupam,

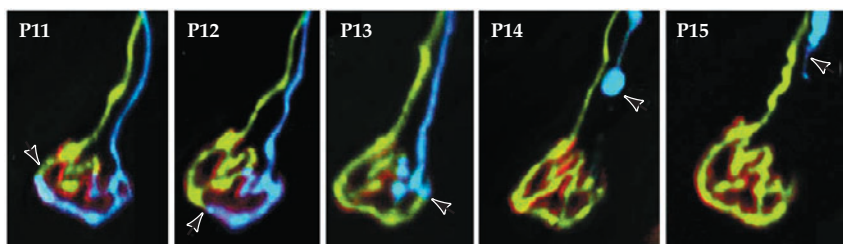


Figura 23.11 A eliminação da inervação múltipla na junção neuro-muscular. Nessa série de imagens, a mesma junção neuromuscular de um camundongo neonato foi fotografada repetidas vezes, começando-se no décimo-primeiro dia pós-natal (P11). Inicialmente, dois axônios (verde e azul) inervam a fibra muscular (o agrupamento local de receptores de acetilcolina é mostrado em vermelho). A seta indica o limite entre os territórios pós-sinápticos dos axônios verde e azul. No P12, a proporção de territórios ocupados pelos axônios verde e azul começa a mudar, com o axônio azul aparentemente perdendo espaço pós-sináptico enquanto o terminal axonal verde se expande. Esse processo continua no P13, e, pelo P14, o axônio azul retraiu-se completamente, com seu terminal sináptico transformado em um grande bulbo de retração (seta em P14). Em mais um dia, o axônio em retração está quase completamente retirado do sítio sináptico.

de início, uma subregião da especialização pós-sináptica, mas depois segregam-se gradualmente. O axônio “perdedor” atrofia-se e, então, se retrai do sítio sináptico. Isso é acompanhado por uma perda das especializações pós-sinápticas correspondentes associadas ao “perdedor”. Receptores de neurotransmissores sob os ramos terminais que eventualmente serão eliminados também são perdidos. Essa perda de receptores ocorre antes que o terminal nervoso tenha se retraído e reduz a força sináptica da aferência, o que promove uma adicional perda de receptores pós-sinápticos, levando à nova redução no fortalecimento da aferência. Presumivelmente a espiral descendente da eficácia sináptica resulta na retirada da terminação pré-sináptica. As terminações remanescentes continuam, então, a crescer e a se fortalecer em seus lugares à medida que a região da placa terminal se expande durante o crescimento muscular pós-natal.

Uma reorganização similar do número e da distribuição de sinapses é evidente em diversas outras regiões dos sistemas nervosos central e periférico. No sistema nervoso periférico, o número de axônios pré-sinápticos inervando cada neurônio também diminui, como foi demonstrado por estudos de determinados gânglios vegetativos. Um processo similar foi descrito no sistema nervoso central. No cerebelo, cada célula de Purkinje adulta é inervada por uma única fibra trepadeira (veja Capítulo 18); no início do desenvolvimento, contudo, cada célula de Purkinje recebe múltiplas aferências das fibras trepadeiras. Por fim, no córtex visual, as células recebem inicialmente uma inervação binocular que, depois, é eliminada para que sejam estabelecidas aferências segregadas, molecularmente guiadas (veja Capítulo 24).

Assim, o padrão de conexões sinápticas que emerge no adulto não é apenas consequência das identidades bioquímicas dos “parceiros” sinápticos ou de outras regras determinadas de desenvolvimento. Mais do que isso, o plano de conectividade na maturidade é resultado de um processo muito mais flexível no qual conexões neuronais são formadas, removidas e remodeladas de acordo com circunstâncias locais que refletem os limites moleculares, a estrutura detalhada e o tamanho do alvo e a atividade elétrica. Essas interações garantem que toda célula-alvo seja inervada – e que continue a ser – pelo número certo de aferências e de sinapses e que toda terminação axonal contate o número certo de células-alvo com um número apropriado de terminações sinápticas. A regulação da **convergência** (o número de aferências a uma célula-alvo) e da **divergência** (o número de conexões realizadas por um neurônio) no sistema nervoso em desenvolvimento é outra consequência-chave das interações tróficas entre os neurônios e seus alvos (veja Quadro B). A regulação da convergência e divergência por interações neurotróficas também são influenciadas pela forma e pelo tamanho dos neurônios, em particular a elaboração dos dendritos (Quadro 23C); neurotrofinas também controlam esse aspecto da diferenciação de circuitos (veja a seguir).

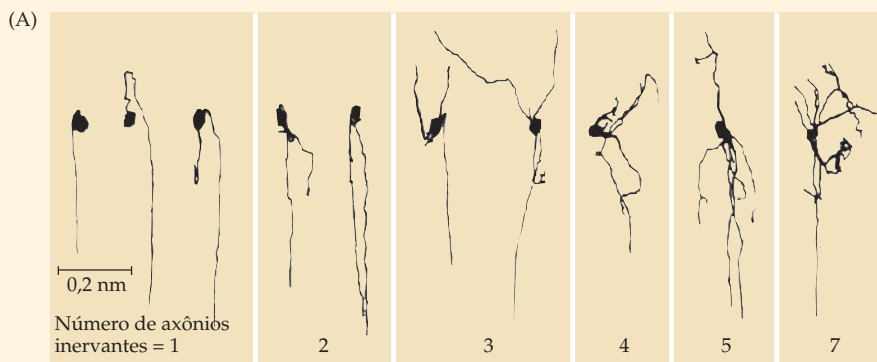
Interações tróficas, portanto, regulam três passos essenciais na formação de circuitos neurais maduros: elas determinam o número de neurônios de acordo com a disponibilidade de espacial do alvo; regulam o grau de inervação de aferentes individuais e seus parceiros pós-sinápticos, e modulam o crescimento e a forma das ramificações axonais e dendríticas.

QUADRO 23C Por que neurônios têm dendritos?

O aspecto mais surpreendente dos neurônios é, possivelmente, sua diversificada morfologia. Algumas classes de neurônios não possuem dendritos; outras, ainda, têm uma arborização que rivaliza em complexidade com as ramificações de uma árvore madura (veja Figuras 1.2 e 1.6). Por que isso acontece? Embora haja muitas razões para essa diversidade, a geometria neuronal influencia o número de diferentes aferências que um neurônio-alvo recebe por modular interações competitivas entre os axônios inervantes.

Evidências de que o número de aferências que um neurônio recebe depende de sua geometria surgiram de estudos do sistema vegetativo periférico, em que é possível estimular todo o conjunto dos axônios que inervam um gânglio vegetativo e seus neurônios constituintes. Essa abordagem nem sempre é possível no sistema nervoso central em virtude da complexidade anatômica da maioria dos circuitos centrais. Uma vez que neurônios pós-sinápticos individuais também podem ser marcados com emprego de um eletrodo de registro

intracelular, medidas eletrofisiológicas do número de diferentes axônios inervando um neurônio podem rotineiramente ser correlacionadas com a forma da célula-alvo. Tanto em gânglios parassimpáticos quanto em simpáticos, o grau de convergência pré-ganglionar em um neurônio é proporcional à sua complexidade dendrítica. Assim, neurônios que carecem completamente de dendritos são, em geral, inervados por uma única aferência, enquanto neurônios com arborizações dendríticas altamente complexas são inervados por um



O número de axônios inervando células ganglionares ciliadas em coelhos adultos. (A) Neurônios estudados eletrofisiologicamente e então assinalados por uma injeção intracelular com uma enzima marcador foram dispostos em ordem de complexidade dendrítica crescente. O número de axônios inervando cada neurônio é indicado.

Bases moleculares das interações tróficas

As três principais funções da sinalização neurotrófica – a sobrevivência de um subgrupo de neurônios a partir de uma população consideravelmente maior, a subsequente formação e manutenção de números apropriados de conexões e a elaboração de ramificações axonais e dendríticas que sustentam tais conexões – podem ser compreendidas, em parte, em virtude do suprimento e da disponibilidade de fatores tróficos. Essas regras acarretam muitos pressupostos gerais acerca dos neurônios e de seus alvos (que podem ser outros neurônios, músculos ou outras estruturas periféricas). Primeiro, neurônios dependem da disponibilidade de uma quantidade mínima de fator trófico para a sobrevivência e, subsequentemente, para a persistência de números apropriados de conexões-alvo. Segundo, tecidos-alvo sintetizam e disponibilizam fatores tróficos apropriados aos neurônios em desenvolvimento. Terceiro, os alvos produzem fatores tróficos em quantidades limitadas; como resultado, a sobrevivência, a persistência e a diferenciação dos neurônios em desenvolvimento dependem da competição neuronal pelo fator disponível. Uma molécula trófica muito estudada, o **fator de crescimento neural** (NGF, de *nerve growth factor*), tem apoiado tais suposições. Embora a história do fator de crescimento neural certamente não explique todos os aspectos das interações tróficas, tem sido um paradigma proveitoso para a compreensão mais detalhada do modo como os alvos neurais influenciam a sobrevivência e as conexões das células nervosas que os inervam.

Rita Levi-Montalcini e Viktor Hamburger, trabalhando na Universidade de Washington, em St. Louis, descobriram o NGF no início da década de 1950. Com

número proporcionalmente maior de axônios diferentes (veja figura). Essa correlação entre geometria neuronal e número de aferências se mantém no conjunto de células de um mesmo gânglio, entre diferentes gânglios de uma espécie e entre gânglios homólogos em uma série de espécies. Uma vez que as células ganglionares que possuem poucos ou nenhum dendrito são inicialmente inervadas por muitas

aferências diferentes (veja texto), o confinamento de aferências à limitada região do soma em desenvolvimento evidentemente aumenta a competição entre elas, enquanto a adição de dendritos a um neurônio permite que múltiplas aferências persistam em coexistência pacífica.

Um neurônio inervado por um único axônio será evidentemente mais limitado no alcance de suas respostas

do que um neurônio inervado por 100 mil aferências (no encéfalo dos mamíferos, a convergência é aproximadamente da ordem de 1 para 100 mil). Uma vez que regula o número de aferências que os neurônios recebem, a forma dendrítica influencia enormemente a função.

Referências

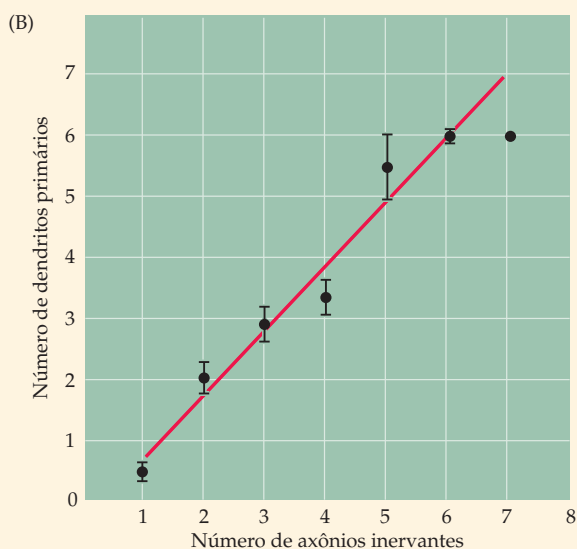
HUME, R. I. and D. PURVES (1981) Geometry of neonatal neurons and the regulation of synapse elimination. *Nature* 293: 469-471.

PURVES, D. and R. I. HUME (1981) The relation of postsynaptic geometry to the number of presynaptic axons that innervate autonomic ganglion cells. *J. Neurosci.* 1: 441-452.

PURVES, D. and J. W. LICHTMAN (1985) Geometrical differences among homologous neurons in mammals. *Science* 228: 298-302.

PURVES, D., E. RUBIN, W. D. SNIDER and J. W. LICHTMAN (1986) Relation of animal size to convergence, divergence and neuronal number in peripheral sympathetic pathways. *J. Neurosci.* 6: 158-163.

SNIDER, W. D. (1988) Nerve growth factor promotes dendritic arborization of sympathetic ganglion cells in developing mammals. *J. Neurosci.* 8: 2628-2634.



(B) Esse gráfico resume as observações de um vasto número de células. Há uma forte correlação entre a geometria dendrítica e o número de aferências. (Segundo Purves e Hume, 1981.)

base em experimentos que envolviam a sobrevivência dos neurônios motores após a remoção de membros embrionários em desenvolvimento (veja Figura 23.8), eles reportaram a hipótese de que os tecidos-alvo proviam alguma classe de sinal aos neurônios relevantes. Eles intuíram ainda que quantidades limitadas desse agente explicariam a natureza aparentemente competitiva da morte celular neural. Então, empreenderam uma série de experimentos para explorar a origem e a natureza do postulado sinal, estudando os neurônios ganglionares simpáticos e da raiz dorsal, em vez daqueles da medula espinhal.

Anteriormente, um estudante de Hamburger havia removido o membro de um embrião de pinto e substituído por um pedaço de tumor de camundongo. O resultado surpreendente desse experimento foi que o tumor aparentemente forneceu um estímulo *mais potente* do que o membro, promovendo uma expansão dos gânglios simpáticos e sensoriais que normalmente inervam o membro. Em experimentos posteriores, Levi-Montalcini e Hamburger obtiveram evidências de que o tumor (um sarcoma de camundongo) secretou um fator solúvel que estimulou a sobrevivência e o crescimento tanto de células sensoriais como de células ganglionares simpáticas. Levi-Montalcini então planejou um bioensaio para o suposto agente e, com a colaboração de Stanley Cohen, isolou e caracterizou a molécula – então denominada fator de crescimento por sua capacidade de induzir o crescimento em massa de neuritos em gânglios explantados (Figura 23.12A). (O termo “neurito” é utilizado para descrever projeções neuronais quando não se

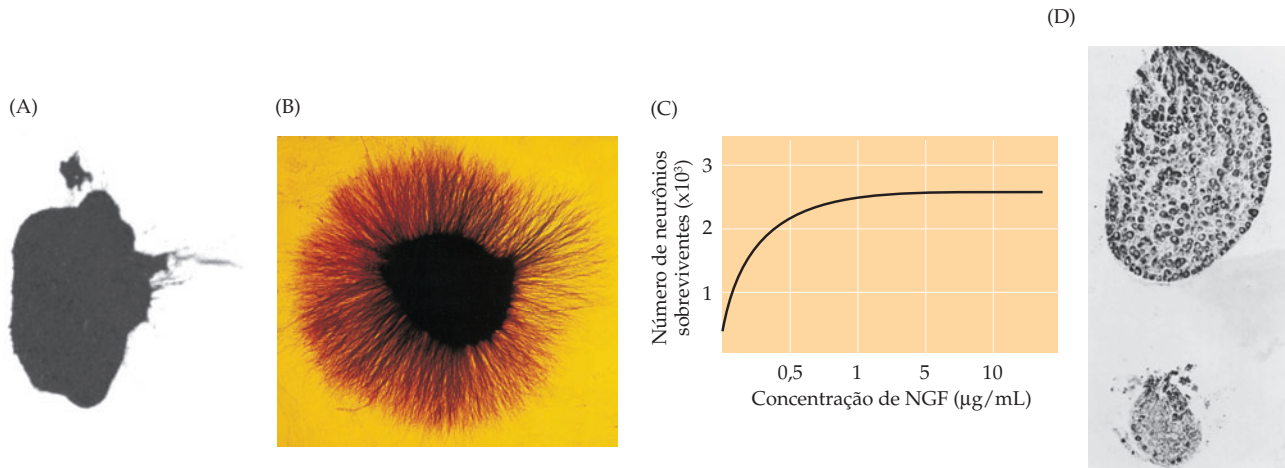


Figura 23.12 Efeito da neurotrofina NGF sobre o crescimento dos neuritos e a sobrevivência de neurônios. (A) Um gânglio sensorial de pinto retirado de um embrião de 8 dias e crescido em cultura de órgãos por 24 horas na ausência de NGF. Poucos, ou nenhum, ramos neuronais cresceram no coágulo de plasma em que o explante encontrava-se embebido. (B) Um gânglio similar, em condições de cultura idênticas, 24 horas após a adição de NGF ao meio. O NGF estimula um halo de neuritos crescendo a partir das células ganglionares. (C) O NGF influencia a sobrevivência de células ganglionares simpáticas de rato recém-nascido, cultivadas por 30 dias. Curvas de dose-resposta confirmam a dependência nestes neurônios da disponibilidade de NGF. (D) Secção transversal de um gânglio cervical superior, de um camundongo de 9 dias (parte superior), comparada à secção semelhante de um da mesma ninhada injetado diariamente com soro anti-NGF (parte inferior). O gânglio do camundongo tratado mostra marcante atrofia, com óbvia perda de células nervosas. (A,B, obtido de Purves e Lichtman, 1985; cortesia de R. Levi-Montalcini; C, segundo Chun e Patterson, 1977; D, obtido de Levi-Montalcini, 1972.)

sabe se são dendritos ou axônios). O NGF foi identificado como uma proteína e foi, posteriormente, purificado a partir de uma rica fonte biológica: as glândulas salivares do camundongo macho. Mais tarde, sua sequência de aminoácidos e estrutura tridimensional foram determinadas, e os cADNs que codificavam para o NGF, clonados em várias espécies.

Posteriores observações deram suporte à ideia de que o NGF é importante para a sobrevivência neuronal em outras circunstâncias fisiológicas. Camundongos em desenvolvimento privados de NGF pela administração crônica de um anti-soro para NGF, ou por outras estratégias, resultaram em camundongos adultos deficientes da maior parte dos neurônios dependentes de NGF (Figura 23.12B). Por outro lado, a injeção de NGF exógeno em roedores recém-nascidos promoveu a expansão dos gânglios simpáticos, um efeito oposto àquele da privação de NGF. Neurônios em gânglios eram maiores e mais numerosos nos animais tratados; havia também mais neurópilo entre os corpos celulares, sugerindo um crescimento excessivo de axônios, de dendritos e de outros elementos celulares. A influência dramática do NGF sobre a sobrevivência celular, juntamente ao que se sabia sobre o significado da morte neuronal no desenvolvimento, sugeria que o NGF era, de fato, um sinal derivado da região-alvo que servia para ajustar o número de células nervosas ao número de células-alvo.

A capacidade do NGF para apoiar a sobrevivência neuronal (e da privação de NGF para aumentar a morte celular) não é uma prova incontestável de um papel fisiológico para esse fator no desenvolvimento. Em particular, tais observações não trouxeram evidências diretas sobre a síntese (e a recaptação) de NGF pelos alvos neuronais. Essa lacuna foi preenchida por outra série de engenhosos experimentos em diversos laboratórios que demonstraram a presença do NGF em alvos simpáticos e sua correlação quantitativa com a densidade de inervação simpática. Além disso, a presença do ARN mensageiro do NGF foi demonstrada em alvos inervados por gânglios sensoriais e simpáticos, mas não nos próprios gânglios ou nos alvos inervados por outros tipos de células nervosas. Como seria de se esperar em função de tal especificidade, também demonstrou-se que os neurônios sensíveis a NGF possuíam moléculas receptoras para o fator trófico, embora a identidade molecular precisa de tais receptores tenha permanecido obscura por várias décadas (veja próximas seções). Importante destacar que o NGF aparece apenas depois que os axônios em crescimento tenham atingido seus alvos; esse fato torna improvável que o NGF secretado atue como uma molécula (guia) quimiotrófica (como as netrinas discutidas anteriormente). Por fim, a grande maioria dos neurônios simpáticos estão ausentes em camundongos cujo gene de codificação para o NGF foi deletado.

Em suma, muitas décadas de trabalho em vários laboratórios demonstraram que o NGF medeia a sobrevivência celular entre duas populações neuronais es-

pecíficas, células simpáticas e uma subpopulação de células ganglionares sensoriais. Essa conclusão sustenta-se em observações como a morte dos neurônios relevantes na ausência de NGF; a sobrevivência de um excedente de neurônios na presença de níveis aumentados do fator; a presença e a produção de NGF pelos alvos dos neurônios, e a existência de receptores para o NGF nos terminais nervosos inervantes. Na verdade, essas observações definem os critérios que devem ser satisfeitos para que se conclua que uma determinada molécula seja realmente um fator trófico.

Embora o NGF permaneça sendo o fator neurotrófico mais amplamente estudado, era sabido, desde o começo, que apenas certas classes de células nervosas respondiam ao NGF. Além disso, uma diversidade de fatores tróficos, com certeza facilitaria uma maior especificidade entre parceiros pré e pós-sinápticos durante o desenvolvimento (ou na regeneração). Uma explosão de trabalhos nas décadas de 1980 e 1990 demonstrou que o NGF é apenas um membro de uma família de moléculas tróficas relacionadas entre si, as **neurotrofinas**. Neurotrofinas são semelhantes a uma classe mais ampla de moléculas de sinalização encontradas em todo o organismo, referidas genericamente como fatores de “crescimento” ou “tróficos”. A expressão e a atividade das neurotrofinas, entretanto, são limitadas a neurônios e seus alvos. No momento, há três membros bem caracterizados da família de neurotrofinas, além do NGF: o **fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF**, de *brain-derived neurotrophic factor*), a **neurotrofina-3 (NT-3)** e a **neurotrofina 4/5 (NT-4/5)** (Quadro 23D). Apesar de as várias neurotrofinas serem homólogas na sequência de aminoácidos e na estrutura, elas são codificadas por genes distintos e são muito diferentes em sua especificidade (Figura 23.13A). Por exemplo, o NGF sustenta a sobrevivência (e o crescimento de neuritos) de neurônios simpáticos, enquanto outro membro da família (BDNF), não. Da mesma forma, o BDNF, mas não o NGF, pode sustentar a sobrevivência de certos neurônios dos gânglios sensoriais, que possuem uma origem embriológica distinta. A NT-3 sustenta ambas essas populações. Dada a diversidade de sistemas cujo crescimento e conectividade precisam ser coordenados durante o desenvolvimento neural, essa especificidade faz sentido. De tal modo, diferentes neurotrofinas são seletivamente disponibilizadas em diferentes alvos. Por exemplo, as especializações em diferentes receptores na pele que transduzem informação somatossensorial expressam diferentes neurotrofinas, e essa especificidade é combinada com a expressão de receptores de neurotrofinas (veja a próxima seção) que distinguem os neurônios sensoriais que inervam cada estrutura distinta (Figura 23.13B).

Além das neurotrofinas, existem algumas moléculas secretadas (i. e., fatores de crescimento) com influências neurotróficas. Essas incluem o fator neurotrófico ciliar (CNTF, de *ciliary neurotrophic factor*) que, além de interações neurotróficas, é considerado uma citocina por seu papel na inflamação e nas respostas imunológicas; o fator inibidor de leucemia (LIF, de *leukemia inhibitory factor*), também uma citocina, e o fator de crescimento derivado da glia (GGF, de *glial-derived growth factor*), que na verdade é uma neuregulina, um sinal secretado que influencia uma variedade de processos de adesão no sistema nervoso em desenvolvimento (veja Figura 22.12). Assim, uma variedade de fatores – alguns específicos para o sistema nervoso, outros que atuam além do desenvolvimento neural – influenciam a sobrevivência e o crescimento de células nervosas em desenvolvimento e, portanto, a elaboração de circuitos neurais.

Sinalização das neurotrofinas

Todas as observações biológicas das interações neurotróficas sugerem que a sinalização por meio de neurotrofinas ativar, pelo menos, três tipos distintos de respostas: sobrevivência/morte celular, estabilização/eliminação da sinapse e crescimento/retração do processo neural. O papel específico do NGF no crescimento axonal foi inicialmente demonstrado por experimentos que evidenciavam o NGF a partir de uma fonte específica e o crescimento axonal dirigindo-se à mesma fonte, bem como por experimentos que isolaram uma disponibilidade de NGF em subgrupos de processos neurais, sem expor o corpo celular a tal fator (Figura

QUADRO 23D A descoberta do BDNF e da família das neurotrofinas

Durante os cerca de 30 anos em que os trabalhos com NGF mostraram que ele preenchia todos os critérios propostos para um fator neurotrófico derivado do alvo (veja texto), ficou claro que o NGF afetava apenas umas poucas populações específicas de neurônios periféricos. Supunha-se, portanto, que deveriam existir outros fatores neurotróficos que seguissem regras similares, mas que servissem de suporte para a sobrevivência e o crescimento de outras classes de neurônios. Em particular, enquanto se demonstrava que o NGF era secretado pelos alvos periféricos de neurônios sensoriais primários e simpáticos, outros fatores eram supostamente produzidos por neurônios-alvo no encéfalo e na medula espinhal que proviam suporte metabólico às projeções centrais dos neurônios sensoriais.

Contudo, a característica descoberta de forma acidental de que a glândula salivar do camundongo possui níveis extraordinários de NGF não se repetiu para os demais fatores, e a caça aos fatores neurotróficos que supostamente atuavam no sistema nervoso central provou ser uma longa e árdua tarefa. Na verdade, somente na década de 1980 o trabalho pioneiro de Yves Barde, Hans Thoenen e seus colegas foi bem-sucedido em identificar e purificar um fator para o encéfalo que eles chamaram de fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF, de *brain-derived neurotrophic factor*). Assim como ocorreu com o NGF, esse fator foi purificado em função de sua capacidade de promover a sobrevivência e o crescimento de neurônios

em neurônios sensoriais. Contudo, o BDNF é produzido em quantidades tão pequenas que foi necessário purificá-lo mais de um milhão de vezes de grandeza antes de poder identificar a proteína!

Depois disso, as tecnologias do microssequenciamento e do ARN recombinante tiveram um rápido progresso, mesmo levando-se em conta as escassas quantidades disponíveis da proteína BDNF purificada. Em 1989, o grupo de Barde clonou com sucesso o ADNc para o BDNF. Surpreendentemente – apesar de sua origem inteiramente distinta e especificidade neuronal diferente – percebeu-se que o BDNF era um “parente” próximo do NGF. Com base na homologia entre as estruturas primárias do NGF e do BDNF, seis laboratórios independentes (incluindo o de Barde) relataram, nos anos seguintes, a clonagem de um terceiro membro da família das neurotrofinas, a neurotrofina-3 (NT-3). Atualmente, quatro membros da família das neurotrofinas foram identificados em diversas espécies de vertebrados (veja texto).

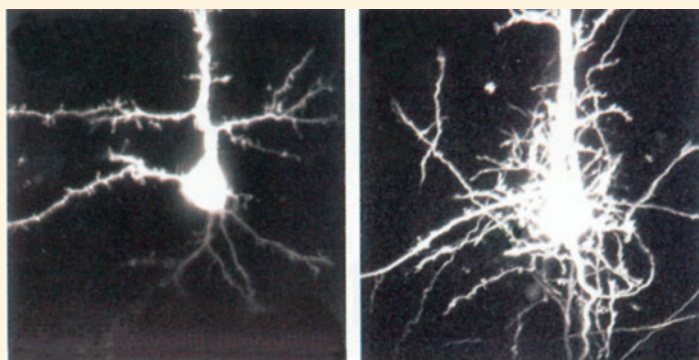
Experimentos com BDNF e outros membros da família das neurotrofinas na última década apoiam a conclusão de que a sobrevivência e o crescimento de diferentes populações neuronais, tanto no SNP como no SNC, dependem de diferentes neurotrofinas, cujas relações são mediadas pela expressão de receptores de membrana específicos para cada neurotrofina (veja figura). Contudo, a dramática relação entre sobrevivência de populações neuronais e neurotrofinas não foi registrada no SNC, onde BDNF,

NT-3 e NT-4/5, bem como seus receptores, são primariamente expressos. A mais forte demonstração dessa diferença foi obtida em camundongos “nocaute” nos quais genes individuais que codificavam neurotrofinas ou receptores Trk foram removidos: muito embora tais remoções genéticas promovessem déficits previsíveis no SNP (veja texto), elas tinham em geral um impacto mínimo na estrutura e na função do SNC.

Assim, o papel das neurotrofinas no SNC permanece incerto. Uma possibilidade é que essas neurotrofinas estejam mais envolvidas em regular a diferenciação e o fenótipo neuronal no SNC do que em servir de apoio à sobrevivência em si. A esse respeito, a expressão de neurotrofinas é firmemente regulada pelas atividades elétrica e sináptica, sugerindo que também poderia influenciar processos dependentes da experiência durante a formação de circuitos no SNC.

Referências

- HOFER, M. M. and Y.-A. BARDE (1988) Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death *in vivo*. *Nature* 331: 261-262.
- HOHN, A., J. LEIBROCK, K. BAILEY and Y.-A. BARDE (1990) Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 344: 339-341.
- HORCH, H. W., A. KRUITTGEN, S. D. PORTBURY and L. C. KATZ (1999) Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron* 23: 353-364.
- LEIBROCK, J. and 7 others (1989) Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* 341: 149-152.
- SNIDER, W. D. (1994) Functions of the neurotrophins during nervous system development: What the knockouts are teaching us. *Cell* 77: 627-638.



Neurotrofinas influenciam a arborização dendrítica no córtex cerebral em desenvolvimento. A célula da esquerda foi transfectada com proteína fluorescente verde (PFV), enquanto a da direita foi transfectada com PFV mais um gene codificando BDNF. Dentro de um dia, os neurônios transfectados com BDNF projetaram elaboradas ramificações dendríticas, que lembram o halo de ramificações induzido pelo NGF nos gânglios periféricos. (veja Figura 23.12B). (Obtido de Horch *et al.*, 1999.)

23.14A). Os resultados desses experimentos indicavam que o NGF poderia agir localmente para estimular o crescimento de neuritos – mesmo que outros processos da mesma célula, privados de NGF, estivessem retraindo-se. Aparentemente, a disponibilidade geral do NGF para um neurônio individual não sustenta o crescimento de todos os processos neurais. Observações semelhantes foram feitas com outras neurotrofinas. Por exemplo, o BDNF pode influenciar o crescimento de neuritos ao alterar a sinalização de Ca^{2+} em cones de crescimento (Figura 23.14B). Além disso, experimentos fisiológicos indicam que o NGF e outras neurotrofinas influenciam a atividade sináptica e a plasticidade (veja Capítulo 24), novamente

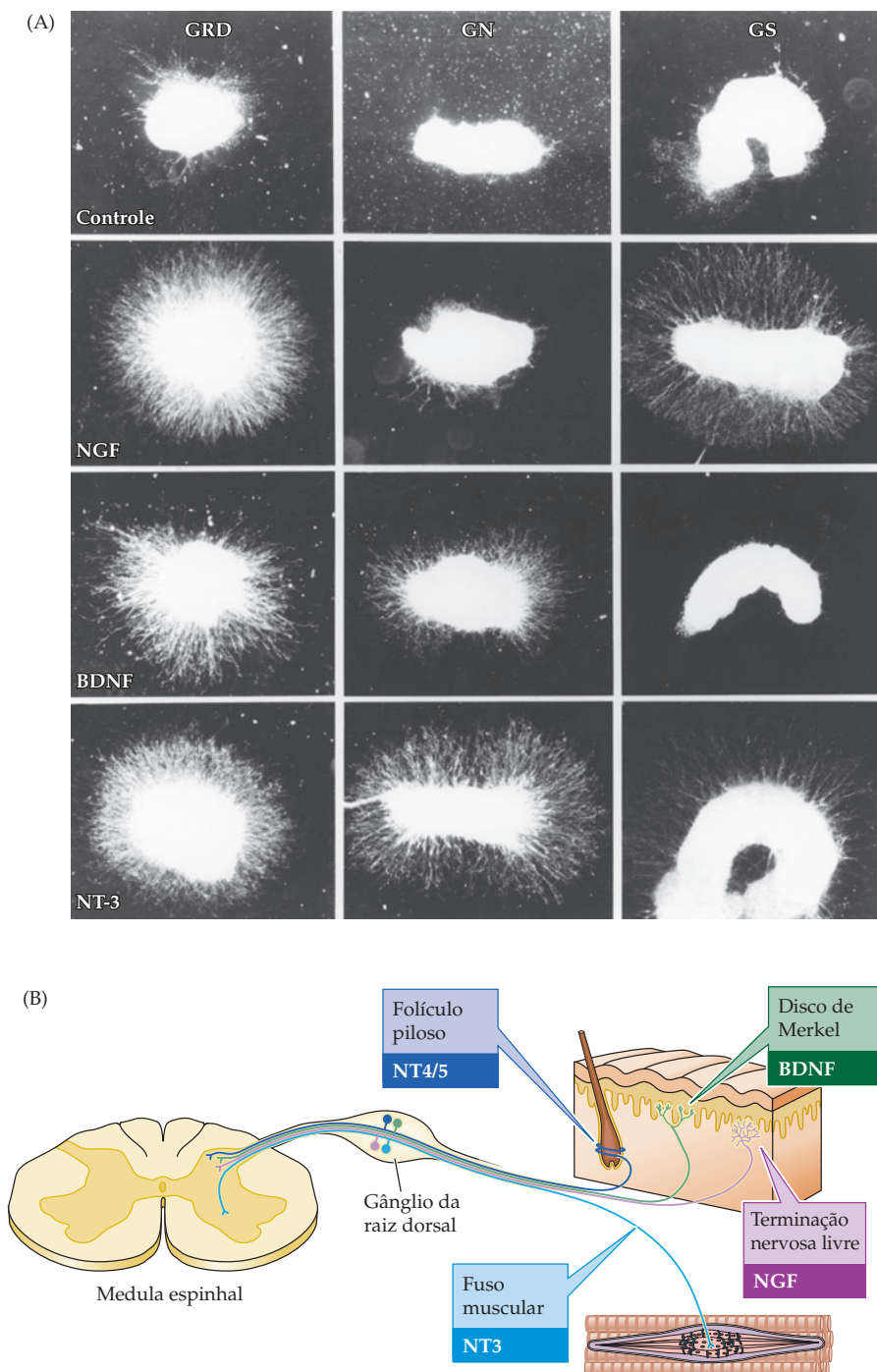
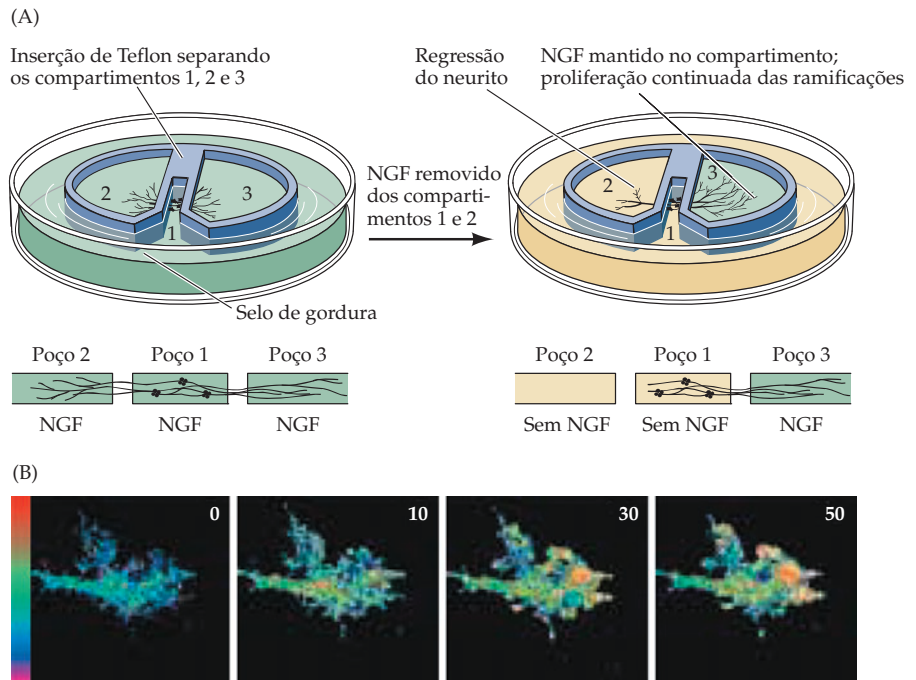


Figura 23.13 Neurotrofinas possuem efeitos distintos em diferentes neurônios-alvo. (A) Efeitos do NGF, do BDNF e da NT-3 sobre o crescimento dos neuritos de explantes de gânglios da raiz dorsal (coluna à esquerda), gânglios nodosos (coluna central) e gânglios simpáticos (coluna à direita). As especificidades dessas várias neurotrofinas ficam evidentes na capacidade do NGF em induzir crescimento de neuritos dos gânglios simpáticos e da raiz dorsal, mas não nos nodosos (que são gânglios sensoriais nervosos cranianos que têm uma origem embrionária diferente dos gânglios da raiz dorsal); do BDNF em induzir o crescimento de neuritos dos gânglios da raiz dorsal e nodosos, mas não dos simpáticos, e da NT-3 em induzir o crescimento de neuritos de todos os três tipos de gânglios. (B) Influência específica das neurotrofinas *in vivo*. Classes distintas de receptores periféricos somato-sensoriais e das células dos gânglios das raízes dorsais que dão origem a essas terminações dependem de diferentes fatores tróficos em tecidos-alvo específicos (A, obtido de Maisonpierre *et al.*, 1990; B, segundo Bibel e Barde, 2000.)

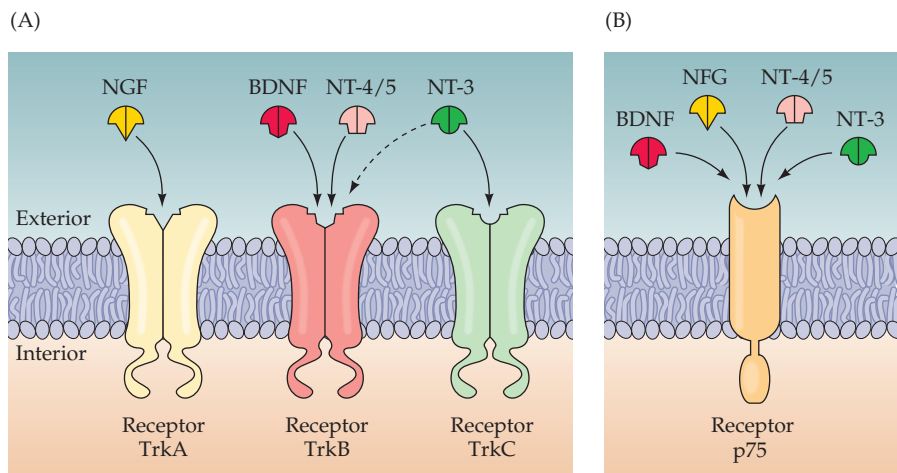
Figura 23.14 Neurotrofinas influenciam o crescimento de neuritos por ação local. (A) Três compartimentos em uma placa de cultura (1, 2 e 3) são separados um do outro por um divisor de plástico, selado no meio da placa com massa oleosa. Uma visão magnificada sobre os compartimentos é mostrada abaixo. Células ganglionares simpáticas de ratos isoladas no compartimento 1 podem crescer através do selo oleoso nos compartimentos 2 e 3. O crescimento para dentro de um poço lateral ocorre desde que o compartimento contenha uma concentração adequada de NGF, e sua aplicação local não influencia os neuritos no outro poço lateral. Remoção subsequente do NGF de um poço causa a regressão de neuritos, sem afetar a sobrevivência de células ou neuritos no outro compartimento. (B) Imageamento da sinalização de Ca^{2+} dentro de um cone de crescimento de um neurônio em cultura de tecido. A escala colorida à esquerda indica a correspondência entre as cores e a concentração de Ca^{2+} . Dentro de 10 minutos, o Ca^{2+} aumenta e continua a subir pela hora seguinte. Essas observações mostram que o crescimento neurítico pode ser localmente controlado por neurotrofinas. (A, segundo Campenot, 1981; B, obtido de Li *et al.*, 2005.)



independentes de seus efeitos sobre a sobrevivência celular. Assim, há um alto grau de seletividade nas ações das neurotrofinas, dependendo do fator neurotrófico disponível e do estágio de diferenciação do neurônio que o responde, bem como dos domínios celulares onde as neurotrofinas estão disponíveis e a sinalização neurotrófica atua.

As ações seletivas das neurotrofinas refletem suas interações com duas classes de receptores de neurotrofinas: os **receptores tirosina-cinases (Trk)** e o receptor **p75**. Existem três receptores Trk, cada um com uma única proteína transmembrana com um domínio citoplasmático de tirosina-cinase. O **TrkA** é basicamente um receptor para NGF, o **TrkB**, para BDNF e NT-4/5 e o **TrkC**, para NT-3 (Figura 23.15). Adicionalmente, todas as neurotrofinas podem ativar o receptor p75. As interações entre neurotrofinas e o p75 demonstram outro nível de seletividade e especificidade na sinalização neurotrófica. Todas as neurotrofinas são secretadas em uma

Figura 23.15 Receptores de neurotrofinas e sua especificidade para as neurotrofinas. (A) A família Trk dos receptores tirosina-cinase para neurotrofinas. TrkA é basicamente um receptor para NGF, TrkB é um receptor para BDNF e NT-4/5, e TrkC, um receptor para NT-3. Em razão do alto grau de homologia estrutural tanto entre as neurotrofinas quanto entre os receptores Trk, há algum nível de "ativação cruzada" entre fatores e receptores. Por exemplo, NT-3 pode ligar-se e ativar o TrkB sob certas condições, como indicado pela seta tracejada. Esses distintos receptores permitem que vários neurônios respondam seletivamente a diferentes neurotrofinas. (B) O receptor de neurotrofina de baixa afinidade p75 liga-se a todas as neurotrofinas com baixas afinidades (como o nome indica). Esse receptor confere a habilidade de responder a uma vasta gama de neurotrofinas em muitas classes de neurônios em todo o sistema nervoso, periférico e central.



forma não processada que é submetida a clivagem proteolítica. O receptor p75 possui alta afinidade por neurotrofinas não processadas, porém baixa afinidade pelos ligantes já processados, enquanto os receptores Trk possuem alta afinidade apenas pelos ligantes processados. A expressão de um subtipo de receptor Trk ou p75 confere, portanto, a capacidade de responder à neurotrofina correspondente. Uma vez que as neurotrofinas e os receptores Trk se expressam apenas em determinados tipos celulares no sistema nervoso, a ligação seletiva entre o ligante e o receptor responde pela especificidade das interações neurotróficas relevantes.

A sinalização, seja por meio de receptores Trk seja por meio do receptor p75, pode levar a mudanças nos três processos sensíveis à sinalização neurotrófica: sobrevivência/morte celular; crescimento/diferenciação de células e projeção e estabilização sináptica dependente de atividade ou eliminação. Cada classe de receptor (Trk ou p75) pode ativar cascatas intracelulares distintas, levando a mudanças no estado celular (motilidade, adesão etc.), ou na expressão gênica (Figura 23.16). Assim, compreender os efeitos específicos das interações neurotróficas para cada célula recai sobre, pelo menos, três pedaços de informação: as neurotrofinas disponíveis no local, a combinação de receptores de um dado neurônio, e as vias de sinalização intracelulares expressas pelo neurônio. A sutileza e a diversidade dos circuitos neurais é determinada, durante o desenvolvimento, por diferentes combinações de neurotrofinas, seus receptores e os mecanismos de transdução de sinais. Esses mecanismos concomitantes determinam os números de neurônios, sua forma e seus padrões de conexões. Presumivelmente, a interrupção desses processos dependentes de neurotrofinas, seja durante o desenvolvimento, seja no encéfalo adulto, pode resultar em condições neurodegenerativas nas quais neurônios morrem por falta de suporte trófico apropriado ou falham em fazer e manter conexões apropriadas, com consequências devastadoras para os circuitos em que as células atuam e para os comportamentos de tais circuitos. De fato, os mecanismos patogênicos dos distúrbios desenvolvimentais, como a esquizofrenia e o

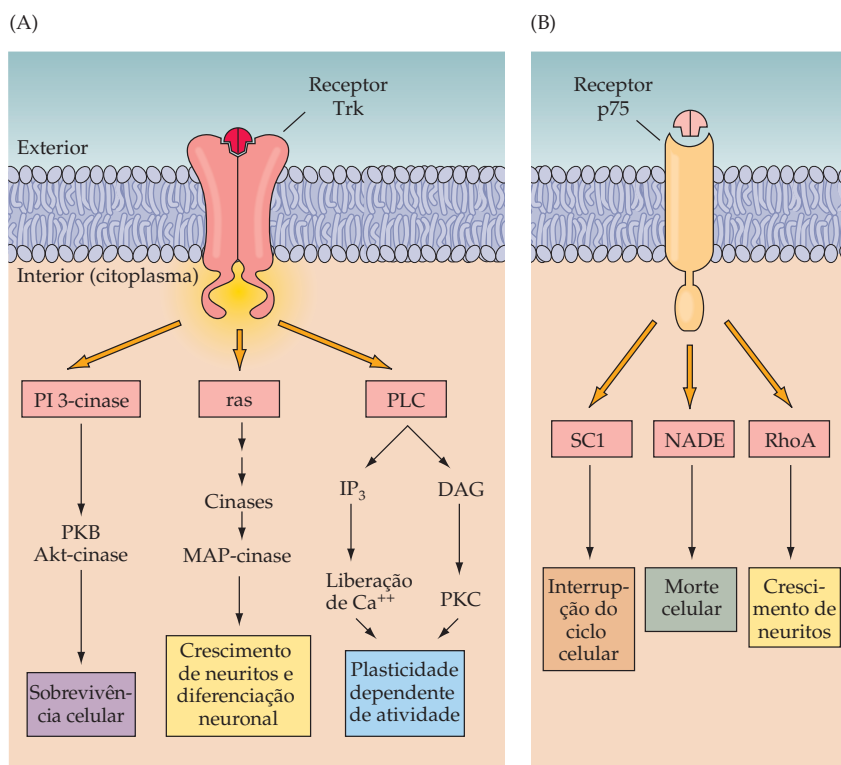


Figura 23.16 Sinalização por meio de neurotrofinas e seus receptores. (A) Sinalização por meio de dímeros de Trk pode levar a uma variedade de respostas celulares, dependendo da cascata de sinalização intracelular ativada pelo receptor após interação com o ligante. As possibilidades incluem sobrevivência celular (pela via da proteína-quinase C/ Akt); crescimento neurítico (pela via da MAP-cinase), e plasticidade dependente de atividade (pelas vias Ca²⁺/calmodulina e PKC). (B) Sinalização pela via do p75 pode levar ao crescimento neurítico por interação com Rho-cinases ou causar interrupção do ciclo celular e morte celular por outras cascatas de sinalização intracelulares distintas.

autismo, bem como doenças neurodegenerativas tão diversas quanto a esclerose lateral amiotrófica (ELA) e doenças de Parkinson, Huntington e Alzheimer, podem, todos, refletir deficiências na regulação de neurotrofinas.

Resumo

Neurônios no encéfalo em desenvolvimento devem integrar uma variedade de sinais moleculares de modo a definir para onde enviar seus axônios, se viverão ou morrerão, quais células formarão sinapses, como muitas sinapses se formarão e se serão mantidas. Uma notável especialização transitória, o cone de crescimento, é responsável pelo crescimento e pela orientação axonais. Cones de crescimento exploram o ambiente embrionário e determinam a direção do crescimento axonal, bem como o reconhecimento de alvos apropriados. As propriedades móveis especiais que permitem aos cones de crescimento abordar, selecionar ou evitar um alvo refletem a modulação dos citoesqueletos de actina e microtúbulos por meio de numerosos mecanismos de sinalização; muitos deles envolvem alterações na sinalização intracelular de Ca^{2+} . As instruções que controlam essas respostas pelos cones de crescimento envolvem moléculas adesivas, quimiotrópicas, quimiorrepelentes e tróficas. Essas moléculas são organizadas dentro de uma matriz extracelular encontrada nas superfícies celulares ou são secretadas para difundirem-se no espaço extracelular. Sinais moleculares garantem que vias axonais coerentes se formem de uma estrutura a outra e previnem conexões inapropriadas. Eles podem também estabelecer um padrão de inervação, que é a base dos mapas topográficos. Moléculas adesivas, atrativas ou repulsivas também influenciam a transformação do cone de crescimento em uma sinapse nascente. Moléculas de adesão específicas organizam as especializações moleculares rudimentares que definem a sinapse. Os efeitos mais precoces das moléculas tróficas – em particular, neurotrofinas que são feitas exclusivamente por alvos neuronais – são aqueles sobre a sobrevivência e a diferenciação celulares. Uma vez que a população adulta de neurônios esteja estabelecida, sinais tróficos continuarão a governar o estabelecimento de conexões neurais, em especial o alongamento das arborizações dendríticas e axonais. A compreensão das bases moleculares da orientação axonal, da formação de sinapses e da sinalização trófica iniciou-se há um século e, hoje, eclodiu em um amplo esforço que continua a identificar fatores adicionais e a iluminar seus variados papéis tanto no encéfalo em desenvolvimento como no adulto. Defeitos na orientação precoce dos axônios são responsáveis por síndromes neurológicas congênitas e distúrbios desenvolvimentais. A disfunção neurotrófica pode ainda responder por doenças degenerativas, como a ELA e a doença de Parkinson.

Leitura complementar

Revisões

- CULOTTI, J. G. and D. C. MERZ (1998) DCC and netrins. *Curr. Opin. Cell Biol.* 10: 609-613.
- HUBER, A. B., A. L. KOLODKIN, D. D. GINTY and J. F. CLOUTIER (2003) Signaling at the growth cone: Ligand-receptor complexes and the control of axon growth and guidance. *Annu. Rev. Neurosci.* 26: 509-563.
- LEVI-MONTALCINI, R. (1987) The nerve growth factor 35 years later. *Science* 237:1154-1162.
- LEWIN, G. R. and Y. A. BARDE (1996) Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neurosci.* 19: 289-317.
- LICHTMAN, J. W. and H. COLEMAN (2000) Synapse elimination and indelible memory. *Neuron* 25: 269-278.
- PURVES, D. and J. W. LICHTMAN (1978) Formation and maintenance of synaptic connections in autonomic ganglia. *Physiol. Rev.* 58: 821-862.
- PURVES, D. and J. W. LICHTMAN (1980) Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science* 210: 153-157.
- PURVES, D., W. D. SNIDER and J. T. VOYVODIC (1988) Trophic regulation of nerve cell morphology and innervation in the autonomic nervous system. *Nature* 336: 123-128.
- RAPER, J. A. (2000) Semaphorins and their receptors in vertebrates and invertebrates. *Curr. Opin. Neurobiol.* 10: 88-94.
- REICHARDT, L. F. and K. J. TOMASELLI (1991) Extracellular matrix molecules and their receptors: Functions in neural development. *Annu. Rev. Neurosci.* 14: 531-570.
- RUTISHAUSER, U. (1993) Adhesion molecules of the nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3: 709-715.
- SANES, J. R. and J. W. LICHTMAN (1999) Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu. Rev. Neurosci.* 22: 389-442.
- SCHWAB, M. E., J. P. KAPFHAMMER and C. E. BANDTLOW (1993) Inhibitors of neurite growth. *Annu. Rev. Neurosci.* 16: 565-595.
- SEGAL, R. A. and M. E. GREENBERG (1996) Intracellular signaling pathways activated by neurotrophic factors. *Annu. Rev. Neurosci.* 19: 463-489.

SILOS-SANTIAGO, I., L. J. GREEN-LUND, E. M. JOHNSON JR. and W. D. SNIDER (1995) Molecular genetics of neuronal survival. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 42-49.

TEAR, G. (1999) Neuronal guidance: A genetic perspective. *Trends Genet.* 15: 113-118.

Artigos originais importantes

BAIER, H. and F. BONHOEFFER (1992) Axon guidance by gradients of a target-derived component. *Science* 255: 472-475.

BALICE-GORDON, R. J. and J. W. LICHTMAN (1994) Long-term synapse loss induced by focal blockade of postsynaptic receptors. *Nature* 372: 519-524.

BALICE-GORDON, R. J., C. K. CHUA, C. C. NELSON and J. W. LICHTMAN (1993) Gradual loss of synaptic cartels precedes axon withdrawal at developing neuromuscular junctions. *Neuron* 11: 801-815.

BROWN, M. C., J. K. S. JANSEN and D. VAN ESSEN (1976) Polyneuronal innervation of skeletal muscle in new-born rats and its elimination during maturation. *J. Physiol. (Lond.)* 261: 387-422.

CAMPENOT, R. B. (1977) Local control of neurite development by nerve growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 4516-4519.

DONTCHEV, V. D. and R. C. LETOURNEAU (2002) Nerve growth factor and semaphorin 3A signaling pathways interact in regulating sensory neuronal growth cone motility. *J. Neurosci.* 22: 6659-6669.

DRESCHER, U., C. KREMOSER, C. HANDWERKER, J. LOSCHINGER, M. LODA and F. BONHOEFFER (1995) *In vitro* guidance of retinal ganglion cell axons by RAGS, a 25 kDa tectal protein related

to ligands for Eph receptor tyrosine kinases. *Cell* 82: 359-370.

FREDETTE, B. J. and B. RANSCHT (1994) T-cadherin expression delineates specific regions of the developing motor axon-hindlimb projection pathway. *J. Neurosci.* 14: 7331-7346.

FARINAS, I., K. R. JONES, C. BACKUS, X.Y. WANG and L. F. REICHARDT (1994) Severe sensory and sympathetic deficits in mice lacking neurotrophin-3. *Nature* 369: 658-661.

KAPLAN, D. R., D. MARTIN-ZANCA and L. F. PARADA (1991) Tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity of the trk proto-oncogene product induced by NGF. *Nature* 350: 158-160.

KENNEDY, T. E., T. SERAHNI, J. R. DE LA TORRE and M. TESSIER-LAVIGNE (1994) Netrins are diffusible chemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord. *Cell* 78: 425-435.

KOLODKIN, A. L., D. I. MATTHIES and C. S. GOODMAN (1993) The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell* 75: 1389-1399.

LANGLEY, J. N. (1895) Note on regeneration of pre-ganglionic fibres of the sympathetic. *J. Physiol. (Lond.)* 18: 280-284.

LEVI-MONTALCINI, R. and S. COHEN (1956) *In vitro* and *in vivo* effects of a nerve growth stimulating agent isolated from snake venom. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 42: 695-699.

LICHTMAN, J. W. (1977) The reorganization of synaptic connexions in the rat submandibular ganglion during postnatal development. *J. Physiol. (Lond.)* 273: 155-177.

LICHTMAN, J. W., L. MAGRASSI and D. PURVES (1987) Visualization of neuromuscular junctions over periods of several months in living mice. *J. Neurosci.* 7: 1215-1222.

LUO, Y., D. RAIBLE and J. A. RAPER (1993) Collapsin: A protein in brain that induces the collapse and paralysis of neuronal growth cones. *Cell* 75: 217-227.

MESSERSMITH, E. K., E. D. LEONARDO, C. J. SHATZ, M. TESSIER-LAVIGNE, C. S. GOODMAN and A. L. KOLODKIN (1995) Semaphorin III can function as a selective chemorepellent to pattern sensory projections in the spinal cord. *Neuron* 14: 949-959.

OPPENHEIM, R. W., D. PREVETTE and S. HOMMA (1990) Naturally occurring and induced neuronal death in the chick embryo *in vivo* requires protein and RNA synthesis: Evidence for the role of cell death genes. *Dev. Biol.* 138: 104-113.

SERAFINI, T. and 6 others (1996) Netrin-1 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. *Cell* 87: 1001-1014.

SPERRY, R. W. (1963) Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 50: 703-710.

WALTER, J., S. HENKE-FAHLE and F. BONHOEFFER (1987) Avoidance of posterior tectal membranes by temporal retinal axons. *Development* 101: 909-913.

Livros

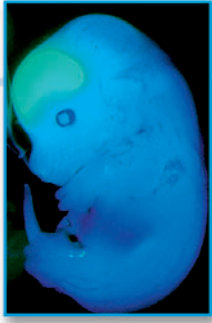
LETOURNEAU, R. C., S. B. KATER and E. R. MACAGNO (EDS.) (1991) *The Nerve Growth Cone*. New York: Raven Press.

LOUGHLIN, S. E. and J. H. FALLON (EDS.) (1993) *Neurotrophic Factors*. San Diego, CA: Academic Press.

PURVES, D. (1988) *Body and Brain: A Trophic Theory of Neural Connections*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

RAMÓN y CAJAL, S. (1928) *Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. R. M. May (ed.). New York: Hafner Publishing.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 24

Modificações de Circuitos Encefálicos como Resultado da Experiência

Visão geral

A rica diversidade das personalidades, das capacidades e dos comportamentos humanos é, sem dúvida, produzida pela singularidade de cada encéfalo humano. Essas fascinantes diferenças neurobiológicas entre humanos originam-se de influências tanto genéticas quanto ambientais, e muitas dessas mais importantes diferenças são estabelecidas nos primeiros estágios da vida. Os primeiros passos na construção dos circuitos do encéfalo – o estabelecimento de distintas regiões encefálicas, a produção de neurônios, a formação dos principais tractos axonais, o direcionamento de axônios em crescimento a seus alvos corretos e o início da sinaptogênese – baseiam-se principalmente nos intrínsecos processos celulares e moleculares descritos nos capítulos precedentes. Uma vez que os padrões básicos de conexões encefálicas estejam estabelecidos, entretanto, padrões de atividade neuronal (incluindo aquelas determinadas pela experiência) modificam os circuitos sinápticos no encéfalo em desenvolvimento. A atividade neuronal produzida por interações com o mundo externo durante a vida pós-natal fornece, assim, um mecanismo pelo qual o ambiente pode influenciar a estrutura e a função do encéfalo. Muitos dos efeitos dessa atividade são transduzidos por vias de sinalização que modificam os níveis de Ca^{2+} intracelular e, assim, influenciam a expressão gênica, os neurotransmissores e as interações neurotróficas no local (veja Capítulos 7 e 23). Essa influência mediada por atividade sobre o encéfalo em desenvolvimento apresenta maiores consequências durante certas janelas temporais denominadas períodos críticos. À medida que os humanos (e outros mamíferos) amadurecem, o encéfalo torna-se progressivamente mais refratário às lições da experiência, e os mecanismos celulares que medeiam alterações nas conexões neurais tornam-se menos efetivos.

Períodos críticos

Os mecanismos celulares e moleculares ressaltados nos Capítulos 22 e 23 constroem um sistema nervoso de impressionante complexidade anatômica. Esses mecanismos embrionários e suas consequências durante o desenvolvimento são suficientes para criar alguns comportamentos inatos ou “instintivos” notavelmente sofisticados (veja Quadro 30A). Para a maioria dos animais, o repertório comportamental, incluindo a busca por alimento, a luta e as estratégias de acasalamento, baseia-se em padrões de conectividade estabelecidos por mecanismos de desenvolvimento intrínsecos. Entretanto, os sistemas nervosos de animais com repertórios comportamentais crescentemente complexos, incluindo os humanos, claramente se adaptam e são influenciáveis por circunstâncias particulares do ambiente do indivíduo. Esses fatores ambientais são especialmente influentes nos períodos iniciais da vida, durante as janelas temporais denominadas **períodos críticos**. Alguns comportamentos, como o *imprinting* (a fase de *impressão* parental) nos pássaros, expressam-se apenas se os animais passarem por certas experiências específicas durante um período bem restrito no início do desenvolvimento pós-natal (ou pós-eclosão do ovo) (Quadro 24A). Por outro lado, períodos fundamentais para habilidades sensoriais e motoras ou comportamentos complexos são mais longos e muito menos delimitados. Em alguns casos, como na aquisição da linguagem em humanos, influências

QUADRO 24A Comportamentos inatos

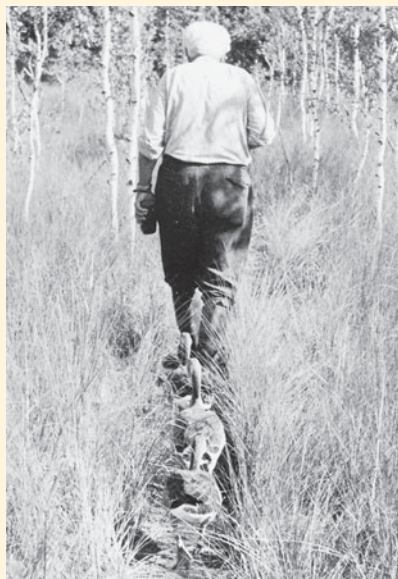
A ideia de que os animais já possuem um conjunto de comportamentos apropriados para um mundo ainda não experimentado sempre foi difícil de aceitar. Entretanto, a evidência das respostas instintivas é óbvia para qualquer biólogo que observe o comportamento dos animais. Talvez os exemplos mais bem estudados sejam os de aves jovens. As aves saem do ovo com um conjunto elaborado de comportamentos inatos. Primeiro, naturalmente, está o comportamento complexo que lhes permite escapar do ovo. Depois de saírem, uma variedade de capacidades adicionais indica quão “pré-programado” é o comportamento precoce.

Em uma série de observações originais, Konrad Lorenz, trabalhando com gansos, demonstrou que os filhotes seguem o primeiro objeto grande e móvel que vêem e ouvem durante seu primeiro dia de vida. Embora esse objeto seja normalmente a mãe-ganso, Lorenz descobriu que os filhotes podem fazer a “impressão” (ou *imprinting*) de uma ampla variedade de objetos animados e inanimados, desde que apresentados durante esse período, incluindo o próprio Lorenz. A janela temporal da impressão em filhotes de ganso é menor que um dia: se os animais não forem expostos a um estímulo adequado durante esse período, eles nunca estabelecerão uma relação parental adequada. Uma vez que a impressão se estabelece, entretanto, ela é irreversível e, quando inapropriada, os gansos continuarão a seguir o objeto inadequado (machos, pessoas ou mesmo objetos inanimados).

Em muitos mamíferos, os sistemas auditivo e visual estão pouco desenvolvidos no nascimento, de forma que a impressão materna depende de dicas olfativas e/ou gustativas. Por exemplo, durante a primeira semana de vida (mas não posteriormente), filhotes de rato desenvolvem uma preferência, que dura toda a vida, por odores associados aos mamilos de suas mães. Como em pássaros, esse tipo de *imprinting* filial também desempenha um papel em seu desenvolvimento social e em posteriores preferências sexuais.

O *imprinting* é uma rua de duas vias, com os pais (em especial as mães) formando rapidamente vínculos exclusivos com seus filhotes. Esse fenômeno é especialmente importante em animais como ovinos, que vivem em grandes grupos ou rebanhos e produzem filhotes aproximadamente na mesma época todos os anos. As ovelhas apresentam um período crítico de duas a quatro horas após o parto durante o qual fazem a impressão do cheiro de seus próprios cordeiros. Após esse período, elas repelem as aproximações de outros cordeiros.

A relevância desse trabalho para os primatas foi salientada por Harry Harlow e seus colegas da Universidade de Wisconsin, na década de 1950. Harlow isolou macacos poucas horas após o nascimento e os criou na ausência tanto da mãe natural como da de uma substituta humana. No mais conhecido desses experimentos, os bebês macacos tiveram um de dois possíveis substitutos: uma “mãe” construída com uma moldura de madeira recoberta com tela de arame e que segurava uma mamadeira, ou, então, um objeto com formato semelhante, recoberto com tecido atoaalhado macio, mas sem qualquer fonte de nutrição para o filhote. Quando



Konrad Lorenz seguido por gansos com impressão (*imprinting*). (Fotografia, cortesia de H. Kacher.)

essa escolha lhe era apresentada, o bebê macaco preferia a mãe recoberta com tecido e passava a maior parte do tempo agarrado a ela, embora a mamadeira estivesse com a mãe de arame. Harlow interpretou essa observação como significando que os macacos recém-nascidos apresentam uma necessidade inata por cuidado materno e têm uma ideia, pelo menos inata, de como deve parecer sua mãe. Diversos outros comportamentos inatos têm sido estudados cuidadosamente em macacos bebês, incluindo a reação de medo de um macaco à apresentação de certos objetos desconhecidos (p. ex., uma cobra) e a resposta de “alarme” (o medo gerado pela aproximação rápida de um objeto impressionante). A maior parte desses comportamentos inatos apresentam análogos em bebês humanos.

Tomadas em conjunto, essas observações evidenciam que muitos comportamentos complicados, respostas emocionais e outras predileções estão bem-estabelecidas no sistema nervoso antes de qualquer experiência significativa ocorrer e que a necessidade de certos tipos de experiência precoce para o desenvolvimento normal está pré-determinada. Esses comportamentos já construídos e seus substratos neurais evoluíram, presumivelmente, para dar aos recém-nascidos uma melhor chance de sobrevivência em um mundo previsivelmente perigoso.

Referências

- HARLOW, H. F. (1959) Love in infant monkeys. *Sci. Am.* 2 (Setembro): 68–74.
- HARLOW, H. F. and R. R. ZIMMERMAN (1959) Affectional responses in the infant monkey. *Science* 130: 421–432.
- LORENZ, K. (1970) *Studies in Animal and Human Behaviour*. Traduzido para o inglês por R. Martin. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- MACFARLANE, A. J. (1975) Olfaction in the development of social preferences in the human neonate. *Ciba Found. Symp.* 33: 103–117.
- SCHAAL, B. E., H. MONTAGNER, E. HERTLING, D. BOLZONI, A. MOYSE and R. QUICHON (1980) Les stimulations olfactives dans les relations entre l'enfant et la mère. *Reprod. Nutr. Dev.* 20(3b): 843–858.
- TINBERGEN, N. (1953) *Curious Naturalists*. Garden City, NY: Doubleday.

instrutivas detalhadas do ambiente são necessárias para o desenvolvimento normal do comportamento (i. e., exposição à língua nativa do indivíduo). A disponibilidade dessas influências, assim como a capacidade neural de responder a elas, é chave para completar com sucesso o período crítico. Essas influências instrutivas apresentam paralelos em algumas espécies não humanas, nas quais uma comunicação complexa é importante para comportamentos territoriais e reprodutivos. Em algumas espécies de pássaros canoros, os machos adquirem a capacidade de produzir cantos específicos da espécie por meio da imitação de pássaros tutores. Caso essa instrução essencial seja removida ou de algum modo prejudicada, esses pássaros tornam-se ineficientes no uso da comunicação para definir seus territórios e competir por parceiros para o acasalamento.

Apesar do fato de os períodos críticos variarem amplamente, com relação tanto aos comportamentos afetados como à sua duração, todos eles compartilham algumas propriedades básicas. Um período crítico é definido como o tempo durante o qual um dado comportamento é especialmente suscetível a – na verdade necessita de – influências ambientais específicas para se desenvolver normalmente. Essas influências podem ser sutis, como estímulos de luz ou som encontrados por um bebê, ou muito precisas, como as instruções relativas a uma língua nativa (ou estrangeira) necessárias para se obter um discurso fluente e uma compreensão acurada. Uma vez que esse período esteja concluído, o comportamento dificilmente é afetado por experiências subsequentes (ou mesmo pela completa ausência da experiência relevante no caso). Além disso, a falha na exposição a estímulos apropriados durante o período crítico é difícil ou até impossível de ser remediada posteriormente. Enquanto psicólogos e etologistas (i. e., biólogos que estudam o comportamento natural dos animais) reconhecem há muito tempo que o início da vida pós-natal ou pós-eclosão do ovo é um período de especial sensibilidade a influências ambientais, seus estudos sobre períodos críticos têm focado as relações entre a aquisição de comportamentos, ou a capacidade de modificar o comportamento, com a idade do indivíduo.

Trabalhos realizados em décadas mais recentes têm examinado a capacidade dependente da idade de mudanças em um número bem grande de circuitos e sistemas encefálicos, fornecendo um substrato biológico para essas alterações comportamentais. Diversos mecanismos celulares e moleculares têm sido associados a alterações em circuitos durante os períodos críticos. Os sistemas neurais que apresentam períodos críticos tendem a mostrar conexões sinápticas complexas, muitas vezes apresentam mapas topográficos ou padrões de circuitos modulares distintos (veja Quadro 9B) e servem de apoio a um repertório funcional que é construído gradualmente. Para alguns casos, como o controle neuromuscular, acredita-se que movimentos gradualmente mais finos dependam do tamanho adequado de unidade motoras, com base na inervação única de determinadas fibras musculares por neurônios motores distintos. Para a junção neuromuscular, acredita-se que os mecanismos celulares subjacentes dependam principalmente de fatores que influenciam o processo de formação de sinapses, inervação múltipla e eliminação competitiva de inervação excessiva, conforme discutido nos Capítulos 8 e 23. Em outros casos, incluindo os sistemas visual, auditivo, somatossensorial e olfativo, os mediadores moleculares conhecidos são principalmente fatores que medeiam a comunicação sináptica, incluindo diversos neurotransmissores, enzimas que processam neurotransmissores, receptores ou segundos mensageiros relacionados a moléculas sinalizadoras (Tabela 24.1). Isso não significa que outras moléculas não contribuam para o fenômeno dos períodos críticos, mas sim indica o papel principal da atividade sináptica na transdução dos passos finais que levam a mudanças na estrutura e na função dos circuitos neurais durante os períodos críticos. Outros fenômenos comportamentais mais complexos, incluindo funções cognitivas e emocionais, como o estresse e a ansiedade, também têm períodos críticos. O significado desse tipo de maleabilidade é óbvio para a compreensão das consequências da experiência precoce em uma série de distúrbios comportamentais e doenças psiquiátricas posteriores na vida. Os mecanismos moleculares e celulares responsáveis por essas mudanças, no entanto, permanecem indefinidos.

TABELA 24.1 Períodos críticos e reguladores moleculares para alguns sistemas neurais

Sistema	Espécie ^a	Período crítico (pós-natal) ^b	Reguladores moleculares confirmados ^c
Junção neuromuscular	Camundongo	Anterior ao dia 12	ACo
Cerebelo	Camundongo	Dias 15-16	NMDA, mGluR1, G _q , PLCβ, PKCγ
Camadas do núcleo geniculado lateral	Camundongo, furão, gato	Anterior ao dia 10	ACo, AMPc, MAOA, NO, MHC1, CREB
Dominância ocular	Gato, rato, camundongo, furão	3 semanas – meses	GABA, NMDA, PKA, ERK, CaMKII, CREB, BDNF, ativador tecidual de plasminogênio (tPA), síntese proteica, NA, ACo
Viés orientacional	Gato, camundongo	Anterior ao dia 28	NR1, NR2A, PSD95
Mapa somatossensorial	Camundongo, rato	Anterior aos dias 7-16	NR1, MAOA, 5HT _{1B} , AMPc, mGluR5, PLCβ, FGF8
Mapa tonotópico (córtex)	Rato	Dias 16-50	ACo
Tom absoluto	Humano	Antes dos 7 anos	Desconhecido
Gustação, olfato	Camundongo	Nenhum	GABA, mGluR2, NO, neurogênese
Impressão (<i>imprinting</i>)	Pinto	14-42 horas	Catecolaminas
Estresse, ansiedade	Rato, camundongo	Anterior ao dia 21	Hormônios, 5HT _{1A}
Sono de ondas lentas	Gato, camundongo	Dias 40-60	NMDA
Localização do som	Coruja-das-torres	Anterior ao dia 200	GABA, NMDA
Canto dos pássaros	Mandarim	Anterior ao dia 100	GABA, hormônios, neurogênese
Linguagem	Humano	0-12 anos	Desconhecido

^aEspécie utilizada nas principais pesquisas para elucidação dos mecanismos moleculares.

^bEmbora os detalhes variem entre sistemas e entre espécies, todos os períodos críticos são limitados a uma janela definida de tempo durante o início da vida pós-natal (ou pós-eclosão do ovo) e estão completos antes do início da maturação sexual.

^cAs moléculas que sabidamente participam da regulação de períodos críticos incluem neurotransmissores, seus receptores e proteínas de sinalização relacionadas. Segundo Hensch, 2004.

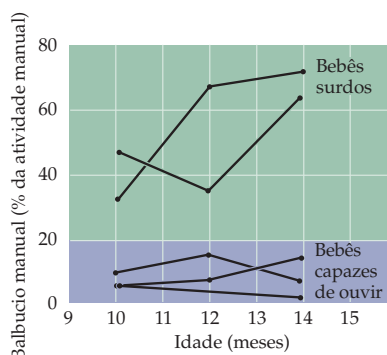


Figura 24.1 “Balbucio” manual em dois bebês surdos, criados por pais surdos que utilizavam a linguagem de sinais, comparado com o balbucio manual em três bebês capazes de ouvir. O balbucio foi avaliado atribuindo-se pontos para posições e formas assumidas pelas mãos, que mostravam alguma semelhança com componentes da Linguagem de Sinais Norte-Americana. Nos bebês surdos com pais surdos que utilizavam a linguagem de sinais, formas significativas sinalizadas com as mãos aumentaram (como porcentagem da atividade manual) entre as idades de 10 e 14 meses. Crianças capazes de ouvir, criadas por pais que ouviam e falavam não produzem gestos semelhantes com as mãos. (Segundo Petito e Marentette, 1991.)

O desenvolvimento da linguagem: um período crítico para o comportamento humano

Muitos animais comunicam-se pelo som, e alguns (humanos e pássaros canoros são exemplos) aprendem essas vocalizações durante um período crítico. Existem, de fato, semelhanças instigantes no desenvolvimento da linguagem humana e do canto dos pássaros (Quadro 24B). Muitas vocalizações de animais, como chamados de alarme em mamíferos e em pássaros, são inatas e não requerem experiência para serem produzidas corretamente. Por exemplo, codornas criadas isoladamente ou surdas desde o nascimento, de forma a nunca terem ouvido seus congêneres, ainda assim produzem todo o repertório de vocalizações específicas de sua espécie. O mesmo pode ocorrer para choros de isolamento e outras vocalizações básicas em bebês humanos. Ao contrário, humanos necessitam obviamente de extensa influência pós-natal para produzir e decodificar os sons da fala que são a base da linguagem.

As várias formas de exposição precoce à linguagem, incluindo o “falar de bebê” que pais e outros adultos frequentemente utilizam para se comunicar com bebês e crianças pequenas, podem na verdade servir para enfatizar importantes distinções de percepção que facilitam a adequada produção e compreensão da linguagem. Essa experiência linguística, para ser efetiva, deve ocorrer no início da vida. A necessidade de ouvir e praticar a linguagem (ao contrário de habilidades específicas auditivas, visuais ou motoras) durante um período crítico é evidenciada em estudos de aquisição da linguagem em crianças congenitamente surdas, cuja aquisição de linguagem baseia-se em ver e em mover mãos e dedos e não em ouvir e mover lábios, língua e laringe. Ainda que a maior parte dos bebês com audição e capacidade de falar normais comece a produzir sons que lembram palavras (balbuciar) por volta dos sete meses de idade, bebês congenitamente surdos mostram déficits óbvios em suas vocalizações iniciais, e esses indivíduos falham no desenvolvimento da linguagem se não lhes for oferecida

uma forma alternativa de expressão simbólica (como a linguagem de sinais; veja Capítulo 27). Se, no entanto, essas crianças surdas forem expostas à linguagem dos sinais desde muito jovens (dos seis meses em diante, aproximadamente, o que é bem provável para bebês de pais surdos que utilizam a linguagem de sinais), elas começam a “balbuciar” com suas mãos, assim como um bebê que ouve balbucia audivelmente (Figura 24.1). Esse “balbuciar” manual sugere que, independentemente da modalidade, as experiências precoces modelam o comportamento de linguagem. Crianças que adquiriram a capacidade de falar, mas subsequentemente perderam a audição antes da puberdade, também apresentam um declínio substancial na língua falada, possivelmente porque são incapazes de ouvir a si próprias ou a outros falando e, assim, perdem a oportunidade de refinar seu discurso pela retroalimentação auditiva durante os estágios finais do período crítico para a linguagem.

Exemplos de situações patológicas nas quais crianças normais não foram expostas a um grau significativo de linguagem levam à mesma conclusão. Em um caso bem documentado, uma menina foi criada por pais mentalmente perturbados até a idade dos 13 anos, sob condições de quase total privação de linguagem humana padrão. Apesar de intenso treino subsequente, ela não chegou a aprender além de um nível rudimentar de comunicação. Esse e outros exemplos das assim denominadas “crianças selvagens” definem com clareza a importância da experiência precoce para o desenvolvimento da linguagem, assim como para outros aspectos da comunicação social e da personalidade.

Em contraste com os efeitos devastadores da privação da linguagem em crianças, adultos mantêm sua capacidade de falar e compreender a língua mesmo quando décadas se passam sem serem expostos a ela (um exemplo fictício seria Robinson Crusoe). Resumindo, a aquisição normal da fala em humanos está sujeita a um período crítico: o processo é sensível à experiência ou à privação durante um período restrito da vida (antes da puberdade) e é relativamente refratário a experiências ou privações semelhantes na vida adulta. Alterações nos padrões de atividade em regiões do encéfalo de crianças onde se processa a linguagem, em comparação com adultos, sugerem que os circuitos neurais relevantes podem sofrer modificações funcionais ou estruturais durante o período crítico para a aquisição da linguagem (Figura 24.2A).

Em um nível mais sutil, a estrutura fonética da língua que um indivíduo ouve durante o início da vida define tanto a percepção quanto a produção da fala. Muitas das milhares de línguas e dialetos humanos utilizam repertórios de elementos de fala, denominados *fonemas*, notavelmente diferentes para produzir palavras faladas (exemplos são os fonemas “ba” e “pa” em inglês; veja Capítulo 27). Bebês humanos muito jovens podem perceber e discriminar diferenças entre *todos* os sons humanos falados e não apresentam uma inclinação natural para fonemas característicos de uma língua qualquer. No entanto, essa capacidade de percepção universal não persiste. Por exemplo, indivíduos adultos que sempre falaram japonês não conseguem distinguir claramente entre os sons do /r/ e do /l/ do inglês, possivelmente porque essa distinção fonética não está presente no japonês e, assim, não é reforçada pela experiência durante o período crítico. Ainda assim, bebês japoneses de quatro meses conseguem fazer essa discriminação tão bem quanto bebês de quatro meses criados em ambientes onde se fala inglês (indicada pelo aumento na frequência de sucção ou de movimentos da cabeça na presença de um estímulo novo). Aos seis meses de idade, entretanto, os bebês mostram preferência por fonemas de suas línguas nativas em relação àqueles de línguas estrangeiras, assim como fazem os bebês surdos, movendo os dedos de forma a sugerir sinais. Ao final do primeiro ano de vida, os bebês não mais respondem de forma eficaz a elementos fonéticos peculiares a línguas não nativas.

A capacidade de perceber, aprender e produzir esses contrastes fonéticos, assim como a capacidade de adquirir um sentido de regras de gramática e de produção de linguagem (os denominados aspectos semânticos da linguagem) evidentemente persistem por muitos anos mais, como demonstrado pelo fato de que

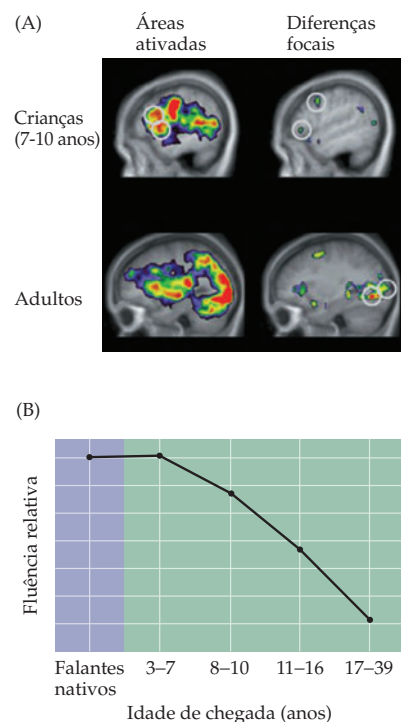


Figura 24.2 Aprendendo uma língua. (A) Mapas obtidos por IRMF em adultos e crianças realizando tarefas de processamento visual de palavras. As imagens mostram seções sagitais, com a parte da frente do encéfalo à esquerda. As imagens na parte superior mostram variação nas áreas ativas (à esquerda) e focos de atividade com base em médias do grupo (à direita) para crianças com idade de 7 a 10 anos. As imagens na parte inferior mostram resultados análogos para adultos realizando a mesma tarefa. As diferenças nas regiões de ativação máxima (mostradas em vermelho nas imagens à esquerda; ressaltadas por círculos brancos nas imagens à direita) indicam mudanças nos circuitos ou na forma de processar e realizar a mesma tarefa, quando comparamos crianças com adultos. (B) Um período crítico para o aprendizado da língua é mostrado pelo declínio na capacidade de fluência de falantes não nativos de inglês em função da idade de chegada aos Estados Unidos. A capacidade de bom desempenho em testes de gramática inglesa e vocabulário apresenta um declínio que inicia por volta dos sete anos. (A, segundo Schlaggar *et al.*, 2002; B, segundo Johnson e Newport, 1989.)

QUADRO 24B O canto dos pássaros

Qualquer pessoa, ao testemunhar o desenvolvimento da linguagem em uma criança, não deixará de se surpreender com a rapidez com que esse aprendizado se dá. Essa facilidade contrasta com a aquisição de uma nova língua no adulto, que pode ser um processo lento e doloroso, e que raramente levará a uma completa fluência (se é que isso é possível). De fato, muitos comportamentos adquiridos são aprendidos durante um período no início da vida, quando a experiência exerce uma influência especialmente potente sobre o comportamento subsequente. Particularmente bem caracterizado é o período de aprendizado de canções de corte de pássaros canoros óscines, como os canários e os pintassilgos. Nessas espécies, a qualidade da exposição sensorial precoce é o principal determinante das capacidades perceptivas e comportamentais subsequentes. Além disso, períodos do desenvolvimento para o aprendizado desse e de outros comportamentos são limitados durante a vida pós-natal, sugerindo que o sistema nervoso muda, de alguma maneira, tornando-se refratário a experiências posteriores. A compreensão de como esses períodos críticos são regulados tem muitas im-

plicações, incluindo a possibilidade de reativar essa capacidade aumentada de aprendizado em adultos. Apesar disso, esses períodos são, em geral, altamente especializados para a aquisição de comportamentos típicos da espécie e não simples períodos em que a capacidade de aprendizado está aumentada de uma forma generalizada.

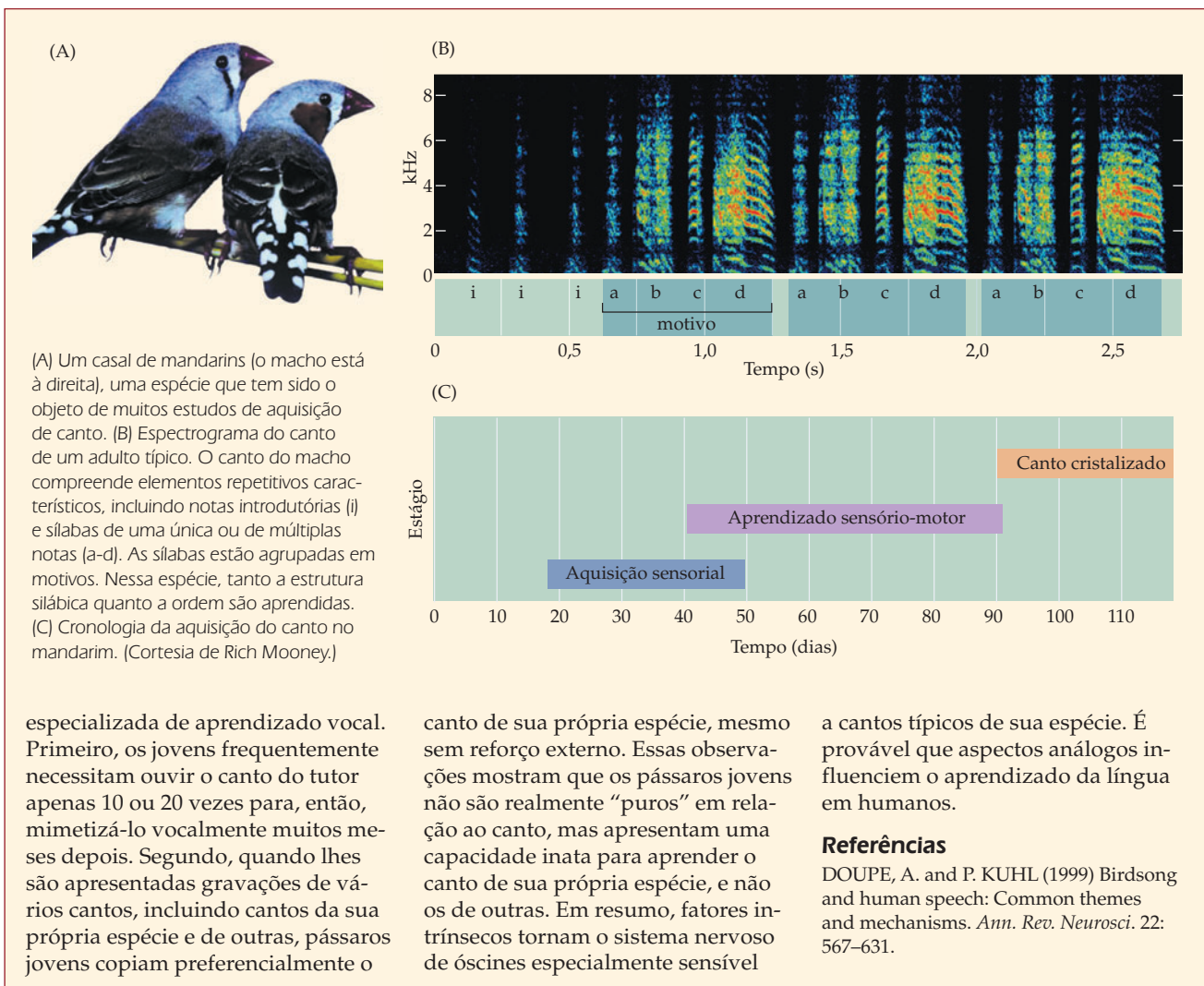
O aprendizado do canto dos pássaros ilustra as interações entre fatores intrínsecos e ambientais nesse processo do desenvolvimento. Muitos pássaros cantam para atrair parceiros, porém o canto de pássaros óscines é especial, pois seus cantos de corte são dependentes de experiência auditiva e vocal. O período sensível para o aprendizado do canto compreende um estágio inicial de aquisição sensorial, quando o pássaro jovem ouve e memoriza o canto de um macho adulto próximo, que lhe serve de tutor (normalmente de sua própria espécie), e um subsequente estágio de aprendizado vocal, quando o jovem pássaro relaciona seu próprio canto com o modelo do tutor, agora memorizado, mediante uma retroalimentação auditiva. Esse estágio de aprendizado sensorio-motor termina no início da maturidade sexual,

quando as canções tornam-se acusticamente estáveis, ou cristalizadas. Em todas as espécies estudadas até o momento, pássaros canoros jovens são especialmente impressionáveis durante os primeiros dois meses após o nascimento e, então, à medida que avançam na idade, tornam-se refratários a exposições posteriores ao canto do tutor. O impacto dessa experiência precoce é profundo, e a memória gerada pode permanecer intacta por meses, talvez anos, antes do início da fase de prática vocal. Mesmo a exposição constante a outros cantos após o término da aquisição sensorial durante o período sensível não afetará essa memória. Os cantos ouvidos durante a aquisição sensorial, mas não posteriormente, são aqueles que o pássaro mimetiza vocalmente. A experiência auditiva precoce é fundamental para o sucesso darwiniano do pássaro. Na ausência de um tutor, ou quando criado apenas na presença de outras espécies, os pássaros produzem cantos “isolados” altamente anormais, ou cantos de outras espécies, e nenhum deles terá sucesso em atrair fêmeas de sua própria espécie.

Duas outras características do aprendizado do canto indicam uma predisposição intrínseca a essa forma

crianças podem aprender a falar uma segunda língua sem sotaque e com gramática fluente até mais ou menos a idade de 7 ou 8 anos. Após essa idade, no entanto, o desempenho declina de forma gradual, independentemente da intensidade de prática ou de exposição a outra língua (Figura 24.2B).

Diversas mudanças no encéfalo em desenvolvimento poderiam explicar essas observações. Uma possibilidade é que a experiência atua seletivamente para preservar os circuitos encefálicos que percebem fonemas e distinções fonéticas. A ausência de exposição a fonemas não nativos resultaria então em uma atrofia gradual das conexões que representam esses sons, acompanhada de um declínio na capacidade de diferenciá-los. Nessa formulação, circuitos utilizados são mantidos, enquanto os que não são utilizados tornam-se mais fracos (e por fim desaparecem, conforme a máxima “use-o ou perca-o”). De outra forma, a experiência pode promover o crescimento de circuitos rudimentares pertinentes aos sons experimentados. Trabalhos recentes em que padrões de atividade encefálica em crianças entre 7 e 10 anos são comparados com os de adultos que desempenham especificamente as mesmas tarefas de processamento de palavras sugerem que diferentes regiões encefálicas são ativadas pela mesma tarefa tanto em crianças quanto em adultos (veja Figura 24.2A). Enquanto o significa-



do dessas diferenças não está claro – podem refletir plasticidade anatômica associada a períodos críticos, ou distintas maneiras de desempenhar as tarefas de linguagem em crianças e em adultos –, há, ainda assim, uma indicação de que circuitos encefálicos mudam para acomodar a função da linguagem durante períodos precoces na vida.

Períodos críticos no desenvolvimento do sistema visual

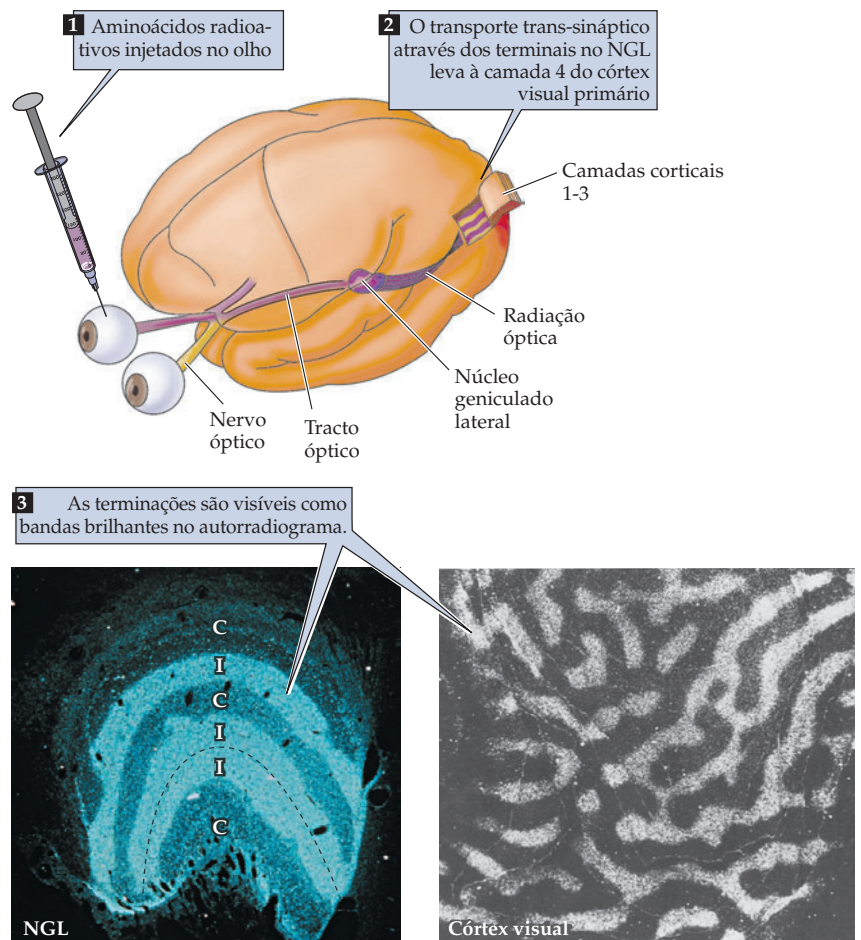
Embora períodos críticos para a aquisição da linguagem e para outros comportamentos caracteristicamente humanos sejam de certo modo os exemplos mais atraentes, é difícil, se não impossível, estudar as mudanças nos circuitos encefálicos que estariam relacionadas com esses comportamentos. Uma compreensão muito mais profunda de como mudanças na conectividade poderiam contribuir para períodos críticos vem de estudos sobre o desenvolvimento do sistema visual em animais experimentais com capacidades visuais altamente desenvolvidas, em especial gatos e macacos. O sistema visual é extremamente responsivo a certas manipulações experimentais necessárias para testar as relações entre experiência, atividade e circuitaria. É relativamente fácil privar ou aumentar a experiência visual de um animal experimental – os olhos podem

ser mantidos fechados por uma sutura ou os animais podem ser criados em todos os tipos de condições de iluminação, da total escuridão à máxima luminosidade. Esse controle da experiência sensorial é quase impossível em qualquer outra modalidade; é muito difícil privar um animal de estímulos auditivos, somatossensoriais, olfativos ou gustativos.

Em uma série de experimentos extraordinariamente influentes, David Hubel e Torsten Wiesel descobriram que privar um animal da experiência visual normal durante um período restrito no início da vida pós-natal altera irreversivelmente conexões (e funções) neuronais no córtex visual. Essas observações forneceram a primeira evidência de que o encéfalo traduz os efeitos da experiência precoce (i. e., padrões de atividade neural) em circuitos mais ou menos permanentemente alterados. Para compreender esses experimentos e suas implicações, é importante revisar a organização e o desenvolvimento do sistema visual de mamíferos.

Lembre-se dos Capítulos 11 e 12, que a informação oriunda dos dois olhos é inicialmente integrada no córtex visual primário (córtex estriado), onde termina a maioria dos aferentes vindos do núcleo geniculado lateral do tálamo. Em alguns mamíferos – carnívoros, primatas antropóides e humanos –, os terminais dos aferentes formam uma série alternada de domínios específicos de um e de outro olho na camada cortical 4, as denominadas **colunas de dominância ocular** (Figura 24.3). As colunas de dominância ocular podem ser observadas injetando-se traçadores, como aminoácidos radioativos, em um olho; o traçador é transportado ao longo da via visual, marcando especificamente terminais geniculocorticais (i. e., terminais sinápticos no córtex visual) correspondentes àquele olho (Quadro 24C). Em macacos do gênero *Macaca* adultos, os domínios representando os dois olhos consistem em listras de largura semelhante (0,5 mm), que ocupam áreas aproxi-

Figura 24.3 Colunas de dominância ocular (que, na maior parte dos primatas antropóides, são realmente listras ou bandas) na camada 4 do córtex visual primário de um macaco (do gênero *Macaca*) adulto. O diagrama indica o procedimento de marcação (veja também o Quadro 24.C); após o transporte axonal, a distribuição de terminais axonais ipsilaterais (I) em comparação com os contralaterais (C) de células ganglionares da retina é observado no NGL (parte inferior, à esquerda). Além disso, em virtude do transporte trans-sináptico da marcação, terminais geniculocorticais (das camadas marcadas do NGL, mostradas no painel da esquerda) relacionadas ao olho injetado são visíveis como um padrão de listras brilhantes neste autorradiograma de uma secção através da camada 4, no plano do córtex (ou seja, como se estivéssemos olhando para baixo na superfície do córtex). As áreas escuras são as zonas ocupadas por terminais geniculocorticais relacionados ao outro olho. (Micrografia do NGL, cortesia de P. Rakic; colunas de dominância ocular, obtido de LeVay, Wiesel e Hubel, 1980.)



QUADRO 24C Marcação transneuronal com aminoácidos radioativos

Diferentemente de muitas outras estruturas encefálicas, as colunas de dominância ocular não são facilmente visíveis por meio da histologia convencional. Assim, os marcantes padrões corticais evidenciados em gatos e em macacos não foram observados até o início da década de 1970, quando foi introduzida a técnica de traçamento anterógrado utilizando aminoácidos radioativos. Nessa estratégia, um aminoácido comumente encontrado em proteínas (normalmente a prolina) é marcado radioativamente e injetado na área de interesse. Neurônios na vizinhança captam o aminoácido marcado a partir do espaço extracelular e o incorporam em proteínas que estão sendo sintetizadas. Algumas dessas proteínas estão envolvidas na manutenção e na função dos terminais sinápticos do neurônio; desse modo, elas são encaminhadas, por transporte anterógrado, do corpo celular para os terminais nervosos, onde se acumulam. Após um intervalo de tempo adequado, o tecido é fixado, e secções são feitas, colocadas em lâminas de vidro, e, sobre elas, uma emulsão fotossensível. O decaimento radioativo do aminoácido marcado nas proteínas leva grânulos de prata a se formarem na emulsão. Após diversos meses de exposição, uma alta concentração de grânulos de prata se acu-

mula nas regiões que contêm sinapses que se originam do sítio injetado. Por exemplo, injeções no olho marcarão fortemente os campos com terminais de células ganglionares da retina no núcleo geniculado lateral.

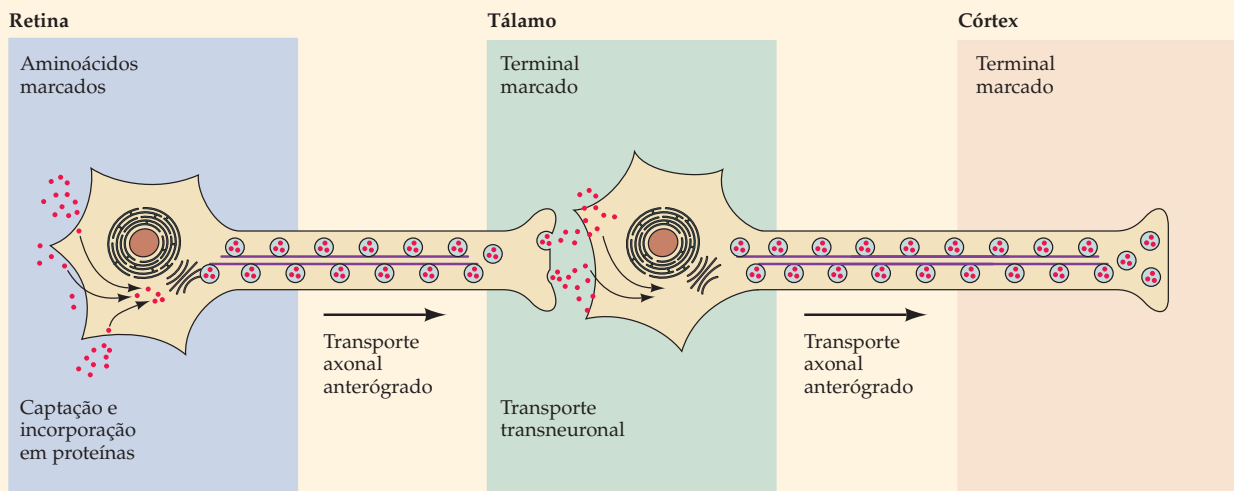
O transporte transneuronal leva esse processo um passo adiante. Após as proteínas marcadas alcançarem os terminais axonais, uma fração é, de fato, liberada para o espaço extracelular, onde as proteínas são degradadas em aminoácidos ou pequenos peptídeos que retêm sua radioatividade. Uma fração ainda menor desse total de aminoácidos marcados é captada pelos neurônios pós-sinápticos, incorporada novamente em proteínas e transportada para seus respectivos terminais sinápticos. Uma vez que a marcação passa dos terminais pré-sinápticos de um conjunto de células para as células-alvo pós-sinápticas, o processo é chamado de transporte transneuronal. Utilizando essa marcação transneuronal, a sequência de conexões originárias de uma determinada estrutura pode ser visualizada. No caso do sistema visual, injeções de prolina em um olho marcam as camadas cor-

respondentes do núcleo geniculado lateral (assim como outros alvos de células ganglionares da retina, como o colículo superior) e, subseqüentemente, os terminais dos neurônios do geniculado que recebem sinais daquele olho no córtex visual. Desse modo, quando secções do córtex visual são observadas com iluminação de campo escuro para levar os grânulos de prata a apresentarem um brilho branco contra um fundo não marcado, as colunas de dominância ocular na camada 4 são facilmente observáveis (veja Figura 24.3).

Referências

- COWAN, W. M., D. I. GOTTLIEB, A. HENDRICKSON, J. L. PRICE and T. A. WOOLSEY (1972) The autoradiographic demonstration of axonal connections in the central nervous system. *Brain Res.* 37: 21–51
- GRAFSTEIN, B. (1971) Transneuronal transfer of radioactivity in the central nervous system. *Science* 172: 177–179.
- GRAFSTEIN, B. (1975) Principles of anterograde axonal transport in relation to studies of neuronal connectivity. In *The Use of Axonal Transport for Studies in Neuronal Connectivity*, W. M. Cowan and M. Cuénod (eds.). Amsterdam: Elsevier, pp. 47–68.

Transporte transneuronal. Um neurônio na retina é mostrado captando um aminoácido radioativo, incorporando-o em proteínas e transportando as proteínas ao longo dos axônios e através do espaço extracelular entre os neurônios. Esse processo é repetido no tálamo, e, por fim, a marcação acumula-se nos terminais tálamo-corticais na camada 4 do córtex visual primário.



madamente iguais da camada 4 do córtex visual primário. Registros elétricos confirmam que as células dentro da camada 4 desses macacos respondem fortemente, ou exclusivamente, à estimulação de um olho, seja direito, seja esquerdo, enquanto neurônios nas camadas acima e abaixo da camada 4 integram os sinais oriundos dos olhos direito e esquerdo e respondem a estímulos visuais apresentados a qualquer um dos olhos. A dominância ocular é, assim, evidente em dois fenômenos relacionados: o grau de ativação seletiva de neurônios corticais individuais pela estimulação de um ou de outro olho e os domínios (listras) na camada cortical 4, nos quais a maioria dos neurônios é ativada exclusivamente por um olho ou por outro. A clareza desses padrões de conexão e a precisão pela qual a experiência através dos dois olhos pode ser manipulada levaram a uma série de experimentos, descritos na seção a seguir. Esses experimentos esclareceram enormemente os processos neurobiológicos que ocorrem nesses períodos críticos e integraram mudanças na inervação funcional com mudanças nos padrões de conectividade. Desse modo, usando uma combinação de registros elétricos e traçamento de vias no sistema visual, foi possível gerar uma descrição de como a experiência durante um período crítico muda a forma pela qual circuitos se conectam no encéfalo e como neurônios individuais respondem a estímulos do mundo exterior.

Efeitos da privação visual sobre a dominância ocular

Como descrito no Capítulo 12, se um eletrodo é posicionado trespassando o córtex em um ângulo rasante enquanto estão sendo registradas as respostas de neurônios individuais à estimulação de um ou de outro olho, uma determinação detalhada da dominância ocular pode ser feita em células individuais (veja Figura 12.11). Em seus estudos originais, Hubel e Wiesel classificaram neurônios em sete diferentes categorias ou grupos de dominância ocular, e esse esquema de classificação tornou-se padrão nesse campo. Células do grupo 1 são definidas em função de serem ativadas apenas pela estimulação do olho contralateral, e células do grupo 7 são ativadas inteiramente pelo olho ipsilateral. Neurônios ativados igualmente por ambos os olhos são colocados no grupo 4. Usando essa estratégia, eles descobriram que a dominância ocular distribuiu-se na forma de uma curva gaussiana ao longo das camadas corticais, com exceção da camada 4, no córtex visual primário em adultos normais (experimentos realizados em gatos). A maioria das células era ativada em certo grau pelos dois olhos (distribuídas mais ou menos em uma média definida pelas células do “grupo 4”), e cerca de um quarto delas era mais ativada por um deles, seja pelo olho contralateral, seja pelo ipsilateral (Figura 24.4A).

Figura 24.4 Efeito da oclusão de um olho no início da vida (privação de padrões de luz) sobre a distribuição de neurônios corticais ativados pela estimulação de ambos os olhos. Os histogramas mostram o número de células que se enquadram em uma de sete categorias de dominância ocular, definidas com base na frequência da atividade por disparo de potenciais de ação induzida em neurônios do córtex visual após iluminação do olho apropriada. Em todos os três casos, leituras experimentais foram realizadas em gatos 38 meses após o nascimento, quando utilizou-se uma lanterna como fonte de estímulo luminoso em ambos os olhos bem abertos, para determinar respostas no córtex visual. (A) Distribuição da dominância ocular de unidades de registro de um grande número de neurônios no córtex visual primário de gatos adultos normais. Células no grupo 1 foram ativadas exclusivamente pelo olho contralateral, células no grupo 7, pelo olho ipsilateral. Não houve células não responsivas (NR) ao estímulo luminoso na retina. (B) Um olho de um gato foi ocluído, iniciando em uma semana de vida e indo até 2,5 meses de idade. Após 2,5 meses, o olho foi aberto, e o gato amadureceu normalmente até os 38 meses. Observe que a privação foi relativamente breve. O olho suturado esteve aberto durante 35,5 meses da vida do gato. Ainda assim, a luz apresentada ao olho aberto, mas que fora transitóriamente ocluído, não determina qualquer resposta elétrica nos neurônios do córtex visual. As únicas células visualmente responsivas foram ativadas por estimulação do olho ipsilateral (não privado). (C) Um período muito maior de privação monocular em um gato adulto mostrou pouco efeito sobre a dominância ocular, embora a atividade cortical geral esteja diminuída. A maior parte das células responsivas foram ativadas por ambos os olhos. Além disso, algumas células (grupos 1 e 2) respondem única ou principalmente ao olho privado. (A, segundo Hubel e Wiesel, 1962; B, segundo Wiesel e Hubel, 1963; C, segundo Hubel e Wiesel, 1970.)

Hubel e Wiesel perguntaram-se, então, se essa distribuição normal da dominância ocular, no nível dos neurônios corticais individuais, poderia ser alterada pela experiência visual. Realizando a simples oclusão de um olho de um filhote de gato no início da vida e deixando-o crescer assim até a idade adulta (cerca de 6 meses), uma notável alteração foi observada. Quando a sutura foi removida e a pálpebra foi aberta, registros eletrofisiológicos mostraram que muito poucas células corticais podiam ser ativadas pelo olho que havia sido fechado; isto é, a distribuição da dominância ocular havia se deslocado de tal forma que a maioria das células era, agora, ativada pelo olho que permanecera descoberto (Figura 24.4B). Registros da retina e de camadas do geniculado lateral em resposta à estimulação elétrica direta do olho que fora ocluído (ao contrário do que ocorria com respostas elétricas induzidas pela luz) indicaram que essas estações mais periféricas na via visual funcionavam de modo bem normal. Assim, a ausência de células corticais que respondessem à estimulação do olho fechado não era resultado de degeneração da retina ou de perda das conexões entre a retina e o tálamo. O que ocorreu é que o olho fechado havia sido desconectado do córtex visual. Consequentemente, esses animais eram comportamentalmente cegos daquele olho. Essa “cegueira cortical”, ou ambliopia, era permanente (veja a próxima seção). Mesmo que o olho anteriormente fechado seja deixado aberto indefinidamente, pouca ou nenhuma recuperação ocorrerá.

É notável que a mesma manipulação em um gato adulto – o fechamento de um olho – não tenha efeito sobre as respostas das mesmas células de seu córtex visual (Figura 24.4C). Se um olho de um gato maduro for fechado por um ano ou mais, tanto a distribuição de dominância ocular, medida através de todas as camadas corticais, como o comportamento visual daquele animal são indistinguíveis de um animal normal quando testados com o olho novamente aberto. Desse modo, em algum momento entre o instante em que os olhos de um filhote de gato se abrem

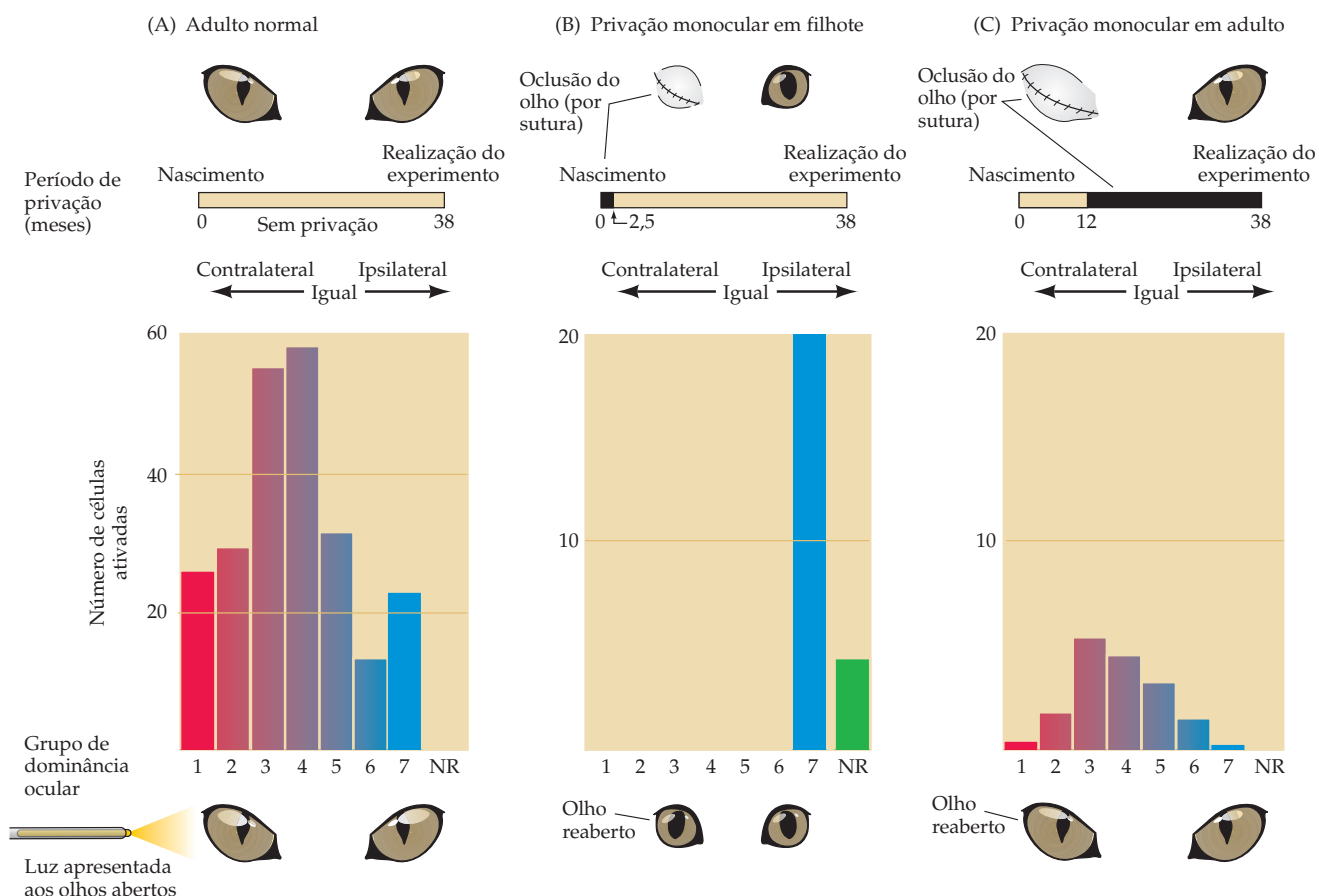
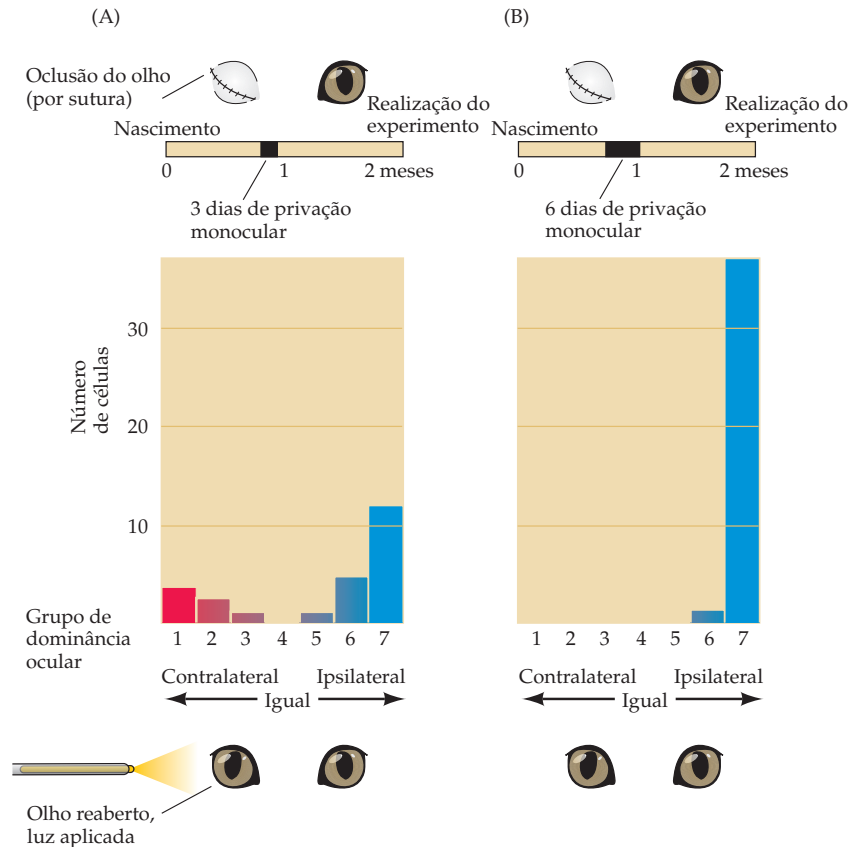
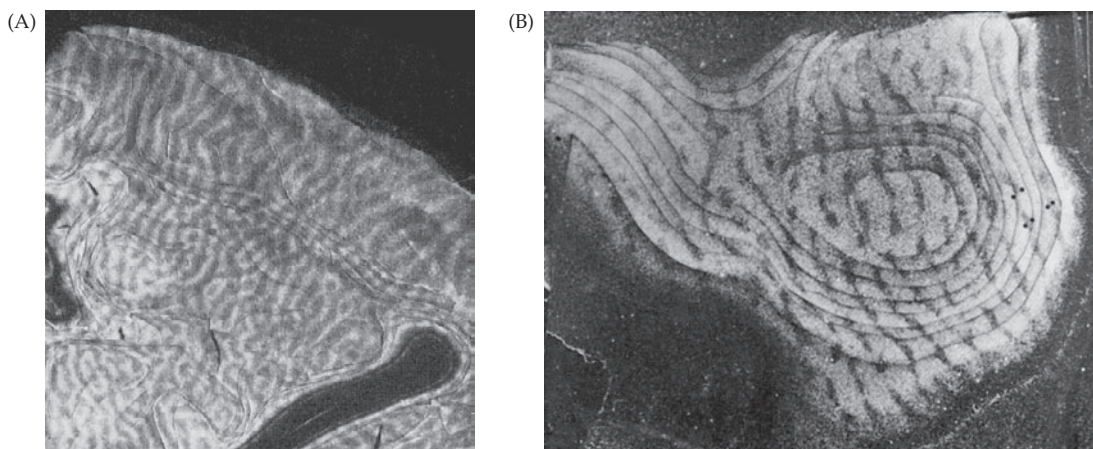


Figura 24.5 As consequências de um período curto de privação monocular durante o pico do período crítico no gato. (A) Apenas três dias de privação sensorial (pela oclusão) produziram um desvio significativo da ativação cortical em favor do olho não ocluído. (B) Seis dias de oclusão produziram um desvio da ativação cortical em favor do olho não ocluído quase completo em relação àquele determinado por 2,5 meses de privação (veja Figura 24.4B). (Segundo Hubel e Wiesel, 1970.)



(cerca de uma semana após o nascimento) e a idade de um ano, a experiência visual determina como o córtex visual estabelecerá suas conexões em termos de dominância ocular. Após esse período, a privação ou a manipulação terão pouco ou nenhum efeito permanente detectável. De fato, experimentos posteriores demonstraram que o fechamento do olho é efetivo apenas se a privação ocorrer durante os primeiros três meses de vida do gato. Mantendo-se de acordo com as observações etológicas descritas anteriormente neste capítulo, Hubel e Wiesel denominaram esse período de suscetibilidade à privação visual de período crítico para o desenvolvimento da dominância ocular. Durante o pico desse período crítico (aproximadamente quatro semanas de idade, no gato), períodos tão curtos como três ou quatro dias de fechamento de um olho podem alterar profundamente o perfil da dominância ocular no córtex estriado (Figura 24.5). Experimentos semelhantes em um macaco têm mostrado que o mesmo fenômeno ocorre em primatas, embora o período crítico seja mais longo (indo até cerca de seis meses de idade).

O avanço-chave derivado do trabalho pioneiro de Hubel e Wiesel foi a demonstração de que a privação visual causa alterações nas conexões corticais, que influenciam as propriedades de resposta funcional de neurônios individuais. Além disso, seus estudos fisiológicos mostraram que, durante o período crítico, mudanças rápidas e significativas nas respostas poderiam ser determinadas por alterações muito breves na experiência dispensada a um ou a outro olho. Por outro lado, quando as mesmas manipulações eram feitas durante a maturidade, após o encerramento do período crítico, essas mudanças não eram observadas, mesmo quando a experiência era alterada para períodos bem longos. Estudos anatômicos subsequentes ampliaram as implicações dessas alterações fisiológicas como resultado da experiência. Esses estudos estabeleceram que as mudanças fisiológicas eram devidas a mudanças nos padrões de conectividade. Em macacos, os padrões semelhantes a listras alternadas dos axônios geniculocorticais na camada 4, que formam as colunas de dominância ocular, já estão presentes ao nascimento



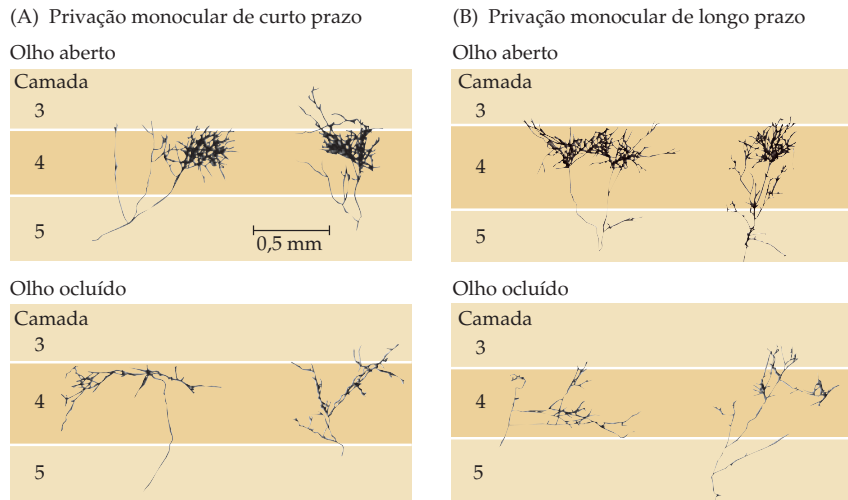
e refletem a segregação funcional dos sinais que se originam dos dois olhos (Figura 24.6A). De fato, a formação precoce desse padrão na camada 4 reflete uma quantidade significativa de segregação dos axônios do núcleo geniculado lateral, que retransmitem informação de um olho ou de outro, e essa segregação ocorre mesmo na ausência de experiência visual significativa. Observações subsequentes confirmaram essa segregação inicial, independente da experiência, e há algumas indicações de que sinais moleculares específicos podem distinguir células do NGL inervadas por um ou por outro olho. Portanto, o córtex visual não é *tábula rasa*, onde os efeitos da experiência são posteriormente inscritos. Ainda assim, animais privados da visão de um olho desde o nascimento desenvolvem padrões anormais nessas listras de dominância ocular no córtex visual (Figura 24.6B). As listras correspondentes ao olho aberto são substancialmente mais largas do que o normal, enquanto aquelas representando o olho fechado estão proporcionalmente diminuídas. A ausência de neurônios corticais que respondam ao olho fechado em estudos eletrofisiológicos não é apenas resultado de sinais de entrada relativamente inativos que acabam por desaparecer. Se fosse esse o caso, deveríamos esperar ver áreas da camada 4 destituídas de qualquer inervação talâmica. Em vez disso, os sinais vindos do olho ativo (aberto) tomam parte do (mas não de todo o) território que pertencia ao olho inativo (fechado). Esses sinais de entrada então dominam as respostas fisiológicas dos neurônios-alvo no córtex.

Hubel e Wiesel interpretaram esses resultados como a demonstração de uma **interação competitiva** entre os dois olhos durante o período crítico (veja Capítulo 22). Em resumo, ao nascimento, a representação cortical dos dois olhos inicia em igualdade, e, em um animal normal, esse equilíbrio permanece (e é intensificado em termos de segregação nas listras de dominância ocular na camada 4 do córtex) se os olhos experimentam níveis similares de estimulação visual. Quando, por outro lado, um desequilíbrio da experiência visual é induzida por privação monocular, o olho ativo ganha uma vantagem competitiva e substitui muitos dos sinais de entrada sinápticos originários do olho fechado. Nesse caso, mesmo que axônios do NGL que se originam de neurônios inervados pelo olho fechado sejam mantidos no córtex (embora com muito menor extensão de terminais), poucos ou nenhum neurônio responde disparando potenciais de ação quando a luz é apresentada ao olho ocluído. Essas observações em animais experimentais têm importantes implicações para crianças que nascem com defeitos ou problemas oculares que resultam em um desequilíbrio dos sinais oriundos dos dois olhos. A menos que o desequilíbrio seja corrigido durante o período crítico, a criança poderá ao final ter reduzida fusão binocular, diminuição na profundidade da percepção e redução na acuidade visual; em outras palavras, a visão da criança pode ser permanentemente prejudicada (veja a próxima seção).

A ideia de que um desequilíbrio competitivo seja o motivo da distribuição alterada de sinais de entrada após a privação foi confirmada pelo fechamento

Figura 24.6 Efeito da privação monocular sobre o padrão de colunas de dominância ocular no macaco (gênero Macaca). (A) Em macacos normais, as colunas de dominância ocular são vistas como listras alternadas de largura aproximadamente igual. (B) A figura é bem diferente após a privação monocular. Essa autorradiografia de campo escuro mostra uma reconstrução de diversas seções da camada 4 do córtex visual primário de um macaco, cujo olho direito foi suturado a partir das duas semanas até os 18 meses de idade, quando o animal foi sacrificado. Duas semanas antes da morte, o olho normal (esquerdo) foi injetado com aminoácidos radioativos (veja o Quadro 24C). As colunas relacionadas com o olho não ocluído (listras brancas) são muito mais largas do que o normal, enquanto aquelas relativas ao olho ocluído encolheram. (A, segundo Horton e Hocking, 1999; B, obtido de Hubel *et al.*, 1977.)

Figura 24.7 As arborizações terminais de axônios do núcleo geniculado lateral (NGL) no córtex visual podem mudar rapidamente em resposta à privação monocular durante o período crítico. (A) Após apenas uma semana de privação monocular, axônios com terminais na camada 4 do córtex visual, originários de neurônios do NGL ativados pelo olho ocluído reduziram enormemente seu número de ramificações, comparados com aqueles do olho aberto. (B) Privação por períodos mais longos não resultam em mudanças apreciavelmente maiores sobre a arborização de axônios do geniculado. (Segundo Antonini e Stryker, 1993.)



de *ambos* os olhos logo após o nascimento, assim privando igualmente todos os neurônios corticais visuais da experiência normal durante o período crítico. O arranjo de dominância ocular registrado alguns meses após é, por critérios tanto anatômicos quanto eletrofisiológicos, muito mais normal do que quando apenas um dos olhos é fechado. Assim, o equilíbrio entre os sinais de entrada, e não o nível absoluto de atividade, é uma característica-chave para definir o padrão normal de conexões. Embora sejam observadas diversas peculiaridades nas propriedades de resposta das células corticais privadas da visão normal dependente de luz, estão presentes proporções aproximadamente normais de neurônios representando os dois olhos. Uma vez que não há um desequilíbrio na atividade visual entre os dois olhos (estão privados ambos os grupos de sinais de entrada corticais relacionados), ambos mantêm seus territórios no córtex. Se a atrofia por desuso dos sinais oriundos do olho fechado fosse o principal efeito da privação, então a privação binocular durante o período crítico faria com que o córtex visual fosse altamente não responsivo.

Experimentos utilizando técnicas que marcam axônios individuais originários de camadas distintas no núcleo geniculado lateral e terminando na camada 4 do córtex visual têm mostrado em detalhes o que acontece à arborização de neurônios individuais do NGL após privação visual (Figura 24.7). Como observado antes, a privação monocular causa a perda de território cortical correspondente ao olho privado, com uma concomitante expansão do território do olho aberto. Quando se observam os axônios, essas mudanças se refletem em um aumento na extensão e na complexidade das arborizações relacionadas com o olho aberto (aqueles axônios que se originam de células do NGL inervadas pelo olho aberto) e em uma diminuição no tamanho e na complexidade das arborizações dos neurônios do NGL relativos ao olho ocluído. Arborizações neuronais individuais podem ser substancialmente alteradas após períodos tão curtos quanto uma semana de privação ou talvez ainda mais curtos. Essa última descoberta enfatiza a capacidade de neurônios talâmicos e corticais em desenvolverem rapidamente suas conexões – presumivelmente estabelecendo e desfazendo sinapses – em resposta a mudanças ambientais.

Privação visual e ambliopia em humanos

Esses fenômenos do desenvolvimento no sistema visual de animais experimentais estão de acordo com problemas clínicos em crianças que experimentaram privação semelhante. Perda da acuidade, diminuição da estereopsia e problemas de fusão binocular que se originam de deficiências precoces da experiência visual são denominados **ambliopia** (do grego, significando “visão embotada”). Acredita-se que todas essas dificuldades funcionais reflitam a contribuição essencial efetuada

por sinais de entrada binoculares e pela competição para a definição dos circuitos corticais necessários para a visão binocular e para a percepção de profundidade, em uma maneira dependente da experiência.

Em humanos, a ambliopia é, muitas vezes, resultado do **estrabismo** – um desalinhamento dos dois olhos em virtude do controle inadequado da direção do olhar pelos músculos oculares, o que na forma popular é chamado de “vesguice”. Dependendo dos músculos afetados, o desalinhamento pode produzir um estrabismo convergente, denominado **esoforia** (ou esotropia, o que significa “olhos cruzados”), ou um estrabismo divergente, denominado **exotropia**. Esses erros de alinhamento, que produzem visão dupla, são surpreendentemente comuns, afetando cerca de 5% das crianças. A resposta do sistema visual em alguns desses indivíduos consiste em suprimir os sinais de entrada oriundos de um dos olhos mediante mecanismos ainda pouco compreendidos, mas que refletem, acredita-se, interações competitivas durante o período crítico. Presumivelmente, os sinais que chegam ao NGL a partir do olho adequadamente alinhado têm uma vantagem competitiva, e, assim, os sinais respectivos que partem do NGL para o córtex visual recebem uma porção correspondentemente maior de território no córtex. Funcionalmente, o olho suprimido terá, ao final, acuidade muito baixa, podendo tornar a criança efetivamente cega daquele olho. Cirurgia corretiva precoce desse desalinhamento ocular (por ajuste dos comprimentos dos músculos extraoculares) tornou-se um tratamento essencial para o estrabismo em crianças.

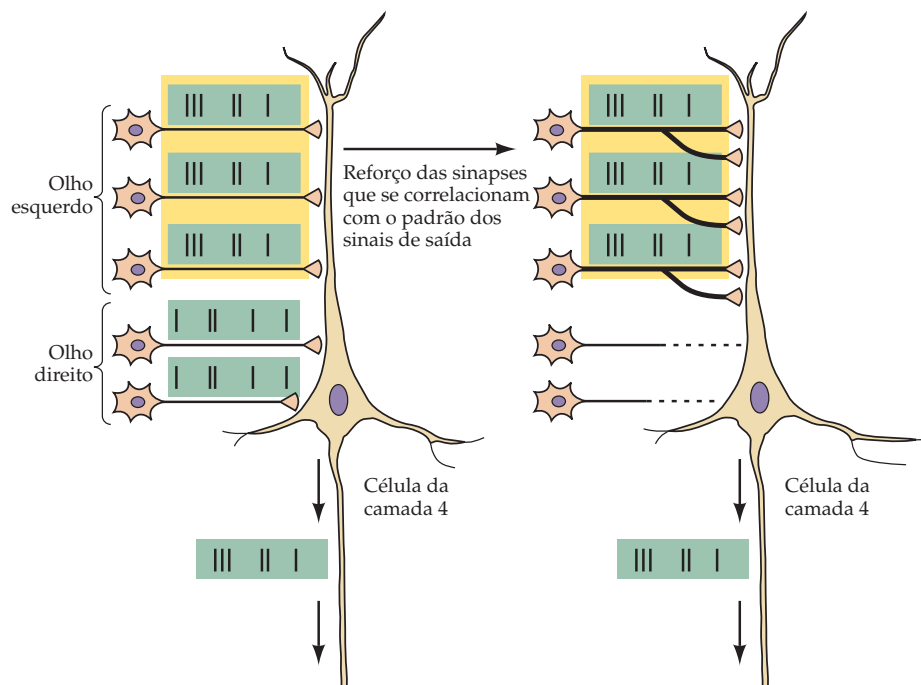
Outra causa de privação visual em humanos é a catarata. A catarata, que pode ser causada por diversas condições congênitas, torna o cristalino opaco. Doenças como a oncocercose ou “cegueira do rio” (uma infecção parasítica causada pelo nematódeo *Onchocerca volvulus*) e o tracoma (causado por *Chlamydia trachomatis*, uma bactéria parasítica), afetam milhões de pessoas em regiões tropicais pouco desenvolvidas, provocando, muitas vezes, a opacidade da córnea em um ou nos dois olhos. No que se refere à função, a catarata em um olho é equivalente à privação monocular em animais experimentais. Se não for tratada na infância, também causa um efeito irreversível na acuidade visual do olho afetado. No entanto, se a catarata ou a opacidade da córnea for removida antes de aproximadamente quatro meses de idade, as principais consequências da privação monocular serão evitadas. Como seria de se esperar a partir do trabalho de Hubel e Wiesel, cataratas bilaterais, que são semelhantes à privação binocular nos animais experimentais, produzem deficiências menos impactantes, mesmo se o tratamento vier com atraso. Aparentemente, uma competição desigual durante o período crítico para a visão normal é mais deletéria do que a privação visual total que ocorre com a privação binocular.

Confirmando as descobertas realizadas em animais experimentais, a capacidade visual de indivíduos privados monocularmente da visão na vida adulta (p. ex., por catarata ou lesões na córnea) é muito menos afetada, mesmo quando a visão é restaurada após décadas de privação (embora possa haver consequências psicológicas importantes pela restauração da visão após prolongada cegueira binocular, como descrito de forma atraente pelo neurologista Oliver Sacks, entre outros). Nessas circunstâncias, também não há qualquer evidência de alteração anatômica. Por exemplo, um paciente cujo olho havia sido removido por cirurgia quando adulto apresentou colunas de dominância ocular normais quando seu cérebro foi examinado *post-mortem* muitos anos mais tarde. Assim, pode-se detectar evidências da ocorrência de um período crítico para o desenvolvimento e o comportamento da visão cortical no sistema visual de humanos, com base em exames cuidadosos de pacientes com doenças ou outras lesões oftálmicas.

Mecanismos pelos quais a atividade neuronal afeta o desenvolvimento de circuitos neurais

Como as diferenças nos padrões de atividade neural são traduzidas em mudanças nos circuitos neurais? Em 1949, o psicólogo D. O. Hebb formulou a hipótese de que a atividade coordenada de um terminal neuronal pré-sináptico e um neurônio pós-sináptico reforça as conexões sinápticas entre eles. O *postulado de Hebb*, como

Figura 24.8 Representação do postulado de Hebb como ele poderia operar durante o desenvolvimento do sistema visual. A célula representa um neurônio pós-sináptico na camada 4 do córtex visual primário. No início do desenvolvimento, sinais oriundos dos dois olhos convergem para células pós-sinápticas únicas. Os dois grupos de sinais pré-sinápticos, entretanto, apresentam padrões diferentes de atividade elétrica. Cada padrão está mais correlacionado com os terminais ativados pelo mesmo olho do que com aqueles ativados pelo olho oposto. Os padrões de atividade, que correspondem à frequência de potenciais de ação, são representados pelas barras verticais curtas. Neste exemplo, os três sinais oriundos do olho esquerdo apresentam uma capacidade maior de ativar a célula pós-sináptica. Esses sinais fazem com que a célula pós-sináptica dispare um padrão de potenciais de ação que segue o padrão observado em seus sinais de entrada. Como resultado, a atividade dos terminais pré-sinápticos é altamente correlacionada com a atividade da célula pós-sináptica. De acordo com o postulado de Hebb, essas sinapses serão, assim, reforçadas. Os sinais oriundos do olho direito carregam um padrão diferente de atividade, que está menos correlacionado com a maior parte da atividade produzida na célula pós-sináptica. Essas sinapses gradualmente enfraquecem e são por fim eliminadas (parte direita da figura), enquanto os sinais correlacionados estabelecem sinapses adicionais.



veio a ser conhecido, foi originalmente formulado para explicar as bases celulares do aprendizado e da memória, mas o conceito geral tem sido aplicado amplamente a situações que envolvem modificações de longa duração na eficácia sináptica, incluindo aquelas que ocorrem durante o desenvolvimento de circuitos neurais. Nesse contexto, o postulado de Hebb sugere que terminais sinápticos reforçados por atividade correlacionada serão mantidos ou formarão mais ramificações, enquanto aqueles que são pouco a pouco enfraquecidos por não experimentarem atividade correlacionada irão, ao final, perder suas conexões com a célula pós-sináptica (Figura 24.8; veja também o Capítulo 22).

No sistema visual, os potenciais de ação dos sinais talamocorticais relacionados com um olho são presumivelmente mais bem correlacionados um com o outro do que com a atividade relacionada ao outro olho – pelo menos na camada 4. Se conjuntos de sinais correlacionados tendem a dominar a atividade de grupos de células pós-sinápticas conectadas no local, essa relação excluiria sinais não correlacionados (o Quadro 24D descreve um exemplo particularmente notável desse princípio). Assim, poderiam surgir segmentos do córtex ocupados exclusivamente por sinais de entrada representando um ou outro olho. Nesse cenário, são produzidos rearranjos de colunas de dominância ocular na camada 4 pela *cooperação* entre sinais de entrada portando padrões de atividade semelhantes e pela *competição* entre sinais carregando padrões dessemelhantes.

A privação monocular, que muda de forma marcante as colunas de dominância ocular, altera claramente tanto os níveis como os padrões de atividade neural entre os dois olhos. Para testar de modo específico o papel da correlação entre atividades no desenvolvimento do rearranjo competitivo pós-natal das conexões corticais, é necessário criar uma situação na qual os níveis de atividade em cada olho permaneçam os mesmos, mas sejam alteradas as correlações entre os dois olhos. Essa circunstância pode ser criada em animais experimentais cortando-se um dos músculos extraoculares de um dos olhos. Como já foi mencionado, essa condição, na qual os dois olhos não mais são capazes de se alinhar, é chamada de estrabismo. A principal consequência do estrabismo é que pontos correspondentes sobre as duas retinas não mais são estimulados por objetos com a mesma localização no espaço visual ao mesmo tempo. Como resultado, as diferenças nos padrões de atividade evocados visualmente entre os dois olhos são

QUADRO 24D Correlação como causa: lições de uma rã com três olhos

Qualquer bom estatístico dirá a um estudante ansioso que “correlação não implica uma relação causal”. Em outras palavras, não é sábio tirar conclusões com base tão somente na ocorrência coincidente de dois eventos no mesmo lugar, ao mesmo tempo. Enquanto é sábio aconselhar cautela na interpretação de um elo entre o aumento nas vendas de sorvete em uma cidade e o crime nas ruas, ela é menos útil na consideração das implicações de como a atividade neural correlacionada leva a padrões segregados de conectividade. O papel causal para a correlação da atividade neural com a geração de padrões de sinais de entrada isolados e periódicos – como as colunas de dominância ocular no córtex visual – recebeu instigante apoio pela criação, de forma experimental, de uma situação em que dois conjuntos de sinais de entrada altamente correlacionados eram forçados a inervar um território-alvo que normalmente recebe sinais de apenas uma fonte. Esse tipo de experimento de “acréscimo” é o equivalente dos experimentos de “ganho de função”, utilizados pelos geneticistas para confirmar suas interpretações de animais mutantes, ou fenótipos de “perda de função”, que refletem a inativação do mesmo gene.

Assim, embora a maioria dos pesquisadores concorde que as consequências da privação visual ou, de modo mais drástico, a remoção do olho (o experimento de “perda de função”) apontava na direção de um papel fundamental para a atividade correlacionada, definindo conexões no sistema visual, o experimento definitivo de “ganho de função” – criando esses padrões pela introdução de dois conjuntos de sinais de entrada correlacionados de forma independente onde antes apenas havia um – parecia necessário. Esse experimento foi ao final realizado em uma espécie que normalmente não apresenta isolamento dos sinais de entrada binoculares, a rã *Rana pipiens*. O desafio era criar uma circunstância na qual os dois olhos tivessem níveis semelhantes de atividade e de dicas moleculares necessárias para

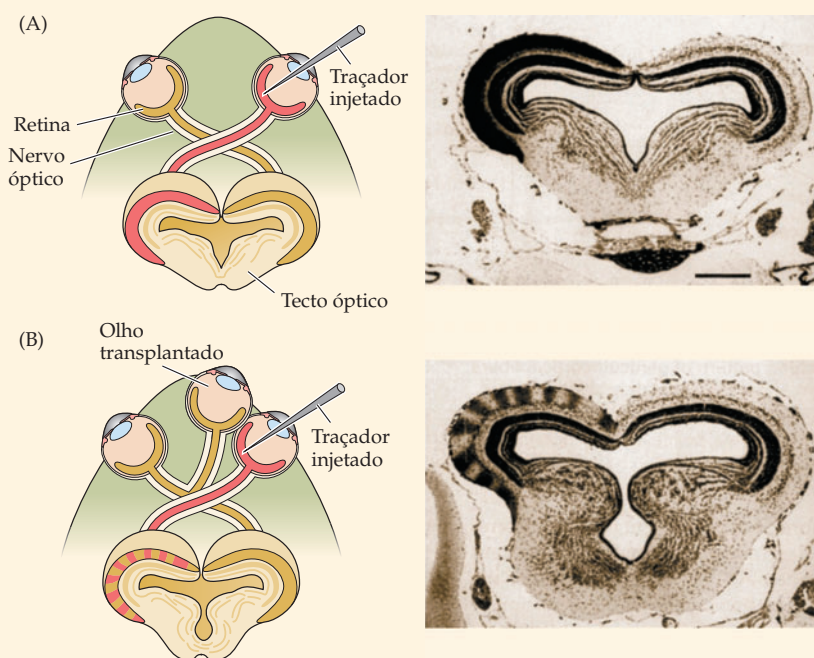
estabelecer conexões em um alvo compartilhado (assegurando igual oportunidade competitiva para cada um deles), mas diferenças adequadas na atividade correlacionada entre os dois olhos para facilitar a competição e, potencialmente, o isolamento das conexões.

No início da década de 1970, Martha Constantine-Paton e seus colegas, então na Universidade de Princeton, aproveitaram a acessibilidade da manipulação embrionária de rãs para criar uma variante bem estranha, mas muito informativa, uma *Rana pipiens* com três olhos. Com o transplante de um primórdio de retina de um embrião doador para uma posição entre os dois olhos imaturos de um girino hospedeiro, a equipe da pesquisa produziu uma rã adulta com três olhos funcionais. O terceiro olho foi notavelmente capaz de se diferenciar de forma razoa-

velmente normal, gerando todos os tipos usuais de células presentes na retina, apresentando sensibilidade à luz e estabelecendo conexões neurais com a estrutura central que é o alvo normal dos olhos – o tecto óptico (o equivalente do colículo superior dos mamíferos). Essa esquisitice experimental forneceu o tão buscado experimento de “acréscimo”. Além disso, o experimento demonstrou claramente que a atividade correlacionada era um mecanismo fundamental para a segregação de sinais de entrada.

As rãs de três olhos não teriam sido notáveis (além de, de certo modo, não atraentes) não fora pela significativa mudança que ocorreu quando o terceiro olho inervou um dos dois *tecta*, normalmente inervados apenas por um dos olhos. Em uma rã com dois olhos cada olho inerva exclusivamente o *tecto* óptico

(*Continua*)



(A) O padrão de conexões de um único olho em uma rã normal. Uma micrografia do tecto da rã mostra a banda contínua de terminais axonais vista quando um olho é injetado com um traçador. (B) Arranjo dos olhos em uma rã de três olhos e as consequências da inervação dual de um tecto para conexões padronizadas. Na micrografia, observa-se que a segregação nítida, periódica dos sinais que chegam a partir dos dois olhos cria um padrão de listras específicas para cada olho – que lembra as colunas de dominância óptica dos mamíferos – em todo o duplamente inervado tecto. (Segundo Katz e Crowley, 2002; micrografias de Constantine-Paton e Law, 1978.)

QUADRO 24D (Continuação)

do lado contralateral. Não há decussação parcial que leve à inervação binocular, e os sinais de entrada oriundos de cada olho são distribuídos em uma banda contínua de terminais axonais na camada do tecto que recebe sinais da retina. No entanto, quando os sinais do terceiro olho precisam ser, de algum modo, acomodados, uma mudança importante ocorre: o terceiro olho inerva um dos dois *tecta* seletivamente, e seus terminais axonais tornam-se separados daqueles do olho normal formando bandas periódicas. Essas bandas apresentam os mesmos tamanho e padrão das colunas de dominância ocular no córtex visual dos mamíferos. Seus limites são bem nítidos, e os dendritos das células do tecto, dentro de cada banda, tendem a não ultrapassar o território inervado pela outra banda. Além disso, o desenvolvimento desse padrão depende da atividade elétrica normal em ambos os olhos que inervam duplamente o tecto. A base celular para essa separação aparentemente dependente de atividade é mediada por mecanismos dependentes de NMDA, que, em geral, acredita-se serem subjacentes

a um fenômeno hebbiano, no qual a atividade correlacionada leva a padrões segregados de sinais de entrada sinápticos.

Esse experimento de acréscimo visual assim confirma a interpretação dos experimentos de privação visual em mamíferos. Quando um conjunto de sinais correlacionados provenientes da estimulação visual é adicionado a outro conjunto de sinais de entrada semelhante que normalmente não sofre isolamento, o grau mais alto de correlação de atividade dentro de cada conjunto de sinais (quando comparado aos sinais dos dois olhos de forma independente) leva à separação periódica das conexões. Da mesma forma, quando um conjunto de sinais é removido de um sistema em que normalmente há inervação a partir dos dois olhos, o padrão segregado é rompido, e os sinais remanescentes mudam para um padrão contínuo, ou significativamente expandido, de conectividade, partindo do olho intacto. Aqui, a correlação é, de fato, a causa. A atividade correlacionada dos dois conjuntos distintos de sinais visuais oriundos dos dois olhos, de modo

independente, causa isolamento da conectividade na região-alvo. Essa separação presumivelmente reflete mecanismos hebbianos que, acreditasse, governem a formação e a eliminação competitivas de sinapses em todo o encéfalo em desenvolvimento (e maduro).

Referências

- CLINE, H. T., E. A. DEBSKI and M. CONSTANTINE-PATON (1987) N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist desagregates eye-specific stripes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 4342-4345.
- CONSTANTINE-PATON, M. and M. I. LAW (1978) Eye-specific termination bands in tecta of three-eyed frogs. *Science* 202: 639-641.
- KATZ, L. C. and M. CONSTANTINE-PATON (1988) Relationship between segregated afferents and postsynaptic neurones in the optic tectum of three-eyed frogs. *J. Neurosci.* 8: 3160-3180.
- KATZ, L. C. and J. C. CROWLEY (2002) Development of cortical circuits: Lessons from ocular dominance columns. *Nature Rev. Neurosci.* 3: 34-42.
- REH, T. A. and M. CONSTANTINE-PATON (1985) Eye-specific segregation requires neural activity in three-eyed *Rana pipiens*. *J. Neurosci.* 5: 1132-1143.

bem maiores do que o normal. De maneira diferente da privação monocular, no entanto, o grau geral de atividade em cada olho permanece quase o mesmo; apenas a correlação entre as atividades oriundas de pontos correspondentes sobre as retinas é alterada.

Os efeitos do estrabismo em animais experimentais ilustram a validade básica do postulado de Hebb. Lembre-se de que o desalinhamento dos dois olhos pode, dependendo dos detalhes da situação, levar à supressão dos sinais de entrada originários de um olho e, por fim, à perda das conexões corticais relacionadas. Em outros casos, no entanto, aferências originárias dos dois olhos são mantidas. O padrão anatômico das colunas de dominância ocular na camada 4 de gatos nas quais sinais de ambos os olhos permanecem (são assíncronos, porém) é mais bem definido do que o normal, indicando que os padrões assíncronos de atividade acentuaram a separação normal de sinais ipsilaterais *versus* contralaterais. Esse aumento na correlação específica de cada olho na verdade acentua a separação normal dos sinais corticais originários dos dois olhos. Além disso, a assincronia ocular evita a convergência binocular que normalmente ocorre em células acima e abaixo da camada 4. Histogramas de dominância ocular de animais estrábicos mostram que células em *todas* as camadas são ativadas exclusivamente por um ou pelo outro olho (Figura 24.9). Evidentemente, o estrabismo não apenas acentua a competição entre os dois conjuntos de sinais provenientes do tálamo na camada 4, mas também impede interações binoculares nas outras camadas, as quais são mediadas por conexões locais originárias de células na camada 4.

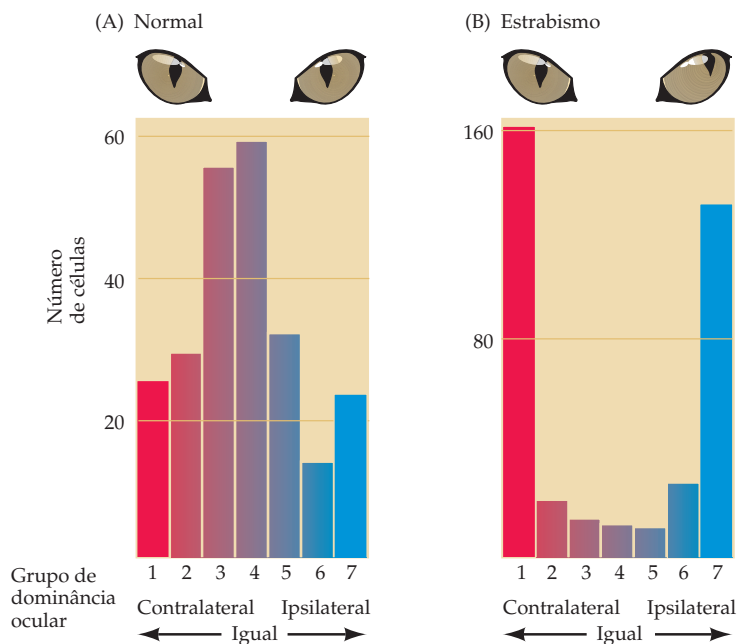


Figura 24.9 Histogramas de dominância ocular obtidos por registros eletrofisiológicos em (A) gatos adultos normais e em (B) gatos adultos nos quais foi induzido estrabismo durante o período crítico. Os dados em (A) são os mesmos que aqueles mostrados na Figura 24.3A. O número de células ativadas de forma binocular (grupos 3, 4 e 5) diminui notavelmente em consequência do estrabismo; a maioria das células é ativada exclusivamente pela estimulação de um ou de outro olho. Esse aumento na segregação dos sinais de entrada provavelmente resulta da maior discrepância nos padrões de atividade entre os dois olhos, como resultado da interferência cirúrgica sobre a visão conjugada normal. Acredita-se que esse estado patológico aumente o grau relativo de correlação entre os sinais de entrada originários do mesmo olho e diminua a possibilidade de correlação entre sinais dos dois olhos (Segundo Hubel e Wiesel, 1965.)

Antes mesmo que a experiência visual exerça esses efeitos, mecanismos inatos asseguram que as linhas gerais básicas para um sistema funcional estejam presentes. Esses mecanismos intrínsecos (incluindo aqueles que restringem o crescimento axonal e iniciam a formação de mapas topográficos; veja Capítulo 23) estabelecem os circuitos gerais necessários para a visão, mas permitem leves modificações para acomodar as necessidades individuais que ocorrem com mudanças no tamanho da cabeça ou no alinhamentos dos olhos. A experiência visual normal evidentemente validará os circuitos iniciais, preservando, aumentando ou ajustando o arranjo normal. No caso de uma experiência anormal, como a privação monocular, os mecanismos que permitem esses ajustes resultam em alterações anatômicas (e, no final, comportamentais) mais significativas, como aqueles que ocorrem na ambliopia. Presume-se que essas mudanças garantam a máxima função adaptativa do sistema frente a alterações na capacidade periférica de codificar e retransmitir informação. O eventual declínio dessa capacidade de remodelar conexões corticais (e subcorticais) é provavelmente a base celular dos períodos críticos em vários sistemas neurais, incluindo o desenvolvimento da linguagem e de outras funções encefálicas superiores. Pelas mesmas características, as diferenças na plasticidade em função da idade fornecem uma base neurobiológica para a observação geral que o comportamento humano é muito mais suscetível a modificações normais ou patológicas no início do desenvolvimento do que mais tarde – um conceito com óbvias implicações educacionais, psiquiátricas e sociais. Embora muitos mecanismos celulares e moleculares tenham sido propostos para explicar esses efeitos, os mecanismos específicos responsáveis pela criação e pelo término dos períodos críticos (em oposição àqueles que permitem estabilização ou rearranjo sinápticos; veja a próxima seção) ainda são essencialmente desconhecidos.

Correlatos celulares e moleculares de plasticidade dependente da atividade durante períodos críticos

Uma questão básica para a compreensão de como a experiência muda circuitos neurais durante períodos críticos é de que forma esses padrões de atividade são transduzidos para modificar conexões e tornar permanentes essas mudanças. Obviamente, os passos que iniciam esses processos devem basear-se em sinais gerados por atividade sináptica associada à experiência sensorial ou ao desem-

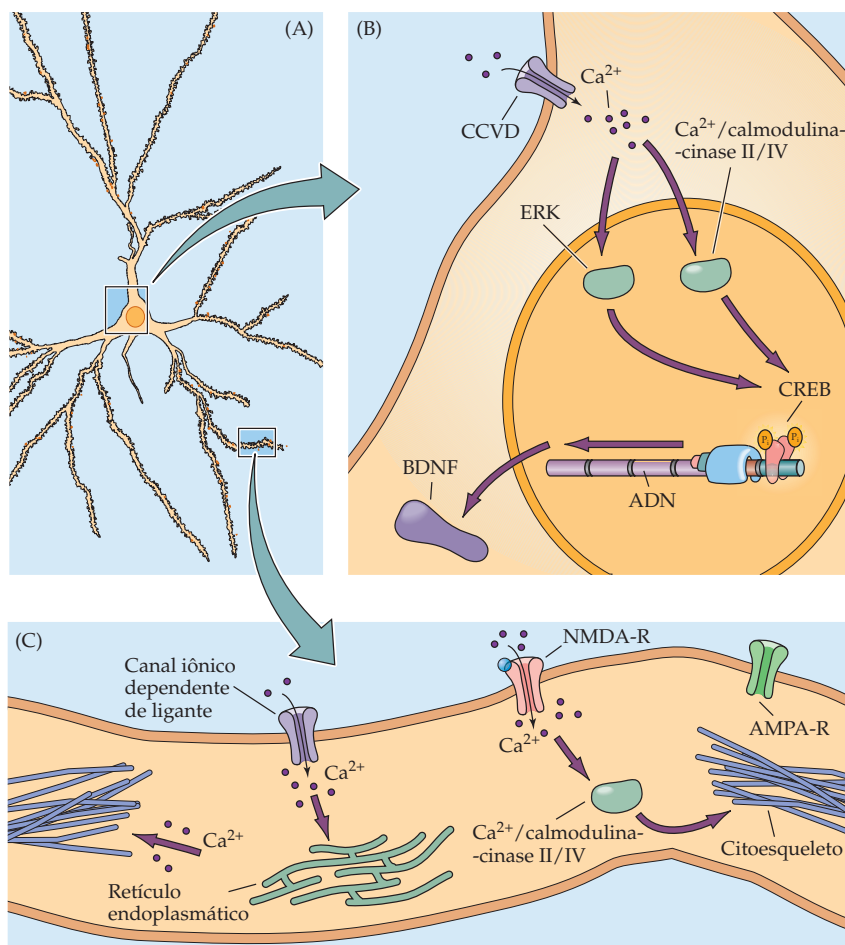
penho motor – os processos neurais básicos pelos quais a experiência é representada. Neurotransmissores e diversas outras moléculas sinalizadoras, incluindo fatores neurotróficos, são candidatos óbvios para iniciar mudanças que ocorrem em função de atividade correlacionada ou repetida. De fato, camundongos que não apresentam genes para diversas enzimas de síntese ou degradação de neurotransmissores exibem mudanças na plasticidade cortical visual dependente da experiência. Sem dúvida, os efeitos da neurotransmissão excitatória correlacionada, em especial pelo glutamato transduzido por receptores NMDA (que são capazes de detectar atividade sináptica local correlacionada e modificar a sinalização na célula pós-sináptica; veja Capítulo 8), são a chave para a compreensão da competição e da plasticidade dependentes de atividade. De modo semelhante, os efeitos locais e globais de modificações na sinalização por neurotrofinas – em especial do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e seus receptores – incluem plasticidade sináptica alterada durante períodos críticos. Assim, quando essas moléculas sinalizadoras são manipuladas experimentalmente, ou quando os genes codificando os ligantes ou receptores sofrem mutação, algum fenômeno em um período crítico é alterado. Um importante alvo de todos esses processos sinalizadores moleculares é, aparentemente, a rede de conexões inibitórias locais efetuada por neurônios GABAérgicos. A regulação do número e da posição de sinapses inibitórias locais, assim como a expressão de receptores GABA em sítios pós-sinápticos, parece ser incrivelmente sensível a manipulações no período crítico. Desse modo, a regulação da conectividade inibitória tornou-se um importante foco de estudo para a compreensão dos mecanismos moleculares e celulares da plasticidade durante períodos críticos.

É intrigante que, segundo se acredita, neurotransmissores e outras moléculas secretadas (como as neurotrofinas) sejam todos, em última instância, capazes de influenciar os níveis de Ca^{2+} intracelular, em particular nas células pós-sinápticas (Figura 24.10). Concentrações aumentadas de Ca^{2+} nas células afetadas podem ativar diversas cinases, incluindo a Ca^{2+} /calmodulina-cinase (CAMK) II ou IV, levando a modificações dependentes de fosforilação no citoesqueleto e a mudanças na ramificação dendrítica e axonal. Além disso, mudanças no Ca^{2+} podem ativar outras cinases que se translocam para o núcleo, incluindo as cinases reguladas por sinais extracelulares (ERKs, de *extracellular signal-regulated kinases*; veja Capítulo 7). Uma vez no núcleo, as ERKs podem ativar, pela fosforilação, fatores de transcrição como o CREB (de *cyclic nucleotide response element binding*) – fator de transcrição que liga nucleotídeos cíclicos ao elemento responsivo. Além disso, durante determinados períodos críticos, essas cinases podem facilitar modificações de pro-

Figura 24.10 Transdução da atividade elétrica em alterações celulares por sinalização pelo Ca^{2+} . (A) Um neurônio-alvo mostrando dois possíveis sítios de ação – o soma celular e dendritos distais – para sinalização por aumento de Ca^{2+} dependente de atividade. (B) Atividade correlacionada ou sustentada leva a aumentos na condutância ao Ca^{2+} e a aumentos na concentração intracelular de Ca^{2+} , que resultam na ativação da Ca^{2+} /calmodulina-cinase II ou IV (CaMKII, CaMKIV) assim como da ERK, e suas consequentes translocações para o núcleo. ERK e CaMKII/IV ativam então fatores de transcrição regulados pelo Ca^{2+} , como o CREB, e outras proteínas de ligação à cromatina (não mostradas). Os genes-alvo para o CREB ativado podem incluir sinais neurotróficos como o BDNF, os quais, quando secretados por uma célula, podem ajudar a estabilizar ou promover o crescimento de sinapses ativas. (C) Aumentos locais na sinalização de Ca^{2+} em dendritos distais em virtude da atividade correlacionada ou sustentada podem levar a aumentos locais na concentração de Ca^{2+} , que modificam elementos do citoesqueleto (estruturas com base na actina ou na tubulina), talvez pela atividade de cinases como a CaMKII/IV operando no citoplasma em vez de no núcleo. Mudanças nesses elementos do citoesqueleto levam a alterações locais na estrutura dendrítica. Além disso, aumentos na concentração local de Ca^{2+} podem influenciar a tradução local de transcritos no retículo endoplasmático, incluindo transcritos para receptores de neurotransmissores e outros moduladores das respostas pós-sinápticas. Aumentos no Ca^{2+} podem também influenciar o tráfego dessas proteínas, sua inserção na membrana pós-sináptica e sua interação com alicerces locais para proteínas citoplasmáticas (veja Figura 23.7). (Segundo Wong e Ghosh, 2002.)

teínas de ligação a histonas, mediando conformações da cromatina que favorecem a expressão gênica. À medida que o período crítico se aproxima de seu final, é possível que essas modificações em proteínas de ligação à cromatina sejam mínimas, tornando mais difícil a alteração da transcrição – e as mudanças plásticas correspondentes. Quando a ativação ocorre durante o período crítico, no entanto, essas proteínas de ligação ao ADN, juntamente ao CREB, podem influenciar a expressão gênica e, assim, alterar os estados da transcrição no neurônio, para refletir mudanças funcionais dirigidas pela experiência. Essas mudanças podem incluir (embora seja improvável que se limitem a) transcrição de genes de neurotrofinas, como o *BDNF*.

Aumentos locais de BDNF, em especial se sua secreção é limitada a sinapses de sinais de entrada “estabilizados”, podem levar a uma maior elaboração local de terminais sinápticos, crescimento dendrítico adicional e aumento líquido da conectividade entre parceiros pré e pós-sinápticos. Interneurônios GABAérgicos são especialmente sensíveis a mudanças na sinalização por BDNF. Esse fato é compatível com o papel sugerido para circuitos inibitórios locais na consolidação das conexões selecionadas por interações competitivas dependentes de atividade durante o período crítico. Também é possível que mecanismos dependentes de atividade influenciem a expressão e a distribuição extracelular de componentes da matriz, incluindo proteoglicanos de sulfato de condroitina. Essas moléculas da matriz poderiam também influenciar a localização e a estabilidade de subconjuntos de sinapses. Ainda não sabemos se essa sequência está correta ou completa, mas ela fornece um cenário plausível para os eventos moleculares e celulares subjacentes à plasticidade dependente da atividade.



Evidências de períodos críticos em outros sistemas sensoriais

Embora as bases neurais dos períodos críticos tenham sido mais amplamente estudadas no sistema visual dos mamíferos, fenômenos semelhantes existem em diversos sistemas sensoriais, incluindo os sistemas auditivo, somatossensorial e olfativo. No sistema auditivo, experimentos a respeito do papel da experiência auditiva e da atividade neural em corujas (que utilizam informação auditiva para localizar a presa) indicam que circuitos neurais para a localização auditiva são delineados pela experiência, de forma semelhante a que vimos para o sistema visual (veja Tabela 24.1). Assim, quando uma coruja torna-se surda ou a atividade neural altera-se durante os períodos iniciais do desenvolvimento pós-natal, a capacidade da ave em localizar sons fica comprometida, e os circuitos neurais que medeiam essa capacidade podem ficar alterados. O desenvolvimento do canto em muitas espécies de pássaros fornece outro exemplo relacionado ao sistema auditivo. Também no sistema somatossensorial, mapas somatossensoriais podem ser alterados pela experiência durante um período crítico do desenvolvimento pós-natal. Em camundongos ou ratos, por exemplo, os padrões anatômicos de “barris” que representam as vibrissas no córtex somatossensorial (veja Capítulo 9) podem ser alterados por experiência sensorial anormal (ou pela remoção de subconjuntos de receptores sensoriais, como as vibrissas) durante uma estreita janela de tempo no início da vida pós-natal. Além disso, estudos comportamentais (resumidos no Capítulo 15) sobre o sistema olfativo indicam que a exposição a odores maternos por um período limitado pode mudar a capacidade de responder a esses odorantes, uma mudança que pode persistir durante toda a vida.

Claramente, o fenômeno de períodos críticos para o desenvolvimento de capacidades de percepção sensorial e habilidades motoras é geral. A principal evidência desses períodos críticos vem de experimentos de privação, complementados por análises utilizando abordagens farmacológicas ou animais modificados geneticamente, nos quais vias de síntese de importantes neurotransmissores estão prejudicadas, receptores essenciais para neurotransmissores, como o receptor NMDA, estão perdidos ou há uma deficiência de moléculas sinalizadoras importantes (como cálcio/calmodulina-cinases, BDNF ou receptores para neurotrofinas). Em cada caso, essas modificações na sinalização sináptica e suas consequências resultam em mudanças na duração ou na eficiência da plasticidade dependente de períodos críticos.

Resumo

A história individual da interação de um animal com seu ambiente – sua “experiência”, enfim – ajuda a estabelecer circuitos neurais e, assim, determina o comportamento subsequente. Em alguns casos, a experiência funciona basicamente como um acionador para ativar comportamentos inatos. Mais frequentemente, entretanto, a experiência durante um período específico do início da vida (denominado “período crítico”) determina o repertório comportamental do adulto. Períodos críticos influenciam comportamentos tão diversos quanto os vínculos maternos e a aquisição da linguagem. Embora seja possível definir as consequências comportamentais dos períodos críticos para essas funções complexas, suas bases biológicas têm sido mais difíceis de compreender. O exemplo mais acessível e mais amplamente estudado de período crítico é o do estabelecimento da visão normal. Esses estudos mostram que a experiência é traduzida em distintos padrões de atividade neuronal, que influenciam a função e as conexões de neurônios relevantes. No sistema visual e em outros sistemas também, a competição entre sinais de entrada com diferentes padrões de atividade é um determinante importante de tipo de conexões que um adulto exibirá. Padrões correlacionados de atividade em axônios aferentes tendem a estabilizar conexões (e vice-versa, i. e., a falta de atividade correlacionada pode enfraquecer ou eliminar conexões). Quando padrões normais de atividade são perturbados (experimentalmente em animais, ou por patologias em humanos) durante um período crítico, no início da vida, as conexões no córtex visual são alteradas, bem

como a função visual. Se não forem revertidas antes do final do período crítico, essas alterações estruturais e funcionais dos circuitos encefálicos são difíceis ou impossíveis de serem modificadas. Não é de surpreender que os mecanismos celulares e moleculares implicados no período crítico incluem muitos neurotransmissores, receptores e cascatas de sinalização intracelular, que podem modificar a expressão gênica em resposta a mudanças na atividade sináptica de uma célula-alvo. Genes para neurotrofinas como o BDNF, para componentes da matriz extracelular e para algumas classes de receptores de neurotransmissores podem ser alvos da expressão alterada em resposta à atividade sináptica durante o período crítico. Independentemente dos mecanismos moleculares específicos, a influência da atividade sobre as conexões neurais durante o período crítico presumivelmente capacita o encéfalo em amadurecimento a armazenar as vastas quantidades de informação, assim codificando experiências precoces que determinam as capacidades e idiosincrasias de cada indivíduo.

Leituras complementares

Revisões

- KATZ, L. C. and C. J. SHATZ (1996) Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 274: 1133–1138.
- KNUDSEN, E. I. (1995) Mechanisms of experience-dependent plasticity in the auditory localization pathway of the barn owl. *J. Comp. Physiol.* 184(A): 305–321.
- SHERMAN, S. M. and P. D. SPEAR (1982) Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. *Physiol. Rev.* 62: 738–855.
- WIESEL, T. N. (1982) Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature* 299: 583–591.
- WONG, W. O. and A. GHOSH (2002) Activity-dependent regulation of dendritic growth and patterning. *Nat. Rev. Neurosci.* 10: 803–812.
- HENSCH, T. K. (2004) Critical period regulation. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 549–579.

Artigos originais importantes

- ANTONINI, A. and M. P. STRYKER (1993) Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. *Science* 260: 1819–1821.
- CABELLI, R. J., A. HOHN and C. J. SHATZ (1995) Inhibition of ocular

dominance column formation by infusion of NT-4/5 or BDNF. *Science* 267: 1662–1666.

HUANG, Z. J., A. KIRKWOOD, T. PIZZORUSSO, V. PORCIATTI, B. MORALES, M. F. BEAR, L. MAFFEI and S. TONEGAWA (1999) BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 98: 739–755.

HORTON, J. C. and D. R. HOCKING (1999) An adult-like pattern of ocular dominance columns in striate cortex of newborn monkeys prior to visual experience. *J. Neurosci.* 16: 1791–1807.

HUBEL, D. H. and T. N. WIESEL (1965) Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J. Neurophysiol.* 28: 1041–1059.

HUBEL, D. H. and T. N. WIESEL (1970) The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol.* 206: 419–436.

HUBEL, D. H., T. N. WIESEL and S. LEVAY (1977) Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 278: 377–409.

KUHL, P. K., K. A. WILLIAMS, F. LACERDA, K. N. STEVENS and B. LINDBLOM (1992) Linguistic experience

alters phonetic perception in infants by 6 months of age. *Science* 255: 606–608.

LEVAY, S., T. N. WIESEL and D. H. HUBEL (1980) The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J. Comp. Neurol.* 191: 1–51.

RAKIC, P. (1977) Prenatal development of the visual system in the rhesus monkey. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 278: 245–260.

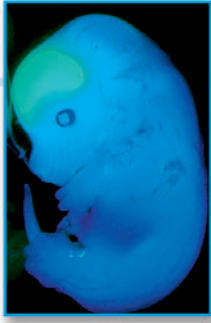
STRYKER, M. P. and W. HARRIS (1986) Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 6: 2117–2133.

WIESEL, T. N. and D. H. HUBEL (1965) Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J. Neurophysiol.* 28: 1029–1040.

Livros

- CURTISS, S. (1977) *Genie: A Psycholinguistic Study of a Modern-Day "Wild Child."* New York: Academic Press.
- HUBEL, D. H. (1988) *Eye, Brain, and Vision.* Scientific American Library Series. New York: W. H. Freeman.
- PURVES, D. (1994) *Neural Activity and the Growth of the Brain.* Cambridge: Cambridge University Press.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 25

Reparo e Regeneração no Sistema Nervoso

Visão geral

A capacidade do sistema nervoso de mudar, renovar ou reparar a si próprio (além das mudanças moleculares ou celulares associadas à plasticidade sináptica) é limitada. Diferentemente de muitos outros órgãos – em especial pulmões, intestino e fígado – que geram novas células constitutivamente ou após uma lesão, os encéfalos humanos não produzem grande número de novos neurônios desde que a totalidade de sua estrutura esteja formada no período entre a metade da gestação até as primeiras fases da vida pós-natal. Além disso, os neurônios têm uma capacidade limitada de substituir axônios e dendritos danificados; poucos neurônios adultos no sistema nervoso central podem fazer crescer um novo axônio, uma vez que o original tenha sido cortado ou lesionado, nem os neurônios podem substituir dendritos em virtude de lesões teciduais locais ou de doenças degenerativas. A feliz exceção é que axônios periféricos podem crescer novamente através de bainhas nervosas periféricas e, por fim, reinervar especializações sensoriais na pele ou em sítios sinápticos nos músculos. Após uma lesão em nervos periféricos, as células de Schwann produzem diversas moléculas cuja expressão é regulada durante o desenvolvimento, as quais promovem crescimento axonal e formação de sinapses. No encéfalo, no entanto, três barreiras impedem essa capacidade de regeneração. Primeiro, as consequências de lesão local no tecido encefálico, muitas vezes, levam à morte celular dos neurônios. Segundo, diversas outras classes celulares, em especial as células gliais, inibem ativamente o crescimento de axônios ao longo de grandes distâncias. E terceiro, embora células-tronco nervosas (células com a capacidade de originar todas as classes de células do sistema nervoso) estejam presentes no encéfalo adulto, a maioria dessas células-tronco são limitadas em sua capacidade de se dividir, migrar e se diferenciar. Há uns poucos casos, porém, em que esses impedimentos são contornados. Nos sistemas visuais de alguns vertebrados inferiores e na via olfativa e no hipocampo de mamíferos, há adição constitutiva ou substituição de neurônios por toda a vida, assim como o contínuo crescimento de novos axônios no tecido encefálico adulto. Esforços para compreender essas exceções fornecem uma base para pesquisas atuais acerca de potenciais terapias para reparo encefálico após lesões por trauma ou degeneração em virtude de patologias como as doenças de Parkinson, de Huntington ou de Alzheimer.

O sistema nervoso lesionado

Muitos órgãos têm boa capacidade de reparo e regeneração. As células epiteliais da epiderme e aquelas que revestem o intestino estão constantemente sendo perdidas e substituídas, assim como as células sanguíneas. Ossos quebrados podem se emendar, e ferimentos são curados. Cirurgias com transplantes têm recentemente demonstrado que o fígado adulto apresenta maior capacidade de regeneração do que se suspeitava anteriormente. O encéfalo, no entanto, em especial nos mamíferos, geralmente é refratário ao reparo. Essa deficiência foi observada clinicamente na aurora da história médica, há milênios, no Egito antigo (Figura 25.1). A compreensão mais profunda da estrutura e da função do tecido nervoso que foi obtida nos séculos que se sucederam apenas reforçou esse sentido de desesperança. A percepção de que o tecido nervoso é constituído de muitas classes de células



Figura 25.1 Um antigo papiro egípcio revela as dificuldades de reparo do encéfalo e da medula espinhal após uma lesão grave. Os símbolos em marrom podem ser traduzidos como: “Quando você examina um homem que teve uma vértebra deslocada em seu pescoço e observa que ele é incapaz de mover seus braços ou suas pernas.... Então você deve dizer: é uma doença que não se pode tratar.” (Segundo Case e Tessier-Lavigne, 2005.)

nervosas altamente ramificadas e interconectadas que se comunicam por meio de impulsos elétricos, tornou claro que o reparo do tecido nervoso representava um desafio muito maior do que a regeneração do fígado. Além disso, à medida que progrediam as análises *post-mortem* e os estudos histológicos do sistema nervoso, tornou-se claro que lesões em localizações específicas acompanham déficits comportamentais observados após lesão encefálica e que essas lesões permanecem visíveis mesmo muitos anos após os eventos que as causaram, sugerindo haver pouco reparo do tecido danificado. Nesses pacientes, a região lesionada caracteriza-se ou por um cisto preenchido por fluido ou por “tecido de cicatrização”, desprovido da integridade histológica das regiões encefálicas intactas nas vizinhanças. Assim, fomos levados a concluir que é improvável que mudanças adaptativas na função encefálica reflitam substituições ou remodelamentos em larga escala dos constituintes celulares do encéfalo.

Muitos dos primeiros investigadores do sistema nervoso entendiam que o encéfalo, uma vez lesionado, nunca poderia ser restaurado a seu estado inicial. Embora essa visão ainda seja amplamente mantida, ela foi debatida ao longo do último século, e esse debate continua vigoroso. Como descrito a seguir, algumas das novas evidências mais promissoras com relação à possibilidade de um limitado reparo encefálico decorreu de uma melhor compreensão dos mecanismos utilizados durante o desenvolvimento para construir o tecido neural.

Três tipos de reparo no sistema nervoso

As possibilidades e os limites para a regeneração do sistema nervoso repousam em três tipos de reparo que podem ocorrer quando o tecido nervoso é lesionado. O primeiro tipo de reparo é um novo crescimento de axônios a partir de células nervosas em gânglios periféricos ou daquelas células no sistema nervoso central cujos axônios que se projetam periféricamente sofreram algum dano (Figura 25.2A). Esse cenário para o reparo requer uma reativação dos processos tanto para o crescimento e direcionamento de axônios quanto para a formação inicial de sinapses que ocorrem durante o desenvolvimento. Além disso, esse reparo pode requerer mecanismos competitivos dependentes de atividade para um pareamento quantitativo adequado entre os aferentes formados novamente e seus alvos temporariamente desnervados. Esse primeiro tipo de reparo é observado principalmente quando nervos sensoriais ou motores são lesionados na periferia, deixando intactos os somas das células nervosas nos gânglios sensoriais ou neurovegetativos relevantes ou na medula espinhal. Esse é o tipo de reparo mais facilmente executado no sistema nervoso e o mais bem sucedido clinicamente.

O segundo tipo de reparo refere-se à restauração de células nervosas lesionadas no sistema nervoso central que, embora danificadas, sobrevivem (Figura 25.2B). Esse processo requer, em primeiro lugar, que as células nervosas sejam capazes de restaurar seus processos e suas conexões danificados a um certo grau de integridade funcional. Enquanto esse tipo de reparo compartilha muitas das necessidades para o reparo de nervos periféricos, ele também requer um novo crescimento cooperativo de elementos neuronais e gliais preexistentes em um ambiente mais complexo. Um reparo assim é obtido com menor facilidade do que o reparo de axônios periféricos e frequentemente é acompanhado pelo crescimento alterado de células gliais às custas de neurônios locais. Uma possível razão para essa falha é o frágil equilíbrio entre a depuração do tecido lesionado mediada pelo sistema imunitário e as respostas inflamatórias locais determinadas por esse processo. Assim, a perda do suporte trófico, devida à lesão a axônios e dendritos, mais as ações de citocinas inflamatórias (liberadas pelos macrófagos e por outras células do sistema imunitário em resposta à lesão do tecido) podem suprimir a reativação de mecanismos celulares responsáveis pelo crescimento de axônios e dendritos e pela formação de sinapses.

O terceiro tipo de reparo do sistema nervoso é a gênese, em larga escala, de novos neurônios para substituir aqueles que foram perdidos, seja por desgaste normal, seja por lesão traumática e subsequente morte neuronal (Figura 25.2C). Esse

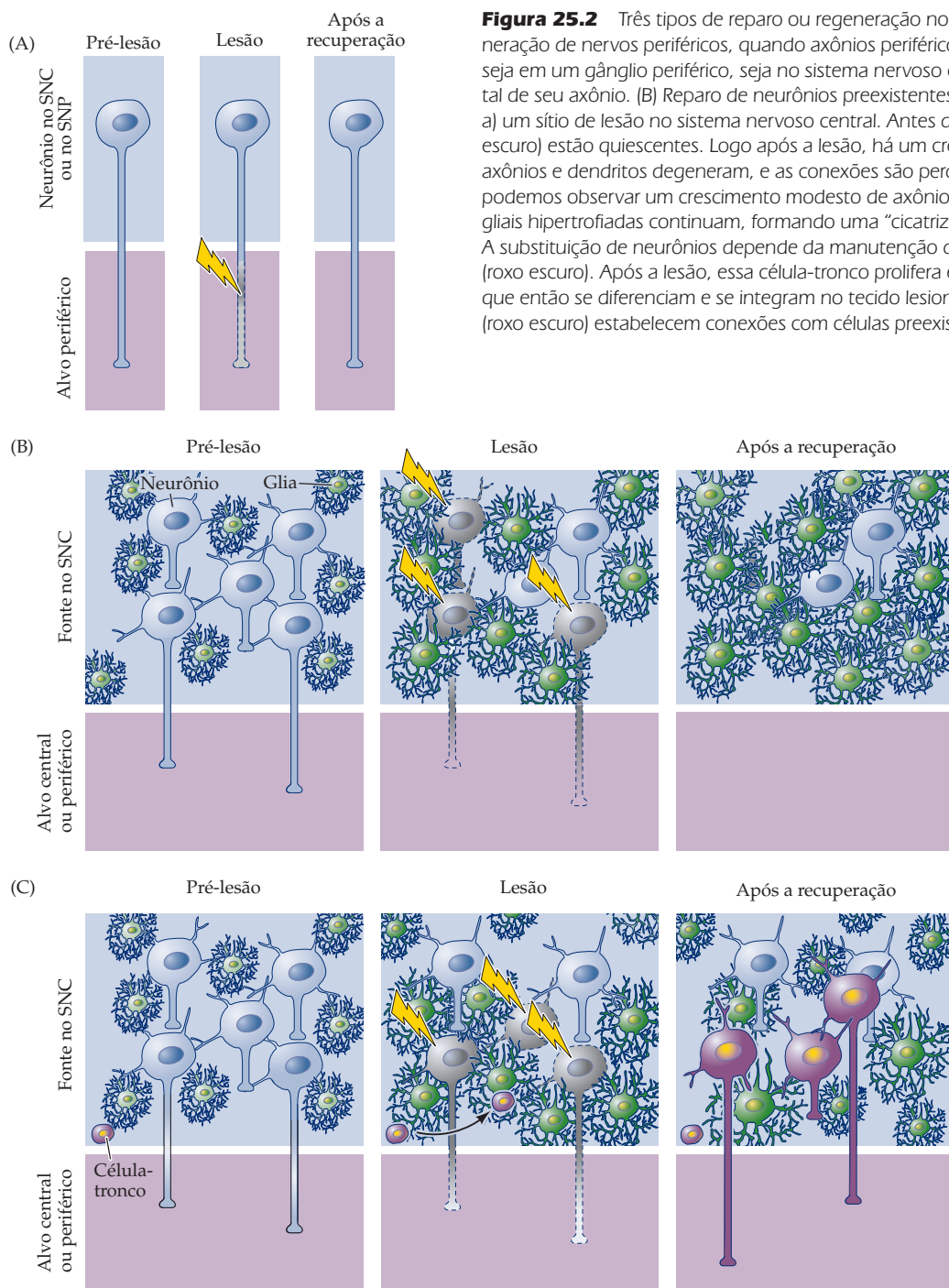


Figura 25.2 Três tipos de reparo ou regeneração no sistema nervoso. (A) Na regeneração de nervos periféricos, quando axônios periféricos são lesionados, o neurônio, seja em um gânglio periférico, seja no sistema nervoso central, regenera a porção distal de seu axônio. (B) Reparo de neurônios preexistentes, localizados em (ou próximos a) um sítio de lesão no sistema nervoso central. Antes da lesão, as células gliais (verde escuro) estão quiescentes. Logo após a lesão, há um crescimento de células gliais, axônios e dendritos degeneram, e as conexões são perdidas. Após a recuperação, podemos observar um crescimento modesto de axônios e dendritos, mas as células gliais hipertrofiadas continuam, formando uma “cicatriz” no sítio de lesão tecidual. (C) A substituição de neurônios depende da manutenção de uma célula-tronco neural (roxo escuro). Após a lesão, essa célula-tronco prolifera e origina novos neuroblastos que então se diferenciam e se integram no tecido lesionado. Esses novos neurônios (roxo escuro) estabelecem conexões com células preexistentes.

último tipo de regeneração ocorre raramente, e seus mecanismos são controversos. Para que esse reparo ocorra, diversos critérios devem ser satisfeitos. Primeiro, o tecido nervoso deve reter uma população de *células-tronco neurais multipotentes*, capazes de originar todos os tipos celulares encontrados em um encéfalo maduro (veja Quadro 22A). Segundo, essas células-tronco neurais devem estar presentes em uma região distinta, ou “nicho”, que conserve um ambiente apropriado para a gênese e a diferenciação de novas células nervosas e gliais. Terceiro, o tecido em regeneração deve preservar a capacidade de repetir os processos de migração,

crescimento de neuritos e formação de sinapses, necessários para reconstituir redes funcionais de conexão no local, assim como conexões de longa distância.

O restante deste capítulo considera cada um desses três tipos de reparo e regeneração do sistema nervoso. Em geral, a extensão de reparo neural possível parece ser bem limitada no encéfalo de mamíferos. Algumas outras espécies de vertebrados (e muitas mais espécies de invertebrados) têm a capacidade de novo crescimento axonal, substituição de neurônios e regeneração tecidual. Esses exemplos em outros animais sugerem, para alguns investigadores, que uma melhor compreensão da biologia celular e molecular poderia possivelmente levar a tratamentos que promovam o reparo de tecido neural lesionado em mamíferos, incluindo humanos.

Regeneração de nervos periféricos

No início do século XX, o neurologista britânico Henry Head forneceu uma descrição particularmente surpreendente de reparo no sistema nervoso periférico. Nessa época, havia se tornado claro que lesão em nervos periféricos resultava em uma gradual, mas, em geral, incompleta, recuperação das funções sensoriais e motoras. A velocidade e a precisão dessa recuperação poderia ser facilitada pela reconexão cirúrgica das duas extremidades do nervo lesionado, sugerindo que, se a regeneração ocorresse em um ambiente que mantivesse contínuas as extremidades proximais e distais do nervo lesionado, a recuperação funcional seria bem maior. O interesse de Head nessa possibilidade culminou com uma abordagem um tanto idiossincrática para a documentação do grau de regeneração de nervos periféricos sensoriais e motores. Em vez de continuar avaliando a recuperação em pacientes com lesões traumáticas, que variavam em sua localização e extensão de dano tecidual, ele realizou em si mesmo um experimento de transecção de um nervo do braço seguida de aposição das suas extremidades, documentando os resultados como uma narrativa pessoal. Em seu artigo de 1905, Head escreveu:

Em 25 de abril de 1903, o nervo radial (ramo cutâneo radial) e o cutâneo externo foram divididos (cortados) na porção próxima ao meu cotovelo, e após pequenas porções terem sido excisadas, as extremidades foram unidas com sutura de seda. Antes da operação, as condições sensoriais de meu braço e costas da mão haviam sido minuciosamente examinadas, e as distâncias nas quais dois pontos do compasso podiam ser discriminadas haviam sido medidas em todo lugar.

Head, Rivers e Sherren, 1905, *Brain* 28: 99-115.

Head prosseguiu monitorando o retorno da sensibilidade e do movimento às partes de sua mão que haviam se tornado insensíveis e paralisadas pela lesão (Figura 25.3). Suas observações enfatizaram diversos aspectos importantes da regeneração de nervos periféricos nesse experimento único. A primeira indicação de recuperação foi uma diferença no retorno da sensibilidade geral à pressão e ao tato, que não era bem localizada (uma sensibilidade que ele denominou “protopática”). Esse retorno da sensibilidade ocorreu aproximadamente seis semanas após a cirurgia e durou cerca de 13 semanas. Assim, Head observou que “o sistema protopático regenera-se mais rapidamente e com maior facilidade. Tal sistema pode triunfar sobre a aposição e as muitas desvantagens que necessariamente se seguem a uma divisão traumática de um nervo.”

Head também experimentou um conjunto de sensações que apresentaram recuperação mais lenta e com menor recuperação de seu estado sensorial normal. Esse fenômeno incluiu sensibilidade ao tato leve, à picada de uma agulha, distinção entre temperaturas e discriminação entre dois pontos, assim como controle motor fino (a que ele se referiu como “epicrítico”). De fato, essas faculdades não apresentaram recuperação completa durante os dois anos entre a lesão cirúrgica de Head e o artigo que ele escreveu. Ele sugeriu que “as fibras desse sistema são mais facilmente lesionadas e sua recuperação mais lenta do que aquelas do sistema protopático. Elas, sem dúvida alguma, são mais altamente desenvolvidas e

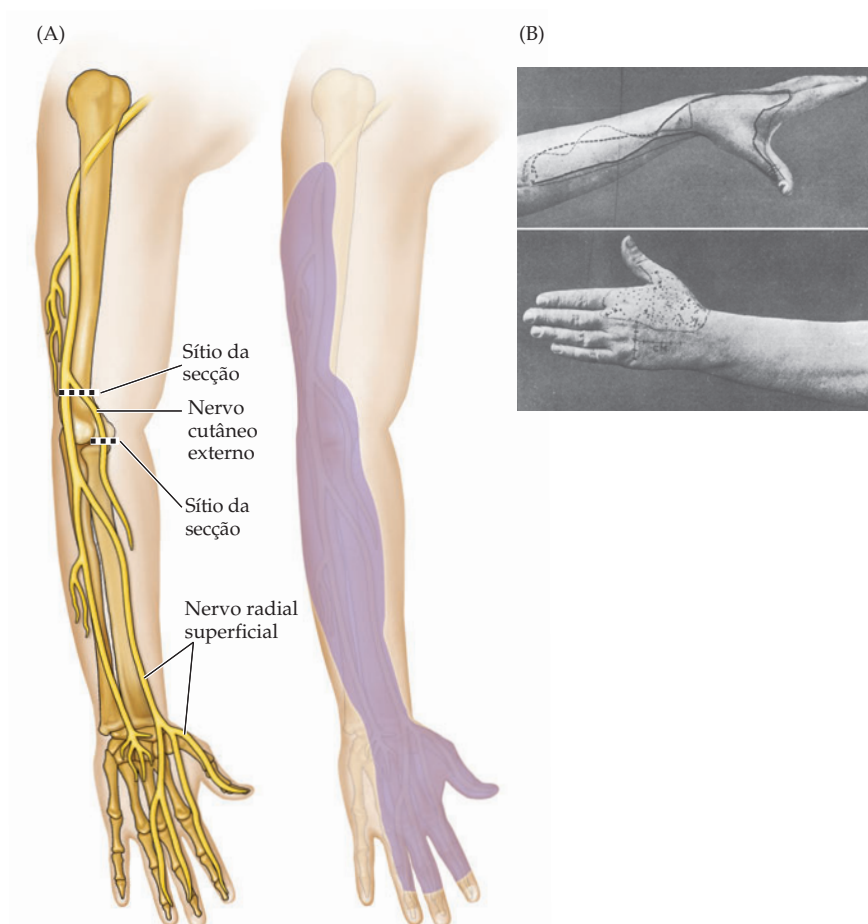


Figura 25.3 Experimento de Henry Head acerca da regeneração de um nervo periférico. (A) Um diagrama do braço humano mostrando a localização do nervo radial (à esquerda), que foi seccionado, sendo os segmentos proximal e distal apostos cirurgicamente no experimento de Head, em seu próprio braço; também é mostrado o território normalmente inervado pelo nervo radial (em roxo, à direita). (B) Duas fotografias retiradas do artigo de Head de 1905, acerca de sua recuperação após o nervo ter sido seccionado. O painel superior mostra os limites das regiões, na mão e na parte inferior do braço de Head, que eram insensíveis a estímulos dolorosos, como uma picada de alfinete, e a linha pontilhada mostra regiões insensíveis a um toque leve, como, por exemplo usando-se um chumaço de algodão. O painel inferior mostra as regiões da mão e do polegar de Head que recuperaram a sensibilidade após um período inicial de recuperação (2-6 meses). As várias marcas dentro da região que recuperou a sensibilidade indicam pontos “quentes” e “frios”, que eram mais ou menos sensíveis à estimulação. (B, segundo Head, Rivers e Sherren, 1905.)

estão mais próximas às fibras motoras que inervam músculos voluntários no que se refere ao período necessário para sua regeneração”.

Essas observações notáveis foram as primeiras a enunciar a distinção entre as capacidades de recuperação de várias classes de células de gânglios das raízes dorsais e de neurônios motores espinhais durante o processo de reinervação periférica. A distinção é presumivelmente relacionada à especificidade inicial entre diferentes classes de células dos gânglios das raízes dorsais e axônios motores e seus alvos durante o desenvolvimento – uma especificidade que depende de vários sinais moleculares, incluindo diversas neurotrofinas diferentes (veja Figura 23.15). A importância desse espectro de dicas para a regeneração será revisada na seção a seguir.

As bases celulares e moleculares do reparo de nervos periféricos

As bases celulares da regeneração de nervos periféricos dá talvez o exemplo mais claro da relação entre os mecanismos utilizados para promover o crescimento inicial de axônios e a formação de sinapses durante o desenvolvimento e aqueles mecanismos que servem para funções semelhantes no reparo posterior de danos neurais. Os principais elementos celulares que contribuem para o novo crescimento de axônios periféricos e para a reinervação de seus alvos são as *células de Schwann*, as células gliais periféricas que constituem a bainha de mielina dos axônios periféricos, e os *macrófagos*, células do sistema imunitário que fagocitam os restos da degeneração dos axônios lesionados. Além de seus respectivos papéis no suporte de axônios intactos e na remoção de restos celulares, ambos os tipos dessas células adultas secretam moléculas essenciais para uma regeneração bem-sucedida. Nesse

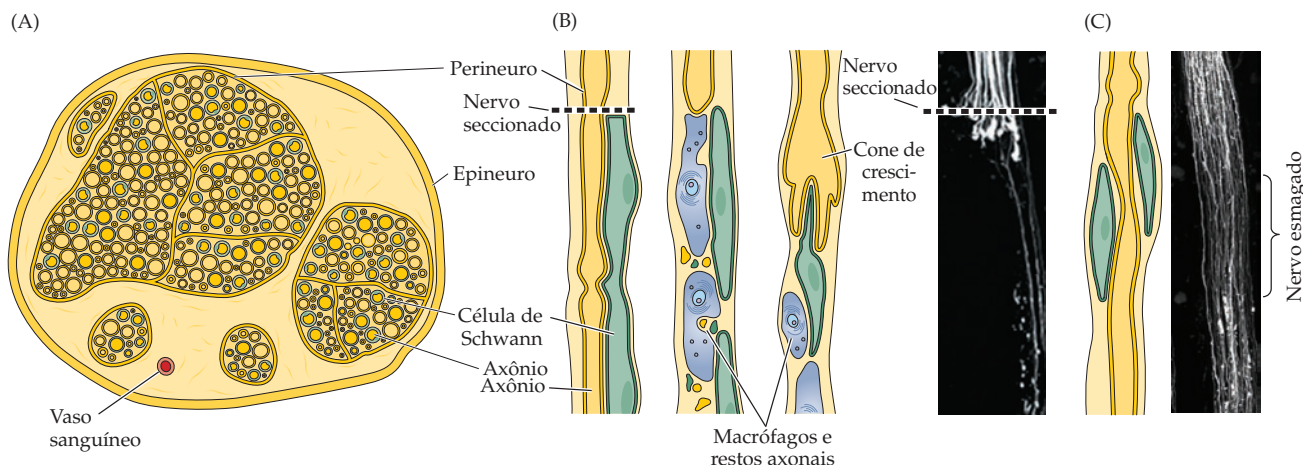


Figura 25.4 Regeneração em nervos periféricos.

(A) Secção transversal de um nervo periférico mostrando a bainha de tecido conjuntivo do epineuro e do perineuro, rico em matriz extracelular, que envolve axônios e células de Schwann. (B) Degeneração e regeneração em um único "tubo" nervoso periférico idealizado de perineuro/lâmina basal. Uma vez que o axônio seja seccionado, a porção distal degenera e é fagocitada pelos macrófagos. Após os resíduos serem depurados, a porção proximal do axônio cortado transforma-se em um cone de crescimento, e esse cone interage com células de Schwann adjacentes. A imagem próxima ao desenho mostra esse passo na regeneração de um nervo periférico, em imageamento de um camundongo vivo, após lesão de nervo periférico. O cone de crescimento nascente pode ser visto no sítio do corte e, em poucos casos, crescendo além desse sítio, através do segmento distal cortado. Por fim, o axônio cresceu passando do sítio do corte, que agora está reparado. (C) A regeneração é mais eficiente após um esmagamento, quando comparado com um corte. Esse painel mostra um nervo adjacente àquele que havia sido cortado, no mesmo animal mostrado em (B). Os axônios remanescentes recuperaram-se bem mais rapidamente, e há intensa regeneração através do sítio do esmagamento. (Fotos de Pan *et al.*, 2003.)

processo, as células de Schwann desempenham um papel destacado, garantindo um meio celular e molecular adequado para a regeneração após uma lesão.

Quando um axônio periférico é cortado, o segmento do axônio distal ao sítio do corte degenera; quando um axônio é esmagado, no entanto, uma recuperação mais rápida ocorre, pois os segmentos distais lesionados fornecem um guia que auxilia na regeneração do axônio proximal (Figura 25.4). No caso de um axônio seccionado por completo, apenas as células de Schwann na porção distal do nervo e os componentes da lâmina basal secretados por essas células estão disponíveis para estimular e guiar a regeneração (Figura 25.5). As moléculas relevantes incluem laminina, fibronectina e diversas outras embebidas na matriz extracelular. A matriz extracelular, dentro de espaços definidos pelos processos das células de Schwann, fornece um conduto para os axônios em regeneração. Esses componentes remanescentes no nervo periférico distal, referidos como bandas de Bungner, são compostos por um arranjo relativamente ordenado de células de Schwann, componentes da matriz, células imunitárias e tecido conjuntivo. A matriz extracelular associada aos fascículos axonais (também denominada lâmina basal, embora um nervo periférico não seja realmente um epitélio) no nervo antes da lesão é mais ou menos contínua ao alvo do axônio. Assim, uma aposição precisa dos segmentos nervosos distais e proximais facilita a perfeita regeneração e uma melhor recuperação da função, em especial do tato fino e do movimento (as capacidades "epicríticas" de Henry Head; veja texto anterior).

De fato, esse tipo de reconexão cirúrgica, hoje em dia, utilizando técnicas auxiliadas por microscópios, continua a ser a principal estratégia terapêutica em casos de lesão de nervos periféricos. Os axônios em regeneração expressam integrinas (veja Figura 23.3) que medeiam o reconhecimento da matriz e a sinalização intracelular subsequente que facilita o crescimento. Se uma lesão é tão grande que não há um segmento distal do nervo restante para fazer aposição, novas células de Schwann podem ser geradas por precursoras de células de Schwann que ainda estejam na porção proximal do nervo lesionado. Essas novas células podem fornecer um meio adequado para dar suporte à extensão de um cone de crescimento recém-gerado a partir do axônio remanescente. Ainda assim, a ausência de um segmento distal próximo torna a regeneração limitada e imprecisa e diminui significativamente a recuperação da função.

Além das moléculas da matriz extracelular, os fatores produzidos pelas células de Schwann que facilitam a regeneração incluem muitas das moléculas que, acredita-se, medeiam a orientação e o crescimento durante o início do desenvolvimento. Células de Schwann aumentam a quantidade de moléculas de adesão celular como N-CAM, LI e N-caderina (veja Figura 23.3) sobre sua superfície em resposta à lesão axonal. Os axônios em regeneração devem, então, expressar moléculas de

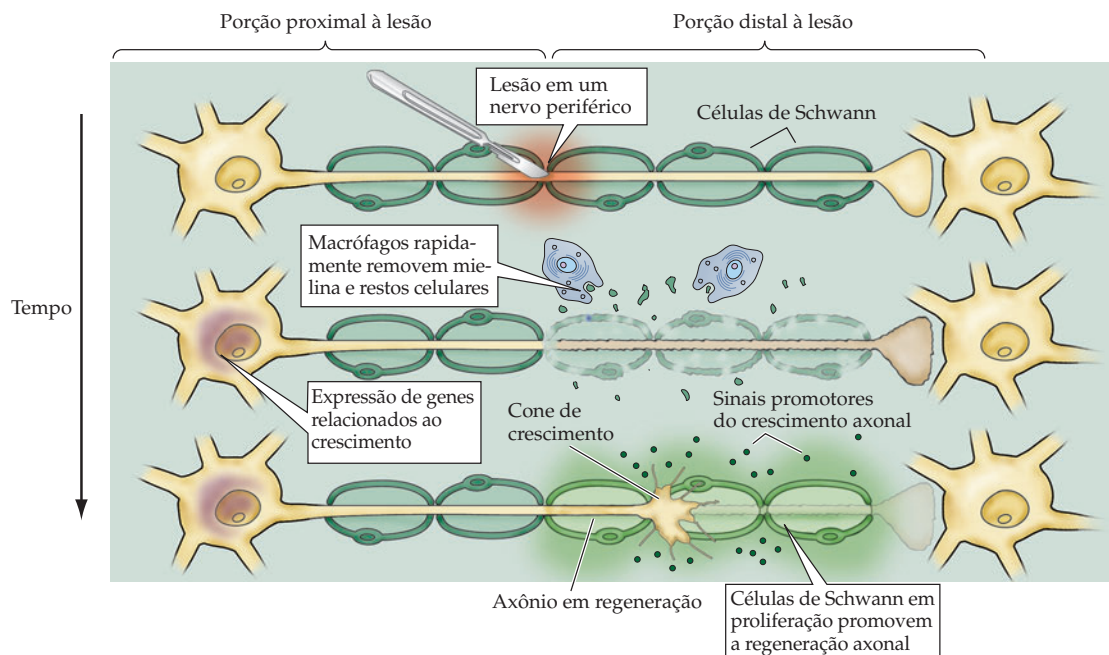


Figura 25.5 Respostas moleculares e celulares que promovem a regeneração de nervos periféricos. A célula de Schwann é essencial para esse processo. Uma vez que os macrófagos tenham removido os restos celulares da degeneração do segmento periférico, as células de Schwann proliferam, expressam moléculas de adesão em sua superfície e secretam neurotrofinas e outras moléculas sinalizadoras promotoras do crescimento. Enquanto isso, o neurônio que fora seccionado e contém o axônio que está em regeneração expressa genes que o colocam em um estágio de crescimento. Os produtos gênicos são, frequentemente, receptores, ou moléculas de transdução de sinal, que permitem que a célula responda a esses fatores fornecidos pelas células de Schwann.

adesão celular complementares em suas superfícies. As células de Schwann próximas à lesão aumentam a expressão e a secreção de diversas neurotrofinas como o BDNF (que se acredita seja fundamental para o crescimento de axônios motores). Nos recém-gerados cones de crescimento dos axônios periféricos em regeneração após uma lesão, a expressão de receptores para neurotrofinas Trk e P75 está aumentada. É provável que essa disponibilidade local de neurotrofinas atue tanto para promover o estado de “crescimento” (i. e., efeito trófico) dos axônios lesionados, como para definir um alvo local distal ao sítio da lesão em direção ao qual o crescimento seguirá (i. e., efeito trópico). Além disso, a dinâmica da actina e dos microtúbulos do citoesqueleto deve ser restaurada a um estado de “crescimento”, de modo que a navegação do cone de crescimento e o crescimento do axônio possam ocorrer e mudanças na expressão gênica possibilitem esse fenômeno. Os genes que são ativados incluem diversos genes associados ao crescimento axonal durante o desenvolvimento. Um bom exemplo é a proteína 43 associada ao crescimento (GAP43, de *growth-associated protein*). A GAP43 é encontrada normalmente em axônios em crescimento no embrião, porém é também observada em altos níveis após axotomia e início do crescimento axonal periférico, como resultado da ativação gênica. Além disso, muitos dos mecanismos sinalizadores que modulam o citoesqueleto e direcionam o crescimento de axônios no desenvolvimento devem ser reativados para possibilitar a regeneração.

As células de Schwann e o meio que criam são os fatores fundamentais na promoção da regeneração de axônios periféricos. De acordo com tal sugestão, parece possível que o ambiente de nervos periféricos possa apresentar capacidade de promoção do crescimento para axônios do sistema nervoso central. Se axônios no nervo óptico ou na medula espinhal são lesionados (lembre-se de que o nervo óptico e a retina, embora fisicamente na periferia, são na verdade parte do sistema nervoso central) e os segmentos proximais são apostos a um implante de nervo periférico que oferece os componentes da lâmina basal e tecido conjuntivo das células de Schwann, que normalmente auxiliam a regeneração desses nervos, os axônios centrais crescem com facilidade por meio do implante de nervo periférico. Alguns desses axônios podem até mesmo estabelecer sinapses no território-alvo, ao qual está conectada a extremidade distal do implante (Figura 25.6). Esse tipo de observação mostra que as células de Schwann definem um ambiente na bainha nervosa periférica que é particularmente bem adaptado para iniciar e auxiliar no

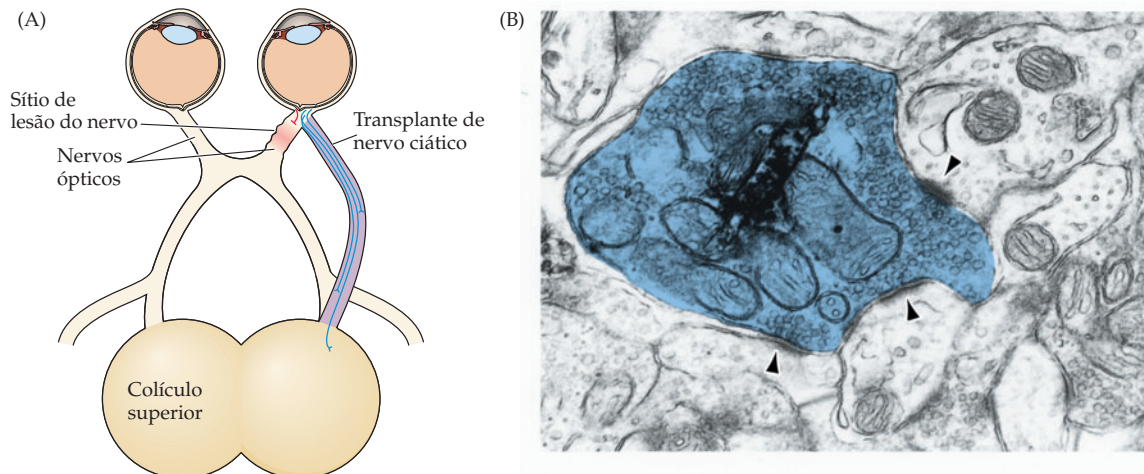


Figura 25.6 Propriedades promotoras do crescimento das bainhas nervosas periféricas e das células de Schwann facilitam o crescimento de axônios lesionados dentro do SNC. (A) Axônios lesionados do nervo óptico são apostos a um transplante de nervo periférico. Os axônios, que normalmente não se regeneram através do nervo óptico (lembre-se de que o nervo óptico, embora fisicamente na periferia, está inteiramente dentro do sistema nervoso central), agora crescem através do nervo periférico transplantado até alcançarem o colículo superior, o alvo normal das células ganglionares da retina. (B) Axônios regenerados estabelecem sinapses com alvos no colículo superior. O material escuro é um traçador eletrondenso transportado dentro da célula que identifica terminais sinápticos específicos (cabeças-de-seta) que se originaram de um axônio retiniano regenerado. (A, segundo So e Aguyao, 1985; B, segundo Bray *et al.*, 1991.)

crescimento de axônios adultos lesionados, tanto se eles projetarem para a periferia quanto se permanecerem dentro do sistema nervoso central. O porquê de esse mesmo conjunto altamente útil de eventos normalmente não ocorrer no sistema nervoso central é uma questão essencial e desafiadora, que será considerada posteriormente neste capítulo.

Regeneração de sinapses periféricas

O crescimento de axônios a partir de neurônios maduros sensoriais, neurovegetativos ou motores é apenas o primeiro passo na regeneração dos nervos periféricos. O próximo evento essencial para uma bem-sucedida recuperação funcional é a reinervação dos tecidos-alvo adequados e o restabelecimento de conexões sinápticas. Esse processo deve ocorrer para todas as três classes de axônios periféricos (sensoriais, motores e neurovegetativos); no entanto, ele tem sido mais bem caracterizado na junção neuromuscular e no sistema neurovegetativo (Quadro 25A). Em virtude da relativa facilidade para a identificação de sítios sinápticos em fibras musculares, a regeneração da junção neuromuscular tem sido estudada detalhadamente (Figura 25.7A,B). A capacidade de definir os principais constituintes moleculares – matriz extracelular na sinapse, receptores pós-sinápticos e proteínas relacionadas – possibilita a compreensão da estabilidade de um sítio sináptico desnervado após uma lesão, assim como das mudanças que acompanham a reinervação.

Quando fibras musculares esqueléticas são desnervadas, os sítios sinápticos originais na junção neuromuscular permanecem intactos por semanas. Neles e nos sítios próximos, muitas moléculas de sinalização secretadas estão aumentadas ou diminuídas, tanto nas células musculares quanto nas células de Schwann próximas às placas motoras desnervadas (Figura 25.7C). As neurotrofinas cuja expressão está aumentada na junção neuromuscular desnervada – NGF e BDNF – presumivelmente aumentam a sinalização trópica e trófica necessária para repetir o reconhecimento de alvos e a sinaptogênese. Aquelas que estão diminuídas (NT3 e NT4) podem ser mais importantes para a manutenção de sinapses estabelecidas. Seu declínio talvez assegure que sítios sinápticos desnervados não sejam refratários à inervação por axônios em regeneração recém-chegados.

O agrupamento de receptores para acetilcolina que define as especializações na membrana pós-sináptica também permanece, assim como o arcabouço local de proteínas, que retêm os receptores de ACh nas especializações sinápticas nas fibras musculares. A secreção de neuregulina, um fator envolvido na iniciação do agrupamento de receptores (veja Capítulo 23), é também mantida na sinapse desnervada. Além disso, os componentes da matriz extracelular

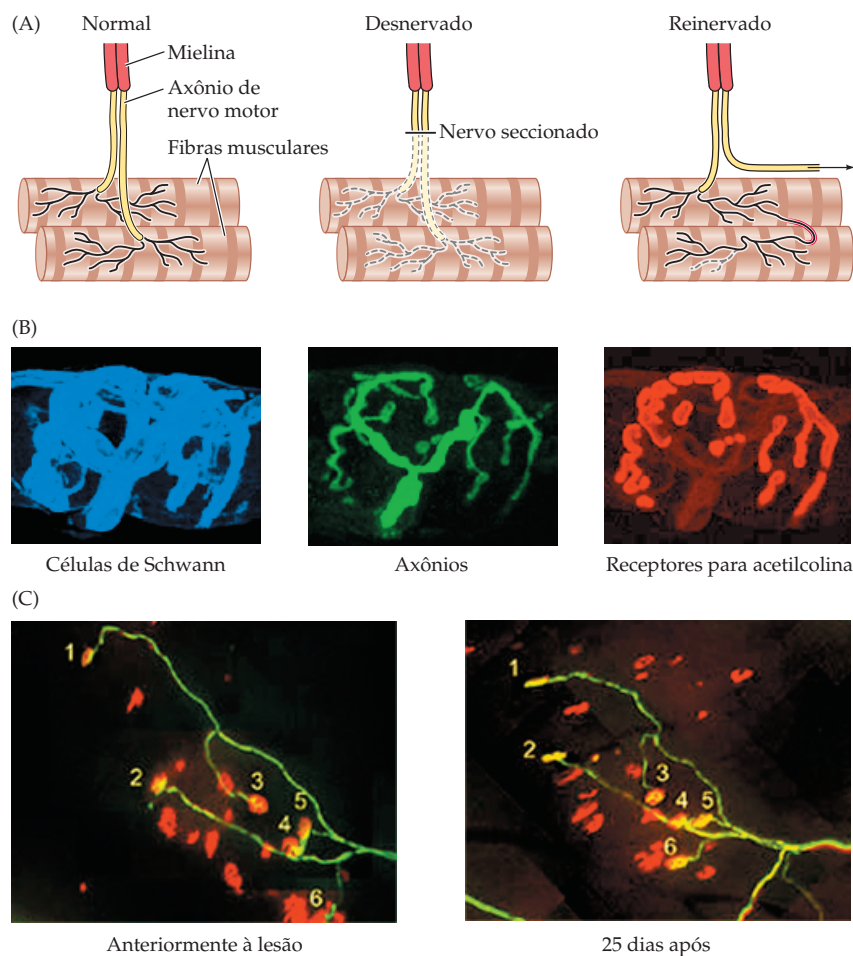


Figura 25.7 Reinervação de músculos após lesão de nervo motor periférico. (A) Representação esquemática, mostrando degeneração de um axônio motor distal, seu novo crescimento e a manutenção de especialização pós-sináptica sobre a superfície muscular durante o período de desnervação. (B) Os componentes celulares normalmente encontrados na junção neuromuscular. Quando o axônio degenera, as células de Schwann e os receptores de acetilcolina (AChR) continuam no lugar. (C) O padrão de inervação motora em um músculo isolado antes de uma lesão e 25 dias após, em imagem obtida de um camundongo vivo. As especializações pós-sinápticas da junção neuromuscular em cada fibra muscular individual estão marcadas em vermelho (para AChR). O axônio apresenta fluorescência verde. Esse axônio estabelece seis sinapses com seis fibras musculares. Vinte e cinco dias após, o axônio reinervou todos os seis sítios, e o padrão básico é semelhante àquele observado anteriormente à lesão. (B, segundo Pitts *et al.*, 2006; C, segundo Nguyen *et al.*, 2002.)

que distinguem a porção sináptica da lâmina basal no músculo são mantidos quando fibras musculares maduras são desnervadas. Essa matriz inclui formas especializadas de laminina que são normalmente encontradas na sinapse neuromuscular (laminina sináptica ou S-laminina), assim como moléculas normalmente encontradas na matriz (incluindo acetilcolinesterase, a enzima que normalmente degrada a ACh na sinapse neuromuscular). É também provável que a matriz extracelular localize e concentre fatores de crescimento secretados produzidos na sinapse após a desnervação por células de Schwann perissinápticas especializadas. De acordo com tal sugestão, essa região altamente organizada da membrana basal, junto às proteínas receptoras pós-sinápticas e as células de Schwann, irá definir o sítio de reinervação. De fato, mesmo se a fibra muscular for eliminada, axônios motores reconhecem esses sítios especializados da lâmina basal como localizações ótimas para a reinervação.

A especificidade molecular, no entanto, fornece apenas parte das instruções para o restabelecimento de sinapses após regeneração de nervos periféricos. Processos dependentes de atividade, semelhantes àqueles que eliminam a inervação polineuronal em sítios sinápticos neuromusculares durante o desenvolvimento (descritos no Capítulo 24), também são essenciais para a restauração da função após lesão de nervos periféricos. Há um razoável grau de imprecisão nessa reinervação de alvos específicos, conforme evidenciado na descrição de Henry Head da lentidão e da imprecisão da recuperação de suas funções sensoriais e motoras finas. Esse resultado foi confirmado em estudos mais recentes nos quais a reinervação

QUADRO 25A Regeneração específica de conexões sinápticas em gânglios neurovegetativos

Uma parte do sistema nervoso dos vertebrados que tem sido estudada em detalhes por mais de um século, dedicada à regeneração neural, é o sistema neurovegetativo periférico, no qual a acessibilidade e as propriedades regenerativas dos axônios periféricos permitem a realização de uma variedade de investigações com relativa facilidade. A maior parte desses estudos tem sido realizada no sistema simpático dos mamíferos. Fibras simpáticas pré-ganglionares, como outros axônios periféricos, regeneram-se quando lesionadas. Próximo ao final do século XIX, o fisiologista inglês John Langley, trabalhando na Universidade de Cambridge, descobriu que as respostas de órgãos efetores à ativação simpática (p. ex., constrição de vasos sanguíneos, piloereção e dilatação pupilar) apresentavam recuperação poucas semanas após o nervo pré-ganglionar ter sido cortado, separando-o do gânglio cervical superior. Como indicado na Figura A, a inervação normal desse e de outros gânglios simpáticos está organizada seletivamente, de forma que axônios pré-ganglionares oriundos de diferentes segmentos medulares inervam determinadas classes funcionais de células no gânglio. Langley descobriu que, após a

reinervação, as respostas do órgão efetor eram organizadas de modo semelhante ao original. Desse modo, a estimulação de T1 determinava sua constelação particular de efeitos nos órgãos efetores, basicamente não sobrepostos, comparada à estimulação de axônios pré-ganglionares oriundos de T4.

Experimentos modernos confirmaram as observações de Langley e mostraram também que o padrão normal de inervação observado com registros intracelulares é de fato restabelecido após a regeneração dos axônios pré-ganglionares. Reinervação seletiva também ocorre nos gânglios parasimpáticos. Nos gânglios ciliares do pinto, há duas populações funcional e anatomicamente distintas de células ganglionares, as células ciliares e as células coroidais. Uma vez que esses tipos de células ganglionares podem ser identificados em separado e são, por sua vez, inervados por axônios pré-ganglionares com diferentes velocidades de condução, pode-se perguntar se essas duas populações são inervadas pelas mesmas classes de axônios que os inervavam inicialmente. Do mesmo modo que no sistema simpático dos mamíferos, contatos apropriados são restabelecidos durante a reinervação.

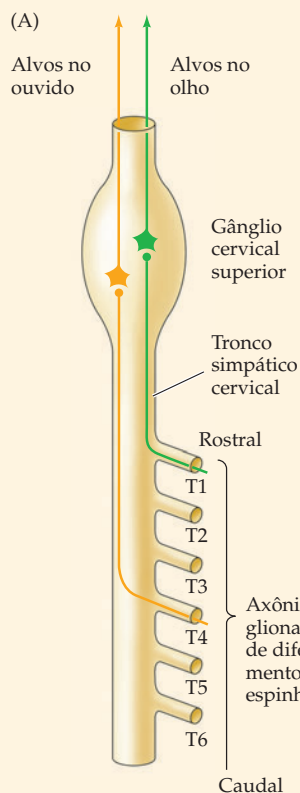
A reinervação acurada de diferentes classes de neurônios simpáticos é especialmente notável, pois as células ganglionares inervadas por um determinado segmento espinhal (e que inervam um determinado alvo) estão distribuídas mais ou menos randomicamente ao longo do gânglio. Esse arranjo significa que o reconhecimento dos elementos pré e pós-sinápticos deve ocorrer nas células-alvo. Uma forma de explorar a implicação de que as células ganglionares tenham uma identidade mais ou menos permanente é o transplante de diferentes gânglios da cadeia simpática de um animal doador para um receptor, onde os gânglios podem ser expostos ao mesmo conjunto segmentar de axônios pré-ganglionares durante a reinervação. Pode-se então perguntar se é possível que dois gânglios diferentes, normalmente inervados por diferentes conjuntos de axônios, sejam reinervados seletivamente por axônios originários de diferentes segmentos espinhais.

Como observamos na Figura B, diferentes gânglios da cadeia simpática (nesse caso, o gânglio cervical superior e o quinto gânglio torácico) são de fato diferenciados pelos axônios pré-ganglionares no tronco simpático cervical do receptor. Um gânglio cervical supe-

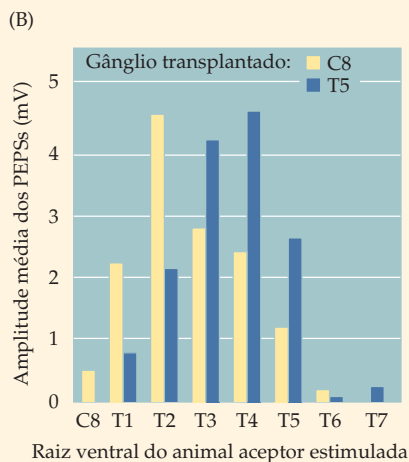
é observada ao longo do tempo em animais adultos com nervos motores periféricos lesionados experimentalmente (veja Figura 25.7B). A regeneração subsequente pode ser bem fiel ao padrão original ou bem imprecisa. A imprecisão deve-se não apenas ao pareamento inadequado com o alvo, mas ao retorno da inervação polineuronal nas sinapses neuromusculares durante a regeneração e a reinervação. Muito dessa inervação é, ao final, eliminada, presumivelmente pelos mesmos mecanismos dependentes de atividade que operam durante o período pós-natal, quando os axônios excedentes são eliminados da sinapse em desenvolvimento (veja Figura 23.10). Se a atividade elétrica é bloqueada durante a regeneração, seja na fibra muscular, seja no nervo aferente, a inervação múltipla dos sítios da placa motora permanecerá.

Regeneração após lesão no sistema nervoso central

O segundo tipo de regeneração que ocorre após uma lesão no sistema nervoso adulto envolve a estabilização e o novo crescimento de neurônios e processos dentro de uma região lesionada do sistema nervoso central (medula espinhal ou encéfalo). Com exceção dos neurônios motores da medula espinhal e do tronco encefálico, cujos axônios projetam para a periferia e, portanto, têm acesso às ins-



Evidências de que se formam conexões sinápticas entre neurônios de mamíferos de acordo com afinidades específicas entre diferentes classes de células pré e pós-sinápticas. (A) No gânglio cervical superior, neurônios pré-ganglionares localizados em determinados segmentos da medula espinhal (p. ex., T1) inervam células ganglionares que se projetam para determinados alvos periféricos (p. ex., o olho). O estabelecimento dessas relações sinápticas preferenciais indica que afinidades neuronais seletivas são um determinante significativo da conectividade neural. (B) Em um experimento de transplante, os gânglios C8 (gânglio cervical superior; controle) e T5 (quinto gânglio torácico) de um porquinho-da-índia doador foram transplantados para a posição de um gânglio cervical superior de um animal receptor. O gráfico mostra a resposta pós-sináptica média de neurônios nos gânglios transplantados à estimulação de diferentes segmentos espinhais. Embora haja uma sobreposição, os neurônios nos gânglios T5 transplantados são claramente reinervados por um conjunto mais caudal de segmentos, quando comparados com os neurônios C8 transplantados. (B, segundo Purves *et al.*, 1981.)



elas uma propriedade que ajuda a determinar o tipo de inervação que recebem, confirmando o conceito original de Langley da “químioafinidade” como uma base para a seletividade da inervação de células-alvo (veja Capítulo 23).

Referências

- LANGLEY, J. N. (1897) On the regeneration of pre-ganglionic and post-ganglionic visceral nerve fibres. *J. Physiol. (Lond.)* 22: 215-230.
- LANDMESSER, L. and G. PILAR (1970) Selective reinnervation of two cell populations in the adult pigeon ciliary ganglion. *J. Physiol. (Lond.)* 211: 203-216.
- PURVES, D. and J. W. LICHTMAN (1983) Specific connections between nerve cells. *Annu. Rev. Physiol.* 45: 553-565.
- PURVES, D., W. THOMPSON and J. W. YIP (1981) Re-innervation of ganglia transplanted to the neck from different levels of the guinea-pig sympathetic chain. *J. Physiol. (Lond.)* 313: 49-63.

rrior de um doador transplantado para o tronco simpático cervical é reinervado de uma maneira semelhante a sua inervação segmentar original. O quinto gânglio torácico, por outro lado, quando transplantado para essa posição, é reinervado por um subconjunto sobreposto, mas deslocado no sentido

caudal, de segmentos torácicos da medula espinhal, os quais normalmente contribuem para o tronco simpático cervical. Essa inervação mais caudal se aproxima da inervação segmentar original do quinto gânglio torácico.

Esses resultados indicam que as células ganglionares carregam com

truções para a relativamente bem-sucedida regeneração periférica descrita anteriormente, há muito menos crescimento axonal de longa distância e restabelecimento de conexões funcionais dentro do sistema nervoso central após uma lesão. Esse crescimento limitado de axônios do SNC quando danificados, embora seus corpos celulares permaneçam intactos, é o principal responsável pelo prognóstico relativamente ruim após lesão encefálica ou da medula espinhal.

Lesões do sistema nervoso central normalmente ocorrem em uma das seguintes três formas. Primeiro, o encéfalo ou a medula espinhal podem sofrer uma lesão aguda por **trauma** físico externo (p. ex., acidente automobilístico ou disparo de arma de fogo). Um segundo tipo de lesão é causado por **hipoxia**, uma redução no oxigênio local, em geral produzida por redução no fluxo sanguíneo (isquemia) em função de uma oclusão vascular local (p. ex., em acidentes vasculares cerebrais; veja Apêndice) ou de uma privação global de oxigênio (p. ex., em virtude de afogamento ou de infarto do miocárdio). O terceiro tipo de lesão ocorre em função de **doenças neurodegenerativas** (p. ex., doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica). Todos esses três tipos de lesões resultam em morte neuronal, seja de forma imediata ou lentamente progressiva. Nos casos de lesão por trauma físico ou hipoxia grave, os neurônios morrem rapidamente.

Quando a agressão é menos grave, alguns neurônios podem sobreviver, e algum crescimento local ocorre. Uma vez que os axônios centrais têm pouca capacidade de regeneração, a chave para a recuperação de uma lesão encefálica está nos complexos eventos celulares pertinentes à sobrevivência dos neurônios (veja Capítulo 23) que não morreram de imediato e cujos processos permaneçam relativamente intactos.

Respostas celulares e moleculares à lesão encefálica

Há duas razões principais para as diferenças entre a regeneração periférica bem-sucedida e a regeneração limitada no SNC. Primeira, a lesão do tecido encefálico tende a acionar mecanismos que levam à morte celular necrótica ou apoptótica em neurônios vizinhos cujos processos tenham sido lesionados. Segunda, as alterações celulares no sítio da lesão não reiniciam a sinalização que ocorre durante o desenvolvimento e que auxilia no crescimento. Em vez disso, há uma combinação de crescimento e proliferação glial e atividade microglial (a microglia tem funções imunológicas que levam à inflamação local) que inibem de forma efetiva o crescimento e levam a uma sensibilização de sinais de moléculas inibidoras do

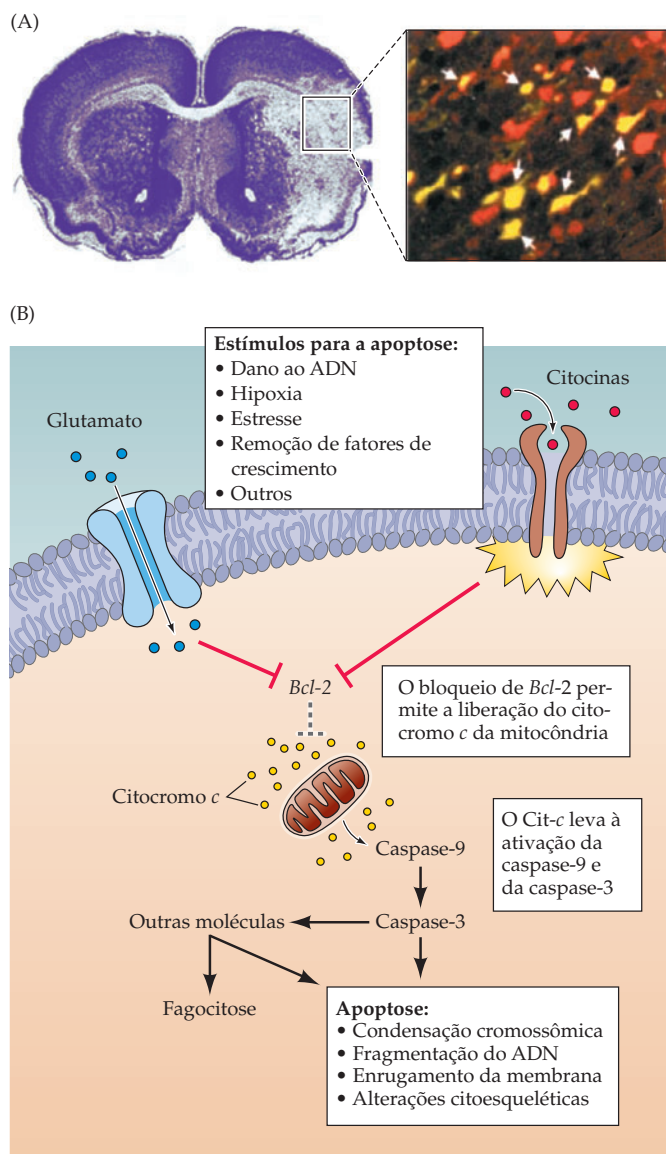


Figura 25.8 Consequências de hipoxia/isquemia no cérebro de mamíferos. (A) Secção coronal do cérebro de um camundongo de sete dias de idade, no qual a artéria carótida fora obstruída temporariamente. A coloração de Nissl (veja Capítulo 1) foi utilizada para visualizar corpos celulares. As regiões mais claras (i. e., pouca ou nenhuma coloração) mostram a extensão da lesão e a perda celular causadas por essa breve privação de oxigênio. As células na imagem aumentada foram coradas para o marcador neuronal Neu-N (vermelho) e para caspase-3 ativada, que indica neurônios sofrendo apoptose. (B) Modelo do mecanismo básico de apoptose neuronal após lesão. A apoptose pode ser induzida por excitotoxicidade devido ao excesso de glutamato e por ligação de citocinas inflamatórias a seus receptores na membrana neuronal. Além disso, a perda de conexões entre neurônios e seus alvos e a resultante privação de suporte trófico pode iniciar a apoptose. Qualquer desses estímulos (ou todos eles), quando presentes, resulta na redução da expressão do gene antiapoptótico *Bcl-2*. O citocromo c é então liberado da mitocôndria, ativando a caspase-3 e determinando a morte apoptótica da célula, à medida que a caspase-3 estimula alterações destrutivas nas moléculas que se situam posteriormente na cascata. [A, segundo Back *et al.*, 2002.]

crescimento relacionadas a fatores quimiorrepelentes que influenciam as trajetórias axonais durante o desenvolvimento. Novamente, a razão pela qual esses fenômenos inibitórios ocorrem é uma questão fundamental para a compreensão desse insucesso na regeneração no encéfalo.

Uma das diferenças mais notáveis acerca das consequências de lesões no SNC comparadas a lesões no sistema nervoso periférico é o grau de morte celular que ocorre após dano direto ao encéfalo (Figura 25.8A). A morte celular de neurônios do SNC ocorre independentemente do tipo de lesão (traumática, hipóxica ou degenerativa). Esse estudo tem sido realizado mais intensamente em encéfalos em que houve hipóxia por oclusão vascular (como acidentes vasculares e asfixia). Nesses casos, há uma clara perda de células na região hipóxica. Nos locais onde ocorre essa perda celular, também há um aumento na ativação de **caspase-3**, uma enzima que, quando ativada, obriga uma célula a morrer por **apoptose** (Figura 25.8B). Esse mecanismo geneticamente regulado pode ser acionado por privação de fatores de crescimento, hipóxia ou lesão ao ADN e outros estressores celulares. A transecção de axônios pode presumivelmente levar à privação de fatores de crescimento pela remoção da fonte-alvo desses neurônios. Lesão ao ADN e estresse celular (incluindo alterações no metabolismo oxidativo) têm sido sugeridos como mecanismos subjacentes a certas doenças neurodegenerativas.

Uma importante causa de estresse celular é a superestimulação glutamatérgica causada por descargas de atividade anormal, resultantes da lesão encefálica local. Essa superestimulação também pode se originar de focos epileptogênicos e da hiperatividade gerada nesses sítios. Essa atividade aumentada e suas consequências são denominadas **excitotoxicidade** e, caso não seja controlada, pode levar à morte celular de neurônios (veja Quadro 6D). Após lesão ou convulsão, quantidades excessivas de neurotransmissores são liberadas. Essa sinalização aumentada modifica a eficiência de membros da família Bcl-2 de moléculas antiapoptóticas que normalmente se opõem a mudanças na função mitocondrial que refletem estresse oxidativo. Atividade reduzida de Bcl-2 permite que o citocromo *c* seja liberado da mitocôndria. Uma vez no citoplasma, o citocromo *c* facilita a clivagem da caspase-3, ativando essa enzima, a qual, estando ativada, pode determinar a fragmentação do ADN nuclear, causar alterações na membrana e no citoesqueleto e, por fim, levar à morte celular (Figura 25.8B). Desse modo, um dos determinantes-chave dos efeitos de longo-prazo de lesões do tecido neural adulto é o grau em que a lesão ativa a apoptose.

Como se poderia esperar a partir dos eventos na periferia, células gliais encontradas no sítio da lesão contribuem para os processos degenerativos e de regeneração que ocorrem após uma lesão encefálica. Todas as três classes de células gliais – astrócitos, oligodendroglia e microglia – mostram propriedades alteradas após lesão encefálica (Figura 25.9). Além disso, a glia parece menos suscetível a estímulos que resultam em apoptose. A maior parte das lesões encefálicas determina uma proliferação limitada de precursores gliais que, de outra forma, estariam quiescentes, além de um grande crescimento de células gliais existentes dentro ou ao redor do sítio da lesão. Essas reações levam à formação da “cicatriz” glial à qual nos referimos anteriormente, acompanhada por aumento na secreção de diversos sinais, incluindo o fator de crescimento transformante (TGF, de *transforming growth factor*), fator de crescimento dos fibroblastos (FGF, de *fibroblast growth factor*), fator de necrose tecidual alfa (TNF- α , de *tissue necrosis factor alpha*), interleucinas, interferon γ e o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1, de *insulin-like growth factor-1*). Dependendo do alvo celular (neuronal ou glial), esses sinais (alguns deles são **citocinas**, a maioria das quais funciona como sinalizadores no sistema imunitário) podem promover morte celular e fagocitose (veja Figura 25.8B) ou fornecer sinais protetores para as células nervosas remanescentes. Dependendo do tipo de lesão e do tempo decorrido desde sua ocorrência, a **glia reativa** altera as relações entre as células nervosas remanescentes e o meio glial, ou torna-se o tipo celular dominante na região da lesão, substituindo os neurônios perdidos e os processos que sofreram degeneração e resultando em uma cicatriz glial de longa duração.

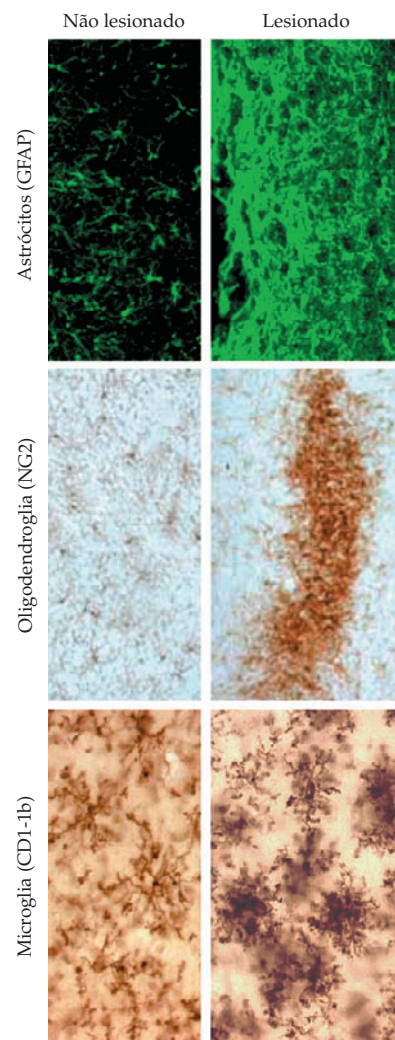


Figura 25.9 Reação das três principais classes de células gliais no sistema nervoso central após lesão tecidual local. Em todos os casos, há crescimento e mudanças na expressão de moléculas normalmente associadas a cada classe celular. (Painel superior) Astrócitos marcados para visualizar proteína glial fibrilar ácida (GFAP) antes e após a lesão. (Centro) A molécula NG2, presente em tecido de cicatrização glial, é aqui visualizada em precursores de oligodendroglia e oligodendrócitos imaturos. (Painel inferior) CD1-1b, um marcador para microglia. (Fotos no painel superior, segundo McGraw *et al.*, 2001; centro, obtido de Tan *et al.*, 2005; painel inferior, segundo Ladeby *et al.*, 2005.)

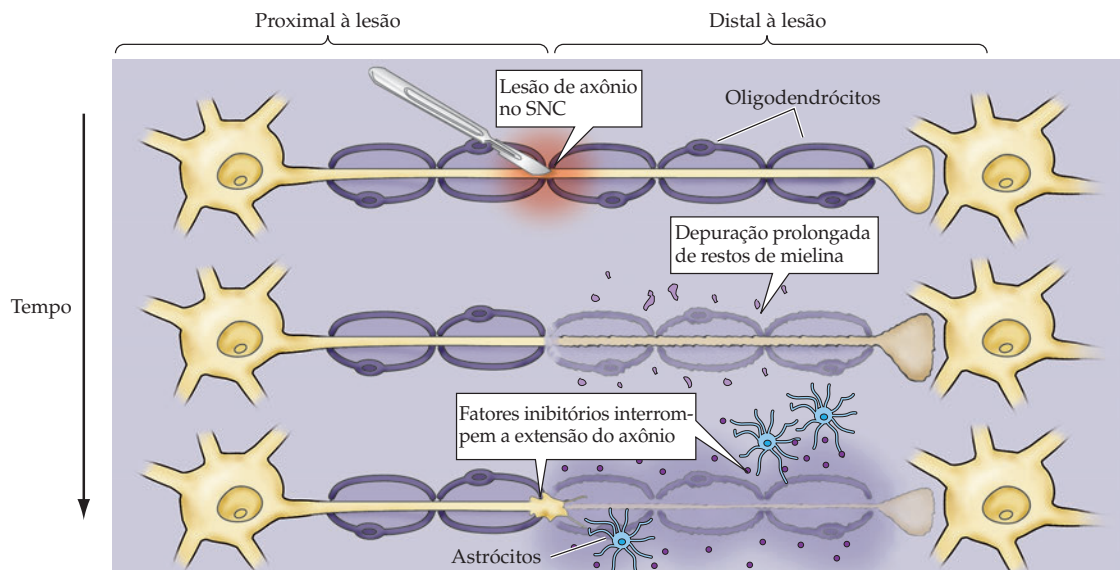
Crescimento axonal após lesão encefálica

Uma consequência infeliz da presença da cicatriz glial é o impedimento do crescimento axonal além do sítio da lesão. As razões para essa ação de barreira (além da interferência física óbvia) não são bem compreendidas, mas é bem claro que os astrócitos, dentro da cicatriz glial, produzem diversas moléculas que podem inibir o crescimento axonal. Essas incluem semaforina 3A, diversas efrinas e *slit* (veja Figuras 23.4 e 23.5). Os receptores para cada uma dessas moléculas estão aumentados nos cones de crescimento axonal dos axônios que se aproximam da cicatriz glial, resultando em anormalidades axonais bulbosas. Além disso, componentes da matriz que inibem o crescimento axonal (em especial tenascina e proteoglicanos de sulfato de condroitina) estão mais concentrados no espaço extracelular dentro da cicatriz glial. Assim, a proliferação e a hipertrofia das células gliais e sua expressão de moléculas quimiorrepelentes ou inibidoras do crescimento dominam a reação tecidual a uma lesão focal no encéfalo (Figura 25.10). Há muita especulação acerca das razões pelas quais a resposta do SNC à lesão inibe a regeneração – por exemplo, o encéfalo maduro poderia favorecer circuitos estáveis e, assim, não acomodar facilmente crescimento e mudanças gerais. Não há um modo fácil, entretanto, de confirmar ou refutar essa hipótese.

Um dos principais problemas ainda não resolvidos, que concerne à biologia celular e molecular da resposta do sistema nervoso central a uma lesão se refere à forma como as células oligodendrogliais (que também estão presentes nas cicatrizes gliais; veja Figura 25.9) participam dessa falha do sistema nervoso central em regenerar-se após lesão do tecido encefálico (isso é, de certa forma, diferente das mudanças observadas na oligodendroglia em fases de desmielinização e remielinização, em doenças autoimunes, como a esclerose múltipla). Uma série de observações sugere que, no encéfalo, a mielina, produzida pela oligodendroglia, inibe o crescimento axonal. Entre essas observações, inclui-se a reduzida capacidade dos axônios de crescer sobre substratos enriquecidos em proteínas associadas à mielina, como a glicoproteína associada à mielina (MAG). Isso é, de certo modo, surpreendente, pois a MAG também é produzida pelas células de Schwann, mas não parece ser um impedimento para a regeneração periférica.

O fator mais incomum, no entanto, é uma molécula conhecida como **NogoA**. NogoA é expressa seletivamente nas células oligodendrogliais e não é encontrada nas células de Schwann. No início da década de 1990, Martin Schwab e seus colegas produziram um anticorpo policlonal contra proteínas associadas à mie-

Figura 25.10 Resposta celular à lesão no sistema nervoso central. Na ausência de uma cicatriz glial, que é especialmente importante em longas vias axonais no encéfalo, há uma série de alterações celulares locais no sítio da lesão ou próximo a ele. Essas alterações incluem a degeneração local da mielina, assim como de outros elementos celulares; a depuração desses restos pela microglia que atua como células fagocíticas no SNC, e a produção local de fatores inibitórios pelos astrócitos reativos, pela oligodendroglia e pela microglia.



lina encontradas na cicatriz glial e descobriram que esse anticorpo, quando aplicado localmente em uma área lesionada, poderia promover crescimento axonal através da cicatriz glial. Esse anticorpo também reconhece a NogoA. Em função dessa possibilidade de se identificar um importante fator inibitório que, quando bloqueado, poderia facilitar a regeneração de vias de axônios longos no SNC, a NogoA tornou-se um importante foco de pesquisa sobre reparo cerebral. Esses esforços resultaram na detalhada caracterização da NogoA e de seu receptor, mas em poucas informações sobre o papel dessa molécula incomum na inibição da regeneração, ou como um alvo de terapias para aumentar a regeneração. Em experimentos em que os genes para NogoA ou seu receptor foram inativados em camundongos, não houve indicações claras de um aumento significativo da regeneração através do sítio da lesão.

Outras abordagens terapêuticas para o tratamento de lesões da medula espinhal tiveram, na melhor das hipóteses, eficácia limitada. Há indicativos de que as células gliais periféricas que auxiliam no crescimento de axônios a partir de neurônios receptores olfativos recém-gerados possam fornecer um melhor substrato para o novo crescimento de axônios lesionados no SNC. Essa abordagem, no entanto, assim como muitas outras com base em observações celulares ou moleculares em modelos animais ainda precisa ser clinicamente validada em humanos.

Geração e substituição de neurônios no encéfalo adulto

Poucos temas nas neurociências modernas têm produzido tanta controvérsia ou confusão como o da capacidade do sistema nervoso adulto de gerar novos neurônios, especialmente em resposta à lesão aguda ou degenerativa do tecido neural. Até o início da década de 1960, quando surgiram novas técnicas de datação do nascimento de neurônios, utilizando a incorporação de análogos marcados de timidina nos núcleos das células em divisão (veja Quadro 22F), não havia forma confiável de averiguar o grau de proliferação celular e a atividade mitótica no encéfalo maduro. Além disso, a experiência clínica, apoiada por décadas de estudos em animais com lesões encefálicas, indicava que fosse improvável que o encéfalo sofresse regeneração significativa de células nervosas que pudessem restabelecer conexões. Isso era especialmente verdadeiro para o encéfalo de mamíferos. Havia, no entanto, a noção de que diversos vertebrados inferiores (incluindo rãs e aves) possuíam uma maior capacidade de neurogênese em resposta à lesão encefálica, assim como uma capacidade de intensa reintegração de axônios ou dendritos novos ou recuperados em circuitos preexistentes. Isso foi claramente reconhecido no início da década de 1950, quando estudos comportamentais e anatômicos avaliaram a reinervação e o mapeamento do tecto óptico em rãs, pelos olhos, quando o nervo óptico havia sido lesionado (veja Capítulo 23). A questão de ser esse tipo de reparo acompanhado pela adição, diferenciação e manutenção de novos neurônios continuou basicamente não esclarecida por esses estudos.

A possibilidade de marcar células que estão sofrendo mitose e traçar suas células-filhas levou a uma constatação clara – embora desencorajadora – do potencial de adicionar-se novos neurônios ao encéfalo de mamíferos adultos. Para colocar as coisas de modo bem simples, não parecia haver adição significativa de neurônios aos encéfalos de mamíferos adultos após completarem-se os períodos de desenvolvimento pré e pós-natal. Enquanto essa conclusão era fortemente apoiada pelas evidências, certas reservas foram levantadas ainda na metade da década de 1960. Joseph Altman e seus colegas, então no MIT (Massachusetts Institute of Technology – de Massachusetts), descobriram que alguns poucos neurônios granulares no hipocampo e no bulbo olfatório em porquinhos-da-índia e ratos podiam ficar fortemente marcados após a injeção de timidina tritiada, injetada na idade adulta. Esse trabalho sugeria que esses interneurônios inibitórios poderiam ser adicionados ao encéfalo durante a idade adulta, seja substituindo, seja aumentando o número de neurônios gerados durante o desenvolvimento. Nessa época, no entanto, a falta de marcadores adicionais que identificassem essas células como neurônios levou outros investigadores a concluir que muitas, se não todas elas, eram células gliais recém-produzidas, e não neurônios.

Abordagens modernas levaram a uma compreensão muito mais clara da identidade dessas células-filhas derivadas de células capazes de sofrer mitoses no encéfalo adulto de muitos vertebrados, incluindo mamíferos. Um baixo nível de proliferação de células gliais continua a ocorrer durante toda a vida. Está também claro que neurônios preexistentes, diferenciados, não podem sofrer desdiferenciação e se dividir. Em vez disso, em locais específicos dos encéfalos de diversas espécies, incluindo humanos, há regiões em que são mantidas células-tronco neurais. Uma célula-tronco neural pode originar qualquer célula entre o conjunto de células encontradas nos tecidos neurais – isto é, neurônios, astrócitos e oligodendroglia (veja Quadro 22A), além de outras células-tronco. Aparentemente, sistemas nervosos centrais maduros em diversos vertebrados podem fornecer um ambiente favorável à manutenção de precursores neurais. A extensão da transformação dessas células-tronco em novos neurônios que substituam ou aumentem populações preexistentes varia dependendo da espécie, da região encefálica e das condições (p. ex., crescimento, variação sazonal, lesão) capazes de influenciar a neurogênese no encéfalo adulto.

Neurogênese em vertebrados adultos não mamíferos

Observações em diversas espécies de vertebrados não mamíferos, em especial peixes teleósteos como o peixe-dourado e pássaros canoros como canários e mandarins, adicionam fortes evidências da capacidade de encéfalos de vertebrados adultos adicionarem novos neurônios e os incorporarem em circuitos funcionais que determinam o comportamento. Um dos primeiros exemplos bem caracterizados de neurogênese que ocorre em um vertebrado adulto é o peixe-dourado. Como muitos outros peixes, o peixe-dourado continua a crescer por toda sua vida. Esse crescimento corporal é acompanhado pelo crescimento de estruturas sensoriais na periferia, em especial do olho. No início da década de 1970, diversos investigadores reconheceram que esse crescimento do olho era acompanhado pela produção de novos neurônios na retina. Trabalhos subsequentes mostraram que esses neurônios são gerados a partir de um subconjunto de células precursoras, ou células-tronco, que formam um anel ao redor de toda a margem da retina do peixe-dourado (Figura 25.11A). Essas células são capazes de produzir todas as classes celulares observadas na retina do peixe, com exceção dos fotorreceptores do tipo bastonete, que são gerados por células precursoras distintas (veja Capítulo 11 para uma revisão dos tipos celulares encontrados na retina). Os novos neurônios integram-se à retina formando anéis, entre as células precursoras da periferia e as células diferenciadas já existentes na retina – de modo semelhante aos anéis de crescimento anuais que são adicionados aos troncos das árvores. Os axônios das novas células ganglionares da retina entram no nervo óptico e crescem através dele e do tracto óptico, para reinervar o tecto óptico. A maior parte desse crescimento axonal ocorre ao longo da matriz extracelular que é depositada na membrana glial limitante do nervo óptico – o equivalente dos condutos de lâmina basal criados pelas células de Schwann na periferia. A regeneração de todas as classes celulares da retina pode também ocorrer em resposta a uma lesão local do tecido retiniano. Os detalhes de como esse reparo é completado, no entanto, são um tanto diferentes daqueles observados na adição constante de células. Por mais surpreendentes que sejam essas notáveis capacidades, é talvez igualmente surpreendente que o tecto óptico, no encéfalo, adiciona novos neurônios para acomodar a expansão quantitativa das projeções retinianas da periferia. Essas células não são adicionadas na forma de anéis complementares; em vez disso, populações de novos neurônios são adicionadas na forma crescente na parte posterior do tecto. Assim, a geometria da neurogênese no adulto não apresenta um bom emparelhamento entre periferia e encéfalo. Essa geometria divergente requer que os novos sinais de entrada originários da retina sejam constantemente remapeados, juntamente às projeções retinianas existentes. Desse modo, deve haver um grande dinamismo nas conexões sinápticas no tecto de um peixe-dourado adulto. As conexões devem ser estabelecidas, rompidas e restabelecidas para manter a integridade do mapa retinotópico, à medida que o peixe cresce ao longo de sua vida.

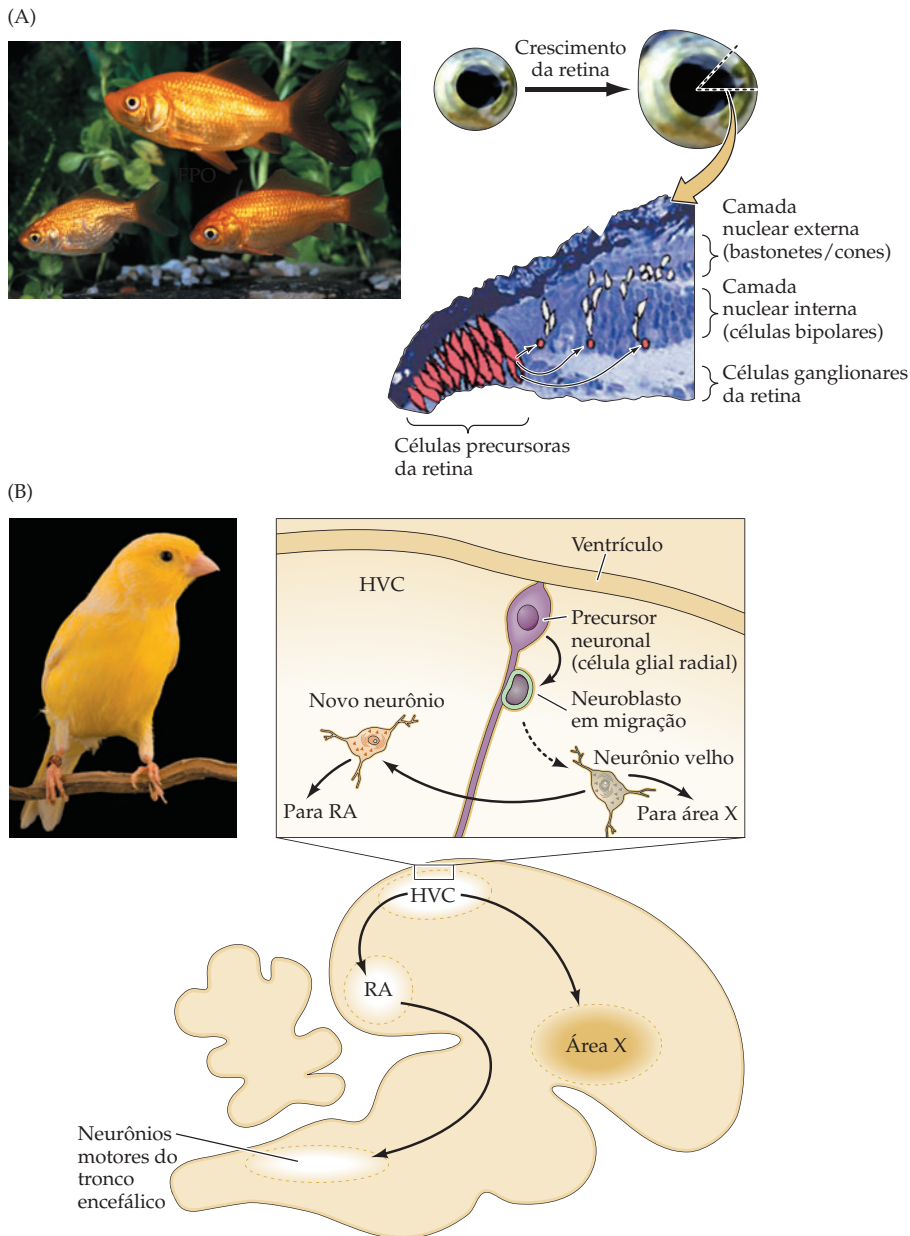


Figura 25.11 Neurogênese no adulto em vertebrados não mamíferos. (A) Se houver condições ambientais favoráveis, peixes teleósteos como o peixe-dourado crescerão em toda a sua vida adulta. O crescimento do corpo do peixe é acompanhado pelo crescimento de seus olhos e do encéfalo. A retina cresce pela adição de novos neurônios, gerados a partir de uma população de células-tronco distribuídas em um anel na margem da retina (em vermelho). Essas células-tronco originam todos os tipos celulares da retina, exceto os bastonetes (que são gerados a partir de precursores encontrados na região diferenciada já existente da retina). (B) Em um processo de neurogênese continuada no adulto, pássaros canoros machos como o canário perdem e substituem números significativos de neurônios em núcleos do prosencéfalo que controlam a produção e a percepção do canto. Esses centros controladores do canto incluem o HVC (de *higher vocal center* – centro vocal superior), o RA (de *robustus archistriatus* – arquiestriado robusto) e a “área X”, equivalente ao núcleo caudado no encéfalo dos mamíferos. No HVC, é mantida uma população de células-tronco radiais. Os corpos celulares têm localização adjacente ao espaço ventricular, e seus processos se estendem para o neurópilo do núcleo. Um subconjunto de neurônios é mantido nesse núcleo, à medida que novos neurônios são adicionados. Os neuroblastos migram da zona ventricular ao longo dos processos radiais das células precursoras e então integram-se em circuitos com os neurônios preexistentes. (A, segundo Ottesson e Hitchcock, 2003, foto © Juniors Bildarchiv/Alamy; B, segundo Goldman, 1998, foto © Eric Isselée/istockphoto.com.)

Um exemplo igualmente surpreendente de neurogênese em adultos foi observado em diversas espécies de pássaros canoros, incluindo o canário e o mandarim. Essa neurogênese constante ocorre em diversas regiões do encéfalo dessas aves, mas foi mais intensamente estudada nas estruturas que controlam a vocalização e a percepção do canto (Figura 25.11B; veja também Quadro 24B). Na maior parte dos pássaros canoros machos, há contínua perda e adição de neurônios a essas regiões. Em alguns deles, o ciclo de perda e regeneração acompanha as estações de acasalamento e está sob o controle de esteroides gonadais (veja Capítulo 30), enquanto, em outros, ocorre constantemente. Embora seja tentador especular que os novos neurônios são substrato para a flexibilidade na aquisição ou na produção do canto, não há evidências definitivas que confirmem essa especulação. Além disso, muitos pássaros que apresentam quantidade significativa de neurogênese nas regiões controladoras do canto no adulto mostram flexibilidade muito pequena em seu canto após o período crítico para completar-se o aprendizado do canto, mesmo que novos neurônios sejam adicionados.

Independentemente da cinética e das consequências comportamentais, estima-se que os pássaros substituam a maioria dos neurônios de diversos centros controladores do canto em seus encéfalos, diversas vezes em sua vida. Os novos neurônios são gerados a partir de células precursoras encontradas em uma região limitada do tecido neural, imediatamente adjacente aos ventrículos laterais do prosencéfalo. Os corpos dessas células precursoras ou células-tronco são encontrados nessa zona, e seus processos radiais estendem-se para dentro dos centros controladores do canto (Figura 25.11B). Essas células funcionam tanto como precursoras, gerando novos neurônios em divisões assimétricas, quanto como guias para a migração que limitam a translocação dos novos neurônios da zona ventricular para os núcleos controladores do canto. Desse modo, os precursores de neurônios gerados no prosencéfalo dos pássaros adultos assemelha-se à glia radial, que desempenha função semelhante durante a neurogênese inicial do prosencéfalo (veja Capítulo 22). Muitos dos novos neurônios integram-se em circuitos preexistentes e apresentam propriedades funcionais compatíveis com uma contribuição à produção ou à percepção do canto. No entanto, um número significativo deles também morre antes que possam se diferenciar completamente, sugerindo que possa haver limites para a capacidade de neurônios recém-produzidos estabelecerem suficiente suporte trófico e validação dependente da atividade para sobreviverem. Esses efeitos seriam semelhantes aos processos que limitam os números de neurônios durante o desenvolvimento inicial em muitas espécies. Uma característica-chave da neurogênese do adulto no encéfalo de aves é que há sempre um equilíbrio entre neurônios existentes e que vivem muito e neurônios recém-sintetizados. Assim, mesmo nesse exemplo sedutor de neurogênese no adulto, ela ocorre no contexto de uma significativa estabilidade no encéfalo maduro.

Neurogênese no encéfalo de mamíferos adultos

Na última década, questões acerca da produção de novos neurônios no encéfalo de mamíferos adultos têm sido examinadas (ou reexaminadas) em camundongos, ratos, macacos e humanos. Obviamente, definir a capacidade de regeneração constante em regiões específicas do SNC forneceria um modelo de como a regeneração poderia ser estimulada após lesão encefálica ou no combate a doenças neurodegenerativas. Os resultados desses muitos estudos parecem agora bem claros. Novas células nervosas no sistema nervoso central são observadas de forma confiável em apenas duas regiões: (1) o bulbo olfatório e (2) o hipocampo (Figura 25.12). Além desses sítios, existem claras evidências de que neurônios receptores olfativos na periferia são continuamente substituídos.

No sistema nervoso central, as novas células nervosas são principalmente interneurônios: células granulares e células periglomerulares no bulbo olfatório (veja Capítulo 15) ou células granulares no giro denteado do hipocampo (veja Capítulos 8 e 31). Novos neurônios com projeções de longa distância não foram observados, seja no bulbo olfatório, seja no hipocampo. Esses interneurônios recém-gerados, olfatórios, seja hipocampais, são, aparentemente, células-filhas de células precursoras ou células-tronco localizadas próximas à superfície dos ventrículos laterais, relativamente próximas do bulbo e do hipocampo. (Em ambos os casos, no entanto, certa translocação do sítio de mitose final é necessária; veja a seguir.) Pelo menos algumas dessas novas células nervosas tornam-se integradas em circuitos sinápticos funcionais. A maioria dos novos neurônios gerados no encéfalo adulto, no entanto, morre antes de integrar-se a circuitos preexistentes. Ninguém ainda explicou o significado funcional de restringir-se a neurogênese a apenas essas poucas regiões do encéfalo adulto. Também não foram esclarecidas as consequências finais sobre o comportamento da adição dessas células em mamíferos ou em outros animais. Além disso, a morte da maior parte desses neurônios recém-produzidos sugere que deve haver um favorecimento da estabilidade no encéfalo dos mamíferos, limitando assim as oportunidades dos novos neurônios de se juntarem aos circuitos existentes. De qualquer modo, o fato de que novos neurônios podem ser gerados em pelo menos algumas regiões do encéfalo adulto nos mostra que esse fenômeno pode ocorrer no SNC dos mamíferos.

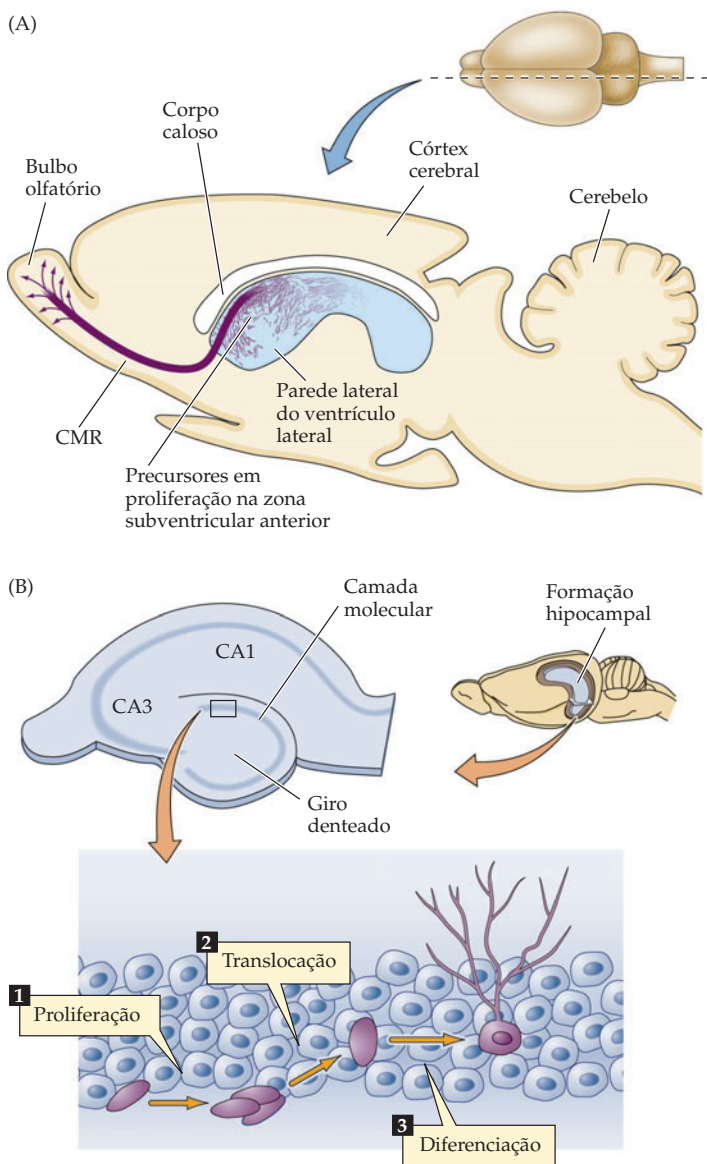
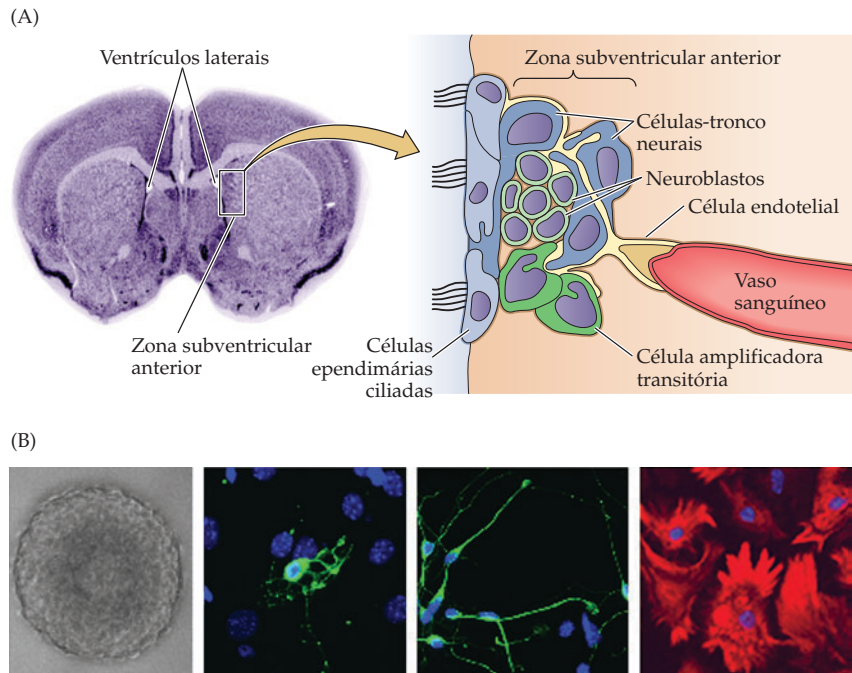


Figura 25.12 Neurogênese no encéfalo de mamíferos adultos. (A) Precursoros neurais no revestimento epitelial dos ventrículos laterais anteriores no prosencéfalo (uma região denominada zona subventricular anterior, ou ZSV) originam neuroblastos pós-mitóticos que migram para o bulbo olfatório por uma via distinta, conhecida como corrente migratória rostral, ou CMR. Neuroblastos que migram para o bulbo olfatório pela CMR tornam-se ou células granulares do bulbo olfatório ou células periglomerulares. Ambos os tipos celulares funcionam como interneurônios no bulbo. (B) No hipocampo maduro, uma população de precursoros neurais reside no aspecto basal da camada de células granulares do giro dentado. Esses precursoros originam neuroblastos pós-mitóticos que se translocam do aspecto basal da camada de células granulares para níveis mais apicais. Além disso, alguns desses neuroblastos elaboram dendritos e um processo axonal local e, aparentemente, tornam-se interneurônios GABAérgicos dentro do giro dentado. (Segundo Gage, 2000.)

Mecanismos moleculares e celulares da neurogênese no adulto

Nos tecidos em regeneração como o intestino ou o pulmão, células-tronco são encontradas em localizações específicas, ou **nichos**. Presumivelmente, há um ambiente local dentro do nicho das células-tronco, estabelecido por sinais secretados e por moléculas da superfície celular, que contribui para a manutenção das células-tronco, assim como para sua divisão e diferenciação inicial, a fim de reconstituir o tecido adulto. No encéfalo de mamíferos adultos, novos neurônios são gerados a partir de regiões denominadas **zonas subventriculares**, regiões com alta densidade celular, adjacentes ao espaço ventricular encontrado nos hemisférios corticais. Essas zonas do encéfalo adulto de mamíferos são bem similares às zonas neurogênicas observadas nos vertebrados inferiores (veja Figura 25.11). Células-tronco em adultos podem ser isoladas não apenas da zona subventricular próxima ao bulbo olfatório (a zona subventricular anterior) e ao giro dentado (veja Figura 25.12), mas também da região subventricular do cerebelo, do mesencéfalo e da medula espinhal. Quando isoladas em culturas celulares, essas células-tronco podem originar neurônios e glia. No encéfalo, no entanto, as células-tronco não

Figura 25.13 A zona subventricular anterior do prosencéfalo constitui um nicho de células-tronco. (A) Secção coronal do encéfalo de camundongo indicando a localização da zona subventricular anterior, na parte anterior dos ventrículos laterais. O desenho esquemático mostra o arranjo das células na superfície ventricular. As células endoteliais formam um firme limite epitelial, separando o fluido cerebrospinal do tecido encefálico. Imediatamente adjacentes estão células-tronco neurais, cujos processos são intercalados entre o epêndima e todos os outros tipos celulares. Essas células-tronco neurais são frequentemente observadas na proximidade de vasos sanguíneos. Células amplificadoras transitórias são também observadas nesse domínio, e suas células-filhas – os neuroblastos – estão frequentemente agrupadas próximas a elas, antes de aderirem à glia que os guia na corrente migratória rostral (veja Figura 25.14). (B) Isolamento e propagação *in vitro* de células-tronco neurais, obtidas da zona subventricular anterior. À esquerda, está uma “neurosfera”, uma bola de células-tronco neurais e células amplificadoras transitórias que foram geradas como um clone a partir de uma única fundadora, dissociada do epitélio da zona subventricular no adulto. Os três painéis adjacentes mostram tipos celulares diferenciados, gerados a partir da neurosfera. Da esquerda para a direita: oligodendroglia, neurônios e astrócitos. (A, segundo Alvarez-Buylla e Lim, 2004; B, segundo Councill *et al.*, 2006.)



parecem produzir, em sítios além do bulbo olfatório e do hipocampo, novos neurônios capazes de se integrar em regiões adjacentes do SNC.

Três classes de células são encontradas nas zonas subventriculares do encéfalo de mamíferos: **células-tronco neurais**, **células amplificadoras transitórias** e **neuroblastos** (Figura 25.13). Uma quarta classe de células, as **células endoteliais**, forma uma barreira epitelial na superfície ventricular. Células-tronco neurais, também conhecidas como *células precursoras neurais multipotentes*, apresentam as propriedades que distinguem as células-tronco em todos os tecidos: dividem-se lenta e simetricamente e podem originar todas as outras classes de células do tecido – nesse caso, neurônios, astrócitos e células oligodendrogliais. Além disso, assim como as células-tronco de outros tecidos, as células-tronco neurais podem ser isoladas e propagar-se *in vitro* e, sob condições apropriadas de cultura celular, produzirão cada uma das classes celulares encontradas no tecido (Figura 25.13B).

Nas zonas subventriculares de mamíferos, células-tronco neurais apresentam muitas características semelhantes aos astrócitos, incluindo o fato de expressarem múltiplas moléculas também observadas nos astrócitos. Assim, de forma semelhante ao encéfalo em desenvolvimento, a célula-tronco neural multipotente apresenta uma identidade aparentemente glial, e não neuronal (veja Capítulo 22). Além disso, são frequentemente encontradas próximas aos vasos sanguíneos, sugerindo que possam ser reguladas por moléculas sinalizadoras circulantes, além de moléculas sinalizadoras locais. Embora a rota de chegada dessas moléculas seja diferente, essa proximidade a esses sinais sugere que esses precursores, assim como seus equivalentes durante o desenvolvimento, baseiam-se na sinalização célula-célula para guiar a proliferação e a diferenciação. Também é possível que sinais circulantes retransmitam informação acerca do estado fisiológico geral do animal, ligando mecanismos homeostáticos mais amplos com a neurogênese no encéfalo adulto.

A fim de gerar neurônios e células gliais diferenciados, as células-tronco neurais devem originar uma classe de células precursoras intermediárias, geralmente denominadas **células amplificadoras transitórias**. Essas células retêm a capacidade de se dividir; seus ciclos celulares, no entanto, são muito mais rápidos do que aqueles das células-tronco, e elas se dividem assimetricamente. Após cada divisão celular, uma célula amplificadora transitória origina um neuroblasto ou um glioblasto pós-mitótico mais outra célula amplificadora transitória que

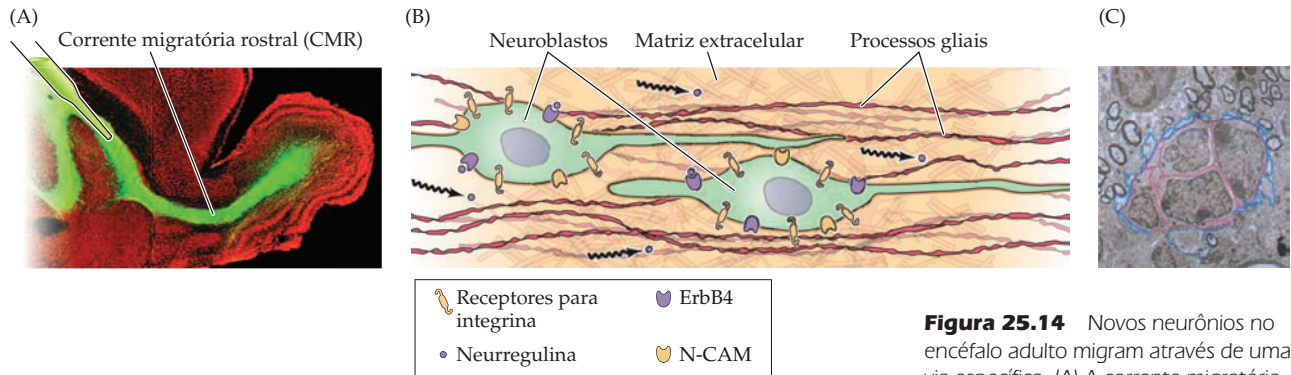


Figura 25.14 Novos neurônios no encéfalo adulto migram através de uma via específica. (A) A corrente migratória rostral pode ser demonstrada pela injeção de um traçador no ventrículo lateral. As células na ZSV captam o traçador (veja Figura 25.13), e as células marcadas entram no próprio tecido do prosencéfalo, em uma “corrente” de neurônios migratórios. (B) Um esquema da CMR. Processos gliais (coloridos) formam condutos para neurônios migratórios. A matriz extracelular (MEC) associada a esses processos influencia a migração, mediada por receptores de integrina para componentes da MEC, encontrados em neurônios em migração. A neuregulina secretada também influencia a motilidade dos neurônios migratórios na CMR, via receptor ErbB4 para neuregulina. Por fim, N-CAM polissializada na superfície dos neurônios recém-gerados facilita a migração através da CMR. (C) Micrografia eletrônica mostrando os condutos gliais (em azul) que cercam os neurônios recém-gerados em migração na CMR (em rosa). (A,B, segundo Ghashghaei *et al.*, 2007; C, segundo Alvarez-Buylla e Lim, 2004.)

entra novamente no ciclo celular para nova etapa de divisão assimétrica. Células amplificadoras transitórias têm uma limitação quanto ao número de divisões possíveis, e, no final, seu potencial para gerar células blásticas pós-mitóticas fica exaurido. Assim, para a neurogênese continuar, as células amplificadoras transitórias devem ser repostas a partir da população de células-tronco. As células blásticas não são competentes para a divisão e frequentemente adquirem a capacidade de moverem-se da zona subventricular para regiões encefálicas onde são encontrados neurônios ou glias maduros. No hipocampo, essa distância é relativamente pequena, e as células passam por um modesto deslocamento até alcançar sua posição final. Para as células recém-geradas destinadas ao bulbo olfatório, no entanto, a distância desde a zona subventricular anterior até sua posição final no bulbo é considerável. Uma rota migratória específica, definida por um subconjunto distinto de células gliais, facilita a migração para neurônios recém-gerados desde a zona subventricular anterior até o bulbo. Essa rota é denominada **corrente migratória rostral** (Figura 25.14), e nela os neuroblastos movem-se ao longo de canais definidos pela superfície de células gliais alongadas. Nessa via migratória, assim como em outros sítios de migração celular ou de crescimento axonal, uma matriz extracelular, possivelmente secretada pelas células gliais, facilita a migração. Além disso, as células em migração expressam a forma polissializada da molécula de adesão celular neural N-CAM (de *neural cell adhesion molecule*), a qual promove interações célula-célula que facilitam a migração. Moléculas sinalizadoras secretadas também influenciam a migração na corrente migratória rostral. Nesse caso, a neuregulina, que também influencia o direcionamento do axônio e o estabelecimento de sinapses na periferia, facilita a motilidade por interação com o receptor Erb4 da neuregulina. Assim, na corrente migratória rostral, diversas moléculas de adesão celular reguladas durante o desenvolvimento e moléculas sinalizadoras secretadas medeiam a migração de novos neurônios através do tecido encefálico maduro.

A identificação dos mediadores moleculares da neurogênese no adulto continua, atualmente, um importante foco de pesquisa relacionada à regeneração e ao reparo do encéfalo adulto. A hipótese mais atraente, e a que tem sido mais evidenciada pelos dados disponíveis, é a de que moléculas de sinalização e reguladores transcricionais que são usados para definir células-tronco neurais no início do desenvolvimento são ou retidos ou reativados para facilitar a neurogênese no adulto. Assim, muitas das moléculas sinalizadoras de indução comentadas no Capítulo 22 como mediadoras das especificações iniciais dos precursores neurais e de suas células-filhas na placa neural e no tubo neural também estão ativas nas zonas subventriculares no adulto. Essas incluem Sonic hedgehog, membros da família dos fatores de crescimento dos fibroblastos, membros da família TGF- β , incluindo as proteínas morfogenéticas dos ossos ou BMPs e o ácido retinoico. Da mesma forma, muitas das moléculas de adesão que influenciam a migração celular durante o desenvolvimento do encéfalo (veja Figuras 23.3 a 23.5) também influenciam a migração dos neurônios recém-gerados, em especial aqueles destinados ao bulbo olfatório, que devem se deslocar através da corrente migratória rostral.

QUADRO 25B Armas nucleares e neurogênese

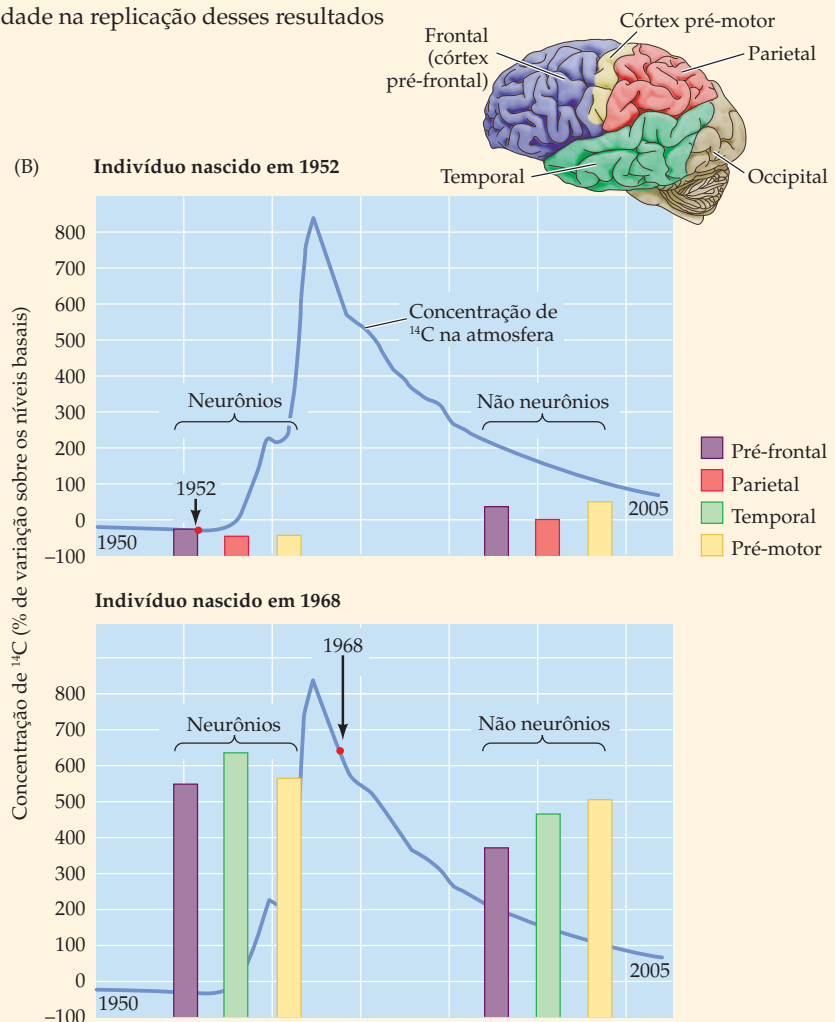
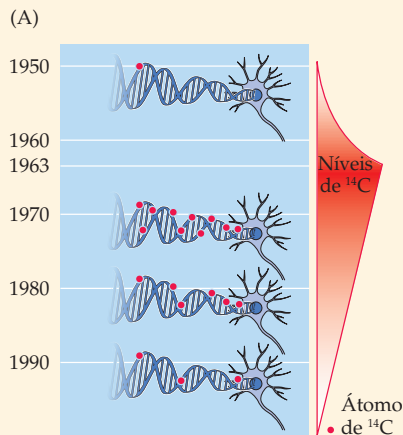
A existência de arsenais com armas nucleares em um número cada vez maior de nações sempre foi um problema sério na discussão de questões mundiais. Assim, pode ser uma surpresa que os testes de armas nucleares realizados durante o ápice da guerra fria (do início da década de 1950 até 1963) possam ter tido um papel positivo, embora imprevisto, na resolução de um importante conflito das neurociências.

No final da década de 1990, surgiu na comunidade científica o conceito de que o hipocampo e o bulbo olfatório eram sítios de gradual, embora limitada, adição de novos neurônios no encéfalo adulto de todas as espécies de mamíferos, incluindo os humanos. Esse consenso, no entanto, não se estende à questão de serem ou não novos neurônios adicionados ao córtex cerebral durante a idade adulta. Se adultos de fato apresentam adição de novos neurônios em número significativo, esse mecanismo implicaria uma revisão das atuais noções de plasticidade, aprendizado e memória. Ele também ofereceria novas possibi-

lidades para o tratamento de lesões corticais traumáticas, hipóxicas e neurodegenerativas. Na metade da década de 1990, diversos relatos, inclusive de experimentos em primatas não humanos, sugeriram a possibilidade da ocorrência de adição substancial de neurônios ao córtex adulto. Apesar da natureza provocante e das excitantes implicações desses achados, diversos outros laboratórios tiveram dificuldade na replicação desses resultados

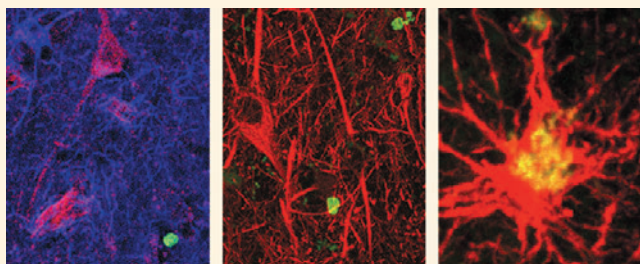
surpreendentes e controversos. As disparidades de achados levaram a um debate polarizado, que não parecia ter uma fácil resolução. O que era claramente necessário era uma forma independente de se verificar a neurogênese no córtex adulto, preferencialmente em humanos.

Em abordagem única – e em uma das mais bem sucedidas buscas por



(A) Variações nos níveis de ¹⁴C na atmosfera (à direita) e a disponibilidade desse isótopo para incorporação em neurônios mitóticos em diferentes momentos entre 1955 (início de frequentes testes nucleares) e 1963 (quando entrou em vigor o tratado de proibição de testes atômicos). Neurônios gerados entre 1963 e 1970, ou em adultos ou em indivíduos em gestação e que nasceram nesse período de tempo, incorporariam quantidades significativamente maiores de ¹⁴C em seu ADN nuclear. (B) Resultados da autópsia de um indivíduo nascido em 1952 mostraram não haver neurônios corticais com níveis aumentados de ¹⁴C; assim, não houve produção de neurônios nos córtices

adultos. Por outro lado, o indivíduo nascido em 1968 apresentou número significativo de neurônios marcados com ¹⁴C. Além disso, em ambos os casos, os níveis neuronais de ¹⁴C correspondiam aos níveis atmosféricos desse isótopo na época de sua gestação e nascimento. Os níveis ligeiramente elevados para células não neuronais no indivíduo nascido em 1952, e os níveis mais baixos observados no indivíduo nascido em 1968 indicam que essas células se renovam e que seu conteúdo de ¹⁴C é alterado por ciclos subsequentes de síntese de ADN e divisão celular. (A, segundo Au e Fishell, 2006; B, segundo Bhardwaj *et al.*, 2006.)



(C) Os córtices de pacientes que receberam BrdU durante sua vida foram analisados pela histoquímica, depois de sua morte na busca de BrdU, juntamente ao uso de marcadores neuronais e gliais. À esquerda, um núcleo marcado com BrdU (verde) é distinto das células marcadas com Neu-N (vermelho), um marcador neuronal. Ao centro, uma distinção semelhante entre neurônios marcados para neurofilamentos (vermelho) e células marcadas com BrdU (verde). À direita, células marcadas para GFAP coincidem com núcleos marcados com BrdU, sugerindo que apenas a glia é gerada no córtex cerebral adulto. (Segundo Bhardwaj *et al.*, 2006.)

evidências de armas de destruição em massa nos últimos anos –, Jonas Friesen e colegas, do Instituto Karolinska, de Estocolmo, aproveitaram as flutuações na exposição ambiental a radioisótopos resultantes de testes de armas nucleares, para avaliar se neurônios corticais eram de fato gerados durante a vida de um indivíduo (veja Bhardwaj, 2006). Seu método baseou-se no conhecimento de que os níveis basais do isótopo 14 do carbono (^{14}C) na atmosfera terrestre foram substancialmente alterados entre a metade da década de 1950 e o início da década de 1960. Durante esse período, muitos países conduziram múltiplos testes de armas nucleares, introduzindo grandes quantidades de radiação ionizante na atmosfera, quase dobrando a concentração atmosférica de ^{14}C . O tratado de proibição de testes atômicos de 1963 (ao qual, até recentemente, havia aderido a maioria dos países) colocou um final abrupto a esse assustador período da história humana, e os níveis atmosféricos de ^{14}C declinaram exponencialmente (Figura A).

Essa mudança na concentração atmosférica de ^{14}C forneceu uma versão natural para as técnicas experimentais de datação, descritas no Quadro 22E. Em vez de serem administrados com uma certa quantidade de timidina triciada ou de BrdU, as pessoas de várias idades foram naturalmente expostas ao atmosférico ^{14}C , que acabou incorporado no ADN que estava sendo sintetizado na época. Assim, independentemente da idade do indivíduo, os neurônios corticais gerados entre 1955 e 1963 deveriam ter uma maior concentração de ^{14}C em seus núcleos do que aqueles gerados antes ou após esse período.

Para verificar a neurogênese usando essa abordagem engenhosa, os pesquisadores obtiveram amostras autopsiadas de córtices cerebrais de sete indivíduos nascidos entre 1933 e 1973. A lógica era que aqueles indivíduos nascidos antes de 1955 teriam um número significativo de neurônios marcados com ^{14}C em virtude da exposição a esse isótopo como adultos *apenas se de fato houvesse neurogênese cortical no adulto*. Se não houvesse neurogênese no adulto, apenas aqueles indivíduos nascidos durante ou logo após 1955-1963 apresentariam aumento no número de neurônios corticais contendo ^{14}C . Para assegurar que apenas neurônios corticais fossem avaliados, células corticais dissociadas foram marcadas com uma substância fluorescente específica de neurônios e, então, separadas de modo que uma comparação pudesse ser feita entre neurônios marcados com fluorescência e glia e células de apoio (não neurônios), não fluorescentes. Os níveis de ^{14}C foram então medidos usando espectroscopia de massa.

Os resultados foram muito claros: indivíduos nascidos antes de 1955 não tinham neurônios corticais com níveis elevados de ^{14}C ; portanto, não foram neurônios gerados em seus córtices adultos (Figura B, parte superior). Por outro lado, indivíduos nascidos após 1955, mas antes do retorno das taxas de ^{14}C aos níveis basais, apresentavam um número significativo de neurônios marcados com ^{14}C . Além disso, os níveis neuronais de ^{14}C correspondiam ao nível atmosférico por volta da época de sua gestação e nascimento (Figura B, parte inferior). Os diferentes valores para células não neurais indicam que essas células se renovam, de modo que seu conteúdo de ^{14}C declina em função da diluição

por subsequentes ciclos de síntese de ADN e divisão celular.

Para amplificar esse resultado, Friesen e colaboradores estudaram um grupo de pacientes que haviam tido câncer de pele e cujo tratamento incluía injeções de análogos de timidina, como BrdU. Eles então examinaram as células que haviam sido fortemente marcadas com BrdU no córtex de um cadáver. O BrdU não marca neurônios (reconhecidos pela coloração com Neu-N, um marcador neuronal, ou corando-se neurofilamentos específicos de neurônios). O BrdU, no entanto, marca de fato células gliais, reconhecidas por anticorpos contra a proteína fibrilar glial (Figura C). Essa observação, em especial quando tomada em conjunto com o estudo usando ^{14}C , argumenta fortemente contra a ocorrência de neurogênese significativa no córtex cerebral adulto.

Referências

- AU, E and G. FISHELL (2006) Adult cortical neurogenesis: Nuanced, negligible, or non-existent? *Nature Neurosci.* 9: 1086-1088.
- BHARDWAJ, R. D. and 10 others (2006) Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 12564-12568.
- GOULD, E., A. J. REEVES, M. S. GRAZIANO and C. G. GROSS (1999) Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 286: 548-552.
- KOKETSU, D., A. MIKAMI, Y. MIYAMOTO and T. HISATSUNE (2003) Nonrenewal of neurons in the cerebral neocortex of adult macaque monkeys. *J. Neurosci.* 23: 937-942.
- KORNACK, D. R. and P. RAKIC (2001) Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science* 294: 2127-2130.
- RAKIC, P. (2006) No more cortical neurons for you. *Science* 313: 928-929.

Neurogênese no adulto, células-tronco e reparo encefálico em humanos

Esses exemplos de adição ou reposição de neurônios no encéfalo adulto – em peixes, pássaros, ratos e camundongos – deram exemplos claros de como novos neurônios podem se integrar em circuitos preexistentes, presumivelmente preservando, substituindo ou aumentando a função. Em muitos casos, a substituição de neurônios é gradual e provavelmente está relacionada à neurogênese continuada e de baixa velocidade, e não a uma reconstituição em larga escala do tecido encefálico em resposta a uma lesão. Mesmo em pássaros canoros, a perda neuronal que acompanha a neurogênese é relativamente gradual, e alguns neurônios permanecem nas regiões do encéfalo de controle do canto, presumivelmente atuando como um arcabouço para guiar a adição de neurônios novos na próxima estação. Exceções notáveis a essa regra são a retina do peixe-dourado, discutida anteriormente (onde novos neurônios são adicionados como parte do crescimento constante do olho e do encéfalo), e o epitélio olfativo da maioria dos vertebrados (onde lesões significativas são reparadas pela reconstituição de um grande número de neurônios e conexões).

Mesmo a capacidade limitada dos humanos de substituir neurônios no encéfalo adulto tem oferecido alguma esperança de que, sob condições adequadas, a reposição de neurônios possa ser utilizada para reparar o encéfalo lesionado. Em humanos, toda a zona subventricular proporciona um ambiente de suporte para células-tronco neurais. No entanto, atualmente não há evidências de que ocorra neurogênese no encéfalo humano adulto, além do hipocampo e do bulbo olfatório. De fato, as evidências disponíveis sugerem que não haja neurogênese no córtex cerebral de adultos (Quadro 25B) – uma observação que estabelece um limiar muito mais alto para as possibilidades de reparo, mediado por células-tronco, da circuitaria cortical lesionada por trauma, hipoxia ou doença neurodegenerativa. Terapias de reposição celular têm sido tentadas em um número relativamente pequeno de pacientes com doença de Parkinson (veja Quadro 18A). A eficácia geral de tais tratamentos, no entanto, tem sido limitada. Além disso, não está bem esclarecido o grau em que células-tronco neurais humanas verdadeiramente não diferenciadas possam chegar a adquirir características de neurônios dopaminérgicos da substância nigra (ou qualquer outra identidade neuronal distinta), assim como um padrão adequado de conexões sinápticas. Desse modo, embora haja alguma esperança de reparo do encéfalo danificado a partir da compreensão da reposição neural contínua no encéfalo adulto, cumprir esse compromisso pode ser extremamente complicado.

Resumo

Há três tipos de regeneração ou reparo no sistema nervoso adulto. O primeiro, e mais efetivo, é a renovação de axônios periféricos lesionados, normalmente através das bainhas dos nervos periféricos anteriormente ocupados por seus precursores, e o restabelecimento de sinapses sensoriais e motoras nos músculos ou em outros alvos. Durante essa regeneração, células de Schwann maduras e outras células de apoio fornecem muitas das moléculas que medeiam o direcionamento inicial do axônio periférico e a sinaptogênese durante o desenvolvimento. O segundo tipo de reparo – brotamento local ou extensão mais longa de axônios e dendritos em sítios de lesão traumática ou patologia degenerativa no encéfalo ou na medula espinhal – é muito mais limitado. Os principais impedimentos a esses reparos locais incluem morte dos neurônios lesionados em virtude da privação trófica ou de outro estresse; inibição do crescimento por citocinas liberadas durante a resposta imune determinada pela lesão do tecido encefálico, e a formação de uma cicatriz glial, pela intensa hipertrofia de células gliais preexistentes mais proliferação limitada de glia no sítio da lesão. A reunião patológica de corpos e processos de células gliais em uma cicatriz erige uma barreira impenetrável para o crescimento axonal, em parte em virtude da secreção pela glia de muitas moléculas que inibem o crescimento axonal e a formação de sinapses durante o desenvolvimento. O terceiro tipo de reparo é a geração continuada de novos neurônios

no encéfalo adulto. Embora não haja evidências para a reposição em larga escala de neurônios e circuitos na maioria dos encéfalos de vertebrados, a capacidade para uma reposição neuronal mais limitada existe em muitas espécies, incluindo humanos. Em geral, o bulbo olfatório e o hipocampo são os sítios de neurogênese no adulto na maioria dos mamíferos. Em ambas as regiões encefálicas, novos neurônios são gerados por células-tronco neurais, mantidas, no encéfalo adulto, em locais restritos e específicos, ou nichos. Muitas das moléculas que regulam a manutenção, a proliferação e a diferenciação de células-tronco neurais e suas células-filhas no adulto são as mesmas usadas para finalidades similares no início do desenvolvimento. As limitadas perspectivas de se desenvolver essa capacidade como uma estratégia para o reparo após lesão encefálica ou doença degenerativa continuam a cativar a imaginação de pacientes e de seus médicos e a motivar os esforços de muitos neurocientistas.

Leitura complementar

Revisões

ALVAREZ-BUYLLA, A. and D. A. LIM (2004) For the long run: Maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron* 41: 683-686.

BOYD, J. G. and T. GORDON (2003) Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *Mol. Neurobiol.* 27: 277-324.

CASE, L. C. and M. TESSIER-LAVIGNE (2005) Regeneration of the adult central nervous system. *Curr. Biol.* 15: 749-753.

DESHMUKH, M. and E. M. JOHNSON JR. (1997) Programmed cell death in neurons: Focus on the pathway of nerve growth factor deprivation-induced death of sympathetic neurons. *Mol. Pharmacol.* 51: 897-906.

GAGE, F. H. (2000) Mammalian neural stem cells. *Science* 287: 1433-1488.

GOLDMAN, S. A. (1998) Adult neurogenesis: From canaries to the clinic. *J. Neurobiol.* 36: 267-286.

JOHNSON, E. O., A. B. ZOUBOS and P. N. SOUCACOS (2005) Regeneration and repair of peripheral nerves. *Injury* 36S: S24-S29.

OTTESON, D. C. and P. F. HITCHCOCK (2003) Stem cells in the teleost retina: Persistent neurogenesis and injury-induced regeneration. *Vision Res.* 43: 927-936.

SILVER, J. and J. H. MILLER (2004) Regeneration beyond the glial scar. *Nature Rev. Neurosci.* 5: 146-156.

SONG, Y., J. A. PANZER, R. M. WYATT and R. J. BALICE-GORDON (2006) Formation and plasticity of neuromuscular synaptic connections. *Int. Anesthesiol. Clin. Spring* 44: 145-178.

TERENGI, G. (1999) Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J. Anat.* 194: 1-14.

WIELOCH, T. and K. NIKOLICH (2006) Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16: 258-264.

Artigos originais importantes

ALTMAN, J. (1969) Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* 136: 269-293.

ALTMAN, J. and J. D. DAS (1967) Postnatal neurogenesis in the guinea-pig. *Nature* 214: 1098-1101.

BREGMAN, B. S., E. KUNKEL-BAGDEN, L. SCHNELL, H. N. DAI, D. GAO and M. E. SCHWAB (1995) Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature* 378: 498-501.

DAVID, S. and A. J. AGUAYO (1981) Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central nervous system injury in adult rats. *Science* 214: 931-933.

EASTER, S. S. JR. and C. A. STUERMER (1984) An evaluation of the hypothesis of shifting terminals in goldfish optic tectum. *J. Neurosci.* 4: 1052-1063.

ERIKSSON, P. S. and 6 others. (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med.* 4: 1313-1317.

GOLDMAN, S. A. and F. NOTTEBOHM (1983) Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 2390-2394.

GRAZIADEI, G. A. and P. P. GRAZIADEI (1979) Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. II. Degeneration and reconstitution of the olfactory sensory neurons after axotomy. *J. Neurocytol.* 8: 197-213.

HEAD, H. and W. H. R. RIVERS (1905) The afferent nervous system from a new aspect. *Brain* 28: 99-111.

KIM, J. E., S. LI, T. GRANDPRE, D. QIU and S. M. STRITTMATTER (2003) Axon regeneration in young adult mice lacking Nogo-A/B. *Neuron* 38: 187-199.

LOIS, C. J. M. GARCIA-VERDUGO and A. ALVAREZ-BUYLLA (1996) Chain migration of neuronal precursors. *Science* 271: 978-981.

LUSKIN, M. B. (1993) Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 11: 173-189.

MARSHALL, L. M., J. R. SANES and U. J. MCMAHAN (1977) Reinnervation of original synaptic sites on muscle fiber basement-membrane after disruption of the muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 3073-3077.

NGUYEN, Q. T., J. R. SANES and J. W. LICHTMAN (2002) Pre-existing pathways promote precise projection patterns. *Nature Neurosci.* 5: 861-867.

SANAI, N. and 11 others. (2004) Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* 427: 740-744.

SKENE, J. H. and M. WILLARD (1981) Axonally transported proteins associated with axon growth in rabbit central and peripheral nervous systems. *J. Cell Biol.* 89: 96-103.

SUHONEN, J. O., D. A. PETERSON, J. RAY and F. H. GAGE (1996) Differentiation of adult hippocampus-derived progenitors into olfactory neurons in vivo. *Nature* 383: 624-627.

ZHENG, B., C. HO, S. LI, H. KEIRSTEAD, O. STEWARD and M. TESSIER-LAVIGNE (2003) Lack of enhanced spinal regeneration in Nogo-deficient mice. *Neuron* 38: 213-224.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

PARTE V

Funções Complexas do Encéfalo



Sujeito com eletrodos posicionados no escalpo para registro eletroencefalográfico (EEG), umas das várias técnicas amplamente utilizadas para verificar a atividade encefálica durante a realização de tarefas cognitivas. (Fotografia © AJPPhoto/Photo Researchers, Inc.)

26 Os córtices associativos

27 A fala e a linguagem

28 Sono e vigília

29 Emoções

30 Sexo, sexualidade e o encéfalo

31 Memória

A noção de circunstâncias físicas e sociais, a capacidade de produzir pensamentos e emoções, de se sentir sexualmente atraído por outra pessoa, de expressar esses sentimentos para seus semelhantes pela linguagem e de armazenar essas informações na memória certamente estão entre as funções mais intrigantes do encéfalo humano. Dada a sua importância em nossas vidas diárias – e para a cultura humana em geral – não é de surpreender que uma boa parte do encéfalo humano seja devotado a essas e outras funções mentais complexas. O interesse intrínseco desses aspectos do comportamento humano é, infelizmente, igualado pelas dificuldades envolvidas – tanto técnicas como conceituais – quando se tenta desvendar suas bases neurobiológicas. Ainda assim, muito progresso tem sido feito em relação à questão de decifrar a organização estrutural e funcional de regiões encefálicas relevantes. Tem sido especialmente importante o acervo crescente de estudos de casos durante o último século ou mais que, mediante o estudo dos sinais e sintomas resultantes de lesões em regiões encefálicas específicas, têm mostrado muito a respeito da localização primária de várias funções encefálicas complexas. O advento de técnicas não invasivas de imageamento do encéfalo tem proporcionado outros meios de compreender algumas dessas capacidades em seres humanos normais, assim como em pacientes neurológicos. Finalmente, experimentos eletrofisiológicos complementares em primatas não humanos e em outros animais de experimentação começaram a elucidar os correlatos celulares de muitas dessas funções. Tomadas em conjunto, essas observações têm estabelecido um sempre crescente *corpus* de conhecimentos sobre esses aspectos mais complexos do encéfalo humano. Esse domínio da investigação veio a ser denominado “neurociência cognitiva”, um campo que promete oportunizar conhecimentos em funções especialmente humanas do encéfalo.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 26

Os Córtices Associativos

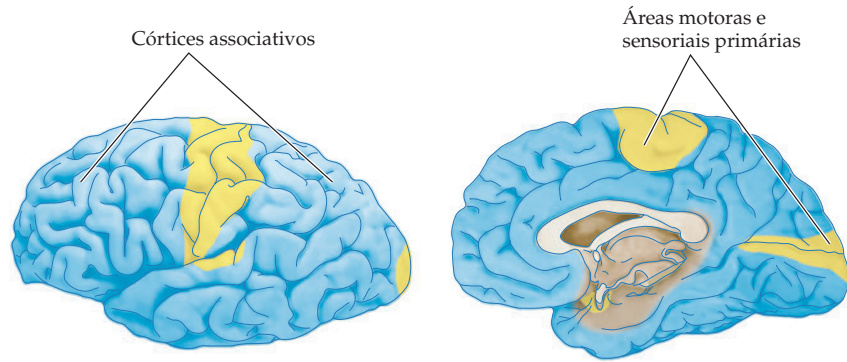
Visão geral

Os córtices associativos incluem a maior parte da superfície cerebral do encéfalo humano e são grandemente responsáveis pelo processamento complexo que ocorre entre a chegada de sinais nos córtices sensoriais primários e a produção do comportamento. As diversas funções dos córtices associativos são referidas de modo não muito preciso como “cognição”, que significa literalmente o processo pelo qual tomamos conhecimento do mundo. (“Cognição” talvez não seja a melhor palavra para indicar essa ampla gama de funções neurais, mas já se tornou parte do vocabulário de neurólogos e neurocientistas.) Mais especificamente, a cognição refere-se à capacidade de prestar atenção a estímulos externos ou à motivação interna, de identificar o significado desses estímulos e de planejar respostas apropriadas para eles. Em função da complexidade dessas tarefas, não é surpreendente que os córtices associativos recebam e integrem informação de uma variedade de fontes e que influenciem uma ampla gama de alvos corticais e subcorticais. Sinais de entrada para os córtices associativos incluem projeções dos córtices sensoriais e motores primários e secundários, do tálamo e do tronco encefálico. Sinais de saída dos córtices associativos alcançam o hipocampo, os núcleos da base e o cerebelo, o tálamo e outras áreas corticais. Vislumbres de como funcionam as áreas associativas vieram primeiramente de observações de pacientes humanos com lesão em uma ou em outra dessas regiões. Posteriormente, técnicas não invasivas de imageamento do encéfalo de sujeitos normais, mapeamento funcional durante neurocirurgias e análise eletrofisiológica de regiões comparáveis do encéfalo em animais não humanos têm, em geral, confirmado essas impressões clínicas. Juntos, esses estudos indicam que, entre outras funções, o córtex associativo parietal é especialmente importante para a percepção de estímulos nos ambientes externo e interno, que o córtex associativo temporal o é da mesma forma importante para a identificação da natureza de tais estímulos, assim como o córtex associativo frontal o é para a seleção e o planejamento de respostas comportamentais adequadas aos estímulos.

Os córtices associativos

Os capítulos precedentes consideraram em certo detalhe as partes do encéfalo responsáveis pela codificação da informação sensorial e pelo comando dos movimentos (i. e., os córtices sensoriais e motores primários). Essas regiões, no entanto, são responsáveis apenas por uma fração (talvez um quinto) do córtex cerebral. O consenso há muito estabelecido é o de que grande parte do restante do córtex esteja envolvido no processamento de estímulos complexos, identificando as características relevantes desses estímulos, reconhecendo objetos relacionados e planejando respostas adequadas (assim como armazenando aspectos dessa informação). Em seu conjunto, essas capacidades integrativas são denominadas **cognição**, e é óbvio que são os córtices associativos nos lobos temporal, parietal e frontal que tornam possível a cognição. (O córtex extraestriatal do lobo occipital é também importante para a cognição; suas funções, entretanto, referem-se principalmente à visão, e

Figura 26.1 Vistas lateral e medial do encéfalo humano, mostrando a extensão dos córtices associativos em azul. As regiões sensorial e motora primárias do neocórtex estão sombreadas em amarelo. Observe que os córtices primários ocupam uma fração relativamente pequena da área total do manto cortical. O restante do neocórtex – definido por exclusão como córtices associativos – é o repositório da capacidade cognitiva humana. O termo *associação* refere-se ao fato de que essas regiões do córtex integram (associam) informação oriunda de outras regiões encefálicas.



muito daquilo que se sabe acerca dessas áreas foi discutido no Capítulo 12.) Essas áreas do córtex cerebral são denominadas, coletivamente, **córtices associativos** (Figura 26.1).

Uma visão geral da estrutura cortical

Antes de investigar de maneira mais detalhada as funções das diferentes regiões corticais, é importante ter uma compreensão geral da estrutura cortical e da organização de seus circuitos canônicos. A maior parte do córtex que recobre os hemisférios cerebrais constitui o **neocórtex** e é definido como o córtex que apresenta seis camadas, ou lâminas celulares. Cada camada compreende populações de células mais ou menos distintas, com base em diferentes densidades, tamanhos, formas, circuitos de entrada e de saída. A organização laminar e as conexões básicas do córtex cerebral humano estão resumidas na Figura 26.2A e na Tabela 26.1. Apesar de uma uniformidade mais ou menos geral, diferenças regionais com base nas características laminares têm sido constatadas há muito tempo (Quadro 26A), permitindo aos investigadores identificar numerosas subdivisões do córtex cerebral (Figura 26.2B). Essas subdivisões histologicamente definidas são denominadas **áreas citoarquitetônicas**, e, ao longo dos anos, um grupo de zelosos neuroanatomistas conseguiu, com muito trabalho, mapear essas áreas em humanos e em alguns dos animais de laboratório mais utilizados.

No início do século XX, regiões citoarquitetonicamente distintas foram identificadas com pouco ou nenhum conhecimento acerca de seu significado funcional. Por fim, porém, essas informações acabaram sendo adquiridas por meio de estudos com pacientes nos quais uma ou mais dessas áreas corticais haviam sido lesionadas, além de estudos de mapeamento eletrofisiológico em animais de laboratório e em pacientes neurocirúrgicos. Esse trabalho mostrou que muitas das regiões que os neuroanatomistas haviam identificado com bases histológicas eram também funcionalmente distintas. Assim, áreas citoarquitetônicas podem também ser distinguidas pelas propriedades de respostas fisiológicas de suas cé-

TABELA 26.1 As principais conexões do neocórtex

Fontes de aferências para o córtex	Alvos de eferências corticais
Outras regiões corticais	Outras regiões corticais
Formação hipocampal	Formação hipocampal
Amígdala	Amígdala
Tálamo	Tálamo
Sistemas modulatórios do tronco encefálico	Caudado e putâmen (estriado)
	Tronco encefálico
	Medula espinhal

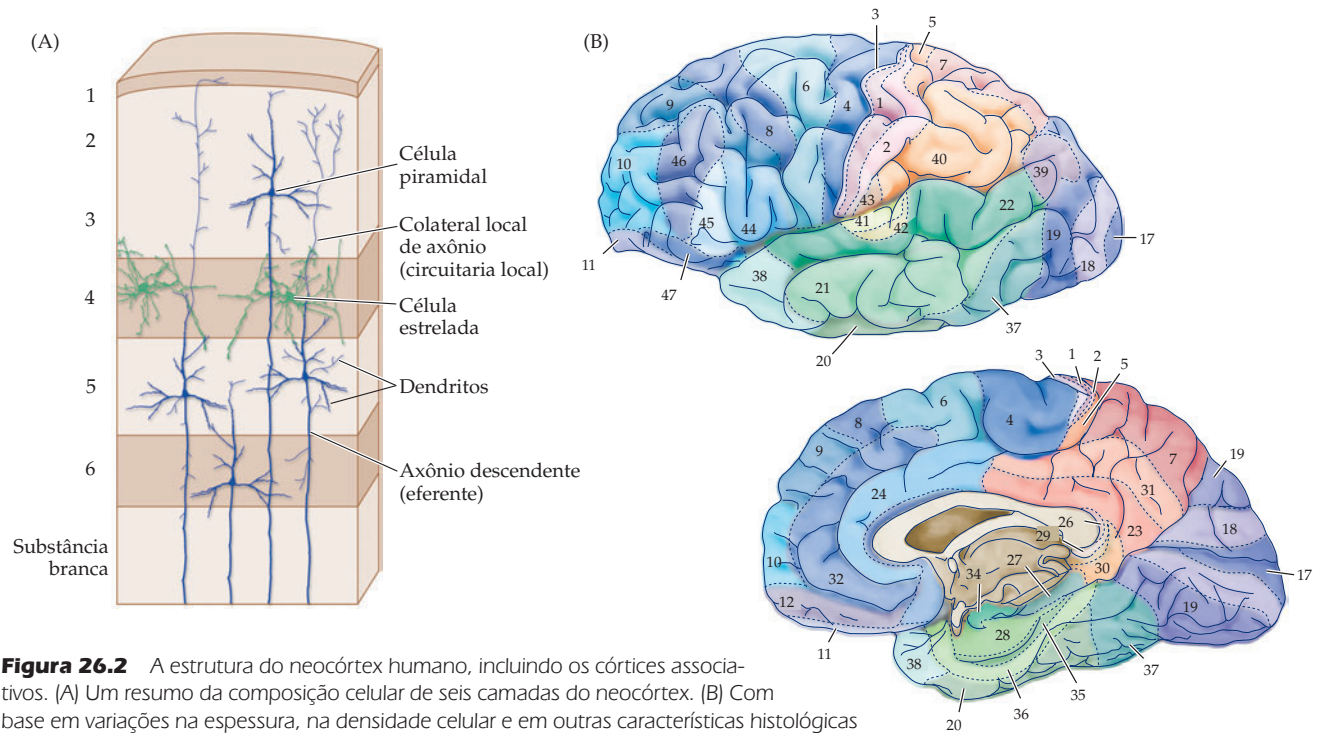


Figura 26.2 A estrutura do neocórtex humano, incluindo os córtices associativos. (A) Um resumo da composição celular de seis camadas do neocórtex. (B) Com base em variações na espessura, na densidade celular e em outras características histológicas das seis lâminas neocorticais, o encéfalo humano pode ser dividido em numerosas áreas citoarquitetônicas, geralmente aquelas reconhecidas pelo neuroanatomista Korbinian Brodmann em sua clássica monografia de 1909. [Veja Quadro 26A para detalhes adicionais.]

lulas constituintes e, muitas vezes, pelos padrões de conexões locais e de longa distância.

Apesar de haver significativas variações entre áreas citoarquitetônicas diferentes, os circuitos de todas as regiões corticais têm algumas características em comum (Figura 26.3). Primeiro, cada camada cortical apresenta uma fonte principal de sinais de entrada e um alvo primário de sinais de saída. Segundo, cada área apresenta conexões no eixo vertical (chamadas de conexões *colunares* ou *radiais*) e conexões no eixo horizontal (chamadas de conexões *laterais* ou *horizontais*). Terceiro, células com funções semelhantes tendem a se arranjar em grupos alinhados de forma radial que atingem todas as camadas corticais e recebem sinais que são muitas vezes segregados em bandas radiais ou colunares. Por fim, interneurônios dentro de camadas corticais específicas originam axônios locais que se estendem horizontalmente no córtex, muitas vezes ligando grupos de células semelhantes na

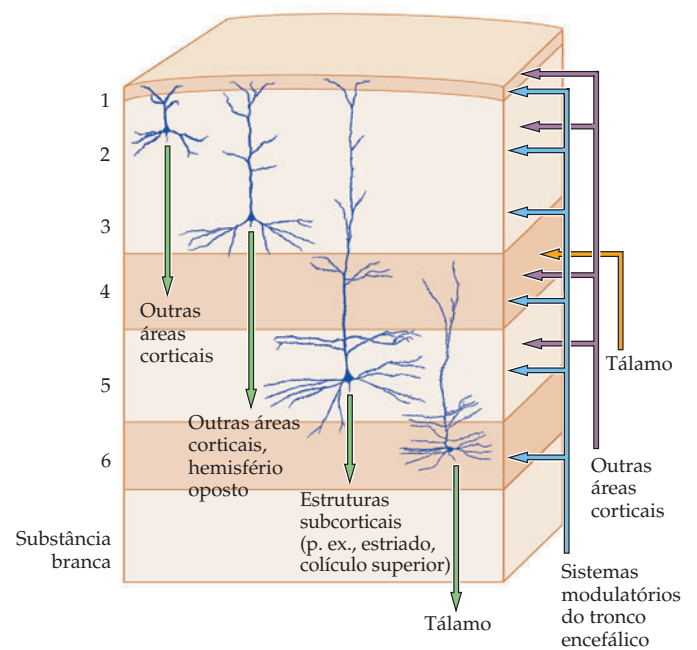


Figura 26.3 Circuito neocortical canônico. Setas verdes indicam sinais de saída para os principais alvos de cada camada neocortical em humanos; a seta laranja indica sinais oriundos do tálamo (principalmente para a camada 4); setas roxo-escuro indicam sinais oriundos de outras áreas corticais, e setas azuis indicam sinais oriundos dos sistemas modulatórios do tronco encefálico para cada camada.

QUADRO 26A A organização cortical em camadas

Muito do que se sabe acerca do córtex cerebral baseia-se em descrições de diferenças no número e na densidade de células do manto cortical. Os corpos das células nervosas, em virtude da sua alta taxa metabólica, são ricos em substâncias basófilicas (p. ex., ARN) e, portanto, tendem a se corar fortemente com reagentes como o acetato de cresil violeta. As assim denominadas *colorações de Nissl* (em homenagem a Franz Nissl, o primeiro a descrever essa técnica quando era um estudante de medicina na Alemanha, no século XIX) fornecem uma representação espetacular da estrutura do encéfalo em nível histológico. A característica mais marcante assim revelada é a estrutura em distintas lâminas do córtex em humanos e em outros mamíferos (veja figura). Em humanos, existem três a seis camadas corticais, dependendo da área do córtex. Essas camadas, ou lâminas, são designadas por numerais 1-6 (ou, mais frequentemente, por numerais romanos I-VI). Subdivisões laminares são designadas por letras (p. ex., camadas 4a, 4b e 4c no córtex visual).

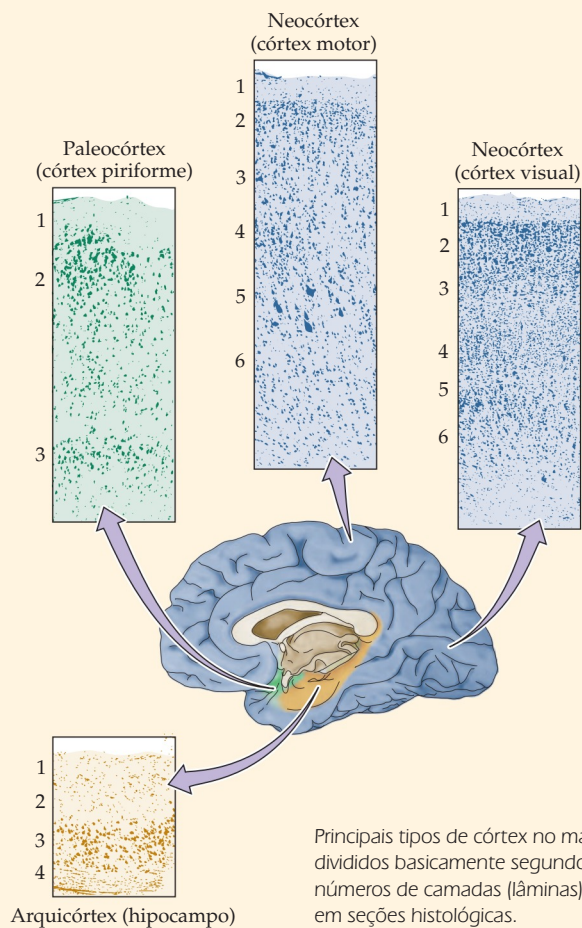
Cada uma das lâminas corticais no assim chamado *neocórtex* (que recobre a maior parte dos hemisférios cerebrais e é definido por sua constituição em seis camadas) apresenta características funcionais e anatômicas específicas (veja Figuras 26.2 e 26.3). Por exemplo, a camada cortical 4 é normalmente rica em neurônios estrelados, com axônios que se ramificam localmente; nos córtices sensoriais primários, esses neurônios recebem sinais do tálamo, a principal estação sensorial para informações oriundas da periferia. A camada 5 e, em menor grau, a camada 6 contêm neurônios piramidais cujos axônios, em geral, deixam o córtex. Os neurônios piramidais normalmente menores das camadas 2 e 3 (que não são tão distintas entre si quanto sua separação em números sugere) apresentam principalmente conexões corticocorticais, e a camada 1 contém principalmente neurópilo. Korbinian Brodmann, que no início do século XX devotou sua carreira à análise das

regiões encefálicas distinguíveis dessa forma, descreveu cerca de 50 regiões ou áreas citoarquitetônicas corticais distintas (veja Figura 26.2B). Essas características estruturais do córtex cerebral continuam importantes em discussões sobre o encéfalo, principalmente em correlações entre a estrutura e a função de regiões intensamente estudadas, como os córtices motor e sensorial primários.

Nem todo o manto cortical é constituído pelo neocórtex de seis camadas. O hipocampo, por exemplo, que se localiza profundamente no lobo temporal e tem sido implicado na aquisição da memória declarativa (veja Capítulo 31), tem apenas três ou quatro lâminas. O córtex hipocampal é considerado evolutivamente mais primitivo e é, portanto, denominado *arquicórtex* para distingui-lo do

neocórtex de seis camadas. Outro tipo de córtex, talvez mais primitivo, denominado *paleocórtex* (*paleo*, "antigo"), geralmente apresenta três camadas e é encontrado na superfície ventral dos hemisférios cerebrais e ao longo do giro para-hipocampal no lobo temporal medial.

O significado funcional desse diferente número de lâminas no neocórtex, no arquicórtex e no paleocórtex não é conhecido, embora pareça provável que o maior número de camadas no neocórtex reflita um processamento mais complexo de informações do que no arqui ou no paleocórtex. A semelhança geral da estrutura neocortical em todo o cérebro sugere com clareza a existência de um denominador comum para as operações corticais, mas ninguém ainda decifrou qual seria ele.



Principais tipos de córtex no manto cerebral, divididos basicamente segundo os diferentes números de camadas (lâminas) observáveis em seções histológicas.

sua função. Os circuitos específicos de qualquer região cortical são variações desse padrão canônico de sinais de entrada e de saída e dos padrões de conexões verticais e horizontais.

Características específicas dos córtices associativos

As conexões dos córtices associativos são bem diferentes dos córtices sensoriais e motores principais e secundários, em particular no que diz respeito às conexões de entrada e de saída. Por exemplo, dois núcleos talâmicos que não estão envolvidos na retransmissão de informação sensorial ou motora principal fornecem grande parte dos sinais de entrada subcorticais para os córtices associativos: o **núcleo pulvinar** projeta ao córtex associativo parietal, enquanto os **núcleos mediodorsais** projetam ao córtex associativo frontal. Diversos outros núcleos talâmicos, incluindo os núcleos anterior e anterior-ventral, também inervam córtices associativos.

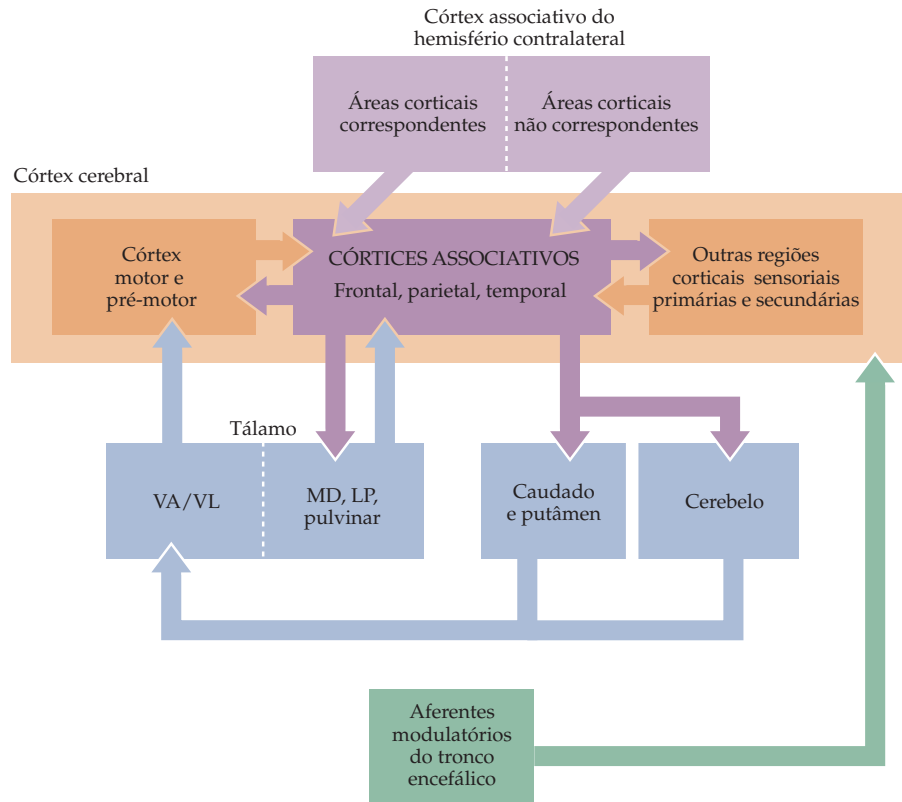
De modo diferente dos núcleos talâmicos que recebem informação sensorial periférica e projetam aos córtices sensoriais primários, os sinais de entrada para esses núcleos que projetam aos córtices associativos vêm de outras regiões do córtex. Como consequência, os sinais que chegam aos córtices de associação pelo tálamo refletem informações sensoriais e motoras que *já* haviam sido processadas em áreas sensoriais e motoras primárias do córtex cerebral e estão retroalimentando as regiões associativas. Os córtices sensoriais primários, por outro lado, recebem informações talâmicas mais diretamente relacionadas com os órgãos sensoriais periféricos (veja, por exemplo, Capítulo 9). Do mesmo modo, muitos dos sinais talâmicos para o córtex motor primário são derivados de núcleos talâmicos relacionados com os núcleos da base e o cerebelo e não com outras regiões corticais (veja Unidade III).

Uma segunda grande diferença envolvendo as fontes de inervação dos córtices associativos é o seu enriquecimento em projeções de outras áreas corticais, denominadas **conexões corticocorticais** (veja Figura 26.3). De fato, essas conexões formam a maior parte dos sinais de entrada aos córtices associativos. Conexões corticocorticais ipsilaterais originam-se dos córtices motores e sensoriais primários e secundários e de outros córtices associativos dentro do mesmo hemisfério. Conexões corticocorticais também originam-se de regiões corticais tanto correspondentes como não correspondentes no hemisfério oposto, via corpo caloso e comissura anterior, as quais, juntas, são denominadas **conexões inter-hemisféricas**. Nos córtices associativos de humanos e de outros primatas, as conexões corticocorticais, muitas vezes, formam bandas radiais segregadas, ou colunas, nas quais bandas de projeções inter-hemisféricas encontram-se interdigitadas com bandas de projeções corticocorticais ipsilaterais.

Outra importante fonte de inervação das áreas associativas são sinais oriundos de núcleos dopaminérgicos do mesencéfalo, núcleos noradrenérgicos e serotoninérgicos da formação reticular do tronco encefálico, assim como núcleos colinérgicos do tronco encefálico e do prosencéfalo basal. Esses sinais difusos projetam-se a diferentes camadas corticais e, entre outras funções, contribuem para o aprendizado, a motivação e o grau de alerta (o contínuo de estados mentais que variam do sono profundo a um estado de máximo alerta; veja Capítulo 28). Uma variedade de transtornos comportamentais e psiquiátricos, como dependência química, depressão e déficit de atenção, estão associados a disfunções em um ou mais desses circuitos neuromodulatórios. Terapias farmacológicas atuais para tais doenças baseiam-se na modulação dessa sinalização pelos sinais modulatórios aos córtices associativos.

O plano geral de conexão entre os córtices associativos está ilustrado na Figura 26.4. Apesar do alto grau de interconexões, essa grande quantidade de sinais de entrada e saída para os córtices associativos não deve ser tomada como uma sugestão de que tudo está basicamente conectado com tudo nessas regiões. Pelo contrário, cada área associativa é definida por um subconjunto distinto, embora em certo grau sobreposto, de conexões talâmicas, corticocorticais e subcorticais.

Figura 26.4 Esquema geral das conexões dos córtices associativos.



Apesar disso, é difícil concluir muito acerca do papel dessas diferentes áreas corticais com base apenas em suas conexões (essa informação é, de qualquer modo, bem limitada para os córtices associativos humanos; a maior parte das evidências vem de estudos anatômicos com traçadores em primatas não humanos, suplementados pelo limitado estudo com traçadores que pode ser feito em tecido encefálico humano *post-mortem*). Em vista disso, inferências nas funções de áreas associativas em humanos continuam a depender, de forma crucial, de observações de pacientes com lesões corticais. Lesões nos córtices associativos nos lobos parietal, temporal e frontal, respectivamente, resultam em déficits cognitivos específicos que dizem muito sobre as operações e os propósitos de cada uma dessas regiões. Essas deduções têm sido muito corroboradas por padrões de atividade neural observados em regiões homólogas dos encéfalos de animais experimentais, assim como em humanos utilizando técnicas de imageamento não invasivas.

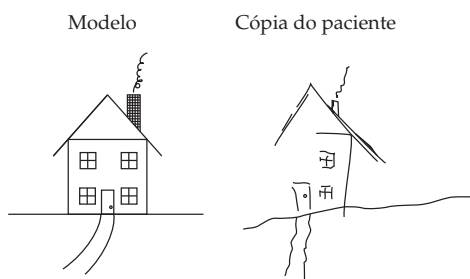
Lesões no córtex associativo parietal: déficits de atenção

Em 1941, o neurologista britânico W. R. Brain relatou o caso de três pacientes com lesões unilaterais do lobo parietal, nos quais o problema principal eram variados graus de dificuldade de atenção. Brain descreveu essa deficiência peculiar da seguinte maneira:

Embora não sofram de uma perda de memória topográfica ou tenham dificuldade em descrever caminhos familiares, eles, ainda assim, perdem-se ao irem de um quarto a outro em suas próprias casas, sempre virando à direita em vez de à esquerda, ou uma porta à direita em vez de uma à esquerda. Em cada caso, houve uma grande lesão na região parieto-occipital direita, e sugere-se que isso... resultou em falta de atenção ou negligência para com o lado esquerdo do espaço externo.

O paciente assim separado das sensações necessárias para a construção de um esquema corporal pode reagir à situação de diferentes formas. Ele pode

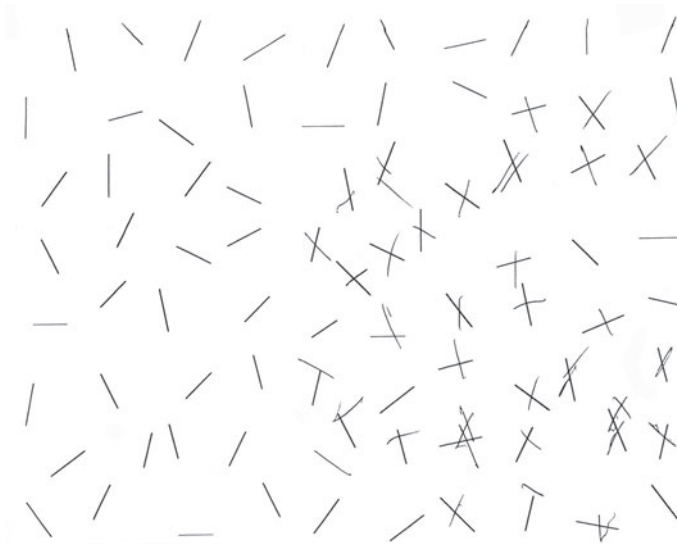
(A) “Desenhe uma casa”



(B) “Desenhe uma linha vertical dividindo a linha horizontal em duas partes iguais”



(C) “Cruze as linhas”



lembrar que os membros em seu lado esquerdo ainda estão aí, ou pode esquecê-los de vez em quando até ser lembrado de sua presença. Ele pode ter uma ilusão de sua ausência, isto é, ele pode “senti-los ausentes”, embora saiba que estão lá; ele pode acreditar que estão ausentes, mas permitir-se ser convencido por evidências em contrário, e, finalmente, sua crença na ausência deles pode ser incontestável pela razão e por evidências em contrário e, dessa forma, constituir uma ilusão.

W. R. Brain, 1941 (*Brain* 64: p. 257 e 264)

Essa descrição é em geral considerada o primeiro relato do elo entre lesões no lobo parietal e déficits de atenção ou de faculdade de percepção. Com base em um grande número de pacientes estudados desde o trabalho pioneiro de Brain, esses déficits são agora denominados **síndrome de negligência contralateral**.

A característica mais notável da negligência contralateral é uma incapacidade de perceber ou de prestar atenção em objetos, ou mesmo em partes do próprio corpo, em uma parte do espaço, apesar do fato de que a acuidade visual, as sensações somáticas e a capacidade motora permanecem intactas. Indivíduos afetados não são capazes de relatar, de responder ou mesmo de se orientar com relação a estímulos apresentados no lado do corpo (ou do espaço visual) oposto à lesão (Figura 26.5). Esses indivíduos podem também apresentar dificuldades para realizar tarefas motoras complexas no lado negligenciado, incluindo vestir-se, pegar objetos, escrever, desenhar e, em menor grau, orientar-se em resposta a sons. Esses déficits motores são denominados *apraxias*. Os sinais da síndrome podem ser muito sutis, como uma falha temporária na atenção contralateral que melhora rapidamente à medida que o paciente se recupera, ou podem ser muito profundos, como a negação permanente da existência do lado do corpo e do espaço extrapessoal oposto ao lado da lesão. Desde a descrição original de Brain sobre a negligência contralateral e de sua relação com lesões no lobo parietal, em geral se aceita a ideia de que o córtex parietal, em especial o lobo parietal inferior, seja a principal região cortical (mas não a única) a governar a atenção (Figura 26.6A).

É importante observar que a síndrome de negligência contralateral está associada especificamente a lesão no córtex parietal *direito*. Acredita-se que a distribuição desigual entre os dois hemisférios dessa função cognitiva, em particular, seja devida ao fato de o córtex parietal direito mediar a atenção tanto ao lado direito quanto ao lado esquerdo do corpo e do espaço extrapessoal, enquanto o hemisfério esquerdo medeia a atenção apenas referente ao lado di-

Figura 26.5 Desempenho característico de indivíduos que sofrem de síndrome de negligência contralateral em tarefas visuoespaciais. Em (A), pediu-se ao paciente para desenhar uma casa, copiando a figura à esquerda; à direita está a imitação feita pelo paciente. Em (B), pediu-se ao paciente que desenhasse uma linha vertical no centro da linha horizontal, dividindo-a em duas partes. Em (C), pediu-se ao paciente que cruzasse cada uma das linhas apresentadas na página. (A, B, adaptado de Posner e Raichle, 1994; C, obtido de Blumenfeld, 2002.)

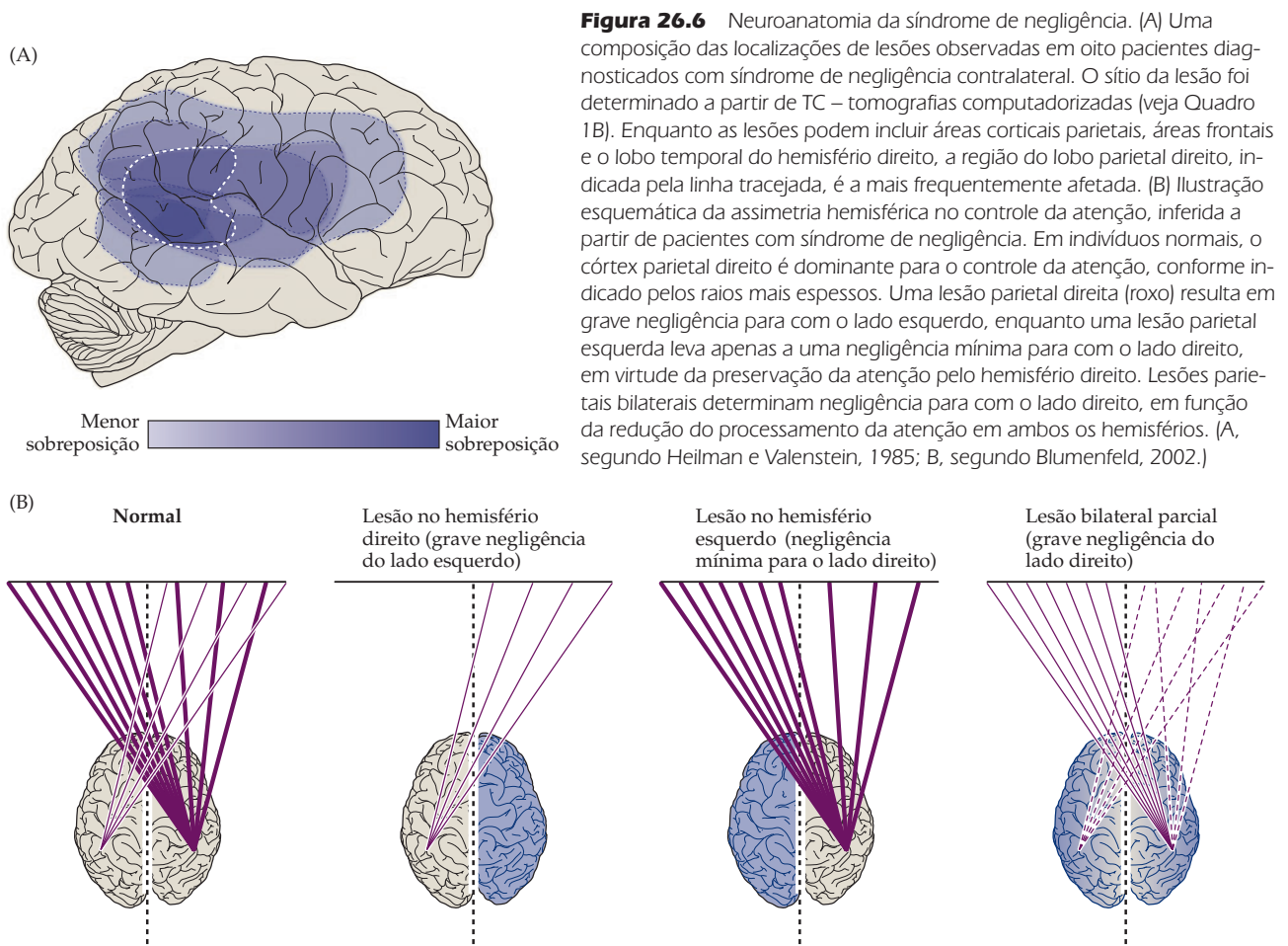


Figura 26.6 Neuroanatomia da síndrome de negligência. (A) Uma composição das localizações de lesões observadas em oito pacientes diagnosticados com síndrome de negligência contralateral. O sítio da lesão foi determinado a partir de TC – tomografias computadorizadas (veja Quadro 1B). Enquanto as lesões podem incluir áreas corticais parietais, áreas frontais e o lobo temporal do hemisfério direito, a região do lobo parietal direito, indicada pela linha tracejada, é a mais frequentemente afetada. (B) Ilustração esquemática da assimetria hemisférica no controle da atenção, inferida a partir de pacientes com síndrome de negligência. Em indivíduos normais, o córtex parietal direito é dominante para o controle da atenção, conforme indicado pelos raios mais espessos. Uma lesão parietal direita (roxo) resulta em grave negligência para com o lado esquerdo, enquanto uma lesão parietal esquerda leva apenas a uma negligência mínima para com o lado direito, em virtude da preservação da atenção pelo hemisfério direito. Lesões parietais bilaterais determinam negligência para com o lado direito, em função da redução do processamento da atenção em ambos os hemisférios. (A, segundo Heilman e Valenstein, 1985; B, segundo Blumenfeld, 2002.)

reito (Figura 26.6B). Portanto, lesões parietais no lado esquerdo tendem a ser compensadas pelo hemisfério direito intacto. Por outro lado, quando o córtex parietal direito estiver lesionado, existe pouca ou nenhuma capacidade compensatória do hemisfério esquerdo para mediar a atenção ao lado esquerdo do corpo ou do espaço extrapessoal.

Essa interpretação tem sido confirmada por meio de técnicas não invasivas de imageamento da atividade do lobo parietal em sujeitos normais durante o desenvolvimento de tarefas específicas envolvendo atenção. Esses estudos mostram que a atividade neural está aumentada em *ambos* os córtices, o parietal direito e o esquerdo, quando é pedido aos sujeitos que desempenhem tarefas que requerem atenção seletiva a aspectos distintos de um estímulo visual no campo visual *direito*, tais como forma, velocidade ou cor. Entretanto, quando um desafio semelhante é apresentado no campo visual *esquerdo*, apenas o córtex parietal *direito* é ativado (Figura 26.7). Há também evidências de atividade aumentada no córtex frontal direito durante essas tarefas (veja também a Figura 26.6A). Essa última observação sugere que, pelo menos em certo grau, outras regiões, e não só o lobo parietal, também contribuem ao comportamento de atenção e talvez a alguns aspectos da patologia da síndrome da negligência. No conjunto, entretanto, o mapeamento metabólico é compatível com o fato clínico de que a negligência contralateral surge normalmente de uma lesão parietal direita e endossa a ideia mais ampla da existência de especialização hemisférica para a atenção, assim como há para diversas outras funções cognitivas (veja a seguir e Capítulo 27).

É interessante notar que pacientes com negligência contralateral não são apenas deficientes na atenção com relação ao campo visual esquerdo, mas com

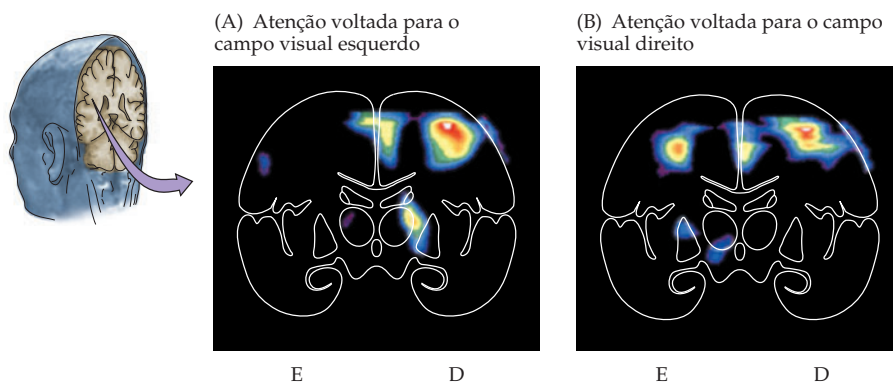


Figura 26.7 Confirmando impressões clínicas obtidas a partir de pacientes neurológicos com lesão do lobo parietal, imageamento encefálico (TEP neste exemplo) mostra que o córtex parietal direito de indivíduos normais é altamente ativo durante tarefas que requerem atenção. (A) Pediu-se a um sujeito que observasse objetos no campo visual esquerdo; apenas o córtex parietal direito está ativo. (B) Quando a atenção é desviada do campo visual esquerdo para o direito, o córtex parietal direito continua ativo, mas a atividade é agora observada também no córtex parietal esquerdo. Esse arranjo implica o fato de que uma lesão no lobo parietal esquerdo não produz heminegligência no lado direito, porque o lobo parietal direito também atende a essa função. (Segundo Posner e Raichle, 1994.)

relação ao lado esquerdo dos objetos em geral. Por exemplo, quando se lhes pede que cruzem linhas distribuídas em todo o campo visual, pacientes com síndrome de negligência contralateral, como esperado, tendem a eliminar mais linhas no lado direito do que no lado esquerdo do campo visual, compatível com uma perturbação na atenção ao campo visual esquerdo (Figura 26.5C). As linhas que eles desenhavam, no entanto, tendem a apresentar um viés em direção ao lado direito em cada linha não vertical, independentemente da posição da linha no campo visual. Essa observação sugere que a atenção aos objetos é atribuída a uma moldura referencial ancorada às localizações dos objetos e suas dimensões relativas.

Perturbações nessas molduras de referências espaciais estão também associadas a lesões no córtex parietal localizadas em posição mais dorsal e medial do que aquelas geralmente associadas à negligência clássica. Essas lesões frequentemente apresentam-se como uma tríade de déficits visuoespaciais conhecida como *síndrome de Baliant* (assim designada em homenagem ao neurologista austro-húngaro que primeiro descreveu essa enfermidade). Os três sinais são incapacidade de perceber partes de uma cena visual complexa como um todo (denominada *simultanagnosia*), dificuldade em buscas visualmente orientadas (*ataxia óptica*) e dificuldade em esquadrihar voluntariamente cenas visuais (*apraxia ocular*). Em contraste com a negligência clássica, a ataxia óptica e a apraxia ocular são mitigadas quando os movimentos são guiados por indicações não visuais. Essas observações sugerem que o córtex parietal participa da construção de representações espaciais que podem guiar tanto a atenção quanto o movimento.

Lesões do córtex associativo temporal: déficits de reconhecimento

Evidências clínicas obtidas de pacientes com lesões do córtex associativo no lobo temporal indicam que uma das principais funções dessa parte do encéfalo é o reconhecimento e a identificação de estímulos a que os indivíduos são expostos, em especial estímulos complexos. Dessa forma, lesão em qualquer dos lobos temporais pode resultar em dificuldade para reconhecer, identificar e designar diferentes categorias de objetos. Esses distúrbios, denominados **agnosias** (do grego, “desconhecimento”), são muito diferentes das síndromes de negligência. Conforme estudado anteriormente, pacientes com lesão no lobo parietal direito, muitas vezes, negam perceber informação sensorial no campo visual esquerdo (e são, em geral, menos atentos aos lados esquerdos dos objetos), apesar do fato de os sistemas sensoriais estarem intactos (um indivíduo com síndrome de negligência contralateral geralmente retira seu braço esquerdo em resposta à picada de um alfinete, mesmo que não admita a existência desse braço). Pacientes com agnosia, por outro lado, reconhecem a existência de um estímulo, mas são incapazes de relatar o que ele é. Esses últimos distúrbios apresentam tanto um aspecto léxico (um desencontro de símbolos verbais ou outros símbolos cognitivos com estímulos sensoriais; veja Capítulo 27) como um aspecto mnemônico (uma deficiência para evocar estímulos quando novamente confrontados com eles; veja Capítulo 31).

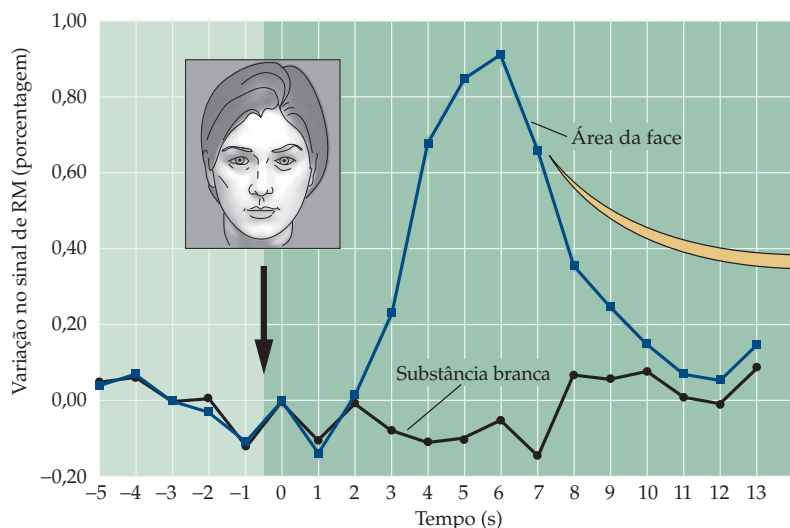
Uma das agnosias mais bem estudadas após lesão do córtex associativo temporal em humanos é a incapacidade de reconhecer e de identificar faces. Esse distúrbio, denominado **prosopagnosia** (*prosopo*, do grego, “face” ou “pessoa”), foi reconhecido por neurologistas no final do século XIX e continua sendo uma área muito investigada. Após uma lesão no córtex temporal inferior, normalmente no lobo temporal direito, os pacientes são, com frequência, incapazes de identificar indivíduos familiares por suas características faciais e, em alguns casos, não conseguem reconhecer face alguma. Ainda assim, esses indivíduos estão perfeitamente conscientes de que um estímulo visual está sendo apresentado e podem descrever sem dificuldades determinados aspectos ou elementos desse estímulo.

Um exemplo é o caso de L. H., um paciente descrito pelo neuropsicólogo N. L. Etoff e colegas. L. H. (a utilização das iniciais para identificar pacientes neurológicos em relatos publicados é uma prática-padrão) era um pastor e assistente social de 40 anos de idade que havia sofrido um grave trauma na cabeça como resultado de um acidente de trânsito quando tinha 18 anos. Após a recuperação, L. H. não conseguia reconhecer rostos familiares, relatar que eram familiares ou responder, de memória, questões sobre faces. No entanto, podia identificar outros objetos comuns, podia perceber diferenças sutis de forma e reconhecer sexo, idade e mesmo “quão agradáveis” eram as faces. Ele conseguia também identificar determinadas pessoas utilizando indicações extrafaciais, como voz, forma corporal e o modo de caminhar. A única outra categoria de estímulo visual que ele tinha dificuldade em reconhecer relacionava-se com animais e suas expressões, embora esse déficit não fosse tão grave como o que tinha com relação a faces humanas e fosse capaz de levar uma vida bem normal e produtiva. Imagens não invasivas do encéfalo mostraram que a prosopagnosia de L. H. era resultado de uma lesão no lobo temporal direito.

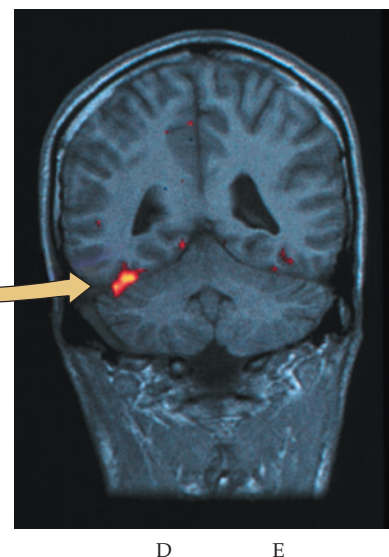
Mais recentemente, estudos utilizando imagens em indivíduos normais confirmaram que o lobo temporal inferior medeia o reconhecimento de faces e que regiões vizinhas são responsáveis por funções de reconhecimento de diferentes categorias (Figura 26.8). Em geral, lesões no córtex temporal direito levam a agnosias para faces e objetos, enquanto lesões em regiões correspondentes no lobo temporal esquerdo tendem a produzir dificuldades linguísticas (lembre-se de que o córtex auditivo primário se localiza no aspecto superior do lobo temporal; como será descrito no próximo capítulo, o córtex adjacente ao córtex auditivo no lobo temporal esquerdo está especificamente relacionado com a linguagem). As lesões que normalmente causam deficiências de reconhecimento ocorrem no córtex tem-

Figura 26.8 Imageamento funcional do encéfalo mostrando os lobos temporais durante reconhecimento de faces. (A) Um estímulo (face) é apresentado a um sujeito normal no momento indicado por uma seta. O gráfico mostra alteração de atividade na área relevante do lobo temporal direito. (B) Localização da atividade em um IRMf – imageamento por ressonância magnética funcional – no lobo temporal inferior direito. (Cortesia de Greg McCarthy.)

(A)



(B)



D

E

poral inferior, no giro fusiforme ou próximo dele; as lesões no lobo temporal esquerdo que causam problemas relacionados com a linguagem tendem a ocorrer na superfície lateral do córtex. Uma descoberta coerente com essas observações é que a estimulação cortical direta em pacientes cujos lobos temporais estão sendo mapeados para neurocirurgia (em geral para remoção de um foco epiléptico) podem apresentar prosopagnosia transitória como consequência dessa ativação anormal de regiões relevantes do córtex temporal direito.

A prosopagnosia e as agnosias relacionadas envolvendo objetos são exemplos específicos de uma ampla gama de deficiências funcionais que apresentam como característica principal a incapacidade de reconhecer um estímulo sensorial complexo e de identificar e nomear o estímulo como uma entidade significativa no ambiente. Dependendo da lateralidade, da localização e do tamanho da lesão no córtex temporal, agnosias podem ser tão específicas como para faces humanas, ou tão gerais como uma incapacidade de nomear a maior parte dos objetos familiares.

Lesões no córtex associativo frontal: deficiências de planejamento

As deficiências funcionais que resultam de lesões no lobo frontal humano são diversas e devastadoras, em especial quando ambos os hemisférios estão envolvidos. Esse amplo espectro de efeitos clínicos deriva do fato de que o córtex frontal apresenta um repertório de funções mais amplo do que qualquer outra região neocortical (o que é coerente com o fato de que os lobos frontais, em humanos e em outros primatas, são os maiores dos lobos do encéfalo e compreendem um maior número de áreas citoarquitetônicas).

A natureza especialmente devastadora das deficiências comportamentais observadas após lesão do lobo frontal reflete o papel dessa parte do encéfalo na manutenção daquilo que normalmente é pensado como a “personalidade” individual. O córtex frontal integra informações complexas oriundas dos córtices sensorial e motor, assim como dos córtices associativos parietal e temporal. O resultado é uma avaliação de si próprio em relação ao mundo externo que permite que os comportamentos sejam planejados e executados normalmente. Quando essa capacidade fica comprometida, o indivíduo afetado frequentemente apresenta dificuldades para executar comportamentos complexos adequados às circunstâncias. Essas deficiências na capacidade normal de adequar comportamentos a necessidades presentes e futuras é interpretada, o que não é de se estranhar, como uma mudança no “caráter” do paciente.

O caso que pela primeira vez chamou a atenção para as consequências de uma lesão no lobo frontal foi o de Phineas Gage, um trabalhador da Ferrovia Rutland e Burlington na metade do século XIX, em Vermont. Naquele tempo, o modo convencional de explodir uma rocha era socar pólvora em um buraco utilizando um pesado bastão de metal. Gage, o capataz do grupo, era popular e respeitado e estava realizando esse procedimento certo dia em 1848, quando o bastão que utilizava produziu uma faísca, causando uma explosão que arremessou o bastão – de cerca de 1 metro de comprimento e 4 a 5cm de diâmetro – como um projétil através de seu olho esquerdo, destruindo, no trajeto, boa parte de seu encéfalo frontal. Gage, que não chegou a perder a consciência, foi levado rapidamente a um médico local, que tratou de seu ferimento. Uma infecção estabeleceu-se, provavelmente destruindo tecido adicional do lobo frontal, e Gage ficou inválido por diversos meses. Por fim, ele se recuperou e voltou a ficar bem, ao menos aparentemente. Aqueles que conheciam Gage, entretanto, estavam plenamente conscientes de que ele não era o “mesmo” indivíduo que havia sido antes. O sujeito moderado, trabalhador e completamente decente havia, em função de seu acidente, tornado-se um indivíduo grosseiro, sem moderação ou consideração que não mais podia adequar-se a uma convivência social normal, ou ao tipo de planejamento prático que havia permitido a Gage obter o sucesso social e econômico de que desfrutava.

O médico que acompanhou o caso de Gage até sua morte, em 1863, resumiu suas impressões da personalidade de Gage como segue:

[Gage era] incostante, irreverente, dando-se, às vezes, a obcenidades (o que antes não era seu costume), manifestando mínima consideração por seus companheiros, impaciente se restrições ou conselhos iam contra seus desejos, às vezes, obstinado, e ainda assim voluntarioso e vacilante, fazendo muitos planos de futuras operações que, tão logo arranjadas, eram abandonadas por outras que pareciam mais praticáveis. Uma criança em suas capacidades intelectuais e manifestações, tinha as paixões animais de um homem forte. Antes de seu acidente, embora não tenha frequentado escolas, ele tinha uma mente equilibrada e era considerado por aqueles que o conheciam como um sujeito inteligente e perspicaz nos negócios e enérgico e persistente na execução de seus planos. Nesse aspecto, sua mente foi radicalmente mudada, tão completamente que seus amigos e conhecidos diziam que ele “não era mais o Gage”.

J. M. Harlow, 1868 (*Publicações da Massachusetts Medical Society* 2: p. 339-340)

Outro caso clássico de deficiência no lobo frontal foi o de um paciente acompanhado por muitos anos pelo neurologista R. M. Brickner durante as décadas de 1920 e 1930. Joe A., como Brickner referia-se a seu paciente, era um corretor da bolsa de valores que sofreu ressecção bilateral do lobo frontal em função de um grande tumor quando tinha 39 anos. Após a operação, Joe A. não apresentava deficiências sensoriais ou motoras óbvias; podia falar e entender comunicação verbal e percebia pessoas, objetos e a ordem temporal em seu ambiente. Ele percebia sua doença e manteve um alto grau de capacidade intelectual, a julgar por sua crescente capacidade de jogar xadrez como um mestre. Ainda assim, a personalidade de Joe A. havia sofrido uma mudança dramática. Antes um homem modesto e contido, ele se tornou um fanfarrão, vangloriando-se de suas capacidades profissionais, físicas e sexuais, mostrando pouco comedimento na conversação e incapacidade de adequar as coisas que dizia à audiência. Como Gage, sua capacidade de planejar o futuro ficou muito comprometida, assim como sua iniciativa e sua criatividade anteriores. Embora ainda tivesse a capacidade de aprender procedimentos complexos, não pôde voltar a trabalhar e teve de depender de sua família para sustentá-lo e cuidá-lo.

Os efeitos de lesões do lobo frontal documentados por esses estudos de caso compreendem um amplo espectro de incapacidades cognitivas, incluindo falta de moderação, pensamento desordenado, repetição do mesmo comportamento e incapacidade de planejar ações apropriadas. Estudos recentes de pacientes com lesões focais em determinadas regiões do lobo frontal sugerem que alguns dos processos subjacentes a essas deficiências possam ser localizados. Funções relacionadas à memória de trabalho (veja Capítulo 31) estão situadas mais dorsolateralmente, e funções de planejamento e de contenção social têm localização mais ventromedial. Algumas dessas funções podem ser analisadas clinicamente pela utilização de testes padronizados, como a tarefa de ordenar as cartas de Wisconsin para avaliação de planejamento (veja Quadro 26C), a tarefa de resposta com retardo para a memória de trabalho e a tarefa de “ir-não ir” para a inibição de respostas inapropriadas. Todas essas observações são coerentes com a ideia de que o denominador comum para as funções cognitivas levadas a efeito pelo córtex frontal é seleção, planejamento e execução do comportamento adequado, em especial em contextos sociais.

Infelizmente, esses efeitos de lesões nos lobos frontais foram também bem documentados nas muitas milhares de lobotomias frontais (ou “leucotomias”) realizadas nas décadas de 1930 e 1940 como um meio de tratar doenças mentais (Quadro 26B). A ascensão e a queda dessa “psicocirurgia” nos dão um exemplo tocante da fragilidade do julgamento humano na prática médica e das estratégias conflitantes de neurologistas, de neurocirurgiões e de psiquiatras daquele tempo quanto ao tratamento de doenças mentais.

QUADRO 26B Psicocirurgia

As consequências da destruição do lobo frontal foram muito bem documentadas em virtude de um episódio perturbador, embora fascinante, na prática médica do século XX. Durante o período que vai de 1935 até o final da década de 1940, a destruição neurocirúrgica do lobo frontal (lobotomia frontal ou leucotomia) tornou-se um tratamento popular para certos transtornos mentais. Mais de 20 mil desses procedimentos foram realizados, principalmente nos Estados Unidos.

O entusiasmo com relação a essa estratégia para o tratamento de transtornos mentais surgiu do trabalho de Egas Moniz, um respeitado neurologista português, que, entre outras realizações, fez um trabalho pioneiro em angiografia cerebral, antes de se tornar o maior defensor da psicocirurgia. Moniz observou que os lobos frontais eram importantes para a estrutura da personalidade e para o comportamento e concluiu que, interferindo na função do lobo frontal, seria possível alterar-se o curso de transtornos mentais como a esquizofrenia e outras doenças psiquiátricas crônicas. Ele também observou que a destruição do lobo frontal seria relativamente fácil de ser realizada e, com a ajuda de Almeida Lima, um colega neurocirurgião, introduziu um procedimento cirúrgico simples para a destruição indiscriminada da maior parte das conexões entre o lobo frontal e o restante do encéfalo (veja figura).

Nos Estados Unidos, o neurologista Walter Freeman, em colaboração com o neurocirurgião James Watts, tornou-se também um forte defensor desse tratamento. Freeman devotou

sua vida ao tratamento de pacientes com uma ampla variedade de transtornos mentais utilizando essa técnica. Ele popularizou uma forma de procedimento que podia ser realizada com anestesia local e viajou por todos os Estados Unidos para demonstrar sua técnica e difundir seu uso.

Embora seja fácil criticar esse fanatismo na ausência de evidências ou teorias concretas, é importante lembrar que drogas psicotrópicas eficientes não estavam disponíveis na época, e os pacientes que sofriam de muitos dos transtornos para os quais a leucotomia era realizada ficavam confinados em condições de custódia que eram, na melhor das hipóteses, deprimentes e, muitas vezes, brutais. Tornar um paciente relativamente tratável, embora sua personalidade fosse permanentemente alterada, sem dúvida parecia a escolha mais humana entre escolhas difíceis enfrentadas por psiquiatras e por outros que tratavam desses pacientes naquele período.

Com o advento de drogas psicotrópicas cada vez mais eficientes, no final da década de 1940 e no início da década de 1950, a lobotomia frontal como estratégia psicoterapêutica

rapidamente desapareceu, mas não antes que fosse outorgado a Moniz o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina, em 1949. A história desse episódio instrutivo da medicina moderna foi contada de forma tocante por Eliot Valenstein, e seu livro sobre a ascensão e a queda da psicocirurgia deve ser lido por todos os que almejam uma carreira em neurologia, neurocirurgia ou psiquiatria.

Referências

BRICKNER, R. M. (1932) An interpretation of function based on the study of a case of bilateral frontal lobectomy. *Proceedings of the Association for Research in Nervous and Mental Disorders* 13: 259–351.

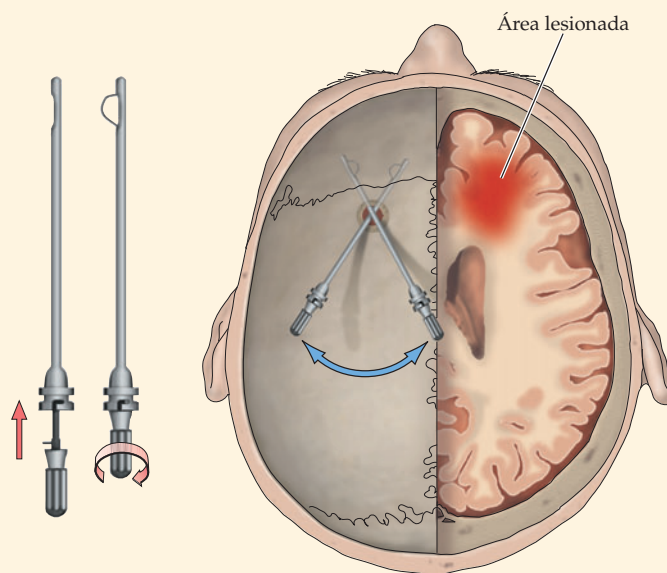
BRICKNER, R. M. (1952) Brain of patient A after bilateral frontal lobectomy: Status of frontal lobe problem. *Arch. Neurol. Psychiatry* 68: 293–313.

FREEMAN, W. and J. WATTS (1942) *Psychosurgery: Intelligence, Emotion and Social Behavior Following Prefrontal Lobotomy for Mental Disorders*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.

MONIZ, E. (1937) Prefrontal leukotomy in the treatment of mental disorders. *Amer. J. Psychiatry* 93: 1379–1385.

VALENSTEIN, E. S. (1986) *Great and Desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and Other Radical Treatments for Mental Illness*. New York: Basic Books.

A técnica cirúrgica para a leucotomia frontal sob anestesia local descrita e defendida por Egas Moniz e Almeida Lima. O “leucótomo” era inserido no encéfalo mais ou menos na inclinação do ângulo mostrado. Quando o leucótomo estava posicionado, um arame que funcionava como uma faca era estendido, e o cabo era girado. O lado direito da figura mostra uma fatia horizontal do encéfalo (paralela ao topo do crânio) de acordo com a estimativa de Moniz acerca da extensão da lesão realizada com o procedimento. (Segundo Moniz, 1937.)



“Neurônios da atenção” no córtex parietal de macacos

Essas observações clínicas e patológicas indicam claramente funções cognitivas distintas para os lobos parietal, temporal e frontal. No entanto, não nos fornecem muitos vislumbres de como o sistema nervoso representa essa informação nas células nervosas e suas interconexões. As funções dos córtices associativos aparentemente implicadas através dessas observações clínicas estimularam diversos estudos eletrofisiológicos bem informativos em primatas não humanos, particularmente em macacos (em geral, *rhesus*).

Assim como em humanos, uma ampla gama de capacidades cognitivas nos macacos é mediada pelos córtices associativos nos lobos parietal, temporal e frontal (Figura 26.9A). Além disso, essas funções podem ser testadas utilizando-se paradigmas comportamentais que avaliam capacidades de atenção, de identificação e de planejamento, as amplas funções atribuídas respectivamente aos córtices associativos parietal, temporal e frontal em humanos. Com a utilização de eletrodos implantados, registros de um único neurônio podem ser feitos nos encéfalos de animais despertos realizando tarefas comportamentais para verificar a atividade de células individuais nos córtices associativos, enquanto várias tarefas cognitivas são executadas (Figura 26.9B).

Neurônios do córtex parietal de macacos foram estudados utilizando essa abordagem. A atividade de neurônios parietais está relacionada ao direcionamento da atenção a objetos, locais ou outros estímulos. Esses estudos aproveitam-se do fato de que macacos podem ser treinados para prestar atenção seletiva a determinados objetos ou eventos e relatar suas experiências por meio de várias formas não verbais, em geral direcionando o olhar para um determinado alvo (assim possibilitando que os movimentos de seus olhos sejam monitorados) ou manipulando

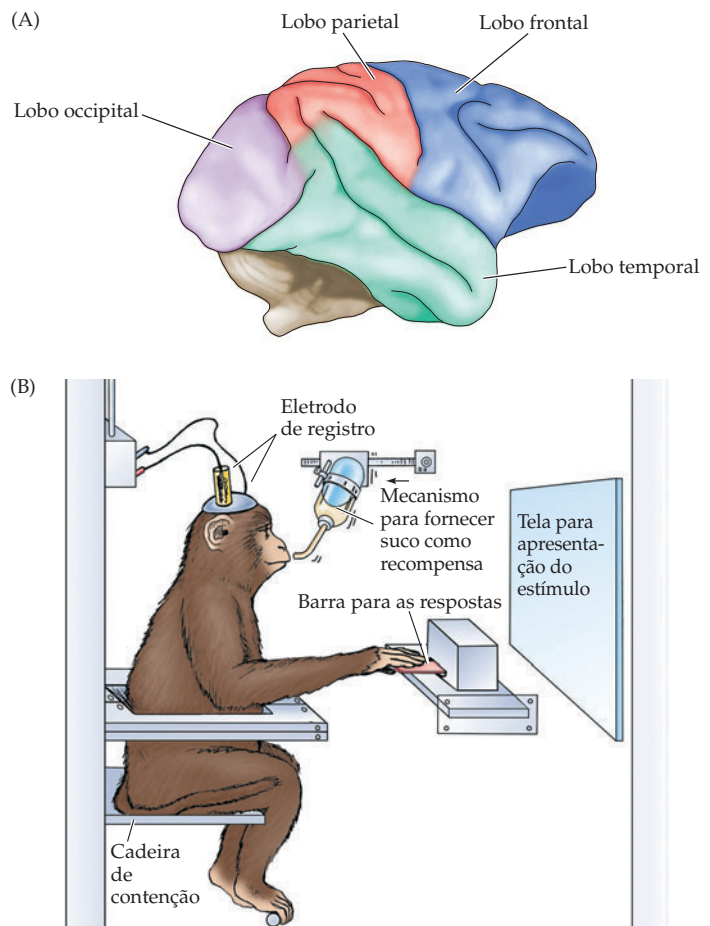


Figura 26.9 Registros da atividade de neurônios em um macaco *rhesus* desperto e ativo. (A) Vista lateral do encéfalo do macaco *rhesus* mostrando os córtices parietal (vermelho), temporal (verde) e frontal (azul). O córtex occipital está sombreado em roxo. (B) O animal senta-se em uma cadeira e é delicadamente contido. Diversas semanas antes de se iniciar a coleta de dados, uma cânula, onde posteriormente será inserido o eletrodo de registro, é colocada no crânio mediante técnicas cirúrgicas sob condições estéreis. Para os experimentos de registro eletrofisiológico, um microeletrodo de tungstênio é inserido no córtex, através da dura e da aracnoide. A tela e a barra para as respostas, colocadas em frente ao macaco, destinam-se aos testes comportamentais. Dessa forma, neurônios individuais podem ser monitorados enquanto o macaco desempenha tarefas cognitivas específicas para ganhar um suco de fruta como recompensa.

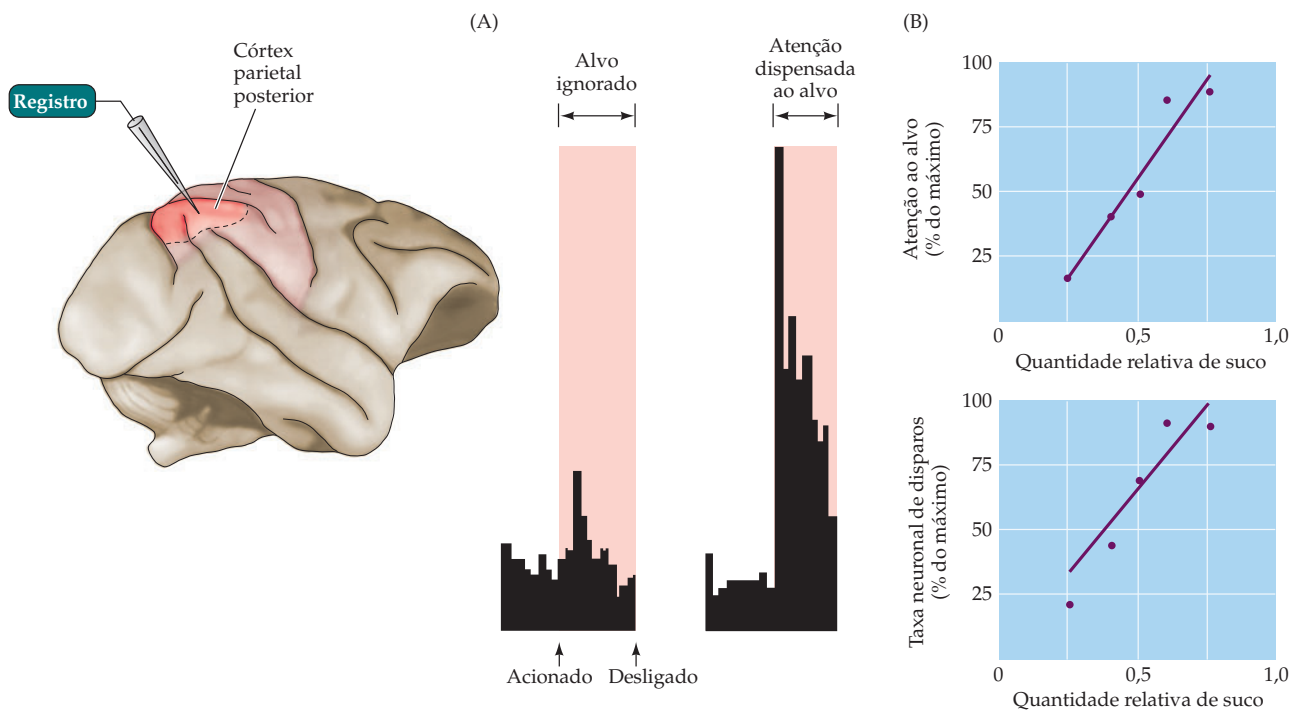


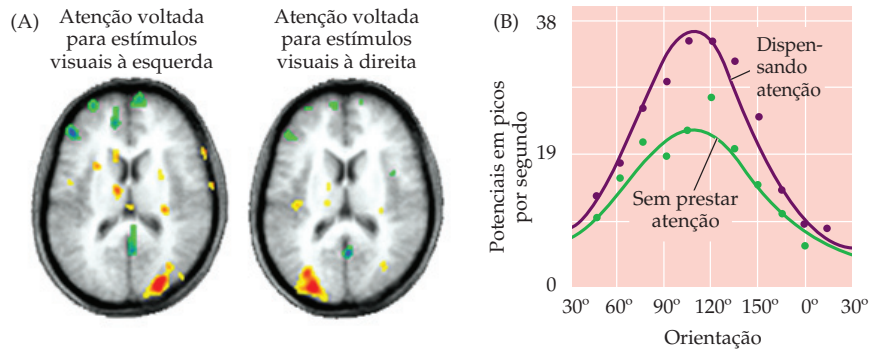
Figura 26.10 Ativação seletiva de neurônios no córtex parietal de um macaco *rhesus* em função da atenção (nesse caso, a atenção é direcionada a um estímulo luminoso, com suco de frutas como recompensa). (A) Embora a linha de base da atividade do neurônio em estudo aqui mude pouco em resposta a um alvo visual ignorado pelo macaco (esquerda), ela aumenta sua taxa de disparos significativamente durante a fixação dos olhos no mesmo estímulo (direita). Os histogramas indicam frequência de potenciais de ação por unidade de tempo. (B) Quando é oferecida ao animal a escolha do alvo ao qual prestará atenção, o macaco dispensará atenção crescente a um determinado alvo visual se puder esperar maior quantidade de suco de fruta como recompensa por fazê-lo (à esquerda), e a taxa de disparos do neurônio parietal em estudo aumentará na mesma medida. (A, segundo Lynch *et al.*, 1977; B, segundo Platt e Glimcher, 1999.)

um comando de jogo eletrônico. Assim, neurônios sensíveis à atenção podem ser identificados por registros de mudanças eletrofisiológicas na atividade neuronal, associadas a alterações simultâneas no comportamento de atenção do animal. Como se poderia esperar a partir de evidências clínicas em humanos, alguns neurônios em regiões específicas do córtex parietal do macaco *rhesus* são ativados quando o animal se fixa em um alvo de interesse, mas não quando o mesmo estímulo é ignorado (Figura 26.10A).

Em um outro estudo, macacos foram recompensados com diferentes quantidades de suco de frutas (um agrado bem desejado) ao prestarem atenção a um par de alvos iluminados simultaneamente (Figura 26.10B). Como não é de surpreender, a frequência com que os macacos prestavam atenção a cada alvo variava de acordo com a quantidade de suco que eles aprenderam a esperar em função desse comportamento. Além disso, a atividade de alguns neurônios no córtex parietal variava sistematicamente em função da quantidade de suco associada a cada alvo e, portanto, da quantidade de atenção fornecida pelo animal a esse alvo. Assim, o córtex parietal de primatas contém neurônios que respondem especificamente quando o animal focaliza um estímulo comportamentalmente significativo, e o vigor da resposta reflete o grau de atenção dispensada a esse estímulo.

Intuitivamente, dispensar atenção a determinado estímulo – seja uma face em uma multidão, seja uma conversa em uma festa lotada – torna mais fácil a percepção daquele estímulo e facilita respostas comportamentais adequadas. De fato, estudos comportamentais em pessoas e animais indicam que estímulos aos quais se dá mais atenção levam a uma resposta mais rápida e acurada que estímulos aos quais não se dispensa atenção. Essa melhora na percepção e na ação sugere que respostas neuronais ao estímulo ao qual a atenção é dispensada são também aprimoradas de alguma forma. Recentes estudos neurofisiológicos e de neuroimagem apoiam essa hipótese. Por exemplo, registros de IRMf de humanos aos quais se pedia que prestassem atenção a um estímulo visual no hemisfério visual inferior mostram respostas neurais aumentadas àqueles estímulos na porção retinotópica correspondente do córtex occipital contralateral (Figura 26.11A; veja também o Capítulo 12). Além disso, registros eletrofisiológicos obtidos de neurônios únicos no córtex visual extraestriatal de macacos mostram respostas aumentadas a estí-

Figura 26.11 A atenção dispensada a um estímulo aumenta as respostas neuronais no córtex visual. (A) Quando participantes humanos são instruídos a dispensar atenção a estímulos visuais como números e letras no campo visual esquerdo, a atividade neural no córtex visual contralateral (direito) aumenta. Por sua vez, quando os participantes dispendem atenção a estímulos visuais à direita, a atividade neural no córtex visual esquerdo aumenta. (B) Respostas de um único neurônio no córtex visual extraestriatal a uma barra iluminada em diferentes orientações sobre uma tela colocada à frente de um macaco. Quando o macaco volta sua atenção para a barra, o neurônio responde com maior vigor, em especial para barras em uma orientação preferida. Esses dados sugerem que a atenção melhora o desempenho perceptivo, aumentando seletivamente as respostas neuronais no córtex sensorial relevante. (A, obtido de Woldorff *et al.*, 1997; B, segundo McDermott e Maunsell, 1999.)



mulos visuais quando a atenção é dispensada a esses estímulos em comparação com as respostas obtidas quando esses estímulos são ignorados (Figura 26.11B). Esse aumento relacionado à atenção das respostas neuronais no córtex visual é provavelmente responsável pelo aumento da velocidade e da precisão das respostas comportamentais aos estímulos aos quais é dispensada atenção. Aumentos semelhantes relacionados à atenção na sensibilidade neuronal foram observados no córtex auditivo para sons e no córtex somatossensorial para estímulos táteis. A maior responsividade de neurônios do córtex sensorial a estímulos aos quais se dispensa atenção parece ser estimulada por sinais oriundos de neurônios responsáveis pelo direcionamento da atenção nos córtices parietal e pré-frontal.

“Neurônios do reconhecimento” no córtex temporal de macacos

De acordo com descobertas relacionadas a déficits de reconhecimento em humanos após lesões do lobo temporal, neurônios com respostas relacionadas com o reconhecimento de estímulos específicos estão presentes no córtex temporal de macacos *rhesus* (Figura 26.12). O comportamento desses neurônios é, em geral, coerente com uma das principais funções atribuídas ao córtex temporal humano – ou seja, o reconhecimento e a identificação de estímulos complexos. Por exemplo, alguns neurônios no giro temporal inferior do córtex de macacos *rhesus* respondem especificamente à apresentação de uma face de macaco. Essas células são geralmente seletivas; assim, algumas respondem apenas à vista frontal de uma face, e outras, apenas a perfis (Figura 26.12B, C). Além disso, essas células não podem ser facilmente enganadas. Quando partes das faces ou objetos com semelhanças gerais são apresentados, essas células geralmente não apresentam resposta; de fato, as únicas coisas capazes de confundir neurônios seletivos para faces são objetos redondos ou felpudos, como maçãs, relógios com forma de faces ou escovas de toalete – todos eles com aparência vagamente semelhante a faces.

Em princípio, é improvável que essas “células de face” estejam ajustadas para faces ou objetos específicos, e até o momento não foram encontradas células que sejam seletivas para uma determinada face (algumas vezes denominadas células “avós”). Entretanto, não é difícil imaginar que populações de neurônios diferentemente responsivos a várias características de faces ou outros objetos possam atuar em conjunto para possibilitar o reconhecimento desses estímulos sensoriais complexos. A noção desse “código de população” de objetos é apoiada pela observação recente de que respostas neuronais seletivas para faces no córtex temporal de macacos variam em intensidade com relação a uma face média. Tanto macacos quanto humanos são melhores no reconhecimento de faces com características extremas – caricaturas – do que no reconhecimento de faces com características menos marcantes, sugerindo que as faces são identificadas por comparação com um padrão ou norma mental. De maneira semelhante, neurônios no córtex temporal inferior de macacos respondem muito mais fortemente a caricaturas de faces humanas do que a uma face humana “média”, o que é representado pela atividade média da população neuronal. Esse ajuste com base em uma norma também tem sido relatado no córtex temporal inferior para respostas neuronais a formas.

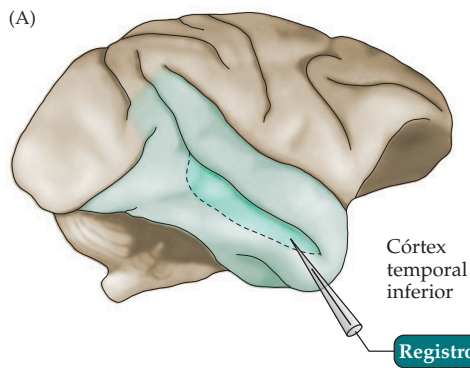
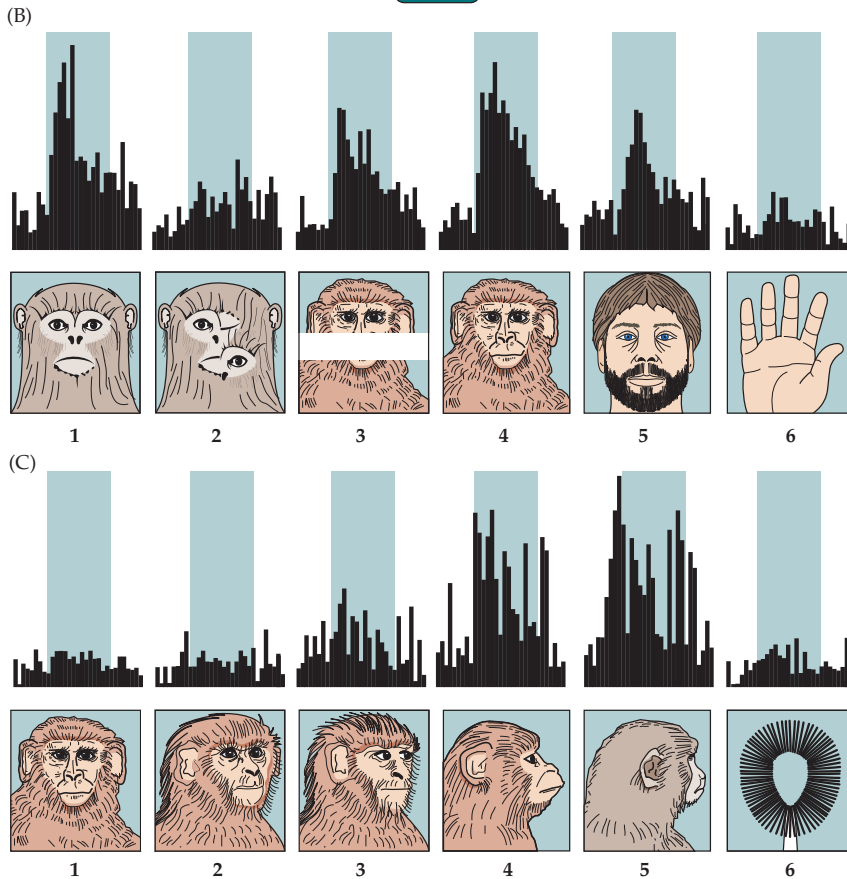


Figura 26.12 Ativação seletiva de células de face no córtex temporal inferior de um macaco *rhesus*. (A) Região de registro. (B) O neurônio cuja atividade é registrada aqui responde seletivamente a faces observadas de frente. Partes de faces dispostas de forma confusa (estímulo 2) ou faces com partes omitidas (estímulo 3) não determinam uma resposta máxima. A célula responde melhor a faces diferentes de macacos, desde que elas sejam completas e vistas de frente (estímulo 4); a célula também responde a um rosto humano com barba (estímulo 5), embora não de forma tão robusta. Um estímulo irrelevante (nesse caso, uma mão; estímulo 6) não determina uma resposta. (C) Nesse caso, o neurônio cuja atividade está sendo registrada responde a perfis de faces. Uma face vista de frente (estímulo 1), a 30° (estímulo 2) ou a 60° (estímulo 3) não é efetiva como um perfil de fato (estímulo 4). A célula responderá aos perfis de macacos diferentes (estímulo 5), mas não responde a um estímulo irrelevante (nesse caso, uma escova; estímulo 6). (Segundo Desimone *et al.*, 1984.)



Estudos recentes sugerem que tais propriedades complexas de respostas podem ser com base em um arranjo anatômico em colunas, semelhante àquele do córtex visual primário (veja Capítulo 12). Cada coluna seria usada para representar diferentes arranjos de características complexas, que constituem um objeto, sendo que o padrão espacial geral de atividade neuronal representaria o objeto visualizado. De acordo com essa ideia geral, imageamento óptico da superfície do córtex temporal mostra que grandes populações de neurônios são ativadas quando os macacos veem um objeto que compreende diferentes características geométricas. O sítio dessa atividade nas camadas superiores do córtex muda de forma sistemática quando características do objeto, como a orientação de uma face, são sistematicamente alteradas (Figura 26.13). Tomadas em conjunto, essas observações sugerem que a identificação de objetos baseia-se em sinais de intensidade variável, transmitidos por uma população de neurônios, e não em sinais de saída específicos de uma ou algumas células seletivas para determinados objetos.

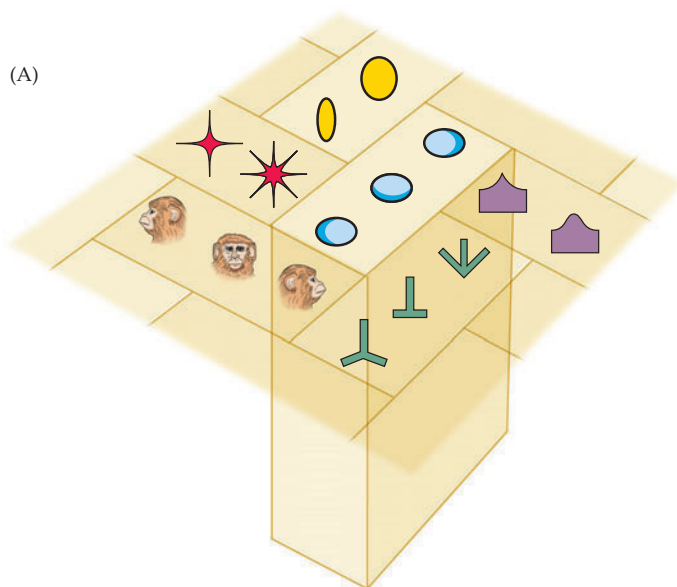
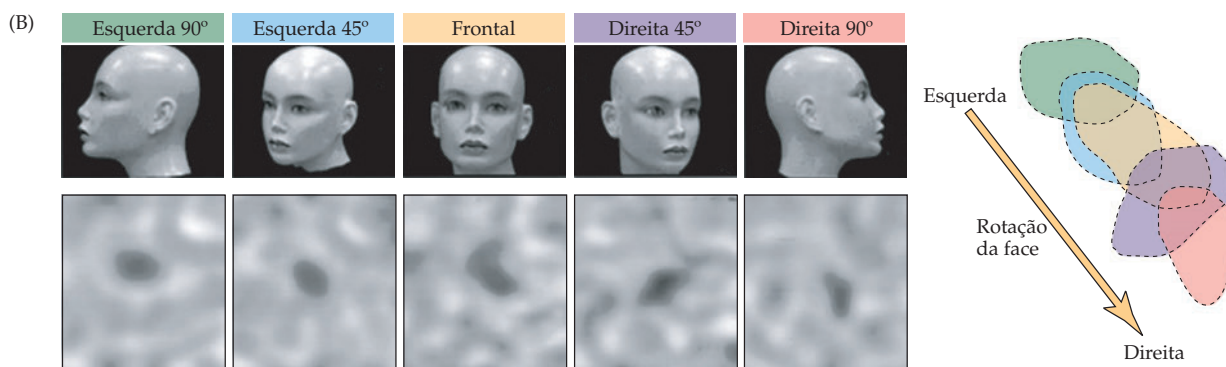


Figura 26.13 Possível esquema para representação de objetos. (A) Organização colunar sugerida para a representação de objetos no córtex inferotemporal. Acredita-se que cada coluna cortical sinalize uma determinada classe de objetos ou ponto de vista, com transições relativamente suaves entre as características dos objetos ao longo das colunas. (B) Movimento sistemático da região ativa no córtex inferotemporal com a rotação da face. Sinais intrínsecos de imagens ópticas (abaixo) foram obtidos para vistas de cinco posições diferentes da face. Delimitações de ativação cortical significativa por essas cinco diferentes vistas são mostradas à direita. [A, segundo Tanaka, 2001; B, segundo Wang *et al.*, 1996.]



“Neurônios do planejamento” no córtex frontal de macacos

Na confirmação das evidências clínicas sobre a função dos córtices associativos frontais em pacientes neurológicos, foram identificados, no córtex frontal de macacos *rhesus*, neurônios que parecem estar especificamente envolvidos no planejamento.

Um teste comportamental utilizado para estudar células no córtex frontal de macacos é denominado **tarefa de resposta com retardo** ou **amostragem coincidente com retardo** (ACR, Figura 26.14A). Variantes dessa tarefa são utilizadas para avaliar a funcionalidade do lobo frontal em várias situações, inclusive em avaliações clínicas da funcionalidade do lobo frontal em humanos (Quadro 26C). Na versão mais simples da tarefa de resposta com retardo, o macaco observa o experimentador colocar um pedaço de alimento em um de dois pequenos poços; ambos os poços são, então, cobertos. A seguir, uma tela é baixada durante um intervalo de poucos segundos até vários minutos (o retardo). Quando a tela é levantada, o macaco tem apenas uma chance de descobrir o poço que contém o alimento e receber a recompensa. Assim, o animal deve decidir se quer o alimento, lembrar onde foi colocado, recordar que a cobertura do poço deve ser removida para obter o alimento e manter toda essa informação disponível durante o retardo, de modo que possa ser utilizada para conseguir a recompensa. A capacidade do macaco de desempenhar essa tarefa de memória de trabalho diminui ou é eliminada se a área anterior à região motora do córtex frontal – denominada córtex pré-frontal – for destruída bilateralmente (o que está de acordo com descobertas clínicas em pacientes humanos).

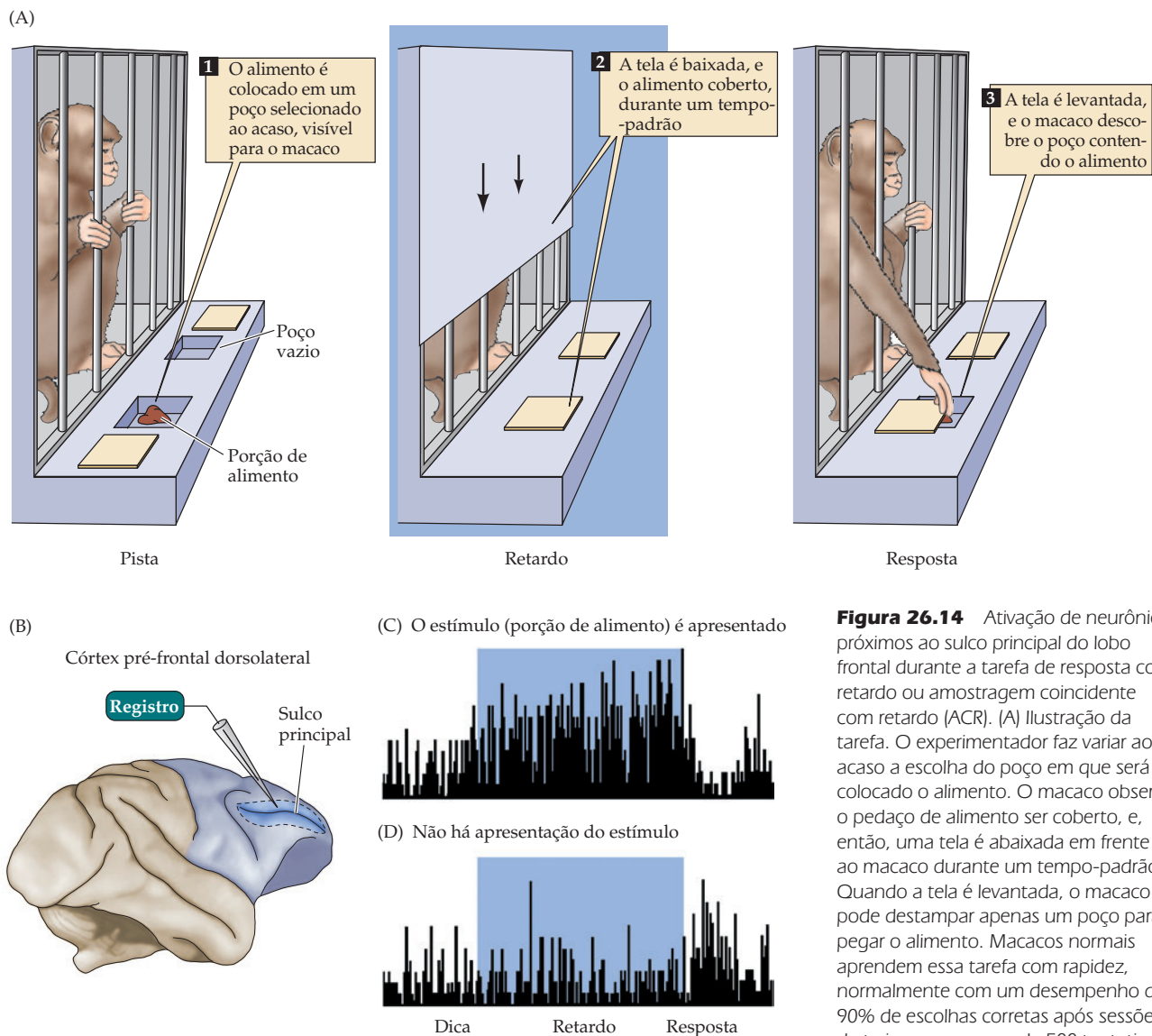


Figura 26.14 Ativação de neurônios próximos ao sulco principal do lobo frontal durante a tarefa de resposta com retardo ou amostragem coincidente com retardo (ACR). (A) Ilustração da tarefa. O experimentador faz variar ao acaso a escolha do poço em que será colocado o alimento. O macaco observa o pedaço de alimento ser coberto, e, então, uma tela é abaixada em frente ao macaco durante um tempo-padrão. Quando a tela é levantada, o macaco pode destampar apenas um poço para pegar o alimento. Macacos normais aprendem essa tarefa com rapidez, normalmente com um desempenho de 90% de escolhas corretas após sessões de treino com menos de 500 tentativas no total, enquanto macacos com lesões frontais apresentam desempenho bem prejudicado. (B) Região de registro. (C) Atividade de um neurônio específico para o período de retardo no córtex pré-frontal de um macaco *rhesus* registrada durante a tarefa de resposta com retardo mostrada em (A). Os histogramas mostram o número de potenciais de ação durante os períodos de amostragem, de retardo e de resposta. O neurônio começa a disparar quando a tela é abaixada e permanece ativo durante todo o período de retardo. (D) Quando o alimento não é apresentado, mas a tela ainda assim é abaixada e levantada, o mesmo neurônio está menos ativo. (Segundo Goldman-Rakic, 1987.)

Alguns neurônios no córtex pré-frontal, em especial aqueles no sulco principal e em suas vizinhanças (Figura 26.14B), são ativados quando os macacos desempenham a tarefa de resposta com retardo e estão ativados em nível máximo durante o período de retardo, como se seus disparos representassem a informação sobre a localização do alimento, mantida desde a parte de apresentação desse teste (i. e., a informação cognitiva necessária para guiar o comportamento quando a tela for levantada; Figura 26.14C,D). Esses neurônios retornam a um nível baixo de atividade durante a verdadeira fase motora do comportamento, sugerindo que possam representar memória de trabalho e planejamento (veja Capítulo 31), e não o movimento em si. Neurônios específicos para o período de retardo também são ativos no córtex pré-frontal de macacos treinados para desempenhar uma variante da tarefa de resposta com retardo na qual movimentos bem aprendidos são produzidos na ausência de qualquer indicação. É claro que esses neurônios são igualmente capazes de utilizar informação armazenada para guiar o comportamento. Assim, se um macaco for treinado para associar movimentos dos olhos a um determinado alvo com recompensa posterior, os neurônios associados ao retardo no córtex pré-frontal dispararão durante esse intervalo de tempo, mesmo se o macaco mover seus olhos rumo à região correta do campo visual na ausência do alvo.

QUADRO 26C Testes neuropsicológicos

Muito antes de que análises de imagens de TEP (tomografia por emissão de pósitrons) e de ressonância magnética funcional fossem utilizadas para avaliar funções cognitivas normais e anormais, diversos métodos de “baixa tecnologia” provaram ser meios confiáveis de verificar essas capacidades em humanos. A partir do final da década de 1940, psicólogos e neurologistas desenvolveram uma bateria de testes comportamentais – no geral denominados testes neuropsicológicos – para avaliar a integridade da função cognitiva e para ajudar a localizar lesões.

Uma das medidas mais frequentemente utilizadas é a Tarefa de Ordenação de Cartas de Wisconsin, aqui



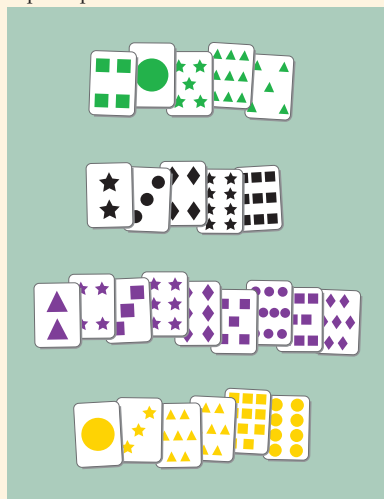
ilustrada. Nesse teste, o examinador coloca quatro cartas com símbolos que diferem em número, forma ou cor na frente do sujeito, a quem é dado um conjunto de cartas para serem respondidas, as quais contêm símbolos semelhantes. Pedese, então, ao sujeito que coloque a carta de resposta apropriada em frente à carta-estímulo, com base em uma regra de ordenação estabelecida pelo examinador, mas que não foi dita ao sujeito (i. e., deve ordenar pela cor, pelo número ou pela forma). O examinador, então, indica se a resposta está “certa” ou “errada”. Após 10 respostas corretas consecutivas, o examinador muda a regra de ordenação apenas dizendo “errado”. O sujeito deve, então, descobrir a nova regra de ordenação e realizar 10 tentativas corretas. A regra de ordenação é, então, mudada novamente, até que seis ciclos tenham sido completados.

Em 1963, a neuropsicóloga Brenda Milner, do Montreal Neurological Institute (Instituto Neurológico de Montreal), demonstrou que pacientes com lesão do lobo frontal apresentam desempenho constantemente fraco na Tarefa de Ordenação de Cartas de Wisconsin. Comparando pacientes com lesões bem determinadas no cérebro produzidas por cirurgias para epilepsia ou para tumor, Milner pôde demonstrar que

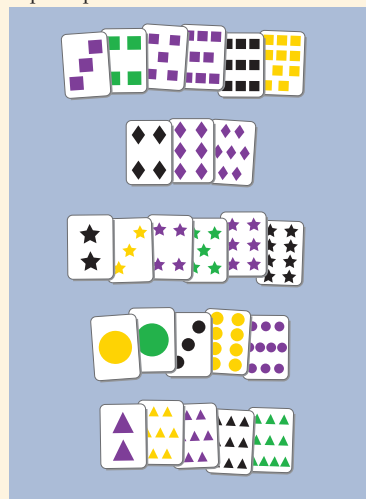
esse prejuízo é bem específico para lesões do lobo frontal. Especialmente contundente é a incapacidade de pacientes com lesão no lobo frontal de utilizar informação previamente adquirida para guiar o comportamento subsequente. Uma explicação amplamente aceita para a sensibilidade da Tarefa de Ordenação de Cartas de Wisconsin a déficits no lobo frontal é o aspecto da tarefa que envolve “planejamento”. Para responder corretamente, o sujeito deve reter informação acerca da tentativa precedente, a qual é, então, utilizada para guiar o comportamento em tentativas futuras. O processamento desse tipo de informação é característico da função normal do lobo frontal.

Vários outros testes neuropsicológicos têm sido desenhados para avaliar a integridade funcional de outras funções cognitivas. Esses incluem tarefas em que é pedido a um paciente que identifique faces familiares em uma série de fotografias e outras em que eventos de “distração” interferem na capacidade do paciente de avaliar características mais marcantes dos estímulos. Um exemplo das últimas é o Teste de Stroop, no qual se pede aos pacientes que leiam o nome de cores apresentadas, quando esses nomes estão impressos em cores conflitantes com o significado (p. ex., a palavra “verde” impressa em cor ver-

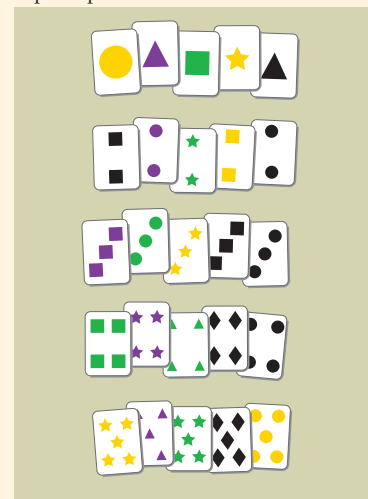
Separar por cor



Separar por forma



Separar por número



melha). Esse tipo de desafio avalia tanto a atenção como a capacidade de identificação.

A simplicidade, a economia e a experiência acumulada com tais testes ainda fazem deles um meio valioso de se avaliar funções cognitivas.

Referências

BERG, E. A. (1948) A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J. Gen. Psychol.* 39: 15–22.

LEZAK, M. D. (1995) *Neuropsychological Assessment*, 3rd Ed. New York: Oxford University Press.

MILNER, B. (1963) Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch. Neurol.* 9: 90–100.

MILNER, B. and M. PETRIDES (1984) Behavioural effects of frontal-lobe lesions in man. *Trends Neurosci.* 4: 403–407.

Além de manter a informação cognitiva durante períodos curtos, alguns neurônios do córtex pré-frontal parecem também participar diretamente do planejamento amplo de sequências de movimentos. Quando os macacos são treinados para executar uma sequência motora, como empurrar um comando de jogo eletrônico para a esquerda e então para a direita e, então, novamente para a esquerda, alguns neurônios do córtex pré-frontal disparam em determinados pontos dessa sequência (como, por exemplo, na terceira resposta), independentemente de qual movimento (p. ex., direita ou esquerda) é executado. Também têm sido observados neurônios pré-frontais seletivos para cada posição em uma sequência motora aprendida, excluindo a possibilidade de que esses neurônios apenas codifiquem a dificuldade da tarefa ou a proximidade à recompensa, à medida que o macaco se aproxima do final de uma série de respostas. Quando essas regiões do córtex pré-frontal são inativadas de forma farmacológica, os macacos perdem a capacidade de executar sequências de movimentos memorizados. Essas observações endossam a noção, inicialmente inferida a partir de estudos de indivíduos com lesões no encéfalo, como Phineas Gage, de que o lobo frontal contribui especificamente para funções cognitivas que utilizam informação armazenada para planejar e guiar sequências apropriadas de comportamento.

Em suma, a existência de neurônios específicos para o planejamento no córtex frontal de macacos *rhesus*, assim como células específicas para atenção no córtex parietal e para o reconhecimento no córtex temporal, dá apoio às funções dessas áreas corticais inferidas a partir de evidências clínicas em humanos. Ainda assim, a localização funcional, seja inferida a partir de exames em pacientes humanos, seja pelo registro de neurônios isolados em macacos, constitui uma observação imprecisa. As observações aqui resumidas são apenas um guia muito rudimentar para analisar a maneira como informações cognitivas complexas são representadas e processadas no encéfalo e como as áreas encefálicas relevantes e seus neurônios constitutivos contribuem para qualidades tão importantes, mesmo que não bem definidas, como personalidade, inteligência (Quadro 26D) ou outras funções cognitivas que definem o que significa ser humano.

Resumo

A maior parte do córtex cerebral humano está devotada a tarefas que transcendem a codificação de sensações primárias ou o comando de ações motoras. Em conjunto, os córtices associativos medeiam essas funções cognitivas do encéfalo – definidas de forma ampla como a capacidade de prestar atenção, identificar e atuar de modo significativo em resposta a complexos estímulos internos ou externos. Descrições de pacientes com lesões corticais, imagens funcionais do encéfalo de indivíduos normais e estudos comportamentais e eletrofisiológicos em primatas não humanos têm determinado os propósitos gerais das principais áreas associativas. Assim, o córtex associativo parietal está envolvido na atenção e na percepção (consciência) do corpo e dos estímulos que atuam sobre ele; o córtex associativo temporal está envolvido no reconhecimento e na identificação de informação sensorial altamente processada, e o córtex associativo frontal está envolvido na orientação de comportamentos complexos, pelo planejamento de respostas a uma estimulação em

QUADRO 26D O tamanho do encéfalo e a inteligência

O fato de uma região tão grande do encéfalo ser ocupada pelos córtices associativos levanta uma questão fundamental. Uma maior área cortical dá ao indivíduo maior capacidade cognitiva? Humanos e outros animais obviamente variam em seus talentos e suas predisposições com relação a um amplo espectro de comportamentos cognitivos. Um determinado talento implica uma maior quantidade de espaço neural a serviço daquela função?

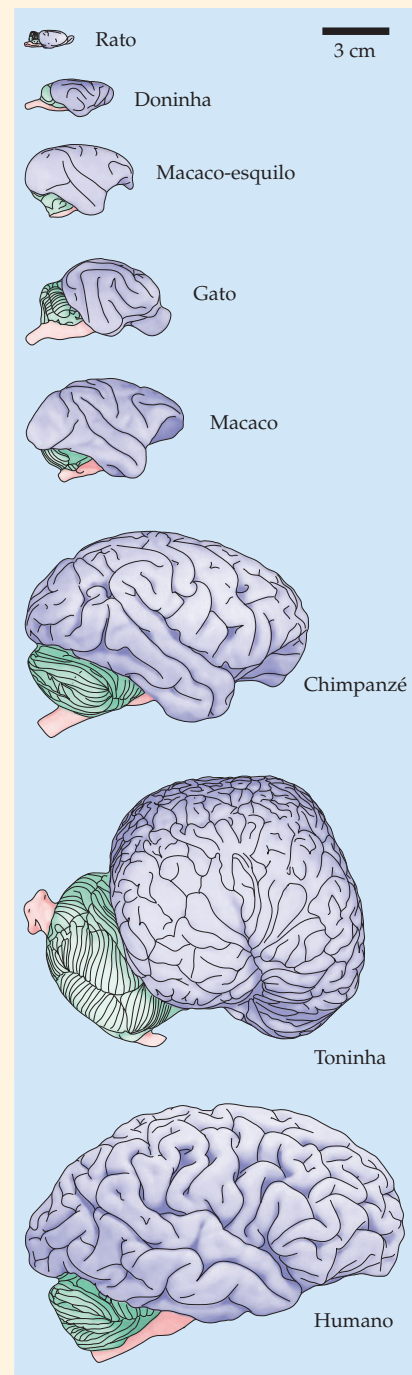
Historicamente, a estratégia mais popular para abordar a questão do tamanho do encéfalo em relação ao comportamento em humanos tem sido relacionar o tamanho total do encéfalo com um amplo índice de desempenho, medido convencionalmente por “testes de inteligência”. Essa forma de estudar a relação entre encéfalo e comportamento tem causado consideráveis problemas. Em termos gerais, a ideia de que o tamanho dos encéfalos de diferentes espécies reflita inteligência representa uma ideia simples e aparentemente válida (veja figura). A razão entre o peso do encéfalo e o peso corporal para os peixes é de 1:5.000; para os répteis, é cerca de 1:1.500; para os pássaros, 1:220; para a maioria dos mamíferos, é de 1:180, e para os humanos, 1:50. Se a inteligência é definida por todo o espectro de desempenho cognitivo, certamente ninguém discordaria de que um humano é mais inteligente do que um camundongo, ou que essa diferença seja explicada em grande parte pela diferença de 3 mil vezes no tamanho dos encéfalos dessas espécies.

Pode-se, porém, concluir a partir dessas observações que diferenças relativamente pequenas no tamanho do encéfalo entre espécies relacionadas ou entre linhagens, gêneros ou indivíduos – que frequentemente persistem mesmo após correções que levem em conta diferenças no tamanho corporal – também sejam uma medida válida de capacidades cognitivas? Certamente, nenhuma questão das neurociências provocou um debate mais intenso do que a noção de que presumíveis

diferenças no tamanho do encéfalo entre raças – ou as diferenças demonstráveis no tamanho do encéfalo entre homens e mulheres – reflitam diferenças de desempenho. A paixão que cerca essa controvérsia tem sido gerada não apenas pelas questões científicas envolvidas, mas também pelo espectro do racismo ou da misoginia.

O entusiasmo que ocorreu no século XIX em relação ao tamanho encefálico como uma medida simples do desempenho humano teve à frente alguns cientistas notavelmente argutos (incluindo o primo de Darwin, Francis Galton, e o neurologista francês Paul Broca), assim como outros, cujos motivos e métodos são hoje suspeitos (veja Gould, 1978, 1981 para um comentário fascinante e fidedigno). Broca, um dos maiores neurologistas de sua época e um notável observador, não apenas acreditava que o tamanho do encéfalo refletisse inteligência, mas era de opinião (assim como quase todos os outros cientistas do século XIX) de que homens brancos europeus apresentavam encéfalos maiores e mais bem desenvolvidos do que qualquer outro indivíduo. Com base naquilo que era conhecido sobre o encéfalo humano no final do século XIX, era talvez razoável que Broca o considerasse um órgão como o fígado ou o pulmão, tendo uma função predominantemente homogênea. Ironicamente, foi o próprio Broca que lançou as bases para a visão moderna de que o encéfalo é um conjunto heterogêneo de sistemas altamente interconectados, porém funcionalmente distintos (veja Capítulo 27). Apesar disso, o enfoque simplista do século XIX com relação ao tamanho do encéfalo e à inteligência persistiu em alguns meios por muito tempo depois daquela época.

Há pelo menos duas razões pelas quais medidas como o peso do encéfalo ou a capacidade craniana não são índices de inteligência facilmente interpretáveis, embora pequenas diferenças observadas possam ser estatisticamente válidas. A primeira é a dificuldade óbvia de se definir e



Tamanho normal do encéfalo adulto em diversas espécies diferentes.

medir com precisão a inteligência, em particular entre humanos com diferentes graus educacionais e histórias

culturais. A segunda é a diversidade de funções e a complexidade de conexões do encéfalo. Imagine avaliar a relação entre tamanho corporal e capacidade atlética, o que poderia ser considerado o análogo somático da inteligência. O peso corporal ou qualquer outra medida global do fenótipo somático seria um índice tristemente inadequado da capacidade atlética. Embora as evidências presumivelmente indiquem que maior é melhor no contexto do sumô ou do basquete, características somáticas mais sutis estariam sem dúvida relacionadas com uma habilidade extraordinária no pingue-pongue, na ginástica ou no esqueite. A diversidade de funções somáticas em face da capacidade atlética favorece confusões na interpretação de medidas simplificadas, como o tamanho do corpo.

As implicações dessa analogia para o encéfalo são evidentes. Qualquer programa que busque relacionar peso do encéfalo, capacidade craniana ou alguma outra medida

de tamanho global do encéfalo com desempenho individual estará ignorando a realidade da diversidade funcional do encéfalo. Assim, sem considerarmos os preceitos éticos ou políticos relacionados com tentativas de se medir “inteligência” pelo tamanho do encéfalo, podemos dizer que, pelos padrões das neurociências modernas (ou simplesmente pelo bom senso), essa estratégia irá gerar mais debates calorosos do que luz. Uma abordagem mais racional para essa questão, que tem se tornado praticável nos últimos anos, é relacionar o tamanho de regiões mensuráveis de função conhecida (p. ex., o córtex visual primário) com as funções correspondentes (desempenho visual), assim como com características celulares como densidade sináptica e arborização dendrítica. Essas correlações são mais promissoras para o estudo da ideia (sensata) de que um melhor desempenho deve basear-se em maiores quantidades de maquinaria neural subjacente.

Referências

- BROCA, P. (1861) Sur le volume et al forme du cerveau suivant les individus et suivant les races. *Bull. Soc. Anthropol.* 2: 139–207, 301–321.
- GALTON, F. (1883) *Inquiries into Human Faculty and Its Development*. London: Macmillan.
- GOULD, S. J. (1978) Morton's ranking of races by cranial capacity. *Science* 200: 503–509.
- GOULD, S. J. (1981) *The Mismeasure of Man*. New York: W. W. Norton and Company.
- GROSS, B. R. (1990) The case of Phillippe Rushton. *Acad. Quest.* 3: 35–46.
- SPITZKA, E. A. (1907) A study of the brains of six eminent scientists and scholars belonging to the American Anthropometric Society, together with a description of the skull of Professor E. D. Cope. *Trans. Amer. Phil. Soc.* 21: 175–308.
- WALLER, A. D. (1891) *Human Physiology*. London: Longmans, Green.

andamento (ou informação lembrada), levando esses comportamentos a estarem de acordo com as demandas de uma situação em particular. As áreas associativas especialmente extensas em nossa espécie, em comparação com outros primatas, dão suporte aos processos cognitivos que definem a cultura humana.

Leitura complementar

Revisões

- BEHRMANN, M. (1999) Spatial frames of reference and hemispatial neglect. In *The Cognitive Neurosciences*, 2nd Ed. M. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, p. 651–666.
- DAMASIO, A. R. (1985) The frontal lobes. In *Clinical Neuropsychology*, 2nd Ed. K. H. Heilman and E. Valenstein (eds.). New York: Oxford University Press, p. 409–460.
- DAMASIO, A. R., H. DAMASIO and G. W. VAN HOESEN (1982) Prosopagnosia: Anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* 32: 331–341.
- DESIMONE, R. (1991) Face-selective cells in the temporal cortex of monkeys. *J. Cog. Neurosci.* 3: 1–8.

- FILLEY, C. M. (1995) *Neurobehavioral Anatomy*. Capítulo 8, Right hemisphere syndromes. Boulder: University of Colorado Press, p. 113–130.
- GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1987) Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational memory. In *Handbook of Physiology*. Seção 1, *The Nervous System*. Vol. 5, Higher Functions of the Brain, Parte I. F. Plum (ed.). Bethesda: American Physiological Society, p. 373–417.
- HALLIGAN, P. W. and J. C. MARSHALL (1994) Toward a principled explanation of unilateral neglect. *Cog. Neuropsych.* 11(2): 167–206.
- LÁDAVAS, E., A. PETRONIO and C. UMLITA (1990) The deployment of visual attention in the intact field of hemineglect patients. *Cortex* 26: 307–317.

- MACRAE, D. and E. TROLLE (1956) The defect of function is visual agnosia. *Brain* 77: 94–110.
- POSNER, M. I. and S. E. PETERSEN (1990) The attention system of the human brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 13: 25–42.
- VALLAR, G. (1998). Spatial hemineglect in humans. *Trends Cog. Sci.* 2(3), 87–96.

Artigos originais importantes

- BRAIN, W. R. (1941) Visual disorientation with special reference to lesions of the right cerebral hemisphere. *Brain* 64: 224–272.
- COLBY, C. L., J. R. DUHAMEL and M. E. GOLDBERG (1996) Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *J. Neurophysiol.* 76: 2841–2852.

- DESIMONE, R., T. D. ALBRIGHT, C. G. GROSS and C. BRUCE (1984) Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J. Neurosci.* 4: 2051–2062.
- ETCOFF, N. L., R. FREEMAN and K. R. CAVE (1991) Can we lose memories of faces? Content specificity and awareness in a prosopagnosic. *J. Cog. Neurosci.* 3: 25–41.
- FUNAHASHI, S., M. V. CHAFEE and P. S. GOLDMAN-RAKIC (1993) Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature* 365: 753–756.
- FUSTER, J. M. (1973) Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: Neuronal correlates of transient memory. *J. Neurophysiol.* 36: 61–78.
- GESCHWIND, N. (1965) Disconnexion syndromes in animals and man. Partes I e II. *Brain* 88: 237–294.
- HARLOW, J. M. (1868) Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Publications of the Massachusetts Medical Society* 2: 327–347.
- LEOPOLD, D. A., I. V. BONDAR and M. A. GIESE (2006) Norm-based encoding by single neurons in the monkey inferotemporal cortex. *Nature* 442: 572–575.
- MOUNTCASTLE, V. B., J. C. LYNCH, A. GEORGOPOULOUS, H. SAKATA and C. ACUNA (1975) Posterior parietal association cortex of the monkey: Command function from operations within extrapersonal space. *J. Neurophys.* 38: 871–908.
- PLATT, M. L. and P. W. GLIMCHER (1999) Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400: 233–238.
- TANJI, J. and K. SHIMA (1994) Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 371: 413–416.
- WANG, G., K. TANAKA and M. TANIFUJI (1996) Optical imaging of functional organization in the monkey inferotemporal cortex. *Science* 272: 1665–1668.
- Livros**
- BRICKNER, R. M. (1936) *The Intellectual Functions of the Frontal Lobes*. New York: Macmillan.
- DAMASIO, A. R. (1994) *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. New York: Grosset/Putnam.
- DEFELIPE, J. and E. G. JONES (1988) *Cajal on the Cerebral Cortex: An Annotated Translation of the Complete Writings*. New York: Oxford University Press.
- GAREY, L. J. (1994) *Brodman's "Localization in the Cerebral Cortex"*. London: Smith-Gordon. (Tradução do livro de 1909 de K. Brodmann, Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.)
- GLIMCHER, P. W. (2003) *Decisions, uncertainty, and the brain: The science of neuroeconomics*. Cambridge, MA: MIT Press.
- HEILMAN, H. and E. VALENSTEIN (1985) *Clinical Neuropsychology*, 2nd Ed. New York: Oxford University Press.
- KLAWANS, H. L. (1988) *Toscanini's Fumble, and Other Tales of Clinical Neurology*. Chicago: Contemporary Books.
- KLAWANS, H. L. (1991) *Newton's Madness*. New York: Harper Perennial Library.
- POSNER, M. I. and M. E. RAICHLE (1994) *Images of Mind*. New York: Scientific American Library.
- SACKS, O. (1987) *The Man Who Mistook His Wife for a Hat*. New York: Harper Perennial Library.
- SACKS, O. (1995) *An Anthropologist on Mars*. New York: Alfred A. Knopf.



Capítulo 27

Fala e Linguagem

Visão geral

Uma das características mais notáveis das funções corticais em humanos é a capacidade de associar símbolos arbitrários a significados específicos para expressar pensamentos e emoções para si próprios ou para outros por meio da língua falada e, em algumas culturas, escrita. A língua é definida como a fala de um grupo de pessoas, embora, na medicina clínica, essa palavra tenda a ser utilizada referindo-se à produção e à compreensão da fala pelo encéfalo. As realizações das culturas humanas repousam em grande parte sobre esse tipo de comunicação, e uma pessoa que, por uma razão ou por outra, falha ao desenvolver quando criança a capacidade para a linguagem está gravemente incapacitada. Estudos de pacientes com lesões em regiões corticais específicas e de indivíduos normais, usando métodos eletrofisiológicos ou imageamento funcional do encéfalo, indicam que a capacidade linguística do encéfalo humano depende da integridade de diversas áreas especializadas dos córtices de associação nos lobos temporal e frontal. A compreensão da localização funcional e da lateralização hemisférica da linguagem é de especial importância na prática clínica. A perda da linguagem possui um impacto tão devastador que neurologistas e neurocirurgiões empreendem o máximo de esforços no sentido de identificar e preservar as áreas corticais envolvidas na compreensão e na produção da linguagem. A necessidade de mapear as funções da linguagem em pacientes com o propósito de poupar essas regiões cerebrais nos forneceu outra rica fonte de informações acerca da organização neural desse atributo humano de fundamental importância. Na grande maioria das pessoas, essas funções primárias da linguagem para o processamento explicitamente semântico estão localizadas no hemisfério esquerdo: os elos entre os sons do discurso e seus significados estão representados principalmente no córtex temporal esquerdo, e os circuitos para os comandos motores que organizam a produção do discurso com significado são encontrados principalmente no córtex frontal esquerdo. Apesar dessa predominância do lado esquerdo para os aspectos lexicais, gramaticais e sintáticos da linguagem, o conteúdo emocional (afetivo) da linguagem é governado principalmente pelo hemisfério direito. Estudos de indivíduos surdos por razões congênitas têm mostrado que as áreas corticais relacionadas à linguagem de sinais são, em geral, as mesmas que aquelas que organizam a comunicação falada e ouvida. As regiões do encéfalo relacionadas com a linguagem são, assim, especializadas em representações simbólicas e em comunicação, e não na língua falada e ouvida como tal. Várias evidências indicam que alguns aspectos dessas capacidades e seus substratos neurais não se restringem aos seres humanos.

A linguagem é tanto localizada quanto lateralizada

Sabe-se há mais de um século que duas regiões dos córtices de associação frontal e temporal do hemisfério cerebral esquerdo são de especial importância para os aspectos explicitamente verbais da linguagem humana. Que as capacidades de linguagem sejam localizadas e lateralizadas não é surpreendente; amplas evidências da localização e da lateralização de outras funções cognitivas foram abordadas no Capítulo 26. A representação desigual das funções da linguagem nos dois

hemisférios cerebrais, no entanto, fornece um exemplo especialmente marcante desse fenômeno.

Embora o conceito de lateralização já tenha sido introduzido para descrever as funções desiguais dos lobos parietais na atenção e dos lobos temporais no reconhecimento de diferentes categorias de objetos, foi no estudo da linguagem que esse conceito foi mais completamente documentado. Uma vez que a linguagem é tão importante para os humanos, sua lateralização originou a ideia errônea de que um hemisfério fosse na verdade “dominante” sobre o outro – isto é, o hemisfério no qual residem as principais capacidades para a linguagem. O verdadeiro significado da lateralização da linguagem (ou de qualquer outra capacidade cognitiva), entretanto, está na subdivisão eficiente de funções complexas entre os hemisfé-

QUADRO 27A A fala

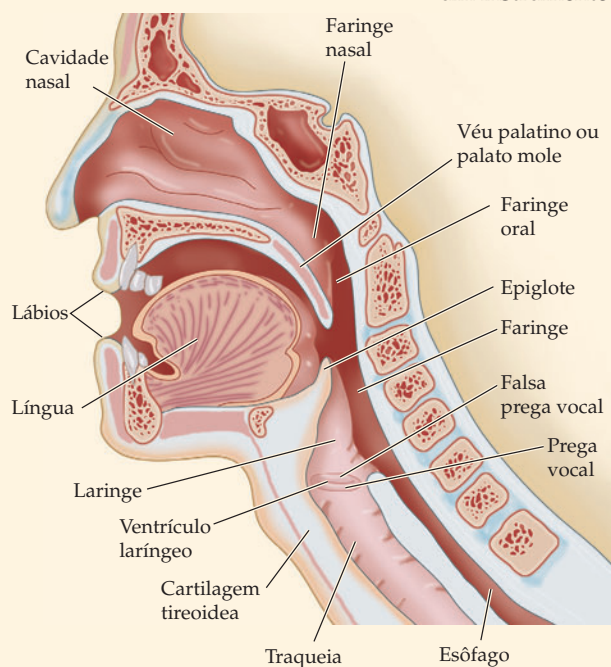
Os órgãos que produzem a fala incluem os pulmões, que servem como um reservatório de ar; a laringe, fonte da qualidade dos estímulos periódicos para os sons da fala emitidos, e a faringe e as cavidades oral e nasal, juntamente às estruturas nelas incluídas (p. ex., língua, dentes e lábios), as quais modificam (ou filtram) os sons da fala que por fim emanam do indivíduo. A ideia, fundamentalmente correta, de que a laringe é a “fonte” dos sons da fala e de que o restante do trato vocal atua como um filtro que modula a energia sonora da fonte é antiga, tendo sido proposta por Johannes Mueller no século XIX.

Embora os detalhes fisiológicos sejam complexos, a operação geral do aparato vocal é simples. O ar expelido pelos pulmões acelera, à medida que passa através de uma abertura constrita entre as **pregas vocais** (“cordas vocais”), denominada glote, diminuindo, assim, a pressão da corrente de ar, de acordo com o princípio de Bernoulli. Como resultado, as pregas vocais unem-se até que a pressão que aumenta nos pulmões seja suficiente para fazê-las se abrirem novamente. A repetição desse processo resulta na oscilação da pressão da onda sonora, a frequência da qual é determinada principalmente pelos músculos que controlam a tensão das cordas vocais. As frequências fundamentais dessas oscilações – que são a base da potência dos sons da fala – variam de aproximadamente 100 até ao redor de 400 Hz, dependendo do sexo, do tamanho e da idade do locutor.

A laringe tem muitos outros efeitos sobre os sinais da fala, e esses criam sons adicionais para ela. Por exemplo, as pregas vocais podem abrir-se subitamente para produzir o chamado *golpe de glote* (ataque vocal brusco, em geral no início de palavras). Alternativamente, as cordas vocais podem manter-se em uma posição intermediária, para a produção de consoantes como *rr*, ou podem abrir-se completamente para consoantes “surdas”, como *s* ou *f* (i. e., sons da fala que não têm a qualidade periódica obtida pelas oscilações das pregas vocais). Em suma, a laringe é importante para a

produção de praticamente todos os sons vocalizados.

Podemos pensar o sistema vocal como um tipo de instrumento musical, capaz de sutis e requintadas modulações. Assim como no som produzido por um instrumento musical, no entanto, a fonte primária da oscilação (p. ex., a palheta da clarineta ou as pregas vocais na fala) dificilmente representa a história completa. Toda a via entre as pregas vocais e os lábios (e narinas) é igualmente fundamental para a determinação dos sons da fala, assim como a estrutura de um instrumento musical. Os determinantes-chave dos sons que emanam de um instrumento são suas ressonâncias



rios, e não em qualquer superioridade de um hemisfério sobre o outro. De fato, a despeito de dogmas psicológicos populares acerca de redundância cortical, uma suposição segura seria que cada região do encéfalo está fazendo *algo* importante.

Um primeiro passo para uma consideração adequada desses aspectos é o reconhecimento de que a representação cortical da linguagem é claramente distinta da circuitaria relacionada com o planejamento e o controle motor da laringe, da faringe, da boca e da língua – as estruturas que produzem os sons da fala (Quadro 27A), embora esteja a eles relacionada. A representação cortical da linguagem também é distinta dos circuitos que formam a base da percepção auditiva das palavras faladas e da percepção visual das palavras escritas no córtex auditivo primário e no córtex visual primário, respectivamente (Figura 27.1), embora esteja

naturais, que modificam ou filtram a oscilação da pressão do som. Para o trato vocal, as ressonâncias naturais que modulam a corrente de ar gerada pela laringe são chamadas de *formantes*. A frequência da ressonância do principal formante vem do fato de que o comprimento aproximado do trato vocal no seu estado relaxado é de 17 cm, que é um quarto do comprimento de onda de uma onda sonora de 68 cm; quartos de comprimentos de onda determinam as ressonâncias de tubos com abertura em uma extremidade, o que essencialmente descreve o trato vocal. Uma vez que a velocidade do som é de aproximadamente 33.500 cm/s, a menor frequência de ressonância de um tubo aberto com esse comprimento será $33.500/68$, ou cerca de 500 Hz; importantes frequências de ressonância adicionais ocorrem ao redor de 1.500 Hz e 2.500 Hz. Como resultado, a potência da laringe como fonte dessas frequências de formantes será reforçada, e a potência em outras frequências será, em graus variáveis, eliminada.

Os sons básicos da fala, para qualquer língua, são denominados *fonas*, e a percepção que eles determinam, *fonemas*. Diferentes fonas são produzidos à medida que os músculos do trato vocal mudam a tensão das pregas vocais e a forma das cavidades de ressonância sobre as pregas. Os fonas compõem as sílabas na fala, as quais, por sua vez, são utilizadas para construir palavras, que são então unidas para criar sentenças. Há cerca de 40 fonemas em inglês, divididos de

forma aproximadamente parelha entre percepções de sons da fala vogais e consoantes. As vogais são os elementos (i. e., os sons elementares em qualquer língua, gerados pela oscilação das cordas vocais) emitidos com periodicidade na fala. Em contraste, os sons de consoantes envolvem mudanças rápidas no sinal sonoro e são muito mais complexos. Em inglês, as consoantes iniciam e/ou encerram as sílabas, cada uma das quais engloba um som de vogal. Sons de consoantes são categorizados de acordo com o local, no trato vocal, que os determina (o *ponto da articulação*), ou a forma física pela qual são gerados (o *modo da articulação*). Com relação ao local, há consoantes labiais (como *p* e *b*), dentais (*f* e *v*), palatais (*x*) e da glote (*rr*) (entre muitas outras). Com relação ao modo, há consoantes oclusivas, fricativas, laterais, vibrantes, nasais. Oclusivas são produzidas pelo bloqueio do fluxo de ar em algum lugar no trato vocal; fricativas, pela produção de turbulência; nasais, por direcionar o fluxo de ar através do nariz, e assim por diante. Uma outra variação no uso de consoantes é observada nas línguas khoisan do sul da África, das quais cerca de 30 ainda sobrevivem. Cada uma delas tem 4 a 5 diferentes cliques sonoros, que são consoantes duplas, produzidas como se fossem estalos da língua contra os dentes ou o céu da boca.

Assim, deve ser óbvio que os estímulos dos sons da fala são enormemente complexos (há mais de 200 fonemas nas aproximadamente 6.000

línguas humanas existentes no mundo hoje). Para complicar mais as coisas, Alvin Liberman, trabalhando no Laboratório Haskins da Universidade de Yale, mostrou que não há correspondência do tipo um-a-um entre os fonemas (como definidos antes) e os elementos acústicos específicos da fala. Uma vez que os sons da fala mudam continuamente, eles não podem ser separados em segmentos discretos, como implicam os conceitos de fonas e fonemas. Esse fato é hoje reconhecido como um problema fundamental que complica qualquer abordagem da linguagem estritamente fonêmica ou fonética. Além disso, os formantes de diferentes vogais sobrepõem-se na fala natural de homens, mulheres e crianças. Evidências a partir de estudos com analfabetos sugerem que fonas e fonemas estão provavelmente mais relacionados ao aprendizado de como ler e soletrar do que a ouvir, de fato, a fala. Considerando tal complexidade, é notável que possamos nos comunicar tão facilmente.

Referências

- LIBERMAN, A. M. (1996) *Speech: A Special Code*. Cambridge, MA: MIT Press.
- MILLER, G. A. (1991) *The Science of Words*, Capítulo 4, "The spoken word." New York: Scientific American Library.
- PLOMP, R. (2002) *The Intelligent Ear: On the Nature of Sound Perception*. Mahwah, NJ: Erlbaum.
- WARREN, R. M. (1999) *Auditory Perception: A New Analysis and Synthesis*, Capítulo 7, "Speech". Cambridge: Cambridge University Press.

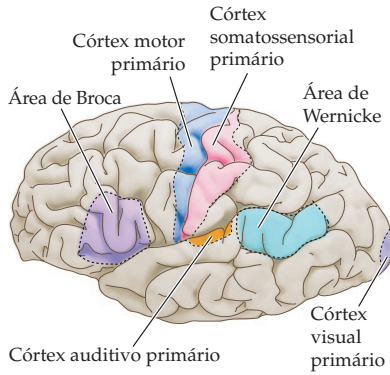


Figura 27.1 Diagrama das principais áreas encefálicas envolvidas na compreensão e na produção da linguagem. Os córtices sensorial, auditivo, visual e motor primários estão indicados para mostrar a relação das áreas da linguagem de Broca e de Wernicke com essas outras áreas, necessariamente envolvidas na compreensão e na produção da fala, embora de modo menos especializado.

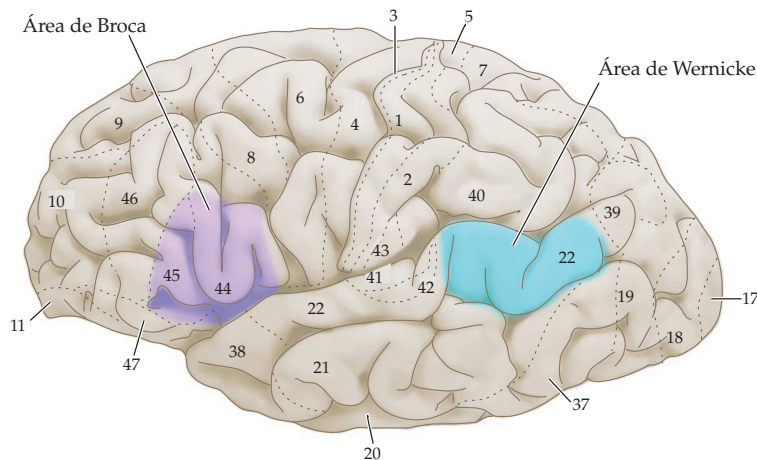
claramente a eles relacionada. Enquanto os substratos neurais para a linguagem como tal dependem dessas funções sensoriais e motoras essenciais, as regiões do encéfalo que são especialmente devotadas à língua falada transcendem essas funções mais básicas, pois seu principal envolvimento é com um sistema de símbolos para propósitos de comunicação – símbolos falados e ouvidos, escritos e lidos ou, no caso da língua de sinais, gesticulados e observados (veja a seguir). A função essencial das áreas corticais da linguagem e da própria língua falada é, portanto, a representação simbólica. A obediência a um conjunto de regras para o uso desses símbolos (a gramática), o seu ordenamento, gerando informação com significado útil (a sintaxe), e a utilização de uma valência emocional adequada, pela variação do volume e da altura (a prosódia), são todos importantes e facilmente reconhecíveis como elementos de comunicação, independentemente do modo particular de representação e expressão.

Dada a profunda importância biológica e social da comunicação entre os membros de uma espécie, não é surpreendente que outros animais se comuniquem em modos que, embora grosseiramente mais pobres quando comparados com a linguagem humana, ainda assim sugerem os tipos de habilidades relacionadas à comunicação e interações a partir das quais a linguagem pode ter evoluído nos encéfalos de nossos ancestrais hominídeos e pré-hominídeos (Quadro 27B).

Afásias

A distinção entre a linguagem e as capacidades sensoriais e motoras relacionadas e das quais ela depende foi primeiramente observada em pacientes com lesões em regiões encefálicas específicas. Evidências clínicas desse tipo mostraram que a capacidade de mover os músculos da boca, da língua, da laringe e da faringe pode estar comprometida sem abolir a capacidade de utilizar a língua falada para a comunicação (embora uma deficiência motora possa tornar a comunicação difícil). De modo semelhante, lesões às vias auditivas podem impedir a capacidade de ouvir sem interferir nas funções da linguagem *per se* (como evidenciado em indivíduos que se tornaram parcial ou completamente surdos em períodos mais tardios da vida). Lesões em regiões específicas do encéfalo, entretanto, podem comprometer funções essenciais de linguagem, deixando intacta a infraestrutura sensorial e motora para a comunicação verbal. Essas síndromes, coletivamente denominadas **afásias**, diminuem ou abolem a capacidade de compreender e/ou de produzir linguagem como um veículo para a comunicação de enunciados com significado, poupando a capacidade de perceber os estímulos relevantes e de produzir palavras inteligíveis. Aquilo que falta a esses pacientes é a capacidade de reconhecer ou de empregar corretamente o valor simbólico das palavras, de forma que estão privados da compreensão linguística, da organização gramatical e sintática e/ou da entonação adequada que distinguem a língua falada de sons sem sentido (Quadro 27C).

Figura 27.2 Relação entre as principais áreas da linguagem e o clássico mapa citoarquitetônico do córtex cerebral. Como descrito no Capítulo 26, cerca de 50 regiões histologicamente distintas (áreas citoarquitetônicas) foram descritas no córtex cerebral humano. As funções da linguagem, descritas por Broca e Wernicke estão associadas a pelo menos três das áreas citoarquitetônicas definidas por Brodmann [área 22, na junção dos lobos parietal e temporal (área de Wernicke), e áreas 44 e 45, na região ventral e posterior do lobo frontal (área de Broca)], mas não coincidem exatamente com qualquer uma delas.



A primeira evidência para a localização da função da linguagem em uma região específica (e em um hemisfério) do cérebro é normalmente atribuída ao neurologista francês Paul Broca e ao neurologista alemão Carl Wernicke, os quais fizeram várias observações seminais no final do século XIX. Tanto Broca como Wernicke examinaram os encéfalos de indivíduos que haviam se tornado afásicos e morrido posteriormente. Com base na correlação entre as observações clínicas e a localização das lesões no encéfalo, observadas na autópsia, Broca sugeriu que a capacidade da linguagem estivesse localizada na região ventral posterior do lobo frontal (Figuras 27.1 e 27.2). Mais importante, ele observou que a perda da capacidade de produzir linguagem com sentido – em oposição à capacidade de mover a boca e de produzir palavras – estava normalmente associada a lesões no hemisfério esquerdo. “*On parle avec l’hémisphere gauche*” (“falamos com o hemisfério esquerdo”), concluiu Broca. A preponderância de síndromes afásicas associadas

QUADRO 27B Outros animais têm linguagem?

Ao longo dos séculos, teólogos, filósofos naturais e muitos neurocientistas modernos têm argumentado que este extraordinário comportamento, a linguagem, é exclusivamente humano, colocando-nos qualitativamente separados de nossos companheiros animais. No entanto, o gradual acúmulo de evidências durante os últimos 75 anos demonstrando sistemas altamente sofisticados de comunicação em espécies tão diversas quanto abelhas, pássaros, macacos e baleias (veja Quadro 24.B) tem tornado esse ponto de vista cada vez mais insustentável, ao menos em um sentido mais amplo. Até recentemente, entretanto, a linguagem humana parecia ser única em sua capacidade de associar significados específicos com símbolos arbitrários, *ad infinitum*. Na dança da abelha, tão lindamente descrita por Karl von Frisch, por exemplo, cada movimento simbólico executado por uma abelha que busca por alimento e retorna à colmeia codifica apenas uma única mensagem, cuja expressão e apreciação estão codificadas no circuito neural do ator e daqueles indivíduos que respondem.

Uma série de estudos controversos em grandes macacos, entretanto, têm indicado que os rudimentos da comunicação simbólica humana já são evidentes no comportamento de nossos parentes mais próximos.

Embora as técnicas variem, a maior parte dos psicólogos que estudam chimpanzés têm utilizado alguma forma de símbolos manipuláveis que possam ser arranjados para expressar ideias, de forma que possam ser interpretados. Por exemplo, os chimpanzés podem ser treinados para manipular lajotas ou outros símbolos tais como os gestos da linguagem de sinais para representar palavras e construções sintáticas, permitindo a eles comunicarem pedidos simples, perguntas e mesmo expressões espontâneas. Os resultados mais notáveis foram obtidos por trabalhos gradualmente mais sofisticados com chimpanzés que utilizam teclados

contendo uma variedade de símbolos (Figura A). Com o treinamento apropriado, os chimpanzés podem escolher entre até 400 símbolos diferentes para construir expressões, permitindo aos pesquisadores terem algo que se assemelha a uma conversação rudimentar com seus animais. Alega-se que os mais talentosos deles podem chegar a ter “vocabulários” de diversos milhares de palavras ou frases (a forma como usam essas palavras, em comparação com uma criança, no entanto, torna esse fato bem menos impressionante).

Dado o desafio que esse trabalho apresenta para algumas crenças de longa data acerca da singularidade da

(*Continua*)

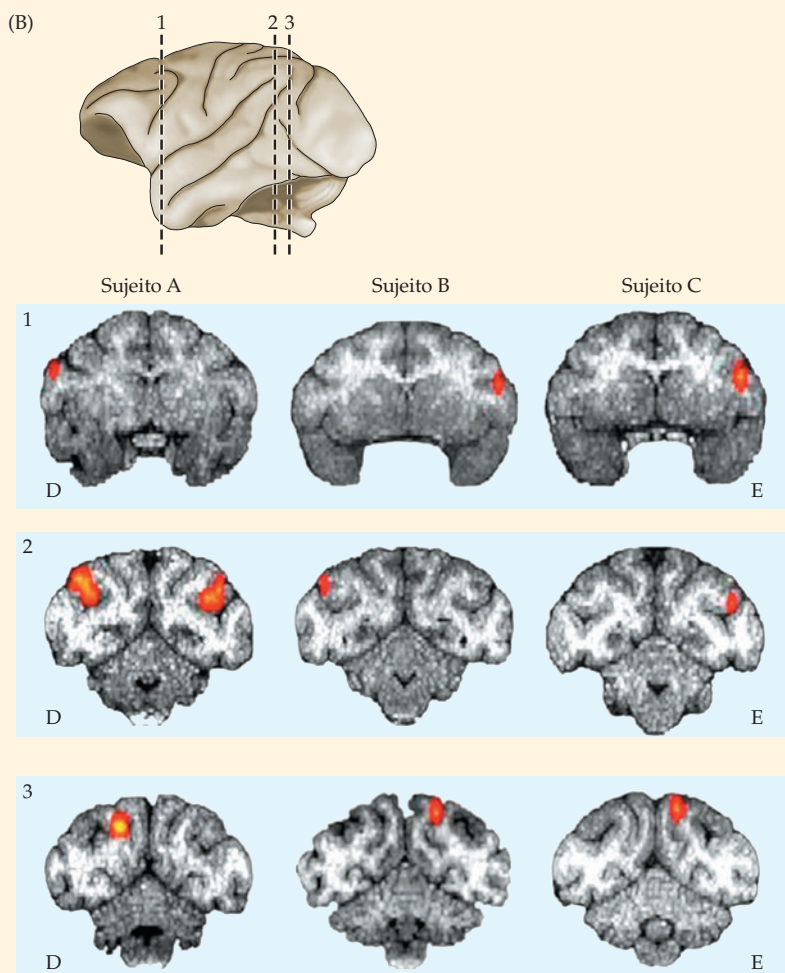
(A)	Símbolos					Significados				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
						Carro	Passa de uva	Hamburger	Sherman	Ovo
						Escritório da Susan	Noivo	Cabana	Ração	Barra
						Ao ar livre	Rosa	Fogo	TV	Pedra
				Burrito		Sim	Leite	Cachorro-quente	Burrito	X
						Laranja	Não	Abridor de lata	Espinhos de pinheiro	Gelo
						Pão	Abraço	Água	Canudo	Esconder
						Mangueira	Conseguir	Pular	Tartaruga	Adeus
	HR UT					Ferir	Olhar	Casa na árvore	Vir	Meio do caminho

Seção de um teclado mostrando símbolos lexicais utilizados para estudar a comunicação simbólica em grandes macacos. (Obtido de Savage-Rumbaugh *et al.*, 1998.)

QUADRO 27B (Continuação)

linguagem humana, não é de surpreender que esses achados continuem a provocar uma boa dose de debate. Ainda assim, os pontos levantados certamente merecem uma cuidadosa consideração por qualquer pessoa interessada nas capacidades humanas de linguagem e como nossas notáveis habilidades simbólicas podem ter evoluído a partir das capacidades de comunicação de nossos ancestrais. A pressão evolutiva por alguma forma de comunicação simbólica nos grandes macacos parece bem evidente. Etologistas estudando chimpanzés de vida selvagem têm descrito extensa comunicação social com base em gestos, manipulação de objetos e expressões faciais. Além disso, estudos em macacos têm mostrado que algumas espécies normalmente utilizam uma

variedade de vocalizações de modo socialmente significativo, e que essas vocalizações podem ativar regiões nos lobos frontal e temporal homólogos às áreas de Broca e Wernicke nos humanos (Figura B). É provável que esse intrincado intercuro social, por meio de gestos e vocalizações, em primatas não humanos, seja o antecedente da linguagem humana; precisamos apenas pensar na importância dos gestos, das expressões faciais e dos sons humanos não verbais como aspectos auxiliares de nosso próprio discurso para apreciarmos esse ponto. Ao final, é possível que descubramos que a linguagem humana, com toda a sua complexidade, baseia-se no mesmo esquema geral de associações inerentes e adquiridas entre símbolos e significado, que parece ser a base de qualquer comunicação animal.

**Referências**

- GHAZANFAR, A. A. and M. D. HAUSER (2001) The auditory behavior of primates: A neuroethological perspective. *Curr. Opin. Biol.* 16: 712-720.
- GIL-DA-COSTA, R., A. MARTIN, M. A. LOPES, M. MUÑOZ, J. B. FRITZ and A. R. BRAUN (2006) Species-specific calls activate homologs of Broca's and Wernicke's areas in the macaque. *Nature Neuroscience* 9: 1064-1070.
- GOODALL, J. (1990) *Through a Window: My Thirty Years with the Chimpanzees of Gombe*. Boston: Houghton Mifflin Company.
- GRIFFIN, D. R. (1992) *Animal Minds*. Chicago: The University of Chicago Press.
- HAUSER, M. D. (1996) *The evolution of Communication*. Cambridge, MA: Bradford/MIT Press.
- SAVAGE-RUMBAUGH, S., S. G. SHANKER and T. J. TAYLOR (1998) *Apes, Language, and the Human Mind*. New York: Oxford University Press.
- SEFARTH, R. M. and D. L. CHENEY (1984) The natural vocalizations of non-human primates. *Trends Neurosci.* 7: 66-73.
- TERRACE, H. S. (1983) Apes who "talk": Language or projection of language by their teachers? In *Language in Primates: Perspectives and Implications*, J. de Luce and H. T. Wilder (eds.). New York: Springer-Verlag, pp. 19-42.
- WHITEN, A., and 8 others. (1999) Cultures in chimpanzees. *Nature* 399: 682-685.
- VON FRISCH, K. (1993) *The Dance Language and Orientation of Bees* (Trad. de Leigh E. Chadwick). Cambridge, MA: Harvard University Press.

Ativação de áreas nos lobos frontal e temporal de três macacos *rhesus* respondendo a chamados vocais de indivíduos de sua espécie. Pode-se argumentar que as áreas ativadas são similares às principais áreas da linguagem no encéfalo humano. (Obtido de Gil-da-Costa *et al.*, 2006.)

QUADRO 27C Palavras e significados

Quando Samuel Johnson (Figura A) compilou seu *Dicionário da Língua Inglesa*, em 1755, sob o patrocínio da Universidade de Oxford, ele definiu apenas 43.500 vocábulos; o atual *Oxford English Dictionary*, um descendente direto do trabalho seminal de Johnson, cuja revisão mais recente é da década de 1980, contém mais de 500 mil definições. Essa diferença quantitativa não é o resultado de um aumento no número de palavras inglesas desde o século XVIII, mas sim uma indicação da dificuldade na coleta do enorme número de palavras que utilizamos na comunicação diária. Diz-se que um falante de língua inglesa com razoável grau de instrução tem em média um vocabulário de trabalho de mais de 10 mil palavras, e pode conhecer até 100 mil delas.

O uso adequado das palavras é ainda dificultado pelo fato de que os significados das palavras estão continuamente mudando e pela enorme ambiguidade das palavras que usamos. Há bem mais em um léxico – seja no dicionário, seja no córtex temporal esquerdo – do que simplesmente as definições das palavras. Mesmo quando o significado de uma palavra é conhecido, ela deve ser compreendida em um determinado contexto (Figura B) e utilizada de acordo com as regras da gramática e da sintaxe para produzir uma comunicação efetiva.

Tanto do ponto de vista das neurociências quanto do da linguística, duas questões relacionadas sobre as palavras e a gramática (i. e., as regras para colocar as palavras em uma sentença) são de especial relevância em relação aos temas principais deste capítulo. Primeiro, qual a natureza do mecanismo neural que nos permite aprender uma língua? E, segundo, por que os humanos têm essa inclinação tão profunda para aprendê-la? A principal figura do século XX que se ateve a essas questões foi o linguista Noam Chomsky, trabalhando no Massachusetts Institute of Technology (Instituto de Tecnologia de Massachusetts). Chomsky, conquanto não estivesse interessado na estrutura do encéfalo, argumentou que a comple-

xidade da linguagem é tal que não pode ser apenas aprendida. Chomsky propôs, então, que a língua deve basear-se em uma “gramática universal”, armazenada durante a evolução de nossa espécie.

Embora esse argumento esteja sem dúvida correto em um certo sentido (o mecanismo neural básico da linguagem, como todos os aspectos da circuitaria encefálica que fornecem a base para o comportamento adulto, é, de fato, construído durante o desenvolvimento normal de cada indivíduo, principalmente como um resultado da herança; veja Capítulos 23 e 24), a evasão de Chomsky em relação à neurobiologia evita a questão central de como, em termos evolutivos ou relacionados com o desenvolvimento, esse mecanismo veio a existir e como ele codifica palavras e as une em sentenças com significado. Sejam quais forem os mecanismos que eventualmente se determine, muito da linguagem que utilizamos é aprendida, obviamente, fazendo-se ligações neuronais entre símbolos arbitrários e os objetos, conceitos e inter-relações que eles significam no mundo real. Como tal, a linguagem humana fornece uma rica fonte para a compreensão de como as porções relevantes do

(A)



Samuel Johnson

córtex humano e seus neurônios constituintes trabalham para produzir a infraestrutura com que fazemos associações, a qual parece ser um aspecto fundamental de muitas das funções corticais.

Referências

- CHOMSKY, N. (1975) *Reflections on Language*. New York: Pantheon/Random House.
- CHOMSKY, N. (1981) Knowledge of language: Its elements and origins. *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. B* 295: 223-234.
- MILLER, G. A. (1991) *The Science of Words*. New York: Scientific American Library.
- PINKER, S. (1994) *The Language Instinct*. New York: W. Morrow and Co.
- WINCHESTER, S. (2003) *The Meaning of Everything: The Story of the Oxford English Dictionary*. Oxford: Oxford University Press.

(B)



A importância do contexto. Quando uma pessoa diz “Estou indo para minha casa no lago”, o significado da expressão obviamente depende da utilização e do contexto, mais do que da estrutura literal da sentença falada. Esse exemplo indica a enorme complexidade da tarefa que todos desempenhamos rotineiramente. Como isso ocorre, mesmo em princípio, continua a ser um quebra-cabeças central na linguagem. (Obtido de Miller, 1991.)

a lesão no hemisfério esquerdo tem dado base para sua conclusão de que se fala principalmente com esse hemisfério, uma conclusão amplamente confirmada por vários estudos modernos utilizando imageamento funcional (embora com algumas restrições importantes, discutidas posteriormente neste capítulo).

Embora Broca estivesse basicamente correto, sua percepção estava incompleta em virtude da sua limitação ao pensar a linguagem como uma função unitária, localizada em uma única região cortical. Essa questão foi mais bem considerada por Wernicke, que distinguiu entre os pacientes aqueles que haviam perdido a capacidade de compreender a linguagem e aqueles que não mais conseguiam produzi-la. Wernicke reconheceu que alguns pacientes afásicos retinham a capacidade de produzir sons com razoável fluência gramatical e sintática, mas sem um conteúdo que tivesse sentido. Ele concluiu que lesões do lobo temporal posterior e superior do lado esquerdo tendem a resultar em uma deficiência desse tipo. Em contraste, outros pacientes continuam a compreender a linguagem, mas falta-lhes a capacidade de organizar ou controlar o conteúdo linguístico de sua fala, embora seja claro que eles compreendem aquilo que estão tentando dizer. Dessa forma, eles repetem sílabas e palavras, produzem frases gramaticalmente incompreensíveis e repetem frases – embora o significado eventualmente possa ser atingido (veja exemplos a seguir). Essas deficiências estão associadas a lesões nas regiões posterior e inferior do lobo frontal esquerdo, a área que Broca havia enfatizado como um importante substrato para a linguagem (veja Figuras 27.1 e 27.2).

Como consequência dessas observações iniciais, duas regras acerca da localização da linguagem têm sido ensinadas. A primeira é que lesões no lobo frontal esquerdo, em uma região denominada **área de Broca**, afetam a capacidade de *produzir* linguagem eficientemente. Essa deficiência é denominada **afasia motora** ou **expressiva** e é também conhecida como **afasia de Broca**. (Tais afasias devem ser especialmente distinguíveis da *disartria*, que é a incapacidade de mover os músculos da face e da língua que medeiam o ato de falar.) As deficiências nos aspectos de planejamento motor das afasias expressivas estão de acordo com as funções motoras complexas do lobo frontal posterior e sua localização adjacente ao córtex motor primário já discutido (veja Capítulos 16 e 26).

A segunda regra é que lesão no lobo temporal esquerdo causa dificuldade para *compreender* a língua falada, uma deficiência conhecida como **afasia sensorial** ou **receptiva**, e também conhecida como **afasia de Wernicke**. (Deficiências de leitura ou escrita – *alexias* e *agrafias* – são distúrbios separados que podem se originar de lesões a áreas encefálicas relacionadas, porém distintas; a maior parte dos afásicos, no entanto, também possuem dificuldade com essas capacidades proximalmente relacionadas.) A afasia receptiva geralmente reflete lesão aos córtices de associação auditivos no lobo temporal posterior, uma região conhecida como **área de Wernicke**.

Uma última categoria bem ampla de síndromes de deficiência de linguagem é a **afasia de condução**. Esses distúrbios originam-se de lesões em vias que conectam regiões temporais e frontais relevantes, tais como o fascículo arqueado na matéria branca subcortical que liga as áreas de Broca e de Wernicke. A interrupção dessa via pode levar a uma incapacidade de produzir respostas apropriadas à comunicação ouvida, embora a comunicação seja compreendida.

Em uma clássica afasia de Broca, o paciente não pode se exprimir de forma apropriada porque os aspectos organizacionais da linguagem (sua gramática e sintaxe) estão desordenados, como mostra o exemplo a seguir, relatado por Howard Gardner (que é o interlocutor). O paciente era um operador de rádio da Guarda Costeira de 39 anos de idade, chamado Ford, que havia sofrido um acidente vascular cerebral que afetou seu lobo frontal posterior esquerdo.

“Eu sou um si... não... homem... uh, bem,... de novo.” Essas palavras eram emitidas vagarosamente e com grande esforço. Os sons não eram articulados com clareza; cada sílaba era emitida de forma grosseira, explosivamente, em uma voz gutural. Com a prática, era possível entendê-lo, mas, no início, encontrei uma dificuldade considerável. “Deixe-me ajudá-lo”, eu disse. “Você era um sinal...” “Sinaleiro... certo”, Ford completou minha frase triunfalmen-

te. “Você era da Guarda Costeira?” “Não, er, sim... navio... Massachu... chusetts... Guarda Costeira... anos.” Ele ergueu suas mãos duas vezes, indicando o número dezenove. “Oh, você esteve na Guarda Costeira por 19 anos.” “Oh... rapaz... certo... certo”, ele replicou. “Por que o senhor está no hospital, senhor Ford?” Ford olhou-me estranhamente, como se dissesse, “Isso não é óbvio?” Ele apontou para seu braço paralisado e disse, “Braço não bom”, e então para sua boca e disse, “Fala... não posso falar... conversar, você vê”.

Howard Gardner, 1974

(*The Shattered Mind: The Person after Brain Damage*, p. 60-61.)

Em contraste, a maior dificuldade na afasia de Wernicke é agrupar objetos ou ideias e as palavras que os significam. Assim, em uma afasia de Wernicke, o discurso é fluente e bem estruturado, porém faz pouco ou nenhum sentido, pois as palavras e significados não estão corretamente ligados, como se evidencia no exemplo a seguir (novamente de Gardner). O paciente nesse caso era açougueiro aposentado de 72 anos, que havia sofrido um acidente vascular cerebral que afetou seu lobo temporal posterior esquerdo.

Rapaz, estou suando, estou terrivelmente nervoso, você sabe, de vez em quando sou pego, não posso ser pego, não posso mencionar o tarripoi, um mês atrás, bem pouco, fiz muitas coisas bem, eu imponho muito, enquanto, por outro lado, você entende o que quero dizer, tenho de andar por aí, examinar, trebin e todo esse tipo de coisa. Oh certo, vá em frente, qualquer velho pensamento que você tenha. Se pudesse eu iria. Oh, estou usando palavras do jeito errado de dizer, todos os barbeiros aqui, sempre que param você, está andando em círculos, se você entende o que quero dizer, que está amarrando e amarrando para repucer, repuceração, bem, estávamos tentando o melhor que podíamos, enquanto de outra vez era com as camas do lado de lá a mesma coisa...

Ibid., p.68

As principais diferenças entre essas duas afasias clássicas estão resumidas na Tabela 27.1.

A despeito da validade das observações originais de Broca e Wernicke, na prática a classificação dos distúrbios de linguagem é consideravelmente mais complexa. Um esforço para refinar a categorização das afasias elaborada no século XIX foi feito pelo neurologista norte-americano Norman Geschwind durante a década de 1950 e início da década de 1960. Com base em dados clínicos e anatômicos de um grande número de pacientes e em uma melhor compreensão da conectividade cortical, obtida por aquela época a partir de estudos em animais, Geschwind concluiu, corretamente, que diversas outras regiões dos córtices parietal, temporal e frontal estão envolvidas de modo decisivo nas capacidades linguísticas humanas. Basicamente, ele demonstrou que lesões nessas áreas adicionais resultam em déficits de linguagem identificáveis, embora mais sutis. Seu esclarecimento das definições dos distúrbios de linguagem tem sido amplamente confirmado por image-

TABELA 27.1 Características das afasias de Broca e de Wernicke

Afasia de Broca ^a	Afasia de Wernicke ^b
Discurso hesitante	Discurso fluente
Tendência a repetir frases ou palavras (perseverança)	Pouca repetição espontânea
Sintaxe desordenada	Sintaxe adequada
Gramática desordenada	Gramática adequada
Estrutura desordenada de palavras individuais	Palavras planejadas ou inapropriadas
Compreensão intacta	Compreensão não está intacta

^a Também conhecida como afasia motora, expressiva ou de produção.

^b Também denominada afasia sensorial ou receptiva.

amento funcional do encéfalo em sujeitos normais e permanece sendo a base para muitos trabalhos clínicos contemporâneos a respeito de linguagem e afasias.

Confirmação da lateralização da linguagem e outras observações

Até a década de 1960, observações acerca da localização e da lateralização da linguagem baseavam-se principalmente em pacientes com lesões encefálicas de gravidade, localização e etiologia variáveis. Até aquela época, as inevitáveis incertezas dos achados clínicos permitiram que muitos céticos argumentassem que a função da linguagem (ou outras funções cognitivas complexas) poderiam não ser lateralizadas (ou mesmo localizadas) no encéfalo. Evidências definitivas apoiando as inferências obtidas de observações neurológicas vieram de estudos de pacientes cujo corpo caloso e comissura anterior haviam sido seccionados como tratamento para convulsões epiléticas intratáveis do ponto de vista médico. (Lembre-se de que uma certa fração das epilepsias graves são refratárias a tratamento médico e que interrupções das conexões entre os dois hemisférios ainda é um modo efetivo de tratamento para a epilepsia em pacientes cuidadosamente selecionados; veja Quadro 8C). Em tais pacientes, pesquisadores puderam verificar as funções dos dois hemisférios cerebrais de forma *independente*, pois os principais tractos axonais que os conectam haviam sido interrompidos. Os primeiros estudos nestes assim chamados **pacientes de cérebro partido** (*split brain*) foram realizados por Roger Sperry e seus colegas no California Institute of Technology (Instituto de Tecnologia da Califórnia), nas décadas de 1960 e 1970, e estabeleceram, além de qualquer dúvida, a lateralização hemisférica da linguagem. Esse trabalho também demonstrou muitas outras diferenças funcionais entre os hemisférios direito e esquerdo (Figura 27.3) e continua sendo considerado uma contribuição extraordinária para a compreensão da organização do encéfalo.

Para avaliar a capacidade funcional de cada hemisfério em pacientes com o encéfalo partido, é essencial que a informação seja fornecida apenas a um lado do encéfalo. Sperry, Michael Gazzaniga (que foi um colaborador-chave neste trabalho) e outros elaboraram diversas formas bem simples de fazer isso, a mais direta das quais era pedir ao paciente que utilizasse cada uma das mãos independentemente para identificar objetos sem qualquer assistência visual (Figura 27.3A). Lembre-se do Capítulo 9 que a informação sensorial somática originária da mão direita é processada pelo hemisfério esquerdo, e vice-versa. Pedindo a um paciente que descrevesse o objeto manipulado por uma das mãos ou pela outra, a capacidade de linguagem do hemisfério relevante podia ser examinada. Tais testes mostraram claramente que os dois hemisférios diferem em sua capacidade de linguagem (como era esperado, a partir das correlações *post-mortem* descritas antes).

Utilizando o hemisfério esquerdo, pacientes com o cérebro partido eram capazes de dar o nome de objetos que seguravam na mão direita sem dificuldade. Em contraste, e bem notavelmente, não conseguiam dar o nome de um objeto que era segurado na mão esquerda. Utilizando o hemisfério direito, os pacientes eram capazes de produzir apenas uma descrição indireta do objeto, que era com base em palavras e frases rudimentares, e não no símbolo léxico preciso do objeto (p. ex., “uma coisa redonda” em vez de “uma bola”), e alguns não conseguiam fornecer qualquer descrição verbal daquilo que seguravam na mão esquerda. Observações feitas utilizando técnicas especiais para fornecer informação visual aos hemisférios de forma independente (um método denominado *apresentação taquistoscópica*; Figura 27.3B) demonstraram ainda que o hemisfério esquerdo podia responder a comandos escritos, enquanto o hemisfério direito respondia unicamente a estímulos não verbais (p. ex., instruções pictóricas ou, em alguns casos, comandos escritos rudimentares). Essas distinções refletem diferenças hemisféricas mais amplas, resumidas pela expressão de que o hemisfério esquerdo, na maior parte dos humanos, é especializado (entre outras coisas) no processamento de material verbal e simbólico, importante na comunicação, enquanto o hemisfério direito é especializado (entre outras coisas) no processamento visual-espacial e emocional.

O engenhoso trabalho de Sperry e de seus colegas em pacientes com o encéfalo partido colocou um final na controvérsia secular sobre a lateralização da

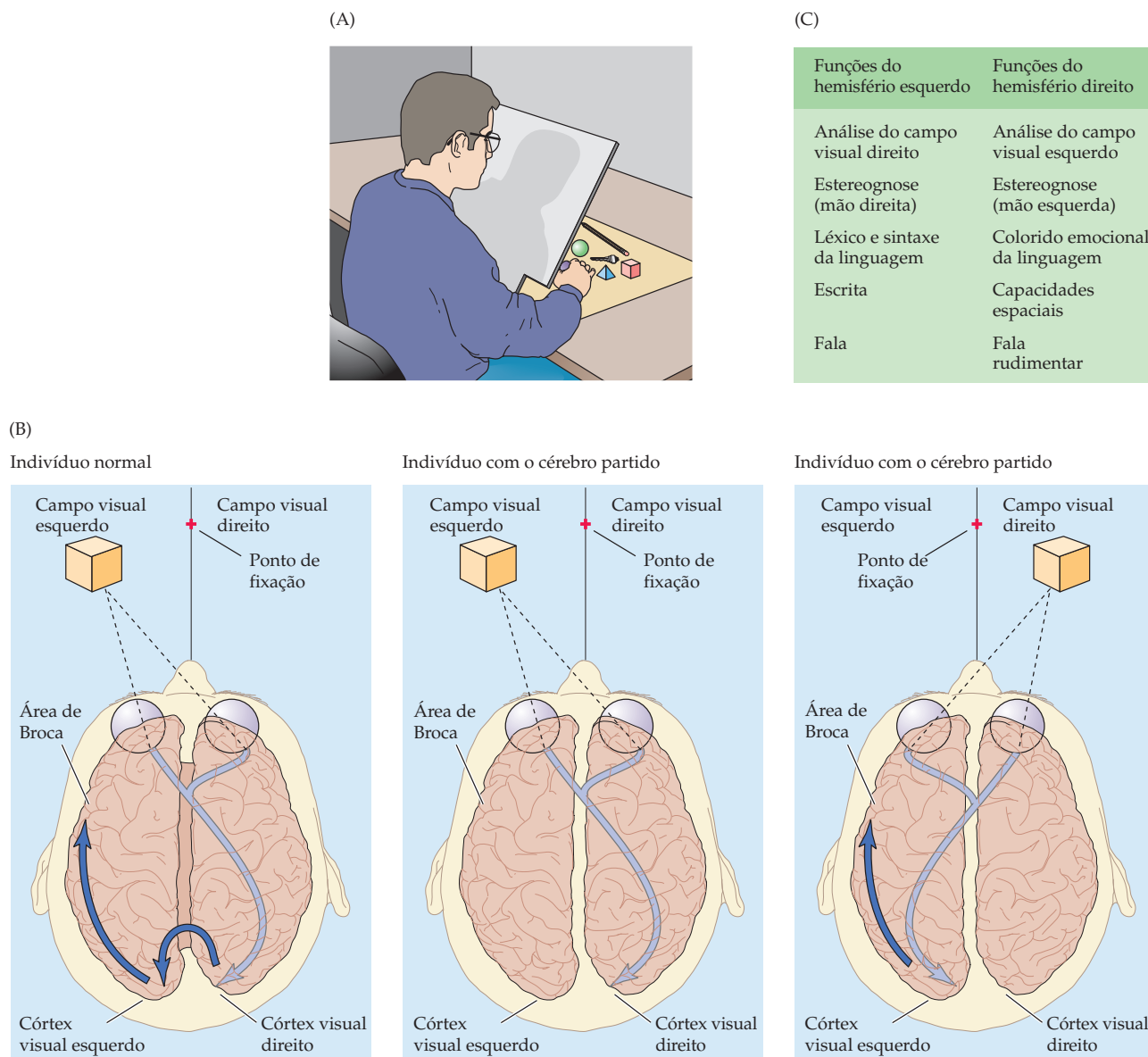


Figura 27.3 Confirmação da especialização hemisférica para a linguagem, obtida por meio do estudo de indivíduos nos quais as conexões entre os hemisférios direito e esquerdo haviam sido cirurgicamente seccionadas. (A) Estereognosia independente da visão, utilizando uma única mão, pode ser utilizada na avaliação das capacidades de linguagem de cada hemisfério em pacientes com o cérebro partido. Objetos segurados com a mão direita, que fornece informação somatossensorial para o hemisfério esquerdo, são facilmente designados; esses pacientes não conseguem, no entanto, identificar objetos segurados com a mão esquerda, nomeando-os. (B) Instruções visuais simples ou estímulos visuais podem também ser dados de forma independente aos hemisférios direito ou esquerdo nesses indivíduos com o cérebro partido. Uma vez que o campo visual esquerdo é percebido pelo hemisfério direito (e vice-versa; veja Capítulo 12), uma instrução apresentada brevemente (taquistoscópi-

ca) ao campo visual esquerdo é apreciada apenas pelo encéfalo direito (presumindo-se que o indivíduo mantenha seu olhar diretamente para a frente). Em sujeitos normais, a ativação do córtex visual direito leva à transferência da informação visual para o hemisfério esquerdo, via corpo caloso. Em pacientes com o cérebro partido, a informação apresentada ao campo visual esquerdo não pode chegar ao hemisfério esquerdo, e os pacientes são incapazes de produzir um relato verbal acerca do estímulo. No entanto, tais pacientes são capazes de produzir um relato verbal de estímulos apresentados ao campo visual direito. Uma ampla variedade de funções hemisféricas pode ser avaliada utilizando o método taquistoscópico, mesmo em sujeitos normais. (C) A lista enumera algumas das diferentes capacidades funcionais dos hemisférios esquerdo e direito, conforme deduzido a partir de vários testes comportamentais aplicados em pacientes com o cérebro partido.

QUADRO 27D Linguagem, manidestros e canhotos

Aproximadamente 9 entre 10 pessoas são manidestras, uma proporção que parece ser estável ao longo de milhares de anos e em todas as culturas em que essa característica tem sido examinada. Além disso, a preferência por uma mão ou por outra, ou seu equivalente, provavelmente não é peculiar aos humanos: muitos estudos têm demonstrado preferência por uma pata em animais, desde camundongos até macacos, e que é, ao menos de certo modo, semelhante à preferência por uma das mãos nos humanos.

A preferência por utilizar uma mão ou outra é normalmente verificada fazendo-se o indivíduo responder a uma série de questões sobre seus comportamentos manuais preferenciais, tais como: “Qual mão você utiliza para escrever?”; “Que mão você utiliza para jogar uma bola?”; ou “Que mão você utiliza para escovar os dentes?” A cada resposta é atribuído um valor, dependendo da preferência indicada, fornecendo uma medida quantitativa da inclinação do indivíduo no sentido de ser manidestro ou canhoto. Antropólogos têm determinado a incidência de indivíduos manidestros ou canhotos em culturas antigas por meio do exame de artefatos; o formato de uma machadinha de pedra lascada (sílex), por exemplo, pode indicar se foi feito por um indivíduo manidestro ou canhoto. A incidência de manidestros ou canhotos na antiguidade também tem sido estudada pelo exame da incidência de figuras em representações artísticas que aparecem utilizando uma ou outra mão. Com base nessas evidências,

Um simples abridor de latas manual é um exemplo da grande variedade de objetos comuns desenhados para utilização pela maioria de manidestros.

nossa espécie parece ter sempre sido preferencialmente de manidestros.

O fato de um indivíduo ser manidestro ou canhoto apresenta diversas consequências interessantes. Como será óbvio para os canhotos, o mundo dos artefatos humanos é, em muitos aspectos, um mundo para manidestros (Figura A). Instrumentos como abridores de latas, tesouras e instrumentos elétricos são construídos para a maioria de manidestros. Livros e revistas são também desenhados para manidestros (compare o ato de virar uma página com sua mão direita e com sua mão esquerda), assim como clubes de golfe e violões. Justamente por isso, o desafio de manusear a caneta é diferente para manidestros e canhotos, em função da escrita ser da esquerda para a direita (Figura B). Talvez como uma consequência desse viés, a taxa de acidentes para canhotos em todas as categorias (trabalho, lar, esportes) é mais alta do que para manidestros, incluindo a taxa de fatalidades no trânsito. Entretanto, há também algumas vantagens em ser canhoto. Por exemplo, um número incomum de campeões de esgrima tem sido de canhotos. A razão para esse

fato é óbvia: uma vez que a maioria dos oponentes de qualquer indivíduo será de manidestros, o esgrimista médio, seja manidestro, seja canhoto, está menos preparado para aparar golpes de canhotos.

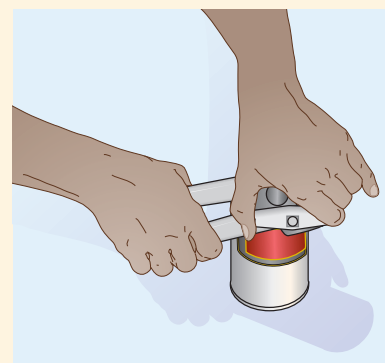
Uma das questões mais ardorosamente debatidas acerca das consequências da preferência na utilização de uma das mãos tem sido se o fato de ser canhoto é, em qualquer sentido, “patológico” e se determina uma expectativa de vida reduzida. Não se discute que existe atualmente um número surpreendentemente pequeno de canhotos entre os idosos (Figura C). Esses dados originam-se de estudos na população em geral e são apoiados por informações coletadas da *Enciclopédia de Beisebol*, na qual a longevidade e outras características de um grande número de manidestros e canhotos saudáveis têm sido registradas, em virtude do interesse por esse passatempo favorito nos EUA.

Duas explicações têm sido sugeridas para esse achado peculiar. Stanley Coren e seus colaboradores, na Universidade da Columbia Britânica, têm argumentado que essas estatísticas refletem uma maior taxa de morta-

(A)
Manidestro



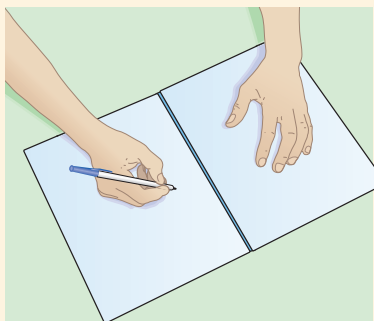
Canhoto



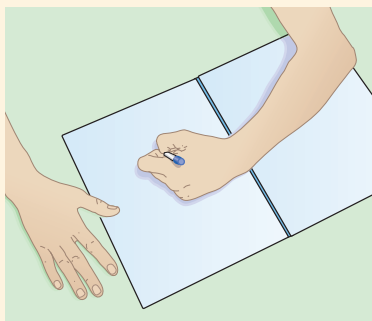
linguagem; na maioria dos indivíduos, o hemisfério esquerdo é, com certeza, o centro das funções de linguagem explicitamente verbais. Existe uma variabilidade significativa, no entanto, no grau de lateralização entre indivíduos (Quadro 27D), e seria errado imaginar que o hemisfério direito não apresenta capacidade de linguagem. Como já se observou, em alguns indivíduos, o hemisfério direito pode produzir palavras e frases rudimentares, e alguns indivíduos têm funções verbais completamente no lado direito. Além disso, mesmo para a maioria com

(B)

Manidestro escrevendo



Canhoto escrevendo



Técnicas de escrita para manidestros e canhotos.

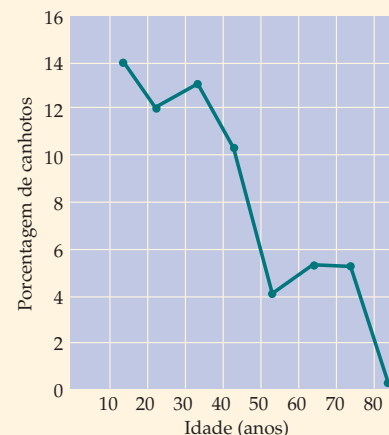
lidade entre canhotos, parcialmente como resultado de um maior número de acidentes, mas também como resultado de outros dados, mostrando que o fato de ser canhoto pode estar associado a várias patologias (p. ex., há maior número de canhotos entre indivíduos classificados como mentalmente retardados). Coren e outros têm sugerido que a preferência pela utilização da mão esquerda pode surgir em virtude de problemas no desenvolvimento durante o período pré e/ou perinatal. Se isso for verdade, então outra razão para a diminuição na longevidade teria sido identificada, juntamente à maior suscetibilidade a acidentes em um mundo estruturado para manidestros.

Uma explicação alternativa, entretanto, é que o reduzido número de canhotos entre idosos hoje é, primariamente, um reflexo de fatores sociológicos – a saber, uma maior aceitação de crianças canhotos hoje do que no início do século XX. Sob esse prisma, há menos idosos canhotos hoje porque, nas gerações anteriores, pais, professores e outras figuras com autoridade encorajaram (e, algumas vezes, insistiram para) a utilização da

mão direita. O peso das evidências favorece a explicação sociológica.

A relação entre a preferência pela utilização de uma ou de outra mão e outras funções lateralizadas – em especial a linguagem – tem sido, há muito, uma fonte de confusão. É improvável que haja qualquer relação direta entre a linguagem e a preferência por uma das mãos, apesar de muita especulação em contrário. A relação mais direta para esse ponto vem de resultados do teste de Wada, descrito no texto. Um grande número de tais testes, realizados para propósitos clínicos, indica que cerca de 97% dos humanos, incluindo a maioria dos canhotos, têm funções de linguagem explicitamente verbal localizadas no hemisfério esquerdo (embora deva-se observar que a dominância do hemisfério direito para a linguagem é muito mais comum entre canhotos). Uma vez que a maioria dos canhotos tem as funções da linguagem no lado do encéfalo oposto ao controle de sua mão preferentemente utilizada, torna-se difícil argumentar a favor de qualquer relação estrita entre essas duas funções lateralizadas. Com muita probabilidade, a preferência por uma das

(C)



Porcentagem de canhotos na população em função da idade (com base em mais de 5.000 indivíduos). Tomados por seu valor aparente, esses dados indicam que manidestros vivem mais do que canhotos. Uma possibilidade mais provável, no entanto, é que o pequeno número de idosos canhotos atualmente seja apenas um reflexo de alterações ao longo das décadas nas pressões sociais sobre as crianças para que se tornassem manidestras. (Segundo Coren, 1992.)

mãos, assim como a linguagem, é, primeiro e acima de tudo, um exemplo da vantagem de se ter qualquer função especializada em um dos lados do encéfalo, a fim de utilizar ao máximo os circuitos neurais disponíveis em um encéfalo de tamanho limitado.

Referências

- BAKAN, P. (1975) Are left-handers brain damaged? *New Scientist* 67: 200–202.
- COREN, S. (1992) *The Left-Hander Syndrome: The Causes and Consequence of Left-Handedness*. New York: The Free Press.
- DAVIDSON, R. J. and K. HUGDAHL (EDS.) (1995) *Brain Asymmetry*. Cambridge, MA: MIT Press.
- SALIVE, M. E., J. M. GURALNIK and R. J. GLYNN (1993) Left-handedness and mortality. *Am. J. Pub. Health* 83: 265–267.

forte lateralização das capacidades semânticas da linguagem no lado esquerdo, o hemisfério direito é normalmente a fonte do colorido emocional que pode ser dado à linguagem (veja a seguir e veja Capítulo 29). Além disso, o hemisfério direito, em muitos pacientes com o cérebro partido, compreende a linguagem em um grau modesto, pois esses pacientes podem responder a comandos visuais simples, apresentados taquistoscopicamente para o campo visual esquerdo. Consequentemente, a conclusão de Broca de que falamos com nosso encéfalo

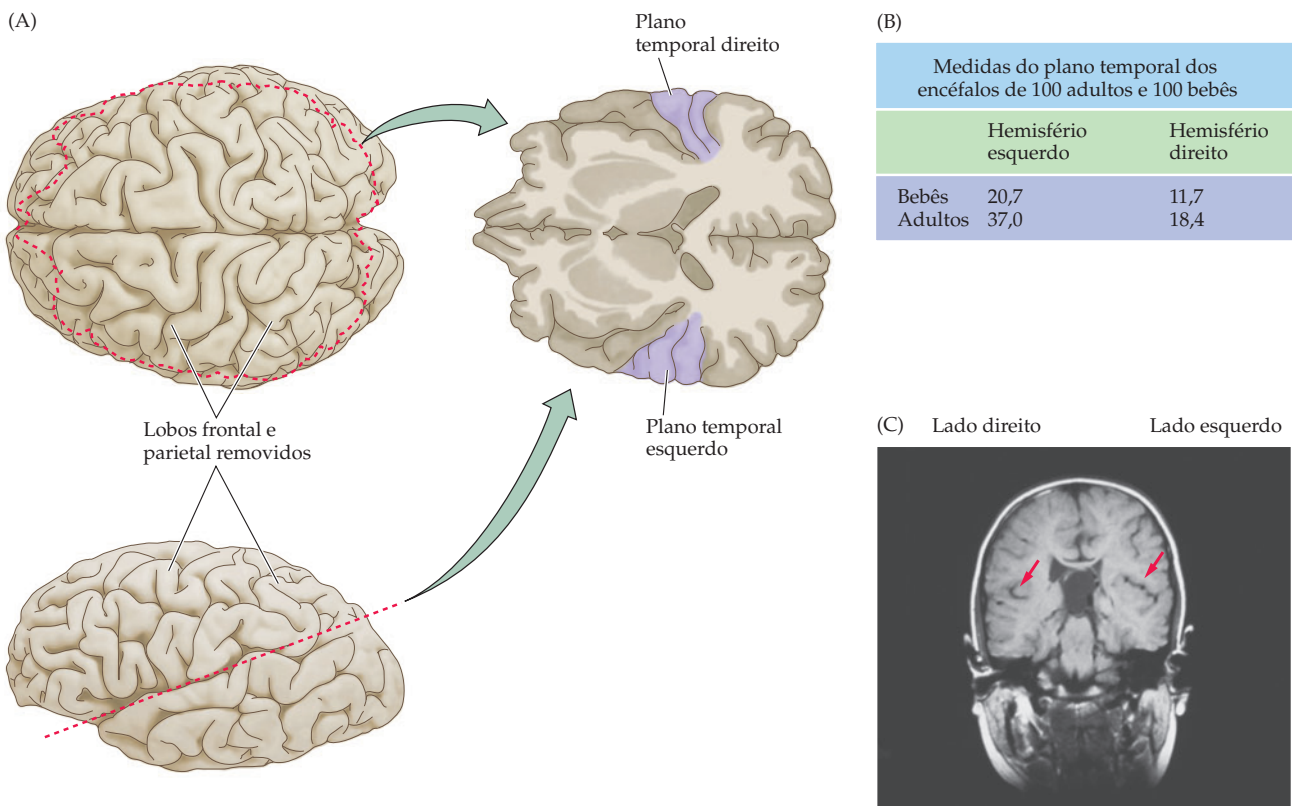
esquerdo não está estritamente correta; seria mais correto dizer que a maioria das pessoas compreende a linguagem e a fala muito melhor com o hemisfério esquerdo do que com o direito e que as contribuições dos dois hemisférios para a comunicação são notavelmente diferentes.

Diferenças anatômicas entre os hemisférios direito e esquerdo

As diferenças entre os hemisférios esquerdo e direito nas funções da linguagem inspiraram naturalmente neurólogos e neuropsicólogos a procurar correlatos estruturais dessa assimetria comportamental. Uma diferença hemisférica que recebeu muita atenção ao longo dos anos foi identificada no final da década de 1960 por Norman Geschwind e seus colegas na Escola de Medicina de Harvard, os quais encontraram uma assimetria no aspecto superior do lobo temporal conhecido como o **plano temporal** (*planum temporale*) (Figura 27.4). Essa área é significativamente maior no lado esquerdo em cerca de dois terços dos indivíduos humanos estudados *post-mortem*. Uma diferença semelhante foi descrita em grandes macacos, mas não em outros primatas.

Uma vez que o plano temporal é próximo (embora não congruente) a regiões do lobo temporal que contêm áreas corticais essenciais à linguagem (i. e., a área de Wernicke e outras áreas associativas auditivas), sugeriu-se inicialmente que essa assimetria do lado esquerdo refletiria o maior envolvimento do hemisfério esquerdo na linguagem. No entanto, é improvável que essas diferenças anatômicas nos dois hemisférios do encéfalo, que são observáveis já no nascimento, sejam correlatos anatômicos da lateralização da função da linguagem. O fato de que uma assimetria nesse plano seja detectável em apenas 67% dos encéfalos humanos, enquanto a proeminência da linguagem no hemisfério esquerdo é evidente em 97% da população, é um argumento no sentido de que essa observação deve ter outra causa. O correlato estrutural das diferenças funcionais entre os hemisférios esquerdo/direito nas capacidades de linguagem, se existe em um nível anatômico

Figura 27.4 Assimetria dos lobos temporais humanos direito e esquerdo. (A) A porção superior do encéfalo foi removida conforme indicado, revelando a superfície dorsal dos lobos temporais no diagrama à direita (que apresenta uma visão dorsal do plano horizontal). Uma região, na superfície do lobo temporal, denominada plano temporal, é significativamente maior no hemisfério esquerdo da maioria dos indivíduos (porém está longe de ser em todos). (B) Medidas do plano temporal em encéfalos adultos e de bebês. O tamanho médio do plano temporal é expresso em unidades planimétricas arbitrárias, para contornar a dificuldade de se medir a curvatura dos giros dentro do plano. A assimetria é evidente ao nascimento e persiste em adultos com aproximadamente a mesma magnitude (em média, o plano esquerdo é 50% maior do que o direito). (C) Uma imagem obtida por ressonância magnética do plano frontal, mostrando essa assimetria (setas) em um sujeito adulto normal.



maior, permanece incerto, assim como para as funções lateralizadas nos hemisférios descritas no Capítulo 26.

Mapeando a função da linguagem

Os trabalhos pioneiros de Broca e Wernicke, e, posteriormente, de Geschwind e Sperry, estabeleceram claramente diferenças nas funções dos dois hemisférios. Diversas técnicas têm sido desenvolvidas desde então, as quais permitem verificar atributos dos hemisférios em pacientes neurológicos com corpo caloso intacto e em indivíduos normais.

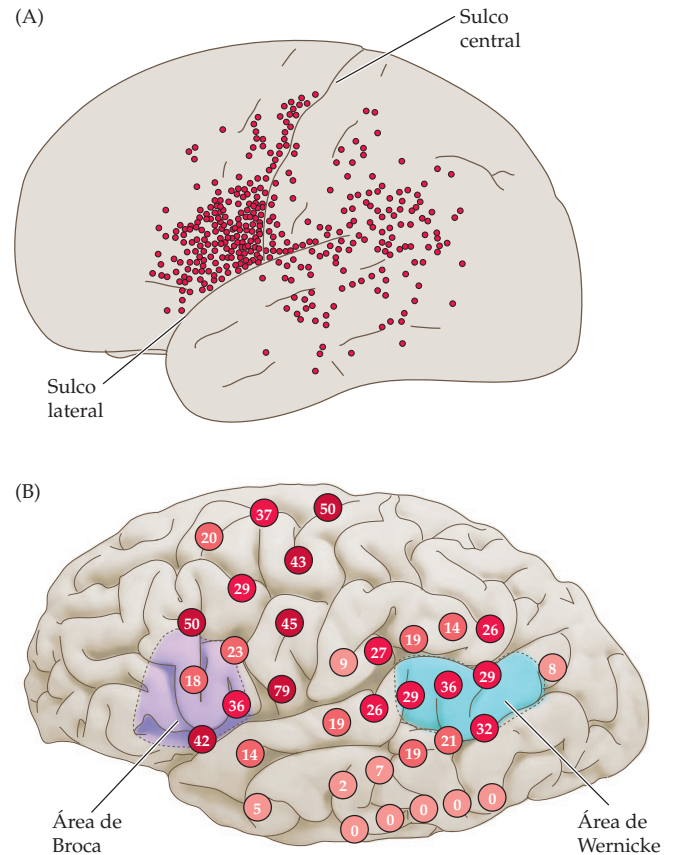
Um método que tem sido utilizado há muito para a avaliação clínica da lateralização da linguagem foi estabelecido na década de 1960 por Juhn Wada no Montreal Neurological Institute (Instituto Neurológico de Montreal). No assim chamado teste de Wada, um anestésico de curta ação (p. ex., amital sódico) é injetado na artéria carótida esquerda; esse procedimento “anestesia” transitoriamente o hemisfério esquerdo e, dessa forma, testa a capacidade funcional da metade afetada do encéfalo. Se o hemisfério esquerdo for de fato “dominante” para a linguagem, então o paciente torna-se transitoriamente afásico enquanto realiza uma tarefa verbal, como contar. O anestésico é rapidamente diluído na circulação, mas não antes que seus efeitos locais no hemisfério do lado da injeção possam ser observados. Uma vez que esse teste é potencialmente perigoso, seu uso é limitado a pacientes neurológicos e neurocirúrgicos.

Maneiras menos invasivas (porém menos definitivas) de testar as capacidades cognitivas dos dois hemisférios em sujeitos normais incluem tomografia por emissão de pósitrons (TEP), imageamento ressonância magnética funcional (IRMf) (veja o Quadro 1A), estimulação magnética transcraniana e o tipo de apresentação taquistoscópica utilizada de modo tão efetivo por Sperry e seus colegas (mesmo quando os hemisférios estão normalmente conectados, os participantes mostram retardo nas respostas verbais e outras diferenças quando o hemisfério direito recebe a instrução). A aplicação de todas essas técnicas tem confirmado amplamente a lateralização hemisférica das funções de linguagem. Mais importante, tais estudos forneceram valiosas ferramentas de diagnóstico para determinar, na preparação para uma neurocirurgia, qual hemisfério é “eloquente”: embora a maioria dos indivíduos tenha as principais funções de linguagem no hemisfério esquerdo, uns poucos – cerca de 3% da população – não o fazem (esses últimos são frequentemente canhotos; veja Quadro 27D).

Uma vez que o hemisfério apropriado seja conhecido por meio dessas técnicas, o neurocirurgião pode mapear as funções de linguagem mais precisamente por estimulação elétrica do córtex durante a cirurgia, refinando adicionalmente sua abordagem do problema relacionado a determinado paciente. Na década de 1930, o neurocirurgião Wilder Penfield e seus colegas do Instituto Neurológico de Montreal já haviam estabelecido a localização mais detalhada das capacidades corticais em um grande número de pacientes (veja Capítulo 9). Penfield utilizava técnicas de mapeamento elétrico adaptadas de trabalhos neurofisiológicos em animais para delinear as áreas da linguagem no córtex previamente à remoção de tecido encefálico, no tratamento de tumores ou epilepsia (Figura 27.5A). Tal mapeamento durante a cirurgia garantia que a cura não seria pior do que a doença e tem sido, desde então, amplamente utilizado, com métodos de registro e de estimulação cada vez mais sofisticados. Como resultado, grande riqueza de informações detalhadas acerca da localização da linguagem tem surgido.

As observações de Penfield, juntamente a estudos mais recentes realizados por George Ojemann e seu grupo na Universidade de Washington, têm aprimorado as conclusões inferidas a partir de correlatos *post-mortem* e de outras abordagens (Figura 27.5B). Como esperado, esses estudos realizados durante cirurgias utilizando métodos eletrofisiológicos de registro têm mostrado que uma grande região do córtex perissylviano no hemisfério esquerdo está claramente envolvida na produção e na compreensão da linguagem. Uma surpresa em tais estudos, entretanto, foi a variabilidade na localização da linguagem entre pacientes. Assim, Ojemann descobriu que as regiões encefálicas envolvidas na linguagem são ape-

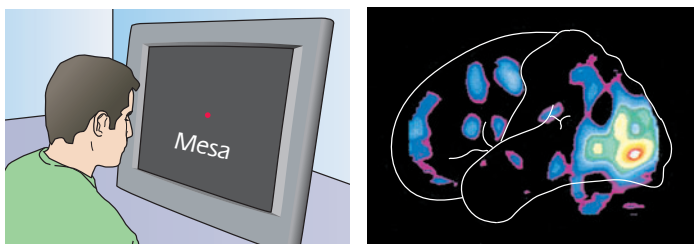
Figura 27.5 Evidências da variabilidade da representação da linguagem entre indivíduos, determinada por estimulações elétricas durante neurocirurgias. (A) Diagrama do estudo original de Penfield, ilustrando sítios no hemisfério esquerdo nos quais a estimulação elétrica interfere na fala. (B) Diagramas resumindo dados de 117 pacientes cujas áreas da linguagem foram eletricamente mapeadas no momento da cirurgia. O número em cada círculo vermelho indica a porcentagem (bem variável) de pacientes que, em resposta à estimulação daquele local, mostraram interferência na linguagem. Note também que muitos dos sítios que permitem interferência caem fora das áreas clássicas da linguagem (área de Broca, mostrada em roxo; área de Wernicke, mostrada em azul). (A, segundo Penfield e Roberts, 1959; B, segundo Ojemann *et al.*, 1989.)



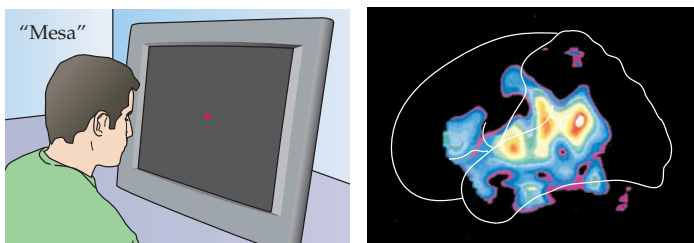
nas aproximadamente aquelas indicadas na maior parte dos velhos livros-texto e que sua exata localização difere de forma imprevisível entre os indivíduos. Outro achado também inesperado é que pacientes bilíngues não utilizam necessariamente a mesma quantidade de córtex para o armazenamento dos nomes dos mesmos objetos nas duas diferentes línguas. Além disso, embora certos neurônios no córtex temporal, na área de Wernicke e em suas vizinhanças respondam preferencialmente a palavras faladas, eles não apresentam preferências para uma palavra em particular, e um amplo espectro de palavras pode determinar uma resposta em um dado sítio de registro.

Apesar desses avanços, estudos neurocirúrgicos são complicados por suas dificuldades intrínsecas, pelo risco envolvido e, de certo modo, pelo fato de que os encéfalos dos pacientes em quem são realizados os estudos não são normais. Os adventos da tomografia por emissão de pósitrons, na década de 1980, e, mais recentemente, da análise de imagens por ressonância magnética funcional permitiram a investigação das regiões relacionadas com a linguagem em indivíduos normais, por meio de imageamento não invasivo (Figura 27.6). Lembre-se de que essas técnicas revelam as áreas do encéfalo que estão ativas durante a realização de uma determinada tarefa, pois a atividade elétrica correlata aumenta a atividade metabólica local e, portanto, o fluxo sanguíneo local. De modo semelhante aos estudos de Ojemann em pacientes neurocirúrgicos, os resultados dessa abordagem, particularmente nas mãos de Marc Raichle, Steve Petersen e seus colegas da Universidade Washington em St. Louis, desafiaram visões excessivamente rígidas de localização e lateralização da função linguística. Embora altos níveis de atividade ocorram nas regiões onde isso era esperado, grandes áreas de ambos os hemisférios são ativadas em tarefas de reconhecimento ou produção de palavras.

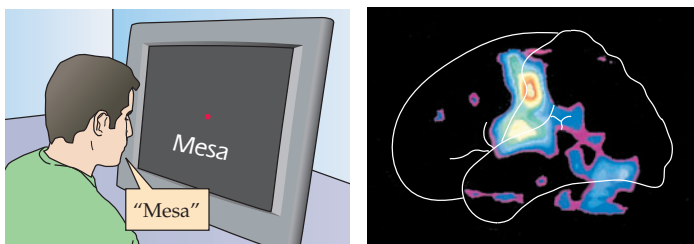
Visualização passiva de palavras



Ouvindo palavras



Falando palavras



Gerando associações de palavras

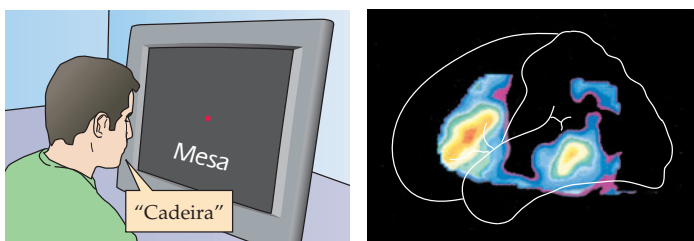
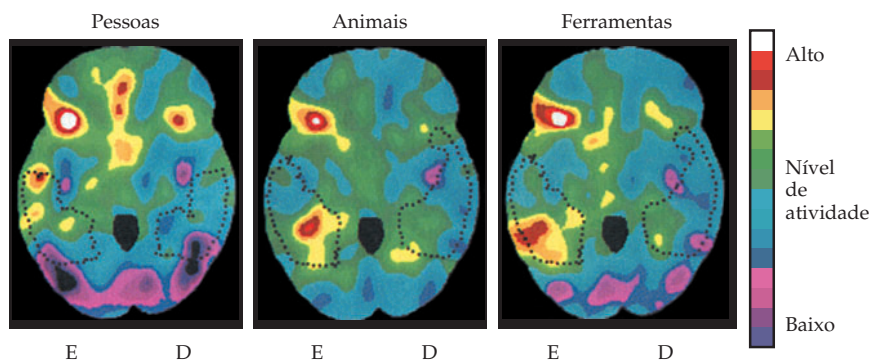


Figura 27.6 Regiões do hemisfério esquerdo relacionadas à linguagem mapeadas por tomografia por emissão de pósitrons (TEP) em um sujeito humano normal. Os participantes foram colocados em um aparelho de TEP e seguiram instruções que eram fornecidas por meio de um monitor especial (esses detalhes não estão ilustrados). Os painéis à esquerda indicam a tarefa sendo praticada anteriormente à TEP. As imagens obtidas são mostradas à direita. Tarefas de linguagem, tais como ouvir e produzir palavras ou associações de palavras, determinam atividade nas áreas de Broca e de Wernicke, como esperado. Também ocorre atividade, no entanto, em áreas motoras e sensoriais, primárias e de associação, tanto para tarefas de linguagem ativas quanto passivas. Essas observações indicam que o processamento da linguagem envolve muitas regiões corticais, além das áreas clássicas da linguagem. (Obtido de Posner e Raichle, 1994.)

Por fim, diversos investigadores, incluindo Hanna Damasio e seus colegas da Universidade de Iowa e Alex Martin e seus colaboradores do National Institutes of Mental Health (Instituto Nacional para a Saúde Mental dos EUA), mostraram que regiões distintas do córtex temporal são ativadas por tarefas nas quais os participantes desempenham tarefas que envolvem dar nomes, ver ou combinar faces, animais ou instrumentos (Figura 27.7). Essa observação ajuda a explicar o achado clínico de que, quando uma região relativamente limitada do lobo temporal é lesionada (em geral, mas nem sempre, no lado esquerdo), os déficits de linguagem são algumas vezes restritos a determinada categoria de objetos. Esses estudos também são consistentes com os estudos eletrofisiológicos de Ojemann, indicando que alguns aspectos da linguagem estão organizados de acordo com categorias de significados, e não como palavras individuais. Tomados em conjunto, tais estudos estão aumentando rapidamente a informação disponível acerca de como a linguagem está representada no encéfalo.

Figura 27.7 Observa-se, utilizando análise de imagens por TEP, que diferentes regiões no lobo temporal são ativadas por diferentes categorias de palavras. Linhas pontilhadas mostram a localização de regiões temporais relevantes nestas vistas horizontais. Observe os diferentes padrões de atividade no lobo temporal em resposta a cada categoria de estímulo. (Obtido de Damasio *et al.*, 1996.)



O papel do hemisfério direito na linguagem

Uma vez que, de modo geral, as mesmas áreas anatômicas e citoarquitetônicas existem no córtex de ambos os hemisférios, um ponto remanescente nos deixa perplexos: o que fazem, na realidade, as áreas comparáveis no hemisfério direito? De fato, déficits de linguagem frequentemente ocorrem *mesmo* após lesão no hemisfério direito. O efeito mais óbvio de tais lesões é uma ausência dos componentes emocionais e tonais normais – denominados **elementos prosódicos** – da linguagem, os quais conferem significado adicional à comunicação verbal. Esse “colorido” da fala é fundamental para a mensagem que se deseja transmitir. De fato, em algumas linguagens, como no mandarim chinês, a prosódia é utilizada para mudar o significado semântico da palavra emitida. Deficiências nessa capacidade, as quais são denominadas **aprosodias**, estão associadas a lesões em áreas corticais do hemisfério direito que correspondem às áreas de Broca e de Wernicke e regiões associadas no hemisfério esquerdo. As aprosodias enfatizam que, embora o hemisfério esquerdo (ou, colocando de modo mais adequado, regiões corticais distintas dentro desse hemisfério) figure, de forma proeminente, como necessário para a compreensão e produção da linguagem na maioria dos humanos, outras regiões, incluindo áreas correspondentes (e outras) no hemisfério direito, são necessárias para gerar toda a riqueza do discurso do dia a dia.

Em resumo, enquanto as regiões classicamente definidas no hemisfério esquerdo operam mais ou menos como anunciado, uma variedade de estudos mais recentes têm mostrado que outras áreas dos hemisférios esquerdo e direito fazem uma contribuição claramente significativa para a produção e a compreensão da linguagem.

Linguagem de sinais

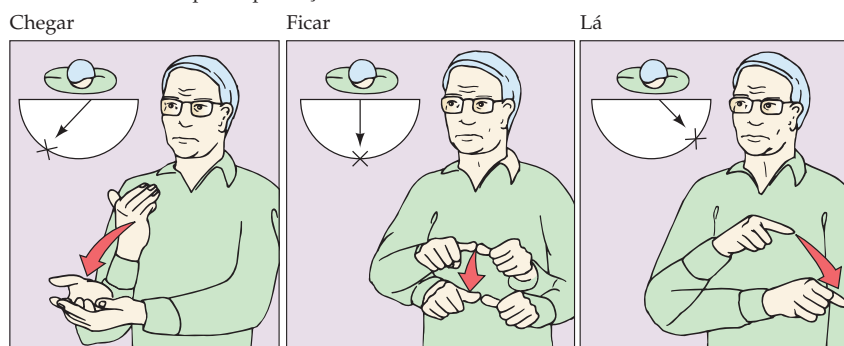
As implicações de diversos aspectos dos pontos tratados aqui mostram que a organização cortical da linguagem não é apenas o reflexo da especialização para ouvir e falar; as regiões da linguagem no encéfalo parecem estar mais amplamente organizadas para o processamento de símbolos pertinentes à comunicação social. Um forte apoio a essa conclusão advém de estudos da linguagem de sinais em indivíduos surdos de nascença.

A linguagem de sinais norte-americana apresenta todos os componentes (gramática, sintaxe e tom emocional) da língua falada e da ouvida. Com base nesse conhecimento, Ursula Bellugi e colaboradores do Instituto Salk examinaram a localização cortical da capacidade para a linguagem de sinais em pacientes que haviam sofrido lesões localizadas, tanto do hemisfério direito como do esquerdo. Todos esses indivíduos eram surdos de nascença, haviam utilizado sinais durante toda a vida, tinham cônjuges surdos, eram membros da comunidade de surdos e eram destros. Os pacientes com lesões no hemisfério esquerdo, que em cada caso envolviam áreas da linguagem nos lobos frontal e/ou temporal, apresentavam déficits mensuráveis na compreensão e na produção de sinais quando comparados com

indivíduos sem lesões, de idade semelhante, que também utilizavam a linguagem de sinais (Figura 27.8). Em contraste, pacientes com lesões no hemisfério direito mais ou menos nessas mesmas áreas não apresentavam “afasias” de sinal. Em vez disso, conforme predito a partir de outros estudos em indivíduos portando lesões semelhantes e com audição normal, as capacidades do hemisfério direito (tais como o processamento visuoespacial, o processamento emocional e de tom emocional da sinalização) apresentavam-se prejudicadas. Embora o número de indivíduos estudados tenha sido necessariamente pequeno (é preciso compreender que indivíduos surdos com lesões nas áreas de linguagem são difíceis de serem encontrados), a capacidade para a comunicação sinalizada e vista é evidentemente representada com predominância no hemisfério esquerdo, nas mesmas áreas da língua falada. Essa evidência confirma que as regiões da linguagem no encéfalo são especializadas na representação da comunicação simbólica, e não na língua falada e ouvida *per se*.

A capacidade para a comunicação vista e sinalizada, como para sua contra-parte ouvida e falada, emerge no início da infância. Observação cuidadosa do balbuciar em bebês ouvindo (e, eventualmente, falando) mostra a produção de um padrão de sons previsível relacionado com a aquisição, por fim, da linguagem falada. Assim, o balbuciar prefigura a verdadeira linguagem e indica que uma capacidade inata para a imitação da linguagem é uma parte fundamental do processo pelo qual uma linguagem completa é, por fim, adquirida. Os bebês de pais surdos e que utilizam linguagem de sinais também fazem sinais para os pais, “balbuciando” com suas mãos em gestos que são, aparentemente, os precursores dos sinais (veja Figura 24.1). Assim como o balbuciar verbal, o grau de “balbuciar” manual aumenta com a idade, até que a criança começa a formar sinais acurados e com significado. Essas observações indicam que a estratégia para a aquisição dos rudimentos da comunicação simbólica a partir dos pais ou de outras fontes de informação – independentemente da forma de expressão – é semelhante em indivíduos com audição normal e em surdos.

Paciente com déficit para a produção de sinais:



Forma correta:

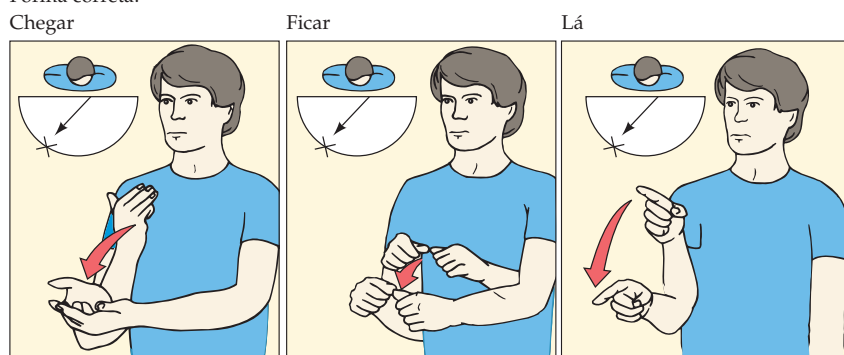


Figura 27.8 Déficits de sinais em indivíduos congenitamente surdos que haviam aprendido a linguagem de sinais desde o nascimento e, posteriormente, sofrido lesões em áreas da linguagem do hemisfério esquerdo. Lesão no hemisfério esquerdo produz problemas na produção de sinais por esses pacientes, análogos às afasias observadas após lesões comparáveis em pacientes que falam e ouvem. Nesse exemplo, o paciente (painel superior) está expressando a sentença “Chegamos em Jerusalém e lá permanecemos”. Em comparação com um controle normal (painel inferior), ele não domina adequadamente a orientação espacial dos sinais. A direção correta dos sinais e a direção aberrante dos sinais “afásicos” estão indicadas no canto superior esquerdo de cada painel. (Segundo Bellugi *et al.*, 1989.)

Resumo

Grande variedade de métodos tem sido utilizada para compreender a localização da linguagem no encéfalo humano. Esse esforço começou no século XIX pela correlação de sinais e de sintomas clínicos com a localização de lesões encefálicas observadas *post-mortem*. No século XX, observações clínicas adicionais, juntamente a estudos de pacientes com o cérebro partido, mapeamento em neurocirurgias, anestesia transitória de um único hemisfério e técnicas não invasivas de análise de imagens, tais como TEP e IRMf, têm aumentado consideravelmente nosso conhecimento acerca dos substratos neurais da linguagem. Juntas, essas várias abordagens mostram que os córtices perissylvianos do hemisfério esquerdo são especialmente importantes para a linguagem normal na grande maioria dos humanos. O hemisfério direito também contribui de forma importante para a linguagem, mais obviamente por dar a ela seu tom emocional. A semelhança nos déficits em pacientes com surdez congênita ou com audição normal, após lesões encefálicas comparáveis, apoia fortemente a ideia de que a representação cortical da linguagem é independente dos meios de sua expressão ou percepção (falada e ouvida *versus* gesticulada e vista). As áreas especializadas para a linguagem que têm sido identificadas até hoje são evidentemente os principais componentes de um conjunto amplamente distribuído de regiões encefálicas que permitem aos humanos comunicarem-se com eficiência por meio de símbolos que podem estar ligados a objetos, conceitos e sentimentos.

Leitura complementar

Revisões

- BELLUGI, U., H. POIZNER and E. S. KLIMA (1989) Language, modality, and the brain. *Trends Neurosci.* 12: 380–388.
- DAMASIO, A. R. (1992) Aphasia. *New Eng. J. Med.* 326: 531–539.
- DAMASIO, A. R. and H. DAMASIO (1992) Brain and language. *Sci. Amer.* 267 (Sept.): 89–95.
- DAMASIO, A. R. and N. GESCHWIND (1984) The neural basis of language. *Annu. Rev. Neurosci.* 7: 127–147.
- ETCOFF, N. L. (1986) The neurophysiology of emotional expression. In *Advances in Clinical Neuropsychology*, Volume 3, G. Goldstein e R. E. Tarter (eds.). New York: Quantum, pp. 127–179.
- LENNEBERG, E. H. (1967) Language in the context of growth and maturation. In *Biological Foundations of Language*. New York: John Wiley and Sons, pp. 125–395.
- OJEMANN, G. A. (1983) The intrahemispheric organization of human language, derived with electrical stimulation techniques. *Trends Neurosci.* 4: 184–189.
- OJEMANN, G. A. (1991) Cortical organization of language. *J. Neurosci.* 11: 2281–2287.
- SPERRY, R. W. (1982) Some effects of disconnecting the cerebral hemispheres. *Science* 217: 1223–1226.

Artigos originais importantes

- CHAO, L. L., J. V. HAXBY and A. MARTIN (1999) Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. *Nature Neuroscience* 2: 913–919.
- CREUTZFELDT, O., G. OJEMANN and E. LETTICH (1989) Neuronal activity in the human temporal lobe. I. Response to Speech. *Exp. Brain Res.* 77: 451–475.
- CARAMAZZA, A. and A. E. HILLIS (1991) Lexical organization of nouns and verbs in the brain. *Nature* 349: 788–790.
- DAMASIO, H., T. J. GRABOWSKI, D. TRANEL, R. D. HICHA and A. DAMASIO (1996) A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 380: 499–505.
- EIMAS, P. D., E. R. SIQUELAND, P. JUSCZYK and J. VIGORITO (1971) Speech perception in infants. *Science* 171: 303–306.
- GAZZANIGA, M. S. (1998) The split brain revisited. *Sci. Amer.* 279 (July): 50–55.
- GAZZANIGA, M. S., R. B. LURY and G. R. MANGUN (1998) Cap. 8, Language and the Brain. In *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*. New York: W. W. Norton and Co., pp. 289–321.
- GAZZANIGA, M. S. and R. W. SPERRY (1967) Language after section of the cerebral commissures. *Brain* 90: 131–147.
- GESCHWIND, N. and W. LEVITSKY (1968) Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161: 186–187.

OJEMANN, G. A. and H. A. WHITAKER (1978) The bilingual brain. *Arch. Neurol.* 35: 409–412.

PETERSEN, S. E., P. T. FOX, M. I. POSNER, M. MINTUN and M. E. RAICHLER (1988) Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 331: 585–589.

PETTITO, L. A. and P. F. MARENTETTE (1991) Babbling in the manual mode: Evidence for the ontogeny of language. *Science* 251: 1493–1496.

WADA, J. A., R. CLARKE and A. HAMM (1975) Cerebral hemispheric asymmetry in humans: Cortical speech zones in 100 adult and 100 infant brains. *Arch. Neurol.* 32: 239–246.

WESTBURY, C. F., R. J. ZATORRE and A. C. EVANS (1999) Quantifying variability in the planum temporale: A probability map. *Cerebral Cortex* 9: 392–405.

Livros

- GARDNER, H. (1974) *The Shattered Mind: The Person After Brain Damage*. New York: Vintage.
- LENNEBERG, E. (1967) *The Biological Foundations of Language*. New York: Wiley.
- PINKER, S. (1994) *The Language Instinct: How the Mind Creates Language*. New York: William Morrow and Company.
- POSNER, M. I. and M. E. RAICHLER (1994) *Images of Mind*. New York: Scientific American Library.



Capítulo 28

Sono e Vigília

Visão geral

O sono – que é definido, quanto ao comportamento, pela suspensão normal da consciência e, de forma eletrofisiológica, por critérios envolvendo a apresentação de ondas cerebrais específicas – consome um terço de nossas existências. O sono ocorre em todos os mamíferos e, provavelmente, em todos os vertebrados. Quando privados do sono, ansiamos por ele, e, a julgar por estudos em animais, a privação continuada do sono pode até ser fatal. Shakespeare descreveu o sono como “a suave nutriz da natureza”, enfatizando (assim como muitos outros) a natureza restauradora do sono. É surpreendente, entretanto, que esse estado peculiar não seja o resultado da simples diminuição da atividade encefálica. [De fato, no sono REM (de *rapid eye movement*, ou sono com “movimento ocular rápido”) o encéfalo está quase tão ativo quanto em pessoas despertas]. Ao contrário, o sono é constituído por uma série de estados encefálicos precisamente controlados, a sequência desses estados é governada por um grupo de núcleos no tronco encefálico, os quais se projetam amplamente por todo o encéfalo e a medula espinhal. A razão para níveis altos de atividade cerebral durante o sono REM, o significado dos sonhos e as bases para o efeito restaurador do sono são todos tópicos que ainda não são bem compreendidos. A importância clínica do sono é óbvia, considerando-se a prevalência de distúrbios do sono. A cada ano, cerca de 40 milhões de norte-americanos sofrem de distúrbios crônicos do sono, e outros 30 milhões experimentam problemas ocasionais (pelo menos uns poucos dias por mês) de insônia, que são suficientemente graves para interferir em suas atividades diárias. Em suma, a fenomenologia do sono apresenta importantes desafios, tanto para a neurobiologia básica quanto para a medicina clínica.

Por que os seres humanos (e muitos outros animais) dormem?

Para se sentirem descansados e revigorados ao despertar, a maior parte dos adultos necessita de 7 a 8 horas de sono por dia, embora esse número varie entre os indivíduos (Figura 28.1A). Como resultado, uma fração substancial de nossas vidas é gasta nesse misterioso estado. Para os bebês, as necessidades de sono são muito maiores (cerca de 17 horas por dia ou mais), e adolescentes necessitam em média de 9 horas de sono diário. À medida que as pessoas envelhecem, tendem a dormir um sono mais leve e por períodos mais curtos (Figura 28.1B). Adultos idosos frequentemente “compensam” esse sono mais leve e por um período mais curto durante a noite por meio de sonecas durante o dia. Dormir pouco cria uma “dívida de sono” que deve ser paga nos próximos dias. Nesse meio tempo, capacidade de julgamento, tempo de reação e outras funções podem ser prejudicadas em diferentes graus. Assim, dormir pouco tem um preço às vezes com consequências trágicas. Nos Estados Unidos, estima-se que a fadiga contribua com mais de 100 mil acidentes de trânsito em rodovias por ano, sugerindo cerca de 70.000 feridos e 1.500 mortes.

O sono (ou ao menos um período fisiológico de quietude, repouso) é um comportamento altamente preservado que ocorre em animais que vão desde moscas-

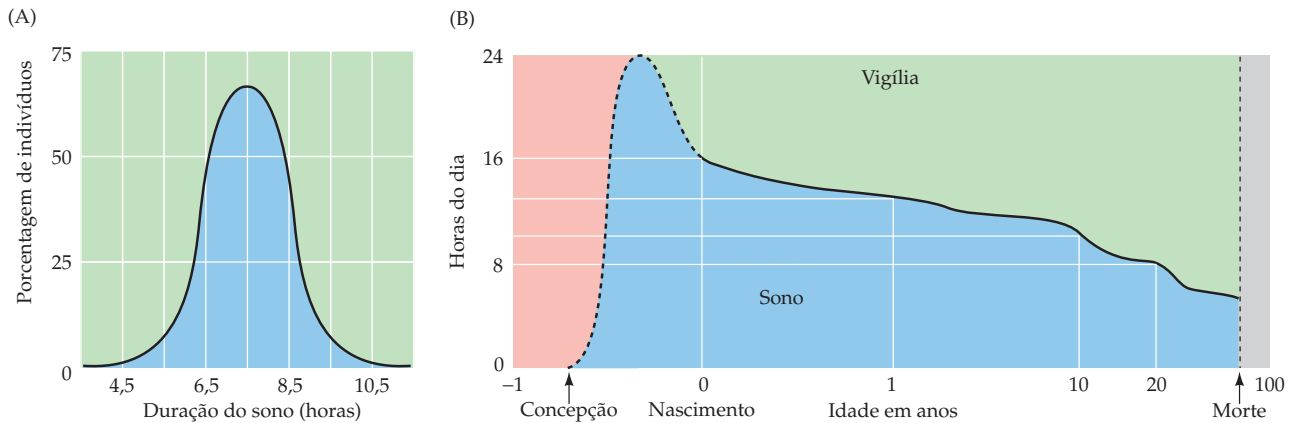
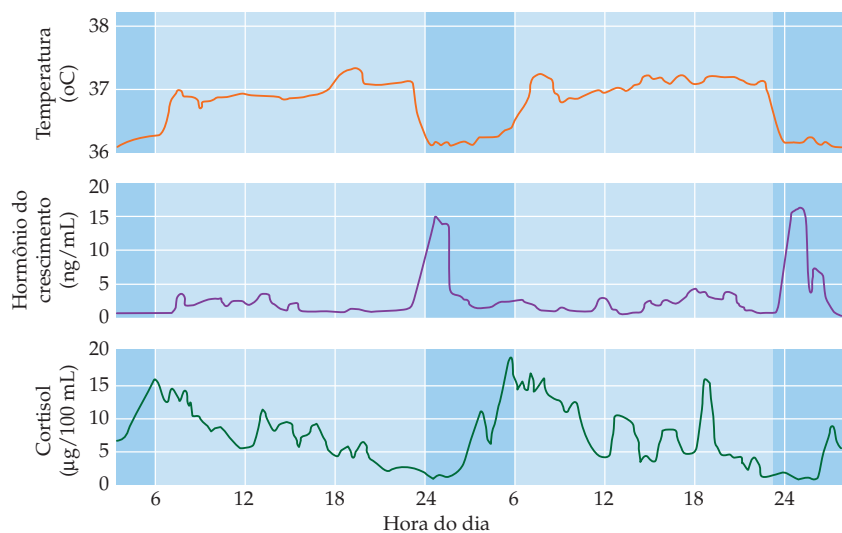


Figura 28.1 A duração do sono. (A) A duração do sono em adultos distribuiu-se normalmente, com uma média de 7,5 horas por noite e em um desvio-padrão de cerca de 1,25 horas. Assim, cerca de dois terços da população dorme entre 6,25 e 8,75 horas a cada noite. (B) A duração do sono diário em função da idade. (Segundo Hobson, 1989.)

-das-frutas até humanos (Quadro 28A). Apesar dessa prevalência, a razão pela qual dormimos não é bem compreendida. Uma vez que os animais são particularmente vulneráveis quando adormecidos, deve haver vantagens evolutivas que sobrepujem essa considerável desvantagem. Do ponto de vista da conservação de energia, uma função do sono é a reposição dos estoques de glicogênio do encéfalo, os quais diminuem durante as horas de vigília. Além disso, uma vez que à noite a temperatura é geralmente mais baixa, mais energia seria gasta para nos manter aquecidos caso fôssemos ativos nesse período. A temperatura corporal humana apresenta um ciclo de 24 horas (assim como muitos outros índices de atividade e estresse; Figura 28.2), alcançando um mínimo à noite e, assim, reduzindo a perda de calor. Como seria de se esperar, o metabolismo, medido pelo consumo de oxigênio, diminui durante o sono. Outra razão plausível é que humanos e muitos outros animais que dormem à noite são altamente dependentes de informação visual para encontrar alimento e evitar predadores. Uma ideia recente acerca da vantagem do sono propõe que ele seja um período durante o qual as memórias, na forma de alterações induzidas pelas experiências na eficácia das conexões sinápticas durante as horas de vigília, podem ser consolidadas.

Em mamíferos, o sono é evidentemente necessário para a sobrevivência. Ratos privados de sono perdem peso, apesar do aumento da ingestão de alimento, e apresentam dificuldades progressivas na regulação da temperatura corporal, com

Figura 28.2 Ritmicidade circadiana da temperatura corporal e dos níveis sanguíneos do hormônio do crescimento e do cortisol. Ao anoitecer, a temperatura corporal começa a diminuir enquanto os níveis do hormônio do crescimento aumentam. Os níveis de cortisol, que refletem o estresse, começam a aumentar quando o amanhecer se aproxima e ficam elevados por diversas horas.



QUADRO 28A Estilos de sono em diferentes espécies

Uma ampla variedade de animais apresenta um ciclo de atividade-descanso que frequentemente (mas não sempre) ocorre em um ritmo diário (circadiano). Mesmo entre os mamíferos, entretanto, a organização do sono depende muito da espécie em questão. Como regra geral, animais predatórios podem valer-se, como os humanos fazem, de longos e ininterruptos períodos de sono, que podem ser noturnos ou diurnos, dependendo da hora do dia em que o animal adquire alimento, acasala, toma conta dos filhotes e lida com outras necessidades da vida. A sobrevivência dos animais que são predados, no entanto, depende de forma muito mais crucial de uma vigilância contínua. Essas espécies – tão diversas quanto coelhos e girafas – dormem durante intervalos curtos que normalmente não duram além de uns poucos minutos. O musaranho (*Suncus etruscus*), o menor dos mamíferos, quase não dorme.

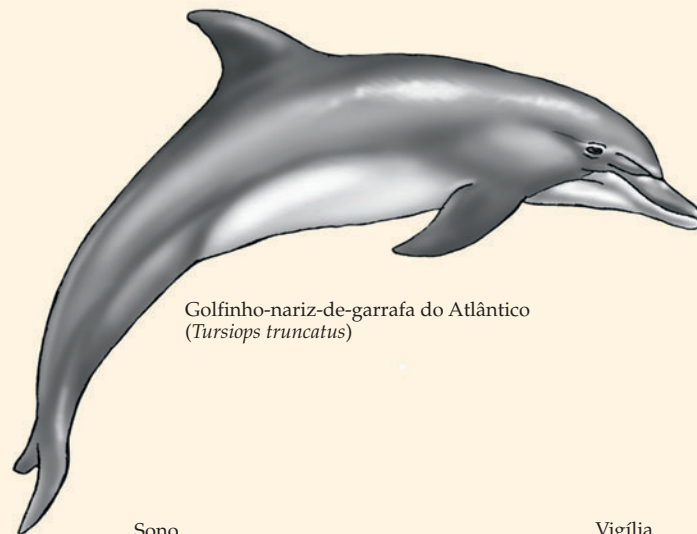
Uma solução especialmente notável para o problema da manutenção da vigilância durante o sono é exibida por golfinhos e focas, nos quais o sono se alterna entre os dois hemisférios cerebrais (veja figura). Dessa forma, um hemisfério pode exibir os sinais eletroencefalográficos da vigília, enquanto que o outro mostra as características do sono (veja Quadro 28C e Figura 28.5). Em suma, embora períodos de descanso sejam evidentemente essenciais para o funcionamento adequado do encéfalo e, de modo mais geral, para a homeostase normal, a forma como esse descanso é obtido depende das necessidades particulares de cada espécie.

Referências

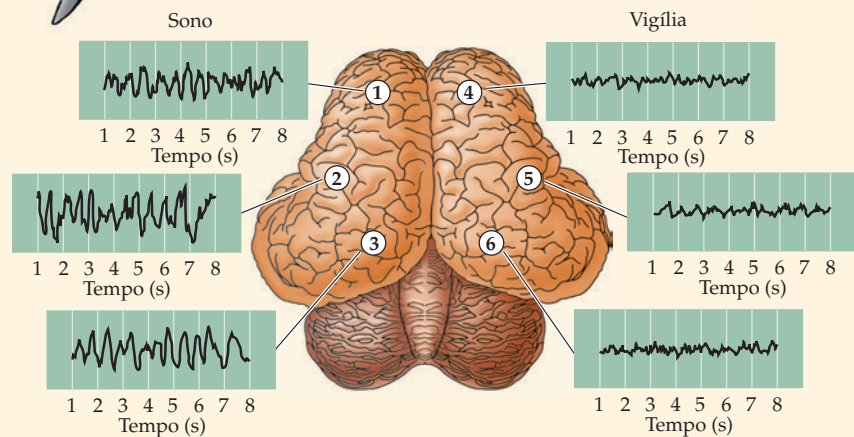
ALLISON, T. and D. V. CICCHETTI (1976) Sleep in mammals: Ecological and constitutional correlates. *Science* 194: 732–734.

ALLISON, T. H. and H. VAN TWYVER (1970) The evolution of sleep. *Natural History* 79: 56–65.

ALLISON, T., H. VAN TWYVER and W. R. GOFF (1972) Electrophysiological studies of the echidna, *Tachyglossus aculeatus*. *Arch. Ital. Biol.* 110: 145–184.



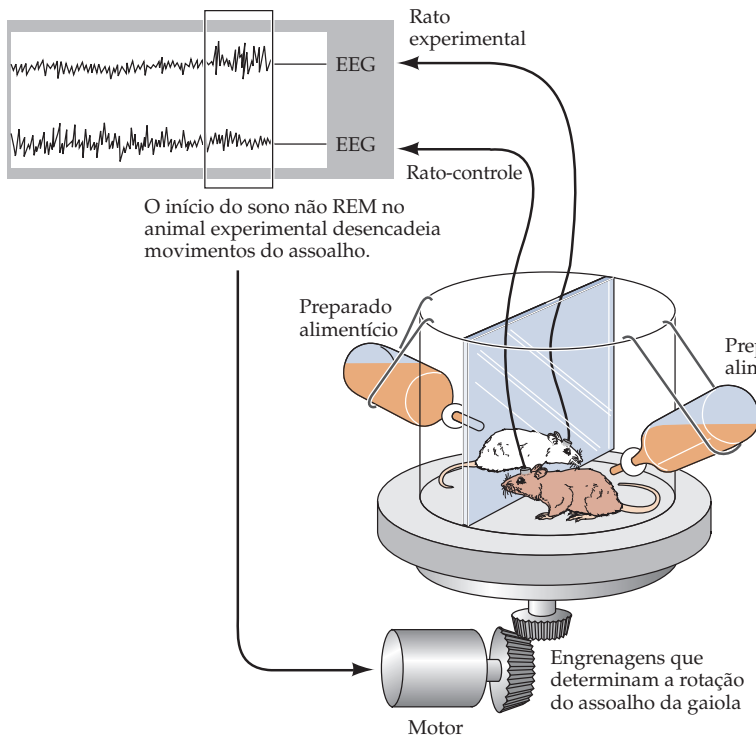
Golfinho-nariz-de-garrafa do Atlântico (*Tursiops truncatus*)



Alguns animais podem dormir com apenas um hemisfério adormecido por vez. Esses traçados de EEG foram obtidos simultaneamente dos hemisférios cerebrais direito e esquerdo de um golfinho. Pode-se observar sono de ondas lentas no hemisfério esquerdo (sítios de registro 1-3); o hemisfério direito, entretanto, apresenta atividade de vigília, de baixa voltagem e alta frequência (sítios 4-6). (Segundo Mukhametov, Supin e Polyakova, 1977.)

sua temperatura interna aumentando diversos graus. Além disso, desenvolvem infecções, sugerindo deficiência do sistema imunitário. Ratos completamente privados de sono morrem em poucas semanas (Figura 28.3A,B). Em humanos, a falta de sono leva a prejuízos na memória e à redução das capacidades cognitivas e, se a privação persistir, a alterações de humor e até mesmo a alucinações. Como o nome indica, pacientes com a condição genética denominada *insônia familiar fatal* morrem dentro de poucos anos após o início dessa condição. Essa doença rara,

(A) Aparato experimental



(B) Animais experimentais

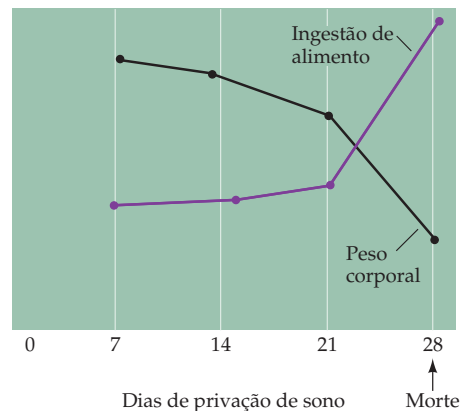


Figura 28.3 As consequências da privação total do sono em ratos. (A) Neste aparato, um rato experimental é mantido desperto porque o início do sono (detectado eletroencefalograficamente) desencadeia movimentos do assoalho da gaiola. O rato-controle (marrom) pode, então, dormir intermitentemente, enquanto o animal experimental (branco) não pode. (B) Após duas a três semanas de privação de sono, os animais experimentais começam a perder peso, a perder o controle da temperatura corporal e, por fim, morrem. [Segundo Bergmann *et al.*, 1989.]

que aparece na meia-idade, é caracterizada por alucinações, convulsões, perda do controle motor e pela incapacidade de entrar em um estado de sono profundo (veja seção “Estágios do sono”).

Os efeitos da privação de sono por curtos períodos em humanos aparecem principalmente no desempenho comportamental, como sabe qualquer pessoa que já tenha experimentado uma ou duas noites sem dormir. O mais longo período documentado de privação voluntária de sono em humanos foi de 453 horas e 40 minutos (aproximadamente 19 dias), um recorde alcançado sem qualquer estimulação farmacológica. O rapaz envolvido recuperou-se após poucos dias, durante os quais ele dormiu um pouco mais do que o normal, mas aparentava estar bem.

O ciclo circadiano de sono e vigília

O sono humano ocorre com periodicidade circadiana (*circa* = cerca de, e *dia* = dia), e biólogos têm estudado diversos aspectos desse ciclo diário. O que acontece, por exemplo, quando os indivíduos não podem receber as “dicas” ambientais que normalmente recebem para distinguir a noite e o dia? Essa questão foi respondida mantendo-se voluntários em ambientes como cavernas e abrigos subterrâneos, sem indícios temporais externos (Figura 28.4). Em um experimento típico, os participantes passaram por um período de aclimação de 5 a 8 dias, que incluía interações sociais, refeições nos horários normais e indicações temporais (rádio, TV). Durante esse período, os sujeitos levantam-se e vão dormir nos horários normais e mantêm um ritmo de sono-vigília de 24 horas. Após a remoção desses sinais, entretanto, os sujeitos acordavam mais tarde a cada dia, e o ciclo de sono e vigília aumenta seu período gradualmente para cerca de 26 horas. Quando os voluntários retornam a um ambiente normal, o ciclo de 24 horas é rapidamente restaurado. Assim, os humanos (e muitos outros animais; veja Quadro 28B) têm um “relógio” interno que continua a operar na ausência de qualquer informação

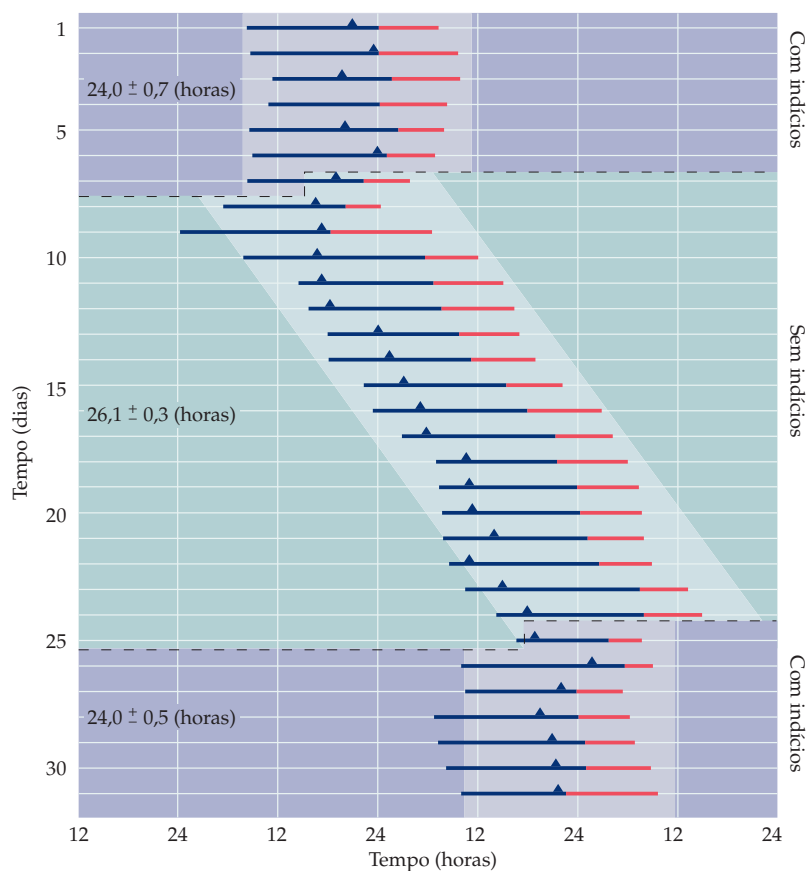


Figura 28.4 Ritmo de vigília (linhas azuis) e sono (linhas vermelhas) de um voluntário em uma câmara de isolamento com e sem indícios sobre o ciclo noite-dia. Os números representam a média \pm desvio-padrão de um ciclo sono-vigília completo durante cada condição (triângulos representam os momentos em que a temperatura retal era máxima). [Segundo Aschoff, 1965, conforme reproduzido em Schmidt *et al.*, 1983.]

externa sobre a hora do dia; sob essas condições, diz-se que o relógio está em “livre curso”.

Presume-se que relógios circadianos evoluíram para manter períodos adequados de sono e vigília e para controlar outros ritmos diários, apesar da quantidade variável de luz e escuridão em diferentes estações e em diferentes lugares do planeta. Para sincronizar ou **fotarrastar** processos fisiológicos com o ciclo dia-noite (denominado fotoagente arrastador, *zeitgeber*, ou fotoarrasto – *photoentrainment*), o relógio biológico deve detectar reduções nos níveis de luz à medida que a noite se aproxima. Os receptores que percebem essas mudanças na intensidade da luz estão, como não é de surpreender, na camada nuclear externa da retina, comprovado pelo fato de que remover ou cobrir o olho elimina o fotoarrasto. Os detectores na retina não são, no entanto, nem os cones, nem os bastonetes. Essas células que transmitem esse tipo de informação situam-se dentro da camada de células ganglionares das retinas de primatas e de murídeos. Diferentemente dos bastonetes e dos cones, que são hiperpolarizados quando ativados pela luz (veja Capítulo 11), essas células ganglionares especiais contêm um novo fotopigmento denominado **melanopsina** e são despolarizadas, e não hiperpolarizadas pela luz (Figura 28.5A). A função desses fotorreceptores peculiares é, evidentemente, codificar a luminosidade ambiental e, assim, ajustar o relógio biológico. Os axônios desses neurônios transitam pelo tracto retino-hipotalâmico (Figura 28.5B) e projetam-se ao **núcleo supraquiasmático (NSQ)** do hipotálamo anterior, o sítio do controle circadiano das funções homeostáticas.

A ativação do NSQ por essa via evoca respostas no núcleo paraventricular do hipotálamo e, a seguir, ativa neurônios pré-ganglionares simpáticos na zona intermediolateral dos cornos laterais da medula espinhal torácica. Como descrito

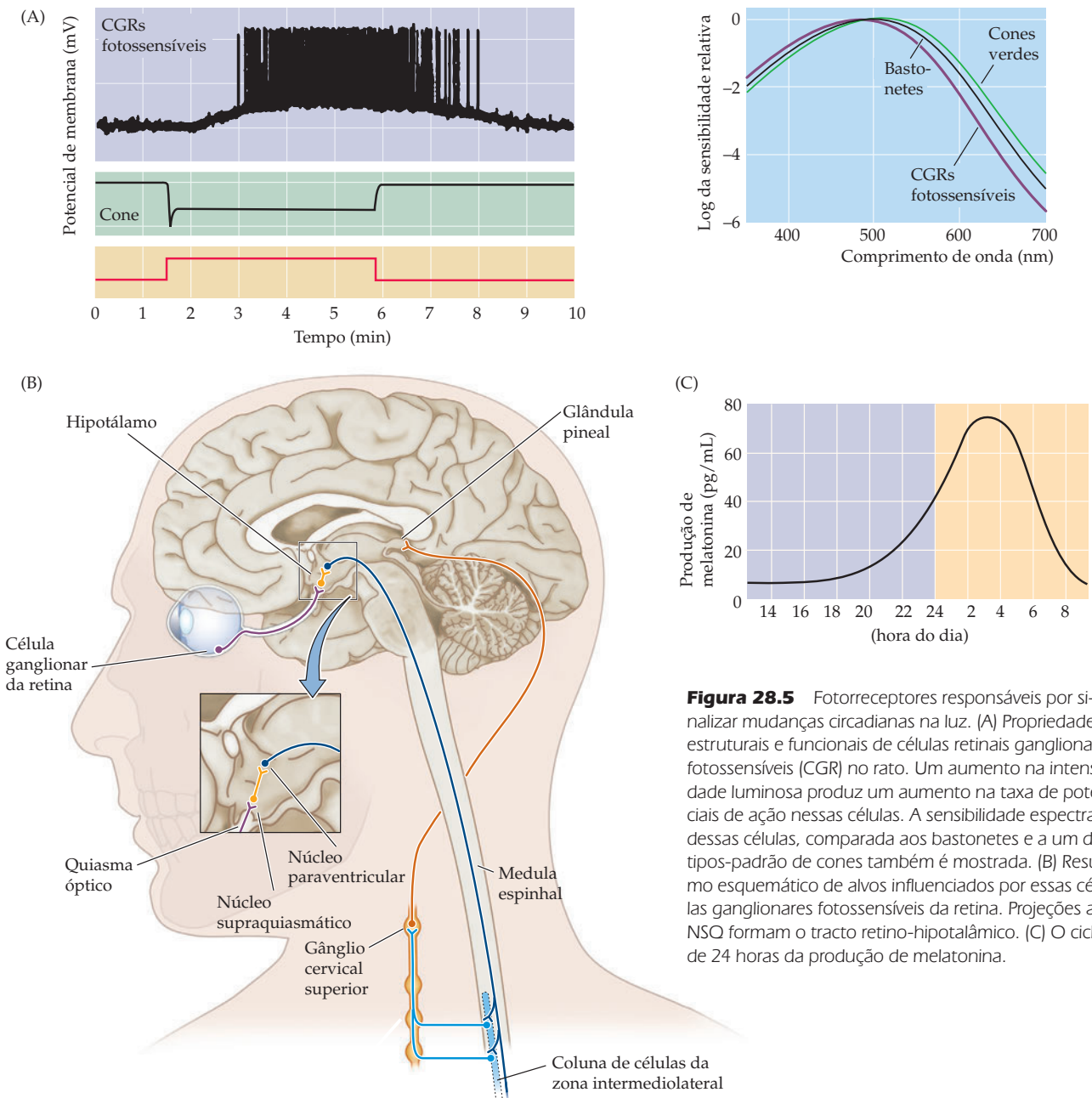


Figura 28.5 Fotorreceptores responsáveis por sinalizar mudanças circadianas na luz. (A) Propriedades estruturais e funcionais de células retiniais ganglionares fotossensíveis (CGR) no rato. Um aumento na intensidade luminosa produz um aumento na taxa de potenciais de ação nessas células. A sensibilidade espectral dessas células, comparada aos bastonetes e a um dos tipos-padrão de cones também é mostrada. (B) Resumo esquemático de alvos influenciados por essas células ganglionares fotossensíveis da retina. Projeções ao NSQ formam o tracto retino-hipotalâmico. (C) O ciclo de 24 horas da produção de melatonina.

no Capítulo 21, esses neurônios pré-ganglionares modulam neurônios nos gânglios cervicais superiores, cujos axônios pós-ganglionares projetam para a **glândula pineal** (*pineal* significa com formato de “cone de pinheiro”), na linha média, próxima ao tálamo dorsal (veja Figura 28.5B). A glândula pineal sintetiza o neuro-hormônio promotor do sono, a **melatonina** (*N*-acetil-5-metoxitriptamina), a partir do triptofano. A pineal então secreta na corrente sanguínea a melatonina, a qual modula circuitos no tronco encefálico que influenciam o ciclo sono-vigília. A síntese de melatonina aumenta à medida que a luz ambiental diminui, alcançando o ponto máximo entre 2 e 4 horas da manhã (Figura 28.5C). Nos idosos, a glândula pineal produz menos melatonina, o que talvez explique por que pessoas mais velhas dormem menos à noite e são mais suscetíveis à insônia. A melatonina

tem sido utilizada para promover o sono em idosos com insônia e para reduzir os distúrbios do relógio biológico que ocorrem em viagens transmeridianas (*jet lag*), mas ainda não está claro se essas terapias são de fato efetivas.

A maior parte dos pesquisadores do sono considera o núcleo supraquiasmático o “relógio-mestre”. A evidência para essa conclusão é que a remoção do NSQ elimina os ritmos circadianos de sono e vigília em animais experimentais. Além disso, quando células do NSQ são colocadas em uma cultura, apresentam ritmos circadianos característicos (Quadro 28B). O NSQ também governa outras funções que estão sincronizadas com o ciclo sono-vigília, incluindo temperatura corporal, secreção hormonal (p. ex., o cortisol; veja Figura 28.2), pressão sanguínea e produção de urina. Em adultos, a produção de urina é reduzida durante a noite em função de uma redução circadiana na produção do hormônio antidiurético (ADH, também denominado vasopressina).

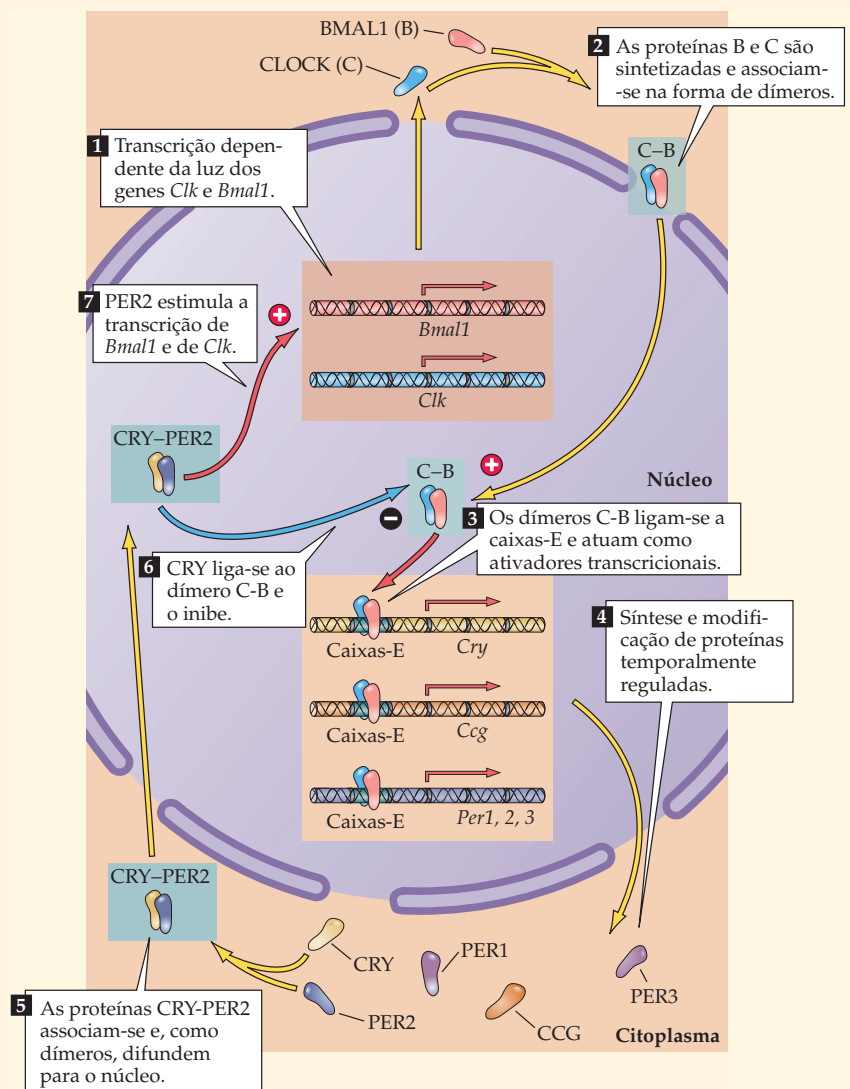
QUADRO 28B Mecanismos moleculares dos relógios biológicos

Praticamente todos os animais (e muitas plantas) ajustam sua fisiologia e seu comportamento ao ciclo noite-dia de 24 horas sob a regência dos relógios circadianos. Estudos recentes têm apontado muitos indícios acerca de genes e proteínas que constituem o mecanismo molecular desses relógios. A história começou há cerca de 35 anos, nos primeiros anos da década de 1970, quando Ron Konopka e Seymour Benzer, trabalhando no California Institute of Technology (Instituto de Tecnologia da Califórnia), descobriram três linhagens mutantes de moscas-das-frutas cujos ritmos circadianos não eram normais. Análises posteriores mostraram que as mutações estavam em alelos de um único locus, o qual Konopka e Benzer denominaram de *período* ou gene *per*. Na ausência de indícios ambientais normais (ou seja, quando a iluminação ou a escuridão são constantes), o tipo selvagem dessas moscas apresenta períodos de atividade regidos por um ciclo de 24 horas; mutantes *per^s* apresentam ritmos de 19 horas, mutantes *per^l* apresentam ritmos de 29 horas, e mutantes *per⁰* não apresentam um ritmo aparente.

Michael Young, da Universidade Rockefeller, e Jeffrey Hall e Michael

(*Continua*)

Diagrama ilustrando a alça de retroalimentação molecular que governa relógios circadianos. (Segundo Okamura *et al.*, 1999.)



QUADRO 28B (Continuação)

Rosbash, da Universidade Brandeis, clonaram de modo independente o primeiro dos três genes *per* no início da década de 1990. Clonar um gene, no entanto, não revela, necessariamente, sua função, e, aqui, esse foi o caso. De qualquer modo, o produto do gene, *Per*, uma proteína nuclear, é encontrado em muitas células de *Drosophila* relacionadas com a produção dos ritmos circadianos da mosca. Além disso, as moscas normais apresentam uma variação circadiana na quantidade de ARNm *per* e de proteína *Per*, enquanto as moscas *per⁰*, que não mostram um ritmo circadiano, não apresentam essa ritmicidade circadiana para a expressão do gene.

Muitos dos genes e proteínas responsáveis pelos ritmos circadianos na mosca-das-frutas têm sido descobertos também em mamíferos. Em camundongos, o relógio circadiano provém da atividade temporalmente regulada de proteínas (em letras maiúsculas) e genes (tanto abreviações quanto nomes completos em itálico), incluindo *CRY* (*criptocromo*), *CLOCK* (*Clk*, da palavra inglesa para relógio, é um acrônimo para *Circadian locomotor output cycles kaput*), *BMAL1* (*Bmal1*, *brain*, ou encéfalo, e *muscle*, ou músculo, *ARNT-like*), *PER1* (*Per1*, *Período1*), *PER2* (*Per2*, *Período2*), *PER3* (*Per3*, *Período3*) e *vasopressina pré-proressofisina* (*VP*) (*genes controlados por clock*; *Ccg*). Esses

genes e suas proteínas produzem alças de retroalimentação autorregulatórias de transcrição/tradução com componentes tanto excitatórios quanto inibitórios (veja figura). Os pontos-chave para a compreensão desse complexo esquema regulatório são: (1) as concentrações de *BMAL1* e das três proteínas *PER* ciclam em contraponto; (2) *PER2* é um regulador positivo da alça *BMAL1*, e (3) *CRY* é um regulador negativo das alças período e *criptocromo*. Os dois componentes positivos dessa alça são influenciados, ainda que indiretamente, pela luz e/ou pela temperatura.

No início do dia, a transcrição de *Clk* e *Bmal1* se inicia, e as proteínas *CLK* e *BMAL1* são sintetizadas em sequência. Quando as concentrações de *CLK* e *BMAL1* estão suficientemente aumentadas, essas proteínas associam-se na forma de dímeros e ligam-se a sequências regulatórias do ADN (as “caixas-E”), atuando como ativadores circadianos da transcrição dos genes *Cry*, *Per1*, 2 e 3 e *Ccg*. Como resultado, as proteínas *CRY*, *PER1*, 2 e 3 e proteínas como a *VP* são produzidas, sendo posteriormente modificadas no citoplasma.

Embora as funções de *PER1* e *PER3* ainda não tenham sido elucidadas, quando as concentrações citoplasmáticas de *PER2* e *CRY* aumentam, essas proteínas associam-se como *CRY-PER2* e difundem de volta para o núcleo. Ali, *PER2* estimula a síntese

de *CLK* (*C*) e *BMAL1* (*B*), e *CRY* se liga a dímeros *C-B*, inibindo sua capacidade de estimular a síntese a partir dos outros genes. O curso temporal completo dessas alças de retroalimentação é de aproximadamente 24 horas.

Referências

- CASHMORE, A. R. (2003) Cryptochromes. Enabling plants and animals to determine circadian time. *Cell* 114: 537-543.
- DUNLAP, J. C. (1993) Genetic analysis of circadian clocks. *Annu. Rev. Physiol.* 55: 683-728.
- KING, D. P. and J. S. TAKAHASHI (2000) Molecular mechanism of circadian rhythms in mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* 23: 713-742.
- HARDIN, P. E., J. C. HALL and M. ROSBASH (1990) Feedback of the *Drosophila period* gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* 348: 536-540.
- OKAMURA, H. and 8 others (1999) Photic induction of *mPer1* and *mPer2* in *Cry*-deficient mice lacking a biological clock. *Science* 286: 2531-2534.
- REN, D. and J. D. MILLER (2003) Primary cell culture of suprachiasmatic nucleus. *Brain Res. Bull.* 61: 547-553.
- SHEARMAN, L. P. and 10 others (2000) Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science* 288: 1013-1019.
- TAKAHASHI, J. S. (1992) Circadian clock genes are ticking. *Science* 258: 238-240.
- VITATERNA, M. H. and 9 others (1994) Mutagenesis and mapping of a mouse gene, *clock*, essential for circadian behavior. *Science* 264: 719-725.

Estágios do sono

O ciclo normal de sono e vigília em humanos indica que, em horários específicos, vários sistemas neurais estão sendo ativados enquanto outros estão sendo desativados. Durante séculos – de fato, até a década de 1950 –, muitas pessoas, ao considerar o sono, acreditavam ser ele um fenômeno simples, cuja fisiologia era essencialmente passiva e cujo propósito era simplesmente restaurador. Em 1953, entretanto, Nathaniel Kleitman e Eugene Aserinsky mostraram, mediante registros eletroencefalográficos (EEG) de indivíduos normais, que o sono compreende, na verdade, diferentes estágios que ocorrem em uma sequência característica.

No sono, os humanos passam por estágios sucessivos durante mais ou menos a primeira hora de sono (Figura 28.6). Esses estágios característicos são definidos principalmente por meio de critérios eletroencefalográficos (Quadro 28C). Inicialmente, durante a “letargia”, o espectro de frequências do eletroen-

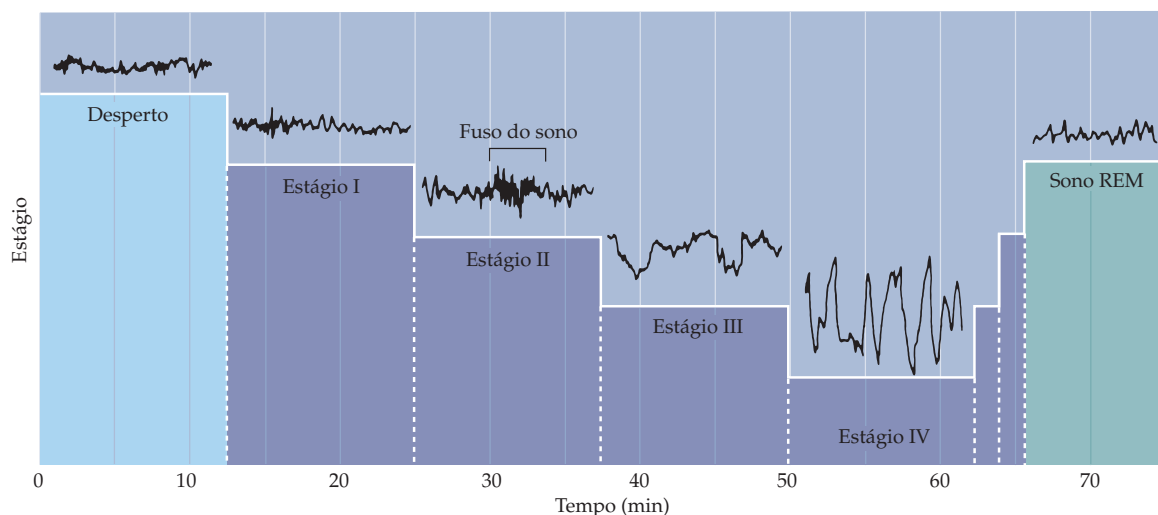


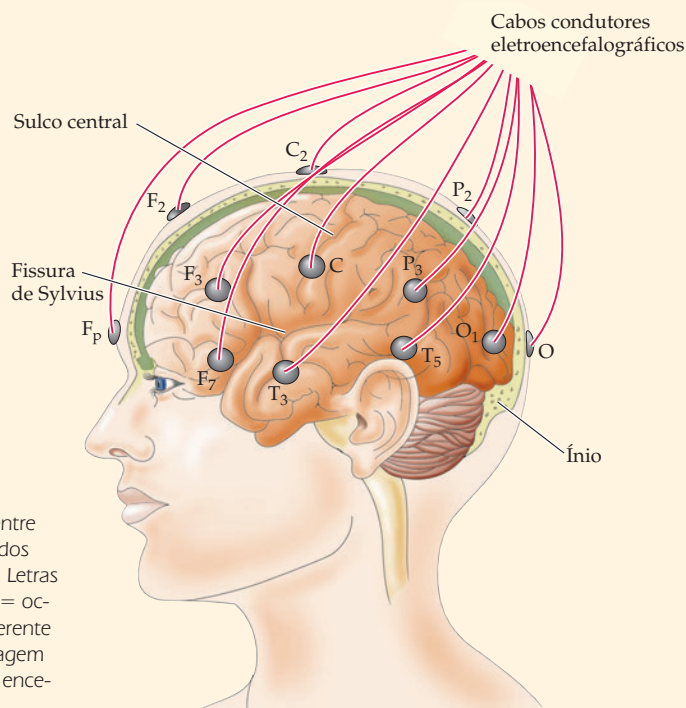
Figura 28.6 Registros de EEG durante a primeira hora de sono. O estado desperto (vigília) com os olhos abertos é caracterizado por atividade de alta frequência (15 a 60 Hz) e baixa amplitude ($\sim 30 \mu\text{V}$). Esse padrão é denominado atividade beta. A descida para o estágio I do sono não REM caracteriza-se por uma diminuição na frequência (4 a 8 Hz) e aumento na amplitude (50 a $100 \mu\text{V}$) do EEG, observando-se as chamadas ondas teta. A descida para o estágio II do sono não REM é caracterizada por oscilações de 10 a 12 Hz (50 a $150 \mu\text{V}$), chamadas de fusos, que ocorrem periodicamente e duram poucos segundos. O estágio III do sono não REM é caracterizado por ondas mais lentas, de 2 a 4 Hz (100 a $150 \mu\text{V}$). O estágio IV do sono é definido por ondas lentas (também denominadas ondas delta) de 0,5 a 2 Hz (100 a $200 \mu\text{V}$). Após alcançar esse nível de sono profundo, a sequência se reverte, e segue-se um período de sono com movimentos rápidos dos olhos, ou sono REM. O sono REM é caracterizado por atividade de baixa voltagem e alta frequência, semelhante à atividade observada no EEG de indivíduos despertos. (Adaptado de Hobson, 1989.)

QUADRO 28C Eletroencefalografia

Embora a atividade elétrica registrada no córtex cerebral exposto de um macaco tenha sido relatada já em 1875, foi apenas em 1929 que Hans Berger, um psiquiatra trabalhando na Universidade de Jena, fez os primeiros registros dessa atividade em escalpo de humanos. Desde então, o eletroencefalograma, ou EEG, tem recebido uma publicidade mista, recomendado por alguns como uma oportunidade única para se compreender o pensamento humano e denegrado por outros como algo muito complexo ou pouco resolvido para permitir qualquer coisa

(*Continua*)

(A) O eletroencefalograma representa a voltagem registrada entre dois eletrodos aplicados ao escalpo. Em geral, pares de eletrodos são colocados em 19 posições-padrão distribuídas na cabeça. Letras indicam a posição (F = frontal, P = parietal, T = temporal, O = occipital, C = central). O registro obtido é, de certa maneira, diferente para cada par de eletrodos, porque cada um faz uma amostragem da atividade de uma população de neurônios em uma região encefálica diferente.



QUADRO 28C (Continuação)

além de um olhar superficial e de releance sobre aquilo que o encéfalo está, de fato, fazendo. A verdade situa-se provavelmente em algum lugar entre essas duas posições, mas certamente ninguém nega que a eletroencefalografia tenha nos fornecido uma ferramenta valiosa, tanto para os pesquisadores como para os clínicos, em particular nos campos da fisiologia do sono e da epilepsia.

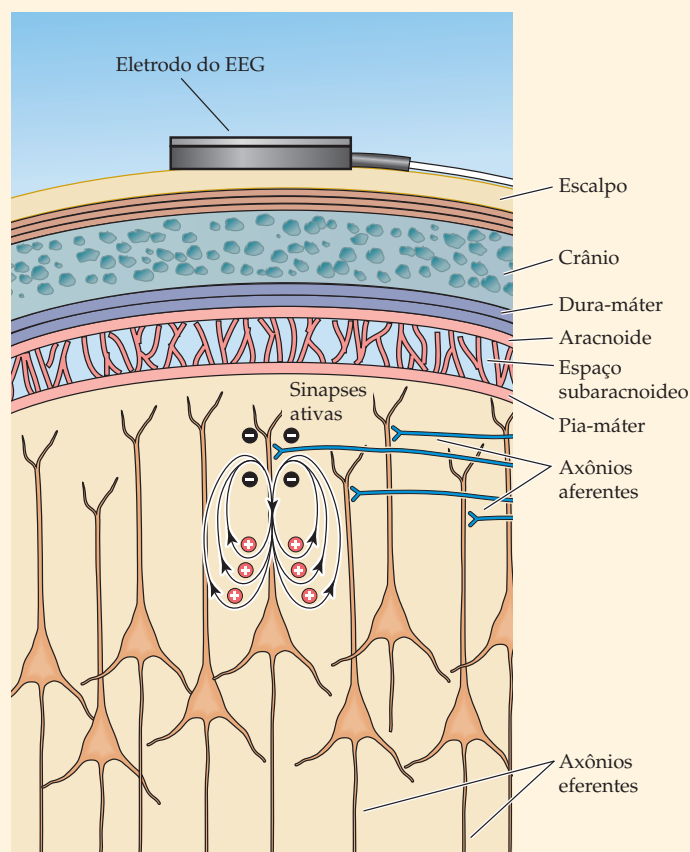
A principal vantagem da eletroencefalografia, que envolve a aplicação de um conjunto de eletrodos em posições padronizadas no escalpo (Figura A), é sua grande simplicidade. Sua limitação mais séria é a pequena resolução espacial, permitindo a localização de um sítio ativo apenas dentro de poucos centímetros. Quatro fenômenos de EEG básicos têm sido definidos em humanos (embora de forma arbitrária). O ritmo alfa é registrado geralmente em indivíduos despertos com seus olhos fechados. Por definição, a frequência do ritmo alfa é 8 a 13 Hz, com uma amplitude que é normalmente de 10 a 50 mV. A atividade beta, de menor amplitude, é definida por frequências de 14 a 60 Hz e é indicativo de atividade mental e atenção. As ondas teta e delta, que são caracterizadas por frequências de 4 a 7 Hz e de menos de 4 Hz, respectivamente, sugerem um estado letárgico, sono, ou uma de várias condições patológicas (essas ondas lentas, em indivíduos normais, são a assinatura do estágio IV do sono não REM). O modo pelo qual são gerados esses fenômenos é mostrado nas Figuras B e C.

Com certeza, o componente mais óbvio entre essas várias oscilações é o ritmo alfa. Sua proeminência na região occipital – e modulação pela abertura e pelo fechamento dos olhos

– indica que ele é ligado de alguma forma com o processamento visual, como foi observado inicialmente em 1935 pelo fisiologista britânico Edgar Adrian. De fato, muitas evidências sugerem que diversas regiões diferentes do encéfalo, no mínimo, têm seus ritmos característicos; por exemplo, dentro da banda alfa (8 a 13 Hz), um ritmo, o clássico ritmo alfa, está asso-

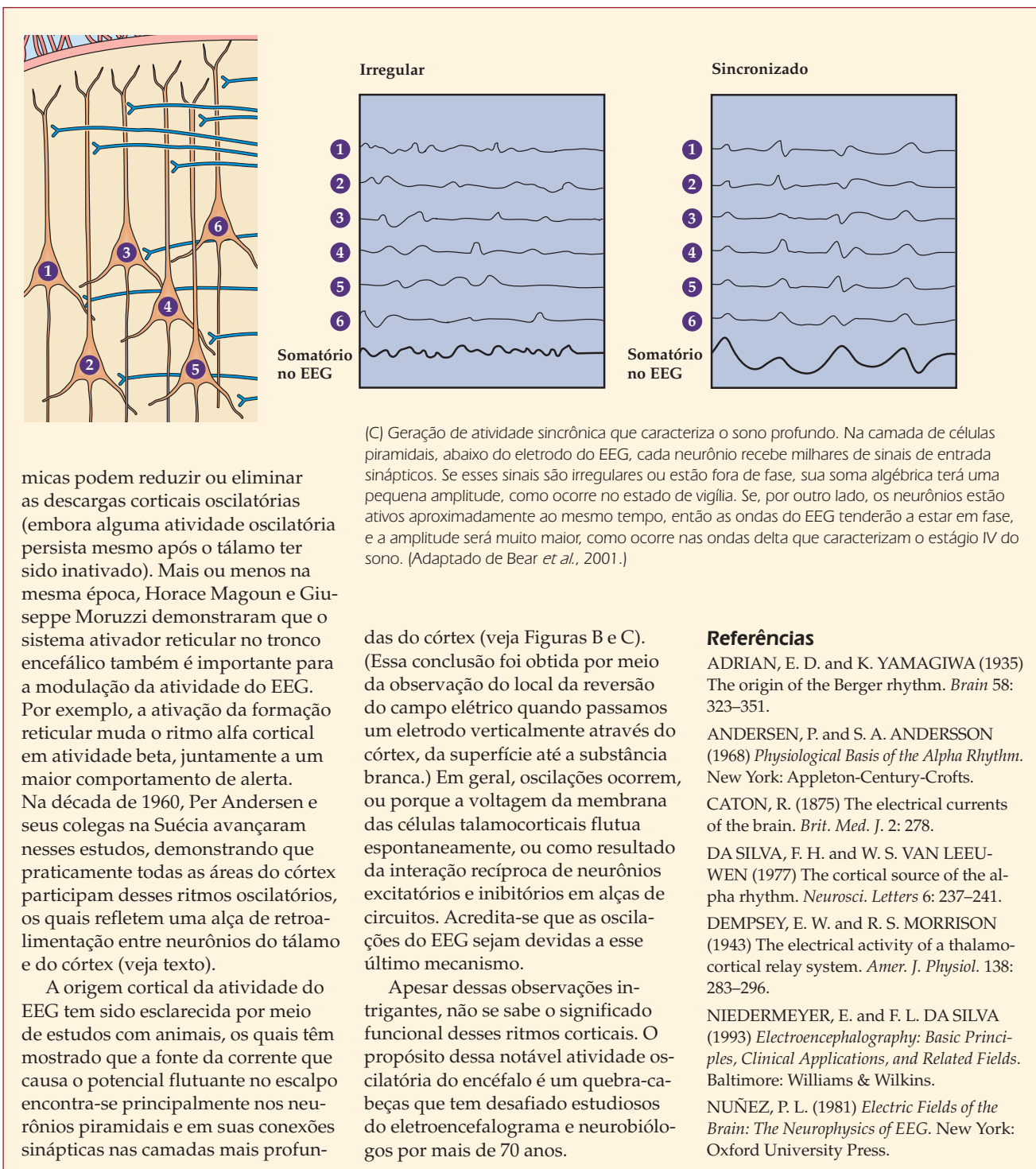
ciado ao córtex visual, outro (o ritmo mu), com o córtex sensorio-motor próximo ao sulco central, e ainda um outro (o ritmo capa), com o córtex auditivo.

Na década de 1940, Edward Dempsey e Robert Morrison mostraram que esses ritmos do EEG dependem, em parte, da atividade no tálamo, uma vez que lesões talá-



(B) Um eletrodo sobre o escalpo mede a atividade de um grande número de neurônios nas regiões subjacentes do encéfalo, cada um dos quais gera um pequeno campo elétrico, que muda ao longo do tempo. Essa atividade (que se acredita ser principalmente sináptica) torna negativo o espaço extracelular mais superficial em relação às regiões corticais mais profundas. O eletrodo do EEG mede um sinal sincrônico, pois muitos milhares de células estão respondendo da mesma maneira, mais ou menos ao mesmo tempo. (Adaptado de Bear *et al.*, 2001.)

cefalograma (EEG) desvia-se para valores mais baixos, e a amplitude das ondas corticais aumenta ligeiramente. Esse período letárgico, denominado **estágio I do sono**, cede lugar ao **estágio II do sono**, que se caracteriza por um decréscimo adicional na frequência das ondas do EEG e um aumento de amplitude, juntamente a grupos intermitentes de oscilações de alta frequência, denominados **fusos do sono**. Os fusos do sono são descargas periódicas de atividade com cerca de 10 a 12 Hz que geralmente duram 1 ou 2 segundos e surgem como resultado

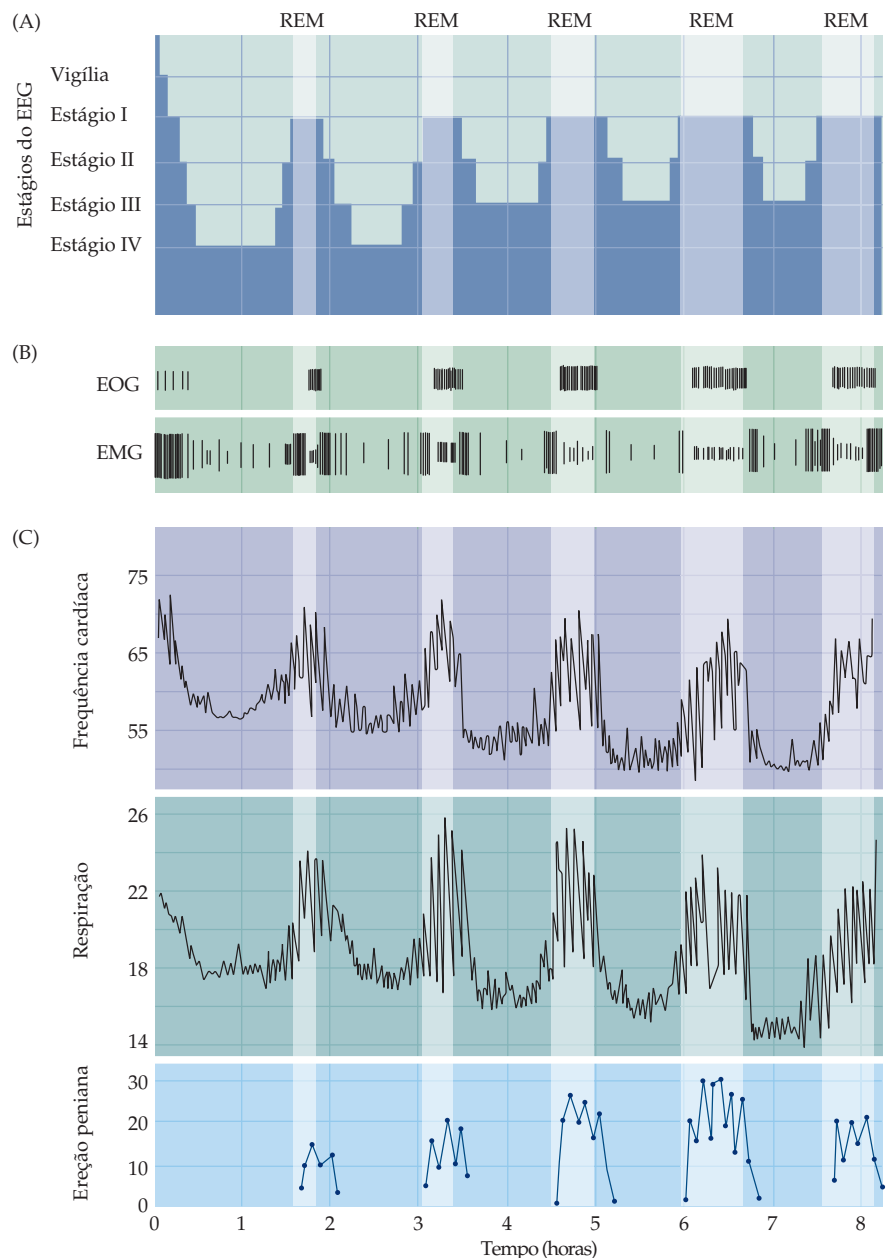


de interações entre neurônios talâmicos e corticais (veja a seguir). No **estágio III do sono**, que representa um sono de moderado a profundo, o número de fusos diminui, enquanto a amplitude das ondas do EEG aumenta ainda mais, e a frequência continua a diminuir. No nível mais profundo do sono, o **estágio IV**, também conhecido como **sono de ondas lentas**, a atividade predominante no EEG consiste em flutuações de muito baixa frequência (0,5 a 2 Hz) e alta amplitude, denominadas **ondas delta**, as características ondas lentas pelas quais

essa fase do sono é designada. (Observe que elas também podem ser entendidas como se refletissem atividade elétrica sincronizada de neurônios corticais.) Toda a sequência de eventos, desde a letargia ao estágio mais profundo, o estágio IV, leva, normalmente, cerca de uma hora.

Juntos, esses quatro estágios do sono são denominados **sono não REM**, isto é, um sono sem movimentos oculares rápidos, e sua característica mais marcante é o sono de ondas lentas (estágio IV). É bem difícil acordar pessoas nesse estágio do sono; assim, considera-se esse o estágio do sono mais profundo. Após um período de sono de ondas lentas, entretanto, registros de EEG mostram que os estágios do sono se alteram para atingir um estágio bem diferente, denominado **sono REM** ou **sono com movimento ocular rápido**. No sono REM, os registros de EEG são notavelmente semelhantes aos do estado desperto (veja Figura 28.6). Após cerca de 10 minutos de sono REM, o encéfalo normalmente estabelece um ciclo de volta por meio dos estágios de sono não REM. O sono

Figura 28.7 Mudanças fisiológicas em um voluntário durante os vários estágios do sono em um período típico de oito horas de sono. (A) A duração do sono REM aumenta de 10 minutos no primeiro ciclo a até 50 minutos no ciclo final; observe que o sono de ondas lentas (estágio IV) é alcançado apenas nos dois primeiros ciclos. (B) O painel superior mostra o eletro-oculograma (EOG), e os painéis inferiores mostram as variações em várias funções musculares e neurovegetativas. O movimento dos músculos do pescoço foi medido utilizando-se um eletromiograma (EMG). Além dos poucos e vagarosos movimentos dos olhos observados ao aproximar-se do estágio I do sono, todos os outros movimentos oculares evidenciados no EOG ocorrem durante o sono REM. A maior atividade eletromiográfica ocorre durante o início do sono e imediatamente antes de acordar. Os batimentos cardíacos (batidas por minuto) e a respiração (inspirações por minuto) diminuem no sono não REM, mas aumentam para níveis próximos aos da vigília durante o sono REM. Por fim, a ereção peniana (em unidades de deformação elástica ou *strain gauge*) ocorre apenas durante o sono REM. (Segundo Foulkes e Schmidt, 1983.)



de ondas lentas ocorre normalmente uma vez mais, no segundo período desse ciclo contínuo, mas em geral há apenas dois estágios de ondas lentas durante uma noite (veja Figura 28.7). Em média, ocorrem quatro períodos adicionais de sono REM, com durações cada vez maiores.

Em resumo, as oito horas normais de sono que experimentamos todas as noites na verdade compreendem diversos ciclos que se alternam entre sono não REM e sono REM, estando o encéfalo bem ativo durante a maior parte desse período em que supostamente está adormecido e em repouso. Por razões pouco claras, a quantidade diária de sono REM diminui gradativamente, de oito horas, quando recém-nascidos, até duas horas, aos 20 anos, diminuindo para cerca de apenas 45 minutos aos 70 anos de idade.

Alterações fisiológicas nos estados do sono

Uma variedade de alterações fisiológicas ocorre durante os diferentes estágios do sono (veja Figura 28.7). Períodos de sono não REM são caracterizados por movimentos lentos e circulares dos olhos e por decréscimos no tônus muscular, nos movimentos corporais, na frequência cardíaca e respiratória, na pressão sanguínea, na taxa metabólica e na temperatura. Todos esses parâmetros atingem seus níveis mais baixos durante o estágio IV do sono. Períodos de sono REM, por sua vez, são caracterizados por aumentos na pressão sanguínea, frequência cardíaca e metabolismo para níveis quase tão altos quanto aqueles observados durante o estado de vigília. Além disso, o sono REM, como o nome implica, caracteriza-se por rápidos movimentos dos olhos de um lado para outro, constrição pupilar, paralisia dos grandes grupos de músculos (embora não do diafragma nem de outros músculos utilizados para a respiração, obviamente) e movimentos espasmódicos de músculos menores nos dedos dos pés e das mãos e no ouvido médio. A ereção espontânea do pênis também ocorre durante o sono REM, um fato clinicamente importante quando se tenta determinar as bases fisiológicas ou psicológicas de um suposto caso de impotência. É interessante observar que o sono REM é encontrado em todos os mamíferos e pelo menos em alguns pássaros; certos répteis também mostram períodos de atividade encefálica aumentada durante o sono que se pode considerar homólogos ao sono REM dos mamíferos.

Apesar de registros de EEG obtidos durante o sono REM e durante a vigília serem semelhantes, as duas condições são claramente estados diferentes do encéfalo. Por um lado, quaisquer percepções que se tenha durante o sono REM são **sonhos**, um estado peculiar semelhante às alucinações, no sentido de que a experiência dos sonhos não está relacionada a qualquer estímulo sensorial correspondente originado do mundo real. Uma vez que a maioria dos músculos está inativa durante o sono REM, as respostas motoras aos sonhos são relativamente pequenas. (O sonambulismo, que é mais comum em crianças entre 4 e 12 anos, e o ato de falar durante o sono ocorrem, na verdade, durante o sono não REM e em geral não são acompanhados ou motivados por sonhos.) A paralisia física relativa durante o sono REM advém de um aumento na atividade de neurônios GABAérgicos na formação reticular pontina que projetam contatos inibitórios com a circuitaria de neurônios motores da medula espinhal (Figura 28.8). Da mesma forma, a atividade de projeções descendentes inibitórias que vão da ponte a núcleos da coluna dorsal determina uma diminuição nas respostas a estímulos sensoriais somáticos.

Em conjunto, essas observações levaram ao aforismo “o sono não REM é caracterizado por um encéfalo inativo em um corpo ativo, enquanto o sono REM é caracterizado por um encéfalo ativo em um corpo inativo”. Claramente, no entanto, diversos sistemas sensoriais e motores são sequencialmente ativados e inativados durante os diferentes estágios do sono.

As possíveis funções do sono REM e dos sonhos

Apesar da riqueza de informações descritivas sobre os estágios do sono e do intenso esforço de pesquisa ao longo dos últimos 50 anos, os propósitos funcionais

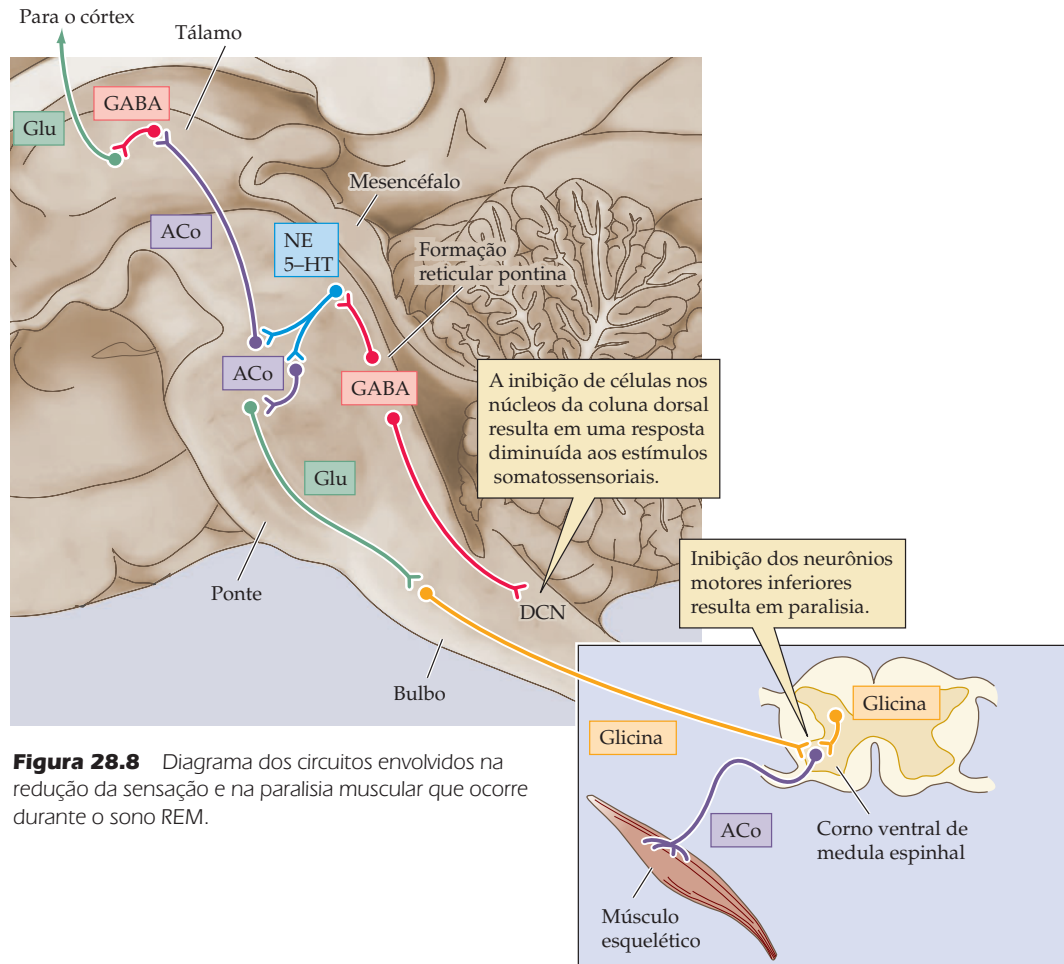


Figura 28.8 Diagrama dos circuitos envolvidos na redução da sensação e na paralisia muscular que ocorre durante o sono REM.

dos vários estados do sono não são bem conhecidos. Enquanto a maior parte dos pesquisadores que estudam o sono aceita a ideia de que o objetivo do sono não REM seja, pelo menos em parte, restaurador, a função do sono REM ainda é um tema de considerável controvérsia.

Uma possível pista para a compreensão das funções do sono REM é a prevalência de sonhos durante esses períodos do ciclo do sono. O momento da ocorrência de sonhos durante o sono foi determinado despertando-se voluntários durante o sono REM e durante o sono não REM e perguntando-lhes se estavam sonhando. Sujeitos despertados durante o sono REM geralmente recordam sonhos elaborados, vívidos e, muitas vezes, emocionais, enquanto sujeitos despertados durante o sono não REM relatam menor quantidade de sonhos, os quais, quando ocorrem, são mais conceituais, menos vívidos e com menor carga de emoções. Os sonhos também podem ocorrer durante o sono não REM leve, próximos ao início do adormecer ou do despertar, e não são, portanto, inteiramente limitados ao período de sono REM.

Os sonhos têm sido estudados de diferentes maneiras, talvez de forma mais notável dentro de um contexto psicanalítico de revelação de processos de pensamentos inconscientes que se considera poderem estar na origem das neuroses. A *interpretação dos sonhos*, de Sigmund Freud, publicado em 1900, fala com eloquência a respeito da complexa relação entre função mental consciente e inconsciente. De modo mais específico, Freud pensava que, durante os sonhos, o “ego” consciente relaxa suas rédeas sobre o “id”, ou subconsciente. Essas ideias têm estado fora de

moda nas últimas décadas, mas, para darmos a Freud o devido reconhecimento, na época em que ele fez essas especulações pouco se sabia a respeito da neurobiologia do encéfalo em geral e do sono em particular. De fato, algumas evidências recentes apoiam a ideia de Freud de que os sonhos frequentemente refletem eventos e conflitos ocorridos naquele dia (o “resíduo do dia”, em sua terminologia) e podem ter um papel na memória. Diversos investigadores têm sugerido que os sonhos ajudam a consolidar tarefas aprendidas, talvez por reforço adicional das alterações sinápticas associadas a experiências recentes. A hipótese mais geral de que o sono seja importante para a consolidação de memórias tem sido apoiada por estudos de memória espacial em roedores e por experimentos em humanos que mostram uma melhora no aprendizado dependente do sono.

Outra racionalização bem psicológica acerca dos sonhos é que esse processo “libera” comportamentos pouco usados no estado acordado e raramente expressos no comportamento em geral (p. ex., franca agressividade). Sejam quais forem os méritos dessa ideia, estudos têm revelado que cerca de 60% do conteúdo dos sonhos está associado a tristeza, apreensão ou raiva; 20% a alegria ou excitação, e (de certa forma, surpreendentemente) apenas 10% com sentimentos ou atos sexuais.

Uma ideia muito diferente é a de que os sonhos tenham evoluído para descartar memórias indesejáveis que se acumulam durante o dia. Francis Crick, por exemplo, sugeriu que os sonhos atuam como um mecanismo de remoção de modos “parasíticos” de pensamento que do contrário se tornariam intrusivos, como ocorre nos transtornos envolvendo pensamentos compulsivos. Por fim, alguns especialistas, como Allan Hobson, têm uma visão mais cética de que o conteúdo dos sonhos possa ser “tanto refugo quanto ouro; tanto lixo quanto tesouro cognitivo; tanto ruído informacional quanto sinal de algo”.

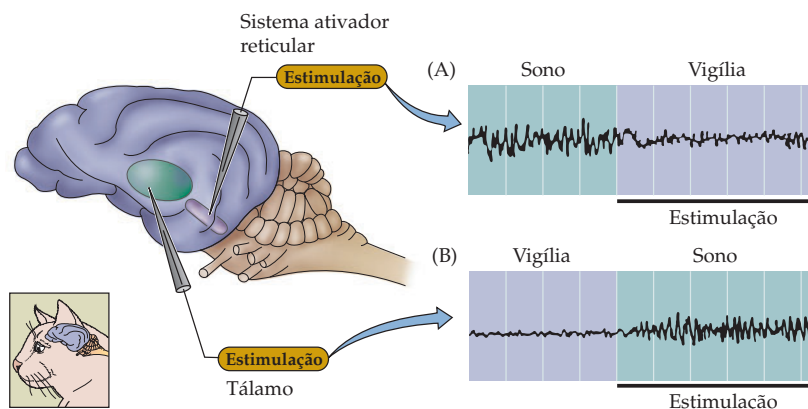
Além de toda essa incerteza acerca dos propósitos do sono REM e dos sonhos, há o fato de que a privação por até duas semanas desse tipo de sono em humanos tem pouco ou nenhum efeito evidente sobre o comportamento. A ideia de que a privação do sono REM seja aparentemente inócua contrasta de forma clara com os efeitos devastadores da privação total do sono, mencionada anteriormente. Essas descobertas parecem dar a entender que podemos seguir sem sono REM, mas dependemos do sono não REM para nossa sobrevivência. Em suma, as questões sobre o porquê de termos sono REM e sonharmos permanecem sem resposta. Ainda assim, a maioria das pessoas, incluindo a maior parte dos pesquisadores do sono, dão algum crédito ao significado dos sonhos como um aspecto importante da fisiologia do sono.

Circuitos neurais que regem o sono

A partir das descrições sobre as várias alterações fisiológicas que ocorrem durante o sono, fica claro que alterações periódicas excitatórias e inibitórias ocorrem em muitos circuitos neurais. Veremos, a seguir, um breve panorama dos ainda não bem compreendidos circuitos que governam o sono e a vigília e de suas interações.

Uma das primeiras evidências acerca dos circuitos envolvidos no ciclo sono-vigília foi apresentada em 1949 por Horace Magoun e Giuseppe Moruzzi. Eles descobriram que a estimulação elétrica de um grupo de neurônios colinérgicos situados próximos à junção entre a ponte e o mesencéfalo determina um estado de vigília e alerta. O nome **sistema ativador reticular** foi, então, dado a essa região do tronco encefálico (Figura 28.9A; veja também o Quadro 17A). Esse trabalho dá a entender que para estar acordado são precisos circuitos ativadores especiais, ou seja, o estado de vigília não é apenas uma vivência sensorial adequada. Mais ou menos na mesma época, o fisiologista suíço Walter Hess descobriu que a estimulação do tálamo com pulsos de baixa frequência em um gato desperto produzia um sono de ondas lentas (Figura 28.9B). Esses importantes experimentos mostraram que o sono envolve uma interação de padrões entre o tálamo e o córtex.

Figura 28.9 A ativação de circuitos neurais específicos dispara o sono e a vigília. (A) A estimulação elétrica de neurônios colinérgicos próximos à junção entre a ponte e o mesencéfalo (o sistema ativador reticular) leva um gato adormecido a despertar. (B) A estimulação elétrica lenta (de baixa frequência) do tálamo leva um gato desperto a adormecer. Os gráficos mostram registros de EEG antes e durante a estimulação.



Algumas evidências adicionais foram apresentadas por estudos acerca dos circuitos subjacentes ao sono REM. Sabe-se hoje que os movimentos oculares rápidos, análogos aos movimentos sacádicos, que definem o sono REM, surgem porque, na ausência de estímulo visual externo, sinais gerados de forma endógena a partir da **formação reticular pontina** são transmitidos à região motora do colículo superior. Como descrito no Capítulo 20, neurônios coliculares se projetam para a **formação reticular paramedial pontina (FRPP)** e para o **núcleo intersticial rostral**, que coordena a precisão temporal e a direção dos movimentos dos olhos. O sono REM é também caracterizado por ondas EEG que se originam na formação reticular pontina e se propagam através do núcleo geniculado lateral do tálamo ao córtex occipital. Essas **ondas pontino-genículo-occipitais (PGO)** nos fornecem, portanto, um marcador útil do início do sono REM; elas também indicam outra rede neural pela qual os núcleos do tronco encefálico podem ativar o córtex.

QUADRO 28D A consciência

Como o texto explica, os mecanismos do sono e da vigília determinam o estado mental a qualquer momento, em uma sequência que normalmente se estende do estágio IV do sono até um alto grau de alerta. Há, entretanto, uma outra forma pela qual a “vigília” tem sido considerada, isto é, da perspectiva da *consciência* como tal. Embora os circuitos e as projeções do tronco encefálico que dão o suporte biológico à consciência estejam apenas começando a ser compreendidos, esses aspectos neurológicos da consciência são – o que não surpreende – insuficientes para satisfazer filósofos, teólogos e neurocientistas interessados nos aspectos mais gerais que o fenômeno da consciência propõe.

A preocupação comum desses diversos grupos é o que é preciso para gerar a consciência, incluindo a questão de poderem os animais apresentar

essa propriedade mental, ou se as máquinas poderão um dia ter consciência da maneira que os humanos têm. Apesar de um longo debate acerca da consciência em outros animais, seria tolice assegurarmos que apenas nós possuímos essa propriedade biológica obviamente útil. A partir de uma perspectiva puramente lógica, no entanto, é impossível, estritamente falando, estabelecermos se qualquer ser é consciente, além de nós mesmos. Conforme filósofos têm observado há muito, supor que outros tenham consciência é, inevitavelmente, um ato de fé (ou, talvez, senso comum).

Mesmo assim, é razoável aceitarmos que animais com encéfalos estruturados de maneira semelhante ao nosso (outros primatas e mesmo mamíferos em geral) tenham, em certo grau, parte de nossa capacidade de sermos autoconscientes. Reflexão

acerca do passado e planejamento para o futuro, possibilitados pela autoconsciência, são certamente vantagens que a evolução pode ter calcado, pelo menos, nos encéfalos semelhantes ao nosso, dos primatas superiores. Não se sabe, é claro, a partir de que nível da filogenia a consciência passa a ser possível. No entanto, uma suposição razoável seria a de que a consciência esteja presente em animais de forma proporcional à complexidade de seus encéfalos e comportamentos – em especial aqueles comportamentos que são sofisticados o suficiente para se beneficiarem de reflexões acerca de desfechos de comportamentos passados e possibilidades futuras.

A questão de se as máquinas poderão algum dia tornar-se conscientes é um tema muito mais controverso, mas também sujeito

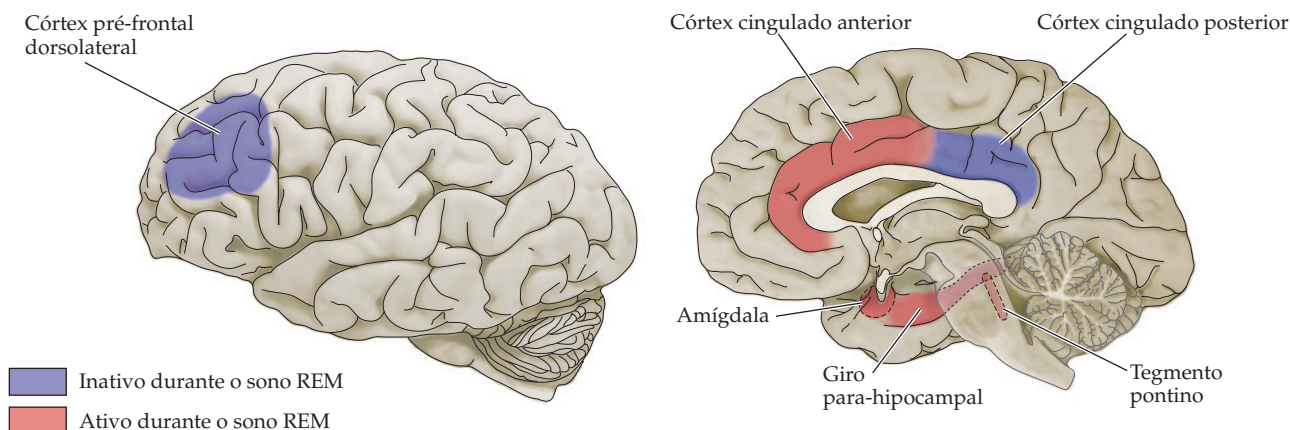


Figura 28.10 Diagrama mostrando regiões corticais cuja atividade está aumentada ou diminuída durante o sono REM. (Segundo Hobson *et al.*, 1989.)

Estudos de IRMf (imageamento por ressonância magnética funcional) e TEP (tomografia por emissão de pósitrons) (veja Quadro 1A) em seres humanos também foram utilizados para comparar a atividade encefálica no estado desperto e no sono REM, assim como estudos acerca do fenômeno da consciência de forma geral (Quadro 28D). Todas as atividades na amígdala, no para-hipocampo, no tegmento pontino e no córtex cingulado anterior aumentam no sono REM, enquanto as atividades nos córtices pré-frontal dorsolateral e cingulado posterior estão diminuídas (Figura 28.10). O aumento da atividade no sistema límbico, juntamente à notável diminuição na influência do córtex frontal durante o sono REM, talvez explique algumas características dos sonhos (p. ex., sua emocionalidade e o conteúdo social frequentemente inapropriado; veja Capítulo 26 para o papel normal do córtex frontal na determinação do comportamento apropriado para as circunstâncias no estado de vigília).

ao senso comum que nos dá algum conhecimento de neurobiologia. Se rejeitarmos o dualismo (a proposição cartesiana de que a consciência, ou “mente”, seja uma entidade além das possibilidades de estudo da química, da física e da biologia, e, dessa forma, não se sujeite às regras dessas disciplinas), conclui-se que seria possível construir uma estrutura que mimetize nossa própria consciência por ser efetivamente isomórfica ao encéfalo, ou, mesmo, que alcance a consciência mediante elementos físicos diferentes (p. ex., componentes de computadores) arranjados de forma “suficientemente biológica” como para permitir consciência.

A despeito de uma grande quantidade de literatura a respeito desse tema, essa questão fascinante acerca da consciência não pode ser facilmente submetida à investigação

neurobiológica. Embora diversos cientistas contemporâneos tenham advogado em favor da ideia de que a neurobiologia logo desvendará a “base” da consciência, não é provável que essa contribuição venha a ocorrer. Um cenário mais plausível é aquele em que, à medida que cresce o volume de informações sobre a natureza de outros animais, computadores e, por fim, do encéfalo, a questão “o que é consciência?” pode simplesmente se desvanecer, da mesma forma como a questão “o que é a vida?” (que alimentou debate semelhante no início do século XX) foi ficando cada vez menos provocadora, como se os biólogos e outros profissionais concluíssem tratar-se de um problema mal formulado que não admite qualquer resposta definitiva. Muitos aspectos dos organismos vivos já podem ser criados em laboratório, e,

a princípio, parece não haver razões para que redes neurais artificiais capazes de autoconsciência sejam possíveis um dia.

Referências

- CHURCHLAND, P. M. and P. S. CHURCHLAND (1990) Could a machine think? *Sci. Am.* 262 (Jan.): 32–37.
- CRICK, F. (1995) *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*. New York: Touchstone.
- CRICK, F. and C. KOCH (1998) Consciousness and neuroscience. *Cerebral Cortex* 8: 97–107.
- PENROSE, R. (1996) *Shadows of the Mind: A Search for the Missing Science of Consciousness*. Oxford: Oxford University Press.
- SEARLE, J. R. (2000) Consciousness. *Annu. Rev. Neurosci.* 23: 557–578.
- TONONI, G. and G. EDELMAN (1998) Consciousness and complexity. *Science* 282: 1846–1851.

Com base nessas descobertas e em outros estudos utilizando registros unitários em animais experimentais, hoje, de modo geral, acredita-se que um dos componentes-chave do sistema ativador reticular é um grupo de **núcleos colinérgicos**, próximos à junção ponte-mesencéfalo, que projetam para neurônios talamocorticais (Figura 28.11). Os neurônios relevantes nesses núcleos caracterizam-se por altas taxas de descargas durante a vigília e no sono REM e por estarem quiescentes durante o sono não REM. Quando estimulados, causam “dessincronização” do eletroencefalograma (i. e., um desvio da atividade de EEG de ondas de alta amplitude, sincronizadas, para ondas de baixa amplitude e alta frequência, dessincronizadas; veja Quadro 28.C). Essas características sugerem que a atividade

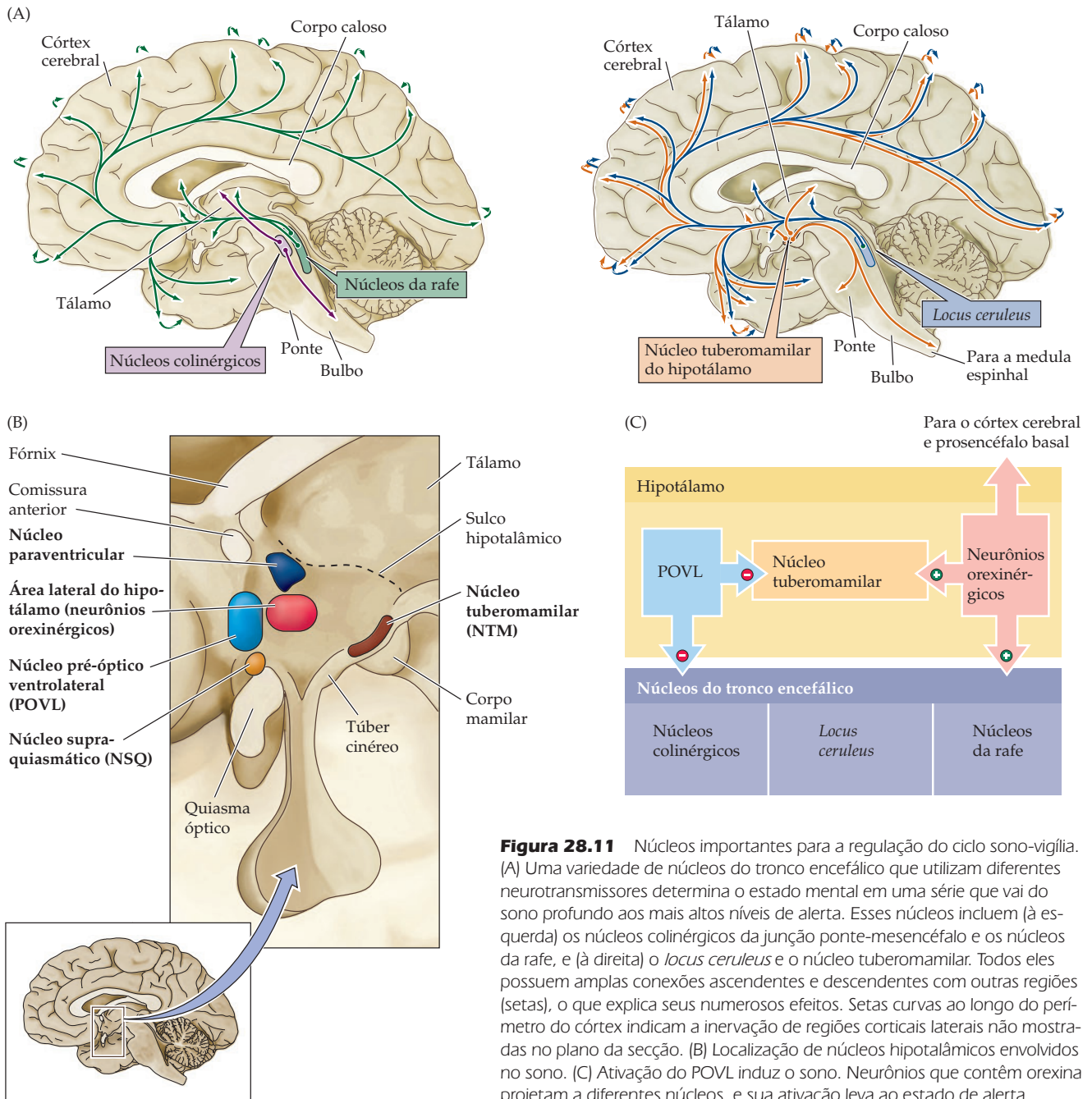


Figura 28.11 Núcleos importantes para a regulação do ciclo sono-vigília. (A) Uma variedade de núcleos do tronco encefálico que utilizam diferentes neurotransmissores determina o estado mental em uma série de estados que vai do sono profundo aos mais altos níveis de alerta. Esses núcleos incluem (à esquerda) os núcleos colinérgicos da junção ponte-mesencéfalo e os núcleos da rafe, e (à direita) o locus ceruleus e o núcleo tuberomamilar. Todos eles possuem amplas conexões ascendentes e descendentes com outras regiões (setas), o que explica seus numerosos efeitos. Setas curvas ao longo do perímetro do córtex indicam a inervação de regiões corticais laterais não mostradas no plano da secção. (B) Localização de núcleos hipotalâmicos envolvidos no sono. (C) Ativação do POVL induz o sono. Neurônios que contêm orexina projetam a diferentes núcleos, e sua ativação leva ao estado de alerta.

dos neurônios colinérgicos no sistema ativador reticular seja a causa principal da vigília e do sono REM e que sua relativa inatividade seja importante para a produção do sono não REM.

A atividade desses neurônios colinérgicos não é, no entanto, a única base celular para a vigília; estão envolvidos também **neurônios noradrenérgicos** do *locus ceruleus*, **neurônios serotoninérgicos** dos núcleos da rafe e **neurônios contendo histamina**, do núcleo tuberomamilar (NTM) do hipotálamo (Figura 28.11). A ativação simultânea dessas redes colinérgicas, monoaminérgicas e histaminérgicas é responsável pelo estado de vigília. O *locus ceruleus* e os núcleos da rafe são modulados pelos neurônios do NTM, localizado próximo à região tuberal, que sintetiza o peptídeo **orexina** (também denominado **hipocretina**). A orexina promove a vigília e pode ter aplicações úteis em trabalhos em que os operadores necessitam estar alertas. Por outro lado, anti-histamínicos inibem a rede do NTM contendo histamina, deixando o indivíduo sonolento.

Os três circuitos responsáveis pelo estado desperto são inibidos periodicamente por neurônios do **núcleo pré-óptico ventrolateral (POVL)** do hipotálamo (veja Figura 28.11). Assim, a ativação dos neurônios POVL contribui para o início do sono, e lesões dos neurônios do POVL produzem insônia. Como se esse tópico já não estivesse suficientemente complicado, trabalhos recentes sugerem que a modulação adenosinérgica no prosencéfalo basal também esteja envolvida na regulação do sono.

Essas interações e esses efeitos complexos estão resumidos na Tabela 28.1. Os sistemas colinérgico e monoaminérgico estão, ambos, ativos durante o estado de vigília e inibidos durante o sono não REM. Assim, uma diminuição na atividade dos sistemas monoaminérgicos e colinérgicos leva ao início do sono não REM. No sono REM, os níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos e da serotonina diminuem notavelmente, enquanto que os níveis colinérgicos aumentam para próximo dos níveis observados no estado de vigília.

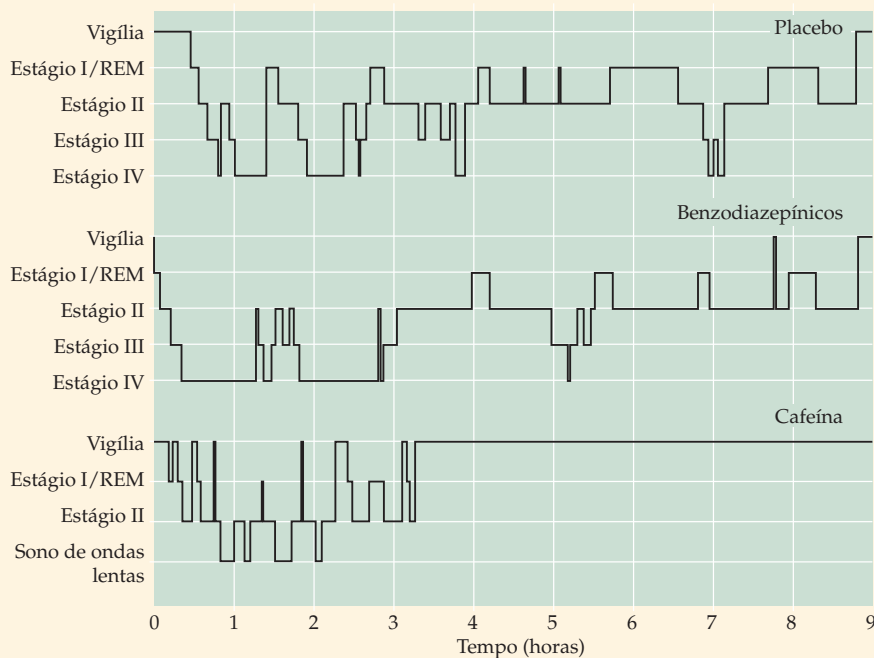
Com tantos sistemas e transmissores envolvidos nas diferentes fases do sono, não é surpresa que várias drogas possam influenciar seu ciclo (Quadro 28E).

TABELA 28.1 Resumo dos mecanismos celulares que governam o sono e a vigília

Núcleos responsáveis no tronco encefálico	Neurotransmissor envolvido	Estado de atividade dos neurônios relevantes no tronco encefálico
Vigília		
Núcleos colinérgicos da junção ponte-mesencéfalo	Acetilcolina	Ativo
<i>Locus ceruleus</i>	Noradrenalina	Ativo
Núcleos da rafe	Serotonina	Ativo
Núcleos tuberomamilares	Orexina	Ativo
Sono não REM		
Núcleos colinérgicos da junção ponte-mesencéfalo	Acetilcolina	Reduzido
<i>Locus ceruleus</i>	Noradrenalina	Reduzido
Núcleos da rafe	Serotonina	Reduzido
Em sono REM		
Núcleos colinérgicos da junção ponte-mesencéfalo	Acetilcolina	Ativo (ondas PGO)
Núcleos da rafe	Serotonina	Inativo
Fora do sono REM		
<i>Locus ceruleus</i>	Noradrenalina	Ativo

QUADRO 28E As drogas e o sono

Muitas drogas podem afetar os padrões de sono, principalmente porque tantos neurotransmissores (p. ex., acetilcolina, serotonina, noradrenalina e histamina) estão envolvidos na regulação de vários estágios do sono (veja Tabela 28.1). Uma forma simples e útil de considerar esses efeitos é observar que, no estado de vigília, o sistema aminérgico está especialmente ativo (veja Figura 28.14). Durante o sono não REM, tanto os sinais aminérgicos quanto os colinérgicos diminuem, porém a atividade aminérgica diminui mais, de modo que os sinais colinérgicos tornam-se dominantes. Assim, há dois modos principais pelos quais drogas podem alterar o padrão de sono: pela mudança da atividade relativa desses aferentes em qualquer dos três estados, ou pela alteração do momento em que os diferentes estados do sono iniciarão. Por exemplo, a insônia surgirá se durante o estado de vigília a atividade dos aferentes aminérgicos estiver aumentada em relação aos aferentes colinérgicos. Por outro lado, a hipersônia ocorre quando existe atividade colinérgica aumentada, em relação à aminérgica.



Em comparação com o placebo, os benzodiazepínicos aceleram o início e a profundidade do sono, enquanto a cafeína tem o efeito oposto.

Em virtude do grande número de pessoas que sofrem de distúrbios do sono, diversas drogas estão disponíveis para tratar desses problemas. Uma classe de drogas comumente utilizadas é a dos benzodiazepínicos. Como mostrado na figura, essas

drogas aceleram o início dos estágios mais profundos do sono. Drogas estimulantes que impedem o sono são também comumente utilizadas, em especial a cafeína, que é um antagonista dos receptores de adenosina (a adenosina induz o sono).

Interações talamocorticais

Os efeitos da atividade neuronal (ou sua ausência) nesses núcleos do tronco encefálico são evidentemente alcançados por meio da modulação da ritmicidade das interações entre o tálamo e o córtex. Assim, a atividade de diversos sistemas ascendentes do tronco encefálico diminui tanto as descargas rítmicas de neurônios talamocorticais quanto a atividade sincronizada a elas relacionada dos neurônios corticais (então a diminuição e, por fim, o desaparecimento das ondas lentas de alta voltagem e baixa frequência durante a vigília e o sono REM; veja Quadro 28C).

Para apreciarmos como diferentes estados do sono refletem a modulação da atividade talamocortical, será útil sabermos algo sobre as respostas eletrofisiológicas desses neurônios. Os neurônios talamocorticais recebem projeções ascendentes do *locus ceruleus* (noradrenérgicas), dos núcleos da rafe (serotoninérgicas), do sistema ativador reticular (colinérgicas), do NTM (histaminérgicas) e, como seu nome indica, projetam-se a células piramidais corticais. A característica principal dos neurônios talamocorticais é que eles apresentam dois possíveis estados eletrofisiológicos estáveis: um **estado oscilatório** intrínseco e um **estado tonicamente ativo**, que é gerado quando os neurônios são despolarizados, como ocorre quando

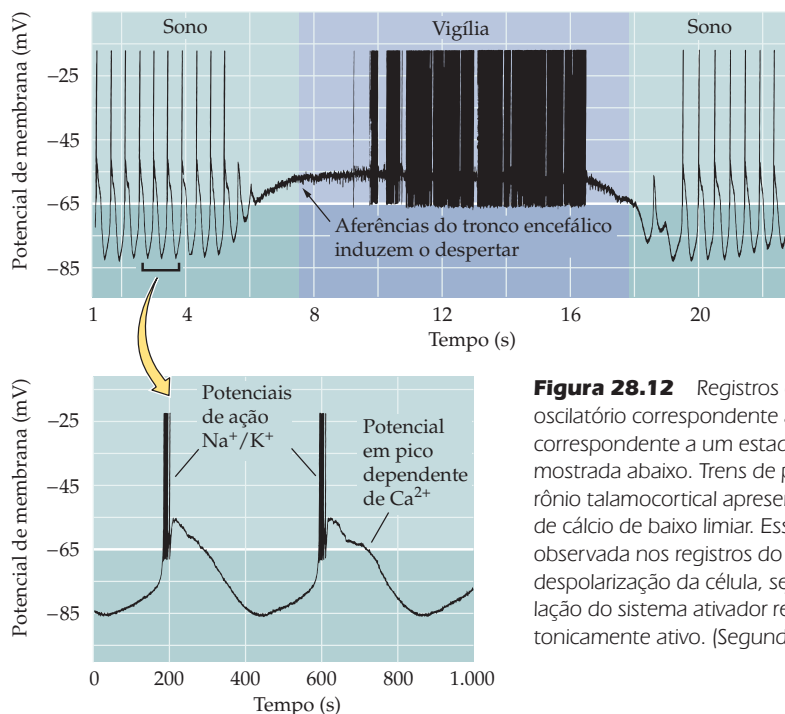


Figura 28.12 Registros de um neurônio talamocortical, mostrando o padrão oscilatório correspondente a um estado adormecido e o modo tonicamente ativo correspondente a um estado de vigília. Uma vista aumentada da fase oscilatória é mostrada abaixo. Trens de potenciais de ação são evocados apenas quando o neurônio talamocortical apresenta-se suficientemente hiperpolarizado para ativar canais de cálcio de baixo limiar. Esses trens de pulsos determinam a atividade em fuso observada nos registros do EEG no estágio II do sono (veja Figuras 28.6 e 28.13). A despolarização da célula, seja por meio da injeção de uma corrente, seja pela estimulação do sistema ativador reticular, transforma essa atividade oscilatória em um modo tonicamente ativo. (Segundo McCormick e Pape, 1990.)

o sistema ativador reticular gera a vigília (Figura 28.12). No estado de disparos tônicos, os neurônios talamocorticals transmitem ao córtex informações que estão relacionadas com os trens de potenciais em pico (*spikes*) codificando estímulos periféricos. Por outro lado, quando os neurônios talamocorticals estão disparando de forma oscilatória, os neurônios no tálamo sincronizam-se com aqueles do córtex, “desconectando”, em essência, o córtex do mundo exterior. Durante o sono de ondas lentas, quando registros de EEG exibem as menores frequências e as maiores amplitudes, essa desconexão é máxima.

O estado oscilatório dos neurônios talamocorticals pode ser transformado no estado tonicamente ativo pela ativação das projeções colinérgicas ou monoaminiérgicas dos núcleos do tronco encefálico (Figura 28.13). Além disso, o estado oscilatório é estabilizado pela hiperpolarização das células talâmicas relevantes. Essa hiperpolarização pode ocorrer como consequência da estimulação de neurônios GABAérgicos no núcleo reticular talâmico. Esses neurônios recebem informação ascendente do tronco encefálico e projeções descendentes de neurônios corticais e estabelecem contato com os neurônios talamocorticals. Quando neurônios no núcleo reticular sofrem um pico de atividade, eles levam os neurônios talamocorticals a gerarem trens curtos de potenciais de ação, que, por sua vez, produzem atividade em fuso nos registros corticais do EEG (indicando um estado de sono mais leve; veja Figuras 28.5 e 28.13).

Em suma, o controle do sono e da vigília depende da modulação do tálamo e do córtex pelo tronco encefálico. É essa modulação da alça talamocortical que gera a assinatura eletroencefalográfica da função mental ao longo do contínuo que vai desde o sono profundo até o mais alto nível de alerta. Os principais componentes do sistema modulatório do tronco encefálico são os núcleos colinérgicos da junção ponte-mesencéfalo, as células noradrenérgicas do *locus ceruleus* na ponte, os núcleos serotoninérgicos da rafe e os neurônios GABAérgicos no POVL. Todos esses núcleos podem exercer efeitos diretos, bem como indiretos, sobre toda a atividade cortical que determina sono e vigília. Essas relações entre os vários estados de sono-vigília estão resumidas no esquema mostrado na Figura 28.14.

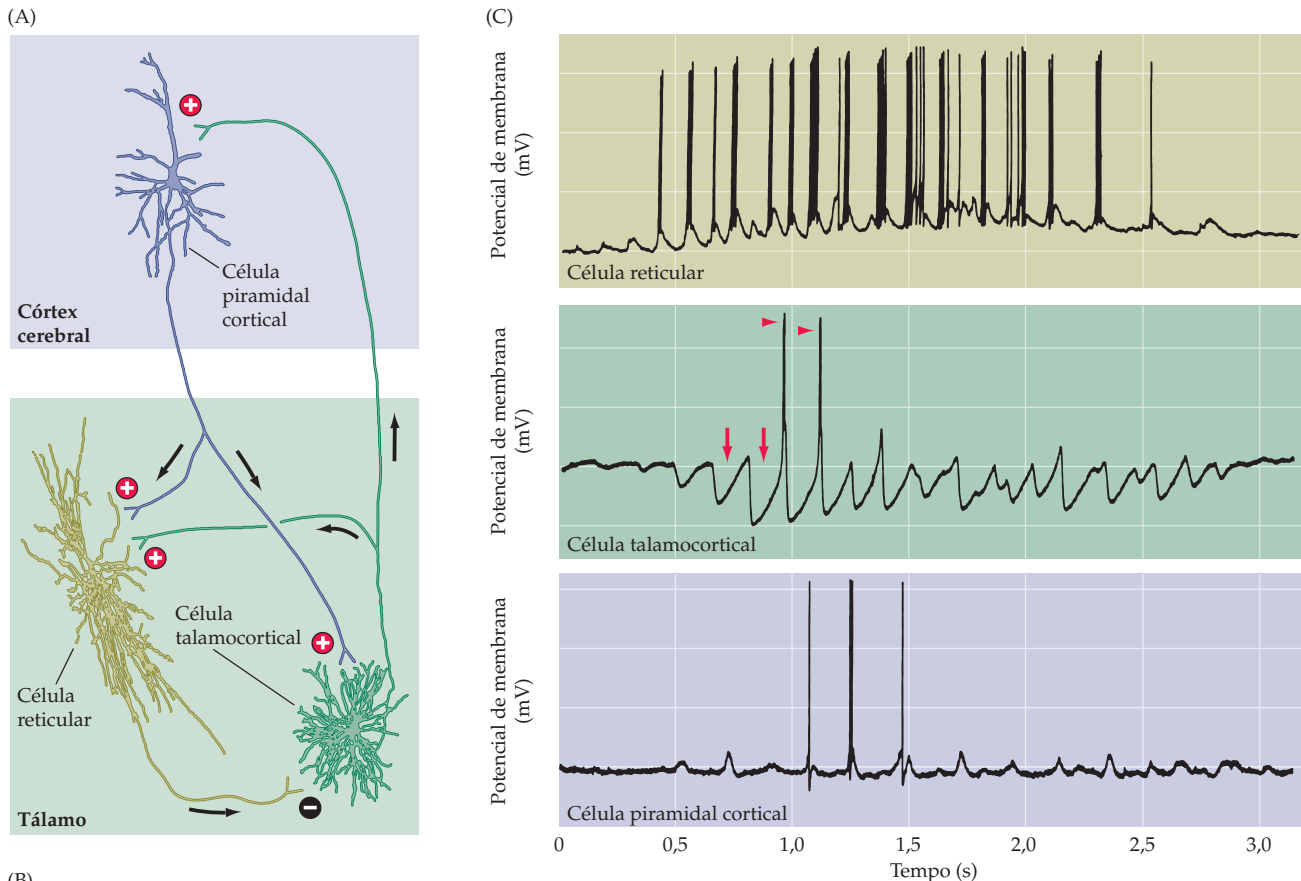


Figura 28.13 Alça de retroalimentação talamocortical e a geração de fusos do sono. (A) Diagrama mostrando conexões excitatórias (+) e inibitórias (-) entre células talamocorticais, células piramidais no córtex e células reticulares talâmicas, que fornecem a base para a geração de fusos do sono. Sinais de entrada para células talamocorticais e reticulares talâmicas não são mostrados. (B) Registros de EEG ilustrando fusos do sono (o traçado inferior foi filtrado para acentuar esses fusos). (C) Respostas de células reticulares talâmicas individuais, células talamocorticais e células corticais durante a geração do fuso do meio [quadro mais claro em (B)]. Esse comportamento com trens de disparos pelas células talamocorticais determina potenciais em pico nas células corticais, que se evidenciam como fusos nos registros de EEG. (Segundo Steriade *et al.*, 1993.)

Distúrbios do sono

Como observado antes, estima-se que 40% da população dos Estados Unidos experimente durante sua vida algum tipo de distúrbio do sono. Esses problemas podem causar desde simples aborrecimentos até ameaças à vida, ocorrem mais frequentemente com o avançar da idade e são mais prevalentes em mulheres. Os distúrbios mais significativos são a insônia, a apneia do sono, a síndrome das “pernas inquietas” e a narcolepsia.

A **insônia** é a incapacidade para dormir por um período de tempo longo o bastante (ou dormir um sono suficientemente profundo) para produzir a sensação subjetiva de um sono reparador. Esse problema bem comum tem muitas causas. A insônia de curto prazo pode advir do estresse, viagens transmeridianas (*jet lag*) ou apenas em função de ingestão excessiva de café. Outra causa frequente é a alteração nos ritmos circadianos associada a trabalhos no turno da noite. Esses problemas podem normalmente ser prevenidos mediante a melhora dos hábitos de dormir, evitando-se estimulantes como a cafeína e, em alguns

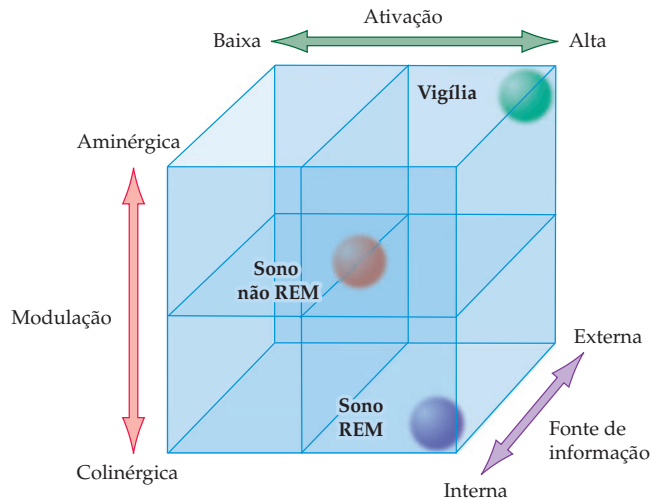


Figura 28.14 Esquema resumindo os estados sono-vigília. Na vigília, a ativação é alta, a modulação é aminérgica, e a fonte de informação é externa. No sono REM, a ativação também é alta, a modulação é colinérgica, e a fonte de informação é interna. Os demais estados podem igualmente ser lembrados de acordo com esse diagrama geral. (Segundo Hobson, 1989.)

casos, administrando-se medicamentos que promovem o sono. Insônias mais graves estão associadas a transtornos psiquiátricos como a depressão (veja Capítulo 29), que presumivelmente afetam o balanço entre os sistemas colinérgico, adrenérgico e serotoninérgico, os quais controlam o início e a duração dos ciclos de sono. A insônia de longo prazo é um problema especialmente para os idosos, por razões que não estão bem compreendidas. Independentemente da fisiologia subjacente, o problema é agravado pelo fato de que os idosos estão mais sujeitos à depressão e, muitas vezes, recebem medicações que afetam os sistemas relevantes de neurotransmissores.

A **apneia do sono** refere-se a um padrão de interrupção da respiração durante o sono que afeta muitas pessoas, na maioria das vezes, do sexo masculino, obesos e de meia-idade. Uma pessoa que sofre de apneia do sono pode acordar dúzias de vezes ou mais durante a noite e, como resultado, tem pouco ou nenhum sono de ondas lentas e passa pouco tempo em sono REM (Figura 28.15). Como consequência, esses indivíduos estão sempre cansados e tornam-se mais suscetíveis à depressão, o que exacerba o problema. Em alguns casos de alto risco, a apneia do sono pode até mesmo levar à morte súbita, causada por parada respiratória durante o sono. O problema que representa a base desse distúrbio é que, nos indivíduos suscetíveis, as vias aéreas colapsam durante a respiração, bloqueando, assim, o fluxo de ar. No sono normal, a respiração torna-se mais lenta, e o tônus muscular diminui em todo o corpo, incluindo o tônus da faringe.

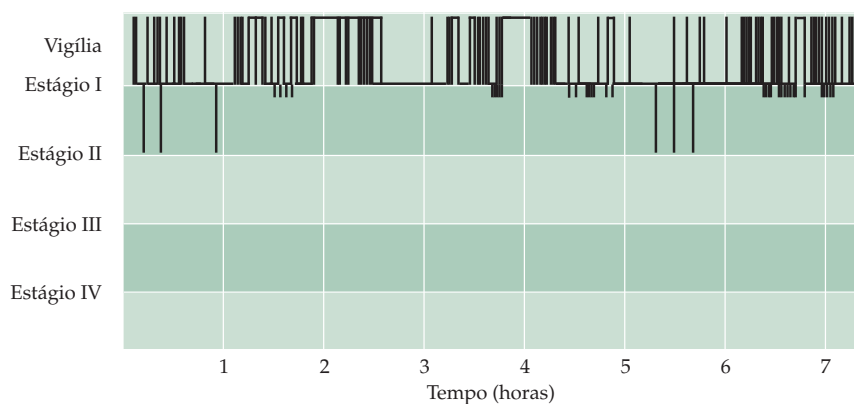


Figura 28.15 Padrão de sono de um paciente com apneia obstrutiva do sono. Nessa condição, os pacientes despertam com frequência e nunca atingem os estágios III e IV do sono. As breves passagens, no registro, para baixo do estágio I, indicam curtos períodos de sono REM. (Segundo Carskadon e Dement, 1989, com base em dados de G. Niño-Murcia.)

Se a ativação dos circuitos do tronco encefálico que regulam os comandos da parede do tórax ou dos músculos da faringe estiver suficientemente reduzida, ou se as vias aéreas forem comprimidas em virtude do peso exercido sobre elas em função da obesidade, a faringe tende a colapsar à medida que os músculos relaxam durante o ciclo normal da respiração. Como resultado, os níveis de oxigênio diminuem, e os níveis de CO₂ aumentam. O aumento no CO₂ causa um reflexo abrupto de inspiração de ar, que chega a despertar o indivíduo. O tratamento mais utilizado atualmente é o uso, durante a noite, de uma máscara de pressão positiva que rompe esse ciclo.

Um terceiro distúrbio do sono é a **síndrome das pernas inquietas**, um distúrbio que afeta muitas pessoas (de novo, principalmente idosos). A característica dessa síndrome são sensações desagradáveis de formigamento, picadas ou calafrios em uma ou ambas as pernas e pés e uma urgência em movê-los para alívio dessas sensações. Essas sensações ocorrem quando a pessoa encontra-se sentada ou deitada por períodos prolongados. O resultado é a movimentação constante das pernas durante o dia e padrões de sono fragmentado à noite. A neurobiologia desse problema específico não é bem compreendida, embora ele seja mais frequente em pacientes com doenças crônicas. Em casos menos graves, um banho quente, massagens nas pernas ou a eliminação da cafeína pode aliviar o problema. Em casos mais graves, drogas como os benzodiazepínicos podem ajudar.

O distúrbio do sono que é mais bem compreendido em termos neurobiológicos é a **narcolepsia**, um distúrbio crônico que afeta cerca de 250 mil pessoas (a maioria homens) nos Estados Unidos. É a segunda causa de sonolência durante o dia, logo atrás da apneia do sono. Indivíduos com narcolepsia apresentam frequentes “ataques de sono REM” durante o dia, entrando em sono REM diretamente a partir da vigília sem passar pela etapa do sono não REM. Esses ataques podem durar de 30 segundos a 30 minutos ou mesmo mais. O início do sono em tais indivíduos pode ser abrupto, com consequências potencialmente desastrosas; esse último fenômeno é denominado *cataplexia*, referindo-se a uma perda temporária do controle muscular. Indícios sobre as causas da narcolepsia provêm de estudos com cães que sofriam de um distúrbio genético semelhante à patologia humana. Nesses animais, a narcolepsia é causada por uma mutação no gene do receptor-2 para a orexina (*Orex2*). (Como já foi mencionado, orexinas são neuropeptídeos homólogos à secretina, encontradas exclusivamente em células na região tuberal do hipotálamo, que projetam para núcleos-alvo responsáveis pela vigília; veja Figura 28.11). Evidências obtidas em cães e em camundongos sugerem que a mutação *Orex2* causa uma hiperexcitabilidade dos neurônios que geram o sono REM e/ou uma deficiência nos circuitos que inibem o sono REM. Clinicamente, narcolépticos são tratados com estimulantes como metilfenidato (Ritalina™) ou anfetaminas, para aumentar seu nível geral de alerta.

Resumo

Todos os animais apresentam um ciclo restaurador de descanso após a atividade, mas apenas mamíferos apresentam esse período de descanso dividido em fases distintas de sono REM e não REM. Não se sabe a razão pela qual os humanos (e muitos outros animais) necessitam de uma fase restauradora em que a consciência fica suspensa, acompanhada por diminuição do metabolismo e da temperatura corporal. Ainda mais misteriosa é a razão pela qual o cérebro humano está ativo periodicamente durante o sono, em níveis que não são consideravelmente diferentes do estado de vigília (ou seja, a atividade neural durante o sono REM). Apesar das semelhanças eletroencefalográficas, os estados psicológicos da vigília e do sono REM são evidentemente diferentes. A sequência altamente organizada de estados do sono em humanos é gera-

da de forma ativa por núcleos no tronco encefálico, principalmente os núcleos colinérgicos da junção ponte-mesencéfalo, as células noradrenérgicas do *locus ceruleus* e os neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe. Esse controle dos estados corticais pelo tronco encefálico é mediado pela modulação da atividade em uma alça talamocortical. Essa complexa interação fisiológica envolvendo tronco encefálico, tálamo e córtex controla o grau de alerta mental em uma série que vai do sono profundo até o mais alto nível de alerta na vigília. Esses sistemas são, por sua vez, influenciados por um relógio circadiano localizado no núcleo supraquiasmático e no POVL do hipotálamo. O relógio ajusta períodos de sono e vigília para durações apropriadas durante as 24 horas do ciclo de luz e escuridão que é fundamental para a vida na Terra.

Leitura complementar

Revisões

COLWELL, C. S. and S. MICHEL (2003) Sleep and circadian rhythms. Do sleep centers talk back to the clock? *Nature Neurosci.* 10: 1005-1006.

DAVIDSON, A. J. and M. MENAKER (2003) Birds of a feather clock together – sometimes: Social synchronization of circadian rhythms. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13: 765-769.

HOBSON, J. A. (1990) Sleep and dreaming. *J. Neurosci.* 10: 371-382.

HOBSON, J. A., R. STRICKGOLD and E. F. PACESCHOTT (1998) The neuropsychology of REM sleep and dreaming. *NeuroReport* 9: R1-R14.

LU J., M. A. GRECO, P. SHIROMANI and C. B. SAPER (2000) Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J. Neurosci.* 20: 3830-3842.

McCARLEY, R. W. (1995) Sleep, dreams and states of consciousness. In *Neuroscience in Medicine*, P. M. Conn (ed.). Philadelphia: J. B. Lippincott, pp. 535-554.

McCORMICK, D. A. (1989) Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends Neurosci.* 12: 215-220.

McCORMICK, D. A. (1992) Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J. Clin. Neurophysiol.* 9: 212-223.

POSNER, M. I. and S. DEHAENE (1994) Attentional networks. *Trends Neurosci.* 17: 75-79.

PROVENCIO, I. and 5 others (2000) A novel human opsin in the inner retina. *J. Neurosci.* 20: 600-605.

SAPER, C. B. and F. PLUM (1985) Disorders of consciousness. In *Handbook of Clinical Neurology*, Volume 1 (45): *Clinical Neuropsychology*, J. A. M. Frederiks (ed.). Amsterdam: Elsevier Science Publishers, pp. 107-128.

SIEGEL, J. M. (2000) Brainstem mechanisms generating REM sleep. In *Principles and practice of sleep medicine*, 3rd Ed., M.H. Kryger, T. Roth and W.C. Dement (eds.). New York: W. B. Saunders.

STERIADE, M. (1992) Basic mechanisms of sleep generation. *Neurology* 42: 9-18.

STERIADE, M. (1999) Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci.* 22: 337-345.

STERIADE, M., D. A. McCORMICK and T. J. SEJNOWSKI (1993) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262: 679-685.

WILLIE, J. T. and 13 others. (2003) Distinct narcolepsy syndromes in *orexin receptor-2* and *orexin null* mice: Molecular genetic dissection of non-REM and REM sleep regulatory processes. *Neuron* 38: 715-730.

WILSON, M. A. (2002) Hippocampal memory formation, plasticity, and the role of sleep. *Neurobiol. Learn. Mem.* 3: 565-569.

Artigos originais importantes

ASCHOFF, J. (1965) Circadian rhythms in man. *Science* 148: 1427-1432.

ASERINSKY, E. and N. KLEITMAN (1953) Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118: 273-274.

DEMENT, W. C. and N. KLEITMAN (1957) Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 9: 673-690.

MORUZZI, G. and H. W. MAGOUN (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1: 455-473.

RIBEIRO, S. and 7 others (2004) Long-lasting, novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biology*, January 20: E24.

ROFFWARG, H. P., J. N. MUZZIO and W. C. DEMENT (1966) Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152: 604-619.

VON SCHANTZ, M. and S. N. ARCHER (2003) Clocks, genes and sleep. *J. Roy. Soc. Med.* 96: 486-489.

Livros

FOULKES, D. (1999) *Children's dreaming and the development of consciousness*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

HOBSON, J. A. (2002) *Dreaming*. New York: Oxford University Press.

HOBSON, J. A. (1989) *Sleep*. New York: Scientific American Library.

LAVIE, P. (1996). *The Enchanted World of Sleep*. (Trad. de A. Barris.) New Haven: Yale University Press.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 29

Emoções

Visão geral

As sensações subjetivas e os estados fisiológicos associados conhecidos como emoções são características essenciais da experiência humana normal. Além disso, alguns dos mais devastadores problemas psiquiátricos envolvem transtornos emocionais (afetivos). Embora as emoções diárias possam ser tão variadas como felicidade, surpresa, raiva, medo e tristeza, elas têm algumas características em comum: todas as emoções são expressas tanto por meio de mudanças viscerais motoras como por meio de respostas motoras somáticas estereotipadas, em especial movimentos dos músculos faciais. Essas respostas acompanham as experiências subjetivas que não podem ser descritas com facilidade, mas que são basicamente as mesmas em todas as culturas humanas. A expressão emocional está fortemente ligada ao sistema motor visceral e, dessa forma, requer a atividade das estruturas encefálicas centrais que governam os neurônios neurovegetativos pré-ganglionares no tronco encefálico e na medula espinhal. Historicamente, os centros neurais de alta ordem que coordenam as respostas emocionais têm sido agrupados sob a denominação de sistema límbico. Mais recentemente, entretanto, tem-se demonstrado que diversas regiões encefálicas, além do clássico sistema límbico, apresentam um papel fundamental no processamento das emoções, incluindo a amígdala e diversas áreas corticais nos lados orbital e medial do lobo frontal. Essa constelação mais ampla de regiões corticais e subcorticais engloba não apenas os componentes centrais do sistema motor visceral, mas também regiões no prosencéfalo e diencefalo que estimulam grupos neuronais motores inferiores relacionados com a expressão somática do comportamento emocional. Efetivamente, a ação concertada dessas diversas regiões encefálicas constitui um sistema motor emocional. As mesmas estruturas do prosencéfalo que processam sinais emocionais participam de várias funções encefálicas complexas, incluindo a regulação do comportamento direcionado a um objetivo, a tomada de decisão racional, interpretação e expressão do comportamento social e até mesmo julgamentos morais. Infelizmente, esses mesmos sistemas encefálicos estão sujeitos a adaptações inadequadas quando expostos a drogas de abuso ou quando experiências vividas interagem com fatores genéticos para desencadear doenças psiquiátricas.

Alterações fisiológicas associadas à emoção

Os sinais mais óbvios de ativação emocional envolvem alterações na atividade do sistema motor visceral (neurovegetativo), descrito no Capítulo 21. Dessa forma, um aumento ou uma diminuição na frequência cardíaca, no fluxo sanguíneo cutâneo (enrubescendo ou empalidecendo), piloereção, sudorese e motilidade gastrintestinal, todos esses sinais podem acompanhar várias emoções. Essas respostas são acionadas por alterações na atividade dos componentes simpático, parassimpático ou entérico do sistema motor visceral, que governam a musculatura lisa, o músculo cardíaco e as glândulas em todo o organismo. Como foi discutido no Capítulo 21, Walter Cannon argumentou que uma atividade intensa da divisão

simpática do sistema motor visceral prepara o animal para uma utilização plena de metabólitos e de outros recursos em situações de desafio ou ameaça. A atividade da divisão parassimpática (e da divisão entérica), por sua vez, promove um aumento das reservas metabólicas. Cannon também sugeriu que a oposição natural entre gasto e armazenamento de recursos se reflete em uma oposição paralela das emoções associadas a esses diferentes estados fisiológicos. Como ele enfatizou, “o desejo por alimento e bebida, a satisfação de ingeri-los, todos os prazeres da mesa nascem na presença de raiva ou de grande ansiedade”.

A ativação do sistema motor visceral, em particular da divisão simpática, foi durante muito tempo considerada um processo tudo-ou-nada. Uma vez que estímulos efetivos acionam o sistema, argumentava-se, segue-se uma ampla descarga de todos os seus componentes. Estudos mais recentes têm mostrado que as respostas do sistema neurovegetativo são, na verdade, bem específicas, com diferentes padrões de ativação caracterizando diferentes situações e seus estados emocionais associados. De fato, expressões específicas de certas emoções produzidas voluntariamente podem determinar padrões distintos de atividade neurovegetativa. Por exemplo, se os sujeitos recebem instruções músculo a músculo que resultam em expressões faciais reconhecíveis como raiva, desgosto, medo, felicidade, tristeza ou surpresa, sem que lhes tenha sido dito qual emoção estão simulando, cada padrão de atividade dos músculos faciais é acompanhado por diferenças específicas e reproduzíveis da atividade motora visceral (conforme avaliado por índices como taxa de batimentos cardíacos, condutância e temperatura da pele). Além disso, as respostas neurovegetativas são tão mais fortes quanto mais as expressões faciais sejam consideradas próximas da expressão real de emoções e são frequentemente acompanhadas pela experiência subjetiva daquela emoção! Uma interpretação para esses achados é que, quando expressões faciais voluntárias são produzidas, sinais no encéfalo ativam não apenas o córtex motor, mas também alguns dos circuitos que produzem estados emocionais. Talvez essa relação ajude a explicar por que bons atores podem ser tão convincentes. De qualquer forma, somos bem treinados em reconhecer a diferença entre uma expressão facial resultante de planejamento e o sorriso espontâneo que acompanha um estado emocional prazeroso (Quadro 29A).

Essa evidência, juntamente a muitas outras observações, indicam que uma fonte de emoção (mas, certamente, não a única) é a estimulação sensorial oriunda de músculos e órgãos internos. Essa entrada de sinais forma o ramo sensorial do circuito reflexo que permite rápidas mudanças fisiológicas em resposta a condições alteradas. Respostas fisiológicas podem também ser determinadas, porém, por estímulos complexos e idiossincráticos mediados pelo prosencéfalo. Por exemplo, a antecipação de um encontro com o(a) namorado(a), um episódio de novela ou do filme envolvendo grande suspense, o incitamento induzido por música patriótica ou religiosa, ou ainda acusações desonestas, todas essas situações podem levar à ativação neurovegetativa e a fortes emoções. A atividade neural induzida por esses estímulos complexos é transmitida do prosencéfalo para núcleos motores somáticos e vegetativos via hipotálamo e formação reticular do tronco encefálico, as principais estruturas a coordenarem a expressão do comportamento emocional (veja a próxima seção).

Em resumo, emoção e comportamento sensório-motor estão ligados de modo inextrincável. Como disse William James há mais de um século:

Que tipo de emoção de medo restaria se nem a sensação de batimentos cardíacos acelerados, nem de alteração na respiração, se nem o tremor nos lábios, nem a fraqueza nas pernas, se nem a pele arrepiada, nem as alterações viscerais estivessem presentes, é-me impossível imaginar... Eu digo que, para nós, a emoção, dissociada de todos as alterações no organismo, é inconcebível.

William James, 1893 (*Psychology*: p. 379.)

QUADRO 29A Expressões faciais: contribuições piramidais e extrapiramidais

Em 1862, o neurologista e fisiologista francês G.-B. Duchenne de Boulogne publicou um notável tratado acerca de expressões faciais. Seu trabalho foi o primeiro a examinar sistematicamente as contribuições de pequenos grupos de músculos cranianos para as expressões que comunicam a rica experiência da emoção humana. Duchenne raciocinou que “alguém seria capaz, como a própria natureza, de pintar as expressivas linhas das emoções da alma na face de um homem”. Ao fazê-lo, ele procurava entender como as contrações coordenadas de grupos de músculos expressavam estados de emoção distintos e compreendidos por todas as culturas. Para alcançar seu objetivo, ele introduziu pioneiramente a utilização de estimulação elétrica transcutânea (denominada então “faradização”, em homenagem ao químico e físico britânico Michael Faraday) para ativar músculos isolados e pequenos grupos de músculos na face, na superfície dorsal da cabeça e no pescoço.

Duchenne também documentou as faces dos participantes de seus experimentos com outra inovação tecnológica: a fotografia (Figura A). Sua contribuição original foi a identificação de músculos e grupos de músculos, como o ocular orbicular, que

não podem ser ativados, voluntariamente, mas apenas “acionados, pelas doces emoções da alma”. Duchenne concluiu que as contrações, induzidas pela emoção, desses grupos de músculos ao redor dos olhos, juntamente ao zigomático maior, comunicam a genuína experiência de felicidade, da alegria e do riso. O sorriso característico desses estados emocionais foi então denominado de “sorriso de Duchenne” por investigadores que se seguiram.

Em indivíduos normais, como o sapateiro parisiense aqui ilustrado, a diferença entre um sorriso forçado (produzido por contração voluntária ou estimulação elétrica de músculos faciais) e um sorriso espontâneo (emocional) testemunha a convergência de sinais motores descendentes de diferentes centros do prosencéfalo para neurônios pré-motores e motores no tronco encefálico que controlam a musculatura facial. Em contraste com o sorriso de Duchenne, o sorriso planejado e voluntário

(algumas vezes denominado de “sorriso piramidal”) é produzido pelo córtex motor, que se comunica com o tronco encefálico e a medula espinhal pelos tractos piramidais. O sorriso de Duchenne é motivado por áreas motoras no giro do cíngulo anterior (veja Quadro 17B), que controla circuitos motores faciais por meio de vias multissinápticas, “extrapiramidais”, através da formação reticular do tronco encefálico.

Estudos de pacientes com lesões neurológicas específicas nesses sistemas descendentes separados de controle diferenciaram ainda mais os centros do prosencéfalo responsáveis pelo controle dos músculos da expressão facial (Figura B). Pacientes com paralisia facial unilateral devido à lesão de vias descendentes do córtex motor (síndrome do neurônio motor superior; veja Capítulo 17) têm considerável dificuldade para mover seus músculos faciais inferiores em um dos lados, seja voluntariamente, seja em resposta a comandos, uma

(Continua)

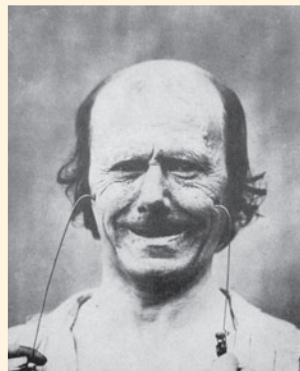
(A) Duchenne utilizou fotografias (uma nova tecnologia, na época) para o estudo das expressões faciais humanas. (1) Duchenne e um dos participantes de seus estudos, sofrendo uma “faradização” dos músculos da expressão facial. (2) A estimulação elétrica bilateral do zigomático maior mimetiza uma genuína expressão de felicidade, embora um exame mais detalhado mostre contração insuficiente do ocular orbicular (ao redor dos olhos) quando comparado ao riso espontâneo (3). Na fotografia (4), a estimulação da testa e do pescoço produziu uma expressão “misto de terror com dor, tortura... aquela dos condenados”; o sujeito, entretanto, não relatou desconforto ou experiência emocional compatível com as contrações evocadas.

(A)

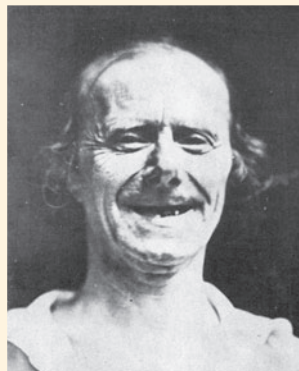
(1)



(2)



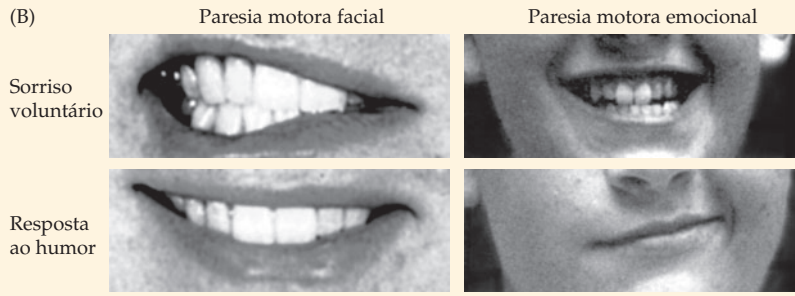
(3)



(4)



QUADRO 29A (Continuação)

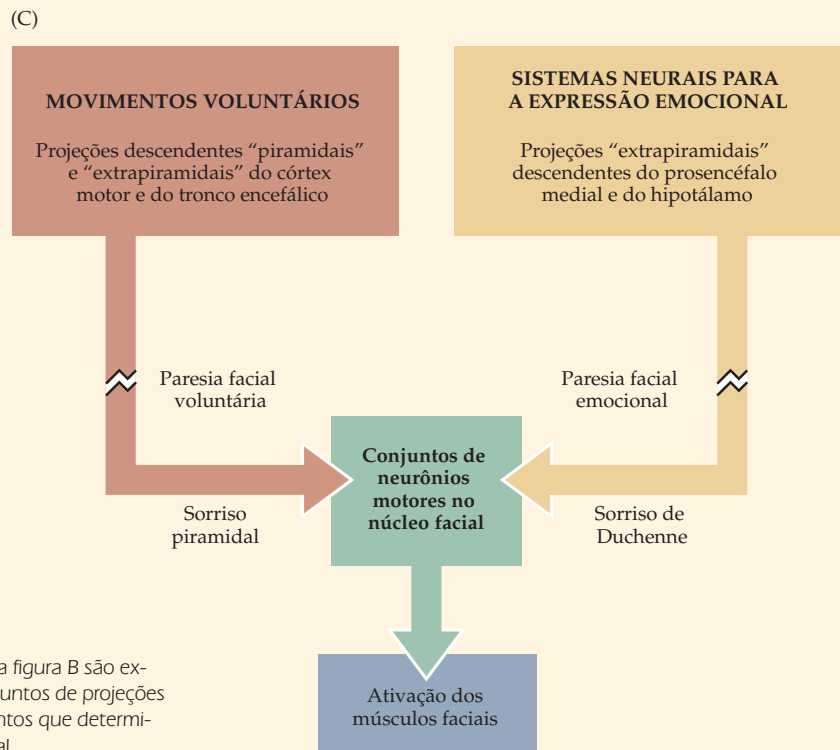


(B) Painéis da esquerda: boca de uma paciente com uma lesão que destruiu fibras descendentes do córtex motor direito, apresentando parestia facial voluntária. Quando lhe foi pedido que mostrasse os dentes, a paciente foi incapaz de contrair os músculos do lado esquerdo da boca (foto superior à esquerda), mas, ainda assim, seu sorriso espontâneo em resposta a uma observação humorística é quase simétrico (foto inferior à esquerda). Painéis à direita: face de uma criança com uma lesão no prosencéfalo esquerdo que interrompeu vias descendentes originárias de áreas corticais motoras não clássicas, produzindo parestia facial emocional. Quando lhe é pedido que sorria voluntariamente, as contrações dos músculos faciais são quase simétricas (foto superior à direita). Em uma resposta espontânea a um comentário humorístico, entretanto, o lado direito da face do paciente falha em exprimir emoção (foto inferior à direita).

condição denominada de parestia facial voluntária (Figura B, painéis da esquerda). Ainda assim, muitos desses indivíduos produzem movimentos faciais simétricos involuntários quando riem, franzem a testa ou choram em resposta a estímulos divertidos ou perturbadores. Nesses pacientes, vias originárias de regiões prosencefálicas diferentes daquelas do córtex motor clássico no lobo frontal posterior permanecem disponíveis para ativar movimentos faciais em resposta a estímulos com significado emocional.

Uma forma de distúrbio neurológico muito menos comum, denominada *parestia facial emocional*, apresenta o conjunto oposto de prejuízos, isto é, perda da capacidade de expressar emoções pela utilização dos músculos da face sem perda do controle voluntário (Figura B, painéis da direita). Esses indivíduos

são capazes de produzir sorrisos piramidais simétricos, mas falham



(C) Os déficits complementares demonstrados na figura B são explicados por lesões seletivas de um dos dois conjuntos de projeções descendentes anatômica e funcionalmente distintos que determinam a contração de músculos da expressão facial.

na demonstração de expressões emocionais espontâneas envolvendo a musculatura facial contralateral à lesão. Esses dois sistemas estão diagramados na Figura C.

Referências

DUCHENNE DE BOULOGNE, G.-B. (1862) *Mecanisme de la Physionomie Humaine*. Paris: Editions de la Maison des Sciences de l'Homme. Editado e traduzido por R. A. Cuthbertson (1990). Cambridge: Cambridge University Press.

HOPF, H. C., W. MÜLLER-FORELL and N. J. HOPF (1992) Localization of emotional and volitional facial paresis. *Neurology* 42: 1918-1923.

TROSCH, R. M., G. SZE, L. M. BRASS and S. G. WAXMAN (1990) Emotional facial paresis with striatocapsular infarction. *J. Neurol. Sci.* 98: 195-201.

WAXMAN, S. G. (1996) Clinical observations on the emotional motor system. In *Progress in Brain Research*, Vol. 107. G. Holstege, R. Bandler e C. B. Saper (eds). Amsterdam: Elsevier, pp. 595-604.

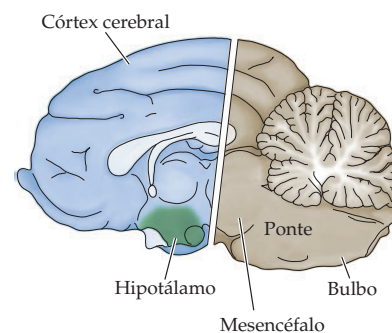
A integração do comportamento emocional

Em 1928, Phillip Bard relatou os resultados de uma série de experimentos que apontavam para o hipotálamo como um centro decisivo para a coordenação tanto dos componentes somáticos como dos neurovegetativos do comportamento emocional (veja Quadro 21A). Bard removeu ambos os hemisférios cerebrais (incluindo o córtex, a matéria branca abaixo dele e os núcleos da base) em uma série de gatos. Quando o efeito da anestesia passava, os animais comportavam-se como se estivessem enfurecidos. O comportamento de raiva ocorria espontaneamente e incluía os correlatos neurovegetativos usuais dessa emoção: aumento da pressão sanguínea e dos batimentos cardíacos, retração das membranas nictitantes (as finas lâminas de tecido conjuntivo associadas às pálpebras dos felinos), dilatação das pupilas e ereção dos pelos do dorso e da cauda. Os gatos também apresentavam componentes motores somáticos de raiva, tais como arquear o dorso, estender as garras, movimentar a cauda de forma rápida e rosnar. Esse comportamento foi denominado de **raiva simulada**, pois não apresentava um alvo óbvio. Bard demonstrou que uma resposta completa ocorria conquanto o hipotálamo caudal estivesse intacto (Figura 29.1). A raiva simulada não podia ser desencadeada, entretanto, se o encéfalo fosse seccionado na junção entre o hipotálamo e o mesencéfalo (embora alguns componentes não coordenados da resposta ainda estivessem presentes). Bard sugeriu que, enquanto a experiência subjetiva da emoção pode depender de um córtex cerebral intacto, a expressão de comportamentos emocionais coordenados não depende necessariamente de processos corticais. Ele também enfatizou que comportamentos emocionais são, muitas vezes, direcionados para a autopreservação (um ponto já levantado por Charles Darwin em seu clássico livro sobre a evolução da emoção) e que a importância funcional das emoções em todos os mamíferos é compatível com o envolvimento de porções filogeneticamente mais antigas do sistema nervoso.

Resultados complementares foram relatados por Walter Hess, que mostrou que a estimulação elétrica de sítios discretos no hipotálamo de gatos acordados e movendo-se livremente podia também levar a uma resposta de raiva e mesmo a comportamentos subsequentes de ataque. Além disso, a estimulação de outros sítios no hipotálamo causava uma postura defensiva que se assemelhava ao medo. Em 1949, Hess compartilhou o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina “por sua descoberta da organização funcional do interencéfalo [hipotálamo] como um coordenador das atividades dos órgãos internos”. Experimentos como esses de Bard e Hess levaram à importante conclusão de que os circuitos básicos para comportamentos organizados acompanhados por emoção encontram-se no diencefalo e em estruturas do tronco encefálico conectadas a ele. Além disso, seus trabalhos enfatizaram que o controle do sistema motor involuntário não é inteiramente separável do controle de vias voluntárias, uma reflexão importante para a compreensão dos aspectos motores da emoção, como discutido a seguir.

As vias pelas quais o hipotálamo e outras estruturas do prosencéfalo influenciam os sistemas motores somático e visceral são complexas. Os principais alvos do hipotálamo localizam-se na **formação reticular**, uma rede emaranhada de células nervosas e fibras no centro do tronco encefálico (veja Quadro 17A). Essa estrutura contém mais de 100 grupos identificáveis de células, incluindo alguns dos núcleos que controlam os estados do encéfalo associados a sono e vigília, descritos no capítulo anterior. Outros circuitos importantes na formação reticular controlam a função cardiovascular, a respiração, a urina, o vômito e a deglutição. Os

(A) Ausência de “raiva simulada”



(B) A “raiva simulada” mantém-se

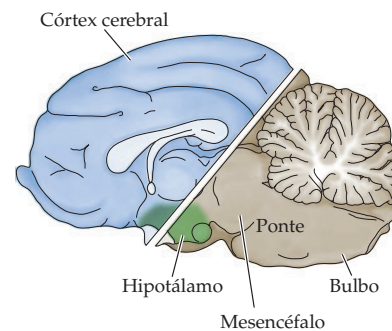
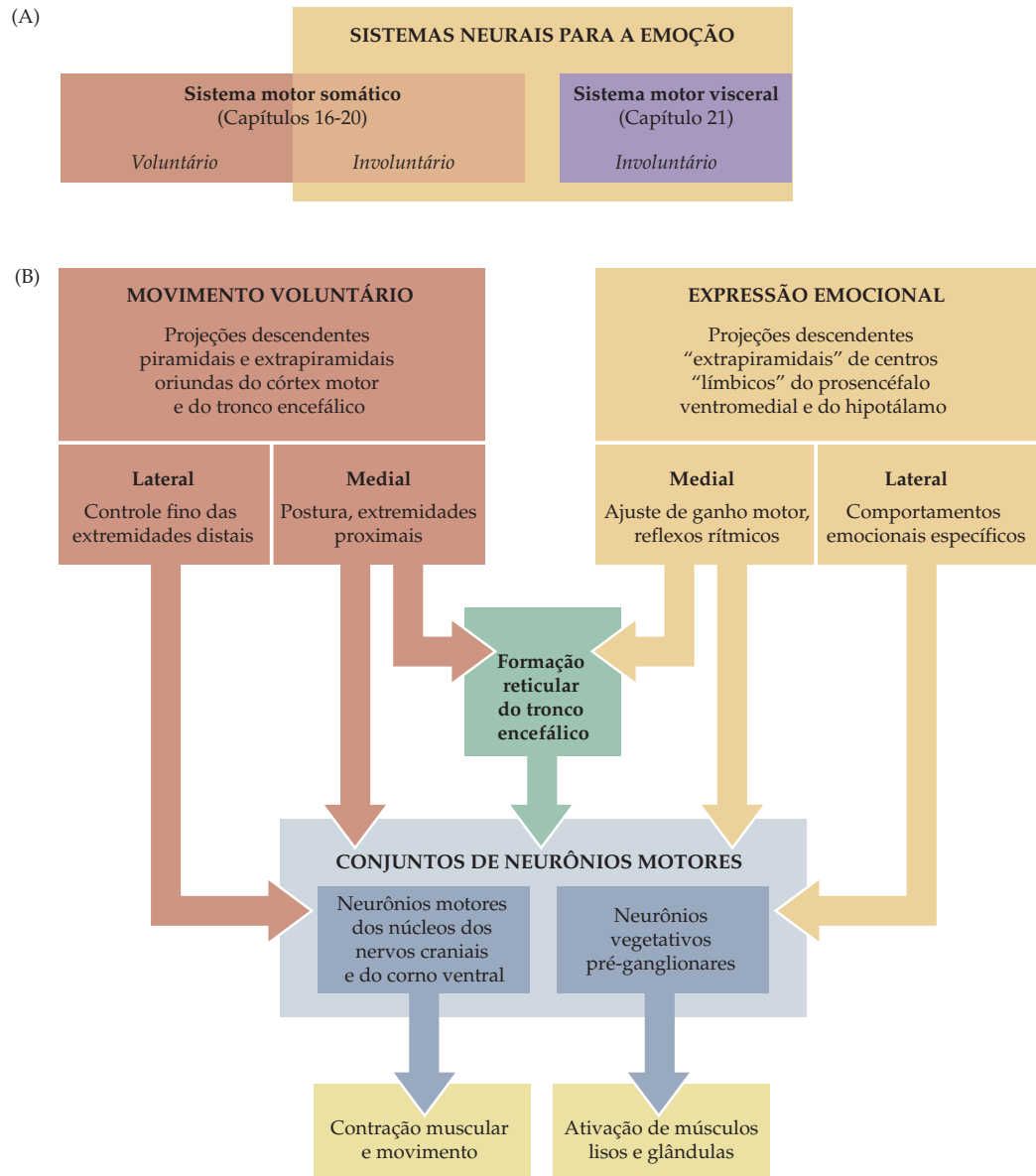


Figura 29.1 Vista medial sagital do encéfalo de um gato, ilustrando as regiões suficientes para a expressão do comportamento emocional. (A) Transecção do mesencéfalo, desconectando o hipotálamo do tronco encefálico, elimina a “raiva simulada”. (B) As respostas emocionais integradas que estão associadas à “raiva simulada” mantêm-se após remoção dos hemisférios cerebrais, desde que o hipotálamo caudal permaneça intacto. (Segundo LeDoux, 1987.)



neurônios reticulares recebem sinais do hipotálamo e enviam sinais para ambos os sistemas efetores, somático e neurovegetativo, no tronco encefálico e na medula espinhal. Suas atividades podem, portanto, produzir amplas respostas motoras viscerais e somáticas, muitas vezes se sobrepondo à função reflexa e algumas vezes envolvendo quase todos os órgãos no corpo (como está implícito na frase de Cannon sobre a preparação simpática do animal para a luta ou a fuga).

Além do hipotálamo, outras fontes de projeções descendentes do prosencéfalo à formação reticular do tronco encefálico contribuem para a expressão do comportamento emocional. Em conjunto, esses centros adicionais no prosencéfalo são considerados parte do **sistema límbico**, o qual é descrito na seção a seguir. Essas influências descendentes sobre a expressão do comportamento motor somático e visceral originam-se fora das clássicas áreas motoras corticais no lobo frontal posterior.

Assim, o controle descendente da expressão emocional envolve dois sistemas paralelos que são anatômica e funcionalmente distintos (Figura 29.2).

Figura 29.2 Componentes do sistema nervoso que organizam a expressão da experiência emocional. (A) Os sistemas neurais que processam a emoção incluem centros do prosencéfalo que regem a expressão involuntária do comportamento motor somático e o sistema motor visceral. (B) Diagrama dos sistemas descendentes que controlam efetores motores somáticos e viscerais. Áreas corticais motoras no lobo frontal posterior originam projeções descendentes que, juntamente a projeções secundárias que chegam ao tronco encefálico, são organizadas em componentes mediais e laterais. Como descrito no Capítulo 17, essas projeções descendentes são responsáveis pelos movimentos somáticos voluntários. Centros anatômica e funcionalmente distintos no prosencéfalo governam a expressão de funções motoras somáticas involuntárias e de funções motoras viscerais, que são coordenadas para mediar o comportamento emocional. Centros “límbicos”, no prosencéfalo ventromedial e no hipotálamo, também originam projeções descendentes mediais e laterais. Para ambos os sistemas de projeções descendentes, os componentes laterais determinam comportamentos específicos (p. ex., movimentos digitais voluntários e expressões faciais emocionais), enquanto os componentes mediais dão apoio à manifestação desses comportamentos e modulam sua execução. As projeções descendentes de ambos os sistemas terminam em diversos centros integradores na formação reticular do tronco encefálico, assim como nos conjuntos de neurônios motores do tronco encefálico e da medula espinhal. Além disso, centros límbicos do prosencéfalo inervam componentes do sistema motor visceral que governam neurônios vegetativos pré-ganglionares no tronco encefálico e na medula espinhal.

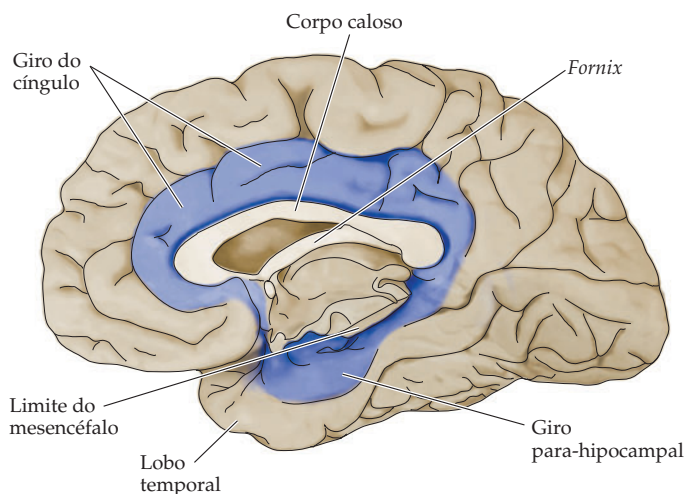
O componente motor voluntário, descrito em detalhes nos Capítulos 16 a 20, compreende as áreas motoras clássicas do lobo frontal posterior e circuitos relacionados nos núcleos da base e no cerebelo. As projeções descendentes piramidais e extrapiramidais do córtex motor e do tronco encefálico enviam, por fim, os impulsos responsáveis pelos movimentos somáticos voluntários. Além dos sistemas descendentes que governam os movimentos voluntários, diversas estruturas corticais e subcorticais no lobo frontal medial e no prosencéfalo ventral, incluindo circuitos relacionados na parte ventral dos núcleos da base e no hipotálamo, originam projeções descendentes separadas que correm paralelas às vias do sistema motor voluntário. Essas projeções descendentes do prosencéfalo medial e ventral terminam em centros motores viscerais na formação reticular do tronco encefálico, em neurônios pré-ganglionares do sistema neurovegetativo e em certos conjuntos neuronais motores e pré-motores somáticos que também recebem projeções do componente motor voluntário. Os dois tipos de paresia facial ilustrados no Quadro 29A enfatizam essa natureza dual do controle motor descendente.

Em resumo, as atividades somática e visceral associadas a um comportamento emocional unificado são mediadas pela atividade de ambos os neurônios motores, somáticos e viscerais, que integram sinais descendentes paralelos, originados de uma infinidade de fontes no prosencéfalo. As próximas seções deste capítulo são dedicadas à organização e à função dos centros do prosencéfalo que governam especificamente a experiência e a expressão do comportamento emocional.

O sistema límbico

As tentativas de entender os sistemas efetores que controlam o comportamento emocional têm uma longa história. Em 1937, James Papez sugeriu pela primeira vez que circuitos específicos do encéfalo são dedicados à experiência emocional e à sua expressão (de modo semelhante a como o córtex occipital se dedica à visão, por exemplo). Buscando entender quais partes do encéfalo desempenham essa função, ele começou a explorar os aspectos mediais dos hemisférios cerebrais. Na década de 1850, Paul Broca havia utilizado o termo “lobo límbico” para referir-se à parte do córtex cerebral que forma uma borda (*limbus* significa borda em latim) ao redor do corpo caloso e do diencéfalo, na face medial dos hemisférios (Figura 29.3). Dois componentes que se destacam nessa região são o **giro do cíngulo**, que se situa acima do corpo caloso, e o **giro para-hipocampal**, que se situa no lobo temporal medial.

Figura 29.3 O assim denominado lobo límbico inclui o córtex e o aspecto medial dos hemisférios cerebrais que formam uma borda ao redor do corpo caloso e do diencefalo, incluindo o giro do cíngulo (situado acima do corpo caloso) e o giro para-hipocampal. Historicamente, o bulbo olfatório e o córtex olfativo (não ilustrados aqui) também têm sido considerados elementos importantes do lobo límbico.



Durante muitos anos, acreditou-se que essas estruturas, juntamente aos bulbos olfatórios, estavam relacionadas principalmente com o sentido do olfato. De fato, Broca considerava os bulbos olfatórios como a principal fonte de aferências para o lobo límbico. Papez, entretanto, especulou que a função do lobo límbico poderia estar mais relacionada com as emoções. Ele sabia, a partir dos trabalhos de Bard e Hess, que o hipotálamo influencia a expressão da emoção; ele, assim como todos, também sabia que as emoções atingem a consciência e que funções cognitivas superiores afetam o comportamento emocional. Por fim, Papez mostrou que o córtex cingulado e o hipotálamo estão interconectados pelas projeções dos **corpos mamilares** (parte do hipotálamo posterior) para o **núcleo anterior do tálamo dorsal**, que projeta, por sua vez, para o **giro do cíngulo**. O giro do cíngulo (assim como muitas outras áreas corticais) projeta para o **hipocampo**. Finalmente, ele mostrou que o hipocampo projeta, via **fornix** (um grande feixe de fibras), de volta para o hipotálamo. Papez sugeriu que essas vias fornecem as conexões necessárias para o controle cortical da expressão emocional, e elas se tornaram conhecidas como o “circuito de Papez”.

Com o tempo, o conceito de um circuito no prosencéfalo para o controle da expressão emocional, inicialmente elaborado por Papez, foi revisado para incluir partes do **córtex pré-frontal orbital e medial**, **partes ventrais dos núcleos da base**, o **núcleo mediodorsal do tálamo** (um núcleo talâmico diferente daquele enfatizado por Papez) e uma grande massa nuclear no lobo temporal, anterior ao hipocampo, denominada **amígdala**. Esse conjunto de estruturas, juntamente ao giro para-hipocampal e ao córtex cingulado, é geralmente denominado **sistema límbico** (Figura 29.4). Dessa forma, enquanto algumas das estruturas originalmente descritas por Papez (p. ex., o hipocampo) agora parecem ter pouco a ver com o comportamento emocional, a amígdala, que mal foi mencionada por Papez, claramente desempenha um importante papel na experiência e na expressão do comportamento emocional (Quadro 29B).

Mais ou menos na época em que Papez propunha que algumas dessas estruturas eram importantes para a integração do comportamento emocional, Heinrich Klüver e Paul Bucy desenvolviam uma série de experimentos em macacos *rhesus*, nos quais removiam uma grande parte de ambos os lobos temporais mediais, assim destruindo muito do sistema límbico. Eles relataram um conjunto de comportamentos anormais nesses animais, que agora é conhecido como a síndrome de Klüver-Bucy (Quadro 29C). Entre as alterações mais marcantes estava a agnosia visual: os animais pareciam ser incapazes de reconhecer objetos, embora não estivessem cegos, uma deficiência semelhante à observada em pacientes humanos

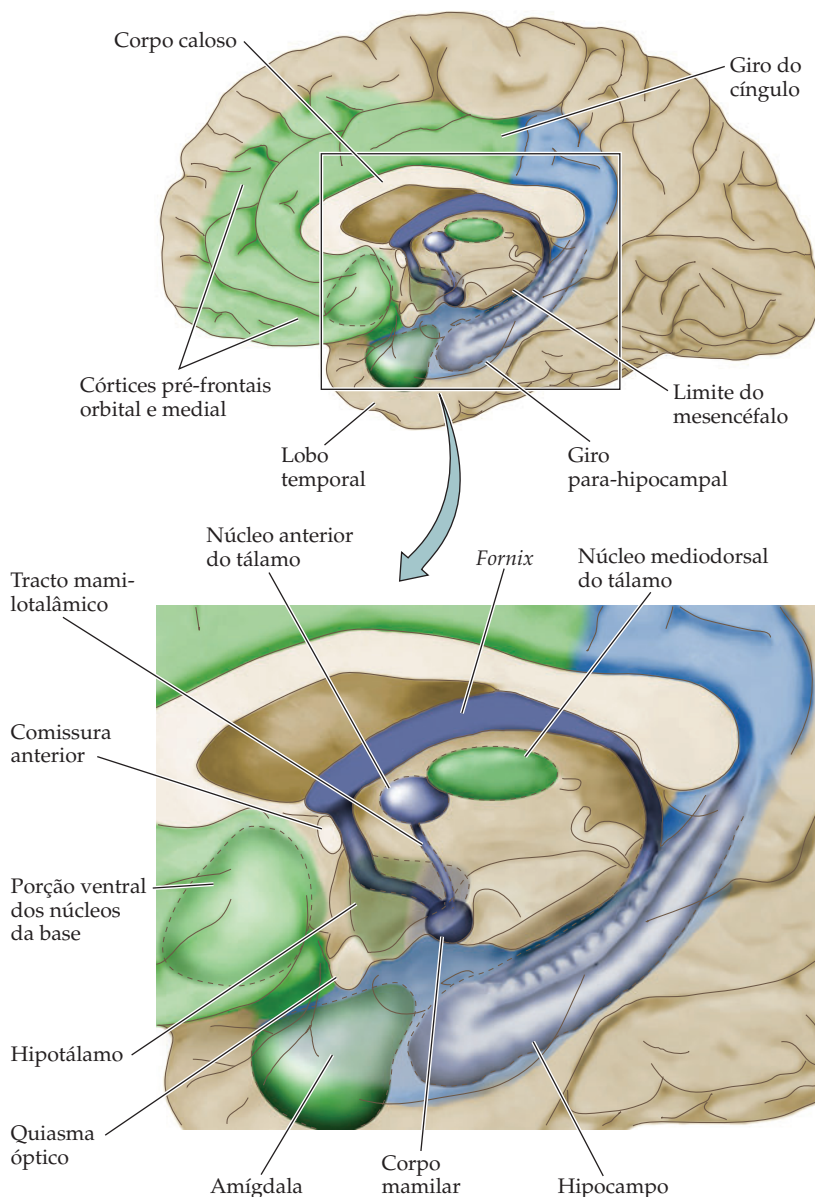


Figura 29.4 Concepção moderna do sistema límbico. Dois componentes especialmente importantes do sistema límbico inicialmente não enfatizados em considerações anatômicas do circuito límbico são o córtex pré-frontal orbital-medial e a amígdala. Essas duas regiões telencefálicas, juntamente a estruturas relacionadas no tálamo, hipotálamo e estriado ventral, são especialmente importantes para a experiência e a expressão da emoção (verde). Outras partes do sistema límbico, incluindo o hipocampo e os corpos mamilares do hipotálamo, não mais são considerados centros neurais importantes para o processamento da emoção (azul).

após lesões do córtex temporal (veja Capítulo 26). Além disso, os macacos apresentavam comportamentos orais bizarros. Por exemplo, esses animais colocavam na boca objetos que macacos normais não colocam. Eles apresentavam hiperatividade e hipersexualidade, aproximando-se e fazendo contato físico praticamente com qualquer coisa em seu ambiente e, o que é muito importante, mostravam marcantes alterações no comportamento emocional. Uma vez que eram selvagens antes de serem capturados, os macacos haviam normalmente reagido com hostilidade e medo a humanos antes de suas cirurgias. No período após a cirurgia, entretanto, eles estavam praticamente domesticados. Reações motoras e vocais, geralmente associadas a medo ou raiva, não mais eram induzidas pela aproximação de humanos, e os animais demonstravam pouca ou nenhuma excitação quando os experimentadores os manipulavam. Também não demonstraram medo quando lhes foi apresentada uma cobra – um estímulo fortemente aversivo para um macaco *rhesus* normal. Klüver e Bucy concluíram que essas alterações notáveis

QUADRO 29B A anatomia da amígdala

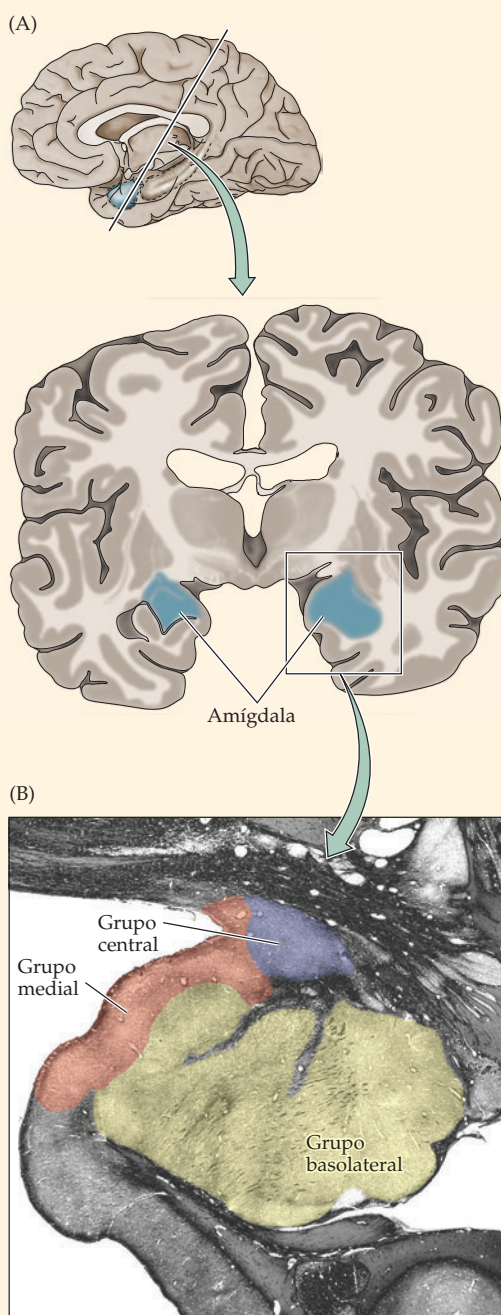
A amígdala é uma massa complexa de matéria cinzenta enterrada na porção anteromedial do lobo temporal, em posição imediatamente rostral ao hipocampo (Figura A). Compreende múltiplos subnúcleos distintos e regiões corticais ricamente conectadas com áreas corticais próximas, no aspecto medial e ventral da superfície hemisférica.

A amígdala (ou complexo amigdalóide, como é denominada muitas vezes) tem três subdivisões anatómicas e funcionais, cada uma delas apresentando um conjunto único de conexões com outras partes do encéfalo (Figuras B e C). O grupo medial de subnúcleos apresenta extensas conexões com o bulbo olfatório e com o córtex olfativo. O grupo basolateral, que é, de forma especial, grande em humanos, apresenta conexões importantes com o córtex cerebral, em especial, os córtices pré-frontal medial e orbital do lobo frontal e os córtices de associação do lobo temporal anterior. O grupo de núcleos central e anterior caracteriza-se por conexões com o hipotálamo e com o tronco encefálico, incluindo estruturas sensoriais viscerais, como o núcleo do tracto solitário e o núcleo parabraquial (veja Capítulo 21).

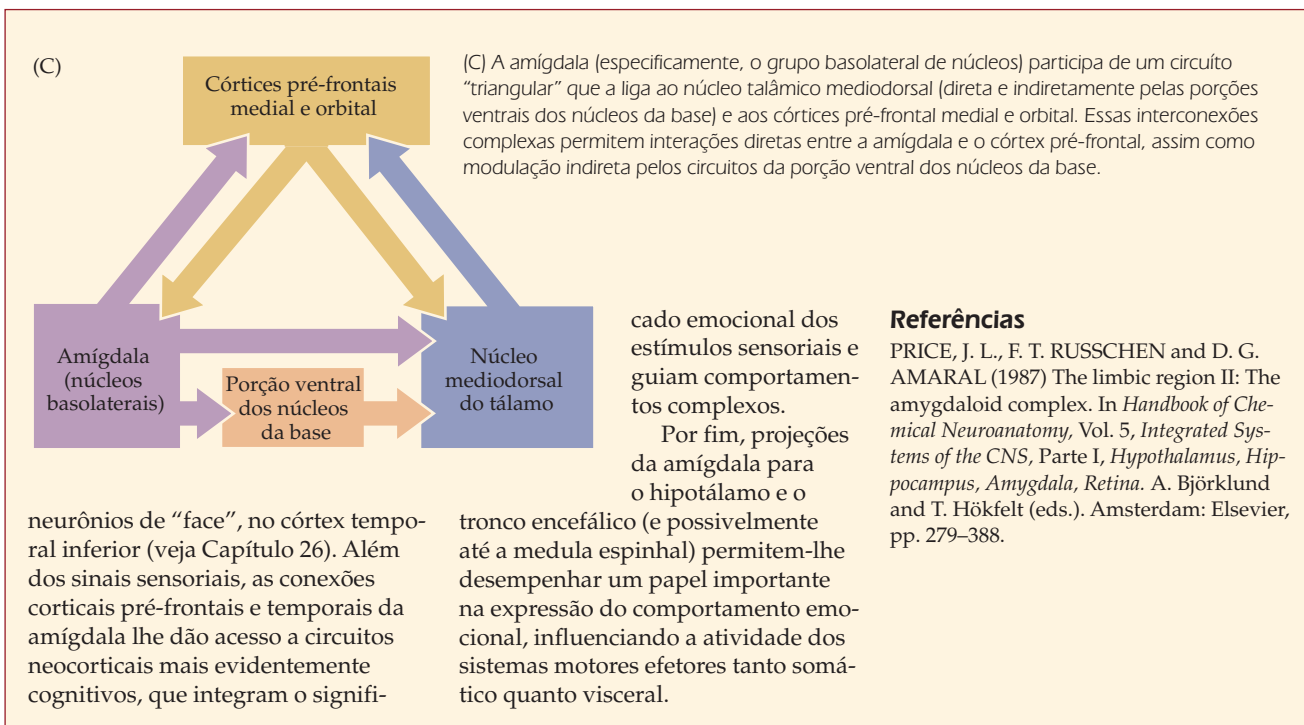
Dessa forma, a amígdala une regiões corticais que processam informação sensorial com sistemas efetores hipotalâmicos e do tronco encefálico. Sinais corticais fornecem informação altamente processada acerca de estímulos visuais, sensoriais somáticos, sensoriais viscerais e auditivos. Essas vias originárias de áreas corticais sensoriais distinguem a amígdala do hipotálamo, que recebe sinais sensoriais relativamente não processados. A amígdala também recebe sinais de

entrada sensoriais diretamente de alguns núcleos talâmicos, do bulbo olfatório e de núcleos de retransmissão de sinais sensoriais viscerais no tronco encefálico. Dessa forma, muitos neurônios na amígdala respondem a estímulos visuais, auditivos, sensoriais somáticos, sensoriais viscerais, gustativos e olfativos.

Estudos fisiológicos têm confirmado essa convergência de informação sensorial. Além disso, estímulos altamente complexos são, muitas vezes, necessários para evocar uma resposta neuronal. Por exemplo, há neurônios, no grupo basolateral de núcleos que respondem seletivamente à visão de faces, de modo muito semelhante aos



(A) Secção coronal do prosencéfalo no nível da amígdala. (B) Secção histológica mostrando a amígdala humana (área dentro do quadrado no painel A), corada com sais de prata para revelar a presença de feixes de fibras mielinizadas. Esses feixes subdividem os principais núcleos e regiões corticais dentro do complexo amigdalóide. (B, cortesia de Joel Price.)



no comportamento eram, pelo menos em parte, devidas à interrupção das vias descritas por Papez. É interessante observar que uma síndrome semelhante foi descrita em humanos que sofreram lesão bilateral dos lobos temporais.

Quando posteriormente foi demonstrado que os distúrbios emocionais da síndrome de Klüver-Bucy podiam ser induzidos pela remoção da amígdala apenas, a atenção voltou-se mais especificamente para o papel dessa estrutura no controle do comportamento emocional.

A importância da amígdala

Experimentos realizados inicialmente no final da década de 1950 por John Downer, do University College London, demonstraram de forma muito clara a importância da amígdala no comportamento agressivo. Downer removeu uma amígdala em macacos *rhesus*, seccionando, ao mesmo tempo, o quiasma óptico e as comissuras que ligam os dois hemisférios (principalmente o corpo caloso e a comissura anterior; veja Capítulo 27). Desse modo, ele produziu um animal com uma única amígdala que tinha acesso a sinais visuais originários apenas do olho do mesmo lado da cabeça. Downer descobriu que o comportamento dos animais dependia do olho que era utilizado para ver o mundo. Quando o olho no lado da amígdala intacta era coberto, o macaco comportava-se em alguns aspectos como os macacos descritos por Klüver e Bucy; por exemplo, eles eram relativamente plácidos na presença de humanos. No entanto, se lhes era permitido ver apenas com o olho no lado da amígdala intacta, eles voltavam ao seu comportamento normalmente amedrontado e frequentemente agressivo. Dessa forma, na ausência da amígdala, um macaco não interpreta o significado do estímulo visual apresentado por um humano que se aproxima do mesmo modo que um animal normal. É importante observar que apenas estímulos visuais apresentados ao olho no lado da ablação produziam esse estado anormal; assim, se o animal era tocado em qualquer lado, apresentava uma reação agressiva completa, significando que a informação sensorial somática proveniente de ambos os lados de seu corpo tinha acesso à amígdala remanescente. Tomados em conjunto, esses resultados, juntamente à enorme quantidade de resultados empíricos e obser-

QUADRO 29C O arrazoado por trás de uma descoberta importante*

Paul Bucy explica por que ele e Heinrich Klüver removeram os lobos temporais em macacos:

Quando começamos, não estávamos tentando descobrir as consequências da remoção do lobo temporal, ou quais alterações no comportamento dos macacos seriam produzidas. O que descobrimos foi completamente inesperado! Heinrich havia realizado experimentos com mescalina. Ele próprio havia tomado mescalina, tendo experimentado alucinações. Ele escrevera um livro sobre a mescalina e seus efeitos. Posteriormente, Heinrich administrou mescalina a seus macacos. Ele dava tudo para seus macacos, até seu almoço! Ele observou que os macacos agiam como se experimentassem parestesias em seus lábios. Eles lambiam, mordiam e mastigavam seus lábios. Então ele me procurou e disse: “Talvez possamos descobrir onde a mescalina atua no encéfalo”. E eu disse: “OK”.

Começamos fazendo uma denervação sensorial da face, mas isso não fez qualquer diferença no comportamento induzido pela mescalina. Tentamos então denervação motora. Isso também não fez qualquer diferença. Tivemos, então, de sentar e pensar acerca de para onde olhar. Eu disse a Heinrich: “Esse negócio de lambe e mastigar os lábios não é diferente daquilo que vemos em casos de epilepsia do lobo temporal. Os pacientes mastigam e mordiscam seus lábios desordenadamente. Vamos retirar o unco”. Bem, podíamos também retirar todo o lobo temporal, incluindo o unco. Foi o que fizemos.

Tivemos sorte especialmente com nosso primeiro animal. Era uma fêmea mais velha... Com o tempo ela havia se tornado agressiva, absolutamente desagradável. Ela era o animal mais agressivo que já se viu, e era perigoso chegar perto dela. Se ela não machucasse, ela no mínimo rasgaria suas roupas.

Foi o primeiro animal que operamos. Eu removi um lobo temporal... Na manhã seguinte, meu telefone tocava feito louco. Era Heinrich, que perguntou: “Paul, o que você fez com meu macaco? Ela tornou-se domesticada!” Posteriormente, ao operarmos animais não agressivos, o efeito domesticante não era tão óbvio.

Aquilo nos estimulou a retirar o outro lobo temporal tão logo pudemos avaliá-la. Quando removemos o outro lobo temporal, a síndrome toda floresceu.

* Excerto de uma entrevista com Bucy por K. E. Livingston em 1981. K. E. Livingston (1986) Epilogue: Reflections on James Wenceslas Papez, According to Four of his Colleagues. In *The Limbic System: Functional Organization and Clinical Disorders*. B. K. Doane e K. E. Livingston (eds.). New York: Raven Press.

vações clínicas, tanto em animais experimentais quanto em humanos, mostram que a amígdala medeia processos neurais que atribuem significado emocional a experiências sensoriais.

Para entender melhor o papel da amígdala na avaliação de estímulos e para definir mais precisamente os circuitos específicos e os mecanismos envolvidos, desde então, foram realizados diversos experimentos para verificar comportamentos emocionais em animais. Um dos mais úteis desses experimentos é com base nas respostas de medo condicionado em ratos. O medo condicionado desenvolve-se quando um estímulo inicialmente neutro é pareado repetidas vezes com um estímulo inerentemente aversivo. Com o tempo, o animal começa a responder ao estímulo neutro com comportamentos semelhantes àqueles produzidos pelo estímulo ameaçador (i. e., ele aprende a adicionar um novo significado ao estímulo neutro). O estudo das partes do encéfalo envolvidas no desenvolvimento do medo condicionado em ratos começaram a trazer alguma luz a esse processo. Joseph LeDoux e seus colegas na Universidade de Nova York treinaram ratos para que associassem um tom a um choque moderadamente aversivo nas patas, que era acionado logo após o início do som. Para verificar as respostas dos animais, eles mediram a pressão sanguínea e o período de tempo em que os animais encolhiam-se sem qualquer movimento (um comportamento de medo denominado “congelamento”). Antes do treino, os animais não reagiam ao tom, nem suas pressões sanguíneas modificavam-se quando o tom era apresentado. Após o treino, entretanto, o início do tom causava um aumento acentuado na pressão sanguínea e períodos prolongados de comportamento de congelamento. Utilizando esse paradigma, LeDoux e seus colegas deslindaram o circuito neural que estabelecia a

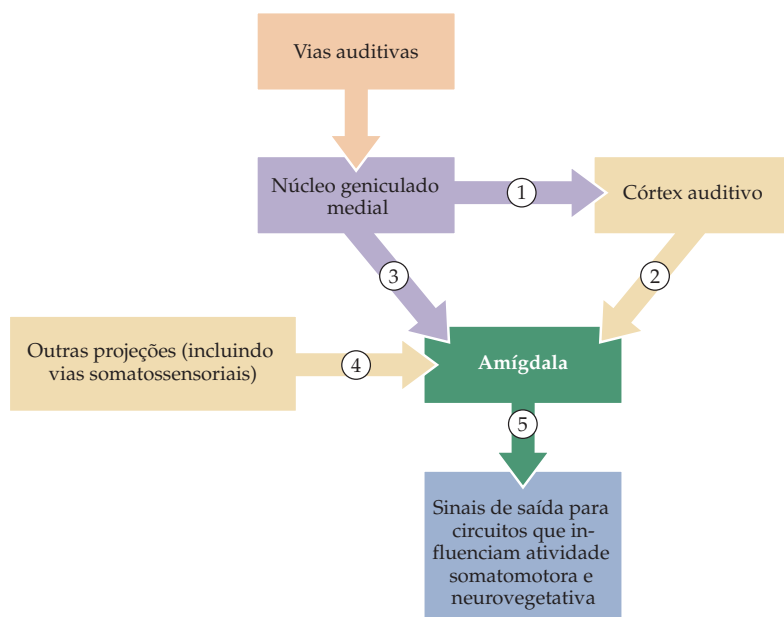
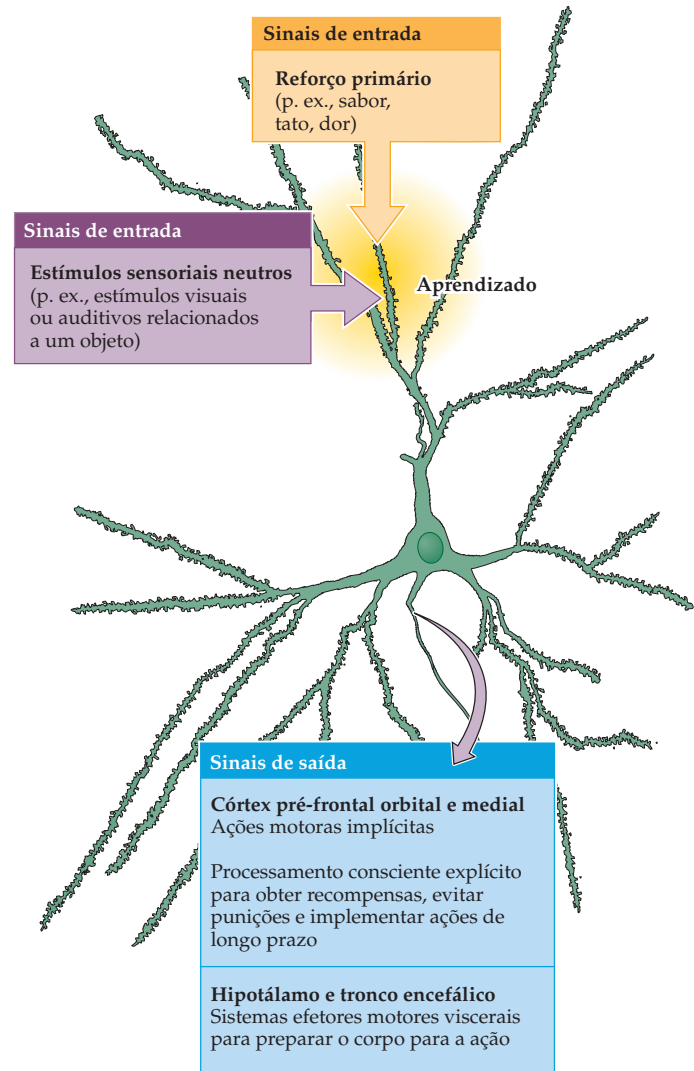


Figura 29.5 Vias no cérebro do rato que medeiam a associação entre estímulos somatossensoriais auditivos e aversivos. A informação processada por centros auditivos no tronco encefálico é retransmitida ao córtex auditivo através do núcleo geniculado medial (1). A amígdala recebe informação auditiva indiretamente, via córtex auditivo (2), e diretamente, por uma subdivisão do geniculado medial (3). A amígdala também recebe informação sensorial acerca de outras modalidades de estímulo, incluindo dor (4). Dessa forma, a amígdala está em uma posição adequada para associar diversos sinais sensoriais, levando a novas respostas comportamentais e neurovegetativas para estímulos anteriormente desprovidos de conteúdo emocional (5).

associação entre o tom e o medo (Figura 29.5). Inicialmente, eles demonstraram que o núcleo geniculado medial é necessário para o desenvolvimento da resposta de medo condicionado. Esse resultado não é surpreendente, uma vez que toda a informação auditiva que alcança o prosencéfalo viaja através do núcleo geniculado medial do tálamo dorsal (veja Capítulo 13). Eles prosseguiram, no entanto, demonstrando que as respostas ainda eram produzidas se as conexões entre córtex auditivo e geniculado medial fossem interrompidas, deixando apenas uma projeção direta entre geniculado medial e um grupo de núcleos na porção basolateral da amígdala. Além disso, se a parte do geniculado medial que projeta para a amígdala fosse também destruída, as respostas de medo seriam eliminadas. Trabalho subsequente do laboratório de LeDoux determinou que projeções de um grupo central de núcleos na amígdala para a formação reticular do mesencéfalo são decisivas para a expressão do comportamento de congelamento e que outras projeções desse grupo para o hipotálamo controlam o aumento na pressão sanguínea.

Uma vez que a amígdala é um sítio em que a atividade neural produzida tanto por tons como choques pode ser processada, é razoável supor que a amígdala seja também o local onde ocorra o aprendizado acerca de estímulos desencadeadores de medo. Esses resultados, entre outros, levaram à hipótese mais ampla de que a amígdala participa no estabelecimento de associações entre estímulos sensoriais neutros, tais como um leve tom auditivo ou a visão de objetos inanimados no ambiente, e outros estímulos que apresentam algum valor primário de reforço (Figura 29.6). Os estímulos sensoriais neutros podem ser estímulos no ambiente externo, estímulos comunicados centralmente pelos sistemas aferentes sensoriais especiais ou estímulos internos originários da ativação de receptores sensoriais viscerais. Os estímulos com valor primário de reforço incluem estímulos sensoriais que são inerentemente recompensadores, como a visão, o aroma e o sabor de um alimento; ou estímulos com valências negativas, como um sabor aversivo, sons altos ou estimulação mecânica dolorosa. O próprio processo de aprendizado associativo é provavelmente um mecanismo do tipo hebbiano (veja Capítulo 8), que reforça as conexões que retransmitem informação acerca de um estímulo neutro, desde que ele ative neurônios pós-sinápticos na amígdala ao mesmo tempo que sinais de entrada referentes ao reforçador primário. A descoberta de que a potenciação de longa duração (LTP, de *long-term potentiation*) pode ser evocada na amígdala dá apoio adicional para essa hipótese. De fato, o desenvolvimento de medo condicio-

Figura 29.6 Modelo de aprendizado associativo na amígdala relevante para a função emocional. A maior parte dos sinais sensoriais neutros é retransmitida a alguns neurônios principais na amígdala por meio de projeções de áreas “superiores” de processamento sensorial que representam objetos (p. ex., faces). Se esses sinais sensoriais despolarizam neurônios da amígdala ao mesmo tempo que sinais que representam outras sensações com valor de reforço primário, então o aprendizado associativo ocorre pelo reforço das ligações sinápticas entre sinais previamente neutros e os neurônios da amígdala. Os sinais de saída da amígdala então informam uma variedade de centros integrativos responsáveis pela expressão motora somática e visceral da emoção e pela modificação de comportamentos relevantes para a busca de recompensa e para evitar punições. (Segundo Rolls, 1999.)



nado em ratos é bloqueado pela infusão de antagonistas NMDA na amígdala, o que previne a indução de LTP. Por fim, o comportamento de pacientes com lesão seletiva do lobo temporal medial anterior indica que a amígdala desempenha um papel semelhante na experiência humana de medo (Quadro 29D).

A relação entre neocórtex e amígdala

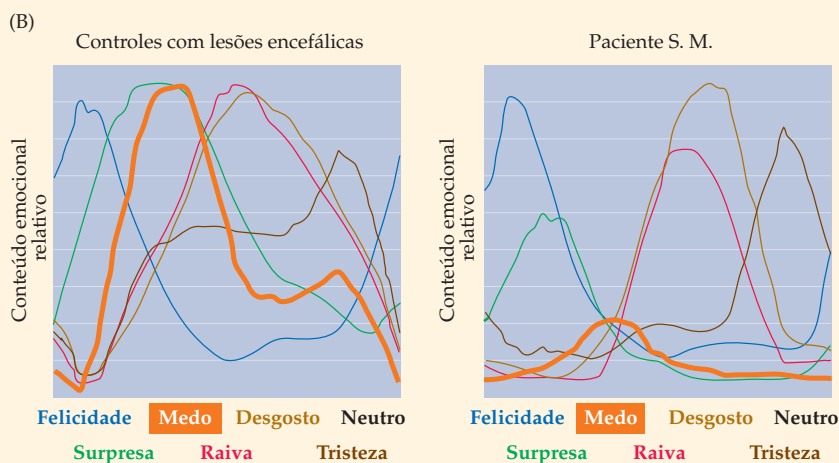
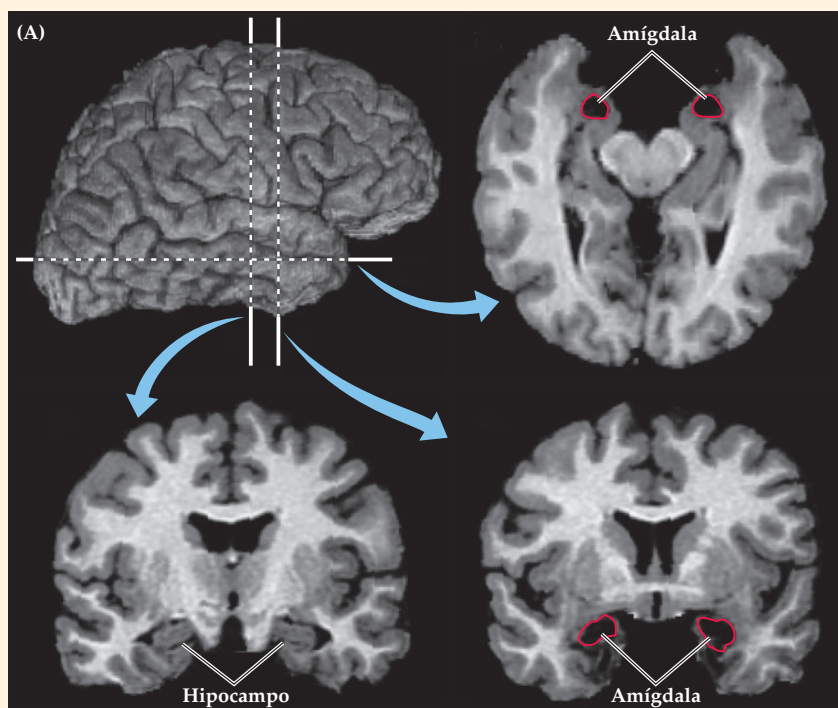
Essas observações a respeito do sistema límbico (e da amígdala em particular) tornam claro que a compreensão da base neural das emoções requer a compreensão do papel do córtex cerebral. Em animais como o rato, a maior parte das respostas comportamentais é altamente estereotipada. Em encéfalos mais complexos, entretanto, a experiência individual apresenta crescente influência na determinação das respostas a estímulos especiais e mesmo idiossincráticos. Dessa forma, em humanos um estímulo que evoca medo ou tristeza em uma pessoa pode ter pouco ou nenhum efeito sobre as emoções de outra pessoa. Embora as vias que representam a base dessas respostas não sejam bem compreendidas, a amígdala e suas interconexões com uma infinidade de áreas neocorticais no córtex pré-frontal e no lobo temporal anterior, assim como diversas estruturas subcorticais, parecem ser especialmente importante no processamento superior da emoção.

QUADRO 29D O medo e a amígdala em humanos: estudo de caso

Estudos de medo condicionado em roedores mostram que a amígdala desempenha um papel decisivo para a associação de um estímulo auditivo inócuo a uma sensação mecânica aversiva. Essa descoberta indica que a amígdala em humanos está envolvida do mesmo modo na experiência do medo e na expressão de comportamentos relacionados com o medo? Relatos de pelo menos uma paciente extraordinária apoiam a ideia de que a amígdala seja de fato um centro-chave no encéfalo para a experiência do medo.

A paciente (S. M.) sofre de uma condição autossômica recessiva rara, denominada doença de Urbach-Wiethe. O distúrbio causa calcificação bilateral e atrofia dos lobos temporais anteromediais. Como resultado, a amígdala, em cada um dos hemisférios em S. M., apresenta-se intensamente danificada, com pouca ou nenhuma lesão detectável da formação hipocampal ou do neocórtex temporal vizinho (Figura A). Ela não apresenta deficiência motora ou sensorial, ou déficits observáveis na inteligência, memória ou linguagem. No entanto, quando lhe é pedido que gradue a intensidade da emoção em uma série de fotografias de expressões faciais, ela não é capaz de reconhecer a expressão de medo (Figura B). Na verdade, os valores atribuídos por S. M. para o conteúdo emocional em expressões faciais mostrando medo foram vários desvios-padrão abaixo dos valores atribuídos por pacientes-controle, que haviam sofrido lesões encefálicas fora do lobo temporal anteromedial.

Os investigadores, então, pediram a S. M. (e aos pacientes-controle com outras lesões no encéfalo) para desenhar, de memória, expressões faciais para aquele mesmo conjunto de expressões. Embora os participantes da pesquisa obviamente apresentassem diferenças em suas habilidades artísticas e nos detalhes de seus desenhos, S. M. (que havia estudado arte) produziu figuras habilidosas para cada emoção, exceto para o medo (Figura C). No início, ela não conseguiu



(A) RMI mostrando a extensão da lesão encefálica na paciente S. M.; observe a destruição bilateral da amígdala e a preservação do hipocampo. (B) Pacientes com lesão encefálica fora do lobo temporal anteromedial e a paciente S. M. graduaram o conteúdo emocional de uma série de expressões faciais. Cada linha colorida representa a intensidade das emoções julgadas nas expressões faciais. S. M. reconheceu felicidade, surpresa, raiva, desgosto, tristeza e qualidades neutras em expressões faciais da mesma forma que os controles. Entretanto, ela falhou em reconhecer expressões de medo (linhas laranjas). (A, cortesia de R. Adolphs.)

produzir um rascunho para uma expressão amedrontada e, quando estimulada a fazê-lo, explicou que “ela não sabia como seria uma face

amedrontada”. Após diversas tentativas que não tiveram sucesso, ela produziu um esboço de uma figura

(*Continua*)

QUADRO 29D (Continuação)

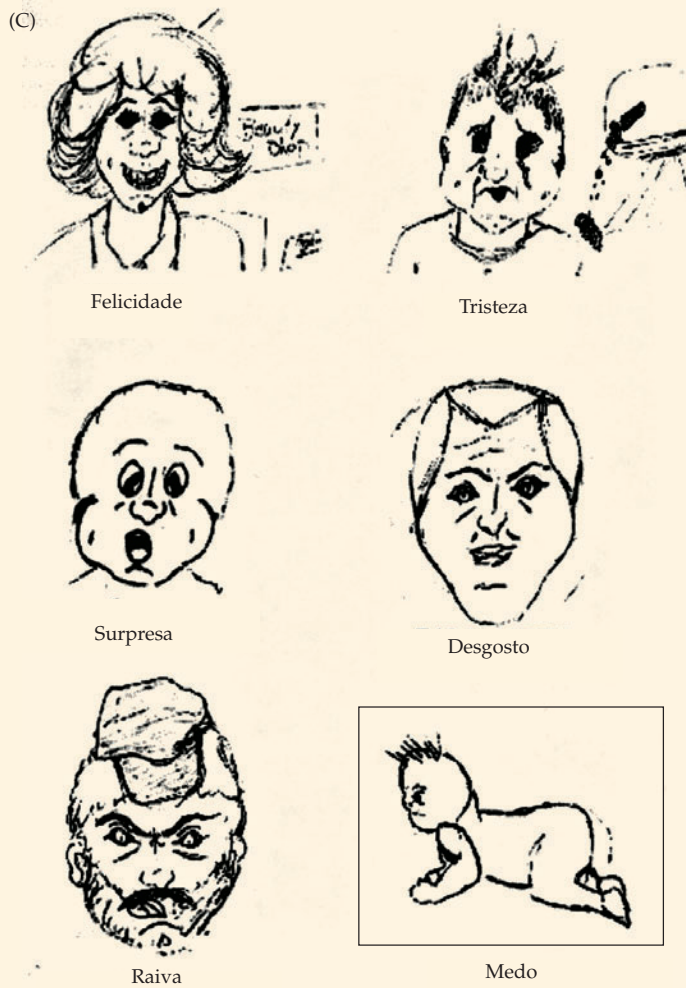
encolhida com o cabelo em pé, evidentemente porque conhecia esses clichês acerca da expressão do medo. Em resumo, S. M. tinha um conceito de medo muito limitado e, por consequência, falhava em reconhecer a emoção do medo em expressões faciais, em parte porque não conseguia extrair informação social relevante das regiões dos olhos nas faces humanas. Estudos de outros indivíduos com destruição bilateral da amígdala são compatíveis com essa concepção. Como se poderia esperar, essa incapacidade de S. M. também limita sua capacidade de experimentar medo em situações em que essa emoção é apropriada. Apesar do adágio “não tenha medo”, viver verdadeiramente sem medo significa estar privado de um mecanismo neural fundamental, que facilita o comportamento social adequado, permitindo decisões vantajosas em circunstâncias críticas, e, em última análise, promove a sobrevivência.

Referências

ADOLPHS, R., D. TRANEL, H. DAMASIO and A. R. DAMASIO (1995) Fear and the human amygdala. *J. Neurosci.* 15: 5879–5891.

ADOLPHS, R., F. GOSSELIN, T. W. BUCHANAN, D. TRANEL, P. SCHYNS and A. R. DAMASIO (2005) A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, 433: 68–72.

BECHARA, A., H. DAMASIO, A. R. DAMASIO and G. P. LEE (1999) Differential contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J. Neurosci.* 19: 5473–5481.



(C) Esboços feitos por S. M. quando lhe foi pedido que desenhasse expressões faciais de emoção.

Além de suas conexões com o hipotálamo e com centros do tronco encefálico que regulam a função motora visceral, a amígdala apresenta conexões importantes com diversas áreas corticais nos aspectos orbital e medial do lobo frontal (veja Quadro 29B). Esses campos corticais pré-frontais associam informação de todas as modalidades sensoriais (incluindo informação sobre atividades viscerais) e podem, dessa forma, integrar uma variedade de sinais de entrada pertinentes à experiência momento a momento. Além disso, a amígdala projeta-se ao tálamo (especificamente para o núcleo mediodorsal), que, por sua vez, projeta-se a essas mesmas áreas corticais. Por fim, a amígdala também inerva neurônios nas porções ventrais dos núcleos da base, que recebem as principais projeções corticoestriatais a partir de regiões do córtex pré-frontal, as quais se acreditam estar envolvidas no processamento de emoções. Considerando todas essas conexões anatômicas aparentemente enigmáticas, a amígdala emerge como um ponto fun-

damental em uma rede que une as regiões corticais e subcorticais do encéfalo envolvidas no processamento emocional.

Evidências clínicas relacionadas com a importância desse circuito ligado por meio da amígdala surgiram de estudos de imageamento funcional de pacientes sofrendo de depressão (Quadro 29E), nos quais esse conjunto de estruturas inter-relacionadas do prosencéfalo apresentava padrões anormais de fluxo sanguíneo cerebral, em especial no hemisfério esquerdo. De modo mais geral, a amígdala e suas conexões no córtex pré-frontal e núcleos da base provavelmente influenciam a seleção e o desencadeamento de comportamentos direcionados para a obtenção de recompensas e para evitar punições (lembre-se de que o processo de seleção do programa motor e seu desencadeamento é uma função importante do circuito dos núcleos da base; veja Capítulo 18). As porções do córtex pré-frontal interconectadas com a amígdala também estão envolvidas na organização e no planejamento de comportamentos futuros; dessa forma, a amígdala pode fornecer sinais de entrada emocionais para deliberações abertas (ou encobertas) desse tipo (veja posteriormente neste Capítulo a seção sobre “Emoção, razão e comportamento social”).

Por fim, é provável que as interações entre a amígdala, o neocórtex e circuitos subcorticais relacionados sejam responsáveis por aquilo que é, talvez, o aspecto mais enigmático da experiência emocional: os “sentimentos” ou “emoções” propriamente ditas, sensações subjetivas que integram a maioria dos estados emocionais. Embora a neurobiologia de tais experiências não seja muito bem compreendida, é razoável presumir-se que sentimentos emocionais surjam como consequência de uma capacidade cognitiva mais geral de autopercepção. Nessa concepção, os sentimentos ou emoções compreendem tanto a experiência consciente imediata de processamento emocional implícito (oriunda da circuitaria amigdal-neocortical) quanto o processamento explícito do pensamento em bases semânticas (oriundo da circuitaria hipocampal-neocortical; veja Capítulo 31). Assim, pode-se imaginar que os sentimentos são concebidos como produto de uma memória de trabalho emocional, que mantém a atividade neural relacionada com o processamento desses vários elementos da experiência emocional. Considerando-se as evidências para funções de memória de trabalho no córtex pré-frontal (veja Capítulo 26), essa parte do lobo frontal – em especial o setor orbital e medial – é o provável substrato neural em que essas associações são mantidas na percepção consciente (Figura 29.7).

Lateralização cortical das funções emocionais

Uma vez que assimetrias funcionais de processos corticais complexos são comuns (veja Capítulos 26 e 27), não será surpresa descobrir que os dois hemisférios fazem diferentes contribuições para o ato de governar as emoções.

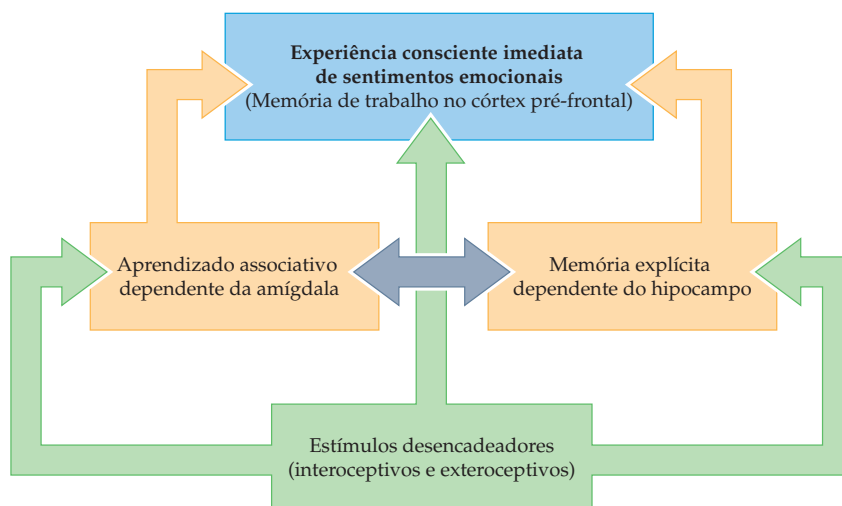


Figura 29.7 Modelo neural para a percepção consciente de sentimentos (emoções). As sensações altamente subjetivas associadas à experiência emocional surgem presumivelmente de sistemas neurais no córtex pré-frontal que produzem a percepção consciente do processamento emocional. (Segundo LeDoux, 2000.)

QUADRO 29E Transtornos afetivos

Embora algum grau de desalinhamento emocional (transtornos de humor) ocorra em praticamente todos os problemas psiquiátricos, em transtornos do afeto (humor) a essência do transtorno é uma regulação anormal do sentimento de tristeza e de felicidade. Os mais graves desses transtornos são a depressão maior e o transtorno maníaco-depressivo. (Esse último é também denominado “transtorno bipolar”, pois esses pacientes experimentam episódios alternados de depressão e euforia.) A depressão, o mais comum de todos os transtornos psiquiátricos, tem incidência de 10 a 25% durante a vida em mulheres e de 5 a 2% em homens. Para propósitos clínicos, a depressão (que é distinta do luto ou da infelicidade neurótica) é definida por um conjunto de critérios padronizados. Além de um sentimento anormal de tristeza, desespero e de sentimentos de um futuro sem perspectivas (a própria depressão), esses critérios incluem distúrbios alimentares e de controle do peso, alterações do sono (insônia ou hipersonia), concentração reduzida, sentimento inapropriado de culpa e diminuição do interesse sexual. A condição pessoalmente esmagadora da depressão maior tem sido descrita de forma contundente por pacientes/autores como William Styron e por psicólogos afligidos por esse transtorno como Kay Jamison. No entanto, o profundo sentido de desespero nunca foi tão bem expresso quanto por Abraham Lincoln, que escreveu durante um período de depressão:

Sou agora o homem mais miserável entre os seres vivos. Se aquilo

Áreas com fluxo sanguíneo aumentado na amígdala esquerda, córtices pré-frontal orbital e pré-frontal medial (A) e em uma determinada posição do tálamo medial esquerdo compatível com o núcleo mediodorsal (B), obtidos em amostras de pacientes diagnosticados com depressão clínica unipolar. As cores “quentes” indicam aumento estatisticamente significativo no fluxo sanguíneo em comparação com uma amostra de pacientes não deprimidos. (Obtido de Drevets e Raichle, 1994.)

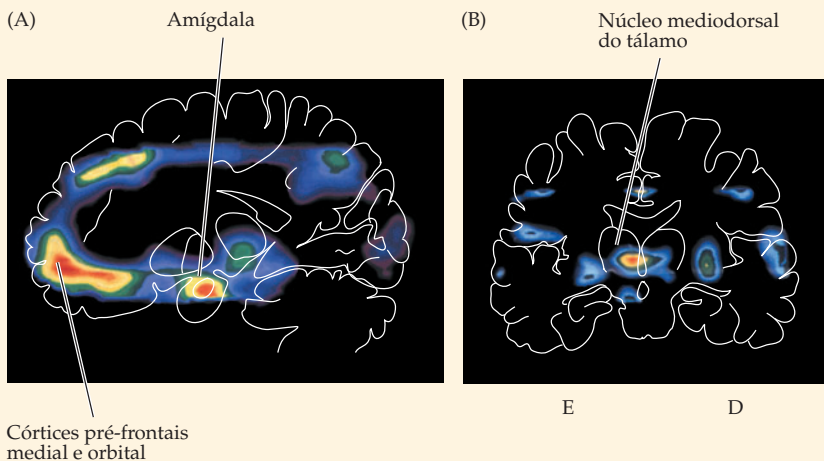
que sinto fosse distribuído igualmente entre toda a família humana, não haveria um rosto alegre sobre a terra. Se algum dia estarei melhor, não sei dizer; eu desgraçadamente pressinto que não. Permanecer como estou é impossível. Devo morrer ou melhorar, parece-me.

De fato, cerca de metade dos suicídios nos EUA ocorre em indivíduos com depressão clínica.

Há não muitas décadas, depressão e mania eram consideradas transtornos que se originavam de circunstâncias externas ou de uma incapacidade neurótica em se adaptar. É agora universalmente aceito que essas condições são transtornos neurobiológicos. Entre as maiores evidências para esse consenso estão estudos da hereditariedade dessas doenças. Por exemplo, a concordância de transtornos afetivos é maior em gêmeos monozigóticos, comparados com dizigóticos. Tornou-se também possível estudar a atividade encefálica de pacientes sofrendo de transtornos afetivos por meio de imageamento não invasivo do encéfalo (veja Figura). Em pelo menos uma condição, a depressão unipolar, padrões anormais de fluxo sanguíneo são observados no circuito “triangular” que interconecta a amígdala, o núcleo mediodorsal do tálamo e os córtices pré-frontais medial e orbital (veja Quadro 29B).

De especial interesse é a correlação significativa que existe entre fluxo sanguíneo anormal na amígdala e gravidade clínica da depressão, assim como a observação de que o padrão anormal de fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal retorna ao normal quando a depressão cede.

Apesar das evidências para a predisposição genética e de uma crescente compreensão das áreas encefálicas envolvidas, a causa dessas condições permanece desconhecida. A eficácia de um grande número de drogas que influenciam a neurotransmissão catecolaminérgica e serotonérgica sugere fortemente que a base da(s) doença(s) seja, em última análise, neuroquímica (veja Figuras 6.11 e 6.12 para uma visão geral das projeções desses sistemas neurais). A maioria (cerca de 70%) dos pacientes pode ser tratada eficientemente com uma entre várias drogas (incluindo antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase e inibidores seletivos da recaptação de serotonina). As drogas que bloqueiam seletivamente a captação de serotonina sem afetar a captação de outros neurotransmissores são as de maior sucesso. Essas drogas são comumente conhecidas como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Três desses inibidores – fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®) e paroxetina (Paxil®) – são especialmente eficazes no tratamento da depressão



e apresentam poucos dos efeitos colaterais das drogas mais antigas e menos específicas. Talvez o melhor indicador do sucesso dessas drogas seja sua ampla aceitação: embora o primeiro dos ISRSs tenha sido aprovado para utilização clínica apenas no final da década de 1980, eles estão agora entre os medicamentos mais prescritos.

A maioria dos pacientes depressivos que utiliza drogas como os ISRSs relata que vive mais completamente, tem mais energia e é mais organizada. Com base nessas informações, essas drogas são algumas vezes utilizadas não apenas para combater a depressão, mas também para “tratar” indivíduos que não apresentam um transtorno psiquiátrico definido. Esse abuso levanta importantes questões sociais, semelhantes àquelas colocadas por Aldous Huxley em seu romance de 1932, em que a droga mítica “Soma” era rotineiramente administrada aos habitantes do fictício *Ad-*

mirável Mundo Novo, para mantê-los contentes e dóceis. Presumivelmente, deve haver um território intermediário entre o sofrimento excessivo e a tranquilidade excessiva

Referências

- BREGGIN, P. R. (1994) *Talking Back to Prozac: What Doctors Won't Tell You about Today's Most Controversial Drug*. New York: St. Martin's Press.
- DREVETS, W. C. and M. E. RAICHLE (1994) PET imaging studies of human emotional disorders. In *The Cognitive Neurosciences*, M. S. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 1153–1164.
- FREEMAN, P. S., D. R. WILSON and F. S. SIERLES (1993) Psychopathology. In *Behavior Science for Medical Students*, F. S. Sierles (ed.). Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 239–277.
- GREENBERG, P. E., L. E. STIGLIN, S. N. FINKELSTEIN and E. R. BERNDT (1993) The economic burden of depression in 1990. *J. Clin. Psychiatry* 54: 405–424.
- JAMISON, K. R. (1995) *An Unquiet Mind*. New York: Alfred A. Knopf.
- JEFFERSON, J. W. and J. H. GRIEST (1994) Mood disorders. In *Textbook of Psychiatry*, J. A. Talbott, R. E. Hales e S. C. Yudofsky (eds.). Washington: American Psychiatric Press, pp. 465–494.
- ROBINS, E. (1981) *The Final Months: A Study of the Lives of 134 Persons Who Committed Suicide*. New York: Oxford University Press.
- STYRON, W. (1990) *Darkness Visible: A Memoir of Madness*. New York: Random House.
- WONG, D. T. and F. P. BYMASTER (1995) Development of antidepressant drugs: Fluoxetine (Prozac®) and other selective serotonin uptake inhibitors. *Adv. Exp. Med. Biol.* 363: 77–95.
- WONG, D. T., F. P. BYMASTER and E. A. ENGLEMAN (1995) Prozac® (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. *Life Sci.* 57(5): 411–441.
- WURTZEL, E. (1994). *Prozac Nation: Young and Depressed in America*. Boston: Houghton-Mifflin.

A emoção encontra-se lateralizada nos hemisférios cerebrais em pelo menos duas formas. A primeira, como discutido no Capítulo 27, é que o hemisfério direito é especialmente importante para a expressão e a compreensão dos aspectos afetivos da fala. Desse modo, pacientes com lesão nas porções suprasylvianas (ou seja, à frente da fissura lateral) dos lobos frontal posterior e parietal anterior, no lado direito, podem perder a capacidade de expressar emoção pela modulação de seus padrões de discurso (lembre-se que essa perda da expressão emocional é denominada de *aprosodia* e que lesões semelhantes no hemisfério esquerdo produzem a afasia de Broca). Pacientes com aprosodia tendem a falar de forma monótona, independentemente das circunstâncias ou do significado daquilo que é dito. Por exemplo, um desses pacientes, uma professora, apresentava dificuldades para manter a disciplina na sala de aula. Uma vez que seus alunos (e até mesmo seus próprios filhos) não sabiam quando ela estava zangada ou desgostosa, ela tinha de utilizar outros recursos, adicionando frases, como “estou zangada e é sério”, para indicar o significado emocional de seus comentários. A esposa de outro paciente sentia que seu marido não mais a amava, pois ele não conseguia que sua fala fosse imbuída de alegria ou afeição. Embora esses pacientes não possam expressar emoção na fala, eles, ainda assim, experimentam emoções normais.

Uma segunda forma pela qual observamos que o processamento hemisférico da emoção é assimétrico refere-se ao humor. Estudos clínicos e experimentais indicam que o hemisfério esquerdo está mais envolvido com aquilo que podemos chamar de emoções positivas, enquanto o hemisfério direito está mais envolvido com emoções negativas. Por exemplo, a incidência e a gravidade da depressão (veja Quadro 29E) é significativamente maior em pacientes com lesões no hemisfério anterior esquerdo, comparado com qualquer outra localização. Por outro lado, pacientes com lesões no hemisfério anterior direito são muitas vezes descritos como apresentando uma alegria inapropriada. Essas observações sugerem que lesões

Figura 29.8 Sorrisos assimétricos em alguns rostos famosos. Estudos de indivíduos normais mostram que expressões faciais são muitas vezes mais rápida e completamente expressas pela musculatura facial esquerda do que pela direita, como se observa em muitos desses exemplos (tente cobrir um dos lados das faces e a seguir o outro). Uma vez que a parte inferior da face esquerda é governada pelo hemisfério direito, alguns psicólogos têm sugerido que a maioria dos humanos é mais hábil com o lado esquerdo do rosto do que com o direito, no mesmo sentido geral que a maioria de nós é maníestro com relação às mãos. (Segundo Moscovitch e Olds, 1982; imagens de Microsoft® Encarta Encyclopedia 98.)



no hemisfério esquerdo resultam na perda relativa de sentimentos positivos, facilitando a depressão, enquanto lesões no hemisfério direito resultam na perda de sentimentos negativos, levando a um otimismo exagerado.

A assimetria hemisférica relacionada com a emoção pode também ser observada em indivíduos normais. Por exemplo, experimentos com audição em que o som é introduzido em um ouvido ou no outro indicam uma superioridade do hemisfério direito na detecção de nuances emocionais da fala. Além disso, quando expressões faciais são apresentadas especificamente ao hemicampo visual direito ou ao esquerdo, as emoções representadas pelas expressões são identificadas mais facilmente e com maior exatidão a partir de informação ao hemicampo esquerdo (ou seja, o hemicampo percebido pelo hemisfério direito; veja Capítulos 12 e 27). Finalmente, estudos cinemáticos de expressões faciais mostram que a maior parte dos indivíduos expressa emoções mais rápida e completamente com a musculatura facial esquerda do que com a direita (lembre-se de que a parte inferior da face esquerda é controlada pelo hemisfério direito e vice-versa) (Figura 29.8). Tomadas em conjunto, essas evidências são compatíveis com a ideia de que o hemisfério direito está mais intimamente relacionado com a percepção e com a expressão de emoções do que o hemisfério esquerdo. É importante lembrarmos, entretanto, que, assim como no caso de outros comportamentos lateralizados (p. ex., linguagem), ambos os hemisférios participam no processamento das emoções.

Emoção, razão e comportamento social

A experiência da emoção – mesmo em um nível subconsciente – tem uma influência poderosa sobre outras funções encefálicas complexas, incluindo as faculdades neurais responsáveis pela tomada racional de decisões e os julgamentos interpessoais que guiam os comportamentos sociais. Evidências para essa consideração foram fornecidas principalmente por estudos de pacientes com lesões em partes do córtex pré-frontal medial e orbital, assim como de pacientes com lesões ou doenças que envolvessem a amígdala (veja Quadro 29D). Esses pacientes frequentemente apresentam prejuízo no processamento emocional, em especial de emoções geradas por situações pessoais e sociais complexas, assim como uma incapacidade de tomar decisões vantajosas (veja também Capítulo 26). Em adição a esse corpo

de evidências, há estudos de imageamento encefálico em sujeitos normais, nos quais os investigadores mapearam as estruturas encefálicas que participam das necessárias apreciações emocionais e sociais.

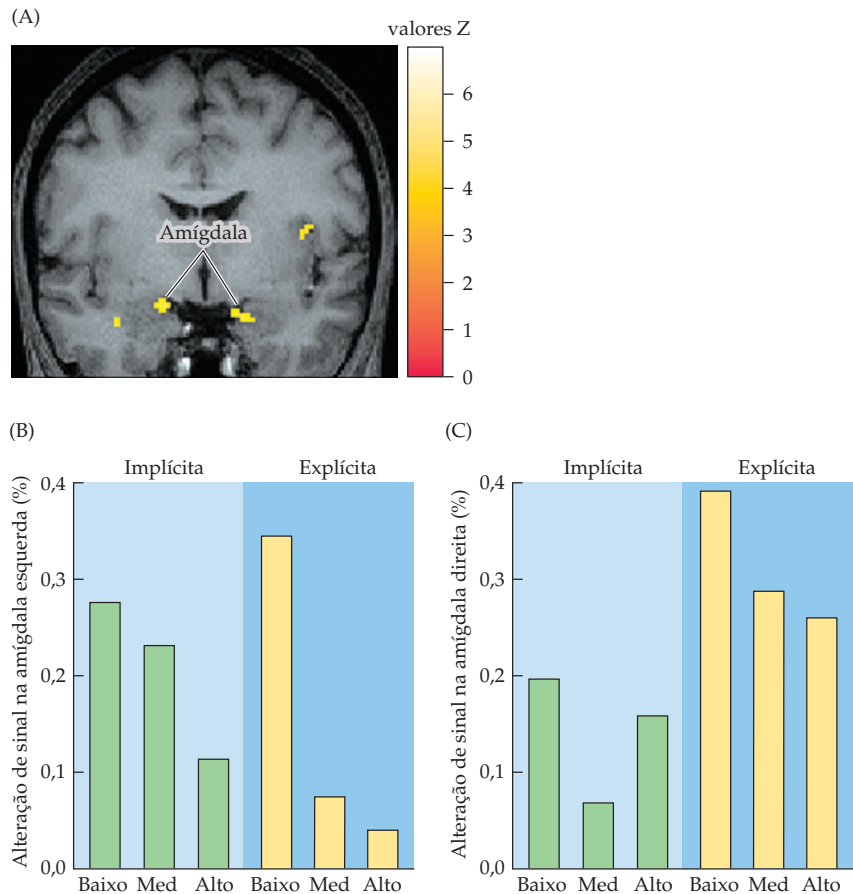
Antonio Damasio e seus colegas, da Universidade de Iowa, sugeriram que essa tomada de decisão envolve a rápida avaliação de um conjunto de resultados possíveis relacionados com as consequências futuras associadas a cada curso de ação. Parece possível que a produção, consciente ou inconsciente, de imagens mentais que representam as consequências de cada contingência desencadeie estados emocionais que envolvem tanto uma alteração real da função motora somática e visceral quanto a ativação de representações neurais dessa atividade. Enquanto William James propôs que “temos medo porque trememos”, Damasio e seus colegas propõem que haja uma representação substituída da ação motora e da retroalimentação sensorial nos circuitos neurais nos lobos frontal e parietal. São esses estados vicariantes, segundo Damasio, que fornecem representações mentais de situações contingentes, as quais emprestam um valor emocional que ajuda um indivíduo a identificar resultados favoráveis ou desfavoráveis de suas ações.

Estudos experimentais de medo condicionado têm sugerido exatamente esse papel de elo para a amígdala, na associação de estímulos sensoriais a consequências aversivas. Por exemplo, a paciente descrita no Quadro 29D mostrou uma incapacidade para reconhecer e experimentar medo, juntamente a um prejuízo na tomada racional de decisões. Evidências semelhantes de influências emocionais sobre o processo de tomada de decisão também nos são fornecidas a partir de estudos de pacientes com lesões nos córtices pré-frontais orbital e medial. Essas observações clínicas sugerem que a amígdala e o córtex pré-frontal, assim como suas conexões estriatais e talâmicas, não estão envolvidos apenas no processamento das emoções, mas também participam do complexo processamento neural responsável por aquilo que consideramos pensamento racional. Essas mesmas redes neurais são ativadas por estímulos sensoriais (p. ex., expressões faciais) que transmitem sinais importantes com relação à avaliação de circunstâncias e convenções sociais. Assim, ao julgar a confiabilidade de rostos humanos – uma tarefa de considerável importância para o sucesso de relações interpessoais –, a atividade neural na amígdala está especificamente aumentada, em especial quando o rosto em questão é considerado indigno de confiança (Figura 29.9). Não é surpreendente, portanto, que indivíduos com lesão bilateral da amígdala sejam diferentes dos controles em suas avaliações de confiabilidade; de fato, indivíduos com essas lesões frequentemente mostram, em situações sociais na vida real, comportamento por demais amigável com relação a estranhos. Essa evidência adiciona maior peso à ideia de que o processamento emocional é fundamental para o desempenho competente em uma variedade de funções encefálicas complexas.

Reforço emocional e dependência química

A compreensão das bases neurobiológicas da emoção e as contribuições do processamento neural afetivo para funções encefálicas superiores permanece um importante objetivo das neurociências no século XXI. A urgência de se alcançar esse objetivo é ressaltada pela difusão e pelo impacto do abuso de drogas e da dependência química (veja Quadro 6F), comportamentos que refletem a vulnerabilidade dos circuitos neurais da emoção a falhas em sua regulação, quando os indivíduos são expostos a drogas ilícitas que desviam suas operações, normalmente bem adaptadas no sentido de comportamentos direcionados a um objetivo. Em condições fisiológicas normais, o processamento emocional no sistema límbico pode sinalizar a presença ou a perspectiva de recompensa ou punição, assim como promover a ativação de programas motores com o objetivo de buscar recompensas benéficas e evitar punições, conforme discutido anteriormente (veja Figura 29.6). Com isso em mente, não surpreende que a maioria das drogas de abuso conhecidas – incluindo heroína, cocaína, álcool, opiáceos, maconha, nicotina, anfetamina e seus análogos sintéticos – atue em elementos da circuitaria límbica. O que pode causar surpresa é que essa diversi-

Figura 29.9 Ativação da amígdala durante decisões de confiabilidade. (A) Imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) mostra aumento bilateral da ativação neural da amígdala, quando indivíduos normais avaliam a confiabilidade de faces humanas; a atividade também está aumentada no córtex insular direito. (B, C) O grau de ativação é maior quando o sujeito avalia faces que considera não confiáveis (Baixo, Med e Alto indicam graus de confiabilidade; Baixo = não confiável). O mesmo efeito foi observado quando os indivíduos eram instruídos a avaliar a confiabilidade das faces (condição explícita) ou quando as faces eram aquelas de estudantes universitários ou do ensino médio (condição implícita). [Segundo Winston *et al.*, 2002; A, cortesia de J. Winston.]



dade tão grande de compostos naturais e sintéticos atue assim pela alteração da influência neuromoduladora da dopamina sobre o processamento de sinais de reforço nas divisões ventrais dos núcleos da base, o que, por sua vez, leva à consolidação do comportamento de dependência química na circuitaria límbica. Para compreender os mecanismos neurais da dependência química, portanto, é necessário retornar à anatomia e à fisiologia dos núcleos da base no contexto do reforço emocional.

Lembre-se do Capítulo 18 que diz que as divisões dorsais dos núcleos da base (caudado dorsal, putâmen e globo pálido) colaboram para acionar a ativação de circuitos talamocorticais que iniciam movimentos voluntários. Também foi mencionada brevemente no Capítulo 18 a existência de outras correntes de processamento paralelo que, de forma semelhante, disparam a ativação de programas não motores, incluindo aqueles relacionados à cognição e ao processamento afetivo nos circuitos límbicos (veja Quadro 18D). A organização dessas correntes de processamento não motor é, fundamentalmente, comparável à “via direta” para os movimentos voluntários. Há importantes aferências excitatórias do córtex para o estriado, projeções neuromodulatórias de neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo para o estriado, conexões internucleares do estriado ao pálido e projeções eferentes do pálido ao tálamo. O que distingue a “alça límbica” da “alça motora” (discutida em detalhes no Capítulo 18) são a fonte e a natureza das aferências corticais, as divisões relevantes do estriado e do pálido que processam esses sinais, a fonte de projeções dopaminérgicas do mesencéfalo e os alvos talâmicos dos eferentes do pálido (Figura 29.10).

Para a organização e a função da alça límbica, são de importância central os sinais originários da amígdala, do subículo (uma divisão ventral da formação hi-

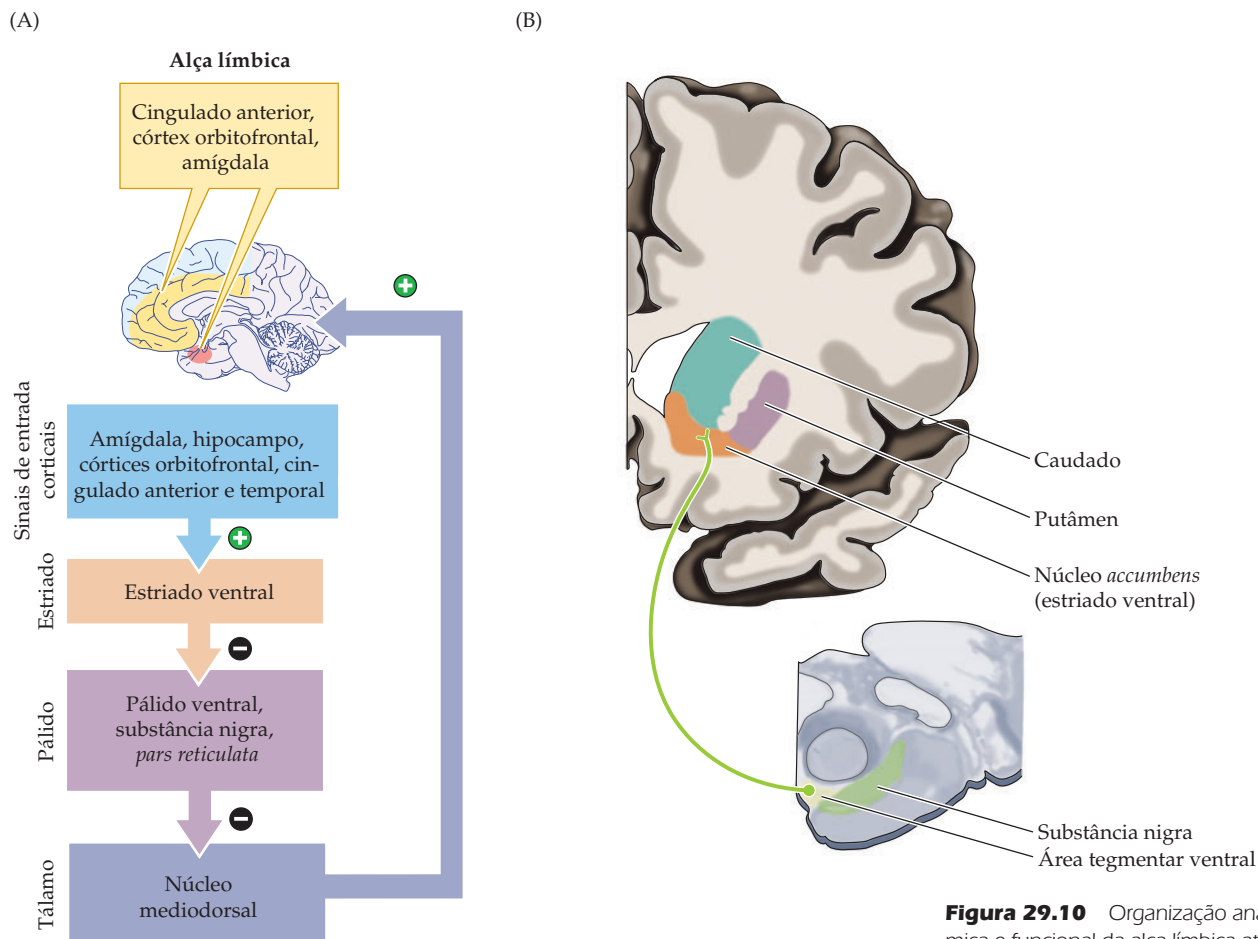


Figura 29.10 Organização anatômica e funcional da alça límbica através dos núcleos da base. (A) Esse circuito compreende sinais corticais ao estriado, projeções internucleares do estriado ao pálido, eferentes do pálido ao tálamo e projeções talâmicas de volta ao córtex. (B) Secção coronal através do prosencéfalo rostral mostrando as estruturas dos núcleos da base representadas em (A) e as projeções dopaminérgicas da área tegmentar ventral do mesencéfalo para o núcleo accumbens, o principal componente do estriado ventral.

pocampal) e do córtex pré-frontal orbitomedial que retransmitem sinais relevantes ao reforço emocional para divisões ventrais do estriado anterior, cujo maior componente é denominado **núcleo accumbens**. Assim como o caudado e o putâmen, o núcleo accumbens contém neurônios espinhosos médios que integram sinais excitatórios do telencéfalo sob a influência modulatória da dopamina. No entanto, de forma diferente da divisão dorsal maior do estriado, o núcleo accumbens recebe suas projeções dopaminérgicas de um conjunto de neurônios situado em posição dorsal e medial à substância nigra, em uma região do mesencéfalo denominada **área tegmentar ventral**. O núcleo accumbens e a área tegmentar ventral são os principais sítios onde as drogas de abuso interagem com o processamento de sinais neurais relacionados ao reforço emocional. Essas drogas prolongam a ação da dopamina no núcleo accumbens ou potencializam a ativação de neurônios na área tegmentar ventral e no núcleo accumbens (Figura 29.11).

Sob condições normais (i. e., na ausência de drogas de abuso), esses neurônios dopaminérgicos estão apenas fasicamente ativos. Quando disparam uma rajada de potenciais de ação, no entanto, a dopamina é liberada no núcleo accumbens, e os neurônios espinhosos médios tornam-se muito mais responsivos a sinais de entrada excitatórios coincidentes de estruturas telencefálicas, como a amígdala e o córtex pré-frontal orbitomedial. Esses neurônios estriatais ativados, por sua vez, projetam para neurônios do pálido e os inibem, em uma região situada logo abaixo do globo pálido, denominada **pálido ventral**, assim como na divisão palidal da substância nigra (*pars reticulata*). A supressão da atividade tônica no pálido desinibe, dessa forma, o alvo talâmico da alça límbica, que é o

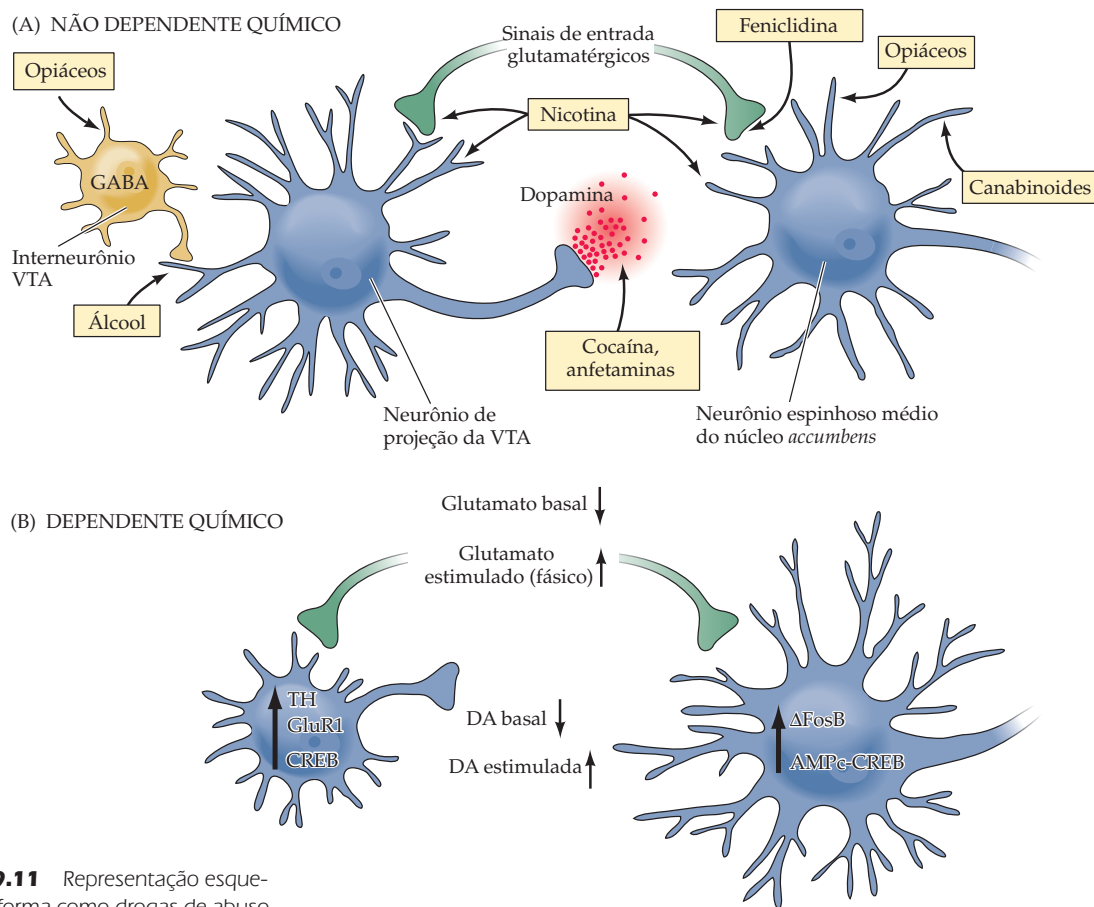


Figura 29.11 Representação esquemática da forma como drogas de abuso afetam as projeções dopaminérgicas da área tegmentar ventral (VTA) ao núcleo accumbens. (A) A maior parte das drogas de abuso potencia a atividade da dopamina por interagir diretamente com sinapses dopaminérgicas no núcleo accumbens ou, indiretamente, por modular a atividade de neurônios da área tegmentar ventral. Outras drogas podem atuar diretamente nos neurônios do núcleo accumbens, aumentando sua responsividade aos sinais de entrada telencefálicos. (B) A dependência de drogas está associada a adaptações celulares e moleculares desse circuito (veja texto para detalhes). O efeito líquido da dependência química é uma redução crônica na atividade basal e um aumento na intensidade da atividade fásica na presença da droga de abuso. (Segundo Nestler, 2005.)

núcleo mediodorsal, ou seja, o núcleo talâmico que inerva divisões corticais do prosencéfalo límbico (veja Figura 29.4). A ativação dessas regiões corticais, pelo núcleo mediodorsal, são reforçadas por projeções corticais diretas dos neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral e por projeções glutamatérgicas do grupo basolateral de núcleos da amígdala que têm como alvo essas mesmas regiões (veja Quadro 29B).

Acredita-se que a ativação desses circuitos límbicos complexos crie efeitos recompensadores de agentes ou de experiências naturais, como alimento, água, eliminação de urina, sexo e compensações sociais mais complexas. A liberação fásica de dopamina, no entanto, também está sujeita à plasticidade dependente da experiência, de um modo compatível com o condicionamento clássico. Durante o aprendizado associativo, por exemplo, a atividade de neurônios da área tegmentar ventral sinaliza a presença de um estímulo capaz de prever recompensa, com responsividade diminuída à presença da própria recompensa (Figura 29.12). É interessante observar que, se um estímulo condicionado não é seguido pela administração de recompensa (p. ex., em função de uma resposta comportamental inapropriada em um paradigma de condicionamento operante), neurônios da área tegmentar ventral são suprimidos precisamente ao mesmo tempo em que a resposta neuronal teria sinalizado a presença da recompensa (Figura 29.12C). Essas observações indicam que a liberação fásica de dopamina sinaliza a presença de recompensa relativa à previsão, e não a presença incondicionada de recompensa. A integração desses sinais no núcleo accumbens, no córtex pré-frontal orbitomedial e na amígdala leva à ativação de comportamentos instrumentais direcionados à obtenção e à consolidação dos benefícios do evento recompensador.

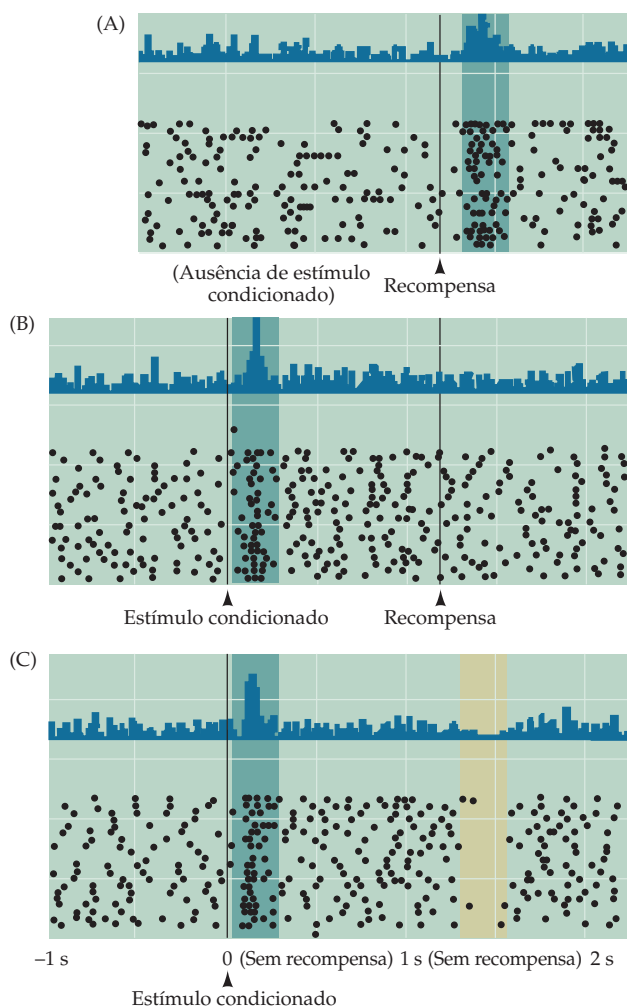


Figura 29.12 Mudanças na atividade de neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral de um macaco acordado durante aprendizado envolvendo estímulo-recompensa. Em cada painel, os histogramas mostram, ao longo do tempo após o estímulo, a atividade somada entre as tentativas (azul, parte superior), enquanto representações de dados (parte inferior) mostram picos de disparo individuais dentro de cada tentativa. (A) Antes do aprendizado, a apresentação inesperada de um suco (recompensa) evoca descargas de atividade (zona sombreada, mais escura). (B) Após as tentativas de aprendizado, os neurônios respondem à apresentação de dicas visuais ou auditivas (estímulo condicionado), mas não à recompensa em si. (C) Nas tentativas em que uma recompensa era prometida, mas não entregue, neurônios dopaminérgicos tiveram sua atividade suprimida (zona sombreada, mais clara) no momento em que a recompensa estaria disponível. Esses resultados mostram que a área tegmentar ventral sinaliza a ocorrência de uma recompensa relativa à sua promessa. (Segundo Schultz *et al.*, 1997.)

Infelizmente, o potencial plástico desses circuitos límbicos pode ser cooptado pela exposição crônica a drogas de abuso, levando a alterações celulares e moleculares que promovam uma desregulação (veja Figura 29.11B). Na área tegmentar ventral de dependentes químicos, a atividade da enzima tirosina-hidroxilase, que sintetiza dopamina, aumenta, assim como a capacidade desses neurônios de responder a sinais excitatórios. Esse último efeito é decorrente de aumentos na atividade do fator de transcrição CREB (veja Capítulo 7) e ao aumento de GluR1, uma importante subunidade dos receptores glutamatérgicos AMPA (veja Capítulo 6). No núcleo *accumbens*, além da indução de CREB, a dependência química caracteriza-se por aumentos em outro fator de transcrição, Δ FosB, com a exposição crônica a pelo menos algumas classes de drogas capazes de causar dependência. A ativação dessas vias moleculares de sinalização leva à redução generalizada na responsividade de neurônios do núcleo *accumbens* ao glutamato liberado por aferências telencefálicas, por regulação de diferentes subunidades do receptor AMPA e/ou por alteração em proteínas das densidades pós-sinápticas que alteram a dinâmica do tráfego de receptores. Durante a liberação fásica de dopamina, no entanto, a responsividade desses neurônios estriatais é intensificada, efeito mediado em parte por uma troca na expressão dos receptores de dopamina D1 e D2 e por uma intensificação coordenada nas vias de sinalização AMPc-PKA.

Torna-se claro que as adaptações inadequadas, celulares e moleculares, de neurônios da área tegmentar ventral, do estriado e do córtex à exposição crônica a

drogas de abuso ainda não são bem compreendidas. Ainda assim, os efeitos dessas e possivelmente de outras alterações é que a dependência química reduz as respostas dessa circuitaria de reforço emocional a reforços naturais menos potentes, enquanto intensifica as respostas a drogas de abuso. No sistema, essas alterações provavelmente se refletem na “hipofrontalidade” – atividade basal reduzida no córtex pré-frontal orbitomedial – comumente observada em humanos dependentes químicos. Tomadas em conjunto, essas alterações no processamento neural podem ser responsáveis pela redução na influência de sinais emocionais adaptativos sobre a operação das faculdades de tomada de decisão, à medida que comportamentos de uso e de busca de drogas se tornam habituais e compulsivos.

Resumo

A palavra “emoção” cobre ampla gama de estados que apresentam em comum a associação de respostas motoras viscerais, comportamento somático e poderosas sensações subjetivas. As respostas motoras viscerais são mediadas pelo sistema nervoso motor visceral, o qual, por sua vez, é regulado por sinais originários de muitas outras partes do encéfalo. A organização do comportamento motor somático associado à emoção é governada por circuitos no sistema límbico, que incluem o hipotálamo, a amígdala e diversas regiões do córtex cerebral. Embora se saiba bastante sobre a neuroanatomia e a química de transmissores das diferentes partes do sistema límbico e como elas são afetadas por drogas de abuso, há ainda uma escassez de informação sobre como esse circuito complexo medeia estados específicos de emoção. Do mesmo modo, neuropsicólogos, neurólogos e psiquiatras estão começando apenas agora a apreciar o importante papel do processamento emocional em outras funções complexas do encéfalo, como o processo de tomada de decisão e o comportamento social. Muitas outras evidências indicam que os dois hemisférios apresentam diferente especialização na questão de governar a emoção, sendo o hemisfério direito o mais importante nesse aspecto. A prevalência e o significado social das emoções humanas e seus transtornos nos asseguram que a neurobiologia da emoção será um tema de importância crescente nas modernas neurociências.

Leitura complementar

Revisões

ADOLPHS, R. (2003) Cognitive neuroscience of human social behavior. *Nature Rev. Neurosci.* 4: 165-178.

APPLETON, J. P. (1993) The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. *Trends Neurosci.* 16: 328-333.

CAMPBELL, R. (1986) Asymmetries of facial action: Some facts and fancies of normal face movement. In *The Neuropsychology of Face Perception and Facial Expression*, R. Bruyer (ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum, pp. 247-267.

DAVIS, M. (1992) The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu. Rev. Neurosci.* 15: 353-375.

LEDOUX, J. E. (1987) Emotion. In *Handbook of Physiology*, Seção 1, *The Nervous*

System, Vol. 5. F. Blum, S. R. Geiger and V. B. Mountcastle (eds.). Bethesda, MD: American Physiological Society, pp. 419-459.

KAUER, J. A. (2004) Learning mechanisms in addiction: Synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu. Rev. Physiol.* 66: 447-475.

NESTLER, E. J. (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neurosci.* 8: 1445-1449.

SCHULTZ, W. (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36: 241-263.

SMITH, O. A. and J. L. DEVITO (1984) Central neural integration for the control of autonomic responses associated with emotion. *Annu. Rev. Neurosci.* 7: 43-65.

WISE, R. A. (2004) Dopamine, learning and motivation. *Annu. Rev. Neurosci.* 5: 1-12.

Artigos originais importantes

BARD, P. (1928) A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *Am. J. Physiol.* 84: 490-515.

DOWNER, J. L. DE C. (1961) Changes in visual agnostic functions and emotional behaviour following unilateral temporal pole damage in the “split-brain” monkey. *Nature* 191: 50-51.

EKMAN, P., R. W. LEVENSON and W. V. FRIESEN (1983) Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. *Science* 221: 1208-1210.

KLÜVER, H. and P. C. BUCY (1939) Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat.* 42: 979-1000.

MACCLEAN, P. D. (1964) Psychosomatic disease and the “visceral brain”: Recent developments bearing on the Papez

theory of emotion. In *Basic Readings in Neuropsychology*, R. L. Isaacson (ed.). New York: Harper & Row, pp. 181–211.

MOGENSON, G. J., D. L. JONES and C. Y. KIM (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog. Neurobiol.* 14: 69-97.

PAPEZ, J. W. (1937) A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiat.* 38: 725–743.

ROBINSON, T. E. and K. C. BERRIDGE (1993) The neural basis of drug craving: an incentive sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.* 18: 247-291.

ROSS, E. D. and M.-M. MESULAM (1979) Dominant language functions

of the right hemisphere? Prosody and emotional gesturing. *Arch. Neurol.* 36: 144–148.

Livros

APPLETON, J. P. (ed.) (1992) *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss.

CORBALLIS, M. C. (1991) *The Lopsided Ape: Evolution of the Generative Mind*. New York: Oxford University Press.

DAMASIO, A. R. (1994) *Descartes Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: Avon Books.

DARWIN, C. (1890) *The Expression of Emotion in Man and Animals*, 2nd Ed. In

The Works of Charles Darwin, Vol. 23, 1989. London: William Pickering.

HELLIGE, J. P. (1993) *Hemispheric Asymmetry: What's Right and What's Left*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

HOLSTEGE, G., R. BANDLER and C. B. SAPER (eds.) (1996) *Progress in Brain Research*, Vol. 107. Amsterdam: Elsevier.

JAMES, W. (1890) *The Principles of Psychology*, Vols. 1 e 2. New York: Dover Publications (1950).

LEDOUX, J. (1998) *The emotional brain: The mysterious underpinning of emotional life*. New York: Simon and Schuster.

ROLLS, E. T. (1999) *The Brain and Emotion*. Oxford: Oxford University Press.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 30

Sexo, Sexualidade e o Encéfalo

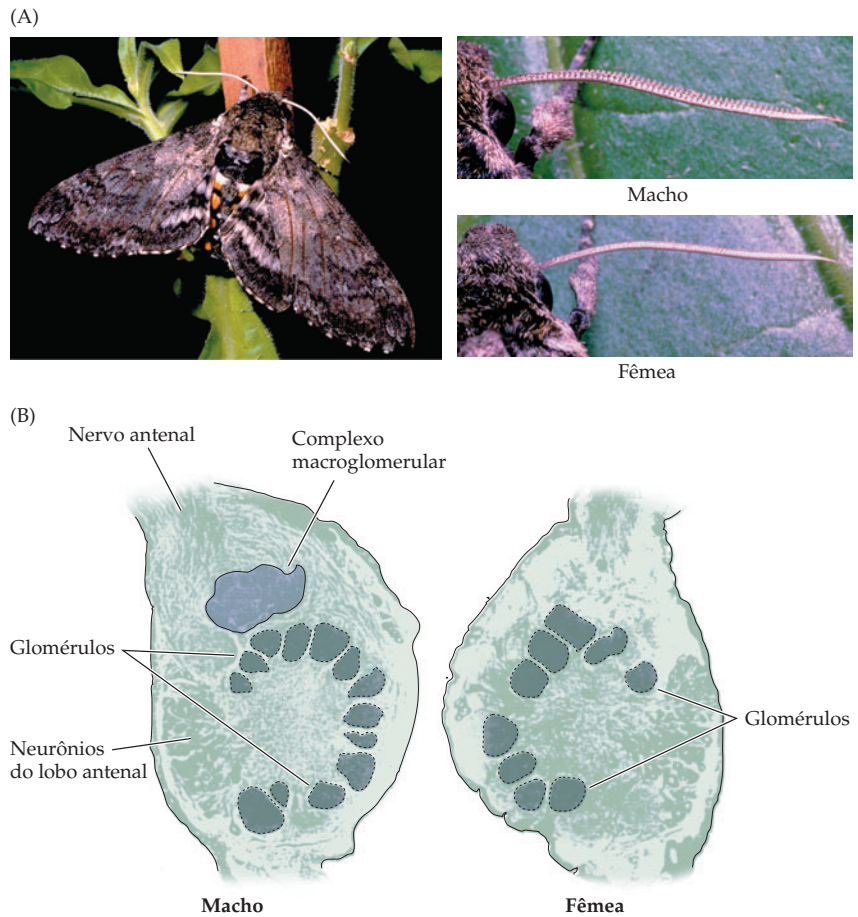
Visão geral

Os comportamentos que facilitam a reprodução e o cuidado da prole são essenciais para qualquer organismo. Assim, não é surpreendente que os sistemas nervosos de todos os animais, incluindo os humanos, são altamente especializados no controle desses comportamentos, incluindo reconhecimento e seleção de parceiros, intercurso sexual, reprodução, alimentação e criação da prole. Para a maioria dos animais, comportamentos reprodutivos e de cuidado com a prole são distribuídos desigualmente entre os dois sexos. Essas diferenças incluem distinções fundamentais anatômicas, comportamentais e neurobiológicas entre fêmeas e machos de qualquer espécie, um fenômeno denominado dimorfismo sexual. Algumas dessas diferenças refletem mecanismos genéticos que estabelecem as gônadas masculinas e femininas e, subsequentemente, a genitália externa e outras características físicas (denominadas características sexuais secundárias) que distinguem os dois sexos. Diferenças correspondentes no sistema nervoso central determinam funções divergentes na reprodução e no cuidado da prole. Além dessas claras diferenças sexuais, podemos observar, especialmente nos humanos, comportamentos associados ao sexo, mas cujas bases biológicas continuam, em sua maior parte, não esclarecidas. Esses comportamentos incluem o espectro de emoções e escolhas que define a sexualidade humana, assim como diferenças sensoriais, motoras e cognitivas observáveis e que não estão estritamente associadas à reprodução ou ao cuidado da prole em machos e fêmeas. A relação entre essas diferenças comportamentais associadas ao sexo ou ao gênero e as diferenças observáveis nos encéfalos de machos e fêmeas continua a ser um tópico altamente controverso, refletido pela incerteza neurobiológica, assim como pelo debate e pela especulação cultural, sociológica e literária.

Dimorfismos sexuais e comportamentos sexualmente dimórficos

Dimorfismos sexuais – diferenças físicas claras e consistentes entre fêmeas e machos da mesma espécie – são observáveis em todo o reino animal, em geral associados a diferenças funcionais que facilitam a reprodução ou a criação da prole. Essas diferenças físicas são frequentemente reconhecíveis em estruturas periféricas encontradas em um sexo, e não no outro. Com muita frequência, além dessas diferenças nos corpos de fêmeas e machos, observam-se circuitos neurais divergentes nos encéfalos das fêmeas e dos machos. Por exemplo, na mariposa-falcão da larva do tabaco, *Manduca sexta*, as antenas de fêmeas e machos são notavelmente diferentes em tamanho e estrutura. As antenas das fêmeas são pequenas e lisas, enquanto as antenas dos machos são maiores e revestidas com colunas de estruturas ciliadas (Figura 30.1A). Essas especializações anatômicas são essenciais para os comportamentos reprodutivos distintos de fêmeas e machos. As antenas das fêmeas percebem odores específicos das plantas de tabaco que são ótimos sítios para depositar os ovos, enquanto as antenas dos machos são especializadas para detectar concentrações extremamente baixas de um feromônio veiculado pelo ar que identifica uma fêmea nas vizinhanças como uma po-

Figura 30.1 Anatomia sexualmente dimórfica na mariposa-falcão, *Manduca sexta*. (A) As antenas das mariposas fêmeas e machos são especializadas para seus diferentes papéis nos comportamentos de corte e acasalamento. (B) O dimorfismo físico da antena da mariposa é acompanhado pelo dimorfismo nos glomérulos olfativos do lobo antenal do encéfalo, que são especializados em comportamentos específicos do sexo mediados por odores. O complexo macroglomerular, específico dos machos, é essencial para o processamento do feromônio feminino. (A, fotos de C. Hitchcock, ©Arizona Board of Regents.)



tencial parceira sexual. Esse dimorfismo físico, essencial para diversos aspectos de uma reprodução bem sucedida em *M. sexta*, é acompanhado por um circuito dimórfico no encéfalo. Para cada sexo, as antenas possuem neurônios receptores olfativos, cujos axônios projetam-se para estruturas glomerulares no lobo antenal (o equivalente do bulbo olfatório; veja Capítulo 15), cuja organização distinta em machos e fêmeas corresponde ao dimorfismo periférico (Figura 30.1B). As mariposas machos apresentam um grande glomérulo adicional, denominado complexo macroglomerular, com circuitos neurais especializados para responder ao feromônio das fêmeas. Além disso, o desenvolvimento desse glomérulo é dependente da antena que se projeta para ele. Se a antena de um macho é transplantada para a cabeça de uma fêmea em um estágio larval tardio, um complexo macroglomerular se desenvolve no encéfalo da fêmea.

Dimorfismos sexuais igualmente expressivos no corpo, no comportamento e no encéfalo são observados em todo o reino animal. Entre os mais bem caracterizados, estão aqueles de várias espécies de pássaros canoros, nos quais os machos produzem cantos complexos, enquanto as fêmeas não o fazem. Os cantos dos machos são fundamentais para a atração de parceiras sexuais e para o domínio territorial. Esse canto é também um aspecto importante dos cuidados com a prole: os filhotes machos aprendem a cantar por meio de “tutores” machos adultos, cujas vocalizações eles ouvem e imitam, determinando, dessa forma, seu sucesso reprodutivo. As estruturas periféricas que produzem esses cantos, as siringes, são maiores e mais diferenciadas nos machos dessas aves. Da mesma forma, nos encéfalos desses pássaros, os núcleos que controlam os aspectos motores e sensoriais da produção do canto são maiores nos machos do que nas fêmeas (veja Capítulos 24 e 25).

Em todos os animais avaliados até agora – incluindo os humanos –, dimorfismos sexuais nos encéfalos acompanham diferenças periféricas em estruturas dos corpos das fêmeas em comparação com os machos. Os dimorfismos em muitas dessas estruturas, tanto no encéfalo quanto no corpo, estão sob o controle de hormônios esteroides circulantes nos machos e nas fêmeas (em especial andrógenos e estrógenos; veja a seguir). Assim, fêmeas de pássaros canoros tratadas durante o desenvolvimento com esteroides gonadais em níveis observados nos machos adquirem uma siringe hipertrofiada e altamente desenvolvida. Em seus encéfalos, os núcleos que controlam o canto também se tornam masculinizados, e as fêmeas desses pássaros – masculinizadas na periferia, assim como no encéfalo – cantam como seus colegas machos.

Os dimorfismos sexuais periféricos e encefálicos nos pássaros canoros e na *Manduca sexta* ilustram um conceito fundamental na neurobiologia das diferenças sexuais. O dimorfismo na estrutura do corpo é essencial para comportamentos reprodutivos e de cuidado da prole, e esse dimorfismo somático ocorre em paralelo com diferenças em estruturas e circuitos dentro do encéfalo.

Sexo, gônadas, corpos e encéfalos

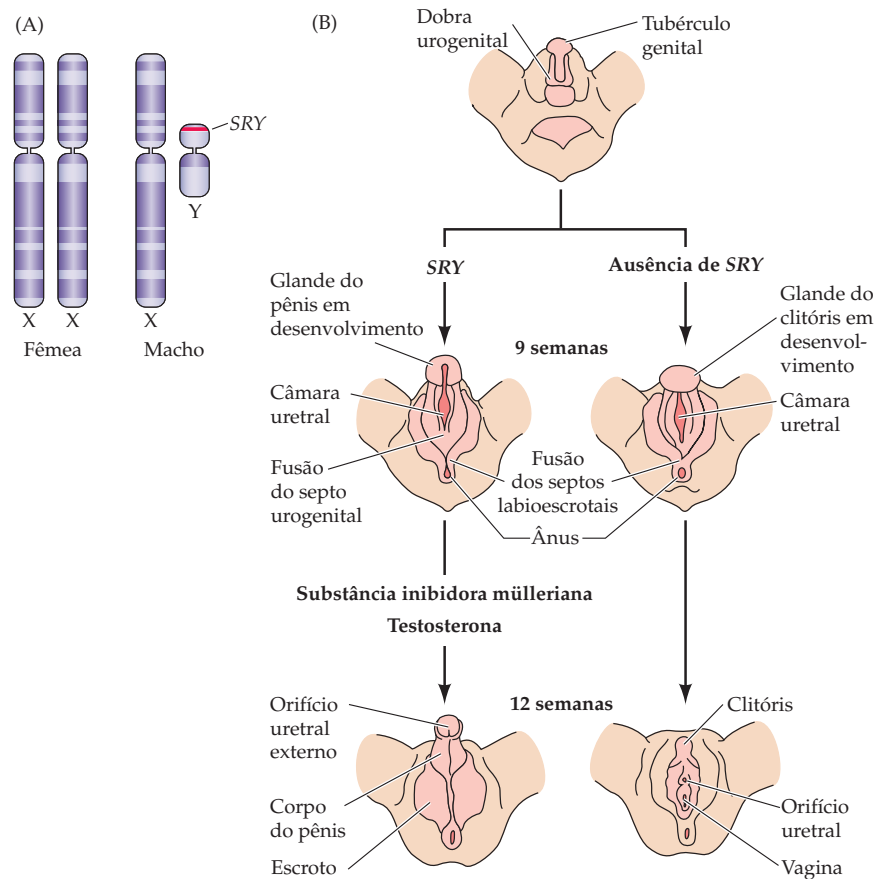
A palavra “sexo” é, talvez, uma das mais evocativas e complexas em qualquer vocabulário. “Sexo” tem um amplo espectro de significados definidos pela biologia, assim como muitas definições circunscritas pela tradição, história e cultura humanas. O **sexo cromossômico** é um termo biológico que se refere especificamente aos cromossomos sexuais de um indivíduo. A maior parte das espécies tem dois tipos de cromossomos: os **autossomos**, que são idênticos em ambos os sexos, e os **cromossomos sexuais**, que são específicos dos genomas de machos e fêmeas. O número e/ou identidade dos cromossomos sexuais determina o sexo cromossômico. Em algumas espécies, os machos apresentam três cópias dos cromossomos sexuais, enquanto as fêmeas têm apenas duas. Em outras, incluindo os humanos, há distintos tipos de cromossomos sexuais; mais comumente, um cromossomo específico dos machos estará presente ou ausente.

Não é de surpreender que os genes fundamentais para a definição das características sexuais primárias – tecidos gonadais masculinos e femininos, que produzem os gametas masculinos e femininos – são encontrados nos cromossomos sexuais. O estado físico das gônadas e da genitália externa é, por sua vez, um determinante primário do **sexo fenotípico**. Diversas características sexuais secundárias ajudam a definir o sexo fenotípico de um indivíduo. Essas características incluem as glândulas mamárias nas fêmeas, padrões sexo-específicos de distribuição de pelos em machos e fêmeas, assim como diferenças músculo-esqueléticas e no tamanho do organismo. Essas características fenotípicas estão mais ou menos relacionadas a distintas funções reprodutivas e de cuidados com a prole em machos e fêmeas.

Em humanos, as letras X e Y indicam os cromossomos sexuais (em contraste com os 22 pares de autossomos, que são identificados por números). Com poucas exceções (veja discussão a seguir acerca de condições intersexo), indivíduos com dois cromossomos X são fêmeas, enquanto aqueles com um X e um Y são machos (Figura 30.2A). Em humanos, as relações básicas entre genótipo (i. e., sexo cromossômico) e fenótipo (i. e., sexo fenotípico) para as características sexuais primárias são mais bem compreendidas para o genótipo masculino, XY. O gene que define o sexo genotípico e fenotípico nos machos é encontrado no cromossomo Y: um único gene para um fator de transcrição conhecido como fator determinante testicular (FDT). Esse gene é comumente denominado *SRY* (um acrônimo para reversão do sexo, ou *sex reversal*, no cromossomo Y, e uma referência à forma pela qual o gene foi inicialmente identificado; veja o próximo parágrafo). De forma notável, o produto do gene *FDT/SRY* é o determinante único para o estabelecimento dos tecidos gonadais masculinos e, portanto, do sexo fenotípico masculino.

Na maior parte dos casos, o genótipo XX leva ao desenvolvimento de ovários, ovidutos, útero, cérvix, clitóris, lábios e vagina; o genótipo XY geralmen-

Figura 30.2 Sexo cromossômico e determinação primária do sexo em humanos. (A) O gene *SRY*, localizado no braço curto do cromossomo Y, inicia uma cascata de expressão gênica e sinalização hormonal que resulta na masculinização da genitália humana. (B) A genitália de um embrião humano (4ª a 7ª semanas de gestação) é sexualmente indiferente. Sob a influência do produto do gene *SRY*, os testículos se desenvolvem e produzem hormônios que resultam na genitália masculina (diagramas à esquerda) entre a 9ª e a 12ª semanas de gestação. Sem a influência do cromossomo Y e seu gene *SRY*, as gônadas humanas se desenvolvem em ovários, cuja cascata hormonal resulta na genitália externa feminina (à direita).



te leva a um fenótipo com testículos, epidídimo, *vas deferens*, vesículas seminais, pênis e escroto (Figura 30.2B). Raros indivíduos aparentemente machos (assim como camundongos mutantes, nos quais o gene *Sry* foi inicialmente clonado e sequenciado) carregam dois cromossomos X, mas um deles apresenta um gene *SRY* translocado (transferido do cromossomo Y paterno para o cromossomo X paterno durante a recombinação meiótica).

A despeito da imensa maioria de genes nas duas cópias de cromossomos X (e da ausência correspondente de genes Y adicionais), o *SRY* sozinho masculiniza por completo esses indivíduos, e eles se tornam machos fenotípicos. De fato, seja o *SRY* translocado como um gene individual, seja transferido com todo o cromossomo Y para um indivíduo XX (resultando em um fenótipo aneuploide XXY, conhecido como síndrome de Klinefelter; veja a seguir), o resultado é o mesmo, um macho fenotípico. Outros raros indivíduos carregam um cromossomo Y intacto, a não ser por uma deleção do gene *SRY*, e são fêmeas fenotípicas. Acredita-se que o *SRY* esteja no topo de uma rede genética que medeia a diferenciação das características sexuais primárias e secundárias masculinas (veja Figura 30.2B). De forma surpreendente, no entanto, o *SRY* não é expresso no encéfalo. Assim, da mesma forma que para a mariposa e para os pássaros canoros, diferenças nos encéfalos de machos e de fêmeas que refletem características sexuais genotípicas e fenotípicas surgem secundariamente, em resposta a diferenças periféricas primárias.

Embora atrativos, esses esclarecimentos biológicos a respeito do sexo genotípico e fenotípico não explica todo o espectro de experiências cognitivas, emocionais e culturais que os humanos reconhecem como parte do sexo. Assim, há um vocabulário que descreve facetas adicionais da sexualidade humana. **Identidade sexual** é o termo usado para definir a percepção consciente de um indivíduo acerca de seu sexo fenotípico. **Orientação sexual** refere-se à experiência cognitiva

de emoções e atrações associadas às relações sexuais humanas. A orientação sexual não está simplesmente associada de forma óbvia a características genotípicas, fenotípicas ou de gênero. Mulheres homossexuais não são fenotipicamente masculinizadas, assim como homens homossexuais não apresentam características fenotípicas femininas. Enquanto evidências indicam que a orientação sexual seja biologicamente estabelecida, ela ainda assim compreende autojulgamento e declaração em um contexto social e cultural.

Gênero refere-se, de modo mais amplo, à percepção subjetiva do indivíduo de seu sexo e de sua orientação sexual e é, portanto, mais difícil de definir (em especial em termos estritamente biológicos) do que sexo cromossômico e fenotípico, ou mesmo identidade e orientação sexual. De fato, muitas pessoas consideram o gênero um constructo social e político e não um fenômeno biologicamente delimitado. Estudos clínicos de indivíduos transgênero, no entanto, opõem-se a esse ponto de vista. Esses indivíduos relatam identidades profundamente introjetadas que se opõem a seu sexo genotípico e fenotípico. Suas experiências, em geral avaliadas detalhadamente por testes de diagnóstico rigorosos, levam muitas vezes à mudança hormonal ou cirúrgica do sexo fenotípico. A compreensão atual acerca de homens e mulheres transgênero reforça, assim, a ideia de que a percepção de um indivíduo acerca de seu sexo e de sua sexualidade – seu gênero – tem componentes biológicos. Independentemente de sua base biológica, a identidade de gênero envolve autoestima de acordo com características comportamentais complexas mais frequentemente associadas a um sexo ou a outro (denominadas características de gênero). Essas características não são necessariamente aplicáveis de forma direta à reprodução e ao cuidado da prole. Elas incluem todo o catálogo de comportamentos e capacidades que fêmeas ou machos estão (discutivelmente) mais ou menos “interessados em” ou “melhor equipados para”. Enquanto tais distinções ainda são pouco compreendidas (e, em muitos casos, suas origens geram grande controvérsia), elas são provavelmente influenciadas por expectativas da sociedade e normas culturais, assim como pela (ou mesmo apesar da) biologia.

Influências hormonais sobre o dimorfismo sexual

O sexo cromossômico – em particular a diferenciação do tecido gonadal de machos *versus* fêmeas – desencadeia uma série de eventos que definem os principais dimorfismos fenotípicos, tanto na periferia quanto no encéfalo. Os **hormônios esteroides gonadais** testosterona e estrógeno (Figura 30.3A) são secretados pelos testículos e pelos ovários, respectivamente, e influenciam a maior parte dos aspectos do dimorfismo sexual. De acordo com essa observação, a diferenciação inicial das gônadas de machos e fêmeas é o evento fundamental para a tradução do sexo cromossômico no sexo fenotípico. O desenvolvimento dos testículos depende da presença do gene *SRY* e, portanto, do cromossomo Y. Acredita-se que a diferenciação dos ovários seja uma via seguida “à revelia”, regulada pelo cromossomo X, assim como por genes autossômicos. Os dois tipos de tecido gonadal secretam níveis muito diferentes de testosterona e estrógeno, em momentos distintos do desenvolvimento. Em momentos críticos, esses diferentes níveis hormonais influenciam estruturas gonadais primordiais não diferenciadas, resultando em vias de desenvolvimento divergentes para a genitália e, posteriormente, nas características sexuais secundárias de machos e fêmeas. Essa influência precoce dos esteroides gonadais no desenvolvimento divergente de várias estruturas sexualmente dimórficas é algumas vezes referida como a **influência organizacional** desses hormônios, refletindo suas ações em guiar a distinta diferenciação de machos *versus* fêmeas em vários tecidos, incluindo o encéfalo.

Machos apresentam um pico de liberação de testosterona precoce, que, juntamente ao hormônio antimülleriano (AMH, de *antimüllerian hormone*, também chamado de substância inibidora mülleriana, ou MIS, de *müllerian inhibiting substance*), masculiniza a genitália (Figura 30.3B). Esse pico precoce de testosterona pode ajudar a masculinizar o sistema nervoso e também, por fim, afetar o compor-

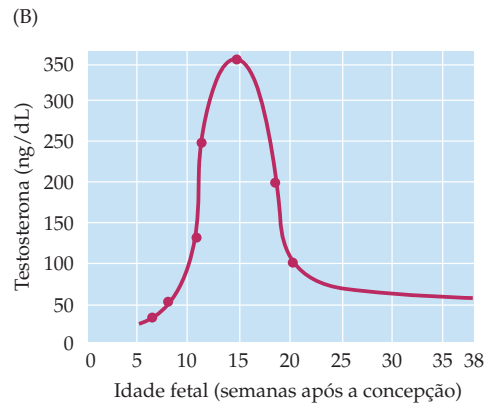
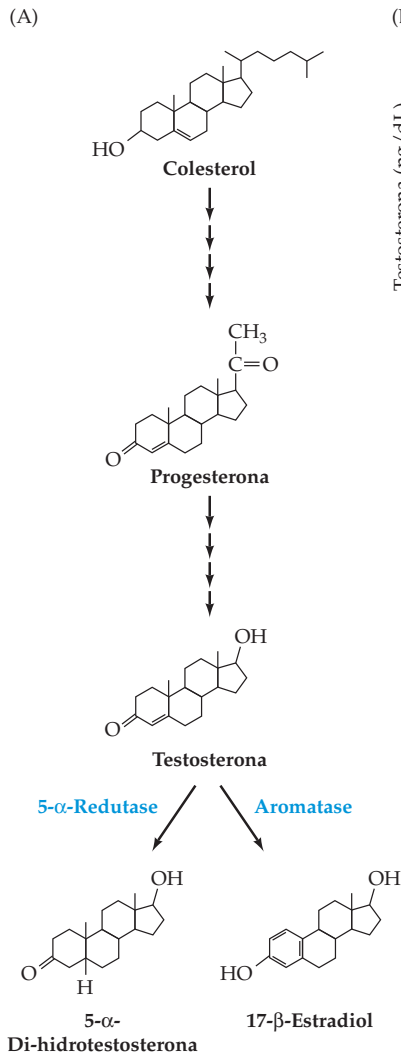


Figura 30.3 Esteroides sexuais gonadais e sua influência organizacional. (A) Todos os esteroides sexuais são sintetizados a partir do colesterol. O colesterol é convertido inicialmente em progesterona, o precursor comum, por meio de quatro reações enzimáticas (representadas pelas quatro setas). A progesterona pode, então, ser convertida em testosterona por meio de outra série de reações enzimáticas; a testosterona, por sua vez, é convertida em 5- α -di-hidrotestosterona pela ação da 5- α -redutase, ou em 17- β -estradiol por ação de uma aromatase. O 17- β -estradiol medeia a maior parte dos efeitos hormonais conhecidos tanto nos encéfalos de roedores fêmeas como nos de machos. (B) A masculinização da genitália reflete a secreção aumentada de testosterona pelos testículos imaturos, entre a 7^a e a 20^a semanas de gestação. (B, segundo Gustafson e Donahoe, 1994.)

tamento. No entanto, muitos dos efeitos específicos da testosterona (e dos estrógenos) sobre os encéfalos em desenvolvimento de machos *versus* fêmeas acontecem em estágios de certa forma posteriores do desenvolvimento, em resposta a níveis diferentes de hormônios, assim como à diferente sensibilidade dos tecidos-alvo do encéfalo e da periferia do feto em desenvolvimento, assim como no período neonatal (veja a seguir).

Paradoxalmente, muitos dos efeitos da testosterona nos encéfalos dos machos durante o período médio da gestação (o segundo trimestre da gestação em humanos) são, na verdade, mediados por estrógenos, em função da conversão de testosterona em estrógeno no encéfalo. Os neurônios contêm uma enzima (**aromatase**) que converte testosterona em **estradiol**, uma forma de estrógeno (veja Figura 30.3A). Dessa forma, a liberação de testosterona durante o desenvolvimento em machos resulta, em última análise, em um pico de estradiol para os neurônios atingidos. Há, no entanto, casos em que a testosterona atua diretamente, por meio de seus próprios receptores, nos neurônios em desenvolvimento, assim como nos neurônios maduros. A conversão de testosterona em estrógeno talvez não seja tão importante em humanos e em outros primatas, pois evidências sugerem que, nesses animais, a diferenciação sexual do encéfalo baseia-se mais na ação de andrógenos atuando em receptores de andrógenos. Posteriormente, são também os andrógenos os maiores responsáveis pelo impulso sexual, tanto em machos quanto em fêmeas.

Estrógenos, testosterona e outros esteroides são moléculas altamente lipofílicas e são transportadas normalmente no sangue por proteínas carreadoras circulantes. De forma surpreendente, continuam não esclarecidos muitos dos detalhes acerca da liberação desses ligantes das células esteroidogênicas e de sua difusão através das membranas das células sensíveis. Está claro, no entanto, que fetos de mamíferos com placenta estão expostos a estrógenos gerados pelos ovários maternos e pela placenta. Por que o estrógeno materno não interfere na diferenciação sexual da prole? Mamíferos em desenvolvimento apresentam uma proteína circulante denominada **α -fetoproteína**, que liga estrógenos circulantes. Como resultado, o encéfalo da fêmea é protegido da exposição precoce a grandes quantidades de estrógeno, uma vez que esse hormônio complexa-se com a α -fetoproteína. O encéfalo masculino, entretanto, *fica* exposto a uma dose inicial de esteroides masculinizantes, em função da liberação precoce de testosterona a partir dos testículos fetais em desenvolvimento (veja Figura 30.3B). A testosterona não é afetada pela α -fetoproteína e pode, então, ser aromatizada a estradiol uma vez que entre nos neurônios.

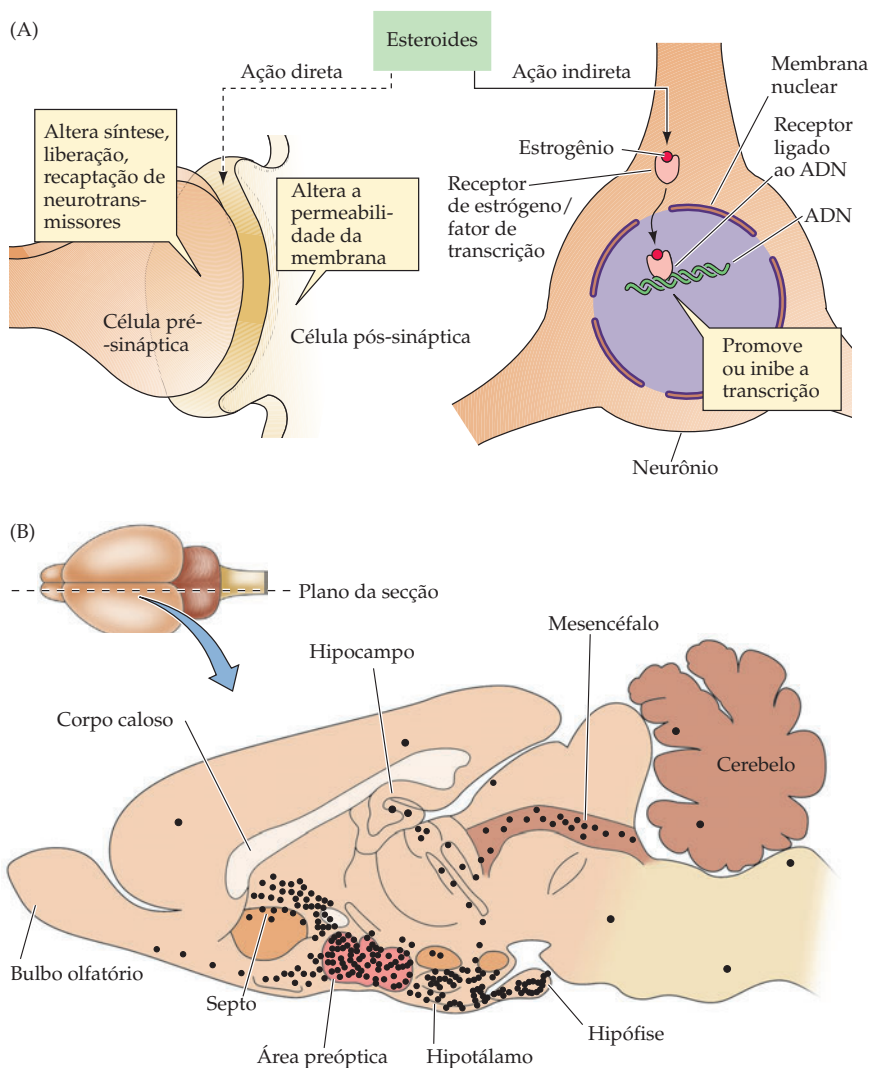


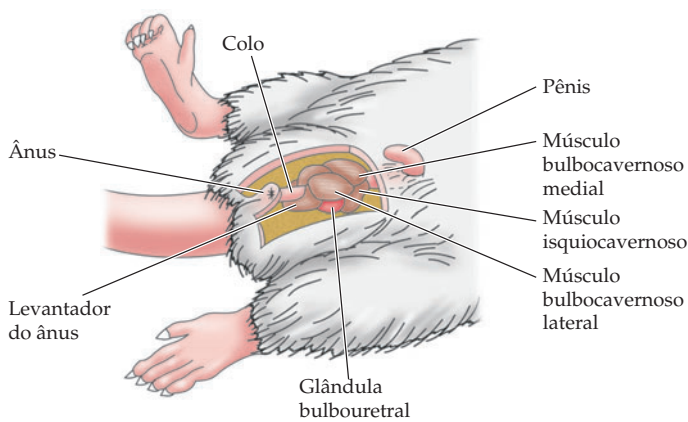
Figura 30.4 Efeitos de esteroides sexuais sobre os neurônios. (A) O painel da esquerda esquematiza os efeitos *diretos* dos hormônios esteroides sobre as membranas pré ou pós-sinápticas, que podem alterar a liberação de neurotransmissores e influenciar receptores de neurotransmissores. O lado direito do diagrama indica alguns efeitos *indiretos* desses hormônios, que se ligam a receptores/fatores de transcrição que então atuam no núcleo, influenciando a expressão gênica. (B) Distribuição de neurônios sensíveis ao estradiol em uma secção sagital de encéfalo de rato. Estradiol marcado radioativamente foi administrado aos animais. Os pontos representam regiões onde a marcação se acumula. No rato, a maioria dos neurônios sensíveis ao estradiol está localizada na área préóptica, no hipotálamo e na amígdala. (A, segundo McEwen *et al.*, 1978; B, segundo McEwen, 1976.)

Os esteroides gonadais atuam sobre as células ligando-se a receptores específicos para testosterona ou para estrógenos (Figura 30.4A). Esses receptores estão distribuídos em um padrão bem limitado no encéfalo dos mamíferos, estando especialmente concentrados em sítios onde funções reprodutivas e de cuidado com a prole estão representadas ou onde são observados dimorfismos sexuais (Figura 30.4B). Esses receptores pertencem a uma família maior de proteínas, denominadas **receptores nucleares para esteroides/hormônios da tireoide**, que incluem receptores para a vitamina A (ácido retinoico; veja Capítulo 22), vitamina D e glicocorticoides (veja Capítulo 29). Quando a testosterona (na forma de 5- α -di-hidrotestosterona) ou estrógeno (na forma de 17- β -estradiol) liga-se a seus receptores específicos, esses receptores são então capazes de ligar-se ao ADN em sítios de reconhecimento e de regular a expressão gênica.

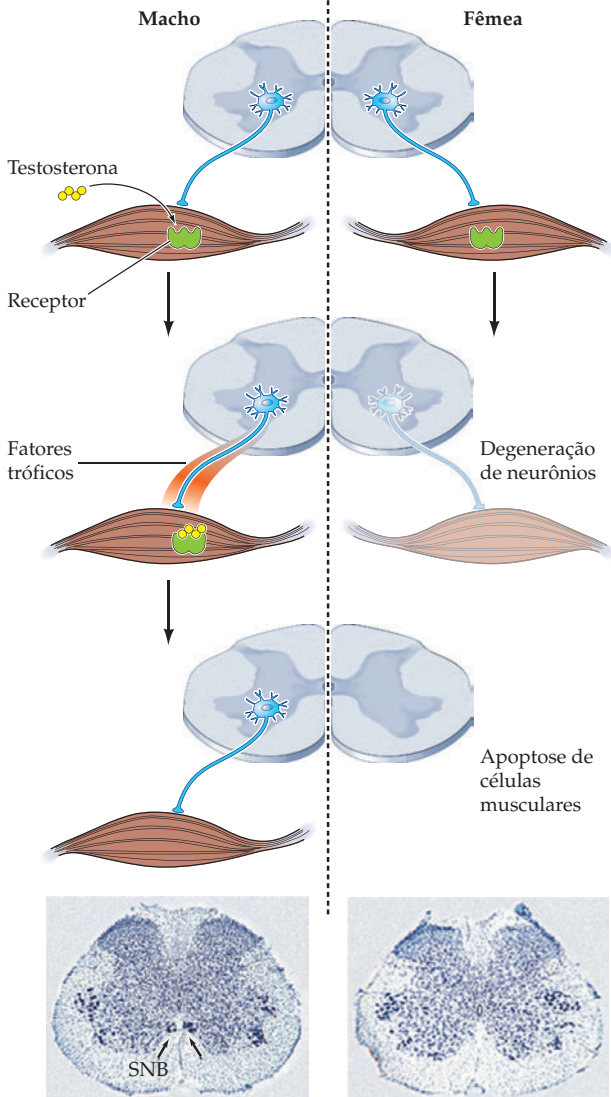
Representação de dimorfismos sexuais primários no encéfalo

À medida que exercem suas influências organizacionais, testosterona e estrógenos apresentam, cada um, alvos específicos, tanto na periferia quanto no encéfalo. Não é de surpreender que muitos dos alvos principais sejam estruturas neurais que controlam a genitália externa ou outras especializações (como as glândulas mamárias) que medeiam dimorfismos funcionais para a reprodução e os cuidados da prole (veja Figura 30.4B). Talvez o melhor exemplo de dimorfismo sexual relacionado

(A) Pelve do rato macho



(B)



(C)

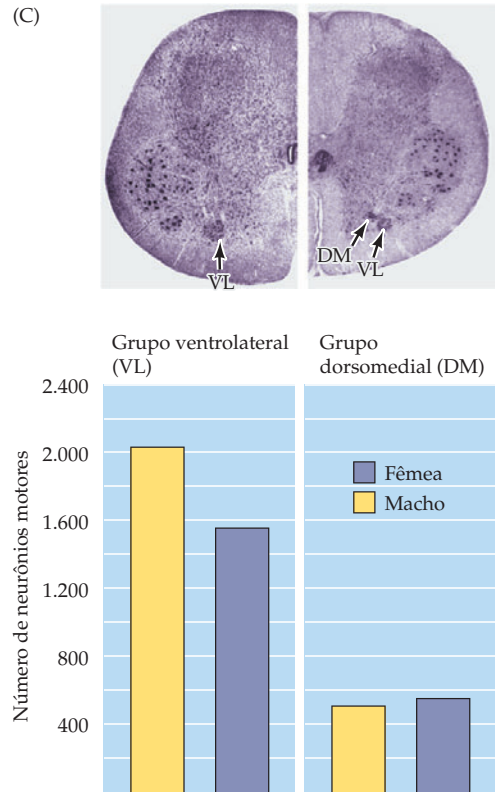


Figura 30.5 O número de neurônios motores espinhais relacionados com os músculos do períneo é diferente em machos e fêmeas. (A) Diagrama da região do períneo em um rato macho. (B) Comparação da sequência do desenvolvimento do músculo bulbocavernoso e dos neurônios motores espinhais que o inervam, em machos e fêmeas. As secções histológicas mostram o dimorfismo do núcleo espinal do bulbocavernoso (NEB) no quinto segmento lombar da medula espinhal. As setas na foto indicam o NEB no rato macho. Não há um agrupamento equivalente de neurônios densamente corados na fêmea. (C) A micrografia mostra o núcleo de Onuf na medula espinhal lombar de um macho e, à direita, de uma fêmea. Histogramas mostram contagem de neurônios motores nos grupos dorsomedial e ventrolateral do núcleo de Onuf em mulheres e em homens. O grupo dorsomedial não é visível na secção transversal da medula espinhal masculina. (A, segundo Breedlove e Arnold, 1984; B, diagrama segundo Morris *et al.*, 2004, e fotografias de Breedlove e Arnold, 1983; C, de Forger e Breedlove, 1986.)

ao controle motor de um comportamento reprodutivo seja o diferente tamanho de um núcleo no segmento lombar da medula espinhal de roedores, denominado **núcleo espinal do bulbocavernoso (NEB)**. Os neurônios motores desse núcleo inervam, no macho, dois músculos estriados do períneo, o bulbocavernoso e o levantador do ânus (músculos ligados à base do pênis, que desempenham um papel tanto na ereção do pênis quanto na micção; Figura 30.5A). Em ratas fêmeas, o bulbocavernoso está ausente, e o levantador do ânus tem um tamanho muitíssimo menor. O núcleo espinal do bulbocavernoso apresenta uma área significativamente maior nos machos, contém neurônios maiores em número e tamanho. Assim, as medulas espinhais de machos e fêmeas são sexualmente dimórficas, em paralelo com suas genitálias.

Esse dimorfismo é estabelecido pela influência da testosterona na época do nascimento de roedores. O alvo principal da ação desse hormônio esteroide gonadal, no entanto, não está no encéfalo, mas nos músculos do períneo (os músculos que controlam a genitália). Ao nascer, encontramos músculos bulbocavernosos não desenvolvidos, com tamanhos semelhantes em machos e em fêmeas (Figura 30.5B). Nesse estágio, há também um número equivalente de neurônios no NEB. Os músculos, tanto em machos quanto em fêmeas, apresentam receptores para andrógenos (assim como todos os músculos, para pesar dos dirigentes das principais organizações desportivas). Apenas os machos, no entanto, apresentam níveis endógenos suficientes de testosterona para ativar esses receptores. A ativação de receptores de testosterona nos músculos do períneo dos machos poupa as células desses músculos da morte apoptótica que ocorre no músculo bulbocavernoso das fêmeas logo após o nascimento. Assim, o alvo periférico, nos machos, apoia, por interações tróficas (veja Capítulo 24), a sobrevivência e a diferenciação de um número significativamente maior de neurônios do NEB, enquanto a perda do alvo, nas fêmeas, leva à privação de fatores tróficos, à atrofia celular e à morte celular. Se uma fêmea é exposta artificialmente à testosterona, os músculos são resgatados, e o número de neurônios do NEB, nessa fêmea parcialmente masculinizada, aproxima-se àquele dos machos. Esse notável dimorfismo sexual representa um caso especial de uma regra mais geral do desenvolvimento, as estruturas no sistema nervoso central estão em equilíbrio com seus alvos periféricos durante o desenvolvimento, com base no nível de suporte trófico fornecido pelo alvo. Além desse mecanismo trófico, os neurônios do NEB na medula espinhal dos machos expressam receptores para a testosterona. Acredita-se que a ativação desses receptores seja um segundo fator na regulação do crescimento desses neurônios, que são maiores em machos do que em fêmeas. Não se conhece o significado funcional desse dimorfismo induzido hormonalmente no tamanho desses neurônios da medula espinhal de machos.

Assim como ocorre na maior parte dos dimorfismos sexuais, a situação análoga nos humanos é consideravelmente menos clara do que em animais de experimentação. Nos humanos, a estrutura da medula espinhal que corresponde ao núcleo espinhal do bulbocavernoso em ratos é denominada **núcleo de Onuf**. Esse núcleo consiste em dois grupos de células na medula sacral: um dorsomedial e outro ventrolateral. Embora o grupo dorsomedial não seja sexualmente dimórfico, mulheres apresentam menos neurônios no núcleo ventrolateral do que homens (Figura 30.5C). Ao contrário dos roedores, o músculo bulbocavernoso nas fêmeas de humanos permanece relativamente grande durante toda a vida (serve para contrair a vagina), mas ainda assim esse músculo é menor do que nos machos. A diferença no tamanho do núcleo e no número de células em humanos, como em ratos, reflete, presumivelmente, a diferença no número de fibras musculares do bulbocavernoso que os neurônios motores do núcleo de Onuf devem inervar.

Assim, em vários mamíferos, incluindo os humanos, o desenvolvimento, o tamanho final e o número de neurônios motores que inervam músculos da genitália externa são aparentemente responsivos à diferenciação dimórfica regulada por hormônios esteroides gonadais. Esse é um exemplo concreto da relação entre dimorfismos sexuais na periferia e dimorfismos sexuais no sistema nervoso central.

Dimorfismos no encéfalo relacionados com os comportamentos reprodutivos

Além da inervação motora primária de músculos genitais dimórficos, há dimorfismos encefálicos que, de forma semelhante, refletem diferenças na função reprodutiva. Um importante sítio para esses dimorfismos é o hipotálamo (veja Capítulo 21), presumivelmente em virtude de seu papel fundamental no controle da função motora visceral – que inclui o controle secretor, vascular e da musculatura lisa, necessário para as funções sexuais, tanto em machos quanto em fêmeas. A concentração de receptores para esteroides gonadais no hipotálamo (veja Figura 30.4B) reforça essa conclusão. Neurônios da área préóptica medial do hipotálamo ante-

rior, onde são concentrados os receptores para esteroides, medeiam pelo menos alguns desses comportamentos, e, na maioria dos mamíferos, há diferenças no tamanho e no número de células de subconjuntos de núcleos nessa região.

Nos roedores, um grupo nuclear em especial, o **núcleo sexualmente dimórfico da área preóptica (NSD-POA)**, é constantemente maior e apresenta mais neurônios nos machos do que nas fêmeas (Figura 30.6A). O tamanho e o número das células desse núcleo são regulados pela testosterona. Uma fêmea exposta a níveis elevados de andrógenos de forma precoce durante o período pós-natal desenvolverá um NSD-POA aumentado e com maior número de neurônios. Essa masculinização é devida à redução na morte celular em resposta a níveis elevados de esteroides gonadais. Em contraste com a medula espinhal, no entanto, os efeitos da testosterona na morte ou na sobrevivência celular no NSD-POA são diretos, pela conversão em estrógenos no encéfalo e, presumivelmente, pela ação subsequente do estrógeno por meio de seus receptores nos neurônios do NSD-POA. Esse dimorfismo, como a maioria dos demais, pode, em última análise, estar ligado às diferentes capacidades de tecidos gonadais de machos e fêmeas de suprir níveis distintos de testosterona e estrógenos. Dimorfismos semelhantes foram relatados para diversos núcleos na área preóptica do hipotálamo humano; a confiabilidade dessas descobertas, no entanto, assim como sua relação com o comportamento sexual permanecem um tema de controvérsia (veja a seguir).

Em uma série de animais de laboratório, a área preóptica em geral, incluindo o NSD-POA, tem sido relacionada com comportamentos sexuais dimórficos. Em ratos machos, lesões de toda a área preóptica eliminam completamente o comportamento copulatório, enquanto lesões mais discretas do NSD-POA diminuem a frequência de montas e de cópula. Em ratas fêmeas, essas lesões produzem in-

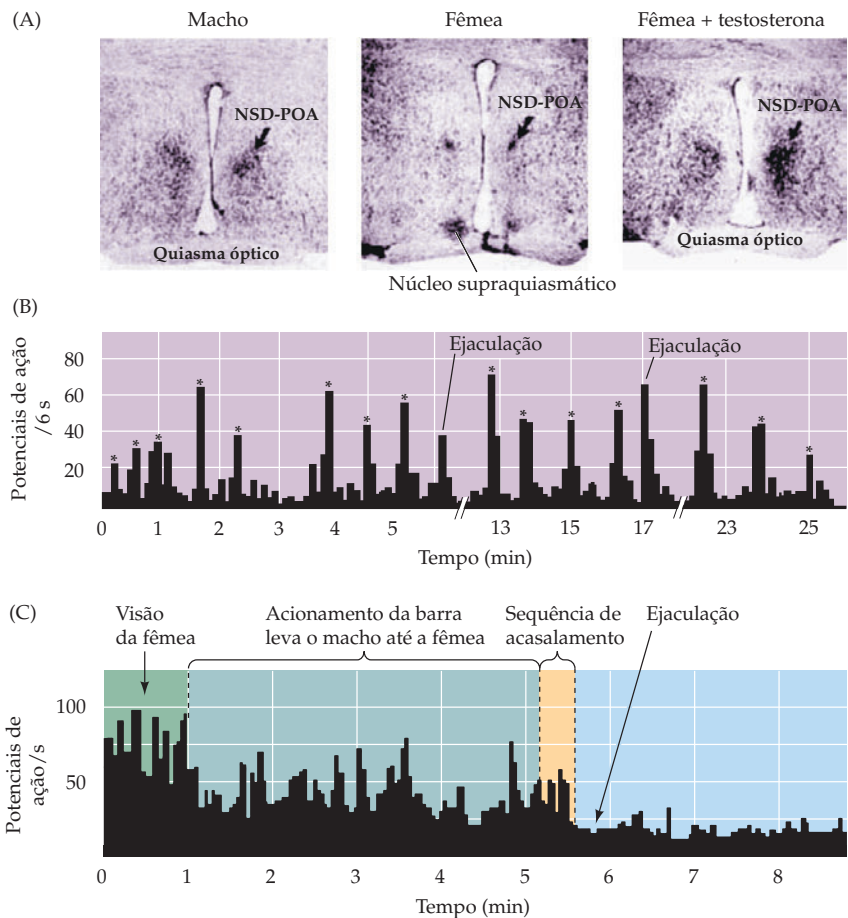


Figura 30.6 Núcleos hipotalâmicos sexualmente dimórficos, cuja atividade neuronal está associada a comportamentos sexuais. (A) O núcleo sexualmente dimórfico da área preóptica (NSD-POA) é maior em ratos machos (à esquerda) do que em ratos fêmeas (centro). Essa diferença de tamanho pode diminuir se ratas genotipicamente fêmeas receberem testosterona no período perinatal (à direita). (B) Histograma mostrando a atividade em potenciais de ação de neurônios na região NSD-POA de fêmeas, correlacionada com o período de receptividade sexual, penetração (inserção do pênis na vagina; assinalados por asteriscos) e ejaculação. Esses neurônios disparam na antecipação ao e durante o intercurso sexual. (C) Atividade neuronal registrada na área preóptica medial em um macaco macho exposto a uma fêmea receptiva (veja texto). A taxa de disparos do neurônio muda durante as diferentes fases da atividade sexual. (B, segundo Kato e Sakuma, 2000; C, segundo Oomura *et al.*, 1983.)

divíduos que evitam parceiros machos e não apresentam comportamentos copulatórios específicos de fêmeas. Assim, acredita-se que a área preóptica medeia a seleção do parceiro e os comportamentos preparatórios para a cópula, assim como alguns dos aspectos viscerais e motores da introdução (inserção do pênis na vagina), ejaculação e respostas copulatórias das fêmeas. Registros fisiológicos de neurônios da área preóptica medial do hipotálamo anterior, tanto em ratos quanto em macacos, apoiam essa visão. Esses neurônios disparam durante diferentes fases da excitação sexual e da escolha de parceiros, em machos e em fêmeas. Esses registros foram obtidos em ratos com liberdade de movimentos e com conjuntos de eletrodos implantados em seus encéfalos, e em macacos machos, em um aparato de contenção flexível que permite ao macho ter acesso a uma fêmea receptiva pressionando uma barra, o que desloca a fêmea para uma posição suficientemente próxima que permita a monta pelo macho. Na fêmea, neurônios da área preóptica disparam rapidamente durante fases específicas da cópula. Muitos desses neurônios apresentam atividade máxima durante a penetração, assim como nas fases preparatórias da monta e na fase consumatória da ejaculação pelo parceiro (Figura 30.6B). Neurônios da área preóptica medial do hipotálamo dos machos disparam rapidamente em antecipação ao comportamento sexual, porém diminuem sua atividade no contato com a fêmea, o acasalamento e a ejaculação (Figura 30.6B,C). Neurônios no hipotálamo anterior dorsal de ambos os sexos, em especial no núcleo paraventricular, apresentam atividade máxima durante o intercurso. Assim, estruturas e circuitos neurais que participam de comportamentos reprodutivos específicos de machos e fêmeas são estrutural e funcionalmente dimórficos.

Dimorfismos estruturais e funcionais para comportamentos relacionados ao cuidado com a prole

Características fenotípicas com base nos diferentes papéis de mamíferos machos e fêmeas com relação ao cuidado e a criação da prole representam, talvez, a próxima classe, entre as mais óbvias, de estruturas e comportamentos sexualmente dimórficos. O dimorfismo mais óbvio encontra-se na especialização anatômica e celular das glândulas mamárias, na periferia de mamíferos fêmeas. O controle da lactação, sua responsividade ao estado hormonal de uma mãe durante a lactação e sua relação com outros comportamentos parentais, incluindo a confecção do ninho, o reconhecimento e a limpeza dos filhotes são exemplos de efeitos ativacionais (em oposição aos efeitos organizacionais) dos esteroides gonadais sobre o encéfalo e os comportamentos sexualmente dimórficos. Células sensíveis a estrógenos, andrógenos e hormônios relacionados mudam transitoriamente suas propriedades funcionais em resposta a flutuações nos níveis hormonais de esteroides, frequentemente ativando uma resposta fisiológica ou um comportamento sexualmente dimórfico. Essas mudanças são observadas em regiões do encéfalo que não apresentam significativos dimorfismos estruturais.

Nos mamíferos, dois núcleos hipotalâmicos, o **núcleo paraventricular (PVN)** e o **núcleo supraóptico (SON)**, são especializados para o controle da lactação (Figura 30.7A). Esses núcleos também influenciam o controle geral da pressão sanguínea e do equilíbrio hídrico, por meio do controle da secreção de ocitocina e vasopressina (veja Capítulo 21). Embora esses núcleos sejam equivalentes em tamanho e forma nas fêmeas e nos machos, há diferenças significativas em sua sensibilidade a esteroides gonadais e em sua capacidade de alterar a organização e a função sináptica em resposta a mudanças nos hormônios circulantes e no estado reprodutivo. Nas fêmeas, esses núcleos são excepcionalmente sensíveis aos picos hormonais que ocorrem no pós-parto e continuam a reter diferenças funcionais que medeiam a lactação materna desde o parto até o desmame dos filhotes.

No caso da lactação, essas mudanças no encéfalo são controladas não apenas pelos níveis de esteroides gonadais, mas também por retroalimentação sensorial, incluindo retroalimentação pela distensão vaginal no parto, pela sucção executada pelos filhotes e pela distensão gástrica, que reflete a ingestão aumentada de alimento pela mãe em lactação. Informações desses sinais na periferia são, em última

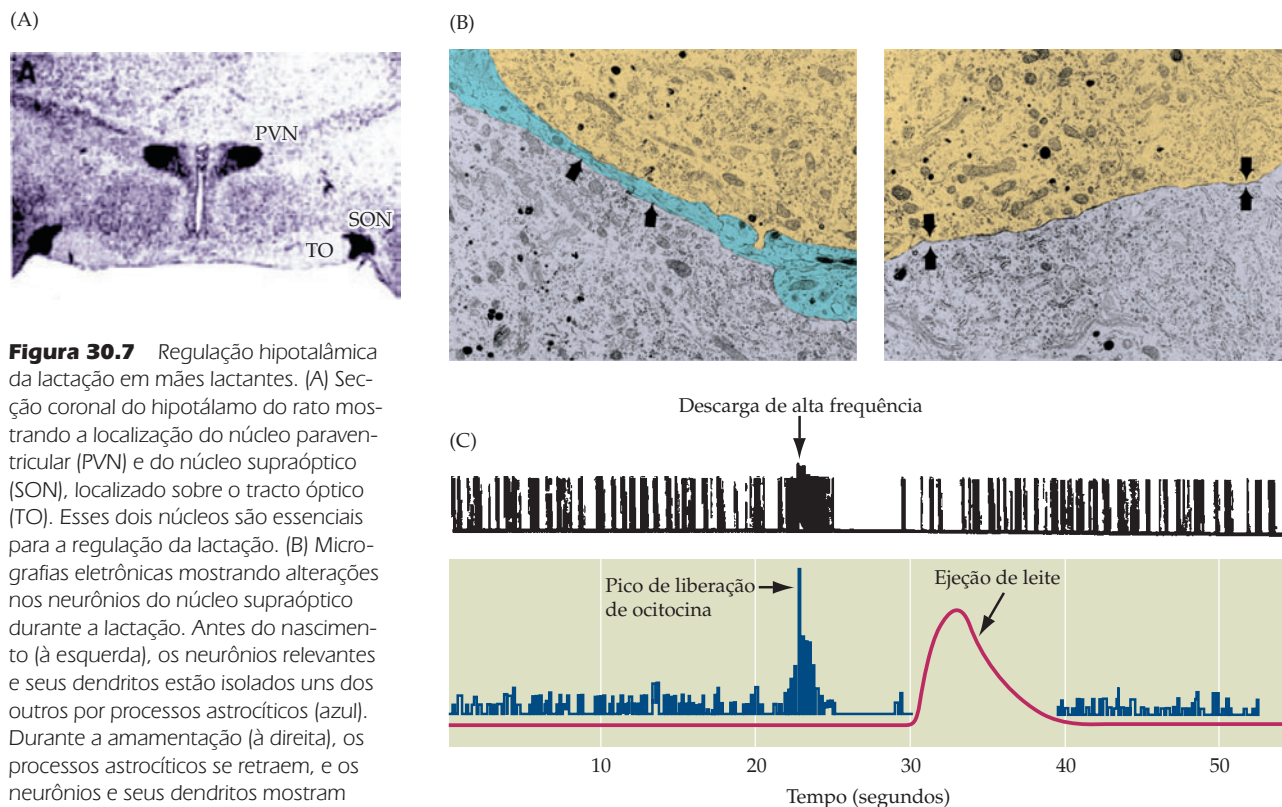


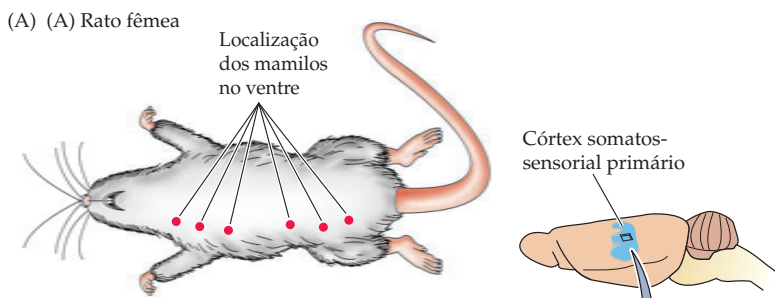
Figura 30.7 Regulação hipotalâmica da lactação em mães lactantes. (A) Seção coronal do hipotálamo do rato mostrando a localização do núcleo paraventricular (PVN) e do núcleo supraóptico (SON), localizado sobre o tracto óptico (TO). Esses dois núcleos são essenciais para a regulação da lactação. (B) Micrografias eletrônicas mostrando alterações nos neurônios do núcleo supraóptico durante a lactação. Antes do nascimento (à esquerda), os neurônios relevantes e seus dendritos estão isolados uns dos outros por processos astrocíticos (azul). Durante a amamentação (à direita), os processos astrocíticos se retraem, e os neurônios e seus dendritos mostram aposição próxima (pares de setas) que permitem que sinapses elétricas se formem entre neurônios adjacentes (veja Capítulo 5). (C) Correlação da taxa de descarga de potenciais de ação (histograma em preto), presumivelmente efetuada por neurônios acoplados eletricamente no SON ou no PVN, pressão na região mamária no ventre (histograma em azul) e ejeção de leite (traçado em vermelho). Quando a pressão na glândula mamária é aumentada (como acontece pela sucção realizada pelo filhote no início da amamentação), as células do SON disparam uma rajada de potenciais de ação de alta frequência, e, logo após, o leite é ejetado. (B, segundo Modney e Hatton, 1990; C, obtido de Poulain e Wakerley, 1982.)

análise, retransmitidas por vias sensoriais viscerais para o PVN/SON no hipotálamo, determinando uma resposta distinta em fêmeas no período pós-parto e que, portanto, precisam fornecer alimento para seus filhotes. Anteriormente à gestação, neurônios hipotalâmicos no PVN/SON estão isolados uns dos outros por finos processos astrocíticos. Sob a influência do ambiente hormonal que prevalece durante o parto e a lactação, os processos glias se retraem, e neurônios secretores de ocitocina e vasopressina tornam-se eletricamente acoplados por junções comunicantes (Figura 30.7B). Antes do parto, esses neurônios disparam independentemente. Durante a lactação, no entanto, eles disparam de forma sincrônica, levando a uma alta frequência de descarga, que libera pulsos de ocitocina na circulação materna. Esses pulsos de ocitocina determinam a contração coordenada dos músculos lisos nas glândulas mamárias e, assim, a ejeção do leite (Figura 30.7C).

Embora alguns aspectos dessas alterações funcionais sejam provavelmente mediados por diferentes níveis de esteroides gonadais nas fêmeas em relação aos machos (assim como em relação a fêmeas virgens, fêmeas não prenhes ou fêmeas prenhes), há também outras influências indiretas. Uma das mais importantes influências neurais advém de dicas olfativas (veja Capítulo 15). As alterações em circuitos que facilitam a lactação podem ser induzidas em fêmeas virgens apenas colocando-as na vizinhança de filhotes, onde as fêmeas reconhecem distintos sinais de feromônios.

Há diversos outros comportamentos e estruturas dimórficas associadas à lactação e ao comportamento materno relacionado. Além do controle endócrino e hipotalâmico dessas funções essenciais, outras áreas do sistema nervoso central estão envolvidas, incluindo a representação somatossensorial da superfície do corpo no córtex cerebral. Em fêmeas lactantes, essa representação acomoda, de modo dinâmico, o aumento na estimulação fornecido pelos filhotes. Nos ratos, a representação cortical da porção ventral do tronco (que inclui tecido mamário e mamilos) aumenta transitóriamente no córtex somatossensorial de fêmeas lactantes. A representação dessa região, determinada por mapeamen-

teio eletrofisiológico, é aproximadamente duas vezes maior em fêmeas lactantes em relação a controles não lactantes. Além disso, os tamanhos dos campos receptivos dos neurônios representando a pele do ventre nas fêmeas lactantes reduzem-se para cerca de um terço daquele observado em fêmeas não lactantes (Figura 30.8), sugerindo maior sensibilidade e resolução da estimulação somatossensorial fornecida pelos filhotes. Tanto o aumento na representação cortical quanto a redução do tamanho do campo receptivo ressaltam o fato de que alterações no comportamento que requerem maior sensibilidade e respostas mais vigorosas podem refletir-se em mudanças na circuitaria cortical de animais adultos (Quadro 30A). Quanto dessas mudanças estão sob controle hormonal direto ou mecanismos-padrão de plasticidade dependente da experiência (Capítulo 24) é algo que ainda precisa ser esclarecido.



(B) Rata não lactante (18º dia pós-parto)

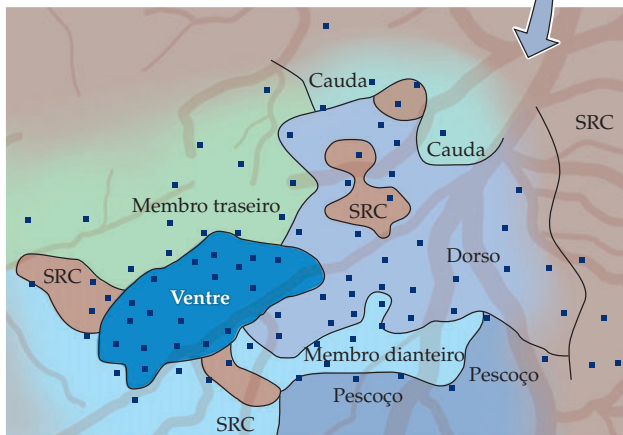
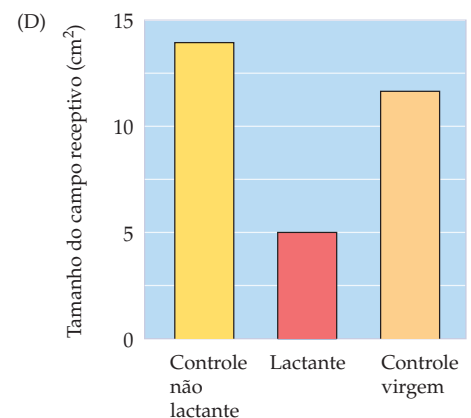
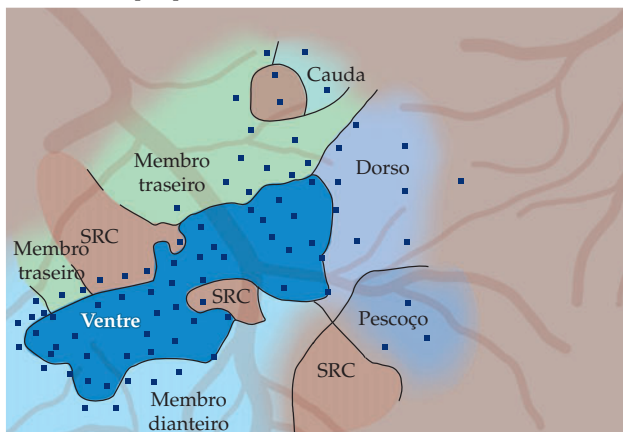


Figura 30.8 Mudanças na representação cortical da parede do tórax no córtex somatossensorial primário de rato durante a lactação. (A) Ventre de rato fêmea; os pontos marcam as posições dos mamilos. (B) Ilustração do córtex somatossensorial em uma rata-controle não lactante, mostrando a quantidade de córtex normalmente ativada pela estimulação do ventre. Os quadradinhos marcam pontos de penetração de eletrodos; cores significam representação estimada. (C) Diagrama similar, de uma rata lactante no 19º dia pós-parto. Observe a expansão da representação do ventre. SRC = sem resposta cutânea. (D) Histograma de tamanhos de campos receptivos de neurônios em ratas não lactantes (controle), lactantes e virgens (controle). Os tamanhos dos campos receptivos dos neurônios nas mães lactantes estão diminuídos. [B,C, segundo Xerri *et al.*, 1994.]

(C) Rata lactante (19º dia pós-parto)



Bases celulares e moleculares de estruturas e comportamentos sexualmente dimórficos

O estabelecimento, a manutenção e a plasticidade de estruturas e comportamentos sexualmente dimórficos dependem claramente de diferenças nos efeitos organizacionais, assim como ativacionais, dos níveis de esteroides gonadais circulantes sobre o encéfalo. Assim, um objetivo importante é compreender como os esteroides gonadais, suas enzimas de síntese, seus receptores e genes relacionados influenciam a estrutura e a função neuronal.

Um alvo celular essencial para estrógenos e testosterona devem ser as vias moleculares que regulam a sobrevivência e a morte celular, uma vez que muitos núcleos sexualmente dimórficos adquirem suas características distintas quanto ao

QUADRO 30A A boa mãe

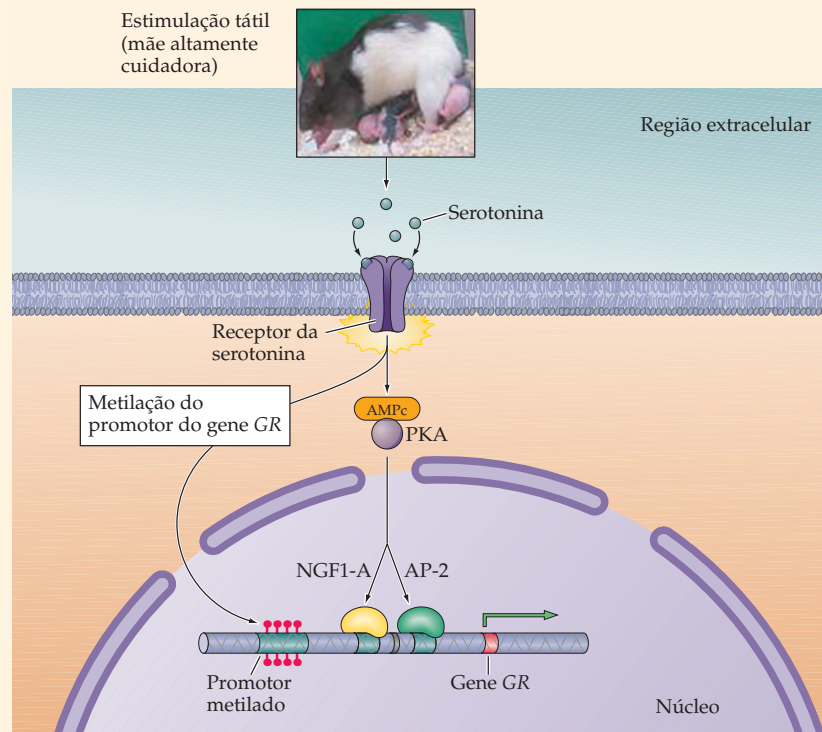
Nos filmes de Hollywood, nas histórias de fadas e mitos, as mães têm sido retratadas como santas (quem pode esquecer de Stella Dallas?) ou como demônios (lembra-se de Medeia?). Enquanto essas histórias raramente questionam a fonte do sentimento e do aconchego materno (ou a sua ausência), observações recentes sugerem fortemente que boas mães se desenvolvem e não nascem prontas.

As mães em questão são ratas fêmeas, cujo repertório de comportamentos maternos não se estende a sacrificar sua vida por seus filhotes (como fez Stella Dallas) ou apenas sacrificar suas crianças (Medeia). Em vez disso, o que identifica uma boa rata-mãe é o tempo que ela dispõe lambendo e limpando seus filhotes, quando chega ao ninho para amamentá-los e sua postura durante a amamentação. Uma boa rata-mãe arqueia as costas de forma específica

(veja figura), talvez para permitir um melhor acesso para os filhotes, sem extremo confinamento espacial. Ratas-mães “não boas” lambem e limpam seus filhotes muito menos frequentemente e não assumem uma postura com as costas arqueadas enquanto estão amamentando. Proles de mães altamente lambedoras/limpadoras e que assumem posturas com costas arqueadas enquanto amamentam (“altamente cuidadoras”) crescem apresentando respostas ao estresse mais adaptativas e diferente modulação de respostas a estímulos

que determinam medo. Quando camundongos filhotes de mães pouco cuidadoras são transferidos para mães altamente cuidadoras, adquirem um padrão de respostas ao estresse de acordo com as qualidades maternas de suas novas mães. Desse modo, mães “boas” ensejam um melhor ajuste de seus filhotes ao ambiente, e essa influência talvez seja tão (ou mais) importante quanto a predisposição genética (pelo menos em ratos), assegurando ainda que esses animais tenham um comportamento altamente cuidador para a próxima geração.

A foto no inserto mostra uma “boa” rata-mãe lambendo e limpando seus filhotes; seu dorso está arqueado para acomodar os filhotes enquanto amamenta. No modelo mostrado no diagrama ao lado, níveis aumentados de serotonina, determinados pelo aumento na estimulação tátil fornecido por uma mãe altamente cuidadora, podem levar a uma cascata de sinalização que, por fim, altera a expressão do gene para receptores de glicocorticoides (GR). Neste modelo, um promotor alternativo para o gene GR é ativado por metilação do ADN, permitindo que os fatores de transcrição NGF1-A e AP-2 liguem-se ao GR, levando a níveis aumentados de expressão do GR na prole dessas mães. [Segundo Meaney e Szyf, 2005]



número e ao tamanho de células por meio de morte celular apoptótica e de estabilização e crescimento das células sobreviventes pela mediação trófica. Não está claro como os estrógenos ou a testosterona estimulam, inicialmente, mecanismos que favorecem ou a apoptose, ou a sobrevivência e o crescimento celulares. Evidências recentes, no entanto, indicam genes que regulam a morte celular apoptótica como alvos, em última análise, dos esteroides sexuais. Camundongos machos ou fêmeas que superexpressam o gene antiapoptótico *Bcl2* apresentam mais neurônios no núcleo espinal bulbocavernoso, e camundongos nos quais o gene pró-apoptótico *Bax* foi inativado não mais apresentam os dimorfismos sexuais normalmente observados no prosencéfalo basal. Assim, a regulação dos dimorfismos sexuais estruturais que acompanham o sexo fenotípico é mais provável que dependa da

Um bom cuidado maternal é, aparentemente, essencial para a saúde e o bem-estar da prole. Assim, a aquisição de habilidades relacionadas ao comportamento materno torna-se chave para a compreensão da transmissão de respostas adaptativas ao estresse, de geração em geração. Por conseguinte, Michael Meaney e seus colegas, da Universidade McGill, perguntaram-se se boas ratas-mães – fêmeas altamente cuidadoras – eram determinadas geneticamente ou adquiriam seus comportamentos maternos com base em experiências anteriores. Por meio da troca de ninhadas entre mães previamente estabelecidas como altamente cuidadoras, e outras pouco cuidadoras, eles demonstraram que, a despeito da identidade genética, as habilidades maternas das ratas dependem do comportamento da mãe que as criou. Mães altamente cuidadoras tiveram filhas adotivas que, ao se tornarem mães elas próprias, foram também altamente cuidadoras – mesmo se suas mães biológicas eram pouco cuidadoras. Da mesma maneira, fêmeas filhas de mães altamente cuidadoras, mas que foram criadas por mães pouco cuidadoras, ao se tornarem mães demonstraram pouco comportamento materno, semelhante ao de sua mãe adotiva. Essas observações sugerem fortemente que boas mães são feitas e não nascem prontas, e que a base das habilidades maternas é estabelecida precocemente na vida – em parte pelos comportamentos maternos aos quais essas fêmeas são expostas quando filhotes.

Trabalhos subsequentes do laboratório de Michael Meaney, assim como

de outros, têm mostrado que um dos alvos biológicos que é fundamental para os efeitos do comportamento materno sobre a prole é a expressão de receptores de glicocorticoides no hipocampo. Esses receptores da família dos receptores de esteroides e hormônios da tireoide (veja Figura 30.3) são reguladores-chave da resposta ao estresse em todo o organismo. Proles de mães altamente cuidadoras têm níveis mais elevados de expressão de receptores para glicocorticoide no hipocampo e, desse modo, estariam mais bem equipadas para lidar com as consequências deletérias do estresse. Uma vez que os comportamentos maternos que estabelecem essas diferenças não estão, aparentemente, codificados de forma estrita pelo genoma (pois não são hereditários e podem ser adquiridos com base na experiência), surge uma questão fundamental. Como são estabelecidos esses diferentes níveis de expressão gênica na prole de mães altamente cuidadoras *versus* mães pouco cuidadoras?

A resposta que se propõe é que o comportamento de mãe altamente cuidadora determina níveis alterados de sinalização serotoninérgica na prole. Essa sinalização, por meio de um receptor específico da serotonina e subsequente cascata de sinalização, estabelece a expressão diferenciada do receptor para glicocorticoides por impressão (*imprinting*) genômica: modificações locais no ADN genômico que levam a alterações de longa duração na expressão gênica.

Os detalhes desse intrigante mecanismo “epigenético” para o estabelecimento de diferenças essenciais

no comportamento ainda não foram determinados. Parece que o gene do receptor para glicocorticoides tem diversos promotores alternativos e que a expressão do receptor de glicocorticoides pode ser regulada por meio de um promotor particularmente eficiente na prole das mães altamente cuidadoras. Sejam quais forem os detalhes do mecanismo molecular, esse trabalho ilustra como a experiência precoce pode alterar profundamente e – para o bem ou para o mal – irreversivelmente uma vida inteira de comportamentos essenciais, incluindo comportamentos parentais. É óbvia a potencial relevância dessas observações para a psicologia clínica, a psiquiatria e para políticas públicas de saúde.

Infelizmente, esses estudos também sugerem que finais felizes vividos por filhos criados por mães adotivas malvadas de certas histórias de ficção – personagens como Branca de Neve, Cinderela e João e Maria – podem precisar ser reescritos para projetar um “felizes para sempre” menos otimista do que a princípio imaginado.

Referências

- MEANEY, M. J. (2001) Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 1161-1192.
- MEANEY, J. J. and M. SZYF (2005) Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci.* 28: 456-463.

regulação da apoptose por esteroides gonadais, talvez modulada, além disso, por fatores tróficos durante o desenvolvimento do encéfalo (veja Figura 30.5).

Os esteroides gonadais influenciam não apenas a morte celular, mas, em alguns casos, eles também podem atuar como fatores tróficos, regulando diretamente o tamanho neuronal, assim como o crescimento de processos. Durante o desenvolvimento, e, em certo grau, durante toda a vida, o estradiol estimula dimorfismos no encéfalo por aumentar o tamanho celular, o volume de núcleos, o comprimento e a ramificação de dendritos, a densidade de espinhos dendríticos e a conectividade sináptica dos neurônios sensíveis, independentemente de sobrevivência celular ou apoptose (Figura 30.9A,B). A testosterona também pode

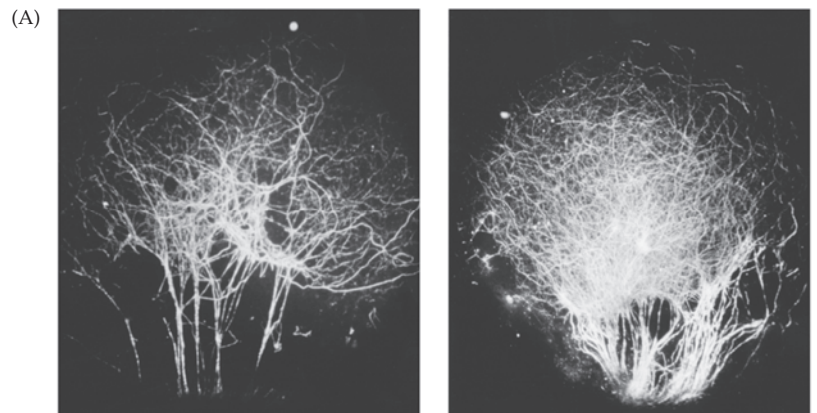
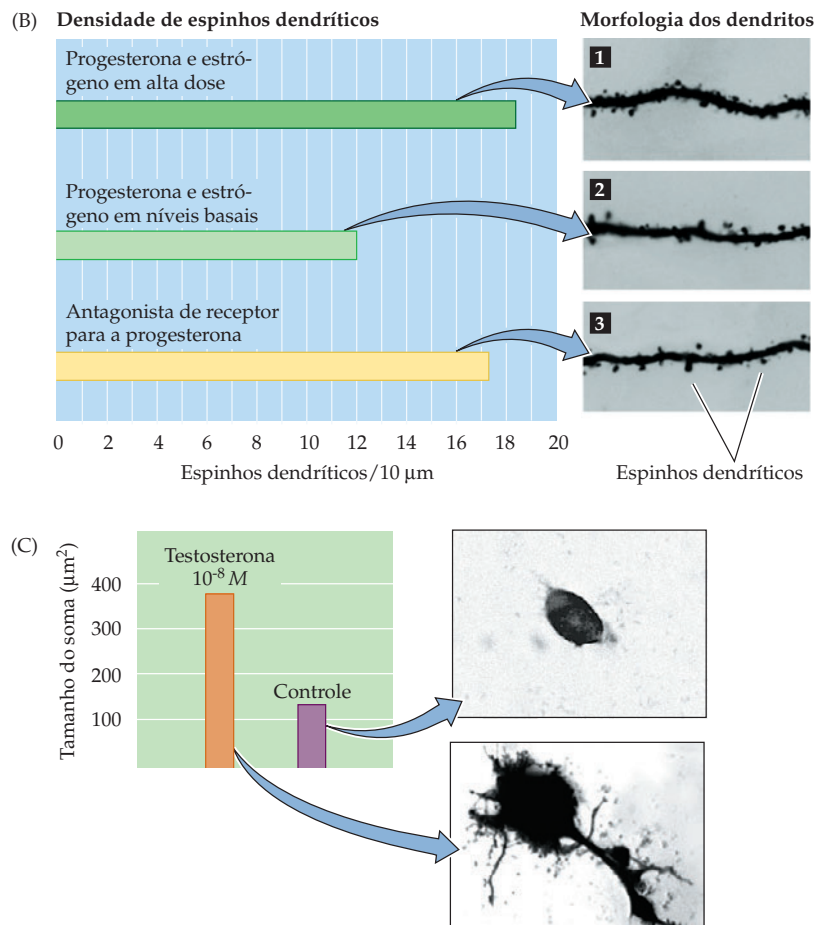


Figura 30.9 Estrógenos e testosterona influenciam o crescimento e a diferenciação neuronal. (A) Um explante-controle (à esquerda) do hipotálamo mostra apenas uns poucos processos impregnados com prata; um explante tratado com estradiol (à direita) mostra um número muito maior de neuritos crescendo a partir de seu centro. (B) Densidade de espinhos dendríticos em neurônios hipocámpais de ratos fêmeas em resposta à progesterona (precursora tanto de estrógenos quanto de testosterona; veja Figura 30.3A) e ao estrógeno (lembre-se de que espinhos dendríticos, que são pequenas extensões da projeção dendrítica, são sítios de sinapses). Os traçados à direita mostram dendritos apicais representativos obtidos de neurônios piramidais do hipocampo. (1) Após administração de progesterona e estrógeno em alta dose. (2) Após administração de progesterona e estrógeno em níveis basais. (3) Após administração de antagonista para o receptor da progesterona. (C) Efeitos da testosterona sobre neurônios embrionários de medula espinal em cultura. Em resposta à testosterona, os processos tornam-se mais grossos e mais densamente ramificados, e o corpo celular cresce em tamanho. (A, obtido de Torand-Allerand, 1978; B, segundo Woolley e McEwen, 1992; C, obtido de Meusberger e Keast, 2001.)



influenciar o tamanho e a diferenciação neuronal, ao menos *in vitro*, em neurônios que expressam receptores para testosterona (Figura 30.9C,D). Não está claro, no entanto, em que extensão esses efeitos baseiam-se na ação direta da testosterona sobre seus receptores ou na ação produzida pelo 17β -estradiol resultante da ação da aromatase, agindo em receptores para estrógenos.

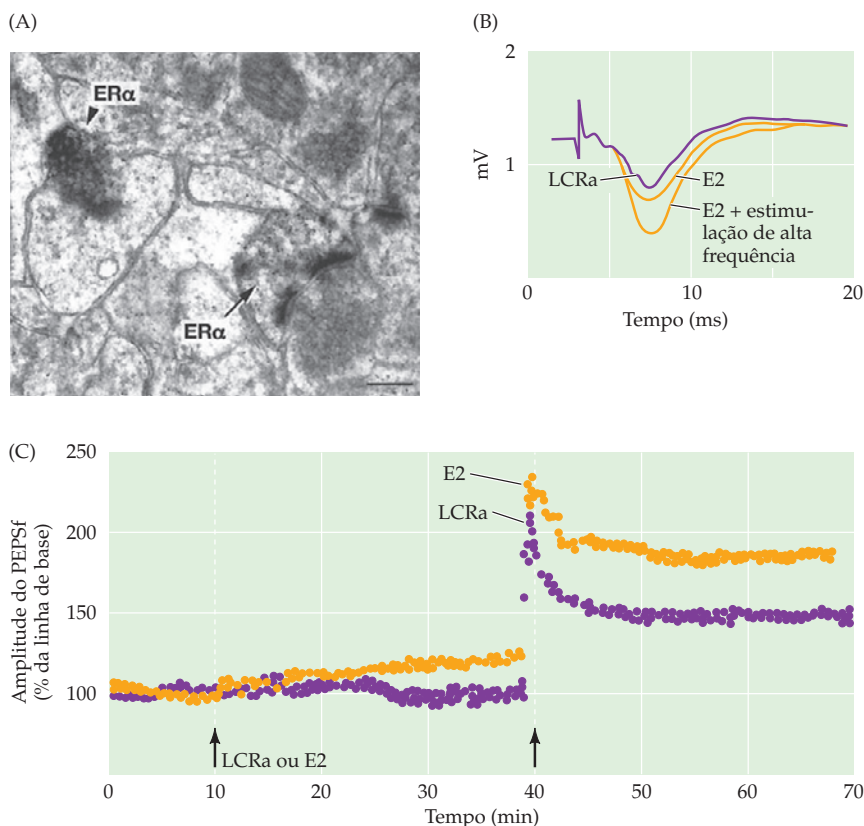
O estradiol pode também estimular um aumento no número de contatos sinápticos em animais adultos. Por exemplo, em roedores, durante os períodos do ciclo estral em que há altos níveis circulantes de estrógenos (ou após a administração de estrógenos), há uma aumento na densidade de espinhos (e, presumivelmente, de sinapses) em dendritos apicais de neurônios piramidais do hipocampo (veja Figura 30.9B). Essas mudanças aparentes na circuitaria neuronal poderiam ser subjacentes a diferenças no aprendizado e na memória que ocorrem durante o decurso do ciclo estral. Essas diferenças foram observados em roedores usando testes de navegação espacial e memória. No entanto, não está bem esclarecida a relevância desses resultados em laboratório no estabelecimento de diferenças funcionais significativas do comportamento reprodutivo, determinadas por alterações hipocampais dependentes do ciclo estral.

Esteroides gonadais podem também modificar a sinalização elétrica entre neurônios em várias regiões do encéfalo. Talvez o exemplo mais atrativo desse fenômeno esteja no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo, em que flutuações nos níveis de esteroides facilitam, pela regulação da transcrição de proteínas relevantes, a formação de junções comunicantes que permitem a sincronia neuronal relacionada com a lactação (veja Figura 30.8). Além disso, as influências dos esteroides gonadais, em particular os estrógenos, sobre a atividade neuronal, foram também avaliadas no hipocampo. O hipocampo foi escolhido por ser um sítio já estabelecido de plasticidade neuronal (veja Capítulos 24 e 31) e por ser sensível a flutuações hormonais, incluindo aquelas observadas durante o ciclo estral. Receptores para estrógenos são expressos em neurônios maduros, frequentemente localizados em sinapses, assim como no citoplasma do corpo celular (Figura 30.10A). Os estrógenos (17β -estradiol) podem modificar as propriedades excitáveis dos neurônios hipocampais, incluindo as condutâncias para K^+ e Ca^{2+} e a taxa de disparo de potenciais de ação. Os estrógenos podem também influenciar a sinalização sináptica e a plasticidade hipocampal. Em concentrações relativamente altas (em concentrações mais altas do que aquelas observadas sob o aspecto fisiológico, pode-se argumentar), os estrógenos podem aumentar a amplitude das correntes excitatórias pós-sinápticas (CEPS) ao longo de minutos a horas, e, quando essas condições são acopladas com estimulação de alta frequência que determina potenciação de longa duração (LTP; veja Capítulo 24), observa-se uma alteração sustentada nos potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) (Figura 30.10B). É tentador especular que essas alterações constituam a base de alguns comportamentos aprendidos e memórias associadas a níveis flutuantes de esteroides gonadais e, portanto, associadas a distintos comportamentos reprodutivos; no entanto, ainda não há evidências sólidas para apoiar essa especulação.

Receptores para esteroides e respostas associadas no encéfalo de animais adultos

Estrógenos e andrógenos podem influenciar estrutura e função neuronal e glial por toda vida. Assim, efeitos ativacionais de esteroides gonadais não estão necessariamente limitados a eventos reprodutivos ou parentais específicos, como menstruação, parto ou lactação. As evidências dessa influência em humanos incluem as consequências comportamentais da remoção terapêutica das gônadas (p. ex., ooforectomia por razões clínicas em mulheres ou orquiectomia – remoção dos testículos – para tratar câncer testicular, em homens) ou as respostas à manipulação farmacológica aguda ou crônica dos níveis de esteroides gonadais, tanto em humanos quanto em animais de experimentação. Talvez os mais bem conhecidos entre esses efeitos aparentes sejam os efeitos “neuroprotetores” dos estrógenos em eventos isquêmicos e em outras alterações degenerativas em neurônios, em particular aquelas associadas a declínios cognitivos relacionados à idade ou ao es-

Figura 30.10 Estrógenos influenciam a transmissão sináptica. (A) Micrografia eletrônica mostrando a localização do receptor α para estrógeno (ER α ; marcação escura, “eletrondensa”) em processos pós-sinápticos (presumivelmente espinhos) no hipocampo. (B) Os efeitos do estrógeno sobre os potenciais excitatórios pós-sinápticos em neurônios individuais são aumentados por estimulação de alta frequência, sugerindo que o estrógeno possa modular a plasticidade dependente do uso em sinapses hipocâmpais. (C) A estimulação de alta frequência na presença de estrógeno em fatias hipocâmpais (veja Capítulo 8) resulta em um aumento da potenciação de longa duração (medida como uma mudança na curva do PEPSf, que reflete o limiar excitatório) após estimulação de alta frequência. (Segundo Woolley, 2007.) (LCRa = líquido cefalorraquidiano artificial; E2 = estradiol)



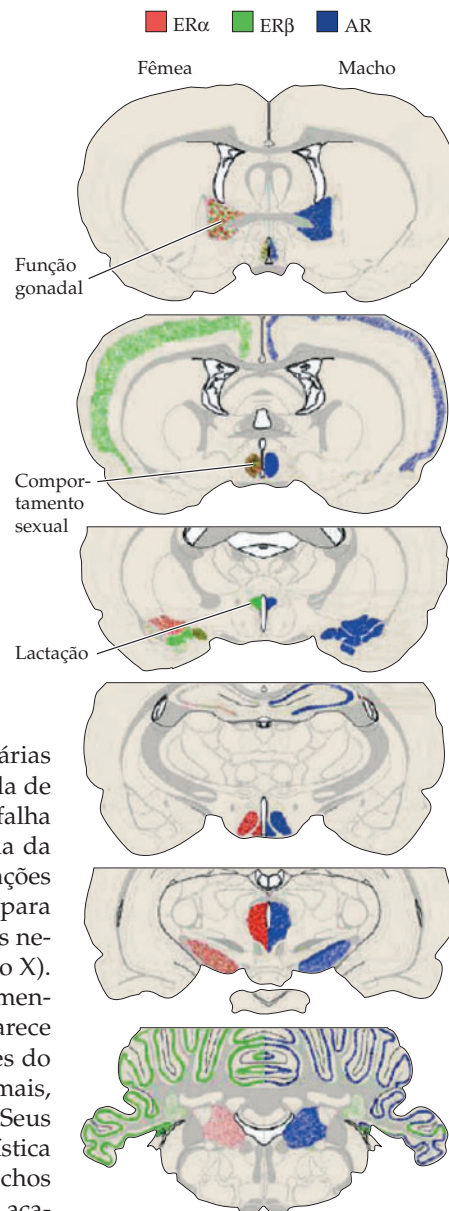
três, incluindo sugestões de efeitos sobre o curso da doença de Alzheimer. O significado desses efeitos ainda é altamente controverso em virtude de dificuldades na avaliação da grande e heterogênea população de mulheres que têm recebido terapia de reposição com estrógenos.

As consequências do tratamento com testosterona após orquiectomia (cirurgia no testículo) ou os efeitos do uso ilícito de esteroides pelos atletas, sobre o humor e o comportamento (em especial o comportamento agressivo) indicam que o cérebro continua sensível a esse esteroide gonadal durante toda a vida. Não sabemos, no entanto, se esse fenômeno se deve a ações diretas da testosterona sobre seus receptores encefálicos. A distribuição bem ampla de receptores para estrógenos e andrógenos no cérebro adulto provavelmente indica que eles medeiam efeitos ativacionais em um amplo espectro de comportamentos, além daqueles diretamente relacionados com a reprodução e o comportamento parental (Figura 30.11). Além de sua alta concentração no hipotálamo (veja Figura 30.4B), há uma quantidade significativa de receptores para andrógenos e estrógenos no córtex cerebral, na amígdala e na substância nigra. Essas observações levantam diversas questões clínicas importantes, incluindo a relação entre os níveis de esteroides gonadais e as diferentes respostas em homens e mulheres a diversas terapias médicas e cirúrgicas, em especial os potentes efeitos colaterais de terapias que manipulam a sinalização de esteroides gonadais, incluindo antagonistas para estrógenos e andrógenos usados no tratamento de câncer de mama ou da próstata.

Distúrbios genéticos humanos relacionados com o sexo genotípico e fenotípico

Sexo cromossômico, sexo fenotípico e gênero nem sempre concordam, e variações genéticas em humanos podem tornar-se desafios às definições usuais de macho e fêmea. O termo geral usado para descrever todas essas variações herdadas é **intersexualidade**. A intersexualidade é observável em 1 a 2% de todos os nascidos

Figura 30.11 Distribuição, no encéfalo de rato, dos três principais receptores/fatores de transcrição que ligam estrógeno (ER α e ER β) e andrógênio/testosterona (AR), determinando correspondentes mudanças na expressão gênica. ER α , ER β e AR tendem a ser expressos nos mesmos subconjuntos de estruturas encefálicas. Essas estruturas, no entanto, não se restringem aos núcleos hipotalâmicos que controlam a função gonadal, o comportamento sexual e o comportamento parental, incluindo também grandes regiões do córtex cerebral, amígdala, hipocampo, tálamo, substância *nigra* e cerebelo. O significado da expressão e da atividade de receptores de esteroides gonadais nesses sítios além do hipotálamo é menos bem compreendido do que suas funções específicas na reprodução. Eles podem fornecer um substrato para as influências desses hormônios sobre o comportamento além do comportamento relativo à reprodução e ao comportamento parental, incluindo cognição (córtex), aprendizado e memória (córtex, hipocampo, amígdala), agressão e estresse (hipocampo, amígdala), nocicepção (tálamo, tronco encefálico) e controle motor (substância *nigra*, cerebelo).



vivos. Os indivíduos afetados podem experimentar esterilidade, disfunção sexual, conflitos psicossociais acerca de identidade sexual e outras complicações. As mais óbvias variações genômicas a criar um desacordo entre o sexo cromossômico e o fenotípico são a **síndrome de Turner** (XO: bem rara; entre 1 em 2.500 e 1 em 10.000 nascidos vivos), a **síndrome de Klinefelter** (XXY, mais comum, entre 1 em 500 e 1 em 2.500 nascidos vivos) e a **síndrome 47-XXY** (entre 1 em 325 e 1 em 1.000 nascidos vivos).

Lembre-se de que o gene *SRY*, no cromossomo Y, determina a diferenciação gonadal. Assim, um indivíduo XXY apresentará genitália masculina, mas frequentemente apresentará, além disso, características sexuais secundárias femininas (p. ex., tecido mamário), que se supõem devidas à dose aumentada de genes localizados no cromossomo X. Essa dose aumentada pode refletir uma falha no processo normal de **inativação do X**. Em fêmeas XX, uma de cada cópia da maior parte dos genes dos cromossomos X é inativada (por meio de modificações no ADN que silenciam um único alelo, permitindo ao outro ser expresso) para assegurar níveis apropriados de expressão (níveis que devem refletir aqueles necessários para a viabilidade em machos, que possuem um único cromossomo X). Indivíduos XO tendem a apresentar estatura menor, desenvolvimento rudimentar das gônadas e genitália externa subdesenvolvida (que normalmente parece feminina, mas hipotrofiada, talvez devido ao desequilíbrio na dose de genes do cromossomo X) e são estéreis. Indivíduos XYY são os menos claramente anormais, se é que são anormais (excetuando-se o fato de serem, geralmente, estéreis). Seus tecidos gonadais e sua genitália externa são masculinos, e a principal característica física é a altura um pouco aumentada. Estudos anteriores sugerindo que machos XYY eram propensos a comportamento criminoso e menos aptos a realizações acadêmicas foram refutados por estudos bem controlados.

As anomalias genéticas anteriores são todas exemplos da classe mais ampla de variações genéticas denominadas **aneuploidias**, refletindo o número alterado de cromossomos (i. e., ploidia), causado pela não separação dos cromossomos durante a divisão meiótica na gametogênese. Esses distúrbios não se restringem aos cromossomos X e Y e resultam em diversas outras condições bem conhecidas, incluindo a síndrome de Down, que está associada à duplicação de parte ou de todo o cromossomo 21. Outros distúrbios genéticos que resultam em intersexualidade são causados por mutações em genes individuais que codificam enzimas que, no metabolismo, estão envolvidas na produção de hormônios esteroides. Um dos exemplos mais prevalentes é a **hiperplasia adrenal congênita (HAC)**, que ocorre em aproximadamente 1 a cada 5.000 nascidos vivos. A maior parte dos casos de HAC são resultado de mutações no gene que codifica a 21-hidroxiase, uma enzima responsável pela síntese de dois esteroides adicionais, secretados pelas adrenais, cortisol e aldosterona. Em indivíduos afetados, há um aumento na síntese de testosterona na adrenal, a partir de metabólitos que normalmente produziram cortisol e aldosterona, juntamente a um grave desequilíbrio de eletrólitos devido à falta de aldosterona. Genótipos XY com HAC são indivíduos drasticamente mas-

culinizados, frequentemente muito altos quando jovens e atingem a puberdade de forma precoce. Em genótipos XX, a HAC leva a uma secreção superativa de testosterona pela adrenal durante o desenvolvimento, resultando em níveis anormalmente altos de andrógenos circulantes e, assim, em um fenótipo sexual ambíguo e masculinizado. Além de apresentar um grande clitóris, que se assemelha a um pênis, e lábios fundidos ao nascimento, as fêmeas com HAC normalmente exibem, quando crianças, traços comportamentais mais associados a meninos do que a meninas e tendem a estabelecer relações homossexuais quando adultas. De modo análogo aos estudos em roedores, os altos níveis de andrógenos circulantes produzidos pelas adrenais em indivíduos com HAC podem causar nos circuitos sexualmente dimórficos do encéfalo a adoção de uma organização masculina em vez de feminina, levando a comportamentos mais agressivos, em geral, associados a machos, e à escolha de uma mulher como parceira sexual. A explicação, no entanto, permanece hipotética, e não um fato comprovado.

A **síndrome da insensibilidade a andrógenos (SIA)**, também denominada **feminilização testicular**, é uma doença genética em que ocorre ausência de respostas mediadas por receptor aos esteroides gonadais. Os casos mais bem estudados de SIA envolvem machos que carregam mutações no gene que codifica receptores para a testosterona ou para o hormônio antimülleriano (veja Figura 30.2B). Em um indivíduo XY com SIA, os testículos produzem e secretam testosterona, da mesma forma que os machos normais. A deficiência de receptores para andrógenos, no entanto, leva ao desenvolvimento de uma genitália externa feminina, com testículos hipotróficos que não descem. Assim, indivíduos XY com síndrome da insensibilidade a andrógenos parecem e se autoidentificam com mulheres, embora tenham um cromossomo Y e tecidos gonadais testiculares. Uma vez que, em geral, não têm consciência de sua condição até a puberdade (quando falham em menstruar), eles se vêem, e outros também os percebem, como fêmeas. Dessa forma, sua identidade de gênero está de acordo com seu fenótipo sexual externo, e não com seu sexo cromossômico. Indivíduos insensíveis a andrógenos representam um dos mais fortes argumentos de que os circuitos encefálicos em primatas são masculinizados principalmente pela ação de andrógenos e não de estrógenos, que são os agentes masculinizantes em roedores. Na ausência de respostas mediadas por receptores de andrógenos, embora eles estejam disponíveis, os indivíduos com SIA adquirem comportamentos associados a fêmeas e, presumivelmente, um encéfalo “feminilizado”.

Outra variação da concordância entre sexo cromossômico, fenótipo e gênero são machos cromossômicos que são fêmeas fenotípicas no início da vida, mas cujo fenótipo sexual muda com a puberdade. Como bebês e depois crianças, a genitália desses indivíduos assemelha-se mais à de fêmeas porque eles apresentam deficiência em uma forma da enzima **5- α -redutase**, a qual catalisa a conversão da testosterona no andrógeno biologicamente ativo di-hidrotestosterona. Essa deficiência, que se restringe à genitália em desenvolvimento, resulta em uma falta de andrógenos (que normalmente promovem o desenvolvimento da genitália masculina) nos tecidos genitais durante o início da vida. Uma vez que apresentam genitália de certo modo ambígua e testículos que não desceram ao nascimento, essas crianças são geralmente reconhecidas e criadas como meninas. Na puberdade, entretanto, quando a secreção testicular de andrógenos torna-se alta (nesse ponto, a síntese de di-hidrotestosterona é regulada por outra isoforma da enzima 5- α -redutase, codificada por um gene separado, que é mais ativa no tecido gonadal maduro, assim como no encéfalo por toda a vida), o clitóris desenvolve-se em um pênis e os testículos descem, transformando esses indivíduos em machos fenotípicos.

Os efeitos combinados da perda de função de uma forma da 5- α -redutase sobre a genitália embrionária e da manutenção de outra forma no encéfalo resultam em uma consequência interessante; embora a genitália desses indivíduos não seja masculinizada no início da vida, seus encéfalos parecem ser. Assim, esses indivíduos tendem a exibir, quando crianças, comportamentos masculinos e mantêm esses comportamentos como adolescentes e adultos, apesar de terem sido criados

como meninas em sua primeira década de vida. Relatos indicam que muitos desses jovens retêm sua identidade de gênero masculino, assim como uma orientação sexual heterossexual. Na República Dominicana e no Haiti, onde essa síndrome autossômica recessiva tem sido amplamente estudada, especialmente em determinadas famílias apresentando consanguinidade, a condição é chamada, na forma popular, de “testículos aos doze”. Essa condição é bem reconhecida em áreas onde é prevalente, e testes genéticos podem identificar crianças afetadas, a maioria das quais será então criada, desde o nascimento, de modo compatível com seu sexo cromossômico. Mesmo quando a condição não é identificada ao nascimento, a maior parte desses indivíduos muda para uma identificação de gênero masculino na puberdade, assumindo comportamentos específicos masculinos, assim como identidade e orientação sexual.

As consequências para o desenvolvimento do encéfalo em cada caso de intersexualidade genética são, em geral, claras, faltando-lhes, no entanto, caracterização detalhada. A identidade sexual, a identidade de gênero e comportamentos associados ao gênero tendem a acompanhar o nível de exposição do encéfalo à testosterona durante o desenvolvimento fetal, ditado pelo metabolismo testicular e adrenal, assim como pelas respostas mediadas por receptores a andrógenos. Ainda não está esclarecido, porém, se há mudanças detectáveis na estrutura encefálica em indivíduos com intersexualidade que sejam compatíveis com os dimorfismos bem estabelecidos em encéfalos masculinos e femininos. Estudos recentes usando IRMf têm sugerido leves alterações no volume geral da matéria cinzenta e branca e no tamanho de estruturas encefálicas discerníveis, como a amígdala, especialmente em indivíduos com HAC. Infelizmente, o número de pacientes estudados até aqui é pequeno, e os resultados não têm sido consistentes. Ainda assim, em virtude das imensas consequências psicológicas e sociais de conflitos entre o sexo cromossômico, o sexo fenotípico e identidade de gênero, o rápido diagnóstico de intersexualidade ao nascimento, e uma variedade de ajustes para assegurar o equilíbrio adequado entre o sexo do corpo de um indivíduo e seu encéfalo são agora práticas clínicas padrão (Quadro 30B).

Orientação sexual e o encéfalo: análise molecular e genética

Muito da biologia do sexo e do encéfalo está focada na relação entre sexo genotípico e sexo fenotípico. Assim, as dimensões comportamentais do sexo de uma pessoa são definidas, em última análise, pelos tecidos gonadais encontrados em cada indivíduo, o padrão de exposição hormonal que esses tecidos fornecem ao encéfalo e o desenvolvimento subsequente do encéfalo para manejar o controle neural da função sexual. Apesar dessas evidências, no entanto, ainda não foram identificadas bases celulares e moleculares para um aspecto bem mais sutil, mas fundamental para o comportamento sexual: a identidade sexual do indivíduo. Talvez o exemplo mais óbvio de identidade sexual seja a orientação sexual. Esse tópico tão pessoal tem gerado muitos debates públicos. Ainda assim, as bases biológicas sobre as quais repousa a identidade sexual, incluindo a orientação sexual, continuam mal definidas. Esforços atuais para definir a biologia da identidade sexual focalizam dois pontos principais: a genética e a biologia molecular da orientação sexual (ou, em uma definição mais ampla, a escolha do parceiro) e diferenças na estrutura e na função encefálicas entre indivíduos heterossexuais e homossexuais (veja a seguir). Apesar das muitas incertezas, esses trabalhos têm claramente colocado a sexualidade humana – tanto heterossexual quanto homossexual – sobre bases biológicas bem mais firmes. Esse é um avanço bem-vindo desde um passado não tão distante quando a identidade sexual e o comportamento era comumente explicado (ou estigmatizado) em termos sociais, psicanalíticos ou moralistas.

Ironicamente – embora talvez não seja de surpreender – o controle molecular e genético da identidade e do comportamento sexual e, em última análise, da orientação sexual são talvez mais bem compreendidos na mosca-das-frutas *Drosophila*, onde análises genéticas completas são mais fáceis. Essas observações avaliam o controle genético dos comportamentos, específicos de machos, de corte e acasala-

QUADRO 30B O caso de Bruce/Brenda

Um dia, no início da década de 1960, gêmeos idênticos XY nasceram de um casal canadense. Quando os gêmeos tinham sete meses de idade, os pais os levaram para serem circuncidados. Infelizmente, o cirurgião que realizou a operação queimou o pênis de um dos gêmeos com a faca de eletrocautério de forma tão grave que o pênis foi, praticamente, destruído. Os médicos foram unânimes em dizer aos pais que o gêmeo desfigurado seria incapaz de ter uma vida heterossexual normal, seria segregado por seus pares e sofreria de várias outras formas. Dado esse prognóstico terrível, os pais decidiram consultar John Money, um eminente sexólogo e pesquisador na Universidade John Hopkins, para decidir o que deveria ser feito.

Após encontrar a família, Money sugeriu o restabelecimento cirúrgico do sexo da criança e a criação do pequeno menino como uma menina. Os pais consentiram e, com a idade de 17 meses, os testículos da criança foram removidos, e seu escroto reformado para assemelhar-se a uma vulva. O pequeno menino, chamado Bruce, tornou-se conhecido como Brenda, na família e no círculo de amigos. Nos registros médicos de Money e nos artigos publicados, foram utilizados os pseudônimos "John" e "Joan".

Os pais fizeram todo o possível para criar Brenda como uma menina normal. Embora os relatos publicados de Money fossem otimistas, entrevis-

tas subsequentes com a família, incluindo a própria criança, indicaram que a verdade era muito mais complexa e, de fato, bem problemática. Em um estudo detalhado da evolução do caso, Milton Diamond da Universidade do Havaí, e Keith Sigmundson descreveram a intensa luta mantida por Brenda. Desde bem jovem, a criança recusava-se a usar vestidos, urinava de pé, sentia sempre que algo estava errado e, por fim, recusou-se a seguir os tratamentos hormonais iniciados na puberdade. Com 14 anos, Brenda exigiu saber a verdade e foi com relutância informada a respeito das circunstâncias por seus igualmente frustrados pais.

Brenda ficou muito aliviada ao saber a verdade, que explicava por que "ela" havia sempre sido acometida por sentimentos tão conflitantes, os quais haviam, às vezes, tornado sua vida tão miserável que o suicídio havia sido considerado. Brenda imediatamente passou a se vestir e a se comportar como um homem e começou a usar o nome David. David posteriormente sofreu cirurgia para ser reconfigurado como um macho fenotípico. Ele casou-se, adotou os filhos de sua esposa e viveu uma vida relativamente convencional como pai e marido.

Esse caso enfatiza o fato de que, nas palavras de Diamond e Sigmundson, "... são indiscutíveis as evidências de que humanos normais não são psicossocialmente neutros ao

nascimento, mas são, de acordo com sua herança de mamíferos, predispostos e inclinados a interagir com forças do ambiente, familiares e sociais, de modo masculino ou feminino". Casos como esse levantam sérias questões morais e éticas sobre a determinação cirúrgica do sexo quando, por alguma razão, essa for uma opção em aberto. Uma vez que, muitas vezes, não há modo de sabermos ao nascimento qual a predisposição determinada no encéfalo pela exposição precoce a hormônios, em muitos casos a informação é insuficiente para sabermos com qual sexo a criança, ou adulto, irá identificar-se. No caso de David, um erro deplorável foi feito quando foi ignorada a influência poderosa dos andrógenos circulantes durante o desenvolvimento sexual precoce. David, cujo sobrenome era Reimer, teve sua biografia relatada por J. Colapinto. Antes de sua morte, em 2004, Reimer considerou oportuno ter seu caso conhecido, visando à prevenção de tais erros no futuro.

Referências

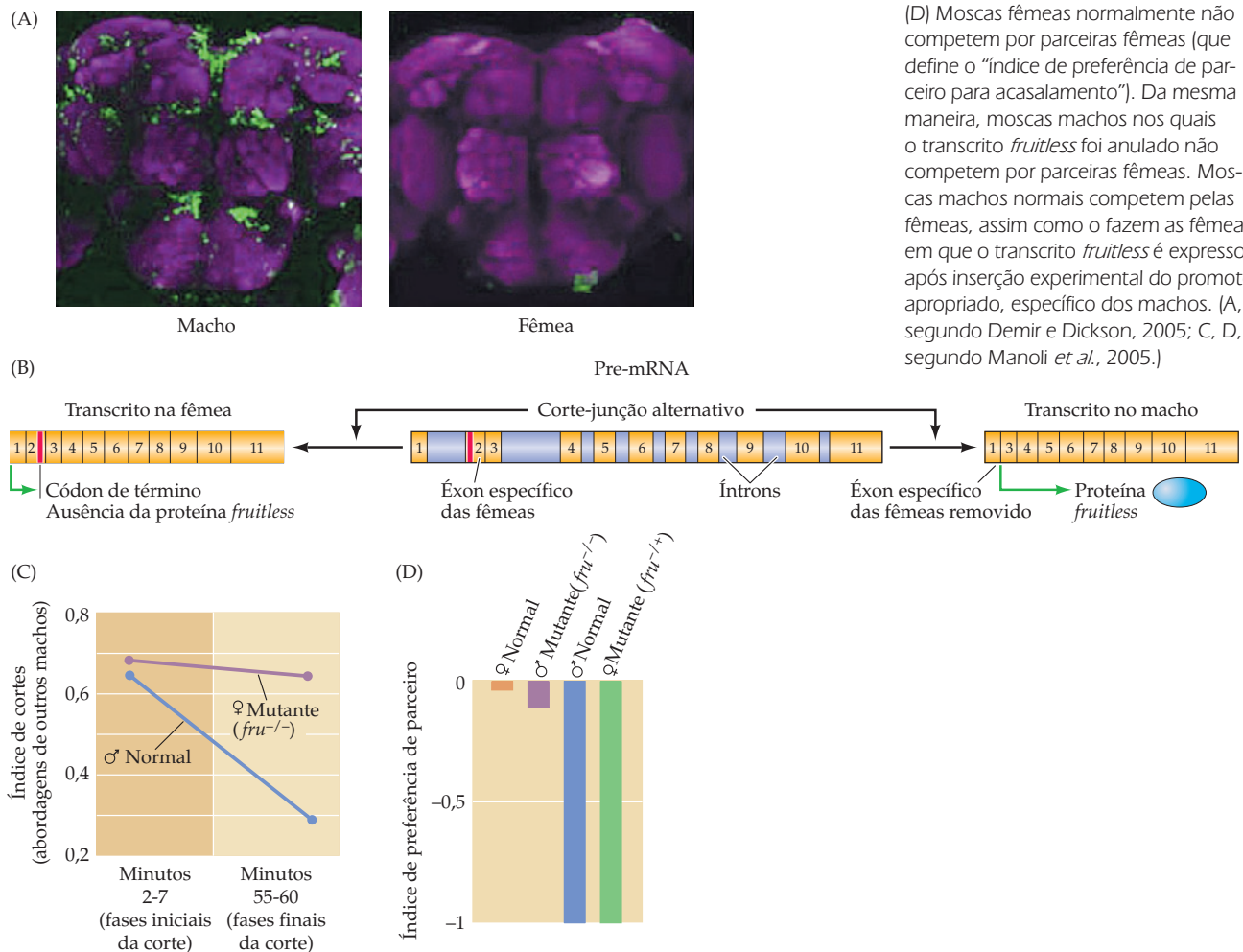
- COLAPINTO, J. (2000) *As Nature Made Him: The Boy Who Was Raised as a Girl*. New York: Harper Collins.
- DIAMOND, M. and H. K. SIGMUNDSON (1997) Sex reassignment at birth: Long-term review and clinical implications. *Arch. Ped. Adolesc. Med.* 151: 298–304.
- DREGER, A. D. (1998) "Ambiguous sex" or ambiguous medicine? *The Hastings Center Report* 28: 24–35.

mento e as influências do genoma na organização desses comportamentos. Após extensas avaliações da genética da determinação sexual em moscas, tornou-se claro que os genes que controlam o sexo fenotípico (i. e., o equivalente, na mosca, ao gene *SRY* humano) eram insuficientes para explicar a diferenciação dos circuitos neurais que medeiam o comportamento sexual específico de machos ou fêmeas. Assim, quando mutados, esses genes determinantes do sexo não prejudicam comportamentos de corte específicos de machos ou fêmeas. Em um esforço para resolver essa discrepância entre o controle genético da diferenciação gonadal e características sexuais secundárias *versus* o controle do comportamento reprodutivo específico de cada sexo, um único fator de transcrição específico dos machos, *fruitless*, foi identificado.

Esse fator exerce, aparentemente, um efeito importante na organização dos circuitos neurais que medeiam comportamentos específicos dos machos no encéfalo de *Drosophila*. Uma forma do gene *fruitless*, específica dos machos, é expressa em subconjuntos de neurônios no sistema nervoso central e periférico da mosca.

Esse fator não é observado no tecido gonadal ou em outras estruturas periféricas sexualmente dimórficas. Tanto machos quanto fêmeas têm um gene *fruitless*. No entanto, em virtude de mecanismos de corte-junção alternativos, os transcritos específicos para machos e para fêmeas são encontrados apenas nos encéfalos de machos e de fêmeas, respectivamente. Esse dimorfismo molecular é acompanhado por dimorfismos comportamentais nos procedimentos de corte e acasalamento, assim como na capacidade dos machos de se habituarem a (e, portanto, ignorarem) outros machos como possíveis parceiros. Todos esses comportamentos baseiam-se em circuitos sensoriais químicos, táteis e auditivos. Ainda assim, não há diferenças claras no tamanho do encéfalo ou no número de neurônios entre moscas machos e fêmeas. Em vez disso, a variante específica dos machos do processamento por meio de corte-junção do *fruitless* é expressa preferencialmente em um subconjunto de neurônios nos encéfalos de moscas machos, mas não nas de fêmeas (Figura 30.12A,B). Essa observação sugere que o *fruitless* regula detalhes da estrutura e da função do circuito neural. Se o fator de transcrição dos machos for deletado, esses animais não exibem o comportamento de corte específico dos machos. Se o *fruitless* estiver ausente de todos os neurônios, as moscas não acasalam. Por outro lado, quando o gene é inativado apenas nos neurônios olfatórios do encéfalo da mosca, os machos falham na habituação a outros machos por meio de indícios olfativos e tentam comportamentos de corte e acasalamento com eles (Figura 30.12C). Por fim, quando a forma específica do *fruitless* dos machos é expressa no encéfalo de fêmeas, ele suprime os comportamentos específicos de fêmeas, e essas moscas apresentam comportamentos de corte específicos de ma-

Figura 30.12 A expressão distinta de isoformas produzidas de forma sexo-específica a partir do gene *fruitless* de *Drosophila*, em função de mecanismos de corte-junção (*splicing*) alternativo, correlaciona-se com comportamentos de corte e acasalamento específicos de machos e fêmeas. (A) A proteína *fruitless* (com marcação em verde) é transcrita em subconjuntos de neurônios no encéfalo de *Drosophila* macho, mas não da fêmea. (B) Corte-junção alternativo de um éxon específico da fêmea no pré-AR-Nm *fruitless* leva a uma transcrição na qual um códon de término prematuro impede a tradução da proteína. O transcrito específico dos machos codifica uma proteína funcional. (C) A anulação do transcrito específico dos machos prejudica sua capacidade de habitarem-se a outros machos. As moscas mutantes continuam a tentar fazer a corte a outros machos, em vez de ignorá-los após um curto período de exposição inicial. (D) Moscas fêmeas normalmente não competem por parceiros fêmeas (que define o “índice de preferência de parceiro para acasalamento”). Da mesma maneira, moscas machos nos quais o transcrito *fruitless* foi anulado não competem por parceiras fêmeas. Moscas machos normais competem pelas fêmeas, assim como o fazem as fêmeas em que o transcrito *fruitless* é expresso após inserção experimental do promotor apropriado, específico dos machos. (A, segundo Demir e Dickson, 2005; C, D, segundo Manoli *et al.*, 2005.)



chos (Figura 30.12D). Essas observações indicam que há um controle genético dos circuitos no sistema nervoso que medeiam o reconhecimento e a preferência pelo sexo oposto *versus* o mesmo sexo, assim como as respostas comportamentais que definem – estreitamente, no caso da mosca – comportamento heterossexual *versus* comportamento homossexual.

Naturalmente, a compreensão da genética e da biologia molecular da orientação sexual humana não dispõe da resolução permitida pela extensa análise genética possível em *Drosophila*. Em humanos, a melhor evidência de um componente genético subjacente a comportamentos complexos como a orientação sexual é encontrado em estudos de gêmeos monozigóticos. Esses estudos indicam uma probabilidade ligeiramente maior de que ambos os gêmeos monozigóticos sejam homossexuais do que a probabilidade de gêmeos dizigóticos ou para pares de irmãos. Enquanto esse resultado sugere uma dimensão genética para a orientação sexual, a taxa de concordância (30% – ou seja, de cada 100 pares de gêmeos monozigóticos em que um deles é homossexual, em 30 deles o outro compartilhará a mesma orientação sexual) é menor do que aquela observada para outros traços complexos ou doenças (a taxa de concordância para a esquizofrenia, por exemplo, é de aproximadamente 50%). Embora outros estudos genéticos tenham tentado mapear a herança cromossomal da homossexualidade masculina, nenhum deles forneceu ligações replicáveis e definitivas. Há, no entanto, alguns indícios de que a herança da homossexualidade masculina possa ter um viés materno, levando à especulação de que seja um traço ligado ao X.

Por fim, diversas observações epidemiológicas sugerem explicações moleculares adicionais para o estabelecimento da orientação sexual em humanos. A mais notável dentre elas é a observação de que a ordem de nascimento de irmãos do sexo masculino correlaciona-se fortemente com a homossexualidade. Assim, para cada criança do sexo masculino que nasce subsequentemente de uma mesma mãe, a probabilidade de homossexualidade aumenta em aproximadamente 30%. Essa observação sugere a intrigante hipótese de que as mulheres estão expostas a antígenos masculinos específicos a cada vez que geram uma criança do sexo masculino, possivelmente estabelecendo uma imunidade aumentada que, de alguma forma, restringe a capacidade de os filhos subsequentes responderem a sinais masculinizantes durante o desenvolvimento intrauterino. Embora instigante, essa explicação, juntamente a todas as demais, continua no terreno da especulação. Hoje ainda não temos uma compreensão clara, genética ou molecular, acerca das bases da identidade e do comportamento sexual em humanos que se assemelhe àquelas descritas para *Drosophila*.

Orientação sexual e estrutura do encéfalo humano

No início da década de 1990, diversos estudos *post-mortem* de amostras de encéfalo tornaram-se notórios ao relatar dimorfismos anatômicos nos encéfalos de homens homossexuais e heterossexuais. Esse tópico foi estudado basicamente em machos, provavelmente em virtude da disponibilidade aumentada de amostras *post-mortem* de encéfalo obtidas de homens autodesignados homossexuais e que morreram de doenças relacionadas à AIDS – um fator complicante para a interpretação desses estudos. Essas análises de dimorfismos anatômicos baseiam-se na noção de que mecanismos resultando em um “encéfalo homossexual” (caso exista tal entidade singular) tenderiam a levar a estruturas dimórficas mais feminilizadas nos homens homossexuais e mais masculinizadas nas mulheres homossexuais.

As estruturas escolhidas para a análise foram um conjunto de núcleos no hipotálamo humano, denominados **núcleos intersticiais do hipotálamo anterior (NIHA)**. Esses núcleos foram uma escolha razoável, uma vez que estudos animais, descritos anteriormente neste capítulo, mostraram que essa área hipotalâmica (cujo equivalente em roedores é o NSD-POA) controla a excitação sexual e os comportamentos de penetração. Um desses núcleos em humanos, o NIHA-3, é geralmente dimórfico em homens e mulheres que se autoidentificam como heterossexuais (esse núcleo é cerca de 40% maior nos homens em relação às mulheres),

e, assim, foi considerado um candidato provável para a “feminilização” em homens homossexuais. Estudos iniciais realizados por Simon LeVay, em uma análise bem citada de uma amostra de tecidos *post-mortem* de homens homossexuais e heterossexuais indicaram que essas diferenças poderiam existir. Essas diferenças, no entanto, eram apenas modestamente significativas e não eram, de forma alguma, proféticas; o tamanho do NIHA-3, *per se*, não era um indicador confiável de orientação sexual na amostra relatada por LeVay. Estudos subsequentes, levando em consideração uma significativa tendência para alterações por degeneração em tecidos encefálicos de pacientes HIV-positivos, independente da orientação sexual, não foram capazes de observar tal dimorfismo sugerido. De fato, estudos de diversos outros dimorfismos anatômicos do hipotálamo em homens heterossexuais e homossexuais (mulheres são pouco estudadas) não têm encontrado resultados consistentes. As evidências atuais sugerem, portanto, que o volume ou o número de neurônios em núcleos hipotalâmicos sexualmente dimórficos *per se* não prognosticam de forma confiável a orientação sexual, se é que há alguma correlação entre essas variáveis.

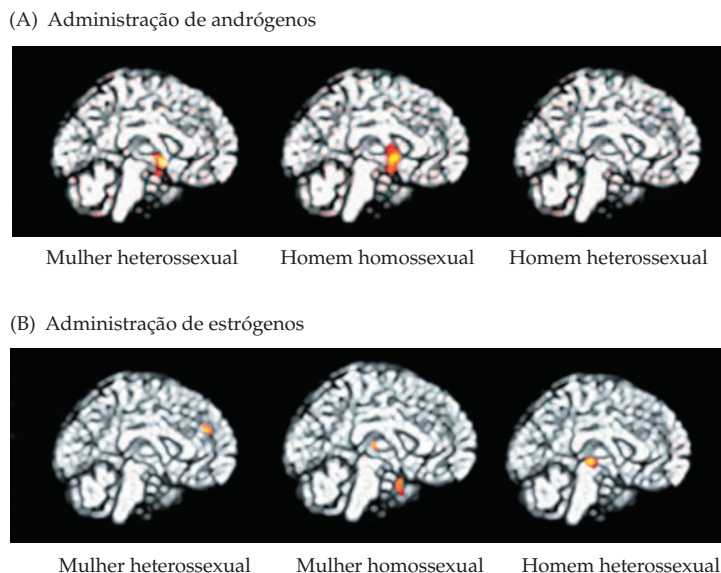
A aplicação de técnicas de imageamento funcional tem lançado alguma luz sobre essa questão, pelo mapeamento da ativação relativa de regiões potencialmente dimórficas nos encéfalos de homens e mulheres heterossexuais e homossexuais em resposta a estímulos comportamentalmente relevantes. Nesses estudos, os participantes foram selecionados com cuidado considerando idades comparáveis, orientação sexual compatível (tanto para homossexuais quanto para heterossexuais), estado de suas relações pessoais (uma porcentagem equilibrada tanto de heterossexuais quanto de homossexuais apresentavam relacionamentos estáveis) e resultado do teste do HIV (nenhum dos participantes era positivo para HIV). Homens e mulheres heterossexuais apresentam padrões diferentes de ativação hipotalâmica *versus* olfativa, quando lhes são apresentados andrógenos ou estrógenos como substâncias odoríferas (veja Capítulo 15). Ambos os tipos de compostos determinam percepções olfativas em homens e mulheres, e a experiência consciente de cada odor (que foi feita utilizando-se uma escala descritiva de prazer, familiaridade, intensidade e irritabilidade) é, aparentemente, a mesma. Ainda assim, os andrógenos determinam a ativação do hipotálamo anterior apenas em mulheres. Há pouca ou nenhuma ativação focal nos homens. Em contraste, os estrógenos determinam ativação do hipotálamo anterior em homens, com pouca ativação hipotalâmica nas mulheres (há, no entanto, ativação da amígdala em resposta a estrógenos, como o odor em mulheres). Não há diferenças observáveis na ativação de outras estruturas olfativas (p. ex., o córtex piriforme), e odores sexualmente neutros não determinam esses padrões distintos de ativação.

Esses estudos de IRMf revelaram concordância (em até 95%) entre homens homossexuais e mulheres heterossexuais, assim como concordância entre mulheres homossexuais e homens heterossexuais. Os andrógenos ativam o hipotálamo anterior em homens homossexuais assim como em mulheres heterossexuais, e os estrógenos ativam o hipotálamo anterior em mulheres homossexuais, assim como em homens heterossexuais (Figura 30.13). O significado comportamental desse dimorfismo funcional não é claro. Ainda assim, essas observações fornecem a melhor evidência até hoje a respeito da existência de diferenças no encéfalo que se correlacionam com identidade ou orientação sexual. Além disso, essas diferenças sugerem que pode haver alguma aquisição de características femininas nos encéfalos de homens homossexuais e de características masculinas nos encéfalos de mulheres homossexuais. Assim como em *Drosophila*, essas diferenças funcionais podem refletir distinções sutis na atividade ou nas conexões de subconjuntos de neurônios nas regiões encefálicas que medeiam comportamentos sexuais, em vez de dimorfismos maiores, relacionados com diferenças mais óbvias no sexo fenotípico.

Diferenças relacionadas com o sexo nas funções cognitivas

Diferenças no encéfalo e no comportamento humanos que refletem distinções no sexo genotípico, no sexo fenotípico e em comportamentos reprodutivos e paren-

Figura 30.13 Padrões distintos de ativação do encéfalo por estrógenos e andrógenos em mulheres e homens heterossexuais e homossexuais. (A) Os andrógenos determinam ativação focal do hipotálamo (vermelho) em mulheres heterossexuais e em homens homossexuais; não há ativação do hipotálamo de homens heterossexuais. (B) Os estrógenos ativam o córtex cingulado, mas não o hipotálamo, em mulheres heterossexuais. Em mulheres lésbicas, os estrógenos determinam alguma ativação do hipotálamo, de modo similar à ativação observada em homens heterossexuais.



tais distintos são indiscutíveis. Sobre isso, é sempre mais fácil declararmos que os encéfalos de homens e mulheres são diferentes de fato. Quando considerações acerca de diferenças no encéfalo e no comportamento vão além do domínio das atividades reprodutivas ou da lactação, no entanto, as evidências tornam-se muito menos claras. Salvo sabedoria (ou preconceito) convencional de que meninos e meninas e/ou homens e mulheres possuem maiores aptidões para, ou interesses em, certas tarefas, há pouca evidência de que capacidades cognitivas de homens e mulheres sejam diferentes de forma estritamente correlacionada com o sexo genotípico ou fenotípico. É mais provável que muitas das aparentes diferenças sexuais observadas em tarefas cognitivas que abrangem linguagem, aprendizado, memória ou capacidade visuoespacial estejam refletindo diferenças não diretamente relacionadas com dimorfismos sexuais geneticamente estabelecidos. Desse modo, diferenças estatisticamente significativas no desempenho de homens e mulheres em várias tarefas podem, no mínimo com igualdade, representar influências sociais ou culturais que resultam em diferentes padrões de comportamento aprendido, que podem estar indiretamente relacionados com o sexo genotípico ou fenotípico. É basicamente impossível determinar-se se, caso essas influências tivessem sido aplicadas igualmente a ambos os sexos, não se observaria igualdade no desempenho das tarefas.

A possibilidade de diferenças estruturais no sistema nervoso, além daquelas observadas na medula espinhal e no hipotálamo, tem se mostrado ainda mais difícil de avaliar-se. Análises *post-mortem*, bem como IRM estrutural, sugerem que diversas estruturas (incluindo comissuras cerebrais como o corpo caloso e a comissura anterior, núcleos como a amígdala e diversas regiões corticais) podem diferir em forma ou tamanho em homens e mulheres (Figura 30.14). Muitos dos estudos anatômicos relevantes, no entanto, são complicados pelo pequeno número de amostras e pela análise dedutiva que revela apenas pequenas diferenças em forma ou tamanho.

Grande interesse tem sido focalizado na amígdala como o sítio central mais provável para a observação de dimorfismo sexual além da medula espinhal e do hipotálamo, talvez em função de seu papel bem estabelecido na regulação das eferências de núcleos hipotalâmicos, assim como pela hipersexualidade observada em animais ou pacientes com lesão bilateral da amígdala (veja Capítulo 29). Alguns estudos utilizando IRM sugerem que a amígdala nos machos tenha um volume maior do que nas fêmeas. No entanto, estudos adicionais indicam que essas diferenças não são significativas quando as medidas são corrigidas em função do tamanho do encéfalo ou do volume craniano. O tamanho do encéfalo

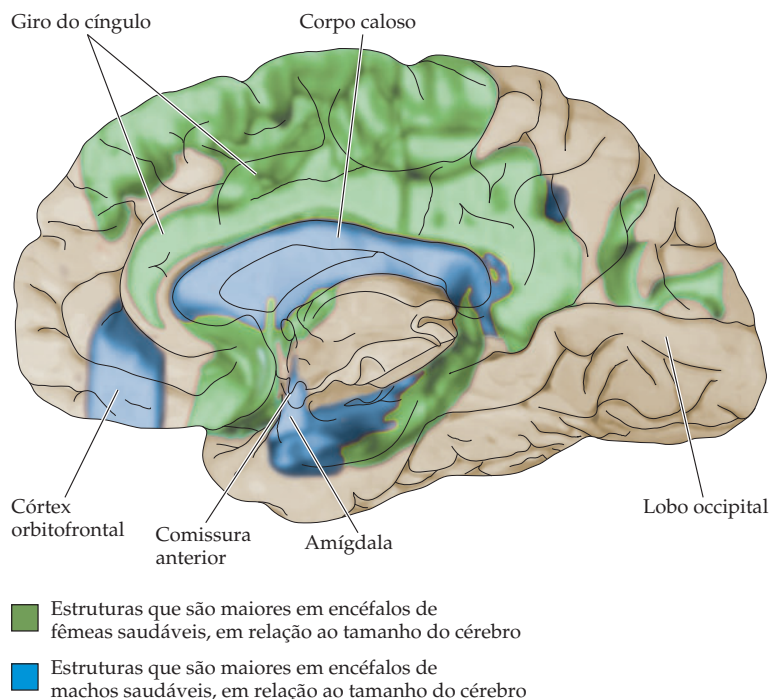


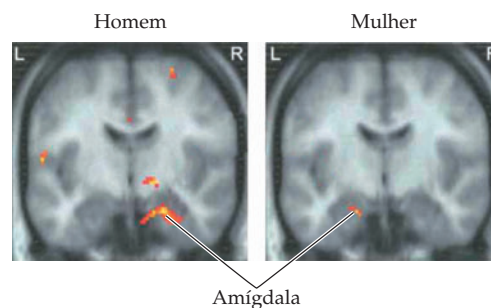
Figura 30.14 Resumo das regiões encefálicas, além do hipotálamo, cujo tamanho, em média, difere nos encéfalos de machos e de fêmeas. É importante observar que essas representações baseiam-se em estimativas médias de diferenças de tamanhos. A variabilidade individual torna impossível prognosticar o sexo de um indivíduo unicamente com base nos tamanhos das regiões encefálicas aqui mostradas. (Segundo Cahill, 2006)

e o volume craniano estão fortemente correlacionados com o tamanho corporal, o qual, obviamente, tende a diferir em homens e mulheres. Estudos de sujeitos com intersexualidade (síndrome de Turner, HAC, 47-XY) sugerem que, de fato, a amígdala pode ser sexualmente dimórfica, talvez em função dos níveis alterados de esteroides gonadais nessas condições. Esses estudos, no entanto, são complicados pelo tamanho geralmente menor do encéfalo em indivíduos com intersexualidade genética. A despeito disso, a aparente tendência em uma pequena amostra de pacientes sugere que o cromossomo X extra, presente na síndrome de Turner, está de fato correlacionado com uma amígdala menor, e que um cromossomo Y extra, em indivíduos XYY, parece correlacionar-se com uma amígdala maior. Em contraste, tanto homens quanto mulheres com HAC tendem a apresentar volumes ligeiramente menores para as amígdalas, quando comparados com o normal, conforme medido por IRM.

Ao contrário desses dados anatômicos de certo modo incertos, há uma distinção funcional bem robusta nas amígdalas de homens e mulheres enquanto desempenham tarefas de memória emocional. Nessas tarefas, os sujeitos observam imagens ou filmes aversivos ou amedrontadores, que determinam uma resposta emocional. Diversas semanas mais tarde, esses sujeitos são avaliados quanto à memória dessas imagens. Ao recordar coisas com conteúdo emocional, a amígdala direita apresenta sua máxima ativação nos homens, enquanto a esquerda é maximamente ativada nas mulheres (Figura 30.15). Essas diferenças funcionais sugerem que a *lateralidade da ativação*, e não o tamanho do núcleo, seja o principal dimorfismo sexual na amígdala. Não se sabe, no entanto, qual o significado funcional dessa observação.

Além dessas observações, tem sido sugerido que diversas outras tarefas cognitivas apresentam dimorfismo sexual, com base principalmente em diferentes padrões de ativação observados por IRMf nos encéfalos de homens e mulheres. Em todos os casos, porém, os dimorfismos são estatísticos e não absolutos; assim, o desempenho unicamente dessas tarefas ou a observação do tamanho ou da forma da estrutura relacionada não permitem prever, com confiabilidade, o sexo do indivíduo. As tarefas que, acredita-se, permitem potencial comportamento dimórfico incluem várias funções visuoespaciais, memória de trabalho e linguagem. Embora o dimorfismo de linguagem ainda seja controverso, estudos

Figura 30.15 A ativação da amígdala em resposta à memória de imagens com conteúdo emocional definido é diferente em homens e mulheres. Quando são apresentadas aos homens imagens previamente vistas, com conteúdo emocional negativo, a amígdala direita é ativada de forma focal. Quando as mesmas imagens, previamente vistas, são apresentadas a mulheres, observa-se ativação focal da amígdala esquerda. (Segundo Cahill *et al.*, 2004.)



recentes têm replicado a observação inicial de que homens tendem a processar informações relacionadas à linguagem de forma mais lateralizada, com maior ativação de regiões no hemisfério esquerdo (veja Capítulo 27). Estudos anatômicos em paralelo – muitos dos quais não têm sido consistentemente replicados – sugerem diferenças no hipocampo, áreas corticais pré-frontais (em especial o córtex orbitofrontal, que pode ser proporcionalmente maior em mulheres), córtex parietal, córtex cingulado e córtices temporais relacionados à audição e à linguagem (veja Figura 30.14). Embora sugestivas, nenhuma dessas observações demonstra diferenças sexuais consistentes e robustas nas funções cognitivas ou nas regiões encefálicas relacionadas. Certamente, nenhum desses propostos dimorfismos pode ser usado confiavelmente para distinguir ou prever – ou limitar – o desempenho de meninas e meninos (ou mulheres e homens) em qualquer tarefa comportamental além daqueles comportamentos dependentes de genótipo/fenótipo e diretamente relacionados à reprodução ou ao cuidado da prole. Essa conclusão não significa que essas diferenças não existam (de fato, muitos argumentariam que elas existem). No entanto, existem substanciais dúvidas quanto a quaisquer diferenças comportamentais observadas, salvo aquelas pertinentes à reprodução ou ao cuidado da prole, serem estabelecidas como uma consequência direta do sexo genotípico ou fenotípico.

Resumo

Em todo o reino animal, os encéfalos de indivíduos machos e fêmeas são especializados de acordo com a divisão de tarefas comportamentais relacionadas à reprodução e ao cuidado da prole. Nos mamíferos, o mais forte determinante dessas diferenças é a distinção inicial dos tecidos gonadais, sob o controle do fator de transcrição masculinizante Sry. Esse fator determina o sexo genético de um indivíduo e, normalmente, também seu sexo fenotípico. A influência do Sry, no entanto, é indireta. Ele não se expressa nos encéfalos de machos ou fêmeas. Em vez disso, o desenvolvimento do tecido gonadal de machos e fêmeas, em consequência da masculinização mediada pelo Sry, leva à produção diferencial de hormônios gonadais circulantes (em particular estrógeno e testosterona) que influenciam profundamente o desenvolvimento das estruturas encefálicas que controlam estruturas periféricas (genitália, glândulas mamárias) diretamente relacionadas à reprodução e ao cuidado da prole. Essas estruturas incluem grupos de neurônios motores na medula espinhal, assim como distintos subconjuntos de neurônios no hipotálamo medial e anterior. A atividade desses neurônios está diretamente relacionada a comportamentos de acasalamento (excitação, monta, ejaculação) e/ou a comportamentos parentais primários (amamentação), e as estruturas onde estão localizados esses neurônios são anatomicamente dimórficas em machos e fêmeas. Alguns desses dimorfismos refletem a regulação trófica sobre sobrevivência e morte celular em estruturas relevantes com base em diferenças anatômicas em órgãos periféricos inervados ou regulados por essas células (a genitália de machos e fêmeas, glândulas mamárias nas fêmeas e músculos relacionados). A existência e o significado funcional de dimorfismos relacionados a distinções mais sutis da identidade

de gênero e da orientação sexual é ainda muito controversa. Essas diferenças, conquanto tenham uma clara base biológica, provavelmente não estão apenas relacionadas a dimorfismos que coordenam a determinação periférica do sexo genético e fenotípico com a organização do encéfalo que coordena as distintas funções reprodutivas e parentais em machos e fêmeas.

Leitura complementar

Revisões

BLACKLESS, M., A. CHARUVAstra, A. DERRYCK, A. FAUSTO-STERLING, K. LAUZANNE and E. LEE (2000) How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Amer. J. Human Biol.* 12: 151–166.

MACLUSKY, N. J. and F. NAFTOLIN (1981) Sexual differentiation of the central nervous system. *Science* 211: 1294–1302.

McEWEN, B. S. (1999) Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. *PNAS* 96: 7128–7129.

MORRIS, J. A., C. L. JORDAN and S. M. BREEDLOVE (2004) Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. *Nature Neurosci.* 7: 1034–1039.

SMITH, C. L. and B. W. O'MALLEY (1999) Evolving concepts of selective estrogen receptor action: From basic science to clinical applications. *Trends Endocrinol. Metab.* 10: 299–300.

SWAAB, D. F. (1992) Gender and sexual orientation in relation to hypothalamic structures. *Horm. Res.* 38 (Suppl. 2): 51–61.

SWAAB, D. F. and M. A. HOFMAN (1984) Sexual differentiation of the human brain: A historical perspective. In *Progress in Brain Research*, Vol. 61. G. J. De Vries (ed.). Amsterdam: Elsevier, p. 361–374.

Artigos originais importantes

ALLEN, L. S., M. HINES, J. E. SHRYNE and R. A. GORSKI (1989) Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J. Neurosci.* 9: 497–506.

ALLEN, L. S., M. F. RICHEY, Y. M. CHAI and R. A. GORSKI (1991) Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J. Neurosci.* 11: 933–942.

BEYER, C., B. EUSTERSCHULTE, C. PILGRIM and I. REISERT (1992) Sex steroids do not alter sex differences in tyrosine hydroxylase activity of dopaminergic neurons in vitro. *Cell Tissue Res.* 270: 547–552.

BREEDLOVE, S. M. and A. P. ARNOLD (1981) Sexually dimorphic motor nucleus in the rat lumbar spinal cord: Response to adult hormone manipulation, absence

in androgen-insensitive rats. *Brain Res.* 225: 297–307.

BYNE, W., M. S. LASCO, E. KERUTHER, A. SHINWARI, L. JONES and S. TOBET (2000) The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: Assessment for sexual variation in volume and neuronal size, density and number. *Brain Res.* 856: 254–258.

BYNE, W. and 8 others. (2002) The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: An investigation of variation with sex, sexual orientation and HIV status. *Horm. Behav.* 40: 86–92.

COOKE, B. M., G. TABIBNIA and S. M. BREEDLOVE (1999) A brain sexual dimorphism controlled by adult circulating androgens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 7538–7540.

DEVRIES, G. J. and 9 others. (2002) A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J. Neurosci.* 22: 9005–9014.

FORGER, N. G. and S. M. BREEDLOVE (1987) Motoneuronal death during human fetal development. *J. Comp. Neurol.* 264: 118–122.

FREDERIKSE, M. E., A. LU, E. AYLWARD, P. BARTA and G. PEARLSON (1999) Sex differences in the inferior parietal lobule. *Cerebral Cortex* 9: 896–901.

GORSKI, R. A., J. H. GORDON, J. E. SHRYNE and A. M. SOUTHAM (1978) Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res.* 143: 333–346.

GRON, G., A. P. WUNDERLICH, M. SPITZER, R. TOMCZAK and M. W. RIEPE (2000) Brain activation during human navigation: Gender different neural networks as substrate of performance. *Nature Neurosci.* 3: 404–408.

LeVAY, S. (1991) A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253: 1034–1037.

LASCO, M. S., T. J. JORDAN, M. A. EDGAR, C. K. PETITO and W. BYNE (2002) A lack of dimorphism of sex or sexual orientation in the human anterior commissure. *Brain Res.* 936: 95–98.

MEYER-BAHLBURG, H. F. L., A. A. EHRHARDT, L. R. ROSEN and R. S. GRUEN (1995) Prenatal estrogens and

the development of homosexual orientation. *Dev. Psych.* 31: 12–21.

MODNEY, B. K. and G. I. HATTON (1990) Motherhood modifies magnocellular neuronal interrelationships in functionally meaningful ways. In *Mammalian Parenting*, N. A. Krasnegor e R. S. Bridges (eds.). New York: Oxford University Press, p. 306–323.

RAISMAN, G. and P. M. FIELD (1973) Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. *Brain Res.* 54: 1–29.

ROSSELL, S. L., E. T. BULLMORE, S. C. R. WILLIAMS and A. S. DAVID (2002) Sex differences in functional brain activation during a lexical visual field task. *Brain Lang.* 80: 97–105.

SWAAB, D. F. and E. FLIERS (1985) A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science* 228: 1112–1115.

WALLEN, K. (1996) Nature need nurture: The interaction of hormonal and social influences on the development of behavioral sex differences in Rhesus monkeys. *Horm. Behav.* 30: 364–378.

WOOLLEY, C. S. and B. S. MCEWEN (1992) Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J. Neurosci.* 12: 2549–2554.

XERRI, C., J. M. STERN and M. M. MERZENICH (1994) Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior. *J. Neurosci.* 14: 1710–1721.

ZHOU, J.-N., M. A. HOFMAN, L. J. G. GOOREN and D. F. SWAAB (1995) A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378: 68–70.

Livros

FAUSTO-STERLING, A. (2000) *Sexing the Body*. New York: Basic Books.

GOY, R. W. and B. S. MCEWEN (1980) *Sexual Differentiation of the Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

LEVAY, S. (1993) *The Sexual Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

LEVAY, S. and S. M. VALENTE (2006) *Human Sexuality*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Capítulo 31

Memória

Visão geral

Uma das mais intrigantes funções complexas do encéfalo é a capacidade de armazenar informação oriunda da experiência e evocar grande parte dessa informação intencionalmente. Sem essa capacidade, muitas das funções cognitivas discutidas nos capítulos precedentes não funcionariam. *Aprendizado* é o nome dado ao processo pelo qual uma nova informação é adquirida pelo sistema nervoso e pode ser observado por meio de mudanças no comportamento. *Memória* é o nome dado ao mecanismo de codificação, armazenamento e evocação dessa informação. Igualmente fascinante (e importante) é a capacidade – normal – que temos de esquecer informações. O esquecimento patológico ou amnésia, por outro lado, tem sido especialmente instrutivo acerca das bases neurológicas da memória. A amnésia é definida como a incapacidade de aprender novas informações ou de evocar informações que já tenham sido adquiridas. A importância da memória na vida diária tornou a compreensão desses diversos fenômenos um dos maiores desafios das modernas neurociências, um desafio que apenas começou a ser enfrentado. Os mecanismos da plasticidade que fornecem bases celulares e moleculares plausíveis para alguns aspectos do armazenamento de informação já foram considerados nos Capítulos 8 e 23 a 25. Este capítulo resume a organização geral da memória humana, examina as principais manifestações clínicas de distúrbios da memória e considera as implicações desses distúrbios para que finalmente cheguemos a uma compreensão mais detalhada da memória humana.

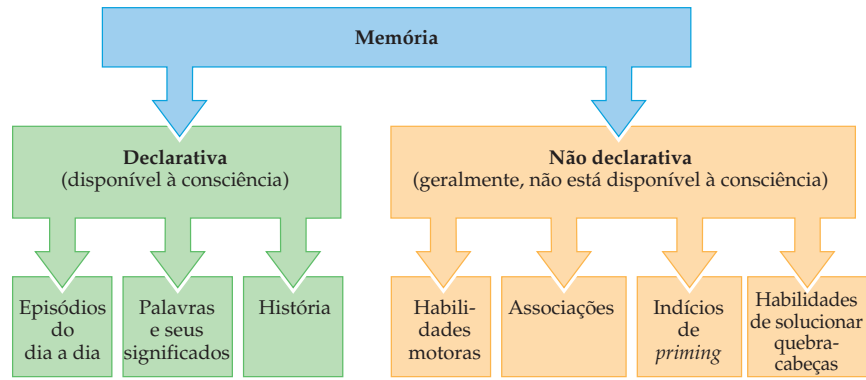
Categorias qualitativas da memória humana

Humanos possuem pelo menos dois sistemas qualitativamente diferentes de armazenamento de informação, que são normalmente designados como memória declarativa e memória não declarativa (Figura 31.1; veja também Quadro 31A). A **memória declarativa*** é o armazenamento (e a evocação) do material que está disponível para a consciência e pode, em princípio, ser expresso mediante a linguagem (por isso, é “declarativa”). Exemplos de memória declarativa são a capacidade de se recordar de um número de telefone, de uma canção ou das imagens de algum evento passado. A **memória não declarativa** (algumas vezes chamada de *memória de procedimentos***), por sua vez, não está disponível à percepção consciente, pelo menos não de forma detalhada. Essas memórias envolvem habilidades e associações que são, em geral, adquiridas e evocadas em um nível inconsciente. Lembrar como discar o telefone, como cantar a canção, como inspecionar eficientemente uma cena ou fazer toda a miríade de associações que ocorre continuamente são, todos, exemplos de memórias que pertencem a essa categoria. É difícil, ou mesmo impossível, dizer como fazemos essas coisas,

* N. de T. A expressão *memória declarativa* em humanos refere-se a dois aspectos: a possibilidade de evocação *consciente* de fatos e eventos e o fato de se poder fazê-lo mediante *verbalização* (i.e., empregando linguagem simbólica). A expressão *memória explícita* vem sendo muito utilizada recentemente, pois abrange o equivalente desse tipo de memória também em animais (que não envolve linguagem nem, possivelmente, consciência), sendo, assim, mais geral.

** N. de T. Esse tipo de memória refere-se a habilidades e destrezas motoras cujo aprendizado/memorização parece envolver outras áreas do encéfalo e cuja execução não implica evocação consciente da mesma; também denominada *memória implícita* (ver nota anterior).

Figura 31.1 Principais categorias qualitativas para a memória humana. A memória declarativa inclui aquelas memórias que podem ser trazidas à consciência e expressas como eventos, imagens ou sons lembrados, etc. A memória não declarativa ou de procedimentos inclui habilidades motoras, habilidades cognitivas, condicionamento clássico simples, efeitos de *priming* e outras informações que são adquiridas e evocadas inconscientemente.



e não estamos conscientes de qualquer memória em particular enquanto executamos essas tarefas. De fato, pensar acerca dessas atividades pode até mesmo inibir a capacidade de desempenhá-las de modo tranquilo e eficiente (pensar sobre como rebater uma bola de tênis ou balançar um taco de golfe frequentemente piora as coisas).

Se por um lado é razoável dividir a memória e o aprendizado humanos em categorias, com base na acessibilidade da informação armazenada para a percepção consciente, essa distinção torna-se problemática quando consideramos os processos de aprendizado e memória em animais. A partir de um ponto de vista evolutivo, é improvável que a memória declarativa tenha surgido *de novo* em humanos com o desenvolvimento da linguagem. Embora alguns pesquisadores continuem a argumentar defendendo classificações diferentes em humanos e outros animais, estudos recentes sugerem que processos semelhantes de memória operam em todos os mamíferos e que essas funções de memória apresentam uma circuitaria neural homóloga. Em outros mamíferos, a memória declarativa refere-se normalmente ao armazenamento de informações que poderiam, em princípio, ser declaradas por meio da linguagem (p. ex., “o queijo na caixa do canto”) e que depende da integridade do lobo temporal medial e de suas estruturas associadas (como discutido posteriormente neste capítulo). A memória não declarativa em outros animais, assim como nos humanos, pode ser pensada como se fosse referente ao aprendizado e ao armazenamento de associações sensoriais e capacidades motoras que não são dependentes das porções temporais mediais do encéfalo.

Categorias temporais da memória

Além dos tipos de memória definidos pela natureza daquilo que é lembrado, a memória pode também ser categorizada de acordo com o *tempo* durante o qual ela é efetiva. Embora os detalhes dessa divisão ainda sejam bem debatidos tanto por psicólogos como por neurobiólogos, três classes temporais de memória são geralmente aceitas (Figura 31.2). A primeira delas é a **memória imediata**, por definição

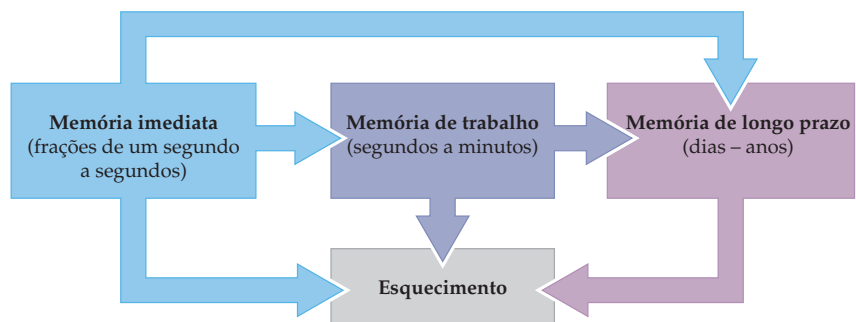


Figura 31.2 Principais categorias temporais para a memória humana. A informação contida nas memórias imediata e de trabalho pode passar para a memória de longo prazo, embora a maior parte da informação seja prontamente esquecida.

QUADRO 31A A memória filogenética

Uma categoria de armazenamento de informação que normalmente não é mencionada em abordagens mais comuns é a memória que surge da experiência das espécies por eras, estabelecida pela ação da seleção natural sobre mecanismos celulares e moleculares do desenvolvimento neural. Essa informação armazenada não depende da experiência pós-natal, mas daquilo que uma determinada espécie tem encontrado normalmente em seu ambiente. Essas “memórias” não são menos importantes do que aquelas adquiridas pela experiência individual e provavelmente apresentam muitos mecanismos biológicos subjacentes em comum com memórias estabelecidas durante a vida de um indivíduo. (Afinal de contas, memórias filogenéticas e ontogenéticas baseiam-se na conectividade neuronal.)

Informações sobre a experiência da espécie, expressas pelo comportamento endógeno ou “instintivo”, podem ser muito sofisticadas, conforme evidenciado em exemplos coletados por etólogos em um amplo espectro de espécies animais, incluindo primatas. Os exemplos mais bem estudados desses comportamentos são aqueles que ocorrem em aves jovens. Aves recém-saídas do ovo chegam ao mundo com um conjunto elaborado de comportamentos inatos. Primeiro, é o comportamento complexo que permite ao filhote da ave sair do ovo. Tendo saído, uma variedade de comportamentos adicionais indica a extensão em que essa parte inicial da vida depende da informação herdada. Filhotes de espécies precoces “sabem” alisar com o bico, bicar, abrir os bicos e desempenhar uma variedade de outras ações imediatamente. Em algumas espécies, aves recém-saídas do ovo automaticamente abaixam-se

no ninho quando um falcão sobrevoa, mas ignoram o voo de um pássaro inócuo. Konrad Lorenz e Niko Tinbergen utilizaram silhuetas seguradas com as mãos para investigar esse fenômeno em gaivotas marinhas, como ilustrado na figura. “Logo tornou-se óbvio”, escreveu Tinbergen, “que... a reação era principalmente com relação à forma: quando o modelo apresentava um pescoço pequeno, de forma que a cabeça projetava-se apenas um pouco à frente da linha das asas, disparava uma reação de alarme independentemente da forma exata do fantoche”. É evidente que a memória da sombra de um predador está de algum modo construída no sistema nervoso dessa espécie. Em primatas, os exemplos incluem o medo inato que os macacos recém-nascidos têm de serpentes e de objetos que assomam de forma indistinta.

Apesar da pouca atenção dada a esse tipo de memória, ela é provavelmente o componente mais importante da informação armazenada no encéfalo que determina se um indivíduo sobrevive por tempo suficiente para se reproduzir, ou não.

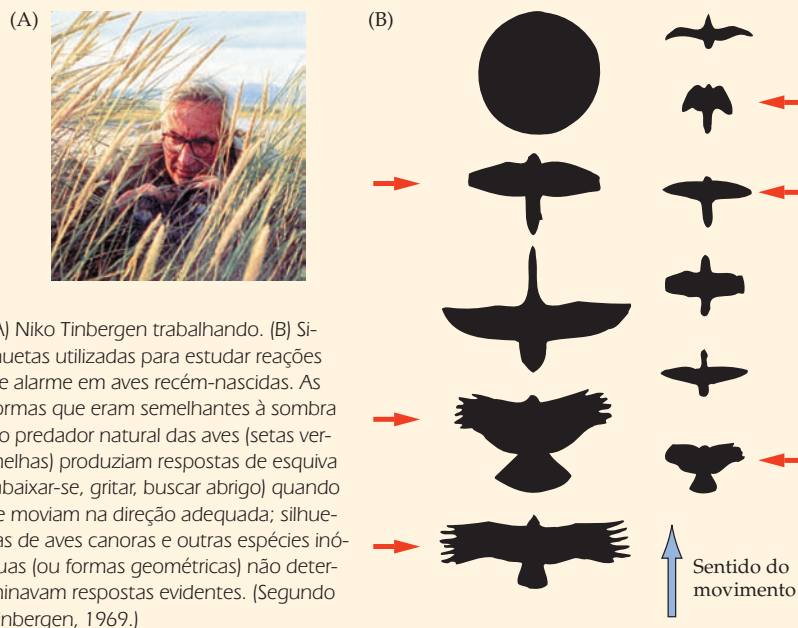
Referências

TINBERGEN, N. (1969) *Curious Naturalists*. Garden City, NY: Doubleday.

TINBERGEN, N. (1953) *The Herring Gull's World*. New York: Harper & Row.

LORENZ, K. (1970) *Studies in Animal and Human Behaviour*. (Traduzido para o inglês por R. Martin.) Cambridge, MA: Harvard University Press.

DUKAS, R. (1998) *Cognitive Ecology*. Chicago: University of Chicago Press.



(A) Niko Tinbergen trabalhando. (B) Silhuetas utilizadas para estudar reações de alarme em aves recém-nascidas. As formas que eram semelhantes à sombra do predador natural das aves (setas vermelhas) produziam respostas de esquiva (abaixar-se, gritar, buscar abrigo) quando se moviam na direção adequada; silhuetas de aves canoras e outras espécies inócuas (ou formas geométricas) não determinavam respostas evidentes. (Segundo Tinbergen, 1969.)

a capacidade rotineira de manter na consciência, durante frações de segundo, experiências em andamento. A capacidade desse registro é muito ampla, e todas as modalidades sensoriais (visual, verbal, tátil e assim por diante) parecem ter seu próprio registro de memória.

A **memória de trabalho**, a segunda categoria temporal, é a capacidade de manter e manipular informações na consciência durante segundos a minutos, enquanto ela é utilizada para atingir um determinado objetivo comportamental.

Um exemplo diário de memória de trabalho é a procura por um objeto perdido; a memória de trabalho permite que a busca se faça de forma eficiente, evitando lugares já inspecionados. Uma maneira convencional de se testar a integridade da memória de trabalho junto ao leito de um paciente, por exemplo, é apresentar-lhe uma lista de dígitos ordenados ao acaso, pedindo-lhe que os repita. Surpreendentemente, o “*span* de dígitos” normal é de apenas 7 a 9 números.

A terceira categoria temporal de memória é a **memória de longa duração** e compreende a retenção de informação de forma mais permanente, durante dias, semanas ou mesmo durante toda a vida. Acredita-se que parte da informação armazenada na memória imediata ou na memória de trabalho seja armazenada como memória de longa duração, embora a maior parte desses registros seja evidentemente esquecida. A maioria dos pesquisadores concorda em considerar o assim denominado **engrama** (i. e., o substrato físico da memória de longa duração na maquinaria neuronal) como dependente de alterações de longa duração na eficácia da transmissão em conexões sinápticas relevantes, e/ou do crescimento real e da reordenação dessas conexões. Como vimos no Capítulo 8, há boas razões para se pensar que ambos os tipos de alterações sinápticas ocorram.

Evidências para uma transferência continuada de informação da memória de curta duração para a de longa duração, ou **consolidação**, são observadas no fenômeno do *priming*. O *priming* é em geral demonstrado apresentando-se aos sujeitos experimentais um conjunto de itens aos quais eles são expostos sob falsos pretextos. Por exemplo, uma lista de palavras pode lhes ser mostrada com a instrução de que devem identificar alguma característica que seja na verdade estranha ao experimento (p. ex., dizer se as palavras são verbos, adjetivos ou substantivos). Mais tarde – por exemplo, no dia seguinte –, os mesmos indivíduos recebem um teste diferente no qual lhes é pedido que preencham letras que faltam a certas palavras, com as letras que vierem à cabeça. A lista usada como teste na verdade inclui fragmentos de palavras que foram apresentadas no dia anterior, misturados com fragmentos de palavras que não haviam sido apresentadas. Os sujeitos colocam as letras para completar as palavras que foram apresentadas no dia anterior em uma velocidade maior do que seria esperado pelo acaso, mesmo que não tenham memória específica das palavras vistas anteriormente; além disso, são mais rápidos para preencher com letras que formam as palavras previamente vistas do que palavras novas. O *priming* mostra que uma informação previamente conhecida tem influência, embora possamos estar completamente inconscientes de seu efeito no comportamento subsequente. O significado do *priming* é bem conhecido – pelo menos intuitivamente – de anunciantes, de professores, de cônjuges e de outros que queiram influenciar o modo como pensamos e agimos.

Apesar do predomínio dessa transferência, a informação armazenada nesse processo não é particularmente confiável. Considere, por exemplo, a lista de palavras na Tabela 31.1A. Se a lista for lida para um grupo de estudantes que são imediatamente instados a identificar quais dos diversos itens (Tabela 31.1B) estavam na lista original e quais não estavam, o resultado é surpreendente. Normalmente, cerca de metade dos estudantes relatam que a palavra “doce” estava incluída na lista da Tabela 31.1A e que estão bem seguros disso. O mecanismo de tal “lembrança” errônea é possivelmente a forte associação previamente realizada entre as palavras na lista da Tabela 31.1A e a palavra “doce”, que predispõe os estudantes a pensarem que “doce” era um membro do conjunto original. Claramente, as memórias, mesmo aquelas sobre as quais estamos bem seguros, são muitas vezes falsas.

A importância da associação para o armazenamento da informação

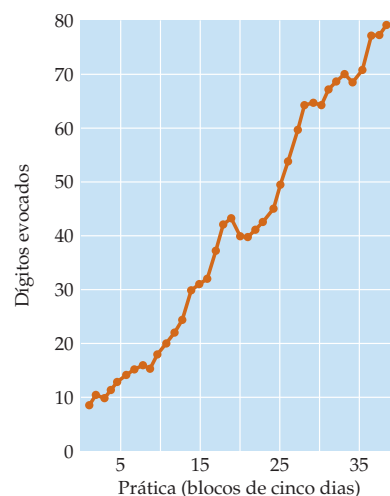
A capacidade humana para lembrar informações relativamente sem significado é surpreendentemente limitada (como mencionamos, uma lista de cerca de 7 a 9 números ou outros itens arbitrários). Essa capacidade, no entanto, pode ser aumentada de forma significativa. Por exemplo, um estudante universitário que durante alguns meses passou uma hora por dia praticando a memorização de números apresentados ao acaso foi capaz de aumentar essa capacidade para uma lista de

TABELA 31.1 A falibilidade da memória humana^a

(A) Lista inicial de palavras	(B) Lista-teste subsequente
Bala	Sabor
Azedo	Ponto
Açúcar	Doce
Amargo	Chocolate
Bom	Açúcar
Sabor	Agradável
Dente	
Agradável	
Mel	
Soda	
Chocolate	
Coração	
Torta	
Comer	
Bolo	

^aApós ouvir as palavras da lista A lidas em voz alta, pediu-se aos participantes que identificassem quais dos itens na lista B estavam também na lista A. Ver o texto para os resultados.

Figura 31.3 Aumento da quantidade de dígitos evocados com a prática (e em função do desenvolvimento de estratégias de associação). Durante muitos meses, com uma hora de prática por dia, 3 a 5 dias por semana, este indivíduo aumentou a quantidade de dígitos evocados de 7 para 79 números. Dígitos ao acaso eram lidos para ele a uma velocidade de um por segundo. Se uma sequência era evocada corretamente, um dígito era adicionado à próxima sequência. (Segundo Ericsson *et al.*, 1980.)



cerca de 80 dígitos (Figura 31.3). Ele conseguiu isso fazendo subconjuntos de listas de números que lhe eram dados lembrar datas ou tempos em pistas de corrida (ele participava de competições) – enfim, atribuindo um contexto significativo a itens originalmente sem significado. Essa mesma estratégia de *associação* é utilizada pela maior parte dos “mnemonistas” profissionais que encantam audiências com sua prodigiosa memória. Um desafio para muitos mnemonistas profissionais é memorizar tantos dígitos quantos forem possíveis dos infinitos dígitos da entidade matemática π ; o atual recorde norte-americano é de mais de 13.000 decimais! O mnemonista que detém esse recorde é um músico. Ele realizou essa façanha mnemônica associando dígitos e notas musicais.

Da mesma forma, um bom jogador de xadrez pode lembrar-se da posição de muito mais peças após um breve exame do tabuleiro do que um jogador de menor categoria, talvez porque as posições têm um significado muito maior para indivíduos que percebem as possibilidades de um jogo intrincado do que para novatos (Figura 31.4). Assim, a capacidade da memória de trabalho de-



Figura 31.4 O grau de retenção de uma informação que é apresentada brevemente depende da experiência passada, do contexto e da importância que é atribuída pelo sujeito a essa informação. (A) Posições no tabuleiro após o 21º movimento das peças brancas no 10º jogo do Campeonato Mundial de Xadrez, em 1985, entre A. Karpov (brancas) e G. Kasparov (pretas). (B) Um arranjo ao acaso das mesmas 28 peças. (C, D) Após uma breve visão do tabuleiro do jogo real, mestres de xadrez reconstruem as posições das peças com eficiência muito maior do que jogadores iniciantes. Com um tabuleiro arranjado ao acaso, entretanto, iniciantes apresentam um desempenho tão bom ou melhor do que jogadores experientes. (Segundo Chase e Simon, 1973.)

pende muito daquilo que a informação em questão significa para o indivíduo e com que facilidade ela pode ser associada à informação que já tenha sido armazenada.

A capacidade de humanos de lembrar informação significativa no curso normal dos eventos é, de fato, enorme. Consideremos o caso de Arturo Toscanini, o falecido maestro da Orquestra Filarmônica NBC, que, dizem, tinha em sua cabeça as partituras completas de mais de 250 obras para orquestra, assim como a música e libretos de cerca de cem óperas. Uma vez, logo antes de um concerto em Saint Louis, o primeiro fagotista aproximou-se de Toscanini um tanto consternado, porque ele havia recém-descoberto que uma das chaves de seu fagote estava quebrada. Após um ou dois minutos de profunda concentração, conta a história, Toscanini voltou-se para o alarmado fagotista e o informou que não havia necessi-

QUADRO 31B Síndrome do autista inteligente (*idiot savant*)

Uma anomalia fascinante do desenvolvimento que envolve a memória humana é aquela apresentada por raros indivíduos que, até recentemente, eram denominados “*idiotas prodígios*” (a literatura corrente tende a discutir esse fenômeno em termos da denominação menos pejorativa “síndrome do prodígio” ou, ainda, “síndrome do autista inteligente”). Esses “prodígios” são indivíduos que, por várias razões ainda não bem compreendidas (normalmente lesão cerebral durante o período perinatal), apresentam restrições graves na maior parte das atividades mentais, mas são extraordinariamente competentes e mnemonicamente capazes em determinados domínios. Essa capacidade altamente desproporcional, quando comparada com o restante de sua vida mental, pode ser espantosa. De fato, esses indivíduos – cujo talento especial pode ser em cálculos, história, arte, linguagem ou música – são normalmente diagnosticados como gravemente retardados.

Muitos exemplos podem ser citados, mas um resumo de um desses casos é suficiente para nossos propósitos. O indivíduo cuja história será resumida aqui recebeu o nome fictício de “Christopher” em um estudo detalhado realizado pelos psicólogos Neil Smith e Ianthi-Maria Tsimpli. Quando Christopher tinha poucas semanas de idade, descobriu-se que apresentava uma grave lesão cerebral (talvez resultado de rubéola durante a gestação, ou de anoxia durante o nascimento; o registro é incerto quanto a esse aspecto). Christopher vivia

internado desde a infância porque era incapaz de cuidar de si próprio, não encontrava o caminho por onde devia circular, apresentava pouca coordenação visuomotora das mãos e várias outras deficiências. Testes de QI em escalas-padrão apresentavam escore baixo, compatível com sua incapacidade geral de lidar com a vida diária. Escores na escala Wechsler eram, em diferentes ocasiões, 42, 67 e 52.

Apesar dessa grave incapacitação mental, Christopher interessou-se intensamente por livros desde os três anos de idade, em particular por aqueles que forneciam informações factuais e listas (p. ex., listas telefônicas e dicionários). Com cerca de 6 ou 7 anos, ele começou a ler artigos técnicos, que sua irmã, às vezes, trazia do trabalho para casa, e logo demonstrou uma surpreendente proficiência em línguas estrangeiras. Seu talento especial para aquisição e utilização da linguagem, uma área em que os prodígios são frequentemente muito limitados, cresceu rapidamente. No início da adolescência, Christopher podia traduzir – e comunicar-se em – uma variedade de línguas, nas quais suas capacidades eram descritas como variando do rudimentar para o fluente, incluindo dinamarquês, holandês, finlandês, francês, alemão, grego moderno, hindu, italiano, norueguês, polonês, português, russo, espanhol, sueco, turco e galês. Esse extraordinário nível de capacitação linguística é ainda mais notável se considerarmos que ele não tinha treino formal em línguas estrangeiras, mesmo do ensino básico, e não podia

jogar jogo da velha ou jogo de damas, pois não conseguia entender as regras necessárias para efetuar movimentos nesses jogos.

Pouco sabemos acerca das bases biológicas por trás das características tão extraordinárias desses indivíduos. É razoável dizermos, entretanto, que é improvável que os prodígios tenham alguma capacidade nas áreas em que são peritos que exceda a competência de indivíduos com inteligência normal, quando esses enfocam apaixonadamente um determinado tema. Presume-se que o intenso interesse dos prodígios em um determinado domínio cognitivo deva-se a uma ou mais regiões do encéfalo que continuam a trabalhar razoavelmente bem. Seja por retroalimentação social, seja por satisfação própria, os prodígios claramente dispõem uma grande parte de seu tempo e de sua energia mental praticando a habilidade que podem exercitar mais ou menos normalmente. O resultado é que as associações relevantes que eles estabelecem tornam-se especialmente ricas, como demonstrado pelo caso de Christopher.

Referências

- MILLER, L. K. (1989) *Musical Savants: Exceptional Skill in the Mentally Retarded*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associations.
- SMITH, N. and I. -M. TSIMPLI (1995) *The Mind of a Savant: Language Learning and Modularity*. Oxford, England: Basil Blackwell Ltd.
- HOWE, M. J. A. (1989) *Fragments of Genius: The Strange Feats of Idiots Savants*. Routledge, New York: Chapman and Hall.

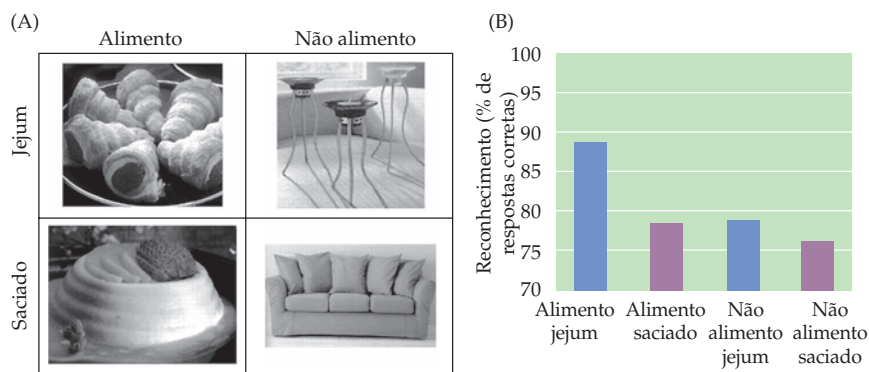


Figura 31.5 Memória com motivação. (A) Os participantes estudaram um conjunto de fotografias de alimentos e de fotografias de outros objetos, não alimentos (i. e., peças de mobiliário) e foram posteriormente testados quanto a sua capacidade de discriminar entre fotografias que haviam visto e fotografias novas. Em uma das condições testadas, os participantes foram deixados em jejum por várias horas. (B) A memória para fotografias de alimentos aumentou significativamente quando os participantes estavam em jejum, mas não houve efeito dessa condição sobre a memória de fotografias de mobiliário. Resultados como esse enfatizam a importância da motivação e do interesse para o desempenho em testes de memória. (Segundo Morris e Dolan, 2001.)

dade de se preocupar, pois aquela nota não aparecia em qualquer dos trechos para o fagote no programa daquela noite.

Prodígios de memória como esses realizados por mnemonistas matemáticos, mestres de xadrez e por Arturo Toscanini não são um tipo de aprendizado inútil, mas resultado da fascinação que aficionados dedicam a seus interesses em especial (Quadro 31B). Esses exemplos sugerem que a motivação desempenha um papel importante para a memória. Isso parece ser verdade mesmo para tarefas simples como lembrar um conjunto de figuras em um experimento em laboratório. Em um desses estudos, os pesquisadores pediram aos participantes para estudar um conjunto de fotografias que eram ou de peças de mobília ou de alimentos (Figura 31.5). Os participantes foram posteriormente testados com um conjunto muito maior de fotografias, que incluíam imagens do conjunto previamente estudado juntamente a outras novas fotografias e deveriam apenas indicar se a fotografia era “velha” ou “nova”. Em um dos experimentos, os pesquisadores aumentaram a fome dos participantes, privando-os de alimento por diversas horas. Como esperado, os indivíduos com fome estavam muito mais propensos a lembrar de figuras de alimentos do que lembrá-los quando saciados. Não houve efeito da motivação sobre a memória das figuras de peças de mobiliário.

Observações como essas revelam a importância da motivação e do interesse em lembrar e têm implicações importantes para os sistemas subjacentes à memória. Embora alguns possam alardear as capacidades mnemônicas de um Toscanini, a capacidade humana de lembrar as coisas que nos interessam profundamente – sejam estatísticas de futebol, enredos de telenovelas, imagens de alimentos apetitosos, sejam os detalhes da estrutura do cérebro – é surpreendente.

Esquecimento

Há alguns anos, uma pesquisa de opinião mostrou que 84% dos psicólogos concordam com a afirmação de que “tudo que aprendemos é armazenado permanentemente na mente, embora algumas vezes determinados detalhes não sejam acessíveis”. Os 16% que discordaram deviam ganhar as melhores notas. O bom senso indica que, não fosse pelo esquecimento, nossos cérebros estariam oprimidos com uma carga insuportável representada pelo colosso de informações inúteis, que são codificadas em nossa memória “tampão” imediata. De fato, o cérebro humano é muito bom em esquecer. Além do desempenho não confiável em testes como do exemplo da Tabela 31.1, a Figura 31.6 mostra que a memória da aparência de um centavo (um ícone visto milhares de vezes desde a infância) é incerta, na melhor das hipóteses, e que as pessoas gradualmente esquecem aquilo que viram ao longo dos anos (*shows* de TV, nesse caso). Parece evidente que esquecemos de coisas que não tenham maior importância e que memórias pouco ou nada utilizadas deterioram-se com o tempo.

A capacidade de esquecer informação sem importância pode ser tão decisiva para a vida normal quanto reter informação que seja significativa. Uma razão para essa suposição é a existência de raros indivíduos que apresentam dificuldades

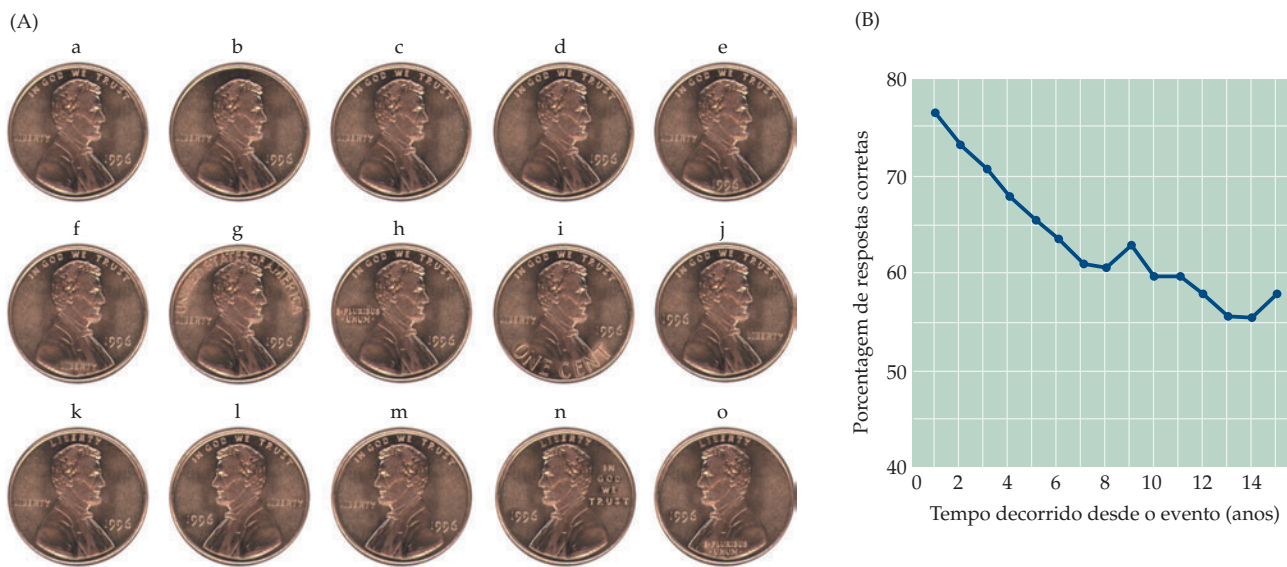


Figura 31.6 Esquecimento. (A) Diferentes versões da face em um dos lados da moeda norte-americana de um centavo. Apesar de expostas inúmeras vezes a esse desenho, que lhes era familiar, poucas pessoas foram capazes de apontar a versão autêntica (a). Fica claro que a informação repetida não é necessariamente retida. (B) A deterioração de memórias de longa duração foi avaliada nesse exemplo por um teste de múltipla escolha em que se pedia aos participantes que reconhecessem os nomes de programas de televisão que haviam sido transmitidos por apenas uma temporada, durante os últimos 15 anos. O esquecimento da informação armazenada que não é mais utilizada evidentemente ocorre gradual e progressivamente ao longo dos anos (desempenho ao acaso = 25%). (A, segundo Rubin e Kontis, 1983; B, segundo Squire, 1989.)

com o apagamento normal de informações. Talvez o caso mais conhecido seja o do paciente “S.,” estudado ao longo de diversas décadas pelo psicólogo russo A. R. Luria. A descrição de Luria de um de seus primeiros encontros nos dá uma ideia da razão pela qual S., então um repórter de jornal, era tão interessante:

Apresentei a S. uma série de palavras, depois números, depois letras, lendo-as vagarosamente, ou apresentando-as de forma escrita. Ele as leu ou escutou com atenção e, então, reproduziu o material exatamente como havia sido mostrado. Eu aumentei o número de elementos em cada série, dando-lhe 30, 50 ou mesmo 70 palavras ou números, mas isso também não foi problema para ele. Ele não necessitava confiar qualquer parte do material para a memória; se eu lhe desse uma série de palavras ou números, que eu lia clara e vagarosamente, ele ouviria com atenção, algumas vezes pedindo-me para parar e enunciar alguma palavra mais claramente, ou, se ficava em dúvida sobre se ouvira corretamente uma palavra, me pedia para repeti-la. Normalmente, durante um experimento, ele fechava os olhos ou fitava o espaço, fixando seu olhar em um determinado ponto. Quando o experimento terminava, ele pedia que fizéssemos uma pausa, enquanto percorria o material em sua mente, para ver se o havia retido. Então, sem outro momento de pausa, ele reproduzia a série que lhe havia sido lida.

A. R. Luria (1987), *The Mind of a Mnemonist*, p. 9-10

A fenomenal memória de S., entretanto, nem sempre lhe fazia bem. Ele tinha dificuldade em dominar sua mente, oprimida por informações triviais que ele tendia, por vezes, a enfocar a ponto de ficar incapacitado. Como Luria descreveu:

Desse modo, tentar entender uma passagem, captar a informação que ela contivesse (que outras pessoas fazem separando aquilo que é mais importante) tornava-se um processo tortuoso para S., uma luta contra imagens que continuavam emergindo em sua mente. As imagens, então, eram tanto um obstáculo quanto um auxiliar do aprendizado, pelo fato de impedir S. de se concentrar naquilo que era essencial. Além disso, uma vez que essas imagens tendiam a se agrupar, produzindo ainda mais imagens, ele era levado longe a esmo, sendo forçado a voltar e a repensar toda a sequência. Conseqüentemente, uma simples passagem – uma frase, por exemplo – se transformava em um verdadeiro trabalho de Sísifo.

Ibid., p. 113

Embora o esquecimento seja um processo mental normal e aparentemente essencial, ele também pode se manifestar de forma patológica, uma condição

TABELA 31.2 Causas de amnésias

Causas	Exemplos	Sítio de lesão
Oclusão vascular de ambas as artérias cerebrais posteriores	Paciente R. B. (Quadro 31C)	Lesão bilateral do lobo temporal medial, em especial no hipocampo
Tumores na linha média	—	Lesão bilateral do tálamo medial (hipocampo e outras estruturas relacionadas se o tumor for suficientemente grande)
Trauma	Paciente N. A. (Quadro 31C)	Lesão bilateral do lobo temporal medial
Cirurgia	Paciente H. M. (Quadro 31C)	Lesão bilateral do lobo temporal medial
Infecções	Encefalite por herpes simplex	Lesão bilateral do lobo temporal medial
Deficiência de vitamina B ₁	Síndrome de Korsakoff	Lesão do tálamo medial e dos corpos mamilares
Terapia eletroconvulsiva (ECT) para a depressão	—	Incerto

denominada **amnésia**. Algumas das causas de perda de memória estão listadas na Tabela 31.2. A incapacidade de estabelecer novas memórias após uma lesão neurológica é chamada de **amnésia anterógrada**, enquanto a dificuldade em evocar memórias adquiridas previamente à neuropatologia desencadeante do problema é denominada **amnésia retrógrada**. Amnésias anterógrada e retrógrada ocorrem juntas muitas vezes, mas podem estar dissociadas em diversas circunstâncias. Amnésias em consequência de lesões bilaterais do lobo temporal e do diencefalo têm nos auxiliado a compreender algo acerca de onde e de como alguns tipos de memória são formadas e armazenadas, como discutiremos na próxima seção.

Sistemas encefálicos na base da formação da memória declarativa

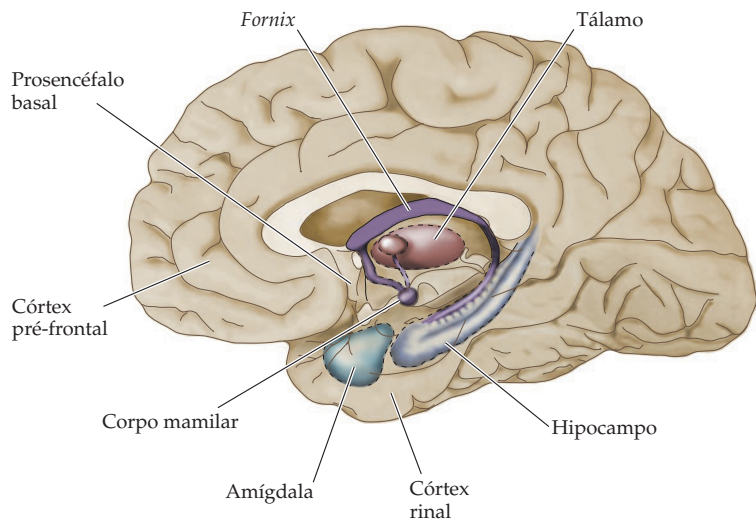
Três extraordinários casos clínicos de amnésia têm sido especialmente reveladores acerca dos sistemas encefálicos responsáveis pelo armazenamento de curta duração e pela consolidação da informação declarativa e são agora familiares a neurologistas e psicólogos como os pacientes H. M., N. A. e R. B. (Quadro 31C). Tomados em conjunto, esses casos mostram evidências impressionantes da importância do diencefalo mediano e das estruturas do lobo temporal medial – em especial do hipocampo – para o estabelecimento de novas memórias declarativas (Figura 31.7). Esses pacientes também demonstram que há um substrato anatômico diferente para a amnésia anterógrada e para a retrógrada, uma vez que em todos esses indivíduos a memória para eventos *prévios* à lesão que desencadeou a amnésia foi bastante preservada.

Esse déficit devastador é o resultado da incapacidade de estabelecer novas memórias. A amnésia retrógrada – a perda da memória para eventos que antecederam uma lesão ou doença – é mais comum em lesões generalizadas associadas ao traumatismo craniano e a doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (veja Quadro 31D). Embora certo grau de amnésia retrógrada possa ocorrer com lesões mais focais, causadoras de amnésia anterógrada, presume-se que o armazenamento de longa duração das memórias esteja distribuído em todo o encéfalo (veja a próxima seção). Assim, o hipocampo e as estruturas diencefálicas relacionadas, indicadas na Figura 31.7, formam e consolidam memórias declarativas que serão, por fim, armazenadas em outro lugar.

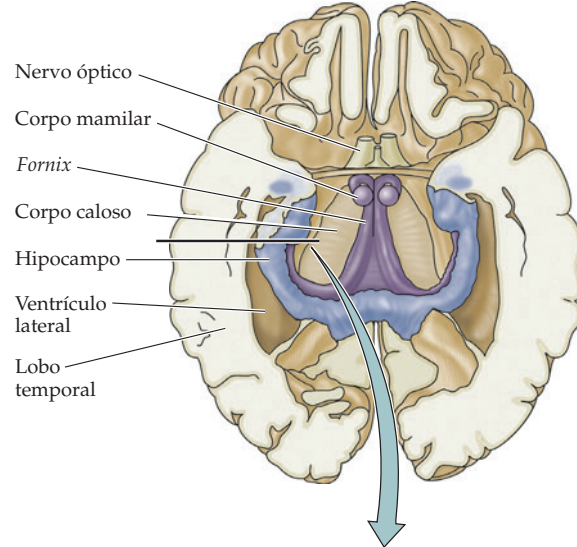
Outras causas de amnésia também têm revelado indícios acerca de quais partes do encéfalo seriam relevantes em vários aspectos da memória (veja Tabela 31.2). A **síndrome de Korsakoff**, por exemplo, manifesta-se em alcoolistas crônicos como resultado de deficiência de tiamina (vitamina B₁). Nesses casos,

Figura 31.7 Áreas encefálicas nas quais lesões tendem a produzir distúrbios na memória declarativa. Por inferência, a memória declarativa deve ter sua base na atividade fisiológica dessas estruturas. (A) Estudos com pacientes amnésicos têm mostrado que a formação das memórias declarativas depende da integridade do hipocampo e de suas conexões subcorticiais com os corpos mamilares e o tálamo dorsal. (B) Diagrama mostrando a localização do hipocampo visto em uma secção no plano horizontal. (C) O hipocampo, como apareceria em uma secção histológica no plano coronal, aproximadamente no nível indicado pela linha em (B).

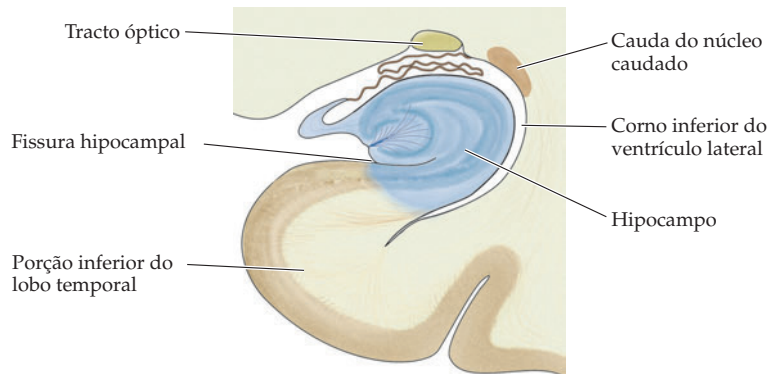
(A) Áreas encefálicas associadas a distúrbios da memória declarativa



(B) Vista ventral do hipocampo e de estruturas relacionadas com parte dos lobos temporais removida.



(C) O hipocampo em uma secção coronal



QUADRO 31C Casos clínicos que revelam o substrato anatômico das memórias declarativas

O caso de H. M.

H. M. havia sofrido crises convulsivas leves desde os 10 anos e crises generalizadas desde os 16. Em 1953, com 27 anos de idade, foi submetido a uma cirurgia para corrigir sua epilepsia crescentemente debilitadora. Após graduar-se no ensino médio, H. M. vinha trabalhando como técnico em uma pequena firma eletrotécnica até pouco antes de sua cirurgia. Seus ataques envolviam convulsões generalizadas, com mordida da língua, incontinência e perda da consciência (quadro típico de crises de grande mal). Apesar de tomar vários medicamentos, as crises continuaram incontroláveis e cresciam em gravidade. Poucas semanas antes da cirurgia, H. M. tornou-se incapacitado para o trabalho e teve de deixar seu emprego.

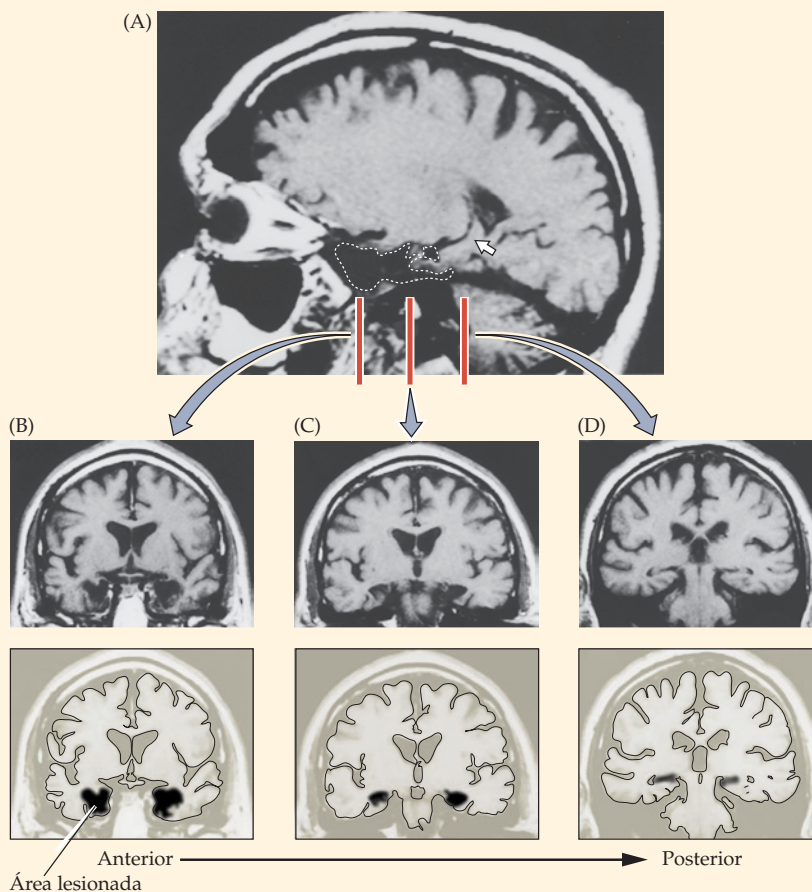
Em primeiro de setembro de 1953, uma ressecção bilateral do lobo temporal medial foi realizada, na qual foram removidos a amígdala, o úncus, o giro hipocampal e os dois terços anteriores do hipocampo. Naquele tempo, não se tinha claro ainda que uma cirurgia bilateral desse tipo poderia causar um profundo déficit de memória. Uma grave amnésia ficou evidente, porém, durante a recuperação de sua operação, e, por isso, a vida de H. M. mudou radicalmente.

O primeiro exame psicológico formal de H. M. foi realizado aproximadamente dois anos após a cirurgia, quando um profundo déficit de memória era ainda óbvio. Imediatamente antes do exame, por exemplo, H. M. estivera falando com a psicóloga; mesmo assim, ele não guardava memória dessa experiência poucos minutos após, negando que qualquer pessoa houvesse falado com ele. Ele informara uma data de março de 1953 e parecia ter abstraído o fato de ter sofrido uma operação ou de ter se tornado incapacitado como resultado dela. Ainda assim, seu escore na escala Wechsler-Bellevue de Inteligência foi de 112, um valor não muito diferente de seu QI anterior à cirurgia. Vários testes psicológicos foram aplicados, sem revelar quaisquer deficiências em per-

cepção, em pensamento abstrato ou em capacidade de raciocínio; ele parecia altamente motivado e, no contexto de uma conversa casual, normal. É importante observar que ele também apresentava bom desempenho em testes de capacidade para aprender novas habilidades, como escrever espelhado ou resolver quebra-cabeças (isto é, sua capacidade de formar memórias não declarativas estava intacta). Além disso, suas memórias mais antigas, anteriores à cirurgia,

eram facilmente evocadas, mostrando que as estruturas removidas durante a cirurgia não são um repositório permanente para essa informação. Na escala Wechsler de Memória (um teste específico para a memória declarativa), entretanto, ele mostrou desempenho bem comprometido e não podia lembrar-se de uma parte precedente do teste, cada vez que sua atenção se voltasse para outra parte do exame. Esses déficits, juntamente à óbvia incapacidade de evocar eventos de sua

(*Continua*)



Imagens por IRM do encéfalo do paciente H. M. (A) Vista sagital do hemisfério direito; a área da lobectomia temporal anterior está indicada pela linha branca pontilhada. O hipocampo posterior intacto é o objeto com formato de banana, indicado pela seta branca. (B-D) Seções coronais, aproximadamente nos níveis indicados pelas linhas vermelhas em (A). A imagem (B) é mais rostral e está no nível da amígdala. A amígdala e o córtex associado estão completamente ausentes. A imagem (C) está no nível do hipocampo rostral; também esta estrutura e o córtex associado foram removidos. A imagem (D) está no nível caudal do hipocampo; o hipocampo posterior parece intacto, embora de certa maneira encolhido. Os desenhos na parte inferior dão uma indicação mais clara das partes do encéfalo de H. M. que foram removidas (em sombra escura). (Segundo Corkin *et al.*, 1997.)

QUADRO 31C (Continuação)

vida diária, indicavam uma profunda perda da função da memória declarativa de curta duração.

Durante as décadas que se sucederam, H. M. foi estudado intensamente, principalmente por Brenda Milner e seus colegas, do Montreal Neurological Institute (Instituto Neurológico de Montreal). Sua deficiência de memória não diminuiu, e, de acordo com Milner, ele mal tinha ideia de quem ela era, apesar de se conhecerem há cerca de 50 anos. De forma triste e gradual, ele começou a apreciar sua deficiência: “Todo dia é único”, H. M. relatava, “qualquer que tenha sido a alegria e qualquer que tenha sido a tristeza que tenha experimentado”.

O caso de N. A.

N. A. nasceu em 1938 e cresceu com sua mãe e seu padrasto, frequentando escolas públicas na Califórnia. Após um ano de faculdade, ele ingressou na Força Aérea. Em outubro de 1959, foi designado como técnico de radar nos Açores e lá permaneceu até dezembro de 1960, quando um acidente bizarro o transformou em um famoso caso neurológico.

N. A. estava montando um modelo de aeroplano em seu quarto de campanha enquanto seu colega de quarto, sem que ele soubesse, estava praticando golpes de esgrima, investindo e aparando com uma miniatura de florete por trás da cadeira de N. A. N. A. virou-se abruptamente, e sua narina direita foi atravessada. A lâmina penetrou a placa cribriforme (a estrutura através da qual o nervo olfativo chega ao encéfalo) e executou um caminho para cima, dentro do prosencéfalo esquerdo. Em poucos minutos, N. A. perdeu a consciência (possivelmente em virtude do sangramento na região lesionada do encéfalo) e foi levado a um hospital. Lá, ele apresentou fraqueza no lado direito e paralisia dos músculos do olho direito inervados pelo terceiro nervo craniano. Uma cirurgia exploratória foi realizada, e o rasgo dural foi reparado. Gradualmente, ele se recuperou e foi mandado para casa, na Califórnia. Após alguns meses, sua única deficiência neurológica geral era uma

certa fraqueza ao olhar para cima e visão dupla. Ele continuava, entretanto, com uma grave amnésia anterógrada para memórias declarativas. Estudos de IRM, realizados pela primeira vez em N. A., em 1986, mostraram extensa lesão do tálamo e de tractos próximos, principalmente no lado esquerdo; havia também lesão do lobo temporal anterior direito. A exata extensão da lesão, entretanto, não foi determinada, pois N. A. continua vivo e bem de saúde.

A memória de N. A. desde a época de sua lesão, há mais de 40 anos, até o presente continuou prejudicada e, como H. M., apresenta desempenho muito prejudicado em testes formais para capacidade de aprender coisas novas. Seu QI é 124 e não apresenta deficiências em habilidades relacionadas com a linguagem, percepção ou outras medidas de inteligência. Pode também aprender novas habilidades não declarativas de forma bastante normal. Sua amnésia não é tão densa como aquela de H. M. e é mais verbal do que espacial. Ele pode, por exemplo, desenhar com precisão diagramas de materiais apresentados a ele anteriormente. Ainda assim, ele perde a noção de onde estão suas coisas, esquece o que fez e tende a esquecer-se de quem veio visitá-lo. Tem vagas impressões sobre eventos políticos, sociais ou esportivos que ocorreram desde sua lesão. Ver TV é difícil, pois tende a esquecer o enredo da história durante os comerciais. Por outro lado, sua memória para eventos anteriores a 1960 é extremamente boa; na verdade, seu estilo de vida tende a refletir os anos da década de 1950.

O caso de R. B.

Com 52 anos de idade, R. B. sofreu uma isquemia durante uma cirurgia cardíaca. Após a recuperação da anestesia, ficou evidenciado um profundo distúrbio amnésico. Como nos casos de H. M. e de N. A., seu QI era normal (111), e ele não mostrava outros déficits cognitivos, além do prejuízo na memória. R. B. foi submetido a uma série de testes durante os cinco anos seguintes e, conquanto sua amnésia não fosse tão grave quanto a de H. M.

ou a de N. A., ele falhava repetidamente em testes-padrão de capacidade para estabelecer novas memórias declarativas. Quando R. B. morreu, em 1983, de parada cardíaca congestiva, um exame detalhado de seu encéfalo foi realizado. O único achado significativo foram lesões bilaterais no hipocampo – especificamente, perda celular na região CA1, em extensa região ao longo da direção rostro-caudal daquela estrutura, em ambos os lados. Amígdala, tálamo e corpos mamilares, assim como estruturas do prosencéfalo basal, estavam normais. O caso de R. B. é particularmente importante, pois sugere que lesões hipocámpais, por si só, possam resultar em profunda amnésia anterógrada para a memória declarativa.

Referências

- CORKIN, S. (1984) Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: Clinical course and experimental findings in H.M. *Semin. Neurol.* 4: 249-259.
- CORKIN, S., D. G. AMARAL, R. G. GONZÁLEZ, K. A. JOHNSON and B. T. HYMAN (1997) H. M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from MRI. *J. Neurosci.* 17: 3964-3979.
- HILTS, P. J. (1995) *Memory's Ghost: The Strange Tale of Mr. M. and the Nature of Memory*. New York: Simon and Schuster.
- MILNER, B., S. CORKIN and H. -L. TEUBER (1968) Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: A 14-year follow-up study of H. M. *Neuropsychologia* 6: 215-234.
- SCOVILLE, W. B. and B. MILNER (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 20: 11-21.
- SQUIRE, L. R., D. G. AMARAL, S. M. ZOLA-MORGAN, M. KRITCHEVSKY and G. PRESS (1989) Description of brain injury in the amnesic patient N.A. based on magnetic resonance imaging. *Exp. Neurol.* 105: 23-35.
- TEUBER, H. L., B. MILNER and H. G. VAUGHN (1968) Persistent anterograde amnesia after stab wound of the basal brain. *Neuropsychologia* 6: 267-282.
- ZOLA-MORGAN, S., L. R. SQUIRE and D. AMARAL (1986) Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to the CA1 field of the hippocampus. *J. Neurosci.* 6: 2950-2967.

constata-se perda de tecido encefálico bilateralmente nos corpos mamilares e no tálamo medial, por razões ainda não bem compreendidas.

Estudos em animais com lesões do lobo temporal medial têm corroborado essas descobertas em pacientes humanos. Por exemplo, um teste aplicado a animais, que talvez fosse equivalente ao estudo da formação de memória declarativa em humanos, envolve a colocação de ratos em um tanque com água tornada opaca de forma a esconder uma plataforma submersa; observe que o tanque é cercado por uma série de indícios visuais (Figura 31.8). Ratos normais inicialmente buscam uma saída nadando ao acaso, até que encontram a plataforma submersa. Após re-

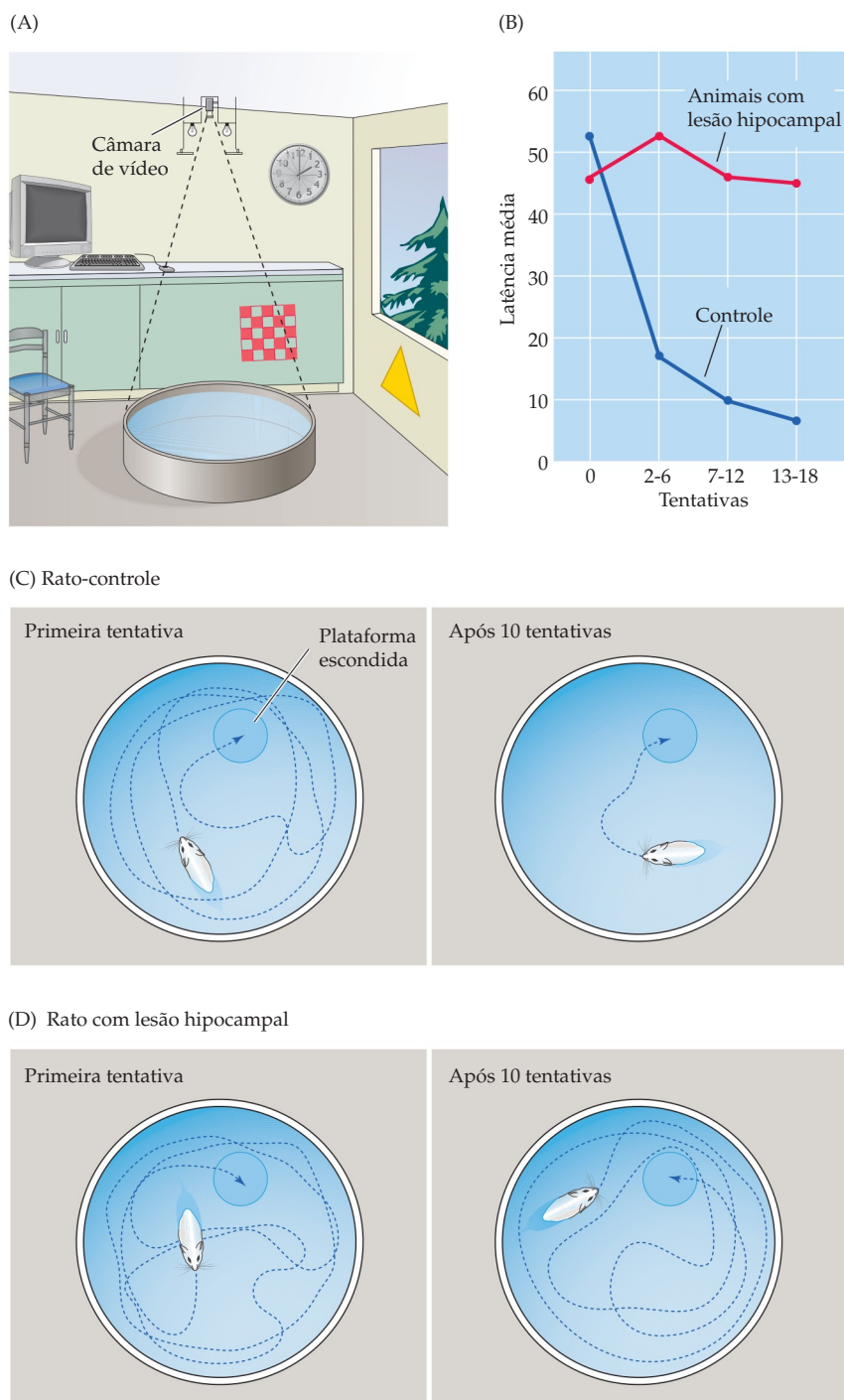
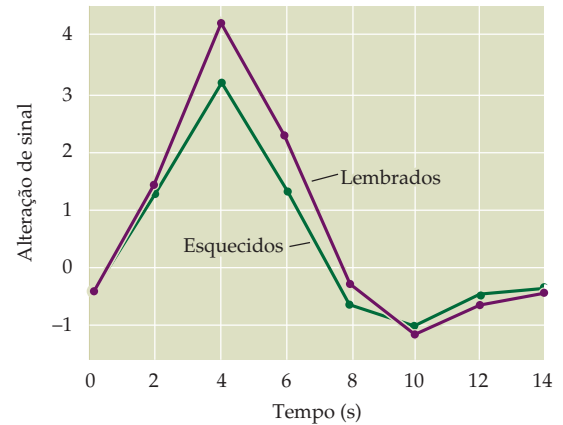


Figura 31.8 O aprendizado e a memória espacial em roedores depende do hipocampo. (A) Ratos são colocados em um tanque circular, com tamanho e forma parecidos aos de uma piscina de armar para crianças e preenchido com água opaca (leitosa). O ambiente que cerca o tanque contém indicações visuais, como janelas, portas, um relógio e assim por diante. Uma pequena plataforma está localizada logo abaixo da superfície. Enquanto os ratos buscam por esse local de descanso, o padrão do nado (indicado pela linha tracejada em C) é monitorado por uma câmera de vídeo. (B) Após poucas tentativas, ratos normais mostram rápida redução no tempo necessário para encontrar a plataforma, enquanto ratos com lesões hipocampais não apresentam essa redução. Amostragem de percursos de nado em ratos normais (C) e com lesão hipocampal (D) na 1ª e na 10ª tentativa. Ratos com lesões hipocampais são incapazes de lembrar onde a plataforma está localizada. (B, segundo Eichenbaum, 2000; C, D, segundo Schenk e Morris, 1985.)

Figura 31.9 A ativação do hipocampo e do córtex para-hipocampal adjacente prediz o desempenho em tarefas de memória. A ativação dessas áreas foi muito mais forte para itens que posteriormente foram lembrados. (Segundo Wagner *et al.*, 1998.)



petidos testes, no entanto, eles aprendem a nadar diretamente para a plataforma, independentemente da posição de onde são colocados no tanque. Ratos com lesões hipocâmpais ou em estruturas próximas não aprendem a localizar a plataforma, sugerindo que a memória da localização da plataforma, em relação à configuração das pistas visuais, depende das mesmas estruturas neurais fundamentais para a formação da memória declarativa em humanos. Da mesma forma, a destruição do hipocampo e do giro para-hipocampal em macacos prejudica gravemente sua capacidade de realizar tarefas de respostas com retardo (veja Figura 26.14). Esses estudos sugerem que primatas e outros mamíferos dependem de estruturas temporais mediais como o hipocampo e o giro para-hipocampal para codificar e consolidar memórias de eventos e objetos no tempo e no espaço, assim como humanos utilizam essas mesmas regiões encefálicas para a codificação inicial e a consolidação de memórias declarativas.

De forma coerente com as evidências de estudos em humanos e outros animais com lesões no lobo temporal medial – em especial no hipocampo e no córtex para-hipocampal –, estudos recentes têm mostrado que neurônios nessas áreas são seletivamente recrutados para a tarefa de armazenamento de memórias declarativas. Estudos iniciais com neuroimagem utilizando tomografia por emissão de pósitrons mostraram metabolismo aumentado no hipocampo em humanos quando estudavam informações que posteriormente seriam solicitadas. Mais recentemente, estudos com IRMf mostraram que o hipocampo e o córtex para-hipocampal são ativados em humanos enquanto estudam uma lista de itens que devem ser lembrados. Mais notável, a quantidade de atividade medida nessas áreas era maior para itens posteriormente recordados pelos participantes, em comparação com itens que seriam esquecidos (Figura 31.9).

Esses achados laboratoriais estendem-se para comportamentos da vida real. Por exemplo, qualquer um que tenha tomado um táxi em uma grande cidade como Londres ou Nova Iorque percebe a dificuldade de localizar-se no labirinto de ruas até finalmente chegar ao destino desejado. E parece igualmente óbvio que alguns motoristas de táxi são muito melhores do que outros em orientar-se nas ruas da cidade, uma diferença de desempenho que parece provavelmente depender da experiência. De modo surpreendente, estudos laboratoriais têm demonstrado que o hipocampo posterior, que parece especialmente útil para a memória de informação espacial, é maior em taxistas londrinos do que em controles de mesma idade (Figura 31.10A). Confirmando o papel da experiência no desempenho relacionado à memória, o tamanho do hipocampo posterior nesses taxistas relaciona-se diretamente com o número de meses passados dirigindo um táxi (Figura 31.10B). Juntas, essas descobertas apoiam a ideia de que a atividade neuronal no hipocampo e em áreas corticais proximalmente relacionadas do lobo temporal medial está muito envolvida na determinação da transferência

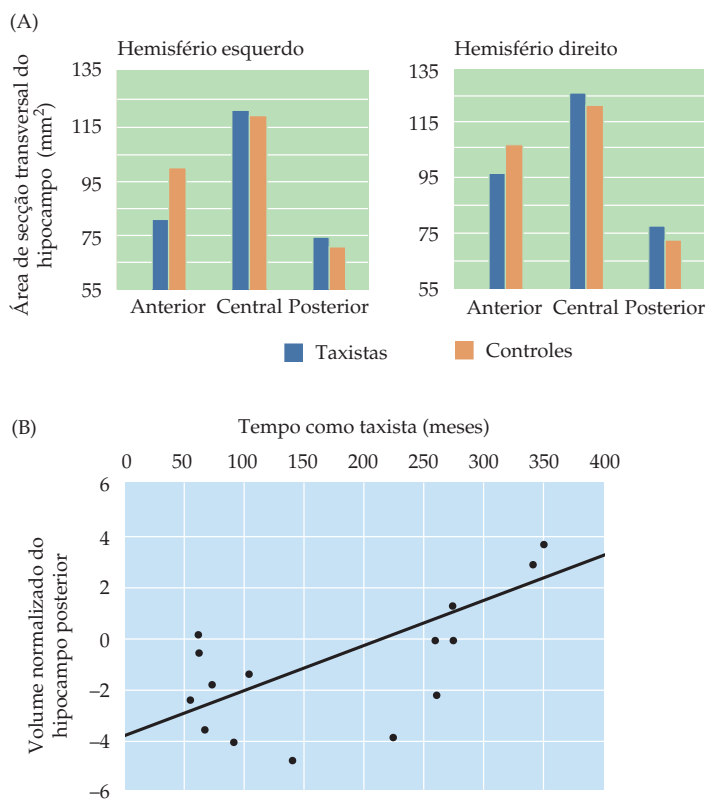


Figura 31.10 O caso dos taxistas de Londres. (A) Imageamento da estrutura do encéfalo mostra que o hipocampo posterior, uma região especializada na evocação de informação espacial, é maior em taxistas do que em controles de mesma idade. (B) O tamanho do hipocampo está diretamente relacionado com a experiência como taxista. (Segundo Maguire *et al.*, 2000.)

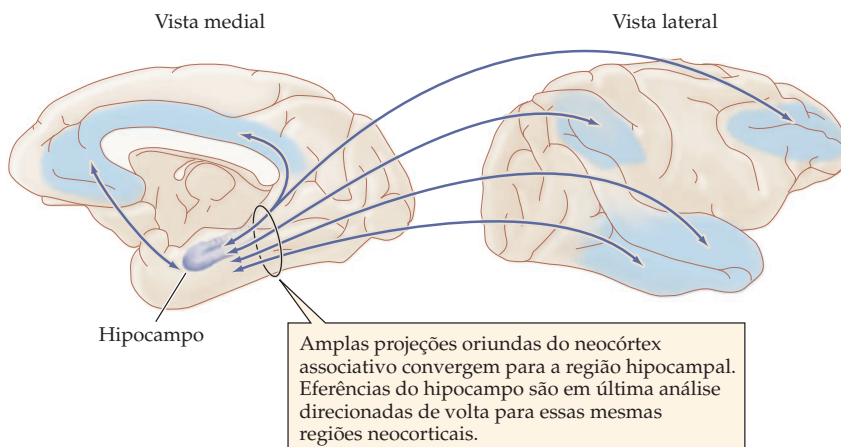
de informação declarativa para a memória de longo prazo e que a eficácia com que essas memórias são codificadas depende das alterações estruturais e funcionais que ocorrem com a experiência.

Sistemas encefálicos responsáveis pelo armazenamento de longa duração da memória declarativa

Por mais reveladores que tenham sido, os estudos clínicos de pacientes amnésicos têm fornecido poucos vislumbres acerca do processo de armazenamento de longa duração da informação declarativa no encéfalo (além da indicação bastante clara de que a informação *não* é armazenada nas estruturas diencefálicas medianas e do lobo temporal medial, afetadas na amnésia anterógrada). Mesmo assim, uma razoável quantidade de evidências circunstanciais apoia a ideia de que o córtex cerebral é o principal repositório de longa duração para muitos aspectos da memória declarativa.

Uma linha de evidência surge de observações de pacientes que sofreram terapia eletroconvulsiva (ECT, de *electroconvulsive therapy*). Indivíduos com depressão grave são muitas vezes tratados fazendo-se passar corrente elétrica através do encéfalo em intensidade suficiente para causar o equivalente a uma convulsão completa (esse procedimento é realizado sob anestesia, em condições bem controladas). Esse tratamento notavelmente útil foi descoberto pela constatação, em pacientes epiléticos que sofriam de depressão, de que ela diminuía após uma crise espontânea (veja Quadro 8C). A ECT, no entanto, frequentemente causa amnésia, tanto anterógrada como retrógrada. Os pacientes comumente não se lembram do próprio tratamento ou dos fatos nos dias precedentes, e a evocação de fatos ocorridos no intervalo de 1 a 3 anos anteriores também pode ser afetada. Estudos em animais (p. ex., ratos testados no aprendizado de labirintos) confirmaram as consequências amnésicas da ECT. A perda de memória normalmente desaparece

Figura 31.11 Conexões entre o hipocampo e possíveis sítios de armazenamento das memórias declarativas. O encéfalo do macaco *rhesus* é mostrado porque essas conexões são muito mais bem documentadas em primatas não humanos do que em humanos. Projeções oriundas de numerosas áreas corticais convergem para o hipocampo e para estruturas relacionadas que se sabe estarem envolvidas na memória humana; a maior parte desses sítios também envia projeções para as mesmas áreas corticais. Vistas medial e lateral são mostradas, a última com uma rotação de 180° para maior clareza. (Segundo Van Hoesen, 1982.)



em um período de semanas a meses. No entanto, para mitigar esse efeito colateral (que pode ser resultado da excitotoxicidade; veja Quadro 6C), a ECT é frequentemente aplicada em um hemisfério de cada vez. A natureza da amnésia que se segue a uma ECT apoia a conclusão de que memórias declarativas de longa duração são amplamente armazenadas no córtex cerebral, uma vez que essa é a parte do encéfalo predominantemente afetada por essa terapia.

Uma segunda linha de evidências provém de pacientes com lesões no córtex associativo, fora do lobo temporal medial. Uma vez que regiões corticais diferentes possuem diferentes funções cognitivas (veja os Capítulos 26 e 27), não deveria surpreender que esses sítios armazenem informação que reflita a função cognitiva correspondente à porção do encéfalo em questão. Por exemplo, o léxico que liga sons da fala a seu significado simbólico localiza-se no córtex associativo do lobo temporal superior, e uma lesão nessa área provoca geralmente incapacidade de conectar palavras e significados (afasia de Wernicke; veja Capítulo 27). Presumivelmente, as amplas conexões entre hipocampo e áreas da linguagem servem para consolidar a informação declarativa nesses e em outros sítios corticais relacionados com a linguagem (Figura 31.11). Pelos mesmos indícios, a incapacidade de pacientes com lesões no lobo temporal em reconhecer objetos e/ou faces sugere que essas memórias estejam localizadas nesses locais (veja Capítulo 26).

Um terceiro tipo de evidências que apoia a hipótese de que memórias declarativas são armazenadas em áreas corticais especializadas no processamento de determinados tipos de informação vêm de neuroimagem de humanos evocando memórias vívidas. Em um desses estudos, os participantes inicialmente examinaram palavras pareadas com figuras ou com sons. Seus encéfalos foram então escaneados, enquanto lhes era pedido que recordassem se cada palavra-teste estava associada a uma figura ou a um som. Imagens funcionais com base nesses exames mostraram que as áreas corticais ativadas quando os participantes observavam figuras ou ouviam sons eram reativadas quando essas percepções eram lembradas vividamente. Esse tipo de reativação pode ser, de fato, bem específico. Assim, diferentes classes de imagens funcionais – como faces, casas ou cadeiras – tendem a reativar as mesmas discretas regiões do córtex associativo visual que foram ativadas quando os objetos foram inicialmente percebidos (Figura 31.12).

Esses estudos por neuroimagem reforçam a conclusão de que as memórias declarativas estão armazenadas de forma ampla em áreas especializadas do córtex cerebral. A evocação de tais memórias parece envolver o lobo temporal medial, assim como regiões do córtex frontal. Áreas corticais frontais, localizadas na porção dorsolateral e anterolateral do cérebro, em especial, são ativadas quando sujeitos normais tentam evocar informação declarativa da memória de longa duração. Além disso, pacientes com lesões nessas áreas muitas vezes não conseguem

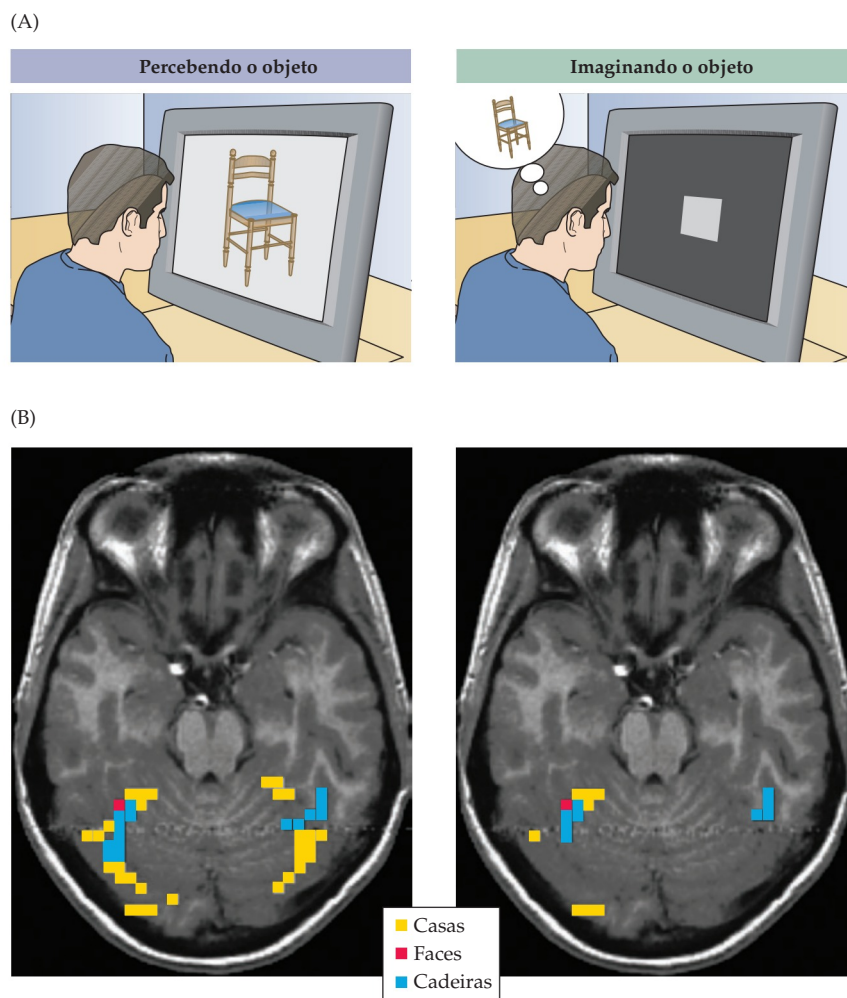


Figura 31.12 Reativação do córtex visual durante lembranças vívidas de imagens. (A) Os participantes foram instruídos a visualizar imagens de objetos (casas, faces, cadeiras) (à esquerda) ou imaginar os objetos, na ausência do estímulo (à direita). (B) À esquerda, regiões bilaterais do córtex temporal ventral são ativadas especificamente durante a percepção de casas (amarelo), faces (vermelho) e cadeiras (azul). À direita, quando os participantes evocam esses objetos, são reativadas as mesmas regiões preferencialmente ativadas durante a percepção de cada classe de objetos. (Segundo Ishai *et al.*, 2000.)

evocar de modo adequado detalhes de uma memória e, algumas vezes, recorrem a conversas para preencher a informação ausente. Por fim, enquanto a capacidade de pacientes como H. M. e R. B. de recordar fatos e eventos dos períodos de suas vidas que precederam suas lesões indica claramente que o lobo temporal medial não é necessário para evocar informação declarativa armazenada como memória de longa duração, outros estudos têm sugerido que essas estruturas podem ser importantes para a evocação de memórias declarativas durante os estágios iniciais da consolidação e do armazenamento no córtex cerebral.

Sistemas encefálicos responsáveis pelo aprendizado e pela memória não declarativos

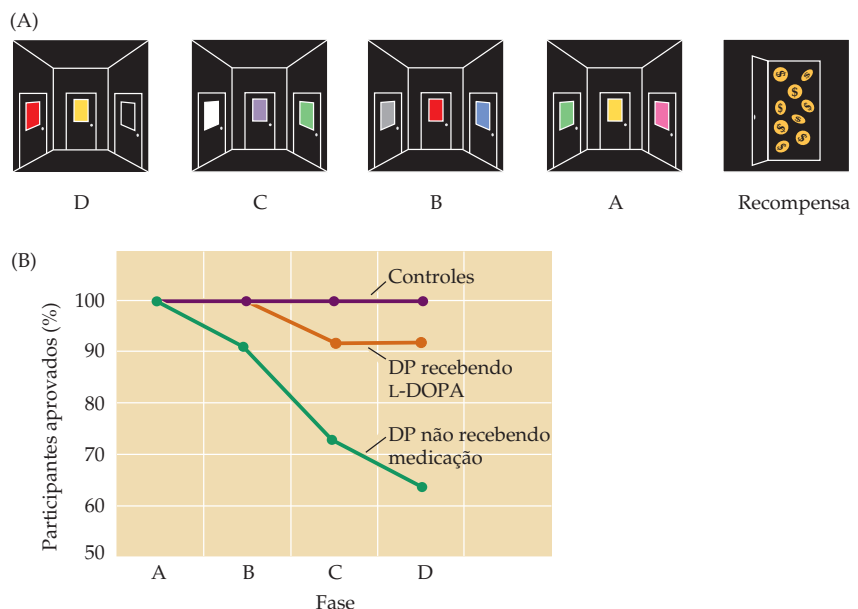
H. M., N. A. e R. B. não apresentavam dificuldade em estabelecer ou evocar memórias não declarativas, indicando que essa informação é armazenada utilizando um substrato anatômico diferente daquele utilizado na formação de memórias declarativas. A memória não declarativa aparentemente envolve os núcleos da base, o córtex pré-frontal, a amígdala, o córtex associativo sensorial e o cerebelo, mas não o lobo temporal medial ou o diencéfalo da linha mediana. Apoiando essa interpretação, o *priming* de percepções (a influência de informação previamente estudada no desempenho subsequente, de forma não disponível para evocação consciente) depende fundamentalmente da integridade do córtex associativo sensorial. Por exemplo, deveria ser óbvio que lesões no córtex associativo visual produzem profundos prejuízos no *priming* visual, mas deixam intacta a formação da

memória declarativa. Da mesma forma, condicionamento sensório-motor simples, como aprender a piscar após um tom que antecede um sopro de ar direcionado ao olho, baseia-se na ativação normal de circuitos neurais no cerebelo. Lesões isquêmicas do cerebelo após infarto da artéria cerebelar superior ou da artéria cerebelar inferior posterior causam profundos déficits no condicionamento de piscar clássico, sem interferir na capacidade de armazenar novas memórias declarativas. Evidências dessas duplas dissociações endossam a ideia de que sistemas encefálicos independentes governam a formação e o armazenamento de memórias declarativas e não declarativas.

Um sistema encefálico que parece especialmente importante para o aprendizado motor complexo envolve conexões entre os núcleos da base e o córtex pré-frontal (veja Capítulo 18). Uma lesão em qualquer dessas estruturas interfere profundamente na capacidade de aprender novas habilidades motoras. Assim, pacientes com a doença de Huntington, que causa atrofia do caudado e do putâmen (veja Figura 18.11B), apresentam fraco desempenho em tarefas de aprendizado de habilidades motoras, como seguir manualmente um ponto de luz, traçar curvas usando um espelho ou reproduzir sequências de movimentos com os dedos. Uma vez que a perda de neurônios dopaminérgicos na substância nigra interfere na sinalização normal nos núcleos da base (veja Figura 18.11A), pacientes com a doença de Parkinson apresentam déficits semelhantes no aprendizado de habilidades motoras (Figura 31.13), assim como pacientes com lesões pré-frontais causadas por tumores ou acidentes vasculares cerebrais. Estudos utilizando neuroimagem têm corroborado amplamente essas descobertas, mostrando ativação dos núcleos da base e do córtex pré-frontal em indivíduos normais desempenhando essas mesmas tarefas de aprendizado de habilidades. A ativação dos núcleos da base e do córtex pré-frontal também tem sido observada em animais, enquanto aprendem tarefas motoras rudimentares e tarefas em sequência.

A dissociação dos sistemas de memória responsáveis pelas memórias declarativa e não declarativa sugere o esquema para o armazenamento de longo prazo da informação, diagramado na Figura 31.14. A generalidade do diagrama apenas enfatiza o estado rudimentar das ideias atuais acerca de como e onde exatamente são armazenadas as memórias de longa duração. Um palpite razoável é que cada memória complexa é situada em uma extensa rede de neurônios, cuja atividade depende da eficácia sináptica, moldada e modificada pela experiência.

Figura 31.13 A doença de Parkinson revela um papel para os núcleos da base na memória não declarativa. (A) Os sujeitos participam de uma tarefa de aprendizado probabilístico com quatro níveis. Eles inicialmente aprendem que a seleção de uma porta de determinada cor (p. ex., rosa) quando na condição A, leva a uma recompensa. Os participantes então aprendem que selecionar uma porta de cor diferente (digamos, vermelho) na condição B permite que eles passem à condição A, em que podem escolher a porta associada à recompensa. Esse procedimento é mantido até que os participantes façam escolhas de D → C → B → A → recompensa. (B) Pacientes com doença de Parkinson (DP) recebendo medicação para repor a dopamina em seu mesencéfalo apresentaram desempenho semelhante a controles da mesma idade. No entanto, pacientes com Parkinson que não estavam recebendo medicação apresentaram prejuízo significativo em sua capacidade de aprender a tarefa. (Segundo Shohamy *et al.*, 2005.)



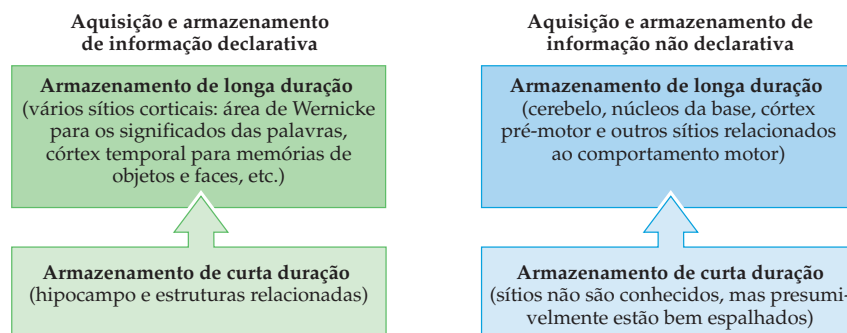


Figura 31.14 Diagrama resumido da aquisição e do armazenamento de informação declarativa versus informação não declarativa.

Memória e envelhecimento

Embora a aparência externa obviamente seja modificada com a idade, tendemos a imaginar que o encéfalo seja resistente à devastação causada pelo tempo. Infelizmente, as evidências sugerem que essa visão otimista não se justifica. A partir do início da idade adulta, o peso médio do encéfalo humano normal, determinado em autópsias, decresce progressivamente (Figura 31.15). Em indivíduos idosos, esse efeito pode ser observado por meio de técnicas não invasivas de imagem como um leve, mas ainda assim significativa, encolhimento do encéfalo. A contagem de sinapses no córtex cerebral em geral diminui na idade avançada (embora o número de neurônios provavelmente não mude muito), sugerindo que são principalmente as conexões entre os neurônios (i. e., o neurópilo) que são perdidas à medida que envelhecemos (isso condiz com a ideia de que as redes de conexões que representam memórias – isto é, o engrama – estejam se deteriorando gradativamente).

Essas diversas observações são condizentes com a dificuldade que muitas pessoas idosas apresentam em fazer associações (p. ex., lembrar nomes ou detalhes de experiências recentes) e com o declínio nos escores de testes de memória em função da idade. A perda normal de parte da função da memória com a idade significa que existe uma ampla zona de penumbra entre indivíduos que passam pelo envelhecimento normal e pacientes que sofrem de demências relacionadas com a idade, tais como a doença de Alzheimer (Quadro 31D).

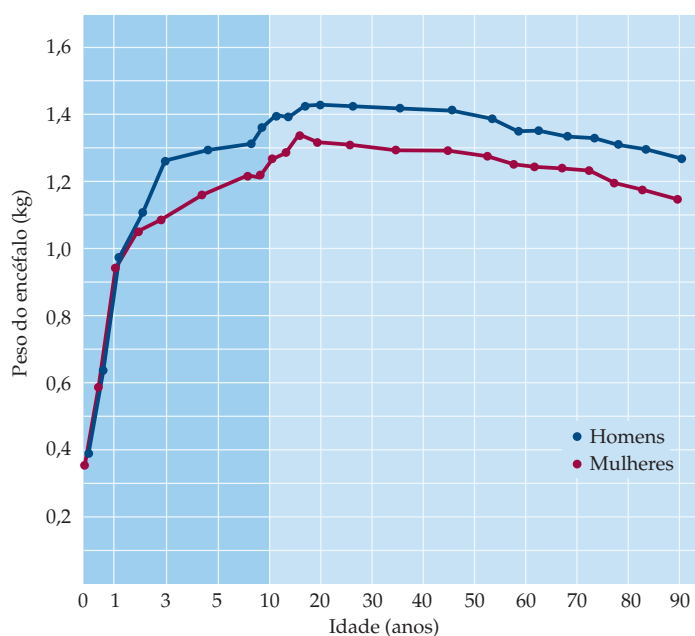
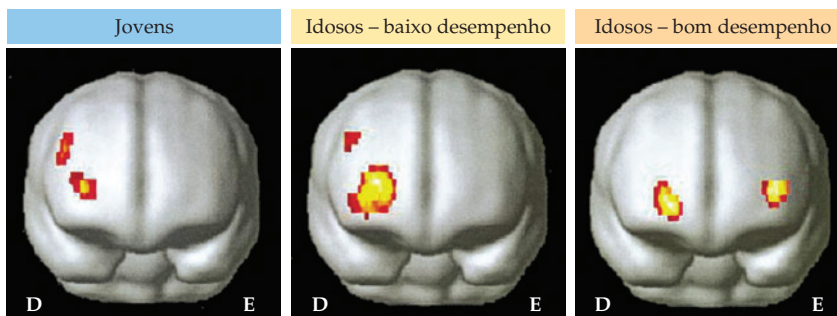


Figura 31.15 Tamanho do encéfalo em função da idade. O encéfalo humano alcança seu tamanho máximo (medido pelo peso, nesse caso) no início da vida adulta, decrescendo progressivamente a partir de então. Esse decréscimo possivelmente representa a perda gradual de circuitos neurais no encéfalo que envelhece, o que talvez seja a base da diminuição progressiva da função da memória em indivíduos idosos. (Segundo Dekaban e Sadowsky, 1978.)

Figura 31.16 Ativação compensatória em áreas da memória em adultos idosos com bom desempenho. Durante a evocação, a atividade no córtex pré-frontal foi restrita ao córtex pré-frontal direito (segundo convenções radiológicas, as imagens do encéfalo apresentam os lados direito/esquerdo invertidos), tanto em participantes jovens quanto em idosos com baixo desempenho. Em contraste, idosos com memória relativamente boa mostram ativação tanto no córtex pré-frontal direito quanto no esquerdo. (Segundo Cabeza *et al.*, 2002.)



Assim como o exercício regular reduz a deterioração do sistema neuromuscular com a idade, a neurodegeneração relacionada à idade e o declínio cognitivo associado podem ser retardados em indivíduos idosos que fazem um esforço especial de continuar utilizando todo o espectro de capacidades de memórias humanas (i. e., tanto tarefas de memória declarativa quanto não declarativa). Embora o declínio cognitivo com a idade seja inevitável, estudos utilizando neuroimagem sugerem que adultos idosos com bom desempenho podem, em certo grau, postergar o declínio na eficácia do processamento por meio da ativação compensatória de tecido cortical menos utilizado durante a evocação em adultos idosos com desempenho mais fraco (Figura 31.16).

Resumo

A memória humana compreende diversas estratégias biológicas e diversos substratos anatómicos. Importantes entre esses são um sistema para memórias que podem ser expressas por meio da linguagem e podem tornar-se disponíveis para a consciência (memória declarativa) e um sistema separado que envolve habilidades e associações essencialmente pré-linguísticas, operando em um nível basicamente inconsciente (memória não declarativa ou de procedimentos). Com base em evidências obtidas de pacientes amnésicos e do conhecimento acerca dos padrões normais de conexões neurais no encéfalo humano, o hipocampo e estruturas relacionadas do diencéfalo mediano e do lobo temporal medial são extremamente importantes para o estabelecimento de novas memórias declarativas, embora não o sejam para o seu armazenamento (um processo que ocorre principalmente nos córtices associativos). Por outro lado, memórias não declarativas para habilidades motoras e para outras habilidades inconscientes dependem da integridade do córtex pré-motor, dos núcleos da base e do cerebelo e não são afetadas por lesões que prejudiquem o sistema da memória declarativa. Acredita-se, geralmente, que o denominador comum entre essas categorias de armazenamento de informação sejam alterações na eficácia e no número de conexões sinápticas nos córtices cerebrais que medeiam as associações entre estímulos e as respostas comportamentais a eles.

QUADRO 31D A doença de Alzheimer

A *demência* é uma síndrome caracterizada por falha da memória recente e de outras funções intelectuais. É geralmente insidiosa em seu início e de progressão constante. A doença de Alzheimer (DA) é a demência mais comum, ocorrendo em 60 a 80% dos casos nos idosos. Entre os norte-americanos, ela aflige de 5 a 10% da população com idade acima de 65 anos e até 45% da população com idade acima de 85 anos. Os primeiros sinais são, em geral, um prejuízo nas funções de memória recente e atenção, seguindo-se falha da capacidade linguística, de orientação visuoespacial, de pensamento abstrato e de julgamento. Alterações de personalidade inevitavelmente acompanham essas deficiências.

O diagnóstico experimental de doença de Alzheimer baseia-se nesses aspectos clínicos característicos e pode ser confirmado apenas pela patologia celular típica evidenciada em exames do encéfalo durante a necrópsia (Figura A). A histopatologia consiste em três características principais: (1) acúmulos intraneuronais de filamentos de citoesqueleto denominados *emaranhados neurofibrilares*; (2) depósitos extracelulares de uma proteína anormal, denominada proteína amiloide, nas assim denominadas *placas senis*, e (3) uma perda difusa de neurônios. Essas alterações são mais aparentes no neocórtex, nas estruturas límbicas (hipocampo, na amígdala e em seus córtices associados) e em certos núcleos do tronco encefálico (em especial nos núcleos do prosencéfalo basal).

A ampla maioria de casos de DA ocorrem apenas após os 60 anos (“início tardio”, por definição) e surgem esporadicamente. Em contraste, formas da doença com início precoce são relativamente raras e são causadas por defeitos monogênicos, compatível com um padrão de herança autossômico dominante. A identificação dos genes mutantes em umas poucas famílias apresentando a forma de instalação precoce da doença nos forneceu vislumbres consideráveis com relação aos tipos de

processos que se tornam problemáticos no Alzheimer.

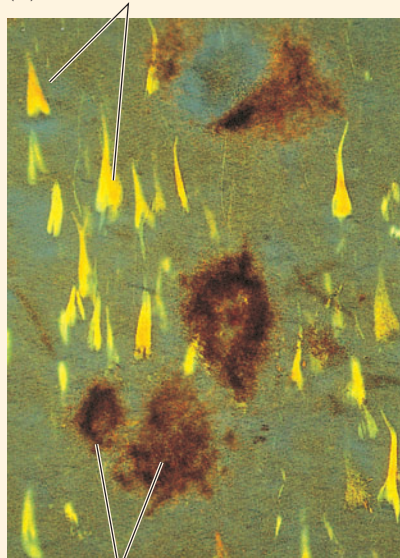
Os investigadores há muito suspeitavam de que o gene mutante responsável pela forma familiar da doença de Alzheimer poderia residir no cromossoma 21, principalmente porque a Síndrome de Down (causada pela presença de uma cópia extra do cromossoma 21) apresenta características clínicas e neuropatológicas semelhantes à DA, porém com instalação bem mais precoce (ao redor dos 30 anos, na maior parte dos casos). Uma mutação de um gene que codifica o *precursor da proteína amiloide* (PPA) surgiu como uma interessante possibilidade, em função dos marcantes depósitos amiloides na DA, juntamente ao isolamento de um fragmento de PPA, o peptídeo A β , a partir de placas amiloides. O gene que codifica o PPA foi subsequentemente clonado por Dmitry Goldgaber e colegas, e descobriu-se que reside

no cromossoma 21. Essa descoberta levou, posteriormente, à identificação de mutações no gene *PPA* em quase 20 famílias que apresentavam a forma autossômica dominante da DA de instalação precoce. É importante observar que apenas algumas das famílias com a forma de instalação precoce da doença e nenhuma das famílias com a forma de instalação tardia apresentaram essas mutações em particular.

Os genes mutantes responsáveis por duas formas autossômicas dominantes adicionais da DA foram identificados posteriormente (*pressenilina 1* e *pressenilina 2*). É interessante observar que mutações nos genes da *pressenilina 1* e da *pressenilina 2* modificam o processamento do PPA, resultando em quantidades aumentadas de uma forma especialmente tóxica do peptídeo A β , A β 42. Dessa forma, mutações em quaisquer de diversos genes parecem ser suficientes para causar uma forma hereditária da DA,

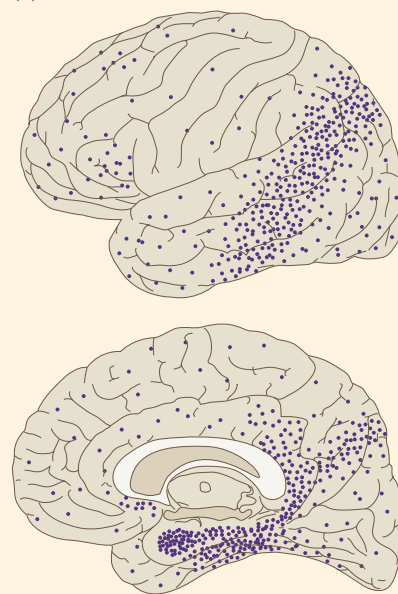
(*Continua*)

(A) Emaranhados neurofibrilares



Placas amiloides

(B)



(A) Seção histológica do córtex cerebral de um paciente com a doença de Alzheimer, mostrando placas amiloides e emaranhados neurofibrilares característicos. (B) Distribuição das alterações patológicas (incluindo placas, emaranhados, perda neuronal e redução da substância cinzenta) na doença de Alzheimer. A densidade de pontos indica gravidade da patologia. (A, obtido de Roses, 1995, cortesia de Gary W. Van Hoesen; B, segundo Blumenfeld, 2002, com base em Brun e Englund, 1981.)

QUADRO 31D (Continuação)

e essas mutações convergem para um processamento anormal do PPA.

A forma mais comum da doença de Alzheimer, no entanto, ocorre mais tardiamente, e, embora os parentes dos indivíduos afetados apresentem um risco maior (por razões que não estão claras), torna-se evidente que a doença não é herdada de forma simples. O papel central do PPA nas famílias com a forma de instalação precoce da doença ainda assim sugere que o PPA poderia de alguma maneira estar ligado à cadeia de eventos que culmina na forma esporádica da doença de Alzheimer. Os bioquímicos Warren Strittmatter e Guy Salvesen teorizaram que deposição patológica, em especial de proteínas complexadas com um derivado do PPA, o peptídeo A α , poderia ser o fator responsável. Para testar essa ideia, eles imobilizaram o peptídeo A α em papel de nitrocelulose e investigaram proteínas no fluido cerebrospinal de pacientes com doença de Alzheimer que se ligassem com alta afinidade. Uma das proteínas que eles detectaram foi a apolipoproteína E (ApoE), uma molécula que normalmente ajuda a transportar o colesterol na corrente sanguínea.

Essa descoberta foi especialmente instigante em função de outra feita por Margaret Pericak-Vance, Allen Roses e seus colegas da Universidade Duke, que descobriram que membros afetados de algumas famílias com a forma de instalação mais tardia da DA apresentavam uma associação a marcadores genéticos no cromossomo 19. Essa descoberta foi de interesse especial, pois um gene que codifica uma isoforma da apolipoproteína E está localizado na mesma região do cromossomo 19 implicada nos estudos de famílias. Como resultado, eles começaram a investigar a associação

de diferentes alelos da apolipoproteína E com membros afetados em famílias com a forma de instalação tardia, esporádica, da doença de Alzheimer. Há três alelos principais da ApoE, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. A frequência do alelo $\epsilon 3$ na população em geral é 0,78, e a frequência do alelo $\epsilon 4$ é 0,14. A frequência do alelo $\epsilon 4$ em pacientes com a forma de instalação tardia da DA, entretanto, é 0,52, quase quatro vezes maior do que na população em geral. Assim, a herança do alelo $\epsilon 4$ é um fator de risco para a DA de instalação tardia. De fato, pessoas homocigotas para o alelo $\epsilon 4$ apresentam uma probabilidade cerca de oito vezes maior de desenvolver a DA, em comparação com indivíduos homocigotos para o $\epsilon 3$. Em indivíduos que não apresentam cópias do alelo $\epsilon 4$, apenas 20% desenvolvem a DA ao redor dos 75 anos de idade, comparados com 90% no caso de indivíduos com duas cópias de $\epsilon 4$.

Em contraste com as mutações do PPA ou da *pressenilina 1* ou *pressenilina 2* que causam as formas familiares da DA de instalação precoce, herdar a forma $\epsilon 4$ da ApoE não é suficiente para causar a DA; o que ocorre, sim, é que herdar esse gene apenas aumenta o risco de desenvolver a DA. Os mecanismos celulares e moleculares pelos quais o alelo $\epsilon 4$ da ApoE aumenta a suscetibilidade à DA de instalação tardia não são bem compreendidos, e sua elucidação representa evidentemente um importante objetivo para as pesquisas atuais.

Como evidenciado antes, a DA apresenta uma patologia complexa e provavelmente reflete uma variedade de anormalidades moleculares e celulares relacionadas. O mais evidente denominador comum dessa doença complexa até agora é o processamen-

to anormal do PPA. Em especial, acredita-se que o acúmulo do peptídeo tóxico A β 42 seja um fator-chave. Essa conclusão levou a esforços no sentido do desenvolvimento de terapias direcionadas para a inibição da formação desse peptídeo tóxico ou para a facilitação de sua depuração. É improvável que esse importante problema seja entendido sem que haja muito mais pesquisa, não obstante o exagero da imprensa leiga.

Referências

- ADAMS, R. D. and M. VICTOR (2005) *Principles of Neurology*, 8th Ed. New York: McGraw-Hill, p. 898-906.
- CITRON, M. and 8 others (1992) Mutation of the β -amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases β -protein production. *Nature* 360: 672-674.
- CORDER, E. H. and 8 others (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. *Science* 261: 921-923.
- GOLDGABER, D., M. I. LERMAN, O. W. McBRIDE, U. SAFFIOTTI and D. C. GAJDUSEK (1987) Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 235: 877-880.
- MURRELL, J., M. FARLOW, B. GHETTI and M. D. BENSON (1991) A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science* 254: 97-99.
- ROGAEV, E. I. and 20 others (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376: 775-778.
- SHERRINGTON, R. and 33 others (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375: 754-760.
- SMALL, S. A. and S. GANDY (2006) Sorting through the cell biology of Alzheimer's disease: Intracellular pathways to pathogenesis. *Neuron* 52: 15-31.

Leitura complementar

Revisões

BUCKNER, R. L. (2000) Neuroimaging of memory. In *The New Cognitive Neurosciences*, M. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, p. 817–840.

BUCKNER, R. L. (2002) The cognitive neuroscience of remembering. *Nature Rev. Neurosci.* 2: 624–634.

CABEZA, R. (2001) Function neuroimaging of cognitive aging. In *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition*, R. Cabeza e A. Kingstone (eds.). Cambridge, MA: MIT Press, p. 331–377.

ERICKSON, C. A., B. JAGADEESH and R. DESIMONE (2000) Learning and memory in the inferior temporal cortex of the macaque. In *The New Cognitive Neurosciences*, M. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, p. 743–752.

MISHKIN, M. and T. APPENZELLER (1987) The anatomy of memory. *Sci. Amer.* 256(6): 80–89.

PETRI, H. and M. MISHKIN (1994) Behaviorism, cognitivism, and the neuropsychology of memory. *Amer. Sci.* 82: 30–37.

SCHACTER, D. L. and R. L. BUCKNER (1998) Priming and the brain. *Neuron* 20: 185–195

SQUIRE, L. R. and B. J. KNOWLTON (2000) The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. In *The New Cognitive Neurosciences*, M. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, p. 765–779.

SQUIRE, L. R. (1992) Memory and hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psych. Rev.* 99: 195–231.

THOMPSON, R. F. (1986) The neurobiology of learning and memory. *Science* 223: 941–947.

ZACKS, R. T., L. HASHER and K. Z. H. LI (1999) Human memory. In *The Handbook of Aging and Cognition*. F. I. M. Craik e T. A. Salthouse (eds.). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, p. 293–357.

ZOLA-MORGAN, S. M. and L. R. SQUIRE (1993) Neuroanatomy of memory. *Ann. Rev. Neurosci.* 16: 547–563.

Artigos originais importantes

CABEZA, R., N. D. ANDERSON, J. K. LOCANTORE and A. R. MCINTOSH (2002) Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage* 17: 1394–1402.

GOBET, F. and H. A. SIMON (1998) Expert chess memory: Revisiting the chunking hypothesis. *Memory* 6: 225–255.

ISHAI, A., L. G. UNGERLEIDER and J. V. HAXBY (2000) Distributed neural systems for the generation of visual images. *Neuron* 28: 979–990.

SCOVILLE, W. B. and B. MILNER (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 20: 11–21.

SQUIRE, L. R. (1989) On the course of forgetting in very long-term memory. *J. Exp. Psychol.* 15: 241–245.

ZOLA-MORGAN, S. M. and L. R. SQUIRE (1990) The primate hippocampal formation: Evidence for a time-limited role in memory storage. *Science* 250: 288–290.

Livros

BADDELEY, A. (1982) *Your Memory: A User's Guide*. New York: Macmillan.

CRAIK, F. I. M. and T. A. SALTHOUSE (1999) *The Handbook of Aging and Cognition*. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

DUKAS, R. (1998) *Cognitive Ecology: The Evolutionary Ecology of Information*

Processing and Decision Making. Chicago: University of Chicago Press.

GAZZANIGA, M. S. (2000) *The New Cognitive Neurosciences*, 2nd Ed. Cambridge MA: MIT Press.

GAZZANIGA, M. S., R. B. IVRY and G. R. MANGUN (1998) *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*. New York: W. W. Norton & Company.

LURIA, A. R. (1987) *The Mind of a Mnemonist*. Traduzido para o inglês por Lynn Solotaroff. Cambridge, MA: Harvard University Press.

NEISSER, U. (1982) *Memory Observed: Remembering in Natural Contexts*. San Francisco: W. H. Freeman.

PENFIELD, W. and L. ROBERTS (1959) *Speech and Brain Mechanisms*. Princeton, NJ: Princeton University Press.

SAPER, C. B. and F. PLUM (1985) *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 1(45): *Clinical Neuropsychology*, P. J. Vinken, G. S. Bruyn e H. L. Klawans (eds.). New York: Elsevier, p. 107–128.

SCHACTER, D. L. (1997) *Searching for Memory: The Brain, the Mind, and the Past*. New York: Basic Books.

SCHACTER, D. L. (2001) *The Seven Sins of Memory: How the Mind Forgets and Remembers*. Boston: Houghton Mifflin Co.

SMITH, S. B. (1983) *The Great Mental Calculators: The Psychology, Methods, and Lives of Calculating Prodigies, Past and Present*. New York: Columbia University Press.

SQUIRE, L. R. (1987) *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press, p. 202–223.

ZECHMEISTER, E. B. and S. E. NYBERG (1982) *Human Memory: An Introduction to Research and Theory*. Monterey, CA: Brooks/Cole Publishing.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Apêndice

Neuroanatomia Humana

Visão geral

Talvez a principal razão pela qual as neurociências permaneçam como um campo tão excitante seja a riqueza de questões não respondidas sobre a organização fundamental e as funções do encéfalo humano. Para compreender-se este notável órgão (e suas interações com o corpo que ele governa), a miríade de tipos celulares que constituem o sistema nervoso deve ser identificada; seus mecanismos de excitabilidade e plasticidade, caracterizados; suas interconexões, mapeadas, e o papel fisiológico dos circuitos neurais, definido dentro de contextos comportamentais com algum significado. Esses desafios têm estado em destaque nas cinco partes deste livro, onde uma vasta gama de questões têm sido abordadas sobre como os sistemas nervosos são organizados e como eles geram os comportamentos (ainda que deixando muitas questões não respondidas, em especial aquelas referentes a comportamentos humanos distintos). Este Apêndice fornece uma base anatômica para a integração deste conhecimento e sua aplicação ao sistema nervoso humano. Ele fornece uma revisão dos termos básicos e das convenções anatômicas usadas para discutir-se a neuroanatomia humana e um quadro geral da organização do prosencéfalo, do tronco encefálico e da medula espinhal. O Apêndice é seguido por um Atlas que apresenta uma série de lâminas, onde visões de superfície e de cortes transversais do sistema nervoso central humano são apresentadas, e estruturas neuroanatômicas relevantes são identificadas.

Terminologia neuroanatômica

Os termos usados para especificar uma *localização* no sistema nervoso central são os mesmos usados para a descrição anatômica geral do restante do corpo (Figura A1). Assim, *anterior* e *posterior* indicam à frente e atrás; *rostral* e *caudal*, em direção ao nariz e à cauda (região espinhal inferior); *dorsal* e *ventral*, às costas e à barriga; e *medial* e *lateral*, na linha ao meio e para os lados. Contudo, o uso dessas coordenadas no corpo *versus* seu uso para descrever uma posição no encéfalo pode ser confuso, especialmente se esses termos são aplicados em humanos. Para o corpo inteiro, esses termos referem-se ao eixo corporal mais longo, que é ereto. O eixo longo do sistema nervoso central humano, entretanto, possui uma curvatura. Em humanos (e em outros bípedes), o eixo rostral-caudal do prosencéfalo é encurvado adiante (por causa da flexura cefálica que se forma na embriogênese; veja Capítulo 22), em relação ao eixo formado por tronco encefálico e medula espinhal (Figura A1A). Uma vez que essa curvatura seja entendida, os outros termos que descrevem posição no encéfalo e os termos usados para identificar os planos de secção podem ser assimilados com facilidade.

A designação apropriada dos eixos anatômicos determina os planos-padrão das secções histológicas ou imagens de pacientes usadas para estudar-se a anatomia interna do encéfalo e localizar uma função (Figura A1B). Secções **horizontais** (também referidas como secções **axiais**) são obtidas paralelas ao eixo rostral-caudal do encéfalo; assim, em um indivíduo ereto, tais secções são paralelas ao

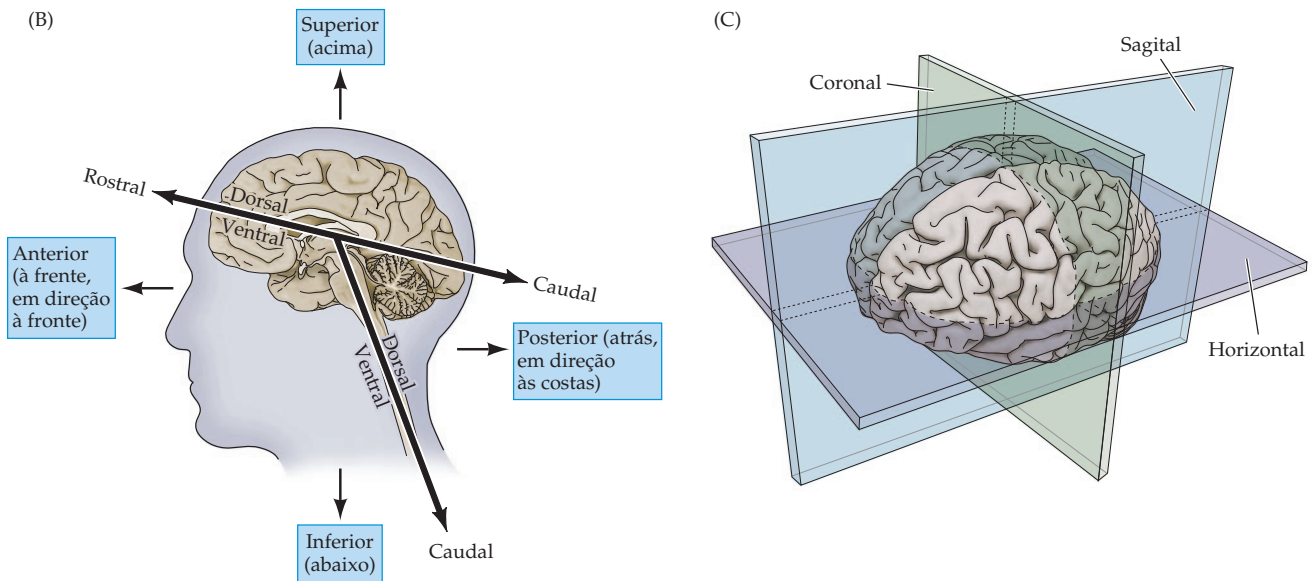


Figura A1 Uma flexura no eixo longo do sistema nervoso surgiu quando os humanos assumiram a postura ereta, levando a um ângulo de aproximadamente 120° entre o eixo do tronco encefálico e aquele do prosencéfalo. As consequências dessa flexura para a terminologia anatômica são indicadas em (A). Os termos *anterior*, *posterior*, *superior* e *inferior* referem-se ao eixo longo do corpo, que é ereto. Assim, esses termos indicam a mesma direção tanto para o prosencéfalo quanto para o tronco encefálico. Em contraste, os termos *dorsal*, *ventral*, *rostral* e *caudal* referem-se ao eixo longo do sistema nervoso central. Dorsal significa em direção à parte de trás do tronco encefálico e da medula espinhal, mas no prosencéfalo significa no topo da cabeça. A direção oposta é a ventral. Rostral significa em direção ao topo da cabeça para tronco encefálico e medula espinhal, mas no prosencéfalo significa em direção à face. A direção oposta é a caudal. (B) Os planos principais usados em corte e imageamento do encéfalo.

ção. Secções obtidas no plano dividindo os dois hemisférios são **sagitais** e podem ser posteriormente categorizadas em **médio-sagitais** e **para-sagitais**, se a secção é próxima à linha mediana (médio-sagital) ou mais lateral (para-sagital). Secções no plano da face são denominadas **coronais** ou **frontais**.

Diferentes termos são usados para referir-se a secções do tronco encefálico ou da medula espinhal. O plano de secção perpendicular ao eixo longo do tronco e da medula é chamado de **transversal**, enquanto secções paralelas a esse plano são chamadas de **longitudinais**. Em uma secção transversal no tronco encefálico humano, o eixo dorsal-ventral e o eixo posterior-anterior indicam as mesmas direções (veja Figura A1A). Essa terminologia é essencial para compreender-se as subdivisões básicas do sistema nervoso ao discutir-se as localizações das estruturas encefálicas dentro de um quadro comum de referências.

Subdivisões básicas do sistema nervoso central

O sistema nervoso central é usualmente considerado tendo sete partes básicas (Figura A2). De caudal para rostral (“da cauda ao nariz”), estas são: a **medula espinhal**, o **bulbo**, a **ponte**, o **cerebelo**, o **mesencéfalo**, o **diencéfalo** e o **cérebro (hemisférios cerebrais)**. Correndo ao longo ou entre essas subdivisões estão espaços preenchidos por fluido chamados **ventrículos**. Esses ventrículos são os remanescentes do lúmen contínuo inicialmente fechado pela placa neural, quando ela encurvou-se para tornar-se o tubo neural durante o processo de neurulação, no desenvolvimento encefálico inicial (veja Capítulo 22). Variações na forma e no tamanho dos espaços ventriculares maduros são características de cada região encefálica madura. O bulbo, a ponte e o mesencéfalo são coletivamente chamados de **tronco encefálico**, são subjacentes ao **4º ventrículo** (bulbo e ponte) e envolvem o **aqueduto cerebral** (mesencéfalo). O diencéfalo e os hemisférios cerebrais são coletivamente chamados de **prosencefalo** e englobam o **3º ventrículo** e os **ventrículos laterais**, respectivamente. Uma descrição mais detalhada dos ventrículos será apresentada em seção adiante.

O tronco encefálico é uma das regiões mais complexas do sistema nervoso central e também será considerado em maior detalhe a seguir. Neste momento, basta afirmar-se que o tronco encefálico contém os **núcleos dos nervos cranianos**,

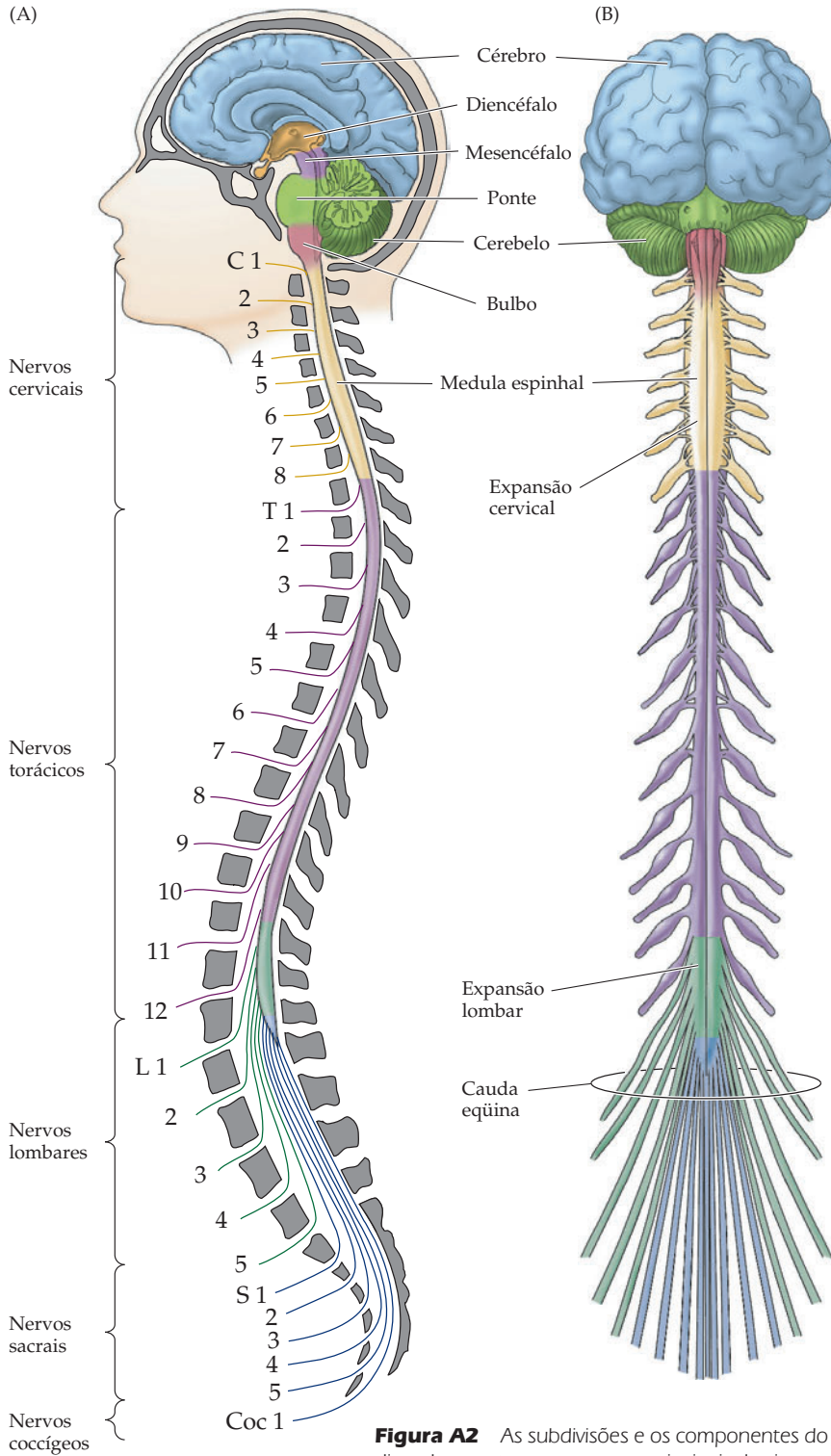


Figura A2 As subdivisões e os componentes do sistema nervoso central. (A) Uma visão lateral indicando os sete componentes principais do sistema nervoso central. (Note que a posição das chaves no lado esquerdo da figura referem-se à localização dos nervos espinhais como eles emergem dos forames intervertebrais, não à posição dos segmentos espinhais correspondentes.) (B) O sistema nervoso central em visão ventral, indicando a emergência dos nervos segmentares, as intumescências cervical e lombar e a cauda equina.

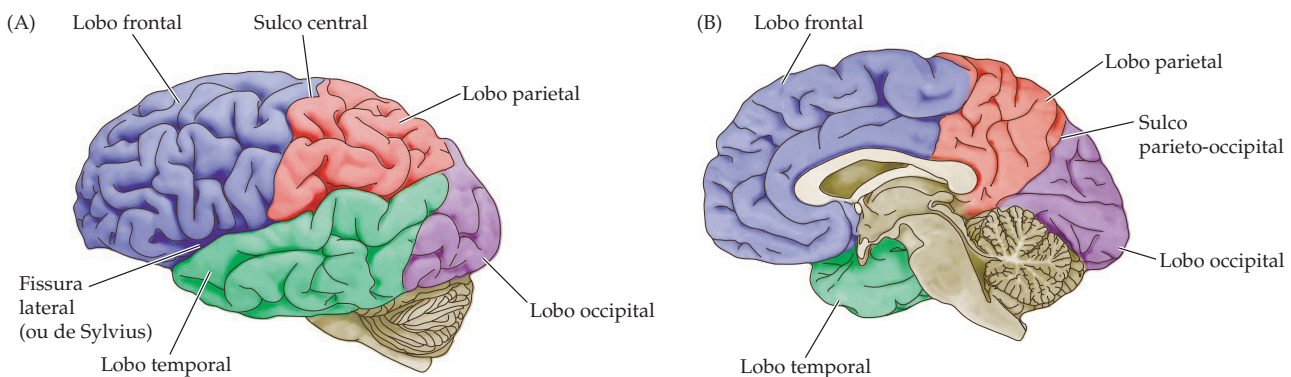
que enviam e recebem sinais através dos **nervos cranianos** e que o tronco encefálico é um condutor de muitos dos principais tractos do sistema nervoso central que retransmitem informações entre o prosencéfalo e a medula espinhal, sendo o tronco ele mesmo origem e alvo de sinais descendentes e ascendentes. Da mesma forma, conhecer detalhadamente as consequências de danos ao tronco encefálico fornece aos médicos uma ferramenta essencial para localização e diagnóstico de lesões encefálicas. O tronco encefálico contém numerosos núcleos envolvidos em uma miríade de funções importantes, incluindo a organização de comportamentos motores somáticos ou viscerais rítmicos ou estereotipados e as transições entre os estados de consciência sono e vigília.

Suprajacente ao tronco encefálico encontra-se o cerebelo, que se estende sobre a maior parte dorsal do tronco encefálico; juntos, tronco encefálico e cerebelo, constituem o **rombencéfalo**. O cerebelo é essencial para a coordenação e o planejamento dos movimentos (veja Capítulo 19), bem como para o aprendizado de tarefas motoras e cognitivas (veja Parte V).

O prosencéfalo possui várias subdivisões anatômicas. As estruturas mais óbvias são os proeminentes **hemisférios cerebrais** (Figura A3). Em humanos, os hemisférios cerebrais (dos quais as partes mais externas são camadas contíguas altamente circunvolutas de córtex) são caracterizados pelos **giros**, ou cristas de tecido cortical dobrado, e pelos **sulcos**, que são as fendas que dividem um giro de outro. Apesar de os padrões de giros e sulcos variarem de indivíduo para indivíduo, muitos marcos consistentes permitem dividir os hemisférios em quatro **lobos**. Os nomes dos lobos são derivados dos ossos cranianos suprajacentes: **occipital**, **temporal**, **parietal** e **frontal**. Uma característica-chave da anatomia de superfície do cérebro é o **sulco central**, localizado, a grosso modo, a meio caminho entre os pólos rostral e caudal dos hemisférios (veja Figura A3A). Esse sulco proeminente separa o lobo frontal na metade rostral do hemisfério, do lobo parietal mais caudal. Outros marcos proeminentes que dividem os lobos cerebrais são a **fissura lateral** (também chamada de **fissura de Sylvius**), que separa o lobo temporal, inferiormente, dos lobos suprajacentes frontal e parietal, e o **sulco parieto-occipital**, que separa o lobo temporal, inferiormente, do lobo occipital. As principais subdivisões remanescentes do prosencéfalo não são visíveis na superfície: elas envolvem estruturas de substâncias branca e cinzenta que se encontram mais profundas nos hemisférios cerebrais e que só podem ser analisadas em visões seccionais.

Agora, os marcos de superfície característicos das principais divisões do sistema nervoso central humano e sua organização interna serão descritos em maior detalhe, de caudal para rostral, começando-se com a medula espinhal.

Figura A3 Anatomia de superfície do hemisfério cerebral, mostrando os quatro lobos do encéfalo e principais fissuras e sulcos que os limitam. (A) Visão lateral. (B) Visão médio-sagital.



Anatomia externa da medula espinhal

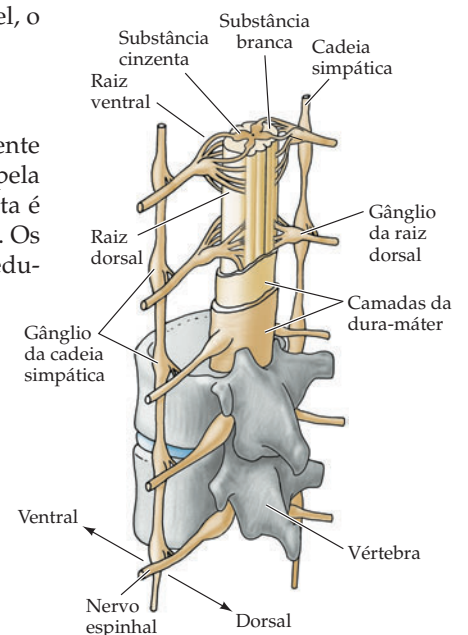
A medula espinhal estende-se caudalmente a partir do tronco encefálico, desde a junção bulbo-espinhal, aproximadamente no nível da primeira vértebra cervical, até próximo ao nível da décima-segunda vértebra torácica (veja Figura A2). A coluna vertebral (e a medula espinhal dentro dela) é dividida em regiões **cervical**, **torácica**, **lombar**, **sacral** e **coccígea**. Os nervos periféricos que inervam a maior parte do corpo (chamados de **nervos espinhais** ou **segmentares**) emergem de 31 pares de nervos espinhais da medula espinhal. Em cada lado da linha mediana, a região cervical da medula dá origem a 8 nervos cervicais (C1-C8); a região torácica, a 12 nervos torácicos (T1-T12); a região lombar, a 5 nervos lombares (L1-L5); a região sacral, a 5 nervos sacrais (S1-S5), e a região coccígea, a um único nervo coccígeo. Os nervos espinhais segmentares deixam a coluna vertebral através dos forames intervertebrais que se encontram adjacentes aos corpos vertebrais respectivamente numerados. A informação sensorial carreada pelos axônios aferentes dos nervos espinhais entra na medula via **raízes dorsais**, e os comandos motores carreados pelos axônios eferentes deixam a medula pelas **raízes ventrais** (Figura A4). Uma vez que as raízes dorsal e ventral se juntam, os axônios sensoriais e motores (com algumas exceções) passam a viajar juntos pelos nervos espinhais segmentares.

Duas regiões da medula espinhal são aumentadas para acomodar um maior número de células nervosas e conexões necessárias para processar informações relacionadas aos membros superiores e inferiores. A expansão da medula espinhal que corresponde aos braços é chamada de **intumescência cervical** e inclui os segmentos espinhais C5-T1; a expansão que corresponde às pernas é chamada de **intumescência lombar** e inclui os segmentos espinhais L2-S3 (veja Figura A2B). Como a medula espinhal é consideravelmente mais curta do que a coluna vertebral (veja Figura A2A), os nervos lombares e sacrais correm por alguma distância dentro do canal vertebral antes de emergirem, assim formando uma coleção de raízes nervosas conhecida como **cauda equina**. A cauda equina é o alvo de um importante procedimento clínico – a *punção lombar* – que permite a coleta de fluido cerebrospinal, ao inserir-se uma agulha dentro do espaço ao redor desses nervos para retirar-se líquido para análise. Em adição, anestésicos locais podem ser introduzidos de forma segura na cauda equina, produzindo a anestesia espinhal; nesse nível, o risco de dano à medula espinhal devido a uma agulha mal colocada é mínimo.

Anatomia interna da medula espinhal

O arranjo das substâncias cinzenta e branca na medula espinhal é relativamente simples: o interior da medula é formado pela substância cinzenta, circundado pela substância branca (Figura A5A). Em seções transversais, a substância cinzenta é convencionalmente dividida em “cornos” dorsal (posterior) e ventral (anterior). Os neurônios dos **cornos dorsais** recebem informação sensorial que entra na medula espinhal através das raízes dorsais dos nervos espinhais (Figura A5B). Os **cornos laterais** estão presentes, primariamente, na região torácica e contêm os neurônios pré-ganglionares viscerais motores que se projetam aos gânglios simpáticos (visível na Figura A4). Os **cornos ventrais** contêm os corpos celulares dos neurônios motores que enviam seus axônios via raízes ventrais dos nervos espinhais para terminarem nos músculos estriados esqueléticos. Essas divisões principais da substância cinzenta foram posteriormente subdivididas de acordo com a distribuição de neurônios no eixo dorsal-ventral.

Figura A4 Diagrama de alguns segmentos da medula espinhal, mostrando a relação entre a medula e nervos espinhais com a coluna vertebral.



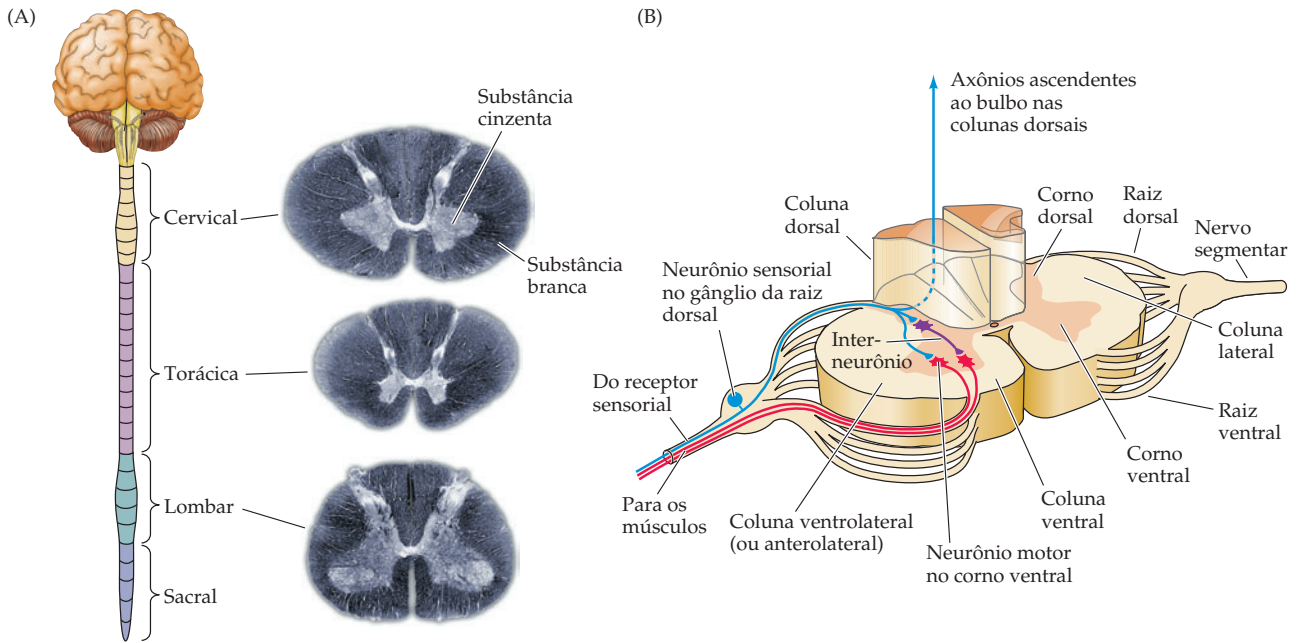


Figura A5 Estrutura interna da medula espinhal. (A) Secções histológicas transversais da medula em diferentes níveis, mostrando os arranjos característicos das substâncias cinzenta e branca na medula cervical, torácica e lombar. As secções foram adquiridas e processadas para simular a coloração de mielina; assim, a substância branca aparece mais escura, e a substância cinzenta, mais clara. (B) Diagrama da estrutura interna da medula espinhal.

TABELA A1 Subdivisões da substância cinzenta da medula espinhal

Divisão	Lâmina de Rexed	Termo descritivo	Significado
Corno dorsal	I	Zona marginal	Neurônios de projeção que recebem entradas de aferentes de pequeno diâmetro; uma das fontes das projeções do sistema anterolateral
	II	Substância gelatinosa	Interneurônios que recebem entradas principalmente de aferentes de pequeno diâmetro; integra entradas proativas e retroativas (descendentes) que modulam a transmissão da dor (veja Capítulo 10)
	III/IV	Núcleo próprio	Interneurônios que integram entradas de aferentes de pequeno e grande diâmetros
	V/VI	Base do corno dorsal	Neurônios de projeção que recebem entradas tanto de aferentes de grande quanto de pequeno diâmetro e interneurônios espinhais
Zona intermediária (corno lateral)	VII	Substância cinzenta intermediária	Principalmente interneurônios que se comunicam entre os cornos dorsal e ventral; no nível torácico da medula, também contém os neurônios de projeção do núcleo dorsal de Clarke, uma estação retransmissora espinhocerebelar (veja Capítulo 19), e os neurônios pré-ganglionares simpáticos da coluna celular intermediolateral (subjacente ao corno lateral); no nível sacral da medula, também contém núcleos pré-ganglionares parasimpáticos (veja Capítulo 21).
Corno ventral	VIII	Interneurônios motores	Interneurônios do aspecto medial do corno ventral que coordenam as atividades dos neurônios motores inferiores (veja Capítulo 16)
	IX	Colunas de neurônios motores	Colunas de neurônios motores inferiores que controlam a musculatura límbica (ou seja, dos membros)
Zona central	X	Substância cinzenta central	Interneurônios ao redor do rudimento do canal central

O neuroanatomista sueco Bror Rexed reconheceu que neurônios no corno dorsal estão organizados em camadas, e neurônios nos cornos ventrais, especialmente nas intumescências, são arranjados em colunas longitudinais (Figura A6). Rexed propôs um esquema para nomear essas subdivisões, desde então chamadas de *lâminas de Rexed*, que ainda é usado por neuroanatomistas e médicos, apesar de termos mais descritivos serem também aplicados (Tabela A1).

A substância branca da medula espinhal é subdividida em colunas dorsal (ou posterior), lateral e ventral (ou anterior), cada uma contendo tractos axonais relacionados a funções específicas. As **colunas dorsais** carregam informação sensorial oriunda dos mecanorreceptores somáticos (veja Figura A5B). As **colunas laterais** incluem axônios que viajam do córtex cerebral para interneurônios e neurônios motores nos cornos ventrais; essa importante via é chamada de tracto corticoespinhal lateral (veja Capítulo 17). As **colunas ventrais** (e ventrolateral, ou anterolateral) carregam tanto informação ascendente sobre dor e temperatura quanto informação motora do tronco encefálico e do córtex motor.

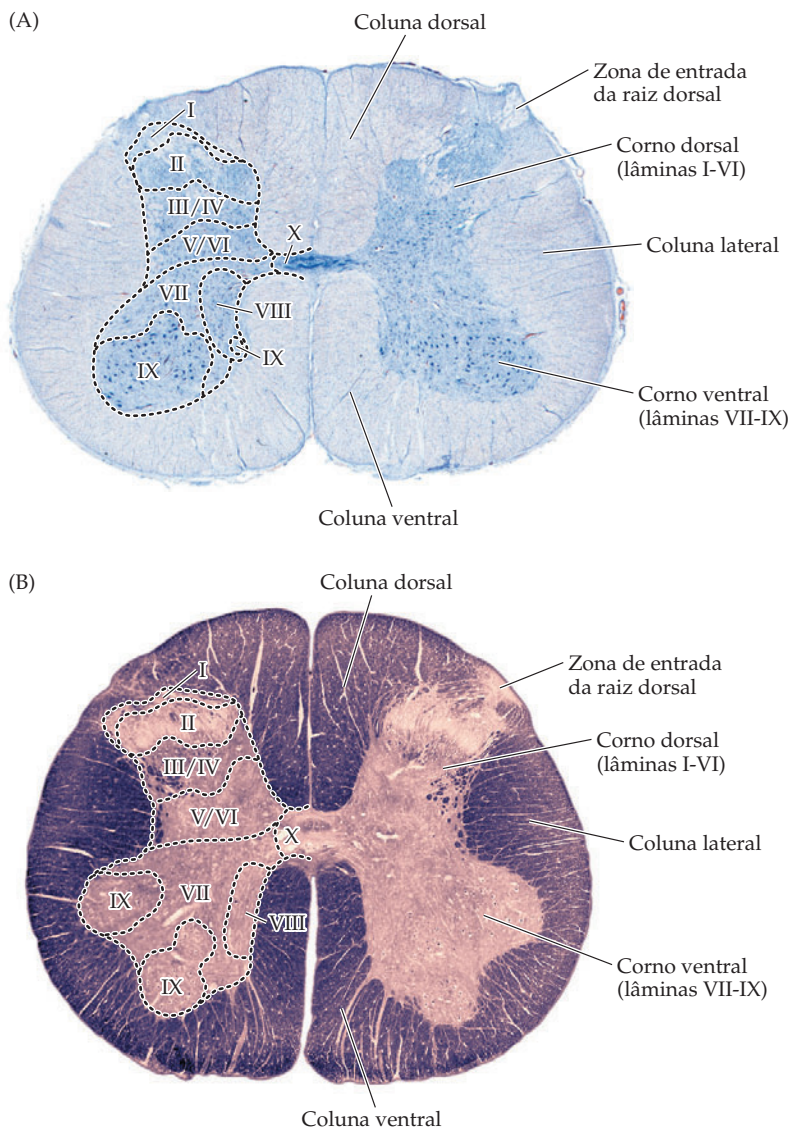


Figura A6 Demonstração da histologia interna da medula espinhal em um segmento lombar. (A) Fotomicrografia de uma secção corada para demonstração da substância de Nissl (mostrando corpos celulares em coloração azul). (B) Fotomicrografia de uma secção adquirida e processada para simular a coloração da mielina. No lado esquerdo de ambas imagens, linhas pontilhadas indicam os limites entre divisões citoarquitônicas da substância cinzenta da medula espinhal, conhecidas como *lâminas de Rexed* (veja Tabela A1 e Figura 10.3). Entre as divisões mais conspícuas estão a lâmina II, que corresponde à substância gelatinosa (veja Capítulo 10), e a lâmina IX, que contém as colunas de neurônios motores inferiores que inervam os músculos esqueléticos (veja Capítulo 16).

TABELA A2 Os nervos cranianos e suas funções primárias

Nervo craniano	Nome	Sensorial e/ou motor	Principal função
I	Nervo olfatório	Sensorial	Sentido do olfato
II	Nervo óptico	Sensorial	Visão
III	Nervo oculomotor	Motor	Movimentos dos olhos; constrição pupilar e acomodação; músculos das pálpebras
IV	Nervo troclear	Motor	Movimentos dos olhos
V	Nervo trigêmeo	Sensorial e motor	Sensação somática da face, da boca, da córnea; músculos de mastigação
VI	Nervo abducente	Motor	Movimentos dos olhos
VII	Nervo facial	Sensorial e motor	Controla os músculos da expressão facial; paladar da língua anterior; glândulas lacrimais e salivares
VIII	Nervo auditivo/vestibular	Sensorial	Audição; equilíbrio
IX	Nervo glossofaríngeo	Sensorial e motor	Sensação da faringe; gustação da língua posterior; barorreceptores carotídeos
X	Nervo vago	Sensorial e motor	Funções vegetativas do intestino; sensação da faringe; músculos das cordas vocais; engolir
XI	Nervo acessório	Motor	Músculos dos ombros e do pescoço
XII	Nervo hipoglosso	Motor	Movimentos da língua

Tronco encefálico e nervos cranianos

O tronco encefálico, compreendendo o mesencéfalo, ponte e bulbo, é contínuo rostralmente com o diencéfalo (tálamo e hipotálamo); caudalmente, é contínuo com a medula espinhal. Apesar de o bulbo, a ponte e o mesencéfalo participarem em uma miríade de funções específicas, a integração desses componentes do tronco encefálico dá origem a três funções fundamentais. Primeiro, o tronco encefálico é o alvo ou a origem para os nervos cranianos que lidam com as funções sensoriais e motoras da cabeça e do pescoço (Tabela A2). Segundo, o tronco encefálico fornece uma “passagem” para todos os tractos sensoriais ascendentes da medula espinhal; os tractos sensoriais da cabeça e do pescoço (o **sistema trigeminal**); os tractos descendentes motores originados no prosencéfalo, e as vias locais ligadas a centros do movimento dos olhos. Por fim, o tronco encefálico está envolvido na regulação do nível de consciência, primariamente através de projeções extensas ao prosencéfalo oriundas de uma região no cerne do tronco encefálico, a **formação reticular** (veja Quadro 17A).

Compreender a anatomia interna do tronco encefálico é geralmente considerado essencial para o diagnóstico neurológico e a prática da medicina clínica. As estruturas do tronco encefálico são comprimidas em um volume relativamente pequeno que possui um suprimento vascular regional restrito. Assim, acidentes vasculares no tronco encefálico – que são comuns – resultam em combinações distintas, e frequentemente devastadoras, de déficits funcionais (veja a seguir). Esses déficits podem ser usados tanto para o diagnóstico quanto para um melhor entendimento da complexa anatomia do bulbo, da ponte e do mesencéfalo.

Ao contrário da medula espinhal, que é relativamente homogênea em sua aparência ao longo de seu comprimento, a aparência da superfície de cada subdivisão do tronco encefálico é caracterizada por abaulamentos e ondulações formados pela substância cinzenta subjacente (núcleos) ou pela substância branca (tractos) (Figuras A7 e A8). Uma série de abaulamentos nas superfícies dorsal e ventral do bulbo reflete muitas das principais estruturas dessa parte caudal do tronco encefálico. Um marco proeminente que pode ser visto lateralmente é a **oliva inferior**. Logo medialmente às olivas inferiores, estão as **pirâmides bulbares**,

Localização das células cujos axônios formam o nervo	Teste clínico da função
Epitélio nasal	Teste de sentido do olfato com um odor-padrão
Retina	Medida da acuidade e integridade do campo visual
Núcleo oculomotor no mesencéfalo; núcleo de Edinger-Westphal no mesencéfalo	Teste de movimentos dos olhos (o paciente não pode olhar para cima, para baixo e medialmente se o nervo está envolvido); procurar por ptose, dilatação pupilar
Núcleo troclear no mesencéfalo	Não pode olhar para baixo quando o olho está abduzido
Núcleo motor do trigêmeo na ponte; gânglio sensorial do trigêmeo (gânglio gasseriano)	Teste de sensação na face; apalpar músculos masseter e temporal
Núcleo abducente no mesencéfalo	Não pode olhar lateralmente
Núcleo motor facial; núcleos salivares superiores na ponte; gânglio trigêmeo (Gasser)	Teste de expressão facial mais a gustação na língua anterior
Gânglio espinal; gânglio vestibular (de Scarpa)	Teste de audição com diapasão; de função vestibular com teste de calor
Núcleo ambíguo; salivar inferior	Teste de engolir; reflexo de vomitar da faringe
Núcleo motor dorsal do vago; gânglio nervoso vagal	Teste citado acima mais o de rouquidão
Núcleo acessório espinal; núcleo ambíguo; coluna intermediolateral da medula espinal	Teste dos músculos esternocleidomastoide e trapézio
Núcleo hipoglosso do bulbo	Teste de desvio da língua durante protusão (aponta o lado da lesão)

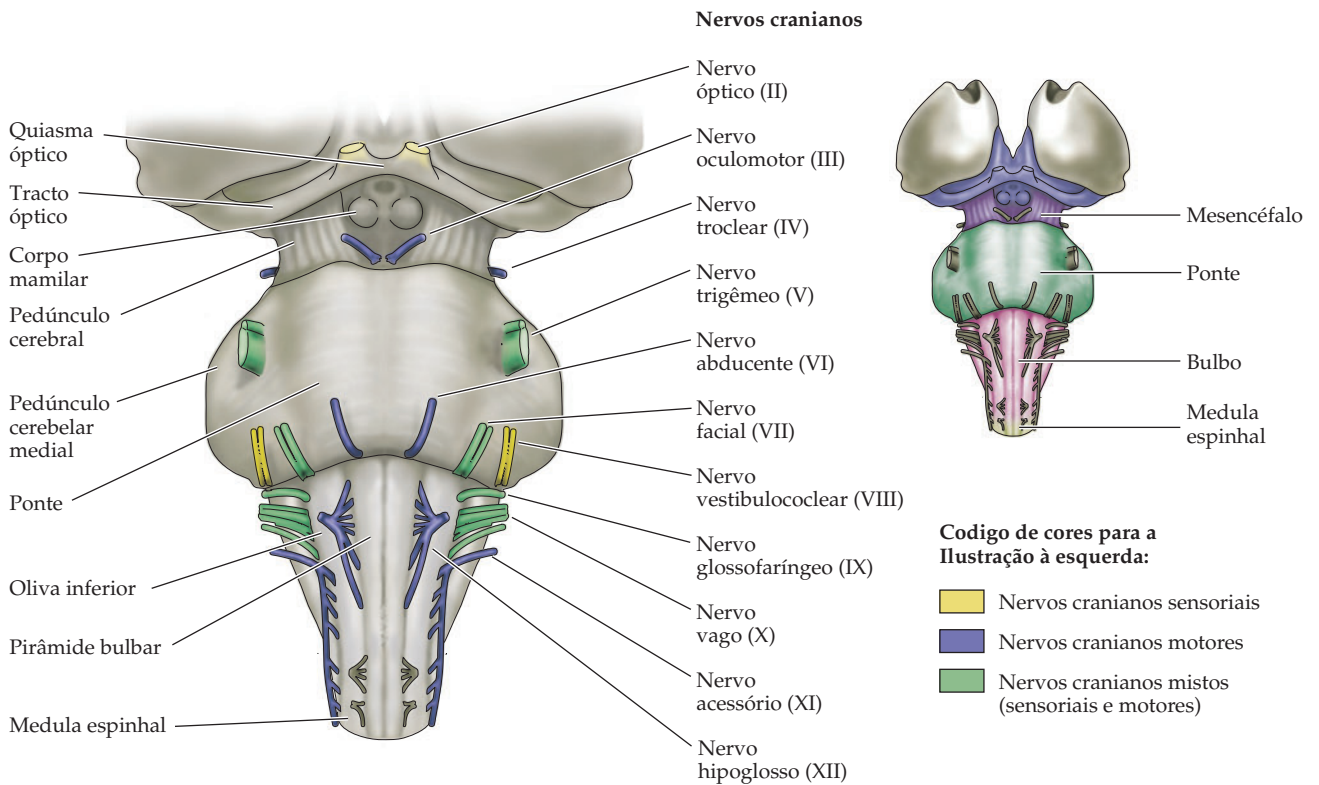


Figura A7 À esquerda, uma visão ventral do tronco encefálico mostrando as localizações dos nervos cranianos ao entrarem ou saírem do mesencéfalo, da ponte ou do bulbo. Nervos que são exclusivamente sensoriais são indicados em amarelo; nervos motores, em azul, e nervos mistos sensoriais/motores estão em verde. À direita, os territórios incluídos em cada uma das subdivisões do tronco encefálico (mesencéfalo, ponte e bulbo) são indicados.

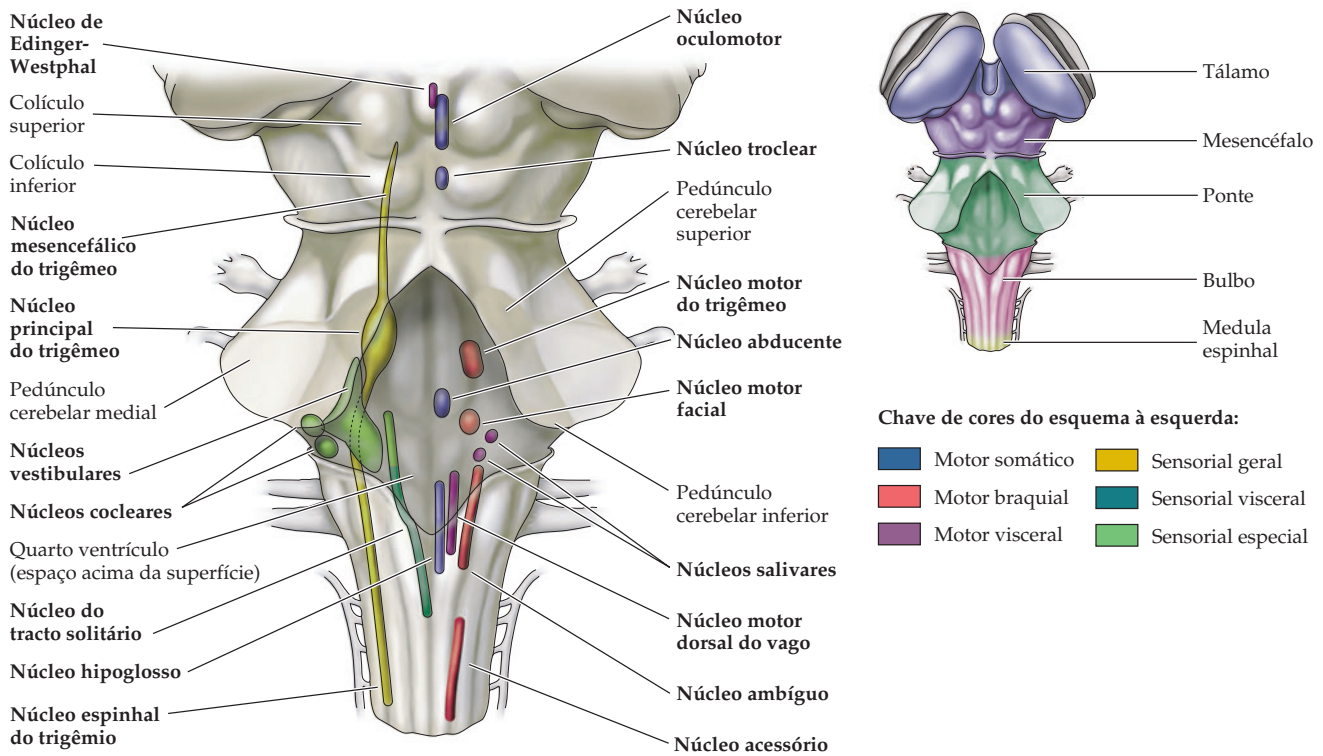


Figura A8 À esquerda, visão “fantasma” da superfície dorsal do tronco encefálico mostra as localizações dos núcleos dos nervos cranianos que são tanto alvos quanto origens dos nervos cranianos. (Veja tabela A2 para relação entre cada nervo craniano e núcleo e Tabela A3 para um esquema funcional que localiza o núcleo em relação à subdivisão do tronco e função sensorial ou motora.) Com exceção dos núcleos dos nervos cranianos associados ao nervo trigêmeo, existe uma correlação razoável entre as localizações dos núcleos em mesencéfalo, ponte e bulbo e a localização dos nervos cranianos associados. À direita, os territórios das principais subdivisões do tronco encefálico são indicadas (visto da superfície dorsal).

abaulamentos proeminentes na superfície ventral da medula que refletem o tracto corticoespinal descendente subjacente (veja Capítulo 17).

Rostral ao bulbo, a **ponte** é facilmente reconhecida pela massa de fibras decussantes que atravessa (por isso, o nome) a linha mediana em sua superfície ventral. O cerebelo é preso ao aspecto dorsal da ponte por três grandes tractos de substância branca: os **pedúnculos cerebelares superiores, médios e inferiores**. Cada um desses tractos contém tanto axônios eferentes (superior e inferior) ou aferentes (inferior ou médio) oriundos do ou para o cerebelo (veja Capítulo 19).

O **mesencéfalo** contém os **colículos superiores e inferiores** definindo sua superfície dorsal, ou **tecto** (“teto”). Vários núcleos mesencefálicos, incluindo a **substância nigra**, localizam-se na porção ventral ou **tegmento** (“cobertura”) do mesencéfalo. Outra característica anatômica digna de nota no mesencéfalo é a presença de **pedúnculos cerebrais** proeminentes, visíveis na superfície ventral.

As características de superfície do mesencéfalo, da ponte e do bulbo podem ser usadas como marcos para localizar a fonte e a terminação da maioria dos nervos cranianos no tronco encefálico. Ao contrário dos nervos espinais, os pontos de entrada e saída dos nervos cranianos não são dispostos regularmente ao longo do comprimento do tronco encefálico. Dois nervos cranianos, o **nervo olfatório (I)** e o **nervo óptico (II)**, entram no prosencéfalo diretamente. Os nervos cranianos remanescentes entram e saem em regiões distintas da superfície ventral (e, em um caso, dorsal) do mesencéfalo, da ponte e do bulbo (veja Figura A7). O **nervo oculomotor (III)** sai em um espaço entre os dois pedúnculos cerebrais na superfície ventral do mesencéfalo. O **nervo troclear (IV)** associado ao mesencéfalo caudal é o único nervo craniano que sai na superfície dorsal do tronco encefálico. O **nervo trigêmeo (V)** – o maior nervo craniano – sai na ponte ventro-

TABELA A3 Classificação e localização dos núcleos dos nervos cranianos

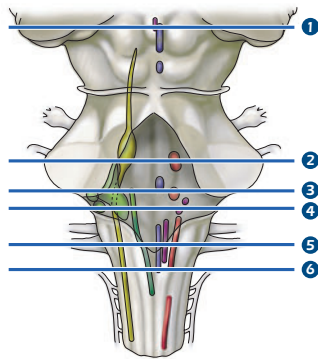
Localização	Motor somático	Motor braquial	Motor visceral	Sensorial geral	Sensorial especial	Sensorial visceral
Mesencéfalo	Núcleo oculomotor (III) Núcleo troclear (IV)		Núcleo de Ediger-Westphal (III)	Sensorial trigeminal; núcleo mesencefálico (V, VII, IX, X)		
Ponte	Núcleo abducente (VI)	Núcleo motor do trigêmeo (V) Núcleo facial (VII)	Núcleo salivatório superior (VIII) Núcleo salivatório inferior (IX)	Sensorial trigeminal; núcleo principal (V, VII, IX e X)	Núcleo vestibular (VIII)	
Bulbo	Núcleo hipoglosso (XII)	Núcleo ambíguo (IX, X) Núcleo espinhal (XI)	Núcleo dorsal motor do vago (X) Núcleo ambíguo (X)	Sensorial trigeminal; núcleo espinhal (V, VII, IX e X)	Núcleo coclear (VIII)	Núcleo do tracto solitário (VIII, IX e X)

lateral, através do pedúnculo cerebelar médio. O **nervo abducente (VI)**, o **nervo facial (VII)** e o **nervo vestibulo-coclear (VIII)** emergem em uma forma medial para lateral, respectivamente, na junção da ponte com o bulbo. O **nervo glossofaríngeo (IX)** e o **nervo vago (X)** estão associados ao bulbo lateral, enquanto o **nervo hipoglosso (X)** sai do bulbo ventromedial entre as pirâmides bulbares e a oliva inferior. O **nervo espinhal acessório (XI)** não se origina do tronco encefálico, mas como seu nome indica, sai na porção lateral da medula espinhal cervical superior. A Tabela A2 descreve as principais funções dos nervos cranianos.

Os núcleos dos nervos cranianos dentro do tronco encefálico são os alvos para os nervos sensoriais cranianos ou a fonte dos nervos cranianos motores (Tabela A3; veja também Figura A8). Os núcleos dos nervos cranianos que recebem entradas sensoriais (analogamente aos cornos ventrais da medula espinhal) são localizados separadamente daqueles que dão origem às saídas motoras (que são análogos aos cornos ventrais). Os neurônios sensoriais primários que inervam esses núcleos são encontrados em gânglios associados aos nervos cranianos – similarmente à relação entre gânglios das raízes dorsais e a medula espinhal. Em geral, os núcleos sensoriais são encontrados lateralmente no tronco encefálico, enquanto os núcleos motores são localizados mais medialmente (Figura A9).

Há três tipos de núcleos motores no tronco encefálico: **núcleos motores somáticos** projetam-se a músculos estriados; **núcleos motores branquiais** projetam-se a músculos derivados de estruturas embrionárias chamadas de arcos branquiais (esses arcos dão origem a músculos – e ossos – da mandíbula e a outras estruturas craniofaciais), e **núcleos motores viscerais** projetam-se a gânglios periféricos que inervam alvos de musculatura lisa ou glandulares, similarmente aos neurônios motores pré-ganglionares na medula espinhal que inervam gânglios neurovegetativos. Finalmente, os principais tractos ascendentes ou descendentes que carregam informações sensoriais e motoras para ou a partir do encéfalo são encontrados nas regiões laterais basais do tronco encefálico.

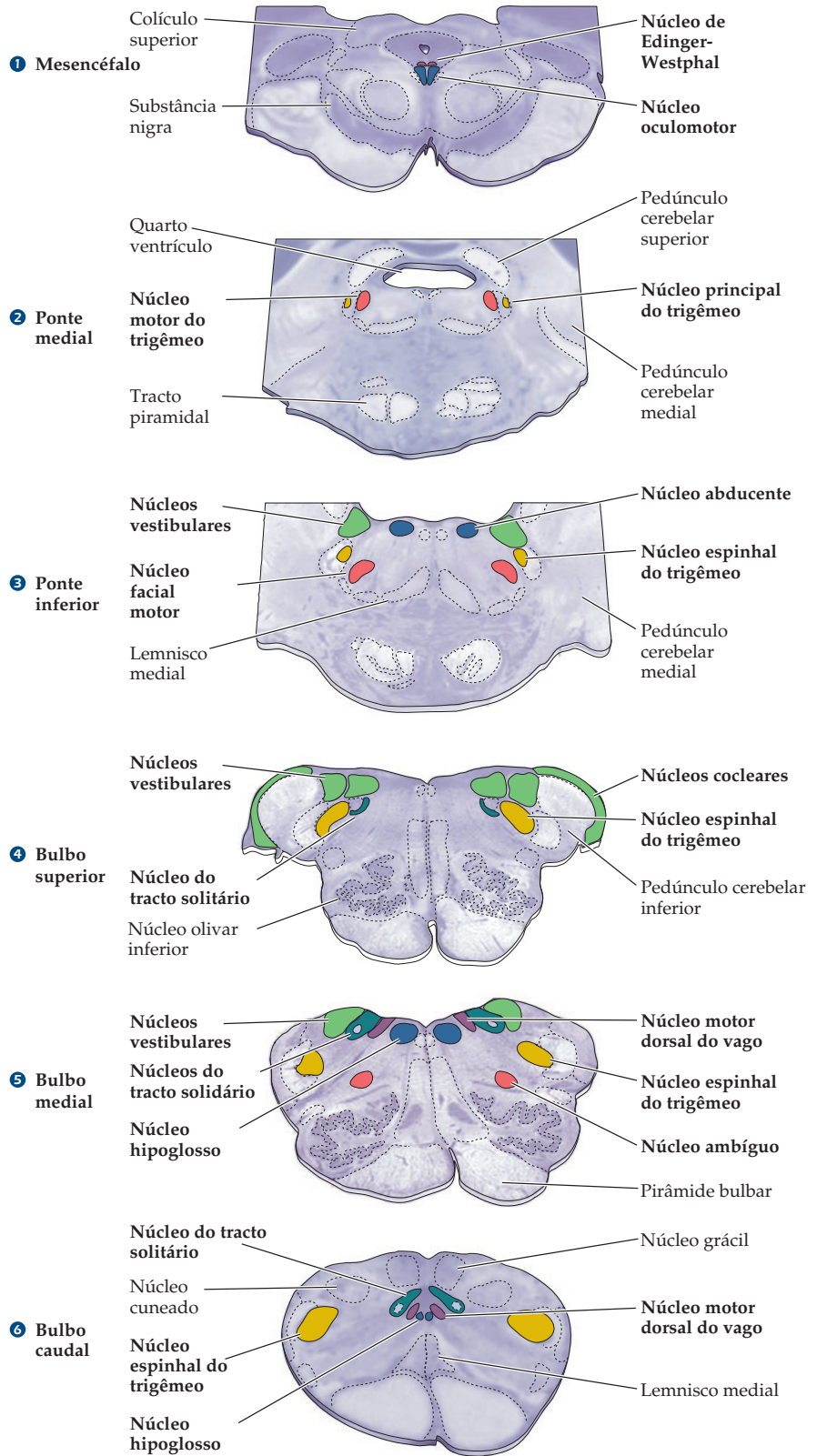
A organização rostral-caudal dos núcleos dos nervos cranianos (os quais são todos bilateralmente simétricos) reflete a distribuição rostral-caudal das estruturas da cabeça e do pescoço (veja Figura A9). Quanto mais caudal o núcleo, mais caudais são as estruturas-alvo na periferia. Por exemplo, o núcleo espinhal acessó-



Código de cores para os núcleos do nervos cranianos:

- Motor somático
- Motor braquial
- Motor visceral
- Sensorial geral (somático)
- Sensorial visceral
- Sensorial especial

Figura A9 Secções transversais através do tronco encefálico e da medula espinhal mostrando a organização interna ao longo do eixo rostral/caudal. A localização dos núcleos dos nervos cranianos, dos tractos ascendentes e descendentes é indicada em cada secção representativa. A identidade dos núcleos (somáticos sensoriais ou motores, sensoriais ou motores viscerais, sensoriais ou motores branquiais) é indicada usando a mesma chave de cores da Figura A8 e Tabela A3. Os territórios vasculares para estas secções do tronco encefálico são ilustrados na Figura A17.



rio na medula espinhal cervical e no bulbo caudal fornece inervação motora para o pescoço e músculos do ombro, e o núcleo motor do nervo vago fornece inervação pré-ganglionar para muitos alvos entéricos e viscerais. Na ponte, os núcleos sensoriais e motores estão primariamente envolvidos com a sensação somática da face (principalmente os núcleos trigeminais); movimento da mandíbula e músculos da expressão facial (núcleos do trigêmeo motor e facial). Mais rostralmente, na porção mesencefálica do tronco encefálico, estão núcleos envolvidos primariamente com os movimentos oculares (os núcleos oculomotor e troclear) e a inervação pré-ganglionar parassimpática da íris (núcleos de Edinger-Westphal). Ainda que incompleta, essa lista indica o ordenamento básico da organização rostro-caudal do tronco encefálico.

Neurologistas e outras profissionais da saúde avaliam combinações de déficits de nervos cranianos para inferir a localização de lesões no tronco encefálico, ou para localizar a origem de uma disfunção, seja no encéfalo, seja na medula espinhal. As lesões mais comuns do tronco encefálico refletem os territórios vasculares que suprem subgrupos de núcleos de nervos cranianos, bem como tractos descendentes (veja a seguir). Por exemplo, uma oclusão da artéria cerebelar inferior posterior (na sigla em inglês, *PICA*), um ramo da artéria vertebral que supre a região lateral do bulbo médio e rostral, resulta em dano a três núcleos de nervos cranianos e vários tractos (veja a seção “Bulbo superior” na Figura A9). Do mesmo modo, há déficits funcionais que refletem a perda do núcleo espinhal do trigêmeo, do núcleo vestibular e do núcleo ambíguo (que contém neurônios branquiais motores que se projetam para laringe e faringe) no mesmo lado da lesão. Além disso, tractos ascendentes oriundos da medula espinhal que retransmitem dor e temperatura da superfície corporal contralateral são interrompidos, levando à perda contralateral dessas funções. Finalmente, o pedúnculo cerebelar inferior, que contém projeções que retransmitem informações sobre a posição corporal ao cerebelo, para controle da postura, também fica danificado. Essa perda resulta em ataxia (desajeito) no lado da lesão.

Relações anatômicas e vascularização comum, mais do que qualquer outro princípio funcional, unem esses déficits e permitem a localização do dano no tronco encefálico. Tanto para médicos quanto para neurobiólogos, entender o tronco encefálico requer integração de informações anatômicas regionais com o conhecimento acerca da organização funcional e da patologia.

Superfície lateral do encéfalo

Uma visão lateral do encéfalo humano é a melhor perspectiva para apreciar-se os quatro lobos do hemisfério cerebral (veja Figura A3A). Nessa visão, os dois marcos mais salientes são a profunda fissura lateral que separa o lobo temporal dos lobos suprajacentes frontal e parietal e o sulco central, que serve como limite entre lobos frontal e parietal (Figura A10). Um marco particularmente importante do lobo frontal é o **giro pré-central**. (O prefixo *pré-*, quando usado anatomicamente, refere-se a estrutura que está à frente ou anterior a outra.) O córtex do giro pré-central é referido como o **córtex motor**, que contém neurônios cujos axônios projetam-se para os neurônios motores inferiores no tronco encefálico e na medula espinhal; esses neurônios motores inferiores inervam os músculos (estriados) esqueléticos (veja Capítulo 17).

O aspecto superior do lobo temporal contém córtex envolvido com a audição e recepção da linguagem, e as porções inferiores do lobo lidam com informação visual altamente processada. Escondido entre os lobos frontal e temporal, o **córtex insular**, ou **ínsula**, pode ser visto apenas se aqueles dois lobos são afastados ou removidos (Figura A10B). O córtex insular é largamente envolvido com as funções visceral e neurovegetativa, incluindo o paladar. No lobo parietal anterior, logo posteriormente ao sulco central, está o **giro pós-central**; esse giro contém córtex

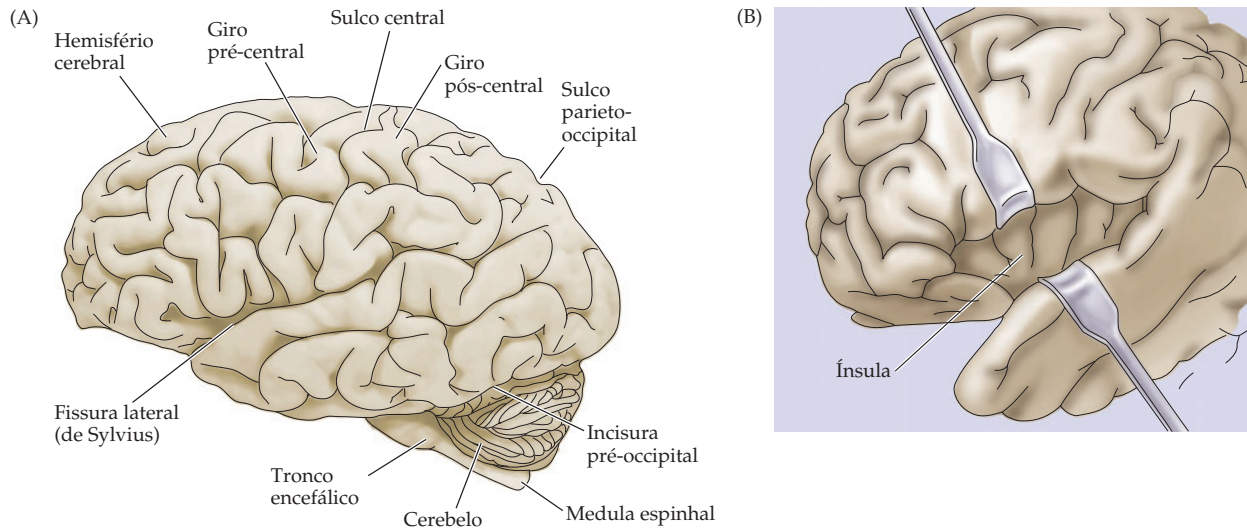


Figura A10 Visão lateral do encéfalo humano. (A) Ilustração de alguns dos principais giros e sulcos nesta perspectiva. (B) Os bancos da fissura lateral (de Sylvius) foram afastados para expor a ínsula.

envolvido com a sensação somática (corporal) e, portanto, é referido como o córtex somático sensorial (veja Figura 9).

O limite entre o lobo parietal e o lobo occipital, o mais posterior dos lobos hemisféricos, é uma linha um tanto arbitrária a partir do sulco parieto-occipital até o nó pré-occipital. O lobo occipital, do qual apenas uma pequena parte é aparente na superfície lateral do encéfalo, está primariamente envolvido com a visão. Em adição a seus papéis nos processamentos primário e sensorial, cada lobo cortical é fundamental para o planejamento de respostas a estímulos, o lobo parietal em atender a estímulos, o temporal em reconhecê-los, e o occipital em todos os aspectos da percepção visual.

Superfícies dorsal e ventral do encéfalo

Enquanto as subdivisões primárias dos hemisférios cerebrais podem ser apreciadas de uma visão lateral, outros marcos-chave são mais bem vistos a partir das superfícies dorsal e ventral. Quando observado na superfície dorsal, a simetria bilateral dos hemisférios cerebrais torna-se aparente (Figura A11). Apesar de haver alguma variação, os principais marcos, como os sulcos centrais e parieto-occipitais, são, usualmente, muito similares em arranjo nos dois lados. Se os hemisférios corticais são afastados levemente da linha mediana dorsal, outra estrutura principal, o **corpo caloso**, pode ser visto como ponte entre os dois hemisférios (veja Figura A11C). Esse tracto contém axônios que se originam do córtex cerebral de ambos hemisférios para contatarem neurônios-alvo na região cortical oposta.

As características externas do encéfalo mais bem vistas na sua superfície ventral são mostradas na Figura A11B. Estendendo-se ao longo da superfície inferior do lobo frontal, próximos à linha mediana, estão os **tractos olfatórios**, que se originam de alargamentos nas extremidades anteriores denominados **bulbos olfatórios**. Os bulbos olfatórios recebem entradas de neurônios no revestimento epitelial da cavidade nasal, cujos axônios compõem o primeiro nervo craniano (o nervo craniano I é, portanto, denominado **nervo olfatório**; veja Tabela A2). Na superfície ventral-medial do lobo temporal, o **giro para-hipocampal** esconde o **hipocampo**, uma estrutura cortical altamente convoluta que participa decisivamente na memória (veja Capítulo 31). Logo medialmente ao giro para-hipocampal, está o **úncus**, uma protrusão levemente cônica que inclui as divisões corticais da amígdala. No

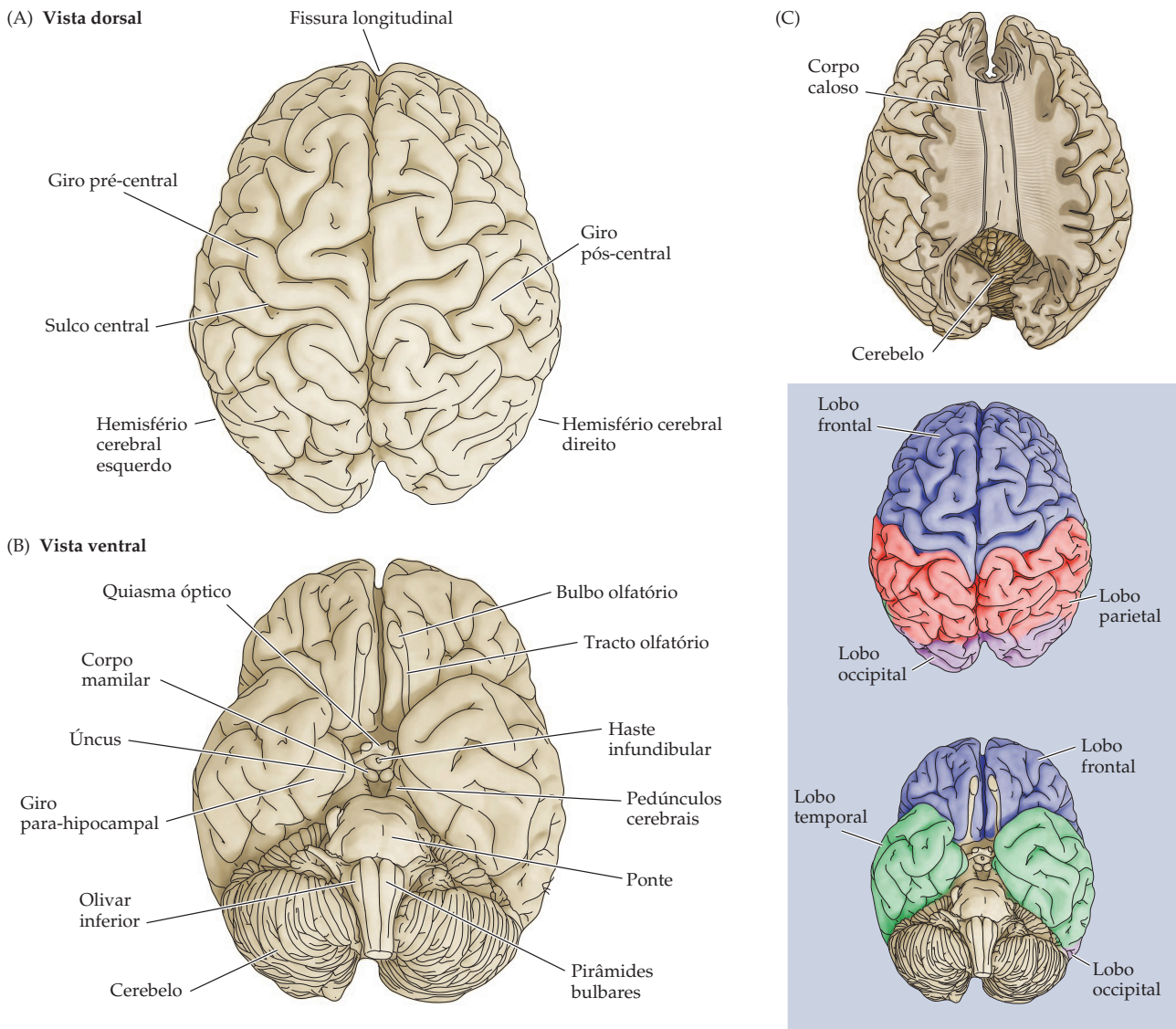


Figura A11 Visões dorsal (A) e ventral (B) do encéfalo humano, indicando algumas das principais características visíveis sob esses ângulos. (C) O córtex cerebral foi removido nessa visão dorsal (imagem superior) para revelar o corpo caloso subjacente. Imagens em quadros inferiores destacam os quatro lobos do córtex cerebral. (C, segundo Rohen *et al.*, 1993.)

aspecto mais central da superfície ventral do prosencéfalo está o **quiasma óptico**, e imediatamente posterior, a superfície ventral do **hipotálamo**, incluindo o **infundíbulo** (também chamado de **haste pituitária**, na base da glândula pituitária) e os **corpos mamilares**. Posterior ao hipotálamo, os pares de pedúnculos cerebrais são localizados a cada lado da linha ventral mediana do mesencéfalo. Finalmente, as superfícies ventrais de ponte, bulbo e hemisférios cerebelares podem ser vistas na superfície ventral do encéfalo (veja Figura A7).

Superfície médio-sagital do encéfalo

Quando o encéfalo é hemisseccionado no plano médio-sagital, todas as suas subdivisões e mais um número de estruturas adicionais tornam-se visíveis na superfície de corte. Nessa visualização, os hemisférios cerebrais, em virtude de suas grandes dimensões, ainda são estruturas evidentes. O lobo frontal de cada hemisfério es-

tende-se adiante a partir do sulco central, cuja extremidade medial ainda pode ser vista (Figura A12A, B). O sulco parieto-occipital, que segue da parte superior para a parte inferior do hemisfério, é mais evidente sob esse ângulo, separando os lobos parietal e occipital. O **sulco calcarino**, que divide a superfície medial do lobo occipital, seguindo quase perpendicular ao sulco parieto-occipital, marca a localização do **córtex visual primário** (veja Capítulo 12). Um sulco longo, aproximadamente horizontal, o **sulco do cíngulo**, estende-se ao longo da superfície medial dos lobos frontal e parietal. Abaixo dele, o **giro do cíngulo**, está um componente proeminente do **sistema límbico**, que compreende estruturas corticais e subcorticais nos lobos frontal e temporal que formam um arco de cérebro medialmente circundando o corpo caloso e o diencéfalo (*límbico* significa margem, ou borda). O sistema límbico é importante na experiência e na expressão das emoções, bem como na regulação da atividade motora visceral (veja Capítulo 29). Finalmente, ventral ao giro do cíngulo está a superfície médio-sagital (cortada) do corpo caloso.

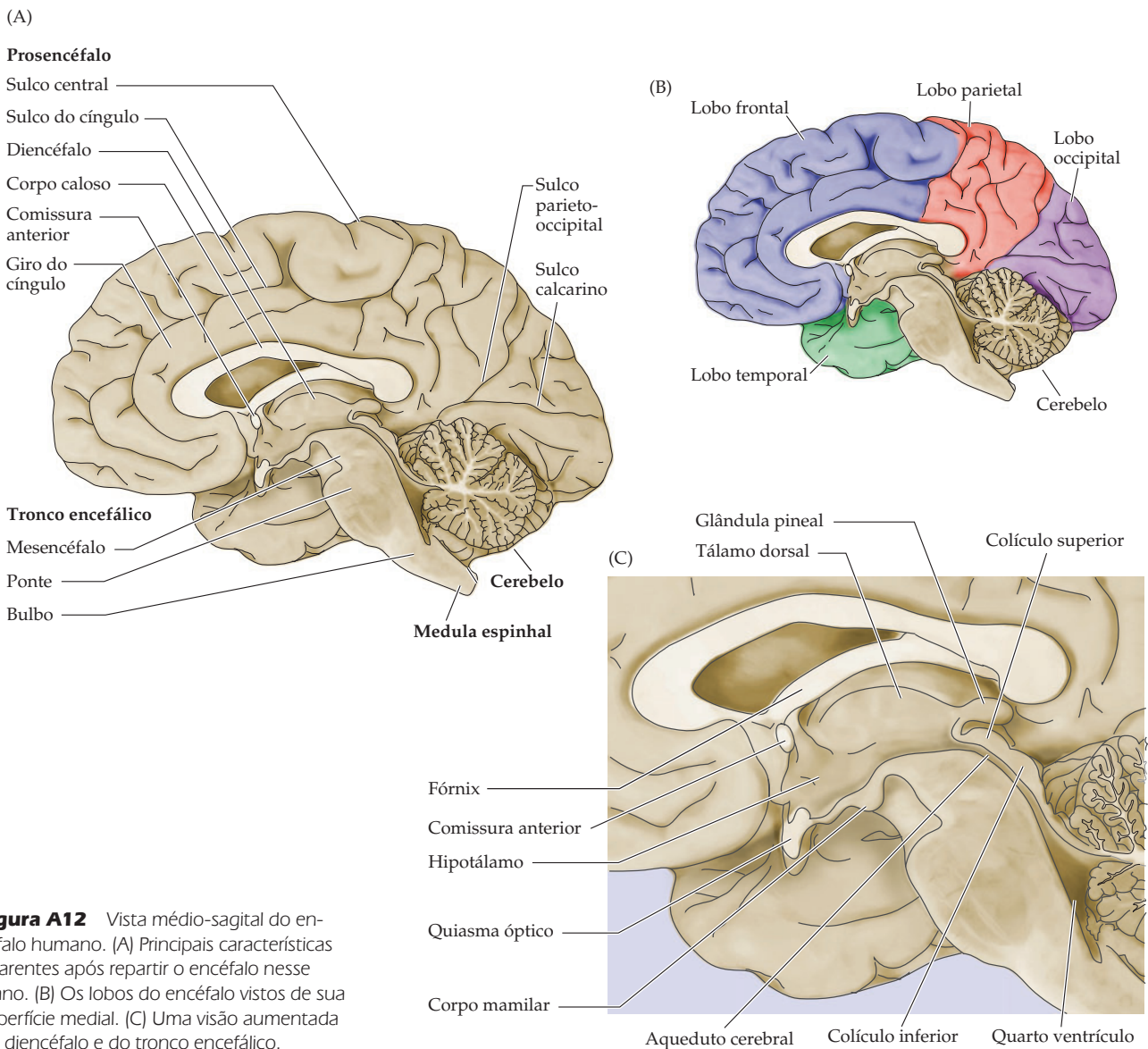


Figura A12 Vista médio-sagital do encéfalo humano. (A) Principais características aparentes após repartir o encéfalo nesse plano. (B) Os lobos do encéfalo vistos de sua superfície medial. (C) Uma visão aumentada do diencéfalo e do tronco encefálico.

Apesar de partes do diencéfalo, do tronco encefálico e do cerebelo serem visíveis na superfície ventral do encéfalo, sua estrutura geral é especialmente clara a partir da superfície médio-sagital (Figura A12C). Sob esse ângulo, o diencéfalo pode ser visto consistindo em duas partes. O **tálamo dorsal**, o maior componente do diencéfalo, compreendendo um número de subdivisões, todas elas de retransmissão de informações do córtex cerebral para outras partes do encéfalo. O **hipotálamo** – uma parte pequena, porém fundamental do diencéfalo – é devotado ao controle das funções homeostáticas e reprodutivas, entre outras atividades diversas (veja Quadro 21A). O hipotálamo é intimamente relacionado, tanto estrutural quanto funcionalmente, à glândula pituitária, o crítico órgão endócrino cuja parte posterior é conectada ao hipotálamo pelo infundíbulo.

O tegmento (ou *tegmentum*) mesencefálico, que pode ser visto apenas sob esse ângulo, fica caudal ao tálamo, e a ponte, caudal ao mesencefalo. O cerebelo fica sobre a ponte, logo abaixo do lobo occipital dos hemisférios cerebrais. A partir da superfície médio-sagital, a característica mais visível do cerebelo é o **córtex cerebelar**, uma lâmina contínua e estratificada em camadas de células, dobrada em cristas e fendas denominadas **folhas**. A estrutura mais caudal vista na superfície médio-sagital do encéfalo é o bulbo, que se une com a medula espinhal.

Anatomia interna do prosencéfalo

Uma visão neuroanatômica muito mais detalhada do prosencéfalo é aparente em fatias ou cortes histológicos. Nessas fatias (ou secções), estruturas profundas não visíveis na superfície encefálica podem ser identificadas. Em adição, as relações entre as estruturas podem ser mais bem apreciadas. O maior desafio na compreensão da anatomia interna do encéfalo é integrar os marcos rostral-caudal, dorsal-ventral e medial-lateral vistos na superfície encefálica com a posição dessas estruturas em secções realizadas nos planos horizontal, frontal e sagital. Esse desafio é não somente importante para compreender-se a função encefálica; é essencial para interpretar-se imagens não invasivas do encéfalo, a maioria delas dispostas em planos seccionais.

Em qualquer plano de secção através do encéfalo, o **córtex cerebral** é evidente como uma fina camada de tecido neural que recobre inteiramente o cérebro. A maior parte do córtex cerebral é composta de seis camadas e é chamada de **neocórtex** (veja Quadro 26A). O córtex filogeneticamente mais antigo (**paleocórtex**), com menos camadas de células, ocorre nas áreas inferior e medial do lobo temporal, dentro do giro para-hipocampal. Um córtex com ainda menos camadas (três), referido como **arquicórtex**, ocorre no hipocampo e no córtex piriforme (uma divisão principal do córtex olfatório, próxima à junção dos lobos temporal e frontal). O córtex para-hipocampal é dobrado na parte medial do lobo temporal e, portanto, só é visível dissecando-se o encéfalo ou em secções (Figura A13).

As maiores estruturas de substância cinzenta embebidas nos hemisférios cerebrais são os **núcleos caudado** e **putâmen** (juntos chamados de **estriado**), bem como o **globo pálido** (Figura A14). Coletivamente, essas estruturas são chamadas de **gânglios da base** (o termo *gânglio* normalmente não se refere a núcleos no encéfalo; o uso aqui é uma exceção). Os gânglios da base são visíveis em secções horizontais através das porções médio-dorsal para médio-ventral do prosencéfalo, desde secções frontais rostrais ao úncus até o nível do diencéfalo posterior e em secções paramedianas. Os neurônios desses grandes núcleos recebem entradas do córtex cerebral e participam na organização e no comando de funções motoras complexas (veja Figura 18). Na base do prosencéfalo, ventrais aos gânglios da base, estão vários agrupamentos pequenos de células nervosas chamados de **núcleos septais** ou **prosencefálicos basais**. Esses núcleos são de particular interesse porque modulam a atividade neural no córtex cerebral e no hipocampo e estão entre os sistemas prosencefálicos que se dege-

Figura A13 Principais estruturas internas do encéfalo, mostradas após corte da metade superior do hemisfério esquerdo.

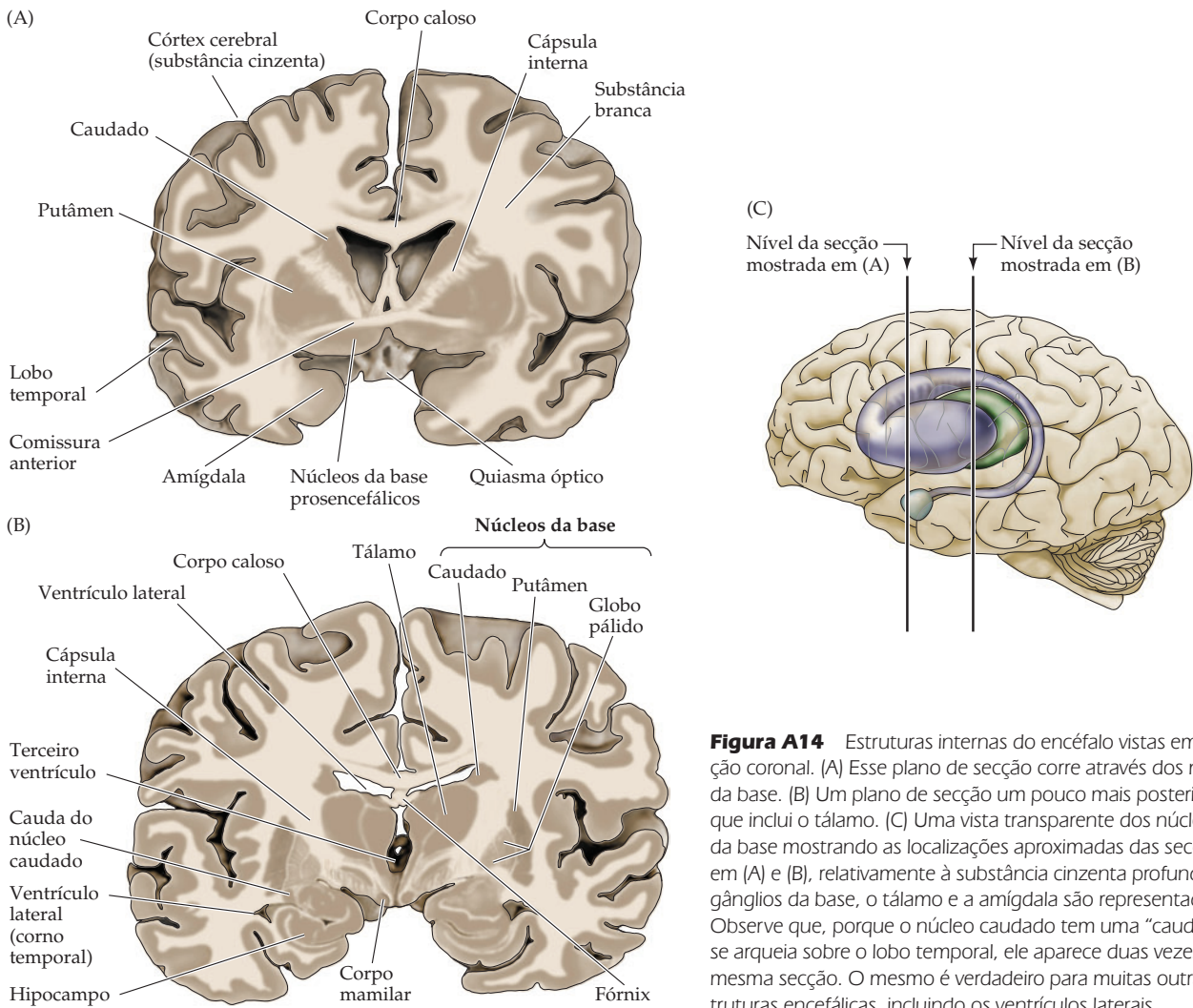
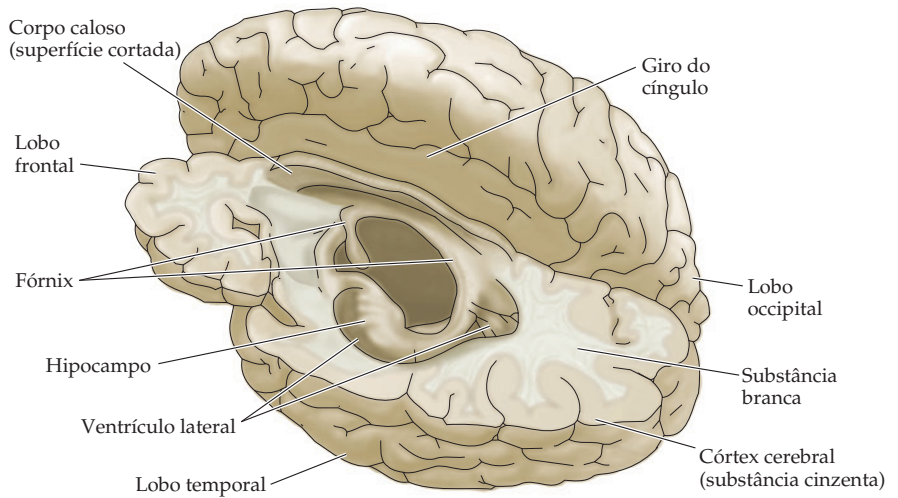


Figura A14 Estruturas internas do encéfalo vistas em secção coronal. (A) Esse plano de secção corre através dos núcleos da base. (B) Um plano de secção um pouco mais posterior que inclui o tálamo. (C) Uma vista transparente dos núcleos da base mostrando as localizações aproximadas das secções em (A) e (B), relativamente à substância cinzenta profunda (os gânglios da base, o tálamo e a amígdala são representados). Observe que, porque o núcleo caudado tem uma “cauda” que se arqueia sobre o lobo temporal, ele aparece duas vezes na mesma secção. O mesmo é verdadeiro para muitas outras estruturas encefálicas, incluindo os ventrículos laterais.

neram na doença de Alzheimer. A outra estrutura claramente visível em secções através dos hemisférios cerebrais no nível do úncus é a **amígdala**, um complexo de núcleos e divisões corticais que se localiza à frente do hipocampo, no pólo anterior do lobo temporal.

Em adição a essas estruturas corticais e nucleares, a anatomia interna do prosencéfalo é caracterizada por um número de importantes tractos axonais. Como já foi mencionado, os dois hemisférios cerebrais e muitos de seus componentes são interconectados pelo corpo caloso; em algumas secções anteriores, a pequena **comissura anterior** também pode ser vista (Figura A14A). Axônios descendendo a partir do córtex cerebral (e ascendendo a ele) juntam-se em outro grande tracto de fibras chamado de **cápsula interna** (Figura A14A,B). A cápsula interna fica justalateral ao diencéfalo (encapsulando-o), e muitos de seus axônios se originam ou terminam no tálamo dorsal. Ela é mais bem vista em secções frontais através do terço médio da extensão rostral-caudal do prosencéfalo, ou em secções horizontais no nível do tálamo. Outros axônios descendendo do córtex através da cápsula interna continuam abaixo do diencéfalo, para entrar nos pedúnculos cerebrais do mesencéfalo. Axônios nesses tractos corticobulbares e corticoespinhais projetam-se para vários alvos no tronco encefálico e na medula espinhal, respectivamente (veja Capítulo 17). Assim, a cápsula interna é a principal via ligando o córtex cerebral ao restante do encéfalo e da medula espinhal. Acidentes vasculares encefálicos ou outras lesões a essa estrutura interrompem os impulsos nervosos ascendentes e descendentes, com consequências comumente devastadoras (veja Quadro A). Finalmente, um menor feixe de fibras dentro de cada um dos hemisférios, o **fórnix**, interconecta o hipocampo e o hipotálamo com região septal e o prosencéfalo basal.

Suprimento sanguíneo do encéfalo e da medula espinhal

Entender o suprimento sanguíneo do encéfalo e da medula espinhal é fundamental para os diagnósticos neurológicos e a prática da medicina, particularmente para a neurologia e neurocirurgia. Danos aos principais vasos sanguíneos por trauma ou acidente vascular encefálico resultam em combinações de déficits funcionais que refletem tanto morte celular local quanto a interrupção de axônios passando através da região comprometida com o dano vascular. Assim, um conhecimento sólido dos principais vasos sanguíneos cerebrais e dos territórios anatômicos por eles perfundidos facilita o diagnóstico inicial de uma vasta gama de danos encefálicos e doenças.

O inteiro suprimento sanguíneo do encéfalo e da medula espinhal depende de dois grupos de ramos da aorta dorsal. As **artérias vertebrais** se originam das artérias subclávias; as **artérias carótidas internas** são ramos das artérias carótidas comuns. As artérias vertebrais e as 10 **artérias medulares** que surgem dos ramos segmentares da aorta fornecem a vascularização primária da medula espinhal. Essas artérias medulares juntam-se para formar as **artérias espinhais anterior e posterior** (Figura A15). Se qualquer das artérias medulares for obstruída ou danificada (p. ex., durante uma cirurgia abdominal), o suprimento sanguíneo para partes específicas da medula espinhal pode ser comprometido. O padrão de dano neurológico resultante difere se a artéria interrompida é anterior ou posterior. Como se pode esperar do arranjo de vias neurais ascendentes e descendentes na medula espinhal que já foi descrito, a perda de suprimento posterior geralmente leva a perda de funções sensoriais, enquanto a perda de suprimento anterior mais comumente causa déficits motores.

Anteriores à medula espinhal e ao tronco encefálico, as **artérias carótidas internas** se ramificam para formar duas artérias principais, as **artérias cerebrais anterior e média**. As **artérias vertebrais** direita e esquerda se juntam no nível da ponte, na superfície ventral do tronco encefálico, para formar na linha mediana

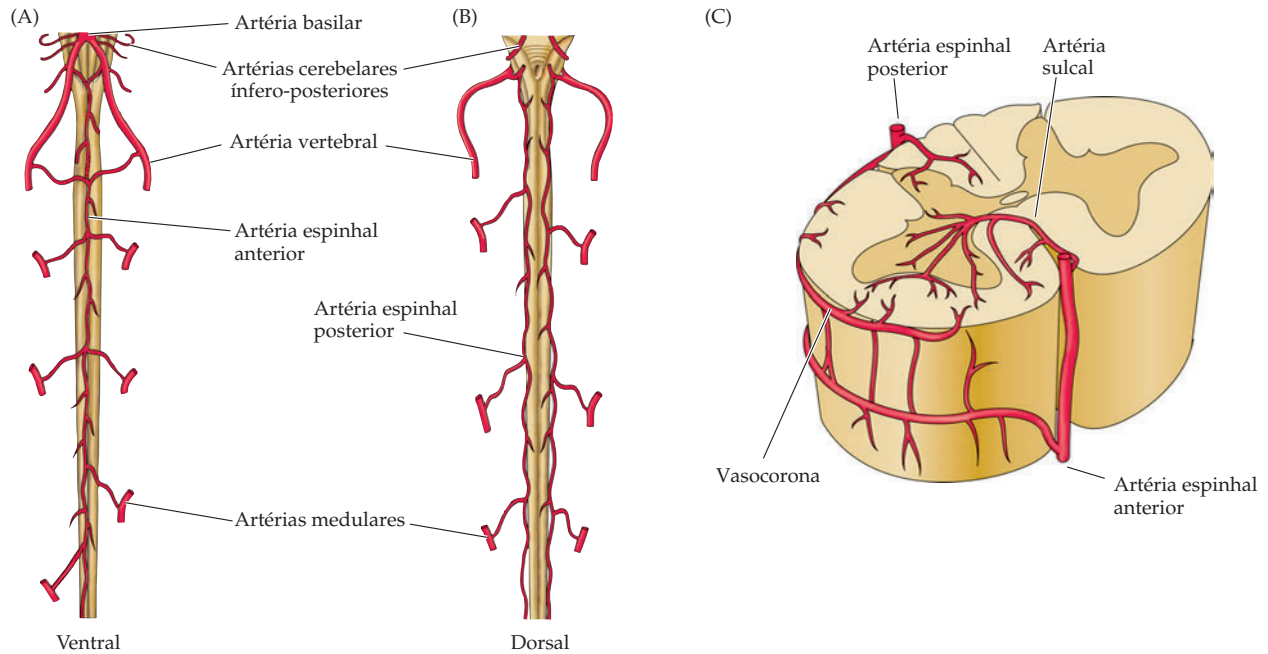


Figura A15 Suprimento sanguíneo da medula espinal. (A) Visão da superfície ventral (anterior) da medula espinal. No nível do bulbo, as artérias vertebrais emitem ramos que forma a artéria vertebral anterior. Aproximadamente 10 a 12 artérias segmentares (que surgem de vários ramos da aorta) juntam-se à artéria espinhal anterior durante seu trajeto. Essas artérias segmentares são conhecidas como artérias medulares. (B) As artérias vertebrais (ou a artéria cerebelar inferior posterior) dão origem aos pares de artérias espinhais posteriores que correm ao longo da superfície dorsal (posterior) da medula espinal. (C) Secção transversal da medula espinal, ilustrando a distribuição das artérias espinhais anterior e posterior. As artérias espinhais anteriores dão origem a numerosos ramos sulcais que suprem os dois terços anteriores das medula espinal. As artérias espinhais posteriores suprem a maior parte do corno dorsal e das colunas dorsais. Uma rede de vasos conhecidos como vasos coronais conecta essas duas fontes de suprimento e envia ramos para a substância branca ao longo da margem da medula espinal.

a **artéria basilar**. A artéria basilar se junta ao suprimento sanguíneo das artérias carótidas internas em um anel arterial na base do encéfalo (na proximidade do hipotálamo e dos pedúnculos cerebrais), chamado de **círculo de Willis**. As artérias cerebrais posteriores surgem dessa confluência, assim como duas artérias de ligação, as **artérias comunicantes anterior e posterior**. A união das duas principais fontes de suprimento vascular cerebral através do círculo de Willis presumivelmente melhora as chances de qualquer região cerebral em continuar a receber sangue se uma das principais artérias tornar-se ocluída.

Os principais ramos que surgem da artéria carótida interna – as artérias cerebrais média e anterior – formam a **circulação anterior** que supre o prosencéfalo (Figura A16). Essas artérias ramificam-se das carótidas internas dentro do círculo de Willis. Cada uma dá origem a ramos que suprem o córtex e ramos que penetram a superfície basal do encéfalo para suprir estruturas profundas. Particularmente proeminentes são as **artérias lenticuloestriadas e coroidal anterior** que se ramificam da artéria cerebral média; essas artérias suprem os gânglios da base, a cápsula interna e o hipocampo (veja Figura A16D). A **circulação posterior** do encéfalo supre o córtex cerebral posterior, o tálamo e o tronco encefálico; ela compreende os ramos que surgem das **artérias cerebral posterior, basilar e vertebrais**. Esse padrão de distribuição arterial é similar para todas as subdivisões do tronco encefálico: artérias da linha mediana suprem estruturas mediais, artérias laterais suprem o tronco encefálico lateral, e artérias dorsolaterais suprem as estruturas dorsolaterais do tronco e o cerebelo (Figuras A16 e A17). Entre as artérias dorsolaterais mais importantes (também denominadas **artérias circunferenciais longas**) estão a **artéria cerebelar inferior posterior (PICA)** e a **artéria cerebelar inferior anterior (AICA)**, que suprem distintas regiões do bulbo e da ponte. Essas artérias, bem como os ramos da artéria basilar que penetram o tronco encefálico pelas superfícies ventral e lateral – as artérias **paramedianas e circunferenciais curtas** –, são sítios especialmente comuns de oclusão e resultam em déficits funcionais específicos de nervos cranianos e funções sensoriais e motoras.

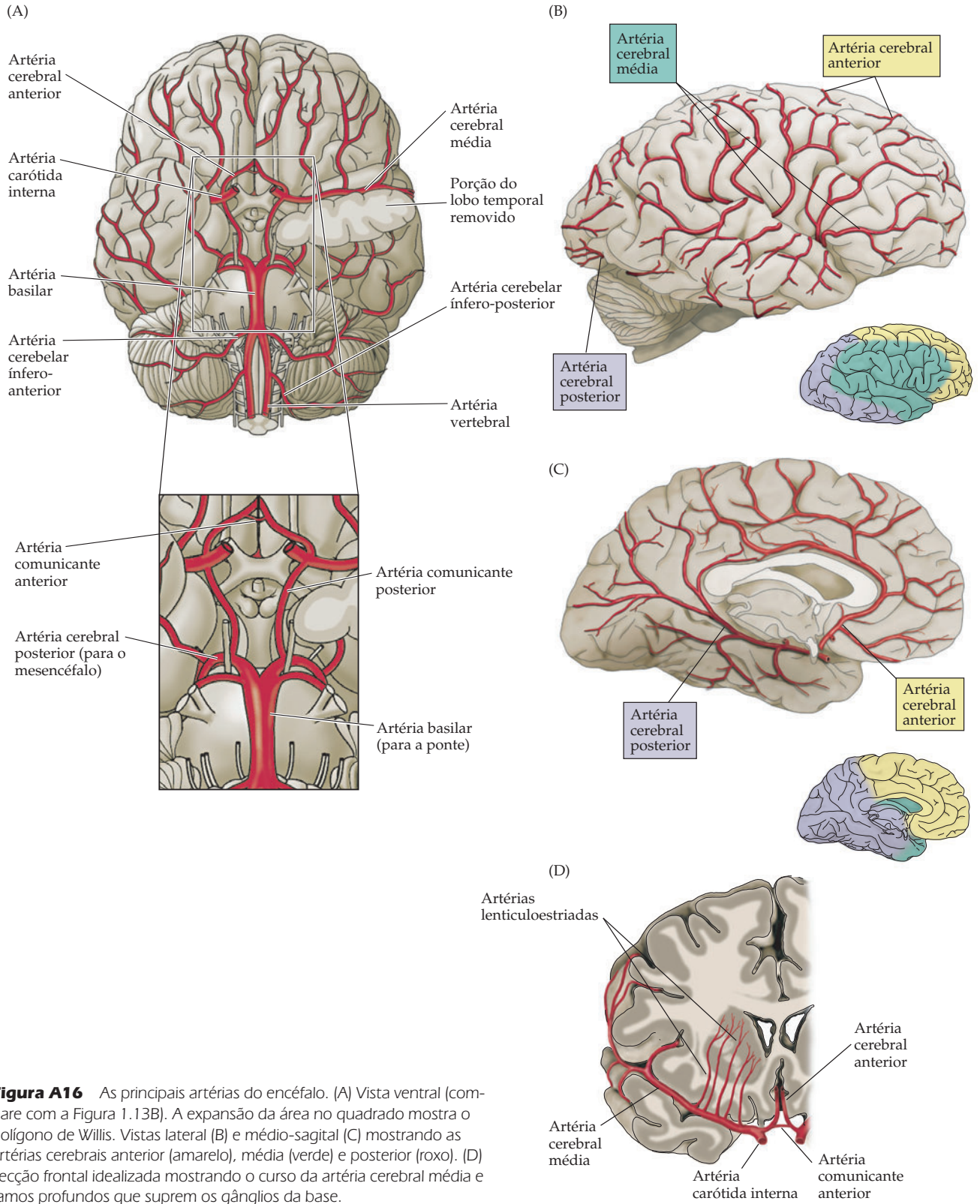


Figura A16 As principais artérias do encéfalo. (A) Vista ventral (compare com a Figura 1.13B). A expansão da área no quadrado mostra o polígono de Willis. Vistas lateral (B) e médio-sagital (C) mostrando as artérias cerebrais anterior (amarelo), média (verde) e posterior (roxo). (D) Secção frontal idealizada mostrando o curso da artéria cerebral média e ramos profundos que suprem os gânglios da base.

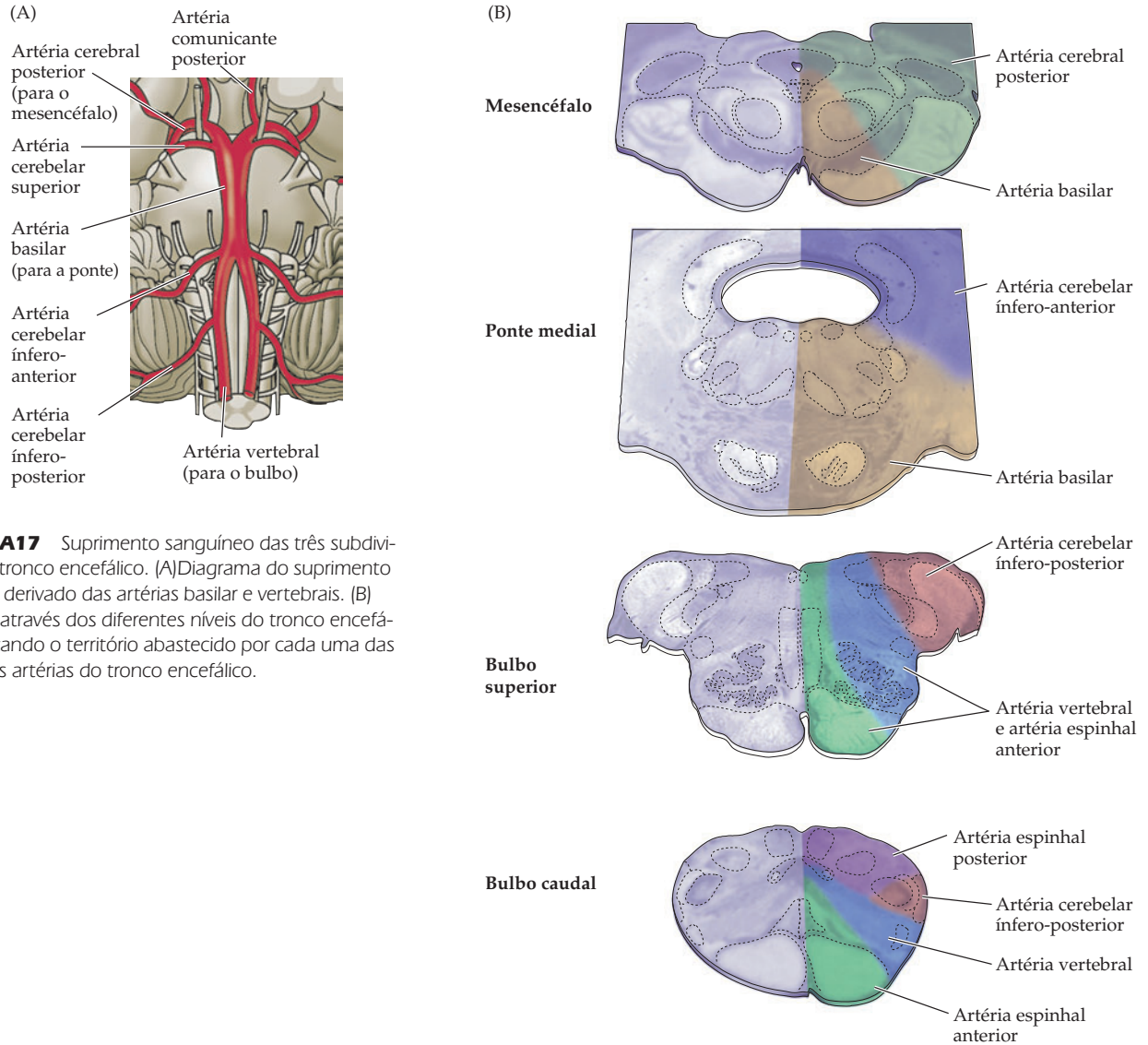


Figura A17 Suprimento sanguíneo das três subdivisões do tronco encefálico. (A) Diagrama do suprimento principal derivado das artérias basilar e vertebral. (B) Seções através dos diferentes níveis do tronco encefálico indicando o território abastecido por cada uma das principais artérias do tronco encefálico.

As demandas fisiológicas sobre o suprimento sanguíneo encefálico são particularmente significativas, porque neurônios são mais sensíveis à privação de oxigênio do que células com menor consumo metabólico. O alto índice metabólico dos neurônios significa que o tecido encefálico privado de oxigênio e glicose, resultantes de suprimento sanguíneo prejudicado, provavelmente sofrerá algum dano transitório ou permanente. Mesmo a breve perda de suprimento sanguíneo (referida como isquemia) pode causar mudanças celulares que, se não rapidamente revertidas, podem levar à morte celular. A perda sustentada de suprimento sanguíneo leva muito mais diretamente à morte e à degeneração de células. Derrames – um termo anacrônico que se refere à morte ou disfunção do tecido encefálico devido a doença vascular – normalmente seguem à oclusão (ou hemorragia) de artérias encefálicas (Quadro A). Historicamente, estudos das consequências funcionais dos derrames, e sua relação com os territórios vasculares do encéfalo e da medula espinhal, forneceram informações sobre a localização de várias funções encefálicas. A localização das principais funções da linguagem no hemisfério esquerdo, por exemplo, foi descoberta dessa forma na segunda metade do século XIX (veja Capítulo 27). Hoje, técnicas funcionais não invasivas, com base no fluxo

QUADRO A Derrame cerebral (acidente vascular encefálico)

O derrame cerebral é a causa neurológica mais comum de internação hospitalar e a terceira principal causa de morte nos Estados Unidos (após doença do coração e o câncer). O termo derrame refere-se ao aparecimento súbito de déficits neurológicos localizados, como a paresia ou a paralisia de um membro, ou a súbita incapacidade de falar. O início do déficit em segundos, minutos ou horas indica que se trata de um problema vascular. A função encefálica é estreitamente dependente de um suprimento contínuo de oxigênio, como evidenciado pela perda de consciência em aproximadamente 10 segundos do bloqueio de seu suprimento sanguíneo (p. ex., por parada cardíaca). O dano aos neurônios é inicialmente reversível, mas tende a se tornar permanente se o suprimento sanguíneo não for prontamente restaurado.

Os derrames podem ser divididos em três tipos principais: trombótico, embólico e hemorrágico. A variedade trombótica é causada por uma redução local do fluxo sanguíneo originada por uma formação aterosclerótica em um dos vasos sanguíneos encefálicos que eventualmente sofre obstrução. Alternativamente, uma redução do fluxo sanguíneo pode originar-se quando um êmbolo (uma massa livre no fluxo sanguíneo) desaloja-se do coração (ou de uma placa aterosclerótica na carótida ou nas artérias vertebrais) e rumo para a artéria encefálica (ou arteríola) onde produz um entupimento e um derrame embólico. Um derrame hemorrágico ocorre quando um vaso sanguíneo encefálico se rom-

pe, como pode ocorrer em função de hipertensão, de aneurisma congênito (inchamento de um vaso), malformação arteriovenosa congênita ou um dano traumático às meninges e/ou ao próprio encéfalo. A frequência relativa de derrames trombóticos, embólicos e hemorrágicos é em torno de 50, 30 e 20%, respectivamente.

O diagnóstico de derrame baseia-se principalmente em uma história acurada e em um exame neurológico competente. Na verdade, o neurologista C. Miller Fischer, um mestre do diagnóstico à beira do leito, observou que residentes e estudantes de medicina podiam aprender neurologia “derrame por derrame”. Compreender a porção do encéfalo suprida por cada uma das principais artérias (veja o texto) possibilita que um clínico astuto identifique o vaso sanguíneo obstruído.

Mais recentemente, técnicas de imageamento, como a TC e a RNM (veja Quadro 1A), têm ajudado muito os médicos a identificar e a localizar pequenas hemorragias e regiões de tecido permanentemente lesionado. Além disso, a ultrassonografia com Doppler, a angiografia por ressonância magnética e imageamento dos vasos sanguíneos por infusão direta de corantes radiopacos podem, agora, localizar com precisão placas ateroscleróticas, aneurismas e outras anormalidades vasculares.

Muitas abordagens terapêuticas são possíveis para tratar derrames. Dissolver um trombo empregando um ativador tecidual de plasminogênio ou outros compostos é, agora,

uma prática clínica padrão para vítimas de certos tipos de derrame. Além disso, o conhecimento recente de alguns dos mecanismos pelos quais a isquemia prejudica o tecido encefálico tem feito das estratégias farmacológicas que minimizam a lesão neuronal pós-derrame uma possibilidade potencialmente efetiva (veja Quadro 6C). Derrames hemorrágicos são tratados mediante neurocirurgia, pois é necessário encontrar e deter a hemorragia do vaso defeituoso, quando for tecnicamente possível.

Essas são abordagens que minimizam a perda funcional; entretanto, o derrame ainda permanece como um grave risco à saúde, do qual nunca há recuperação completa. A incapacidade do encéfalo maduro em repôr grandes populações de neurônios lesionados ou mortos, ou para reparar grandes tractos axonais depois de comprometidos, invariavelmente impede a completa restauração das funções perdidas. A despeito dessas limitações a princípio intratáveis, novas estratégias de neuroreabilitação continuam sendo investigadas e introduzidas na prática clínica, oferecendo alguma esperança àqueles afligidos pelo derrame ou por incapacitações que acompanham dano cerebropinal.

Referências

- ADAMS, R. D., M. VICTOR and A. H. ROPPER (2001) *Principles of Neurology*, 7th Ed. New York: McGraw-Hill, Caps. 34, p. 821-924.
- TAUB, E., G. USWATTE and T. ELBERT (2002) New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nature Rev. Neurosci.* 3:228-236.

sanguíneo, suplantaram largamente a correlação de sinais e sintomas clínicos com achados de dano observados à autópsia (veja Quadro 1A).

A barreira hematoencefálica

Além da susceptibilidade à privação de oxigênio, células encefálicas estão em risco por toxinas presentes na circulação sanguínea. O encéfalo é especificamente protegido quanto a isso, entretanto, pela **barreira hematoencefálica**. A interface entre paredes dos capilares e o tecido circundante é importante em todo o corpo, já que mantém as concentrações de íons e moléculas em níveis apropriados nos compartimentos vascular e extravascular. No encéfalo, essa interface é especial-

mente pertinente – por isso, seu nome único e aliterativo. As propriedades especiais da barreira hematoencefálica foram primeiro observadas no século XIX pelo bacteriologista Paul Ehrlich, que notou que corantes injetados intravenosamente vazavam para fora dos capilares da maioria das regiões do corpo para corar os tecidos circundantes; entretanto, o tecido encefálico permanecia não corado. Ehrlich erradamente concluiu que o encéfalo tinha baixa afinidade pelos corantes. Foi seu estudante, Edwin Goldmann, que mostrou que, de fato, tais corantes não atravessavam a parede dos capilares encefálicos.

A restrição a moléculas de grande tamanho como os corantes de Ehrlich (e muitas outras moléculas menores) dentro do espaço vascular é resultado de junções oclusivas (*tight junctions*) entre células endoteliais adjacentes no encéfalo (Figura A18A). Tais junções não são encontradas em outras capilares do corpo, onde os espaços entre células endoteliais vizinhas permite um trânsito muito maior de íons e moléculas. A estrutura das junções oclusivas foi primeiro demonstrada na década de 1960 por Tom Reese, Morris Karnovsky e Milton Brightman. Usando-se microscopia eletrônica após a injeção de agentes intravasculares elétron-densos como os sais de lantano, eles mostraram que a estrita aposição das membranas de células endoteliais prevenia tais íons de passarem (Figura A18B). Substâncias que atravessam as paredes dos capilares endoteliais se movem *através* das próprias membranas das células endoteliais. De tal forma, a entrada de moléculas no encéfalo seria determinada pela solubilidade do agente em lipídeos, um constituinte principal das membranas celulares. Não obstante, muitos íons e moléculas não prontamente lipossolúveis *movem-se* facilmente do espaço vascular para o tecido encefálico. Uma molécula como a glicose, a principal fonte de energia metabólica de neurônios e células gliais, é um óbvio exemplo. Esse paradoxo é explicado pela presença de transportadores específicos para glicose e outros íons e moléculas importantes.

Em adição às junções oclusivas, os “pés terminais” astrocíticos (as regiões terminais dos processos astrocíticos) circundam o exterior das células endoteliais capilares (veja Figura A18A). A razão para essa aliança endotelial-glial é incerta, mas reflete a influência que os astrócitos têm na formação e na manutenção da barreira hematoencefálica.

O encéfalo, mais do que qualquer outro órgão, precisa ser cuidadosamente protegido de variações anormais no seu ambiente iônico, bem como de moléculas

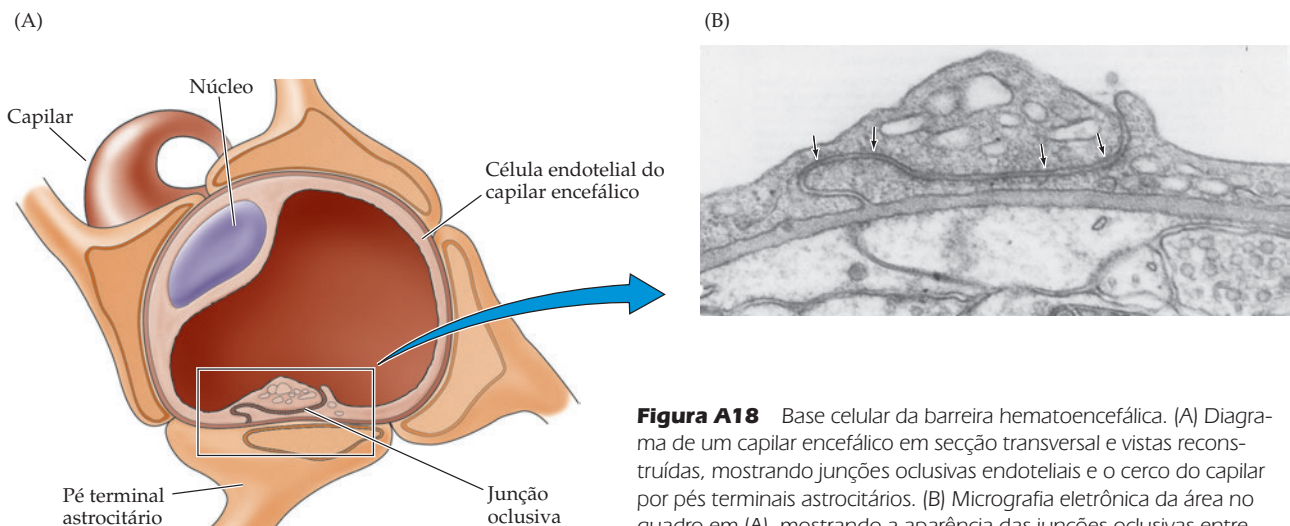


Figura A18 Base celular da barreira hematoencefálica. (A) Diagrama de um capilar encefálico em secção transversal e vistas reconstruídas, mostrando junções oclusivas endoteliais e o cerco do capilar por pés terminais astrocitários. (B) Micrografia eletrônica da área no quadro em (A), mostrando a aparência das junções oclusivas entre células endoteliais vizinhas (setas). (A, segundo Goldstein e Betz, 1986; B, obtido de Peters *et al.*, 1991.)

potencialmente tóxicas que chegam ao espaço vascular por ingestão, infecção, ou outros meios. A barreira hematoencefálica é assim fundamental para a proteção e a homeostase. Ela também apresenta um problema significativo para entregar-se drogas ao encéfalo. Grandes moléculas (ou não lipossolúveis) podem ser introduzidas no encéfalo apenas pela interrupção transitória da barreira hematoencefálica por agentes hiperosmóticos, como o açúcar manitol.

As meninges

A cavidade craniana é convencionalmente dividida em três regiões denominadas fossas cranianas anterior, média e posterior. Circundando e sustentando o encéfalo dentro dessa cavidade estão as três camadas de tecido protetor, que também se estendem para o tronco encefálico e a medula espinhal. Juntas, essas três camadas são chamadas de **meninges** (Figura A19). A camada mais externa das meninges é chamada de **dura-máter** (“mãe severa”, referindo-se a suas qualidades de dureza e espessura). A camada intermediária é chamada de **aracnoide**,

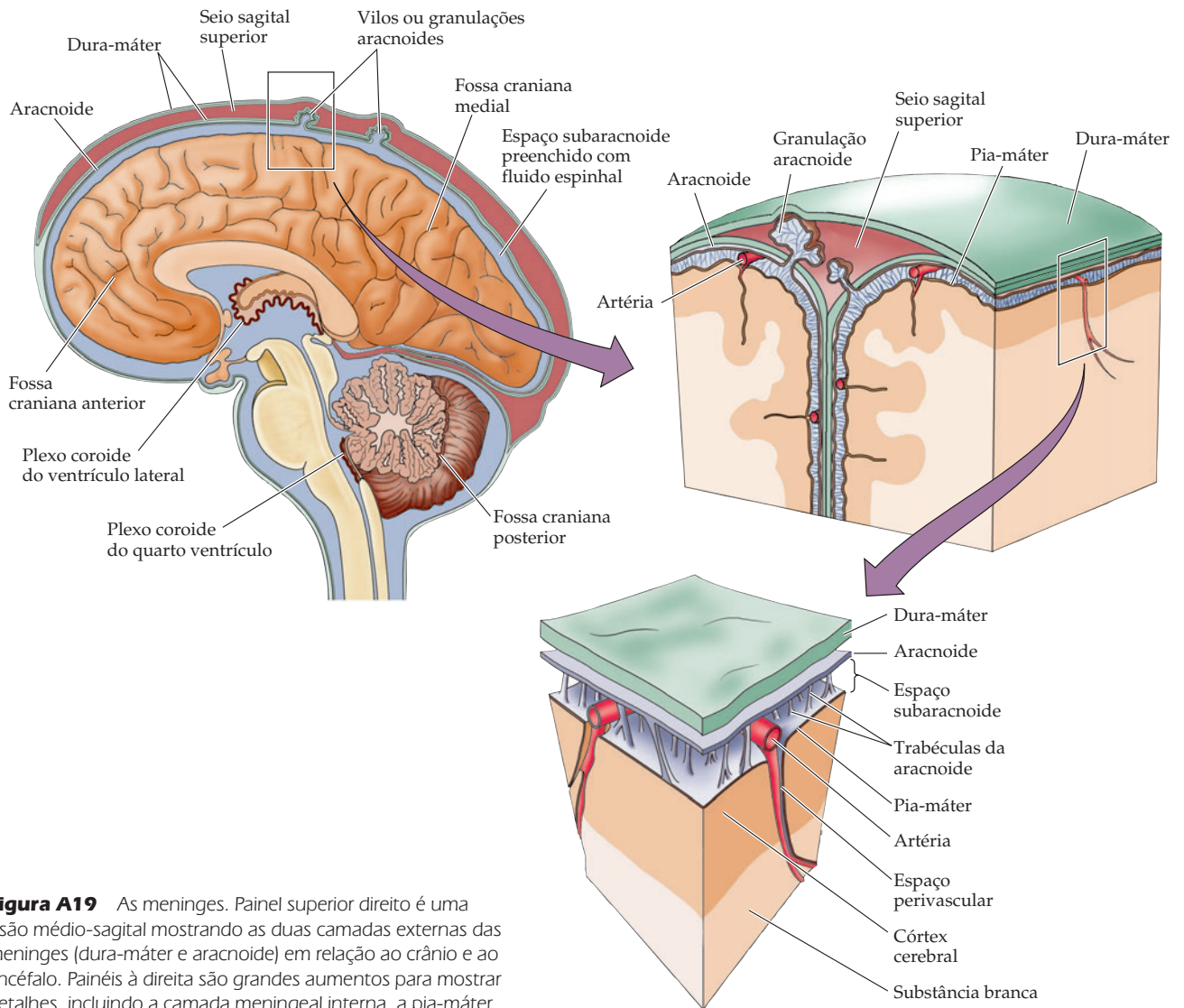
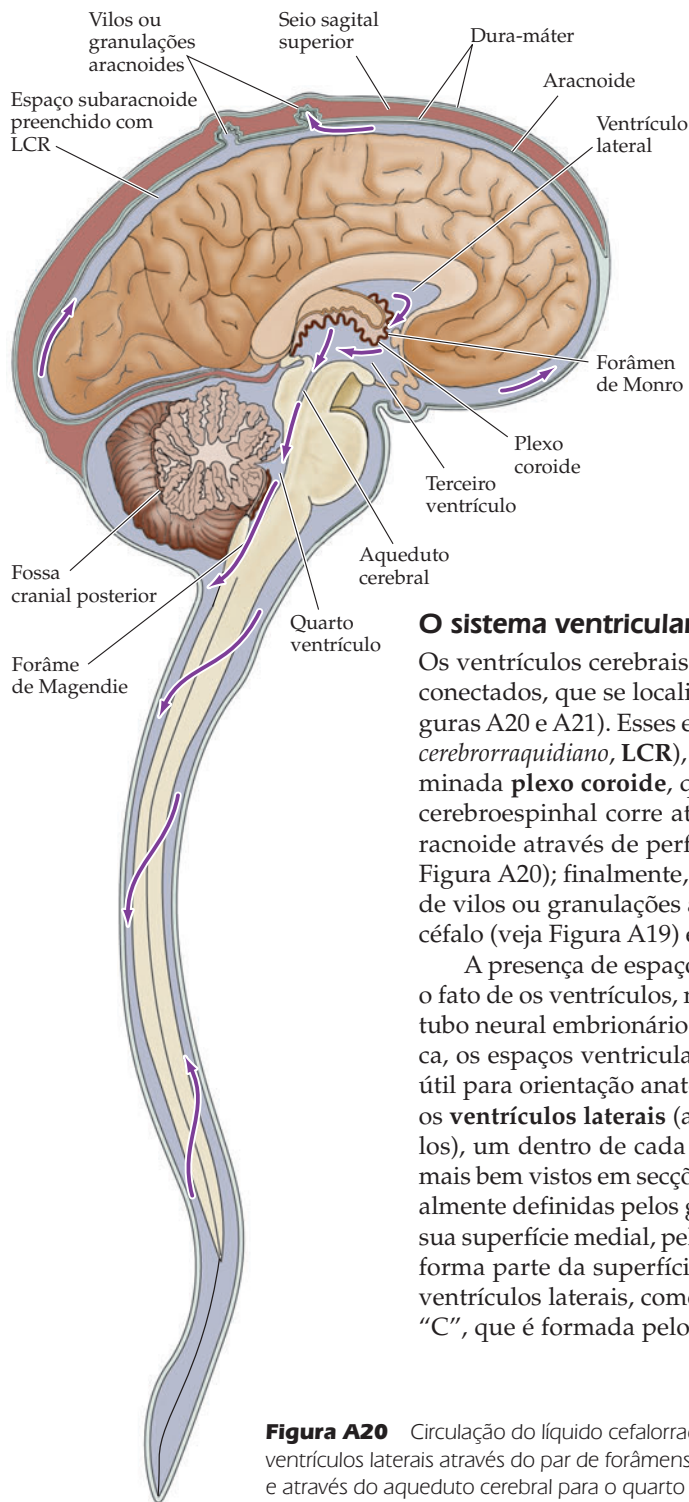


Figura A19 As meninges. Painel superior direito é uma visão médio-sagital mostrando as duas camadas externas das meninges (dura-máter e aracnoide) em relação ao crânio e ao encéfalo. Painéis à direita são grandes aumentos para mostrar detalhes, incluindo a camada meningeal interna, a pia-máter.



por causa dos processos aracniformes denominados trabéculas aracnoides, que se estendem dela para a terceira camada, a **pia-máter** (“mãe terna”), uma delicada camada de células que reveste a superfície encefálica. Como a pia adere-se estreitamente ao encéfalo, já que ela se curva e se dobra enquanto a aracnoide não o faz, há locais, denominados **cisternas**, onde o espaço subaracnoide se alarga para formar coleções significativas de fluido cerebroespinal (o fluido que preenche os ventrículos; veja a próxima seção). As principais artérias suprindo o encéfalo correm através do espaço subaracnoide, na superfície do cérebro, onde dão origem aos ramos que penetram na substância dos hemisférios. O espaço subaracnoide é, portanto, um sítio frequente de sangramento após traumas. Uma coleção de sangue entre as camadas meníngeas é referido como hemorragia (ou hematoma) subaracnoide ou subdural, para ser distinguido de um sangramento dentro do próprio encéfalo.

O sistema ventricular

Os ventrículos cerebrais são uma série de espaços preenchidos por fluido, interconectados, que se localizam no cerne do prosencéfalo e do tronco encefálico (Figuras A20 e A21). Esses espaços são preenchidos por **líquido cerebroespinal** (ou *cerebroorraquidiano*, **LCR**), produzido por uma estrutura vascular modificada denominada **plexo coroide**, que está presente em cada um dos ventrículos. O líquido cerebroespinal corre através do sistema ventricular e flui para o espaço subaracnoide através de perfurações no fino revestimento do quarto ventrículo (veja Figura A20); finalmente, ele passa através de estruturas especializadas chamadas de vilos ou granulações aracnoides, ao longo da linha mediana dorsal do prosencéfalo (veja Figura A19) e retorna à circulação venosa.

A presença de espaços ventriculares nas várias subdivisões do encéfalo reflete o fato de os ventrículos, no adulto, serem derivados do espaço aberto ou lúmen do tubo neural embrionário (veja Capítulo 22). Apesar de não terem uma função única, os espaços ventriculares presentes nas seções do encéfalo fornecem um guia útil para orientação anatômica (veja Figura A21C). Os maiores desses espaços são os **ventrículos laterais** (anteriormente chamados de primeiro e segundo ventrículos), um dentro de cada hemisfério cerebral. Esses ventrículos em particular são mais bem vistos em seções frontais, onde suas superfícies ventral e lateral são usualmente definidas pelos gânglios da base, sua superfície dorsal pelo corpo caloso e sua superfície medial, pelo **septo pelúcido**, uma lâmina de tecido membranoso que forma parte da superfície sagital dos hemisférios cerebrais na linha mediana. Os ventrículos laterais, como várias estruturas telencefálicas, possuem uma forma de “C”, que é formada pelo crescimento não uniforme dos hemisférios cerebrais du-

Figura A20 Circulação do líquido cefalorraquidiano (LCR). O LCR é produzido pelo plexo coroide e flui dos ventrículos laterais através do par de forâmens interventriculares (forâmens de Monro) para o terceiro ventrículo, e através do aqueduto cerebral para o quarto ventrículo. O LCR deixa o sistema ventricular por vários forames associados ao quarto ventrículo (p.ex., o forame de Magendie) para o espaço subaracnoide em torno do sistema nervoso. O LCR finalmente atravessa as granulações aracnoides e retorna à circulação venosa.

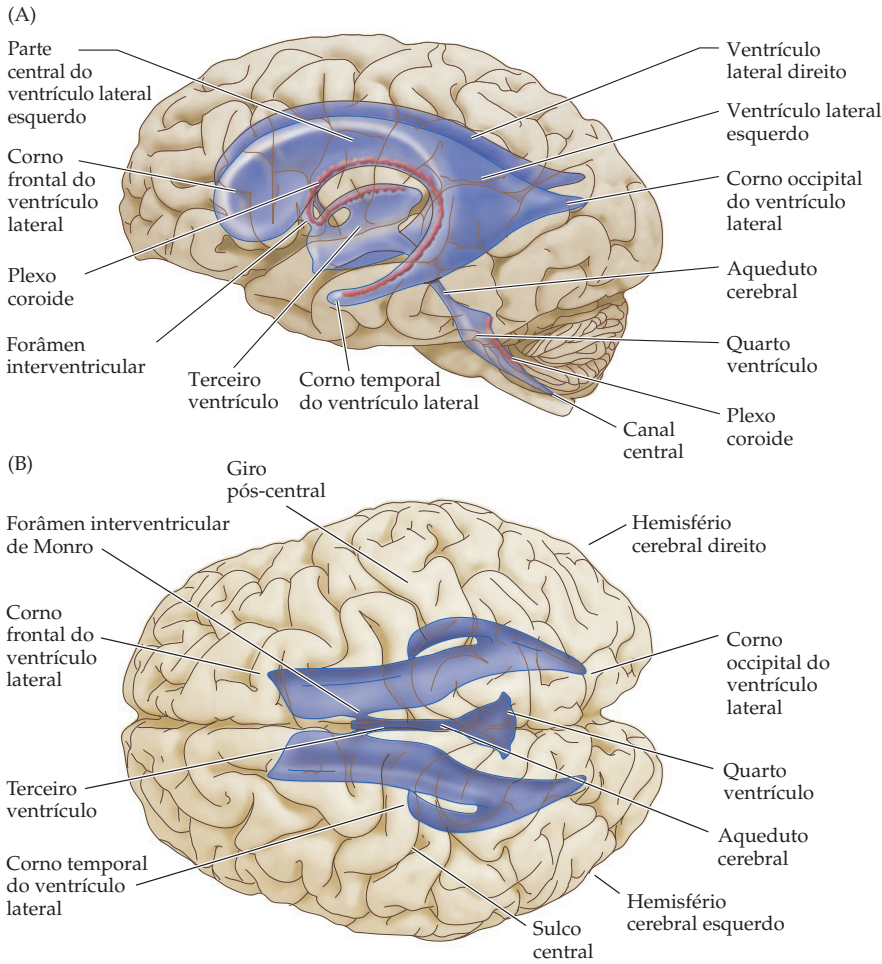


Figura A21 O sistema ventricular do encéfalo humano. (A) Localização dos ventrículos como observados em uma vista transparente lateral esquerda. (B) Tabela mostrando os espaços ventriculares associados a cada uma das principais subdivisões do encéfalo. (veja Capítulo 22 para uma avaliação do desenvolvimento encefálico que explica mais completamente a origem dos espaços ventriculares.)

(C)

	ENCÉFALO EMBRIONÁRIO	DERIVADOS ENCEFÁLICOS ADULTOS	ESPAÇOS VENTRICULARES ASSOCIADOS
Prosencéfalo	Telencéfalo (prosencefalo)	Córtex cerebral Núcleos da base Hipocampo Bulbo olfatório Prosencefalo basal	Ventrículos laterais
	Diencéfalo	Tálamo dorsal Hipotálamo	Terceiro ventrículo
Mesencéfalo		Mesencéfalo (colículos superior e inferior)	Aqueduto cerebral
Romboencéfalo	Metencéfalo	Cerebelo Ponte	Quarto ventrículo
	Mielencéfalo	Bulbo	Quarto ventrículo
	Medula espinhal	Medula espinhal	Canal central

rante o desenvolvimento embrionário. O LCR flui dos ventrículos laterais através de pequenas aberturas (chamados de **forâmens interventriculares**, ou **forâmens de Monro**) para um estreito espaço entre os diencéfalos direito e esquerdo, o **terceiro ventrículo**. O terceiro ventrículo é contínuo caudalmente com o **aqueduto cerebral** (também chamado de **aqueduto de Sylvius**), que corre através do mesencéfalo. Na sua extremidade caudal, o aqueduto desemboca no quarto ventrículo, um espaço maior na ponte dorsal e bulbo. O quarto ventrículo, coberto em seu aspecto dorsal pelo cerebelo, estreita-se caudalmente para formar o canal central da medula espinhal, que normalmente não se mantém patente após o período pós-natal inicial.

O volume total normal de LCR no sistema ventricular e espaço subaracnoide é de aproximadamente 140 mL. O plexo coroide produz, aproximadamente, 500 mL de LCR por dia, de tal forma que o volume inteiro presente no sistema é renovado várias vezes ao dia. Assim, a obstrução do fluxo de LCR resulta em um excesso de fluido cerebrospinal na cavidade intracraniana, uma condição perigosa denominada **hidrocefalia** (literalmente, “cabeça d’água”) que pode levar ao alargamento dos ventrículos e à compressão do encéfalo.

Referências

- BLUMENFELD, H. (2002) *Neuroanatomy through Clinical Cases*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- BRIGHTMAN, M. W. and T. S. REESE (1969) Junctions between intimately opposed cell membranes in the vertebrate brain. *J. Cell Biol.* 40:648-677.
- BRODAL, P. (2004) *The Central Nervous System: Structure and Function, 3rd Ed.* New York: Oxford University Press.
- CARPENTER, M. B. and J. SUTIN (1983) *Human Neuroanatomy, 8th Ed.* Baltimore, MD: Williams and Wilkins.
- ENGLAND, M. A. and J. WAKELY (1991) *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy*. St. Louis: Mosby Yearbook.
- GOLDSTEIN, G.W. and A. L. BETZ (1986) The Blood-Brain Barrier. *Sci. Am.* 255(3): 74-83.
- HAINES, D. E. (1995) *Neuroanatomy: An Atlas of Structures, Sections, and Systems, 2nd Ed.* Baltimore: Urban and Schwarzenberg.
- MARTIN, J. H. (2003) *Neuroanatomy: Text and Atlas, 3rd Ed.* New York: McGraw-Hill.
- NETTER, F. H. (1983) *The CIBA Collection of Medical Illustrations, Vols. I and II.* A. Brass and R. V. Dingle (eds.). Summit, NJ: CIBA Pharmaceutical Co.
- PAXINOS, G and J. K. MA1 (2004) *The Human Nervous System, 2nd Ed.* Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- PETERS, A., S. L. PALAY and H. DE F. WEBSTER (1991) *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells, 3rd Ed.* New York: Oxford University Press.
- REXED, B. (1952) The cytoarchitectonic organization of the spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.* 96: 414-495.
- SCHMIDLEY, J. W. and E. F. MAAS (1990) Cerebrospinal fluid, blood-brain barrier and brain edema. In *Neurobiology of Disease*, A. L. Pearlman and R.C. Collins (eds). New York: Oxford University Press, Capítulo 19, pp. 380-398.
- Reese, T. S. and M. J. KARNOVSKY (1967) Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J. Cell Biol.* 34: 207-217.
- WAXMAN, S. G. and J. DEGROOT (1995) *Correlative Neuroanatomy, 22nd Ed.* Norwalk, CT: Appleton and Lange.

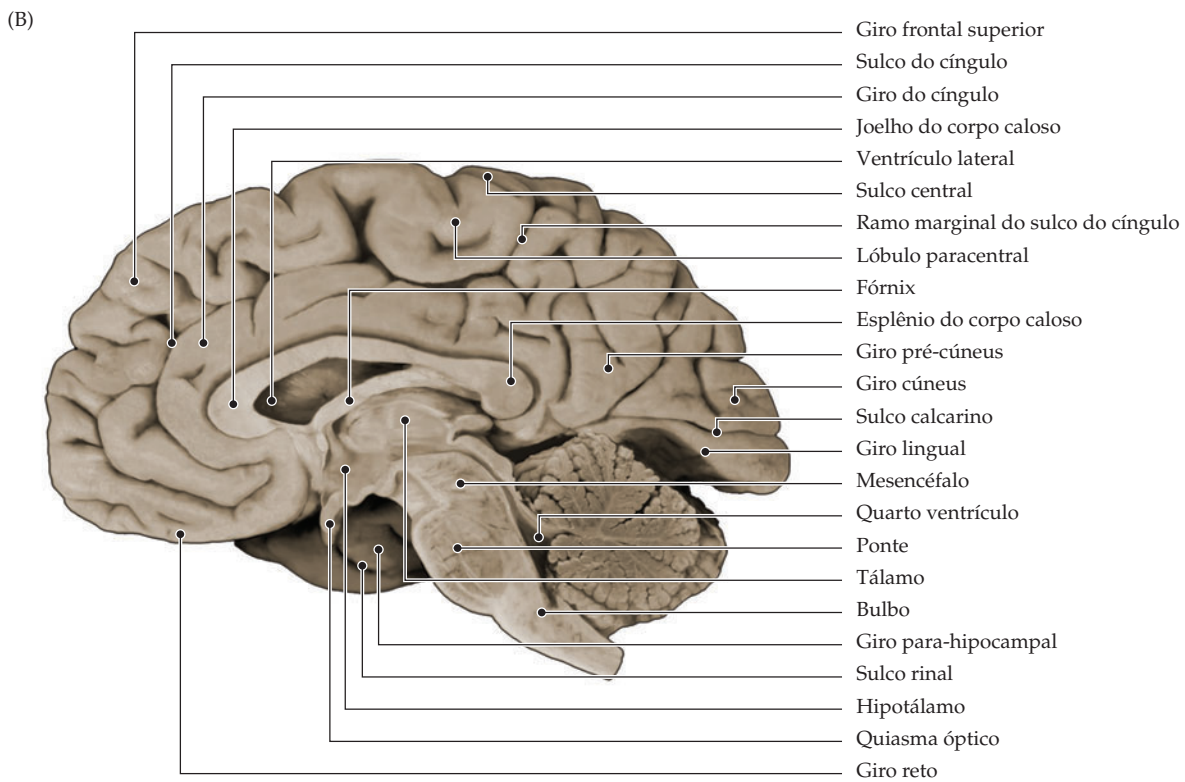
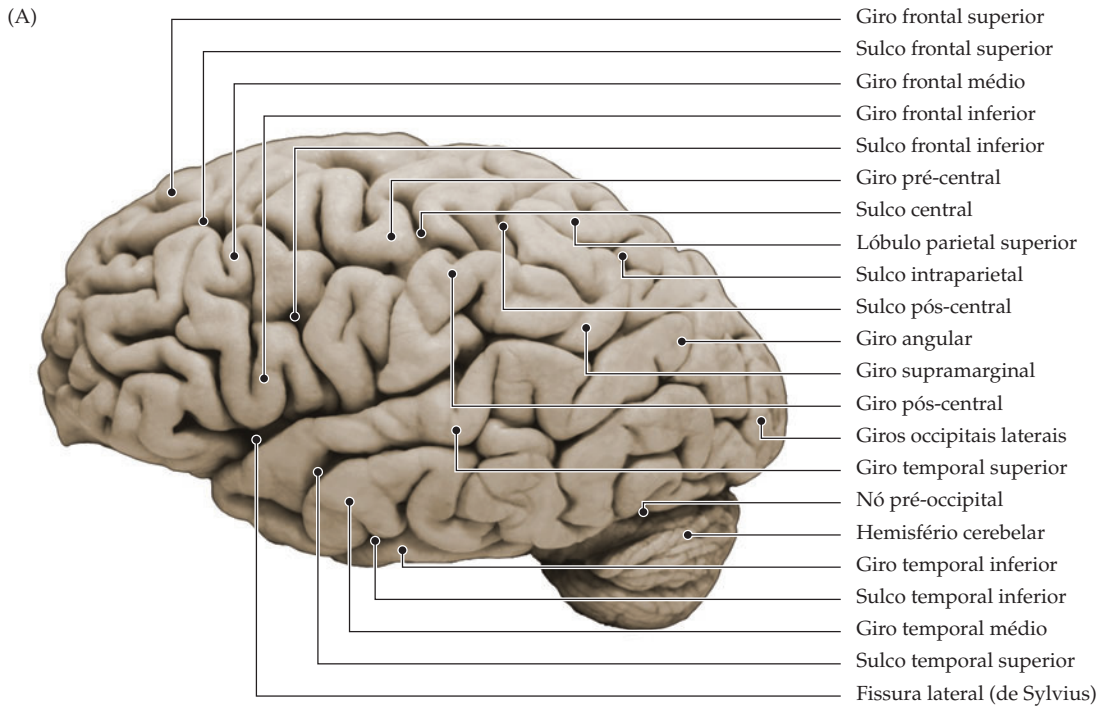


Atlas

O Sistema Nervoso Central Humano

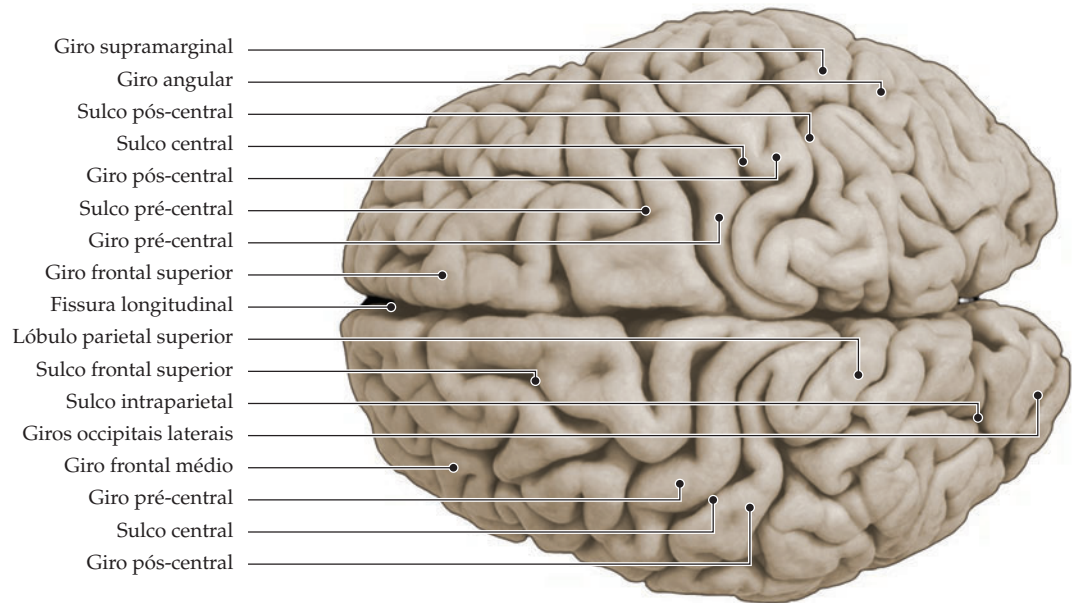
Esta série de seis lâminas apresenta imagens descritivas do encéfalo e da medula espinhal humanos. Os marcos de superfície do encéfalo são mostrados em fotografias de espécimens *post-mortem* após remoção das meninges e dos vasos sanguíneos superficiais (Lâmina 1). Visões seccionais do prosencéfalo em cada um de três planos anatômicos-padrão (veja Figura A1) são derivados de imageamento por ressonância magnética ponderada em T1, de um paciente vivo. Nessas imagens, compartimentos preenchidos por fluidos aquosos, como os ventrículos, aparecem em escuro; tecidos ricos em lipídeos, como a substância branca, aparecem claros, e tecidos relativamente pobres em lipídeos (mielina) e ricos em água, como a substância cinzenta, aparecem em tons intermediários de cinza. Assim, a aparência das substâncias cinzenta e branca nas séries ponderadas em T1 é similar àquela que seria observada se um espécime encefálico fosse obtido *post-mortem* e dissecado. As imagens finais são secções transversais obtidas das principais subdivisões do tronco encefálico (Lâmina 5) e medula espinhal (Lâmina 6). Cada uma dessas imagens histológicas foi obtida e processada para simular a coloração de mielina; assim, a substância branca aparece em escuro, enquanto a substância cinzenta e fibras pouco mielinizadas aparecem em claro.

LÂMINA 1 ATLAS FOTOGRÁFICO

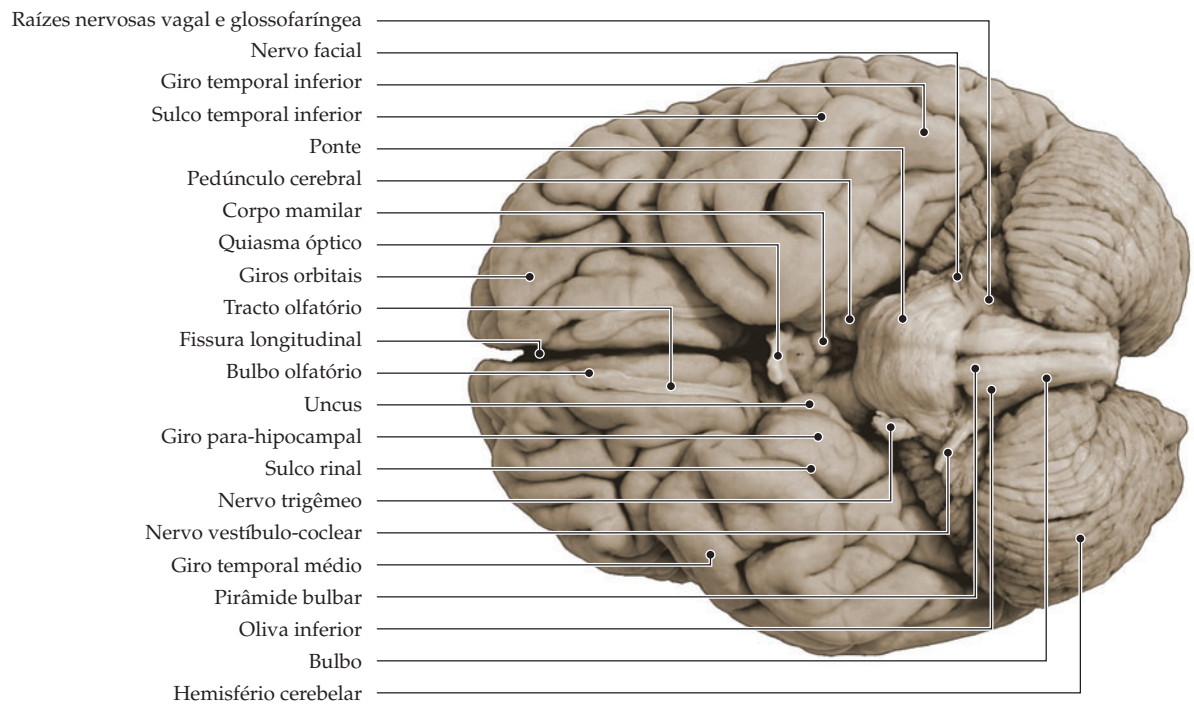


Marcos de superfície de espécimen encefálico humano. (A) Visão lateral do hemisfério esquerdo. (B) Visão médio-sagital do hemisfério direito. (C) Visão dorsal. (D) Visão ventral.

(C)

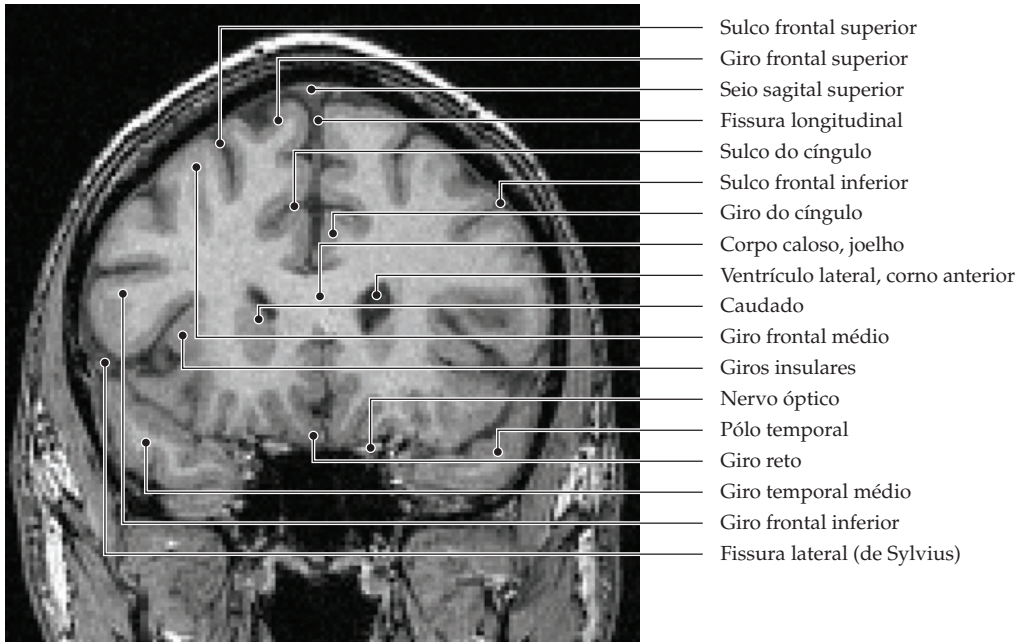


(D)

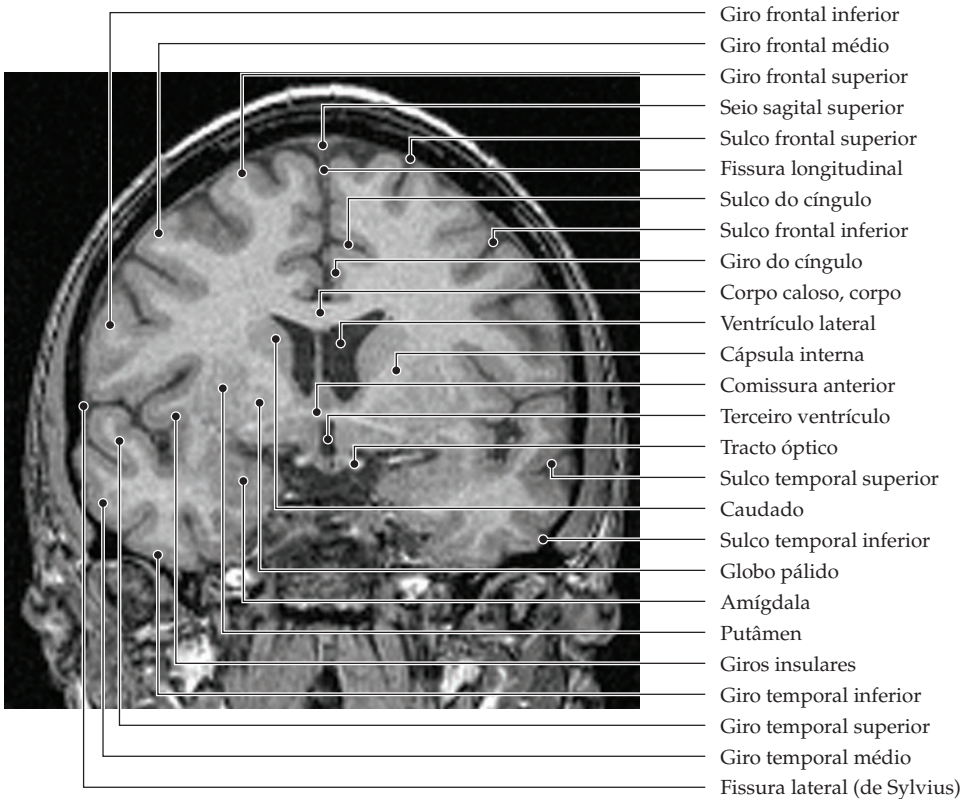


LÂMINA 2 ATLAS CORONAL POR RNM

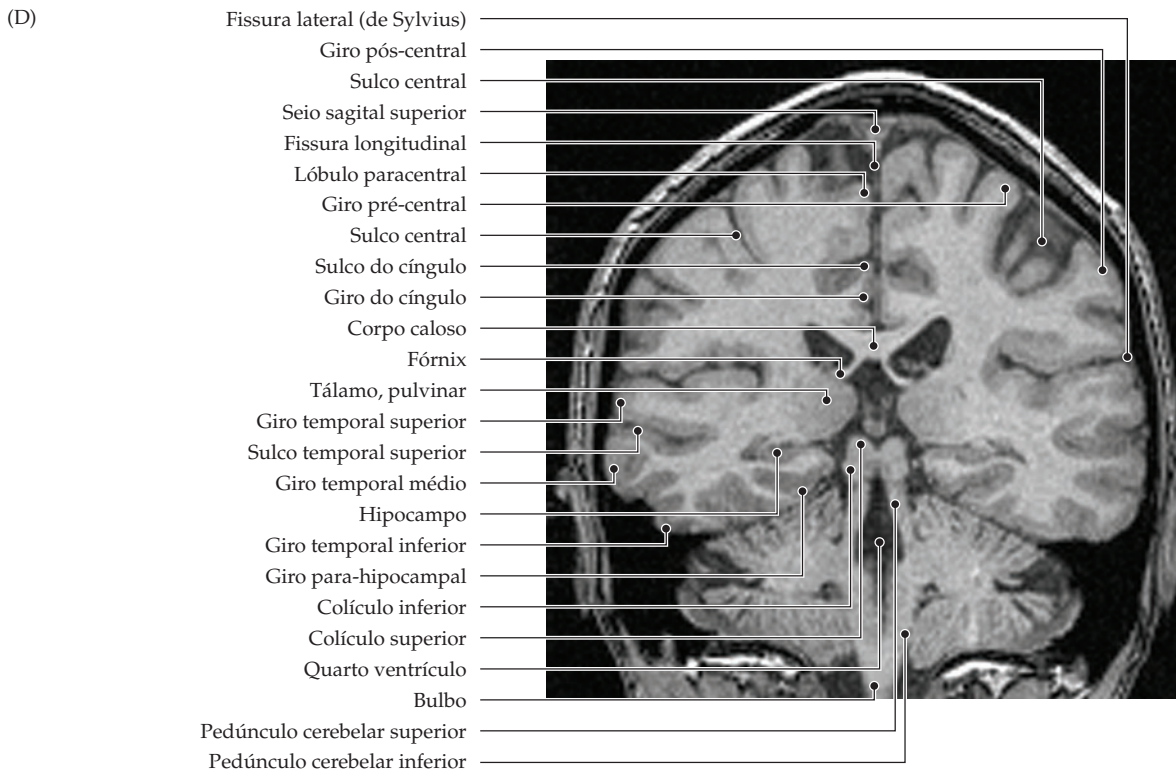
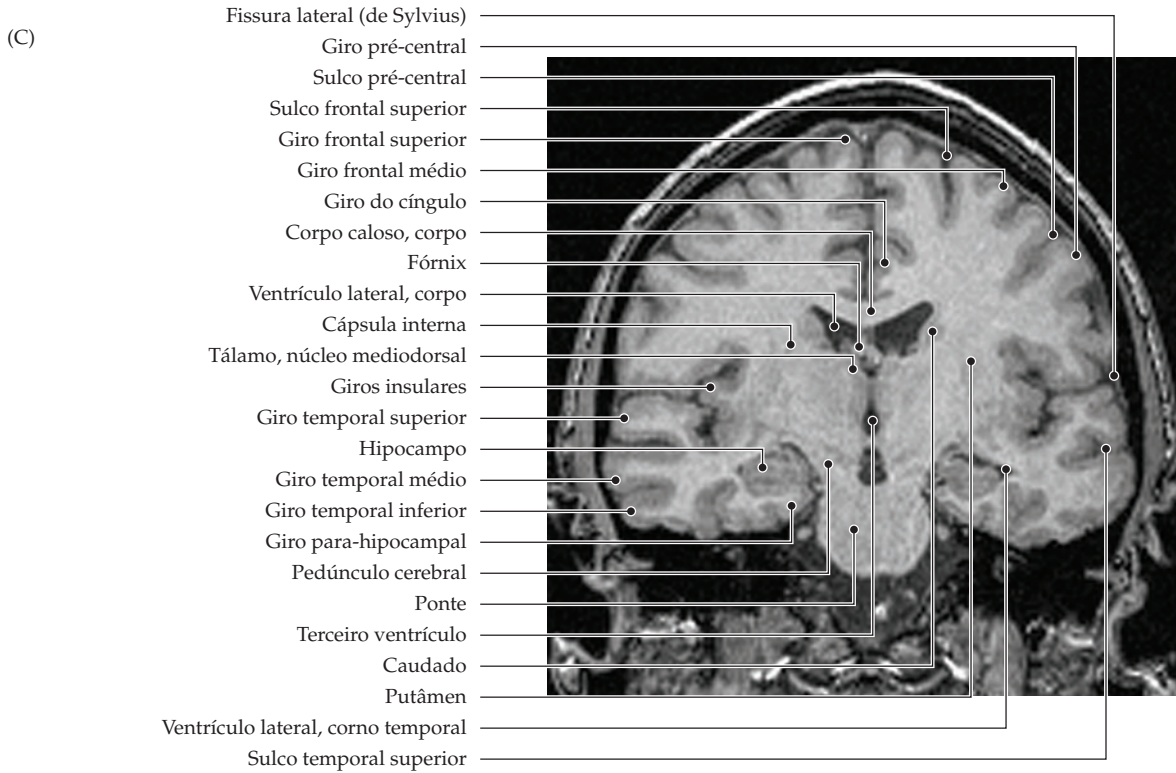
(A)



(B)

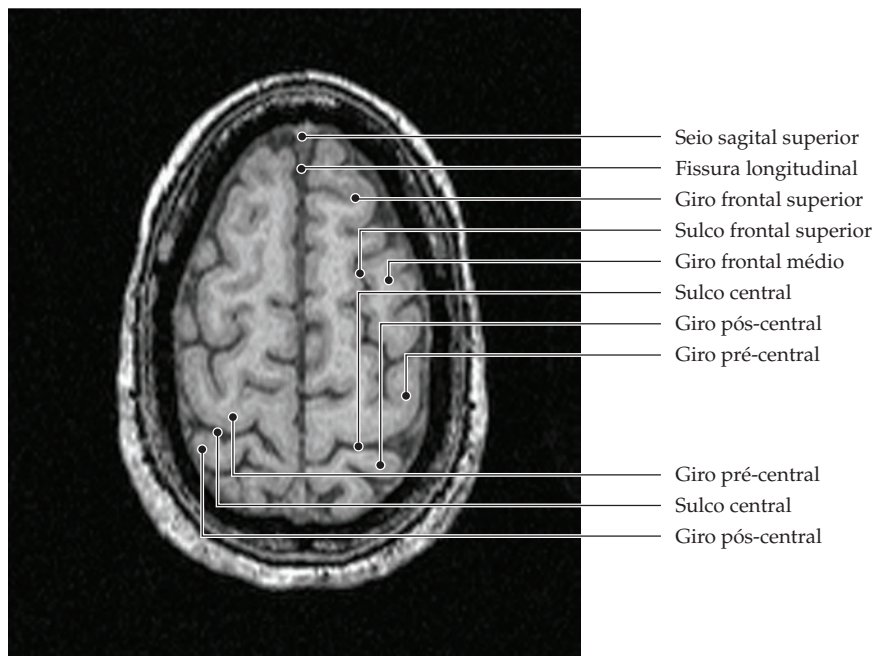


Secções coronais do encéfalo humano demonstrando as estruturas prosencefálicas internas em imagens de ressonância magnética; imagens em (A)-(D) estão dispostas de rostral para caudal.

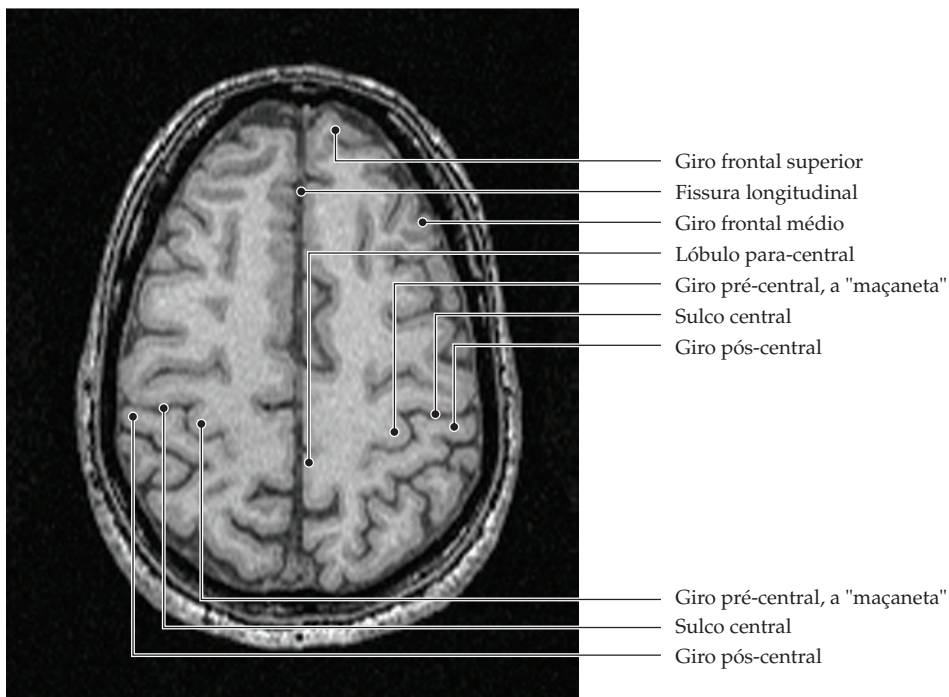


LÂMINA 3 ATLAS AXIAL POR RNM

(A)

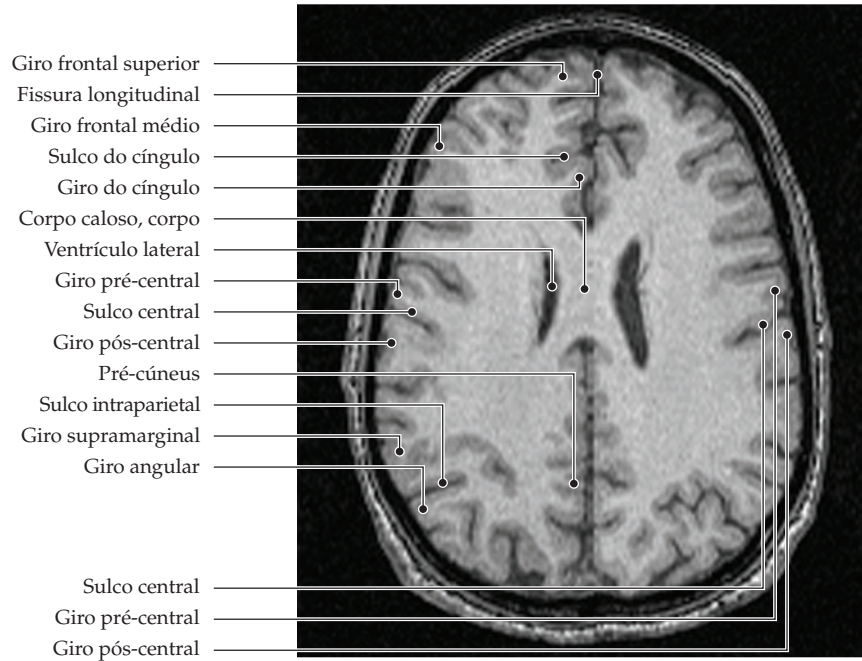


(B)

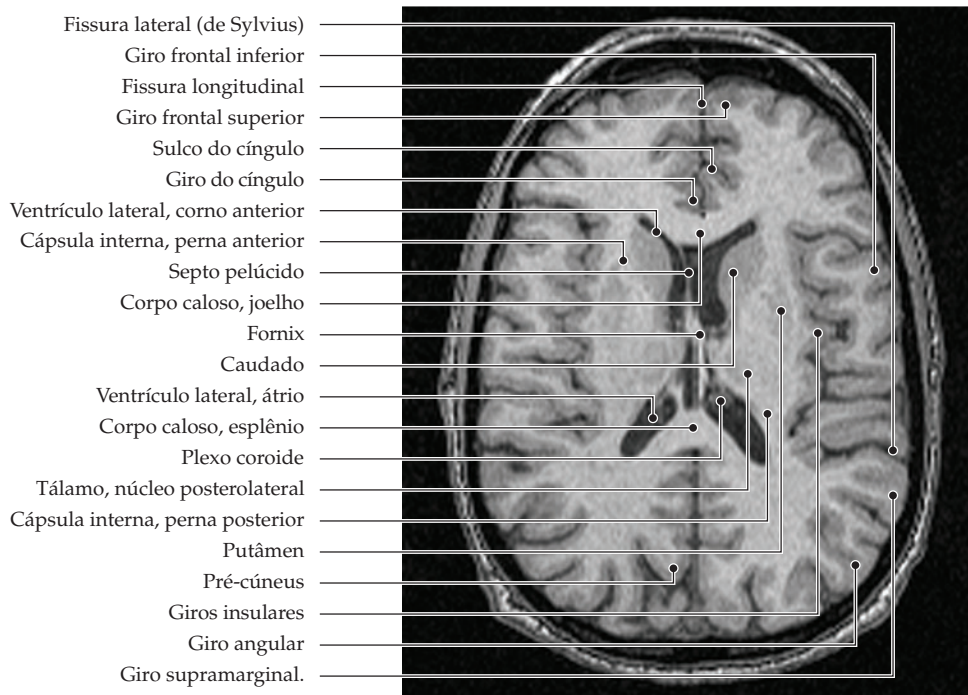


Secções axiais do encéfalo humano demonstrando as estruturas prosencefálicas internas em imagens de ressonância magnética em T1; imagens em (A)-(H) estão dispostas de superior para inferior.

(C)

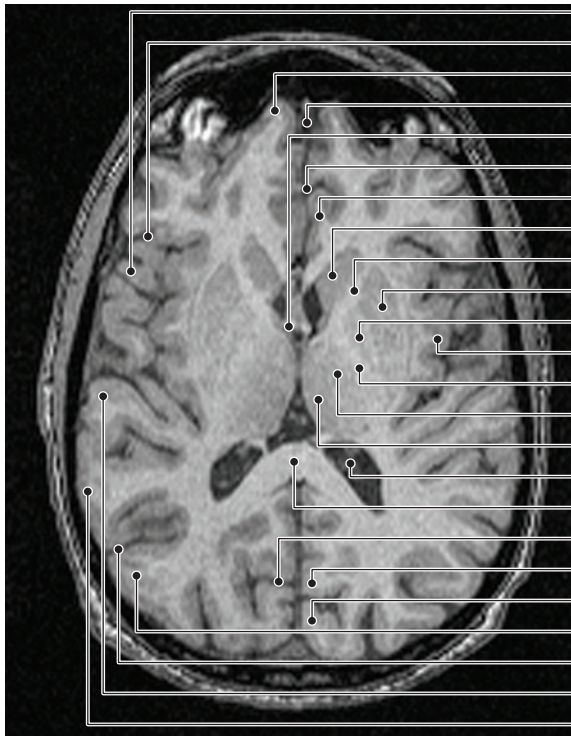


(D)



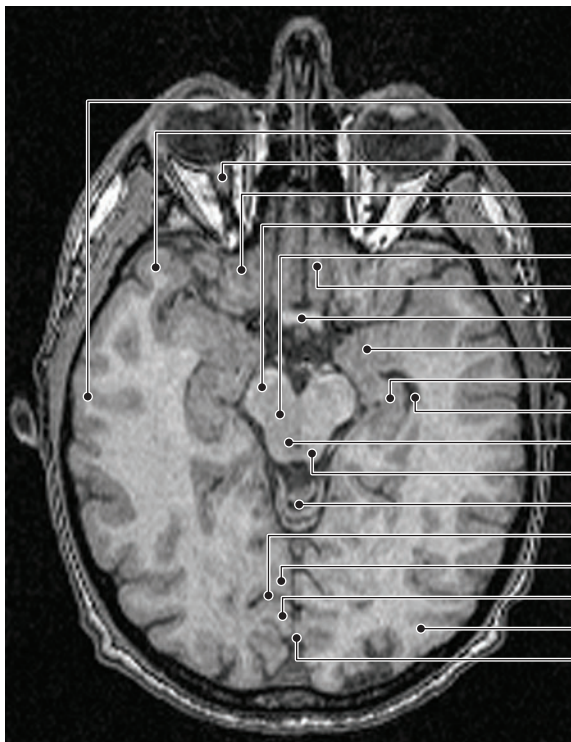
LÂMINA 3 ATLAS AXIAL RNM (CONTINUAÇÃO)

(E)



- Giro frontal inferior
- Fissura lateral (de Sylvius)
- Giro frontal superior
- Fissura longitudinal
- Fórnix
- Sulco do cíngulo
- Giro do cíngulo
- Caudado
- Cápsula interna, perna anterior
- Putâmen
- Globo pálido
- Giros insulares
- Cápsula interna, perna posterior
- Tálamo, núcleo ventrolateral
- Tálamo, núcleo mediodorsal
- Ventrículo lateral, átrio
- Corpo caloso, esplênio
- Sulco parieto-occipital
- Pré-cúneus
- Cúneus
- Giro angular
- Sulco intraparietal
- Giro temporal superior
- Giro supramarginal

(F)



- Giro temporal médio
- Giro temporal superior
- Nervo óptico
- Giros orbitais
- Pedúnculo cerebral
- Mesencéfalo, tegmento
- Giro reto
- Quiasma óptico
- Amígdala
- Hipocampo
- Ventrículo lateral, corno temporal
- Substância cinzenta periaquedutal
- Colículo superior
- Cerebelo, vérmis
- Sulco calcarino
- Giro lingual
- Cúneus
- Giros occipitais laterais
- Fissura longitudinal

Secções axiais do encéfalo humano demonstrando as estruturas prosencefálicas internas em imagens de ressonância magnética em T1; imagens em (A)-(H) estão dispostas de superior para inferior.

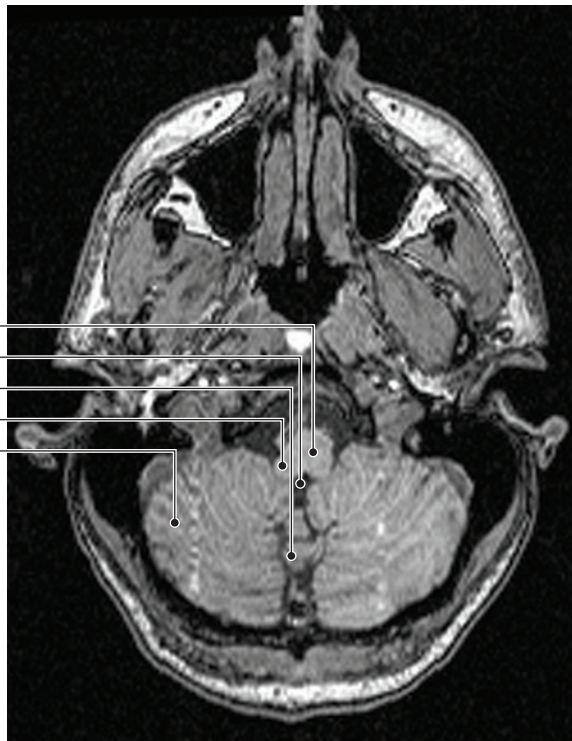
(G)

Ponte, região basal
 Quarto ventrículo
 Ponte, tegmento
 Pedúnculo cerebelar médio
 Cerebelo, hemisfério



(H)

Bulbo, tegmento
 Quarto ventrículo
 Cerebelo, vérmis
 Pedúnculo cerebelar inferior
 Cerebelo, hemisfério



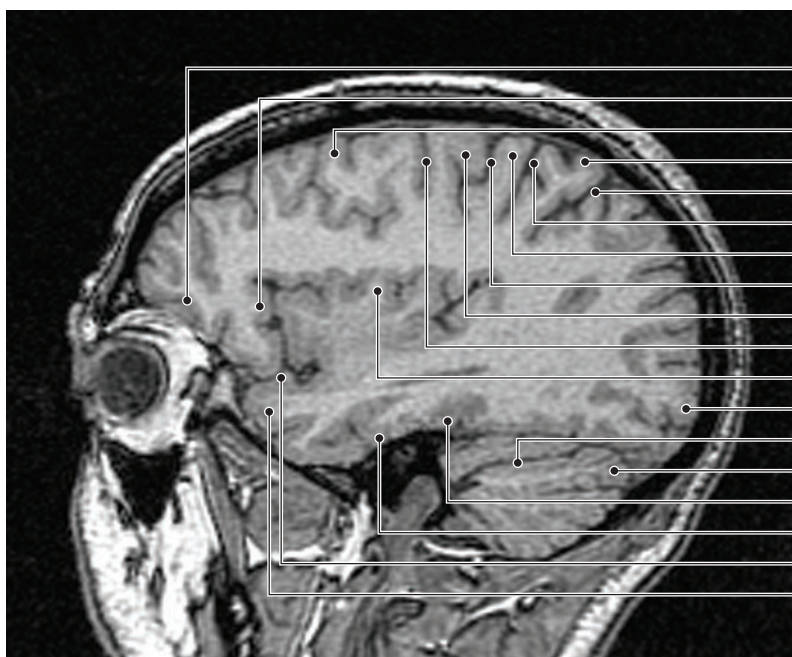
LÂMINA 4 ATLAS SAGITAL POR RNM

(A)



- Giro frontal inferior
- Sulco pós-central
- Giro pós-central
- Sulco central
- Giro pré-central
- Sulco intraparietal
- Giro angular
- Giro supramarginal
- Giro temporal médio
- Sulco temporal superior
- Cerebelo, hemisfério
- Giro temporal inferior
- Giro temporal superior
- Fissura lateral (de Sylvius)

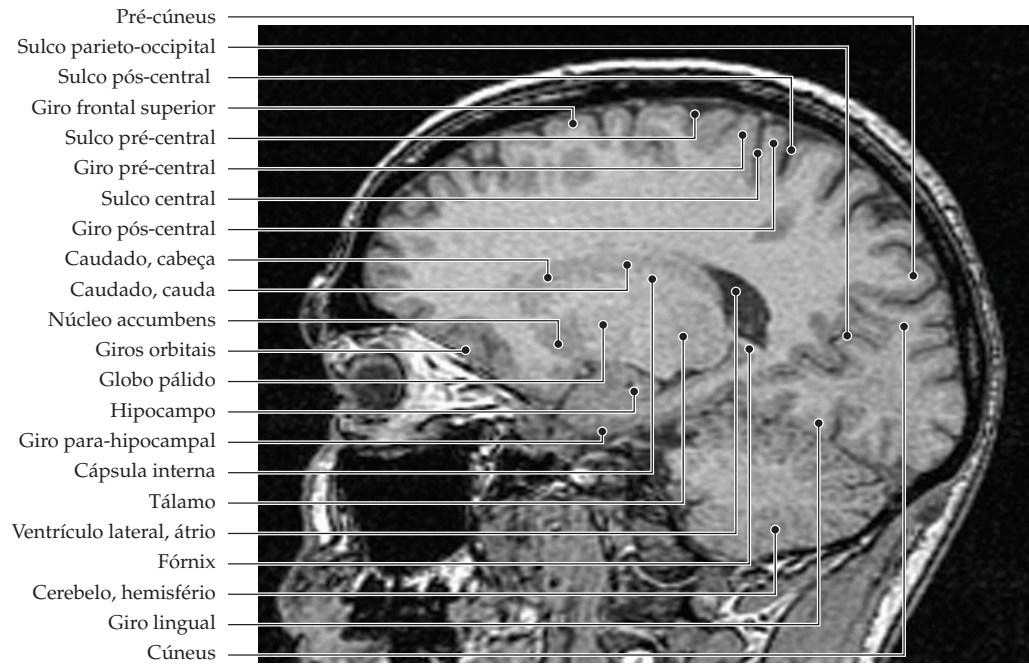
(B)



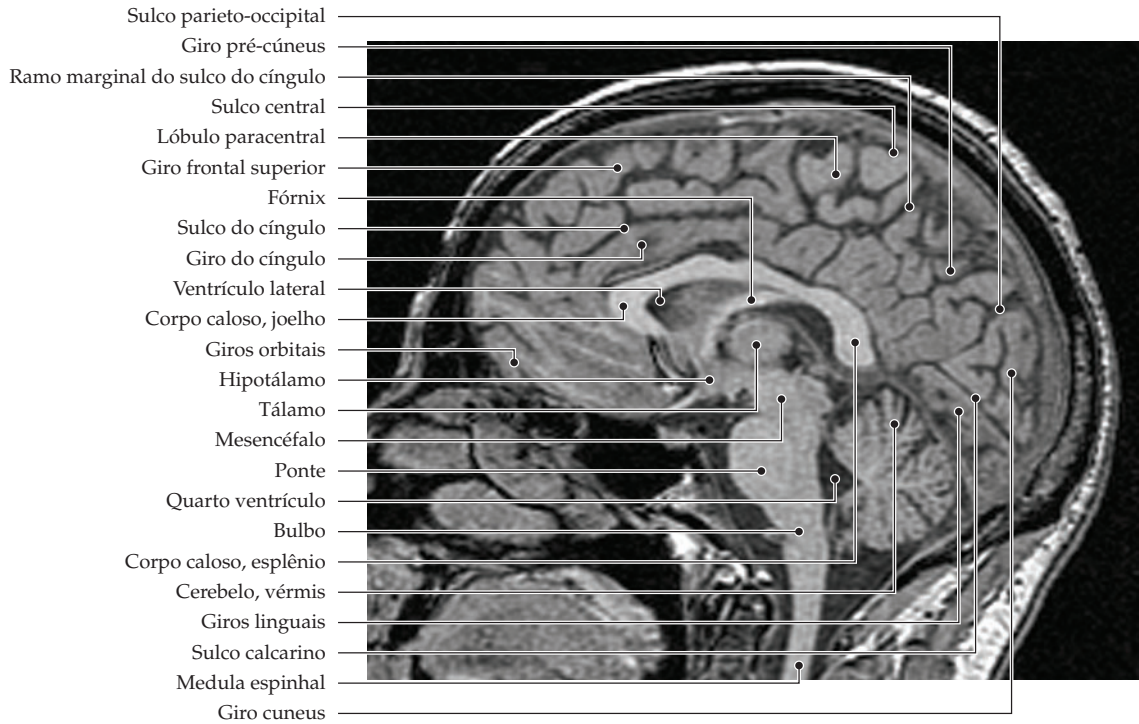
- Giros orbitais
- Giro frontal inferior
- Giro frontal médio
- Lóbulo parietal superior
- Sulco intraparietal
- Sulco pós-central
- Giro pós-central
- Sulco central
- Giro pré-central
- Sulco pré-central
- Giros insulares
- Giros occipitais laterais
- Cerebelo, fissura primária
- Cerebelo, hemisfério
- Giro occipitotemporal
- Giro temporal inferior
- Fissura lateral (de Sylvius)
- Giro temporal superior

Secções sagitais do encéfalo humano demonstrando as estruturas prosencefálicas internas em imagens de ressonância magnética em T1; imagens em (A)-(D) estão dispostas de lateral para medial.

(C)

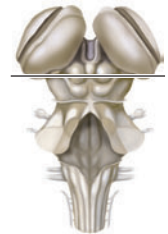
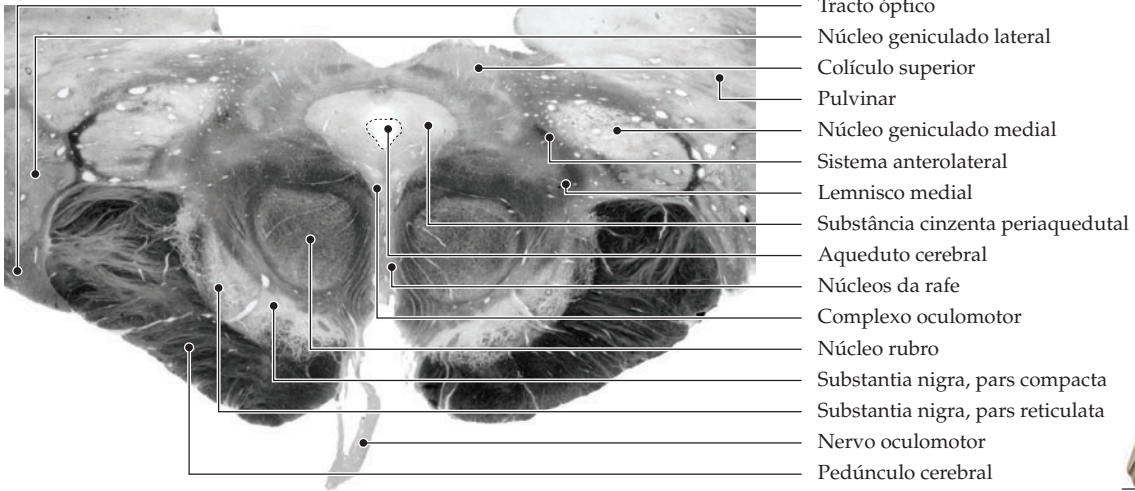


(D)

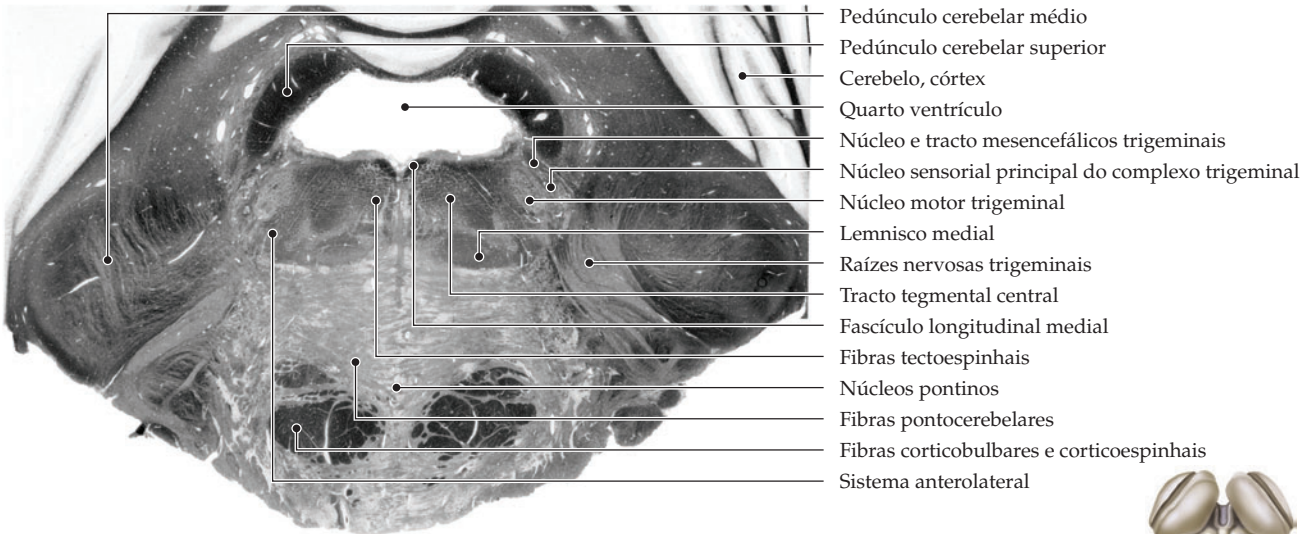


LÂMINA 5 ATLAS DO TRONCO ENCEFÁLICO

(A)

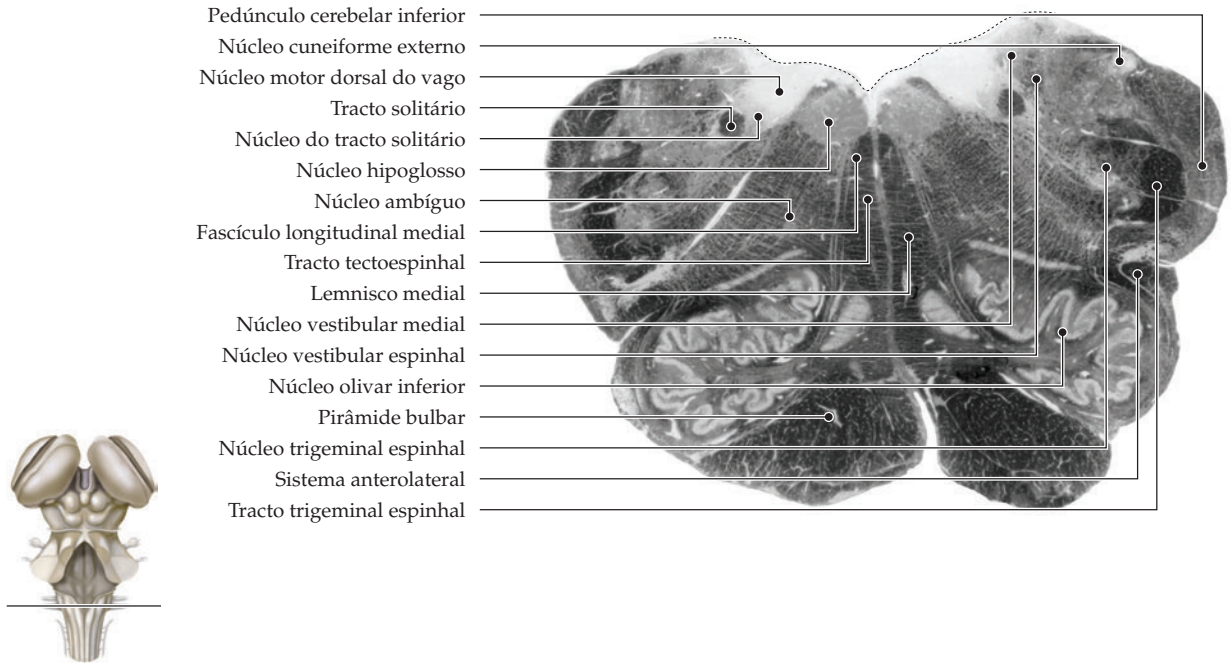


(B)

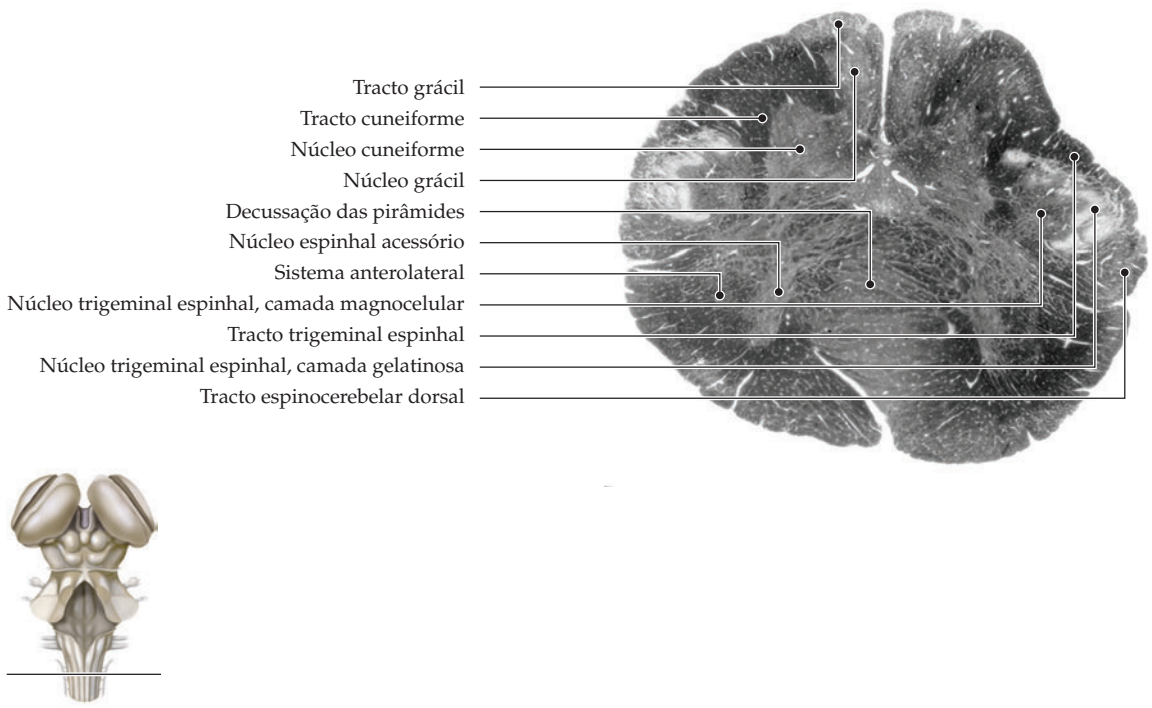


Secções transversais do tronco encefálico humano adquiridas e preparadas para simular coloração da mielina. (A) Mesencéfalo. (B) Ponte. (C) Bulbo. (D) Bulbo caudal.

(C)

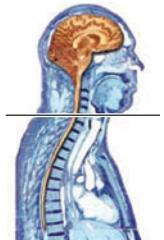
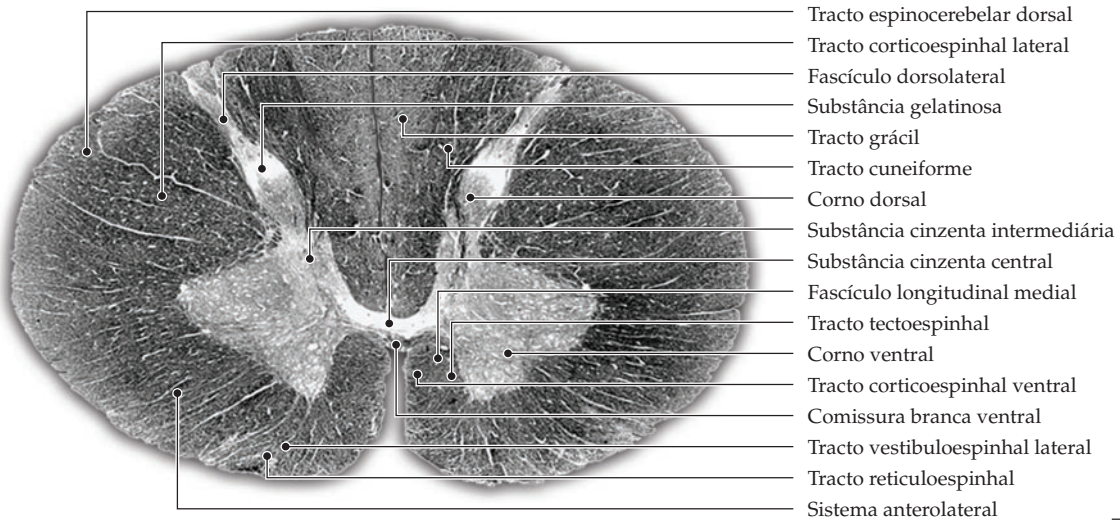


(D)

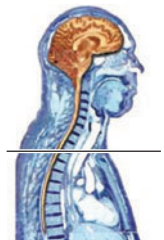
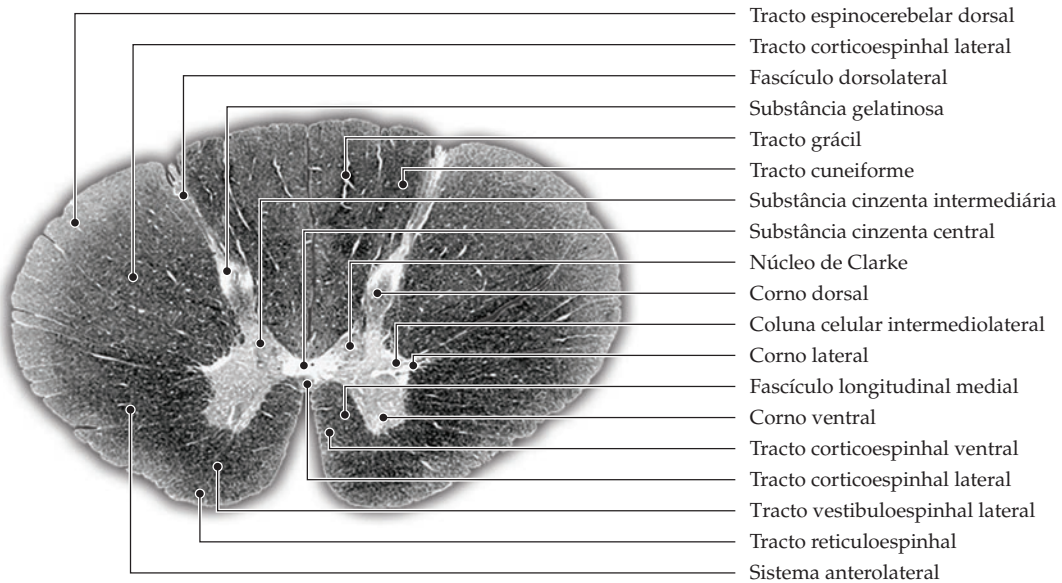


LÂMINA 6 ATLAS DA MEDULA ESPINHAL

(A)

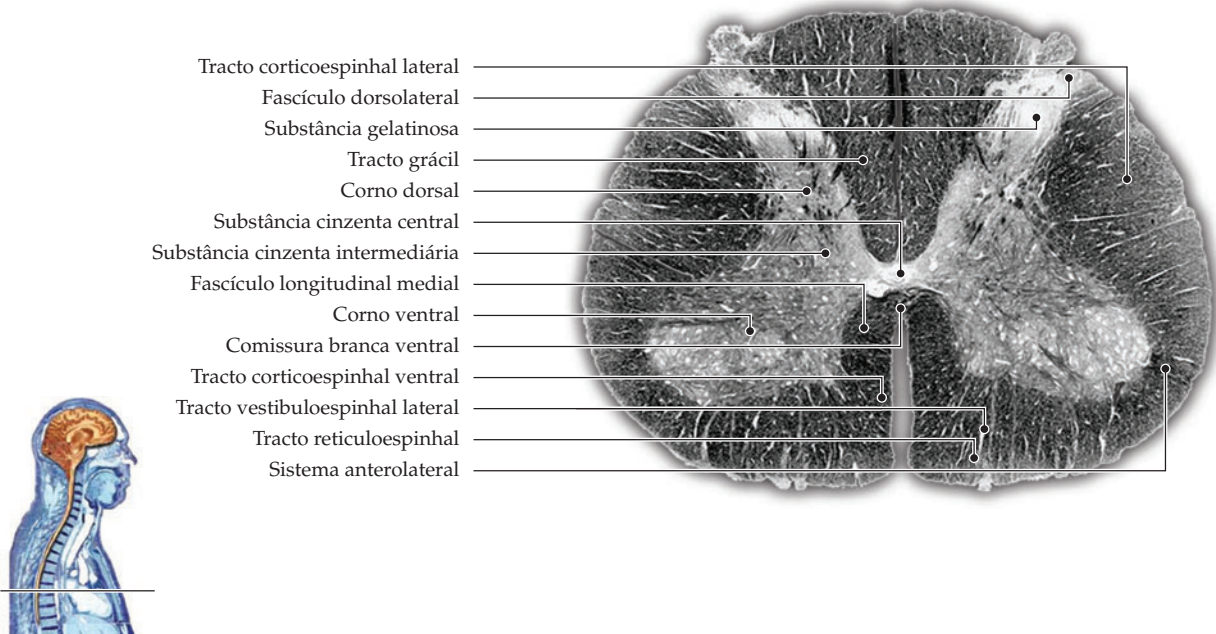


(B)

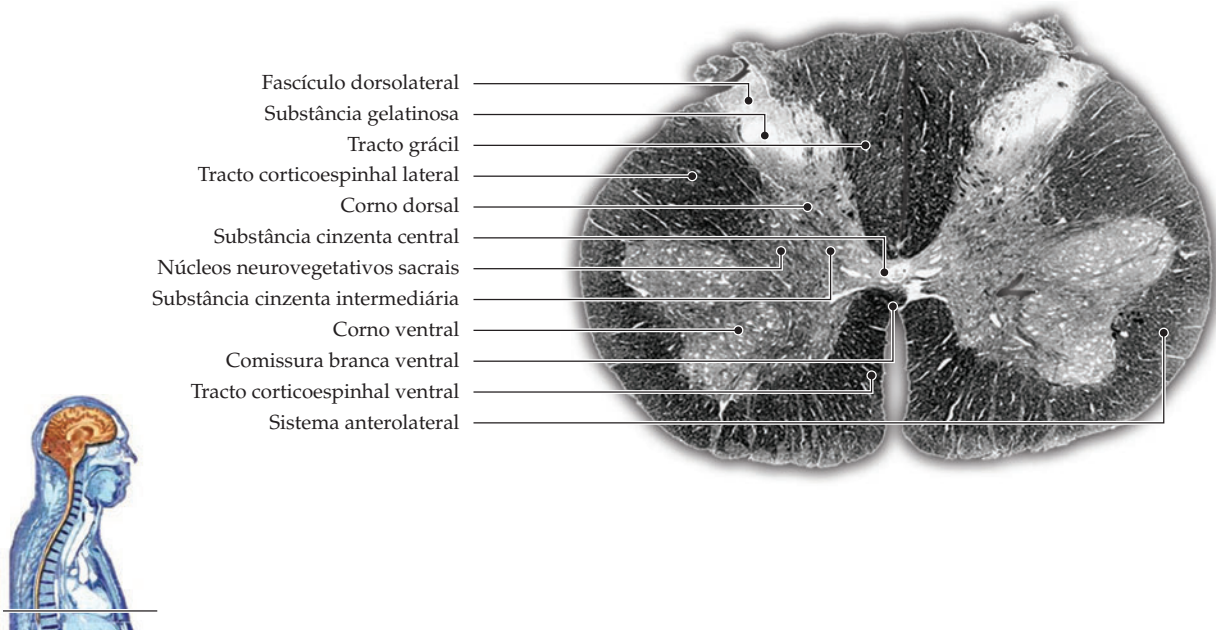


Secções transversais da medula espinhal humana adquiridas e preparadas para simular coloração da mielina. (A) Segmento cervical. (B) Segmento Torácico. (C) Segmento lombar. (D) Segmento sacral.

(C)



(D)



Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Glossário

- Acetilcolina** Neurotransmissor em sinapses de neurônios motores, em gânglios neurovegetativos e em várias sinapses centrais; liga-se a dois tipos de receptores – canais iônicos ativado por ligantes (receptores nicotínicos) e receptores acoplados a proteínas G (receptores muscarínicos).
- Ácido retinoico** Um derivado da vitamina A que atua como indutor durante o início do desenvolvimento do encéfalo.
- Acromatopsia cerebral** Perda da visão de cores como resultado de lesão no córtex visual extraestriatal.
- Adaptação** Fenômeno de ajuste dos receptores sensoriais a diferentes níveis de estimulação; é fundamental para permitir que os sistemas sensoriais operem ao longo de uma ampla faixa dinâmica.
- Adenilato-ciclase** Enzima ligada à membrana que pode ser ativada por proteínas G para catalisar a síntese de AMP cíclico a partir de ATP.
- Adesão, moléculas de** veja moléculas de adesão celular.
- Adrenalina** (também chamada de epinefrina) Hormônio catecolaminérgico e neurotransmissor que se liga a receptores α e β -adrenérgicos, acoplados a proteínas G.
- Adrenérgico** Refere-se à transmissão sináptica mediada pela liberação de noradrenalina ou adrenalina.
- Afasia** Incapacidade de compreender e/ou produzir linguagem como resultado de lesão a áreas da linguagem no córtex cerebral (ou a suas interconexões de matéria branca).
- Afasia de Broca** Dificuldade de produzir discurso, em consequência de lesão na área de Broca, no lobo frontal esquerdo.
- Afasia de condução** Dificuldade na produção do discurso em consequência de lesão na conexão entre a área da linguagem de Wernicke e a de Broca.
- Afasia de produção** Afasia em consequência de lesão cortical em centros relacionados com aspectos motores do discurso.
- Afasia de Wernicke** Dificuldade em compreender o discurso, em consequência de lesão na área da linguagem de Wernicke.
- Afasia sensorial** Dificuldade em comunicar-se por meio da linguagem em consequência de lesão cortical em áreas relacionadas com a compreensão do discurso.
- Aferente** Um axônio que conduz potenciais de ação da periferia para o sistema nervoso central.
- Agnosia** Incapacidade de nomear objetos.
- Agrupamento de neurônios motores** (*motor neuron pool* em inglês) Um agrupamento de neurônios motores que inervam um único músculo.
- Alça de Meyer** A parte da radiação óptica que segue na porção caudal do lobo temporal.
- Alça do poro** Um domínio extracelular de aminoácidos, encontrado em certos canais iônicos, que garante o canal do poro e permite que apenas certos íons passem.
- Alvo (alvo ou destino neural)** O objeto de inervação, que pode ser tanto alvos não neurais, como músculos, glândulas e órgãos dos sentidos, como outros neurônios.
- Amácrinas, células** Neurônios da retina que medeiam interações laterais entre terminais de células bipolares e os dendritos de células ganglionares.
- Ambliopia** Redução na acuidade visual em consequência de falha no estabelecimento de conexões visuais corticais adequadas no início da vida.
- Amígdala** Um complexo de núcleos no lobo temporal que forma parte do sistema límbico; suas principais funções referem-se a comportamentos neurovegetativo, emocional e sexual.
- Aminas biogênicas** Neurotransmissores aminas bioativas; incluem as catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina), a serotonina e a histamina.
- Amnésia** Incapacidade patológica de lembrar ou estabelecer memórias; amnésia retrógrada é a incapacidade de lembrar memórias preexistentes, enquanto que a amnésia anterógrada é a incapacidade de formar novas memórias.
- Ampolas** Expansões em formato de jarro, na base dos canais semicirculares que contém as células ciliadas e as cúpulas (veja também cúpula).
- Anencefalia** Um defeito congênito do fechamento do tubo neural, no qual a maior parte do encéfalo não se desenvolve.
- Anfetamina** Um estimulante sintético do sistema nervoso central, com efeitos semelhantes à cocaína; abuso dessa droga pode levar à dependência.
- Anosmia** Perda do sentido do olfato.
- Anterior** Relativo à parte da frente; algumas vezes utilizado como sinônimo de rostral e algumas vezes como sinônimo de ventral.
- Anterógrado** Um movimento ou uma influência que age do corpo celular do neurônio em direção ao alvo axonal.
- Antidepressivos tricíclicos** Uma classe de drogas antidepressivas, assim chamadas por sua estrutura molecular contendo três anéis; acredita-se que atuem bloqueando a recaptação de aminas biogênicas.
- Antissoror** Soro coletado de um animal imunizado com um agente de interesse.
- Apoptose** Morte celular resultante de um padrão programado de expressão gênica; também conhecida como “morte celular programada”.
- Aprendizado** A aquisição de um novo comportamento por meio da experiência.
- Aprosodia** A incapacidade de infundir linguagem com seu conteúdo emocional normal.
- Aqueduto cerebral** A parte do sistema ventricular que conecta o terceiro e o quarto ventrículos.
- Aracnoide** Uma das três membranas que recobrem o encéfalo e que constituem as meninges; situa-se entre a dura mãe e a pia mãe.
- Área de Broca** Uma área, no lobo frontal esquerdo, especializada para a produção da linguagem.
- Área de Wernicke** Região do córtex na região superior e posterior do lobo temporal esquerdo que ajuda a mediar a com-

- preensão da linguagem. Assim chamada em homenagem a Carl Wernicke, neurologista do século XIX.
- Áreas citoarquitetônicas** Regiões distintas do manto neocortical identificadas por diferenças no tamanho celular, na densidade de empacotamento e no arranjo laminar.
- Arreflexia** Perda dos reflexos.
- Associatividade** No hipocampo, a intensificação da atividade de um grupo de sinapses fracamente ativadas em consequência de um grupo próximo de sinapses fortemente ativado.
- Astrócitos** Uma das três principais classes de células gliais encontradas no sistema nervoso central; importantes na regulação do meio iônico das células nervosas e, em alguns casos, da recaptção de transmissores.
- Astrotactina** Uma molécula da superfície celular que induz a aderência de neurônios a fibras gliais radiais durante a migração neuronal.
- Ataxia cerebelar** Incapacidade patológica de efetuar movimentos coordenados, associada a lesão no cerebelo.
- Atenção** A seleção de um determinado estímulo sensorial ou processo mental para análise adicional.
- Atetose** Movimentos convulsivos lentos, observados principalmente em pacientes com distúrbios dos núcleos da base.
- Ativação** Abertura dependente do tempo de canais iônicos em resposta a um estímulo, tipicamente a despolarização da membrana.
- ATPase, bombas** Bombas encontradas nas membranas que utilizam a hidrólise do ATP para translocar íons contra seus gradientes eletroquímicos.
- Atrofia** O definir físico de um tecido, tipicamente muscular, em resposta à falta de uso ou a outras causas.
- Autônomo, Sistema nervoso (SNA)*** ver Vegetativo, Sistema Nervoso (SNV).
- Axônio** Processo neuronal por onde passa o potencial de ação do corpo celular do neurônio até um alvo.
- Barorreceptores** Receptores sensoriais no sistema visceral motor que respondem a alterações na pressão sanguínea.
- Barreira hematoencefálica** Uma barreira para a difusão entre os vasos do encéfalo e a substância do encéfalo, formada por junções estreitas (*tight*) entre células dos capilares endoteliais.
- Bastonetes** Fotorreceptores especializados para operar em níveis baixos de luminosidade.
- bHLH, proteínas** Fatores de transcrição (designados em função de um motivo em hélice-alça-hélice básico que define seu domínio de ligação ao ADN) que têm sido relatadas como de importância central para distintos destinos neurais e gliais.
- Binocular** Refere-se a ambos os olhos.
- Bissexualidade** Atração sexual por membros de ambos os sexos fenotípicos, o mesmo e o oposto.
- Blastômero** Uma célula produzida quando o ovo sofre clivagem.
- Blástula** Um embrião precoce durante o estágio em que as células estão tipicamente arranjadas em forma de uma esfera cônica.
- Bombas iônicas** Ver transportadores.
- Botão de membro** O rudimento límbico em embriões de vertebrados.
- Botão sináptico** Uma expansão especializada para a liberação de neurotransmissores que ocorre ao longo ou no terminal de um axônio.
- Botões gustativos** Estruturas em formato de cebola na boca e na faringe que contêm células gustativas.
- Bradinesia** Movimento patologicamente lento.
- Bulbo** (*medula oblonga*) A porção caudal do tronco encefálico, estendendo-se da ponte até a medula espinhal.
- Bulbo olfatório** Estação de retransmissão olfativa que recebe axônios do primeiro nervo craniano e transmite essa informação, via tracto olfativo a centros superiores.
- c-fos** Um fator de transcrição, originalmente isolado de células de osteossarcoma de felinos (de *cellular feline osteosarcoma*), que se liga como um heterodímero, assim ativando a transcrição gênica.
- Caderinas** Uma família de moléculas de adesão celular dependentes de cálcio, encontradas nas superfícies de cones de crescimento e nas células sobre as quais eles crescem.
- Cálice óptico** Ver vesícula óptica.
- Camada de células ganglionares** A camada do córtex cerebelar onde são encontrados os corpos das células ganglionares. Também utilizado para referir-se a camadas ricas em células no neocórtex e no hipocampo.
- Camada molecular** A camada do córtex cerebelar contendo os dendritos apicais das células de Purkinje, fibras paralelas de células granulares, uns poucos neurônios de circuitos locais e as sinapses entre esses elementos.
- Camadas germinativas** Os três folhetos primários do desenvolvimento do embrião, dos quais surgem todos os tecidos adultos: ectoderma, mesoderma e endoderma.
- Campo receptivo** Região de uma superfície receptora (p. ex., na superfície do corpo ou na retina) que faz com que uma célula nervosa (ou axônio) sensorial responda.
- Campo visual** A área, no mundo externo, normalmente observada com um ou ambos os olhos (referida, respectivamente, como campos visuais monocular e binocular).
- Canais iônicos ativados por ligante** Termo para um grande número de receptores para neurotransmissores que combinam funções de receptor e de canal iônico em uma única molécula.
- Canais iônicos** Proteínas integrais de membrana que possuem poros, os quais permitem que certos íons difundam através das membranas celulares, portanto conferindo permeabilidade iônica seletiva.
- Canais semicirculares** Órgãos no final do vestibular, dentro do ouvido interno, que sentem acelerações rotacionais da cabeça.
- Cápsula interna** Grande tracto de matéria branca que se situa entre o diencéfalo e os núcleos da base; contém, entre outros, axônios sensoriais que vão do tálamo para o córtex e axônios motores que vão do córtex para o tronco encefálico e para a medula espinhal.
- Catecolaminas** Um termo que se refere a moléculas contendo um anel catecol e um grupo amino; exemplos são os neurotransmissores adrenalina, noradrenalina e dopamina.
- Cauda equina** A coleção de raízes segmentares ventrais e dorsais que se estendem da extremidade caudal da medula espinhal até sua saída do canal espinhal.
- Caudal** Posterior, ou “em direção à cauda”.
- Célula de Purkinje** O grande e principal neurônio de projeção do córtex cerebelar que tem como característica um elaborado dendrito apical.
- Célula ganglionar** Um neurônio localizado em um gânglio.
- Célula tronca neural** Um tipo de célula precursora que origina todas as classes celulares encontradas no tecido neural – isto é, neurônios, astrócitos e oligodendrócitos, assim como outras células-tronco neurais.
- Célula tronco somática** Uma célula que pode se dividir para originar mais células como ela própria, mas também pode se dividir e originar uma nova célula-tronco e adicionalmente

* N. de T. A denominação “sistema nervoso autônomo” – ainda muito empregada – é errônea e arcaica, já que essa divisão do sistema nervoso não possui “autonomia” efetiva com relação ao restante do sistema nervoso.

uma ou mais células diferenciadas de um determinado tipo tecidual (p. ex., uma célula-tronco hematopoiética que origina todos os tipos de células sanguíneas; ver também célula-tronco neural).

Células bipolares Neurônios da retina que formam um elo direto entre terminais de fotorreceptores e dendritos de células ganglionares.

Células ciliadas Células sensoriais dentro do ouvido interno que fazem transdução do deslocamento mecânico em impulsos neurais.

Células de Schwann Células neurogliais no sistema nervoso periférico que produzem mielina (assim chamadas em homenagem ao anatomista e fisiólogo Theodor Schwann, do século XIX).

Células em cesto Interneurônios inibitórios no córtex cerebelar cujos corpos celulares estão localizados dentro da camada das células de Purkinje e cujos axônios formam terminais arborizados em forma de cesto ao redor dos corpos das células de Purkinje.

Células ependimárias Células epiteliais que revestem o sistema ventricular.

Células germinativa O óvulo ou o espermatozoide (ou precursores dessas células).

Células horizontais Neurônios da retina que medeiam interações laterais entre terminais de fotorreceptores e os dendritos de células bipolares.

Células microgliais Um dos três principais tipos de células gliais no sistema nervoso central; envolvidas principalmente com reparo de lesão após dano neural.

Células mitrais Os principais neurônios projetando-se para fora do bulbo olfatório.

Células para faces Neurônios no córtex temporal de macacos *rhesus* que respondem especificamente a faces.

Células somáticas Refere-se às células de um animal, outras que não as células germinativas.

Células-tronco embrionárias Células derivadas de embriões na fase de pré-gástrula que têm potencial para infinita autorregeneração e podem originar *todos* os tecidos e tipos celulares do organismo, incluindo células germinativas que sofrem meiose e geram gametas haploides, enquanto células-tronco somáticas geram, por meio de mitoses, apenas tipos celulares diploides, tecido-específicos.

Células-tronco Ver célula-tronco embrionária, célula-tronco neural, célula-tronco somática.

Células-tronco, nicho de Um ambiente local, em tecidos regeneradores, que conduz à divisão e à diferenciação inicial de células-tronco somáticas que reconstituirão o tecido adulto.

Cerebelo Estrutura proeminente do metencéfalo, envolvida com a coordenação motora, postura e equilíbrio. Composta por um córtex de três camadas e por núcleos profundos; ligado ao tronco encefálico pelos pedúnculos cerebelares.

Cérebro partido, pacientes com Indivíduos que tiveram as comissuras cerebrais divididas na linha média para controlar crises epiléticas.

Cérebro-cerebelo Parte do córtex cerebelar que recebe sinais do córtex cerebral por meio de axônios originários de estações em núcleos da ponte.

Cerebrum (Cérebro) A parte maior e mais rostral do encéfalo em humanos e em outros mamíferos, consistindo em dois hemisférios cerebrais.

Choque espinal Paralisia inicialmente flácida que acompanha lesão em vias motoras descendentes.

Ciclo glutamato-glutamina Um ciclo metabólico de liberação de glutamato e ressíntese, envolvendo tanto células neuronais quanto gliais.

Cinocílio Uma estrutura ciliar verdadeira, a qual, juntamente aos estereocílios, compreende o feixe ciliar das células ciliadas vestibulares e cocleares fetais nos mamíferos (não está presente nas células ciliadas cocleares de mamíferos adultos).

Circuito de Papez Sistema de estruturas encefálicas interconectadas (principalmente giro do cíngulo, hipocampo e hipotálamo) no aspecto medial do telencéfalo e do diencefalo, descrito por James Papez. Participa do processamento emocional, da memória declarativa de curto prazo e de funções neurovegetativas.

Circuito local, neurônios de Termo geral que se refere a neurônios cuja atividade medeia interações entre sistemas sensoriais e motores; interneurônio é frequentemente utilizado como um sinônimo.

Círculo de Willis Anastomose arterial no aspecto ventral do mesencéfalo; conecta a circulação cerebral anterior e a posterior (também conhecido como polígono de Willis).

Cisternas Grandes espaços preenchidos com líquido cefalorraquidiano que se situam dentro do espaço subaracnoideo.

Clone A descendência de uma única célula.

Cóclea A estrutura espiralada dentro do ouvido interno onde as vibrações causadas pelo som são transduzidas em impulsos neurais.

Cognição Um termo geral que se refere a processos mentais de alta ordem; a capacidade do sistema nervoso central de observar, identificar e atuar sobre estímulos complexos.

Colapsina Uma molécula que causa o colapso dos cones de crescimento; membro da família de moléculas sinalizadoras das semaforinas.

Colaterais de Schaeffer Os axônios das células na região CA3 do hipocampo, que formam sinapses com a região CA1.

Colículo superior Estrutura laminada que forma parte do teto do mesencéfalo; desempenha um papel importante na orientação dos movimentos da cabeça e dos olhos.

Colículos As duas elevações pareadas que caracterizam a superfície dorsal do mesencéfalo; os colículos superiores estão envolvidos com a visão; os colículos inferiores, com a audição.

Colículos inferiores Montículos pareados na superfície dorsal do mesencéfalo; estão envolvidos no processamento auditivo.

Colinérgico Refere-se à transmissão sináptica mediada por acetilcolina.

Colunas de dominância ocular Padrões segregados de terminação de sinais de entrada talâmicos, representando os dois olhos, no córtex visual primário de algumas espécies de mamíferos.

Colunas dorsais Principais tractos ascendentes na medula espinhal que transmitem informação mecanossensorial de neurônios sensoriais de primeira ordem nos gânglios das raízes dorsais para núcleos da coluna dorsal; também denominadas funículos posteriores.

Colunas laterais Regiões laterais da substância branca da medula espinhal que transmitem informação motora do encéfalo para a medula espinhal.

Comissura anterior Um pequeno tracto de fibras na linha média, situado na extremidade anterior do corpo caloso; assim como o caloso, serve para conectar os dois hemisférios.

Competição A disputa entre células nervosas ou processos de células nervosas por recursos limitados, essenciais para a sobrevivência e o crescimento.

Complexo geniculado medial A principal estação talâmica para informação auditiva (também núcleo geniculado medial – NGM)

Complexo ventral posterior Grupo de núcleos talâmicos que recebe projeções sensoriais somáticas de núcleos da coluna dorsal e do complexo nuclear do trigêmeo.

Concha acústica Um componente do ouvido externo.

- Condutância de membrana** O recíproco de resistência de membrana. Alterações na condutância resultam de, e são usados para descrever, abertura ou fechamento de canais iônicos.
- Cone de crescimento** Terminação especializada de um axônio (ou dendrito) em crescimento, que gera a força motriz para seu alongamento.
- Cones** Células fotorreceptoras especializadas para alta acuidade visual e percepção de cor.
- Conexões córtico-corticais** Conexões estabelecidas entre áreas corticais no mesmo hemisfério ou entre os dois hemisférios, por meio das comissuras cerebrais (o corpo caloso e a comissura anterior).
- Conexões das extremidades (*tip links*)** Conexões filamentosas que unem as pontas de estereocílios adjacentes; acredita-se que mediem a abertura dos canais de transdução das células ciliadas.
- Conjugados, movimentos** Os movimentos pareados dos dois olhos na mesma direção, como ocorre no reflexo vestibulo-ocular (ver também movimentos oculares de vergência e reflexo vestibulo-ocular).
- Contralateral** Do outro lado.
- Contraste** A diferença, normalmente expressa em termos de percentagem na luminância, entre dois territórios no campo visual (também pode se aplicar à cor quando especificado como contraste espectral).
- Convergência** Inervação de uma célula-alvo por axônios de mais de um neurônio.
- Corante vital** Um reagente que cora células vivas.
- Coreia** Movimentos involuntários, espasmódicos, da face ou das extremidades, associados a lesão dos núcleos da base.
- Coreoatetose** A combinação de movimentos balísticos, espasmódicos e convulsivos que caracteriza os estágios tardios da doença de Huntington.
- Córnea** A superfície transparente do globo ocular, em frente ao cristalino; o principal elemento de refração na via óptica.
- Corno dorsal** A porção dorsal da matéria cinzenta da medula espinhal; contém neurônios que processam informação sensorial.
- Corno ventral** A porção ventral da matéria cinzenta da medula espinhal; contém neurônios motores primários.
- Coronal** Refere-se ao plano no encéfalo que se situa paralelo à sutura coronal (o plano mediolateral). Sinônimo de plano frontal.
- Corpo caloso** O grande feixe de fibras na linha média que conecta os córtices dos dois hemisférios cerebrais.
- Corpo ciliar** Banda circular de músculo que envolve o cristalino; sua contração permite que o cristalino se torne mais arredondado durante a acomodação visual.
- Corpo estriado** Termo geral aplicado ao caudado e ao putâmen; o nome deriva da aparência estriada desses núcleos da base em secções de material fresco.
- Corpos carotídeos** Massas de tecido especializado encontradas nas bifurcações das artérias carótidas em humanos e em outros mamíferos que respondem à composição química do sangue (principalmente à pressão parcial de oxigênio e dióxido de carbono).
- Corpos mamilares** Pequenas protuberâncias na superfície ventral do diencéfalo; funcionalmente, parte do hipotálamo caudal.
- Corpúsculo de Paccini** Receptor mecanossensorial encapsulado, especializado para a detecção de vibrações de alta frequência.
- Corpúsculos de Meissner** Receptores mecanossensoriais cutâneos encapsulados, especializados para a detecção de pressão e toque finos.
- Corrente de placa motora (EPC)** Corrente pós-sináptica produzida pela liberação de um neurotransmissor e sua ligação na placa motora. A sigla corresponde à expressão em inglês *end plate current*.
- Corrente de saída tardia** Corrente elétrica tardia, medida em experimentos de fixação de voltagem (*voltage clamp*), que resulta do efluxo dependente de voltagem de um cátion, como o K^+ . Produz a fase de repolarização do potencial de ação.
- Corrente inicial de entrada** A corrente elétrica inicial, medida em experimentos de fixação de voltagem (*voltage clamp*), que resulta da entrada dependente de voltagem de um cátion, como Na^+ ou Ca^{2+} ; produz a fase ascendente do potencial de ação.
- Corrente migratória rostral** Uma rota migratória específica, definida por um subconjunto distinto de células gliais, que facilita a migração de neurônios recém-gerados a partir do nicho de células-tronco na zona subventricular anterior até o bulbo olfatório.
- Corrente pós-sináptica (CPS)** A corrente produzida em um neurônio pós-sináptico pela ligação de um neurotransmissor liberado de um neurônio pré-sináptico.
- Correntes macroscópicas** Correntes iônicas que fluem através de um grande número de canais iônicos, distribuídos ao longo de uma área substancial da membrana.
- Correntes microscópicas** Correntes iônicas que fluem por canais iônicos únicos.
- Córtex Associativo** Definido por exclusão como aquelas regiões neocorticais que não estão envolvidas no processamento motor ou sensorial primários.
- Córtex auditivo primário** O principal alvo cortical de neurônios do núcleo geniculado medial.
- Córtex cerebelar** A matéria cinzenta na superfície do cerebelo.
- Córtex cerebral** A matéria cinzenta na superfície dos hemisférios cerebrais.
- Córtex do cíngulo** Córtex do giro do cíngulo que cerca o corpo caloso; importante no comportamento motor emocional e visceral.
- Córtex estriado** Córtex visual primário no lobo occipital (também chamado de área 17 de Brodmann). Assim denominado em virtude da distinção da camada 4 em secções coradas para mielina, que dá a essa região uma aparência listrada.
- Córtex motor** A região do córtex cerebral situada anteriormente ao sulco central, envolvida com o comportamento motor; inclui o córtex motor primário no giro pré-central e áreas corticais associadas no lobo frontal.
- Córtex motor primário** A principal fonte de projeções descendentes para neurônios motores na medula espinhal e núcleos de nervos cranianos; localizado no giro pré-central (área 4 de Brodmann) e essencial para o controle do movimento voluntário.
- Córtex** O manto de matéria cinzenta na superfície que recobre os hemisférios cerebrais e o cerebelo, onde está localizada a maior parte dos neurônios no encéfalo.
- Córtex piriforme** Componente do córtex cerebral no lobo temporal envolvido com o olfato; assim chamado em virtude do seu formato semelhante a uma pera.
- Córtex pré-frontal orbital (medial)** Divisão do córtex pré-frontal que se situa sobre as órbitas, na extensão mais rostral e ventral da fissura sagital; importante no processamento emocional e na tomada racional de decisão.
- Córtex pré-frontal** Regiões corticais no lobo frontal, anteriores aos córtices motores primário e associativo; acredita-se que esteja envolvido no planejamento de comportamentos cognitivos complexos e na expressão da personalidade e de comportamento social adequado.
- Córtex pré-motor** Áreas motoras associativas no lobo frontal anteriores ao córtex motor primário; acredita-se que estejam envolvidas no planejamento ou na programação dos movimentos voluntários.

- Córtex sensorial primário** Qualquer das várias áreas corticais que recebem sinais de entrada talâmicos para uma determinada modalidade sensorial.
- Córtex sensorial somático** A região do córtex cerebral envolvida com o processamento de informação sensorial oriunda da superfície corporal, de tecidos subcutâneos, músculos e articulações; localizado principalmente na porção imediatamente posterior ao sulco central e no giro pós-central.
- Córtex visual primário** Ver córtex estriado.
- Cotransmissores** Dois ou mais tipos de neurotransmissores dentro de uma única sinapse; podem ser empacotados em populações separadas de vesículas sinápticas ou co-localizados dentro das mesmas vesículas sinápticas.
- CREB** ver “Proteína ligante dos elementos responsivos ao AMPc” (sigla para a expressão em inglês).
- Crista neural** Um grupo de células progenitoras que se formam ao longo do dorso do tubo neural e originam neurônios periféricos e glia (entre outros derivados).
- Crista** O epitélio sensorial dos canais semicirculares contendo células ciliadas.
- Cristalino** Estrutura transparente no olho, cujo engrossamento ou achatamento em resposta a controle motor visceral permite que os raios de luz sejam focalizados sobre a retina.
- Cromossomo** Organela nuclear que contém os genes.
- Cúpula** Estruturas gelatinosas nos canais semicirculares, nas quais estão embebidos os feixes das células ciliadas.
- Curva de sintonia** Refere-se a um teste fisiológico comum no qual as propriedades dos campos receptivos de neurônios são aferidos contra um estímulo que varia, de forma que a sensibilidade ou responsividade máximas podem ser definidas pelo pico da curva de sintonia.
- Decussação** Um cruzamento de tractos de fibras na linha média.
- Degeneração walleriana** O processo pelo qual a porção distal do segmento de um axônio lesionado degenera; assim chamada em homenagem a Augustus Waller, médico e neuroanatomista do século XIX.
- Dendrito** Processo neuronal que parte do corpo celular e que recebe sinais sinápticos.
- Denervação** Remoção da inervação de um alvo.
- Densidade pós-sináptica** Junção citoesquelética nas sinapses em desenvolvimento que pode servir para organizar receptores pós-sinápticos e acelerar sua resposta ao neurotransmissor.
- Depressão de longa duração** Um enfraquecimento persistente de sinapses, com base em padrões recentes de atividade.
- Depressão sináptica** Um decréscimo de curta duração na eficácia sináptica, resultante da depleção de vesículas sinápticas em sinapses ativas.
- Dermátomo** Uma área da pele inervada por axônios sensoriais de um único nervo espinhal.
- Desinibição** Arranjo de células inibitórias e excitatórias em um circuito que gera excitação pela inibição transitória de um neurônio inibitório tonicamente ativo.
- Despolarização** O deslocamento do potencial de membrana de uma célula em direção a um valor menos negativo.
- Determinação** Comprometimento de uma célula ou grupo celular em desenvolvimento a um determinado destino.
- Di-hidrotestosterona** Uma forma mais potente de testosterona; masculiniza a genitália externa.
- Diencefalo** Porção do encéfalo situada em posição imediatamente rostral ao mesencefalo; compreende o tálamo e o hipotálamo.
- Diferenciação** A especialização progressiva de células em desenvolvimento.
- Dinorfinas** Uma classe de peptídeos opioides endógenos.
- Disartria** Dificuldade na produção do discurso em consequência de lesão em centros motores primários que governam os músculos da articulação; distingue-se da afasia, a qual resulta de lesão cortical.
- Disco óptico** Região da retina onde saem os axônios das células ganglionares da retina para formar o nervo óptico.
- Discos de Merkel** Receptores mecanossensoriais cutâneos encapsulados, especializados para a detecção de pressão e toque finos.
- Disjuntivos, movimentos (dos olhos)** Movimentos dos dois olhos em direções opostas (ver também movimentos de vergência).
- Dismetria** Movimentos imprecisos devidos a erros na avaliação da distância. Característica de patologia cerebelar.
- Distal** O mais distante de um ponto de referência (o oposto de proximal).
- Distonia** Perda de tônus muscular.
- Divergência** A ramificação de um axônio para inervar múltiplas células-alvo.
- Doença de Huntington** Distúrbio genético autossômico dominante, no qual uma única mutação gênica resulta em alterações da personalidade, perda progressiva do controle dos movimentos voluntários e, por fim, morte. O alvo primário são os núcleos da base.
- Dopamina** Um neurotransmissor catecolaminérgico.
- Dorsal** Referindo-se às costas.
- Dura-máter** A grossa cobertura externa do encéfalo e da medula espinhal; um dos três componentes das meninges, os outros dois sendo a pia-máter e a aracnoide.
- Ectoderma** O mais superficial dos três folhetos embrionários; origina o sistema nervoso e a epiderme.
- Eferente** Um axônio que conduz informação para fora do sistema nervoso central.
- Elementos responsivos ao AMPc (CREs)** Sequências específicas do ADN que ligam fatores de transcrição ativados por AMP cíclico (ver também Proteína ligante dos elementos responsivos ao AMPc).
- Eletrogênico** Capaz de gerar uma corrente elétrica; normalmente aplicado a transportadores de membrana que criam correntes elétricas enquanto translocam íons.
- Eliminação de entradas** O processo durante o desenvolvimento pelo qual diminui o número de axônios inervando algumas classes de células-alvo.
- Eliminação sináptica** Ver eliminação de entradas.
- Embrião** O organismo em desenvolvimento, antes do nascimento ou da eclosão do ovo.
- Encefalinas** Um termo geral para peptídeos opioides endógenos.
- Encéfalo anterior** (*forebrain*, em inglês) ver Prosencefalo.
- Encéfalo médio** (*midbrain*, em inglês) Ver mesencefalo.
- Encéfalo posterior** (*hindbrain*) Ver rombencefalo.
- Endocitose** A formação de vesículas a partir da membrana plasmática que permite a captação de materiais do meio extracelular.
- Endócrino** Refere-se à liberação de moléculas sinalizadoras, cujos efeitos se espalham por sua distribuição na circulação geral.
- Endoderma** O mais interno dos três folhetos embrionários. Origina os trato digestivo e respiratório e as estruturas a eles associadas.
- Endolinfa** O fluido rico em potássio que preenche o ducto coclear e o labirinto membranoso; banha os terminais apicais das células ciliadas.
- Endorfinas** Um dos grupos de neuropeptídeos que são agonistas em receptores opioides, sendo que praticamente todos eles contêm a sequência Tir-Gli-Gli-Fen.
- Engrama** O termo utilizado para indicar a base física de uma memória armazenada.

- Entrada** A inervação de uma célula-alvo por um determinado axônio; de maneira mais livre, a inervação de um alvo.
- Epêndima** A cobertura epitelial do canal da medula espinhal e dos ventrículos.
- Epiderme** A camada mais externa da pele; derivada do ectoderma embrionário.
- Epigenético** Refere-se à influência sobre o desenvolvimento de fatores outros que não as instruções genéticas.
- Epinefrina** veja Adrenalina.
- Epineuro** O tecido conectivo que envolve os fascículos axonais em um nervo periférico.
- Epitélio olfativo** Epitélio pseudoestratificado que contém células receptoras olfativas, células de apoio e glândulas secretoras de muco.
- Epitélio pigmentoso** Revestimento pigmentado subjacente à retina, importante para a renovação normal dos fotopigmentos em bastonetes e cones.
- Epitélio** Qualquer camada contínua de células que recobre uma superfície ou reveste uma cavidade.
- Equação de Nernst** Uma relação matemática que prediz o potencial de equilíbrio através de uma membrana que é permeável a apenas um íon.
- Equilíbrio eletroquímico** A condição na qual não há fluxo iônico líquido através da membrana, pois os gradientes de concentração iônicos e potenciais transmembrana em oposição estão em perfeito equilíbrio.
- Esclera** A cobertura externa de tecido conjuntivo do globo ocular.
- Escotoma** Um defeito no campo visual devido a alterações patológicas em algum componente da via visual primária.
- Escotópico** Refere-se à visão em ambientes de pouca luminosidade quando os bastonetes são os receptores operantes.
- Espaço subaracnoideo** O espaço preenchido com fluido cefalorraquidiano sobre a superfície do encéfalo que se situa entre a aracnoide e a pia.
- Especificidade** Termo aplicado para conexões neurais que impõem escolhas específicas entre neurônios e seus alvos.
- Espinha bífida** Um defeito congênito no qual o tubo neural falha em fechar-se na sua terminação posterior.
- Espinocerebelo** Região do córtex cerebelar que recebe sinais de entrada da medula espinhal, particularmente da coluna de Clarke, na medula espinhal torácica.
- Espinotalâmica, via** Ver via anterolateral.
- Espinotalâmico, tracto** Tracto de matéria branca ascendente que transporta informação acerca de dor e temperatura da medula espinhal para o complexo nuclear VP no tálamo; também chamado de tracto anterolateral.
- Esporádico** Casos de uma doença que, aparentemente, ocorrem ao acaso em uma população; contrasta com familiar ou herdado.
- Estereocílios** Processos ricos em actina que, juntamente aos quincílios, formam o feixe ciliar que se estende a partir da superfície apical das células ciliadas; sítio de mecanotransdução.
- Estereopsia** A percepção de profundidade que resulta do fato de que os dois olhos veem o mundo de ângulos ligeiramente diferentes.
- Estrabismo** Desalinhamento no desenvolvimento dos dois olhos; pode levar a comprometimento da visão binocular.
- Estradiol** Um dos hormônios esteroides biologicamente importantes, da classe C18, capaz de induzir estro em fêmeas.
- Estria vascular** Epitélio especializado que recobre o ducto coclear e que mantém as altas concentrações de potássio na endolinfa.
- Estriado (neoestriado)** Ver corpo estriado.
- Estriola** Uma linha observada tanto no sáculo quanto no utrículo que divide as células ciliadas em duas populações com polaridades opostas de feixes ciliados.
- Excitose** Uma forma de secreção da célula resultante da fusão entre a membrana de uma organela de armazenamento, como uma vesícula sináptica, e a membrana plasmática.
- Explante** Um pedaço de tecido mantido em meio de cultura.
- Facilitação** O aumento na liberação de transmissores produzido por um potencial de ação que se segue muito próximo a um potencial de ação precedente.
- Fasciculação** A agregação de processos neuronais para formar um feixe nervoso; também refere-se à descarga espontânea de unidades motoras, após denervação muscular.
- Fascículo longitudinal medial** Tracto axonal que carrega projeções excitatórias do núcleo abducente para o núcleo oculomotor contralateral; importante na coordenação de movimentos conjugados dos olhos.
- Fase ascendente** Fase inicial, despolarizante, de um potencial de ação, causada pelo influxo regenerador dependente de voltagem de um cátion como o Na^+ ou o Ca^{2+} .
- Fásico** Disparos transitórios de potenciais de ação em resposta a um estímulo prolongado; o oposto de tônico.
- Fator (ou agente) trófico** Uma molécula que medeia interações tróficas.
- Fator de crescimento de fibroblastos (FGF)** Um fator de crescimento peptídico, originalmente definido por seus efeitos mitogênicos em fibroblastos; também atua como indutor durante o início do desenvolvimento do encéfalo. A sigla corresponde à expressão em inglês *fibroblast growth factor*.
- Fator de crescimento neural (NGF)** Uma proteína neurotrófica necessária para sobrevivência e diferenciação de células ganglionares simpáticas e de certos neurônios sensoriais. Membro importante da família das neurotrofinas dos fatores de crescimento. A sigla corresponde à expressão em inglês *nerve growth factor*.
- Fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF)** Um membro de uma família de fatores neurotróficos, sendo que o mais conhecido deles é o fator de crescimento neural. A sigla corresponde à expressão em inglês *brain-derived neurotrophic factor*.
- Fator transformante do crescimento (TGF)** Uma classe de fatores de crescimento peptídicos que atuam como indutores durante o início do desenvolvimento. A sigla corresponde à expressão em inglês *transforming growth factor*.
- Fatores de transcrição** Um termo geral aplicado a proteínas que regulam a transcrição, incluindo fatores de transcrição basal que interagem com a ARN-polimerase para iniciar a transcrição, assim como aqueles que se ligam em outros pontos para estimular ou inibir a transcrição.
- Fatores neurotróficos** Termo geral para moléculas que promovem o crescimento e a sobrevivência de neurônios.
- Fenda sináptica** O espaço que separa neurônios pré e pós-sinápticos em uma sinapse química.
- Fenótipo** As características visíveis (ou então discerníveis) de um animal que surgem com o desenvolvimento.
- Feto** O embrião de mamíferos em desenvolvimento, em estágios relativamente avançados, quando as partes do corpo são reconhecíveis.
- Fibras musculares extrafusais** Fibras dos músculos esqueléticos; um termo que distingue fibras musculares comuns daquelas fibras intrafusais especializadas, associadas a fusos musculares.
- Fibras musculares intrafusais** Fibras musculares especializadas, encontradas nos fusos musculares.
- Fibras paralelas** Axônios bifurcados de células granulares do cerebelo que estabelecem sinapses com espinhos dendríticos de células de Purkinje.
- Fibras trepadeiras** Axônios que se originam na oliva inferior, ascendem pelo pedúnculo cerebelar inferior e originam arborizações terminais que cobrem a árvore dendrítica das células de Purkinje.

- Fibrilação** Atividade de contração espontânea de fibras musculares denervadas.
- Fibronectina** Uma grande molécula de adesão celular que liga integrinas.
- Filopódio** Projeção protoplasmática delgada, que surge do cone de crescimento de um axônio ou de um dendrito, que explora o ambiente local.
- Fissura lateral (de Sylvius)** A fenda sobre a superfície lateral do encéfalo que separa os lobos temporal e frontal.
- Fissura silviana** Ver fissura lateral.
- Fissura** Uma fenda profunda no encéfalo; distingue-se dos sulcos, que são dobras corticais mais superficiais.
- Fixação de membrana (patch clamp)** Um método extraordinariamente sensível de fixação de voltagem que permite a medida de correntes iônicas que fluem através de canais iônicos individuais.
- Fixação de voltagem (voltage clamp)** Um método que utiliza retroalimentação eletrônica para controlar o potencial de membrana de uma célula, medindo simultaneamente correntes transmembrana que resultam da abertura e do fechamento de canais iônicos.
- Fluido cerebrospinal** nomenclatura antiga para Líquido Cefalorraquidiano (LCR)
- Fluxo passivo de corrente** Fluxo de corrente através de membranas neuronais que não acarreta o mecanismo do potencial de ação.
- Folha** O nome dado às formações de giros do cerebelo.
- Formação reticular pontina paramedial (FRPP)** Neurônios na formação reticular da ponte que coordenam as ações de neurônios motores nos núcleos abducente e oculomotor, para produzir movimentos horizontais dos olhos; também conhecidos como “centro horizontal do olhar”.
- Formação reticular** Rede de neurônios e axônios que ocupa o centro do tronco encefálico, conferindo a este uma aparência reticulada em material em que a mielina é corada; principais funções incluem controle da frequência cardíaca e da respiração, da postura e do estado de consciência.
- Fórnix** Um tracto de axônios, mais bem observado a partir da superfície medial do encéfalo dividido, que interconecta o hipotálamo e o hipocampo.
- Fotópica, visão** Visão em níveis altos de luminosidade mediada inteiramente pelos cones.
- Fóvea** Área da retina especializada para alta acuidade no centro da mácula; contém alta densidade de cones e poucos bastonetes.
- Fovéola** Zona livre de bastonetes que contém capilares, no centro da fóvea.
- Fuso muscular (spindle, em inglês)** Órgão sensorial altamente especializado, encontrado na maior parte dos músculos esqueléticos; fornece informação mecanossensorial sobre o grau de estensão do músculo.
- Fusos do sono** Salvas de atividade eletroencefalográfica, com frequência de cerca de 10 a 14 Hz e duração de poucos segundos; esses fusos caracterizam o início do estabelecimento do sono não-MOR (ou não-REM).
- Gânglio** Coleções contendo centenas de milhares de neurônios, encontrados fora do encéfalo e da medula espinhal, ao longo do percurso de nervos periféricos.
- Gânglio de Scarpa** O gânglio que contém as células bipolares que inervam os canais semicirculares e os órgãos otólitos.
- Gânglio do trigêmeo** Gânglio sensorial associado ao nervo trigêmeo (quinto nervo craniano).
- Gânglio pré-vertebral** Gânglio simpático que se situa anterior à coluna espinhal (distinto de cadeia ganglionar simpática).
- Gânglio sensorial** Ver gânglio da raiz dorsal.
- Gânglios da base*** Ver núcleos da base.
- Gânglios da raiz dorsal** Os gânglios segmentares sensoriais da medula espinhal; contém neurônios de primeira ordem das vias coluna dorsal/lemnisco medial e espinotalâmica.
- Gânglios dos nervos cranianos** Os gânglios sensoriais associados aos nervos cranianos; correspondem aos gânglios das raízes dorsais dos nervos segmentares espinhais.
- Gânglios espinhais** Ver gânglios da raiz dorsal.
- Gástrula** O embrião em estágio precoce, quando os três folhetos embrionários são formados; segue-se ao estágio de blástula.
- gastrulação** Os movimentos celulares (invaginação e expansão) que transformam a blástula embrionária na gástrula.
- Gene** Uma unidade hereditária localizada nos cromossomas; a informação genética é transmitida por sequências lineares de nucleotídeos no ADN que codificam sequências correspondentes de aminoácidos.
- Genes homeóticos** Genes de controle, cuja expressão estabelece o desenvolvimento de todo um segmento do corpo de um organismo. Mutações nesses genes alteram drasticamente as características de um segmento corporal (p. ex., quando as asas crescem em um segmento de um inseto no lugar de pernas).
- Genoma** O conjunto completo de genes de um organismo.
- Geometria neuronal** O arranjo espacial das ramificações neuronais.
- Gerador central de padrões** Circuitos oscilatórios da medula espinhal ou do tronco encefálico responsáveis por movimentos programados, rítmicos, como a locomoção.
- Giro denteado** Uma região do hipocampo; assim denominada por seu formato semelhante a um dente.
- Giro do cíngulo** Importante giro no aspecto medial do hemisfério, situando-se logo acima do corpo caloso; forma uma parte do sistema límbico.
- Giro pós-central** O giro que se situa imediatamente posterior ao sulco central; contém o córtex somatossensorial primário.
- Giro pré-central** O giro que se situa imediatamente anterior ao sulco central; contém o córtex motor primário.
- Giros** Os cimos formados pelas dobras do córtex cerebral (os vales entre esses cimos são denominados sulcos).
- Glândula pineal** Estrutura neural na linha média, situada na superfície dorsal do mesencéfalo; importante no controle de ritmos circadianos (considerada por Descartes como o sítio da alma).
- Glia (células neurogliais)** As células de apoio associadas aos neurônios (astrócitos, oligodendrócitos e microglia no sistema nervoso central; células de Schwann nos nervos periféricos; células-satélite nos gânglios).
- Glia radial** Células gliais que contactam as superfícies luminal e pial do tubo neural, fornecendo um substrato para a migração neuronal.
- Globo pálido** Um dos três principais núcleos que constituem os núcleos da base nos hemisférios cerebrais; retransmite informação do caudado e do putâmen ao tálamo.
- Glomérulos** Acúmulo característico de neuropilo nos bulbos olfatórios; formados por dendritos de células mitrais e terminais de células receptoras olfativas, assim como processos de interneurônios locais.
- G_{olf}** Uma proteína G encontrada unicamente em neurônios receptores olfativos.
- Golgi, coloração de** Ver impregnação com prata.
- Gradiente** Uma variação sistemática da concentração de uma molécula (ou de outro agente) que influencia o comportamento celular.

* N. de T. A denominação arcaica “gânglios da base” deveria ser evitada.

- Helicotrema** A abertura no vértice da cóclea que une as escalas vestibular e timpânica.
- Hidrocefalia** Aumento do crânio em consequência de aumento na pressão do líquido cefalorraquidiano (normalmente devido a um bloqueio mecânico do seu fluxo).
- Hiperalgisia** Percepção aumentada da dor.
- Hipercinesia** Movimentos excessivos.
- Hiperplasia congênita da adrenal** Deficiência genética que leva à superprodução de andrógenos e à consequente masculinização da genitália externa em fêmeas genotípicas.
- Hiperpolarização** Deslocamento do potencial de membrana de uma célula em direção a um valor mais negativo.
- Hipocampo** Uma estrutura cortical na porção medial do lobo temporal; em humanos, envolvido com a memória declarativa de curto prazo, entre muitas outras funções.
- Hipocinesia** Escassez de movimentos.
- Hipófise** Estrutura endócrina que compreende um lobo anterior, constituído de muitos tipos diferentes de células secretoras de hormônios, e um lobo posterior, que secreta neuropeptídeos produzidos por neurônios no hipotálamo.
- Hipotálamo** Agrupamento de núcleos pequenos, porém críticos, no diencéfalo, que se situam logo abaixo do tálamo; governam a reprodução, a homeostase e as funções circadianas.
- Hipotálamo anterior** Região do hipotálamo contendo núcleos que medeiam comportamentos sexuais; não confundir com a região denominada área pré-óptica medial no roedor, a qual situa-se em posição anterior ao hipotálamo e também contém núcleos que medeiam o comportamento sexual (em especial o núcleo sexualmente dimórfico).
- Hipótese neurotrófica** A ideia de que neurônios em desenvolvimento competem por um suprimento limitado de fatores tróficos secretados por seus alvos.
- Hipoxia** A falta de oxigênio para um órgão. Pode ser local, geralmente criada por redução do fluxo sanguíneo (isquemia), causada por redução vascular local, ou pode ser uma privação global de oxigênio após um evento como parada cardíaca.
- Histamina** Uma amina biogênica que pode funcionar como neurotransmissor, derivada do aminoácido histidina.
- Holoprosencefalia** Diferenciação regional prejudicada do proscéfalo durante o desenvolvimento, resultando em graves malformações do encéfalo.
- Homólogos** Tecnicamente, refere-se a estruturas em diferentes espécies que compartilham a mesma história evolutiva; de modo mais geral, refere-se a estruturas ou órgãos que apresentam a mesma anatomia geral e desempenham a mesma função.
- Homossexualidade** Atração sexual por um indivíduo do mesmo sexo fenotípico.
- Hox, genes** Um grupo de genes homeóticos conservados caracterizados por uma sequência específica de ADN – a “homeobox” – e que especifica o eixo corporal e padrões de segmentação durante o desenvolvimento embrionário. Genes Hox são encontrados entre os vertebrados, na *Drosophila*, e em alguns outros grupos de animais.
- Identidade de gênero** Autopercepção de alinhamento com as características associadas ao fato de ser uma fêmea ou um macho fenotípicos em uma determinada cultura.
- Impregnação com prata (Golgi)** Um método clássico para visualizar neurônios e seus processos pela impregnação com sais de prata (a técnica mais bem conhecida é o coloração de Golgi, desenvolvida pelo anatomista italiano Camillo Golgi no final do século XIX).
- Impressão (imprinting, em inglês)** Forma rápida e permanente de aprendizado que ocorre em resposta a experiências precoces.
- Inativação** Fechamento dependente do tempo de canais iônicos em resposta a um estímulo, como a despolarização da membrana.
- Indução** A capacidade de uma célula ou de um tecido de influenciar o destino de células ou tecidos próximos durante o desenvolvimento, por meio de sinais químicos.
- Indutores** Sinais químicos originários de um conjunto de células e que influenciam a diferenciação de outras células.
- Inervação polineuronal** Um estado no qual neurônios ou fibras musculares recebem sinais de entrada sinápticos de múltiplos axônios, em vez de um único axônio.
- Inervação** Refere-se a todos os contatos sinápticos de um alvo.
- Inervar** Estabelecer contato sináptico com um alvo.
- Infundíbulo** A conexão entre o hipotálamo e a glândula hipofíse; também conhecido como pedúnculo hipofisário.
- Input** Ver “Entrada”.
- Insula** A porção do córtex cerebral enterrada nas profundezas da fissura lateral.
- Integração** O somatório de alterações excitatórias e inibitórias na condutância sináptica em células pós-sinápticas.
- Integrinas** Uma família de moléculas de receptores encontrados em cones de crescimento que se ligam a moléculas de adesão celular como laminina e fibronectina.
- Interação trófica** Refere-se à interdependência de longa duração entre células nervosas e seus alvos.
- Interneurônio** Tecnicamente, um neurônio na via entre neurônios sensoriais primários e neurônios efetores primários; mais amplamente, um neurônio que se ramifica localmente para inervar outros neurônios. Também denominado neurônio de circuito local.
- Ipsilateral** No mesmo lado do corpo.
- Iris** Membrana circular pigmentada atrás da córnea; perfurada pela pupila.
- Isquemia** Insuficiente fornecimento de sangue.
- Janela oval** Sítio onde os ossículos do ouvido médio transferem a energia vibracional para a cóclea.
- Junção comunicante (gap, em inglês)** Um contato intercelular especializado, formado por canais que conectam diretamente o citoplasma de duas células.
- Junção estreita (tight)** Uma junção especializada entre células epiteliais que as une de forma a impedir que a maior parte das moléculas passe através dessa cobertura celular.
- Junção neuromuscular** A sinapse estabelecida por um axônio motor sobre uma fibra muscular esquelética.
- Labirinto** Referindo-se ao ouvido interno; compreende a cóclea, o aparato vestibular e os canais ósseos nos quais essas estruturas estão arrançadas.
- Lamelipódios** A porção de uma célula móvel ou de um cone de crescimento que vai à frente no seu deslocamento, rico em filamentos de actina.
- Lâmina basal (Membrana basal)** Uma fina camada de material da matriz extracelular (principalmente colágeno, laminina e fibronectina) que envolve as células musculares e as células de Schwann. Também está na base de todos os folhetos epiteliais.
- Lâminas** Camadas celulares que caracterizam o neocórtex, o hipocampo e o córtex cerebelar. A matéria cinzenta da medula espinhal também está arrançada em lâminas.
- Laminina** Uma molécula grande de adesão celular que liga integrinas.
- Lemnisco medial** Tracto axonal no tronco encefálico que transmite informação mecanossensorial de núcleos da coluna dorsal para o tálamo.
- Léxico(1)** Dicionário. Algumas vezes utilizado para indicar a região do encéfalo que armazena os significados das palavras.
- Léxico(2)** A associação de um símbolo (p. ex., uma palavra) com determinado objeto, emoção ou idéia.

- Limiar** O nível de potencial de membrana no qual um potencial de ação é gerado.
- Linha primitiva** Espessamento axial do ectoderma da gástrula de répteis, pássaros e mamíferos; o mesoderma forma-se pelo ingresso de células nesse sítio.
- Líquido Cefalorraquidiano (LCR)** Um fluido normalmente claro e livre de células que preenche o sistema ventricular do sistema nervoso central; produzido pelo plexo coroide no terceiro ventrículo. Também dito fluido cerebrospinal.
- Lobo frontal** Um dos quatro lobos do encéfalo; inclui todo o córtex situado anterior ao sulco central e superior à fissura lateral.
- Lobo límbico** Córtex que se situa superior ao corpo caloso, no aspecto medial dos hemisférios cerebrais; forma o componente cortical do sistema límbico.
- Lobo occipital** O lobo posterior dos hemisférios cerebrais; envolvido principalmente com a visão.
- Lobo parietal** O lobo do encéfalo que se situa entre o lobo frontal anteriormente e o lobo occipital posteriormente.
- Lobo temporal** O lobo hemisférico que se situa inferiormente à fissura lateral.
- Lobos** As quatro principais divisões do córtex cerebral (frontal, parietal, occipital e temporal).
- Locus coeruleus** Um pequeno núcleo no tronco encefálico com amplas conexões adrenérgicas corticais e descendentes; importante para o controle do sono e da vigília.
- Longa duração** Que dura dias, semanas, meses ou mais.
- Macroscópico** Visível a olho nu.
- Mácula** Região central da retina que contém a fóvea (o termo deriva da aparência amarelada dessa região ao exame oftalmoscópico); também, o epitélio sensorial dos órgãos otolíticos.
- Magnocelular** Um componente da via visual primária especializado para a percepção de movimento; assim designado em virtude do tamanho relativamente grande das células envolvidas.
- Mapa espacial auditivo** Representação topográfica da localização de fonte sonora, como ocorre no colículo inferior.
- Mapa** Projeção ordenada de axônios de uma região do sistema nervoso em outra, pela qual a organização do corpo (ou alguma função) reflete-se na organização do sistema nervoso.
- Matriz extracelular** Uma matriz composta de colágeno, laminina e fibronectina que envolve a maioria das células (ver também lâmina basal).
- Meato auditivo (acústico)** Abertura no canal do ouvido externo.
- Mecanorreceptores** Receptores especializados para perceber forças mecânicas (mecanorreceptores).
- Medial** Localizado mais próximo ao plano sagital (mediano) de um animal (o oposto de lateral).
- Medula adrenal** Parte central da glândula adrenal que, sob estimulação visceral motora, secreta adrenalina e noradrenalina na corrente sanguínea.
- Medula espinhal** A porção do sistema nervoso central que se estende da parte inferior do tronco encefálico (o bulbo) até a cauda equina.
- Meduloblastoma** Tumor na medula espinhal que ocorre na infância, associado a mutações do gene *Sonic hedgehog* e de outros genes na via de sinalização Shh.
- Membrana basilar** A membrana que forma o assoalho do ducto coclear, no qual estão localizadas as células ciliadas cocleares.
- Membrana otolítica** Membrana gelatinosa sobre a qual se situa a otoconia e na qual estão embebidas as pontas dos feixes ciliados.
- Membrana tectorial** Cobertura fibrosa que envolve a superfície apical das células ciliadas da cóclea; produz um movimento de inclinação dos estereocílios quando a membrana basilar é deslocada.
- Membrana timpânica** O tímpano.
- Memória de curta duração** Memória que dura de segundos a minutos.
- Memória de longa duração** Memórias que duram dias, semanas, meses, anos ou toda a vida.
- Memória de procedimentos** Memórias inconscientes, tais como habilidades motoras e associações.
- Memória de trabalho** Memórias mantidas brevemente na mente que permitem que uma determinada tarefa seja desempenhada (p. ex., procurar por um objeto perdido eficientemente em uma sala).
- Memória declarativa** Memórias disponíveis à consciência e que podem ser expressas pela linguagem.
- Meninges** As coberturas externas do encéfalo; incluem a pia, a aracnoide e a dura-máter.
- Mesencéfalo (encéfalo médio)** A porção mais rostral do tronco encefálico; identificado pelos colículos superiores e inferiores em sua superfície dorsal e pelos pedúnculos cerebrais em seu aspecto ventral.
- Mesoderma** O folheto do meio entre os três folhetos germinativos; origina músculo, tecido conjuntivo, esqueleto e outras estruturas.
- Mesópico** Níveis de luz nos quais tanto sistemas de bastonetes quanto de cones estão ativos.
- Metabotrópicos, receptores** Refere-se a receptores que são ativados pela ação de neurotransmissores ou por outros sinais extracelulares tipicamente e acionam proteínas G.
- Mielina** O envoltório multilaminado que cerca muitos axônios, formado por oligodendrócitos ou células de Schwann.
- Mielinização** Processo pelo qual células gliais envolvem axônios formando múltiplas camadas de membranas de células gliais que aumentam a velocidade de condução axonal.
- Minipotenciais de placa (MPP)** Despolarização pequena, espontânea, do potencial de membrana de células musculares esqueléticas, causada pela liberação de um único *quantum* de acetilcolina. A sigla em inglês é MEPP, para *mini end plate potentials*.
- Miótomo** A parte de cada somito que contribui para o desenvolvimento dos músculos esqueléticos.
- Mnemônico** Que tem a ver com a memória.
- Modalidade** Uma categoria de função. Por exemplo, visão, audição e tato são diferentes modalidades sensoriais.
- Molécula de adesão celular neural (N-CAM)** Molécula que ajuda a unir axônios entre si e está amplamente distribuída no sistema nervoso em desenvolvimento. Estruturalmente relacionada à imunoglobulina. A sigla corresponde à expressão em inglês *neural cell adhesion molecule*.
- Molécula de adesão celular neuroglial (Ng-CAM)** Uma molécula de adesão celular, estruturalmente relacionada com moléculas de imunoglobulinas, que promove interações por adesão entre neurônios e glia. A sigla corresponde à expressão em inglês *neuron-glia cell adhesion molecule*.
- Moléculas de adesão celular** Uma família de moléculas sobre as superfícies celulares que induzem sua aderência uma a outra (ver também fibronectina e laminina).
- Moléculas tróficas** Ver fator trófico.
- Moléculas trópicas** Moléculas que influenciam a direção do crescimento ou do movimento.
- Morfina** Um alcaloide obtido de uma planta e que confere ao ópio suas propriedades analgésicas.
- Morfogênese** A produção da forma de um organismo.
- Morfógeno** Uma molécula que influencia a morfogênese.
- Motor** Relacionado ao movimento.
- Movimentos de acompanhamento ocular suave** Movimentos lentos dos olhos de acompanhamento, desenhados para manter um objeto em movimento alinhado com a fóvea.

- Mucosa** Termo que se refere às membranas mucosas que revestem o nariz, a boca, o intestino e outras superfícies epiteliais.
- Nasal, divisão** Refere-se à região do campo visual de cada olho, no sentido do nariz.
- Neocórtex** O córtex com seis camadas que forma a superfície da maior parte dos hemisférios cerebrais.
- Nervo óptico** O nervo (segundo nervo craniano) contendo os axônios de células ganglionares da retina; estende-se do olho até o quiasma óptico.
- Nervo** Um grupo de axônios periféricos que juntos formam um feixe e viajam por uma via comum.
- Nervos cranianos** Os doze pares de nervos que surgem no tronco encefálico e transmitem informação sensorial em direção a (e às vezes informação motora do) sistema nervoso central.
- Netrinas** Uma família de moléculas difusíveis que atuam como sinais de atração ou repulsão para guiar axônios em desenvolvimento.
- Neurexina** Uma molécula de adesão da membrana pré-sináptica de sinapses em desenvolvimento. Liga-se à neuroligina na membrana pós-sináptica, promovendo adesão, e ajuda a localizar as vesículas sinápticas, proteínas de ancoramento e moléculas de fusão.
- Neurito** Uma ramificação neuronal (normalmente utilizado quando o processo em questão poderia ser tanto um axônio quanto um dendrito, como as ramificações de células nervosas isoladas em culturas de tecido).
- Neuroblasto** Uma célula em divisão, cuja progênie desenvolve-se em neurônios.
- Neurogênese** O desenvolvimento do sistema nervoso.
- Neurogliais, células** ver Glia.
- Neurolépticos** Um grupo de agentes antipsicóticos que causam indiferença a estímulos pelo bloqueio de receptores dopaminérgicos no encéfalo.
- Neuroligina** Parceiro pós-sináptico para a ligação da molécula de adesão pré-sináptica neurexina. Promove o agrupamento de receptores e canais da densidade pós-sináptica durante a maturação da sinapse.
- Neurômero** Um segmento do rombencéfalo (sinônimo de rombômero).
- Neurônio** Célula especializada para a condução e a transmissão de sinais elétricos no sistema nervoso.
- Neurônio de projeção** Neurônio com um longo axônio que se projeta a alvos distantes.
- Neurônio espinhoso médio** O principal neurônio de projeção do caudado e do putâmen.
- Neurônio motor inferior** Neurônio motor espinhal; inerva diretamente o músculo (também é chamado de neurônio motor α ou primário).
- Neurônio motor** Por costume, uma célula nervosa que inerva o músculo esquelético. Também denominado neurônio motor α ou primário.
- Neurônio motor superior** Um neurônio que origina uma projeção descendente que controla a atividade de neurônios motores inferiores no tronco encefálico e na medula espinhal.
- Neurônio primário** Um neurônio que liga diretamente músculos, glândulas e órgãos dos sentidos ao sistema nervoso central.
- Neurônio receptor** Um neurônio especializado para a transdução de energia do ambiente em sinais elétricos.
- Neurônios de ordem superior** Neurônios em posição relativamente remota em relação a seus alvos periféricos.
- Neurônios de segunda ordem** Neurônios que se projetam em uma via sensorial, situados entre os neurônios receptores primários e os neurônios de terceira ordem.
- Neurônios motores alfa (α)** Neurônios no corno ventral da medula espinhal que inervam o músculo esquelético.
- Neurônios motores gama (γ)** Classe de neurônios motores espinhais, envolvidos especificamente com a regulação do comprimento dos fusos musculares; esses neurônios inervam as fibras musculares intrafusais do fuso.
- Neuropeptídeos** Termo geral que descreve um grande número de peptídeos que funcionam como neurotransmissores ou neuro-hormônios.
- Neuropilo** O entrelaçamento denso de ramificações axonais e dendríticas, e as sinapses entre elas, que se situa entre os corpos celulares neuronais na matéria cinzenta do encéfalo e da medula espinhal.
- Neurotransmissor** Substância liberada pelos terminais sinápticos com o propósito de transmitir informação de uma célula nervosa para outra.
- Neurotransmissores pequenos (moléculas pequenas)** Refere-se a neurotransmissores não peptídicos, como a acetilcolina, os aminoácidos glutamato, aspartato, GABA e glicina, assim como as aminas biogênicas.
- Neurotrofinas** Uma família de moléculas que são fatores tróficos e que promovem o crescimento e a sobrevivência de diversas classes diferentes de neurônios.
- Neurovegetativo, Sistema (SNV)** ver Vegetativo, Sistema Nervoso (SNV).
- Nêurula** Embrião vertebrado em uma fase inicial, no estágio em que o tubo neural forma-se a partir da placa neural; segue-se ao estágio de gástrula.
- Neurulação** O processo pelo qual a placa neural dobra-se para formar o tubo neural.
- Nistagmo** Literalmente, movimento de concordância. Refere-se a movimentos repetitivos dos olhos, normalmente induzidos por movimentos de grande escala do campo visual (nistagmo optocinético). O nistagmo, na ausência de estímulos adequados, normalmente indica patologia do tronco encefálico ou do cerebelo.
- Nistagmo optocinético** Respostas reflexivas repetidas dos olhos à ocorrência de movimentos de larga escala da cena visual.
- Nociceptores** Receptores cutâneos e subcutâneos (normalmente terminações nervosas livres) especializados para a detecção de estímulos nocivos.
- Nodo de Hensen** Ver poço primitivo.
- Nodos de Ranvier** Intervalos periódicos na mielinização dos axônios, onde são gerados os potenciais de ação.
- Noradrenalina*** Hormônio e neurotransmissor catecolaminérgico que se liga a receptores α e β -adrenérgicos, sendo que ambos são receptores acoplados a proteínas G.
- Notocorda** Estrutura cilíndrica, transitória, de células do mesoderma, subjacente à placa neural (e, mais tarde, ao tubo neural) em embriões vertebrados. Fonte de importantes sinais de indução para a medula espinhal.
- Núcleo** Agrupamento de células nervosas no encéfalo, anatomicamente discretas e que tipicamente atendem a uma determinada função.
- Núcleo caudado (ou caudato)** Um dos três principais componentes dos núcleos da base (os outros dois são o globo pálido e o putâmen).
- Núcleo de Edinger-Westphal** Núcleo do mesencéfalo contendo neurônios neurovegetativos que constituem a extensão eferente do reflexo pupilar em resposta à luz.
- Núcleo de Onuf** Núcleo sexualmente dimórfico na medula espinhal humana que inerva músculos estriados do períneo, mediando a contração da bexiga em machos e a constrição vaginal em fêmeas.

* N. de T. Nos Estados Unidos, é mais empregada a expressão “norepinefrina”.

- Núcleo dorsal medial** Um núcleo talâmico que recebe seus principais sinais de entrada de córtices sensoriais e associativos e, por sua vez, projeta para córtices associativos, em especial no lobo frontal.
- Núcleo espinhal do bulbo cavernoso** Agrupamento sexualmente dimórfico de neurônios na região lombar da medula espinhal de roedores que inerva músculos estriados perineais.
- Núcleo geniculado lateral (NGL)** Um núcleo no tálamo que recebe projeções axonais de células ganglionares da retina na via visual primária.
- Núcleo intersticial rostral** Neurônios na formação reticular do mesencéfalo que coordenam as ações de neurônios nos núcleos oculomotores para produzir os movimentos verticais do olho; também conhecido como “centro vertical do olhar”.
- Núcleo lateral posteroventral** Componente do complexo posterior ventral dos núcleos talâmicos que recebe projeções do tronco encefálico transportando informação sensorial somática do corpo (excluindo-se a face).
- Núcleo medial posteroventral** Componente do complexo posterior ventral dos núcleos talâmicos que recebe projeções do tronco encefálico, relacionadas com informação sensorial somática da face.
- Núcleo posterior lateral** Um núcleo talâmico que recebe seus principais sinais de entrada de córtices sensoriais e associativos e projeta, por sua vez, para córtices associativos, em especial nos lobos parietal e temporal.
- Núcleo próprio** Região do corno dorsal da medula espinhal que recebe informação dos nociceptores.
- Núcleo subtalâmico** Um núcleo no diencéfalo ventral que recebe sinais de entrada do caudado/putâmen e participa na modulação do comportamento motor.
- Núcleo supraquiasmático** Núcleo hipotalâmico situado logo acima do quiasma óptico que recebe sinais diretamente da retina; envolvido no estabelecimento de ritmos circadianos em função da luz.
- Núcleos cerebelares profundos** Os núcleos na base do cerebelo que retransmitem informação do córtex cerebelar para o tálamo.
- Núcleos cuneiformes** (*cuneatus*) Núcleos que funcionam como estações sensoriais que se situam na porção inferior do bulbo; contêm neurônios sensoriais de segunda ordem que retransmitem informação mecanossensorial originada de receptores periféricos para a parte superior do corpo do tálamo.
- Núcleos da base²** Um grupo de núcleos situados nas profundezas da matéria branca subcortical dos lobos frontais que organizam o comportamento motor. O caudato e putâmen e o globo pálido são os principais componentes dos núcleos da base; os núcleos subtalâmicos e a substância nigra são frequentemente incluídos.
- Núcleos da coluna dorsal** Neurônios sensoriais de segunda ordem na parte inferior do bulbo que retransmitem informação mecanossensorial da medula espinhal para o tálamo; compreendem os núcleos cuneiforme e grácil.
- Núcleos da rafe** Agrupamento de núcleos serotoninérgicos no tegmento do tronco encefálico; importante no controle do sono e da vigília.
- Núcleos dos nervos cranianos** Núcleos no tronco encefálico que contêm os neurônios relacionados aos nervos cranianos III-XII.
- Núcleos gráceis** Núcleos sensoriais na parte inferior do bulbo; esses neurônios sensoriais de segunda ordem retransmitem informação mecanossensorial da parte inferior do corpo para o tálamo.
- Núcleos intersticiais do hipotálamo anterior (INAH)** Quatro grupos celulares localizados ligeiramente laterais ao terceiro ventrículo, no hipotálamo anterior de primatas; acredita-se que esteja envolvido no comportamento sexual. A sigla corresponde à expressão em inglês *interstitial nuclei of the anterior hypothalamus*.
- Núcleos retransmissores pontinos** Agrupamentos de neurônios na ponte que recebem sinais de entrada do córtex cerebral e enviam seus axônios através da linha média para o córtex cerebelar, via pedúnculo cerebelar médio.
- Ocitocina** Neuropeptídeo formado por 9 aminoácidos que é um presumível neurotransmissor e um neuromônio.
- Odorantes** Moléculas capazes de induzir respostas de receptores na mucosa olfativa.
- Olfatórios, neurônios receptores** Neurônios bipolares no epitélio olfativo que contêm receptores para odorantes.
- Oligodendrócitos** Uma das três principais classes de células neurogliais; sua principal função é a elaboração da mielina.
- Oliva inferior (núcleo olivar inferior)** Núcleo protuberante no bulbo; importante fonte de sinais para o cerebelo.
- Oliva superior lateral (OSL)** Estrutura auditiva do tronco encefálico que processa diferenças na intensidade interaural e, em humanos, medeia a localização do som para estímulos maiores do que 3 kHz.
- Oliva superior medial (OSM)** Estrutura auditiva no tronco encefálico que processa diferenças no tempo interaural e trabalha na computação da localização horizontal de uma fonte de som.
- Ondas delta** Ondas eletroencefalográficas lentas (<4 Hz) que caracterizam o estágio IV (de ondas lentas) do sono.
- Ondas pontino-genículo-occipitais (PGO)** Ondas encefalográficas características que sinalizam o início do sono com movimentos rápidos dos olhos.
- Opióide** Qualquer droga natural ou sintética que apresenta ações farmacológicas semelhantes àquelas da morfina.
- Opióides endógenos** Peptídeos no sistema nervoso central que apresentam os mesmos efeitos farmacológicos da morfina e de outros derivados do ópio.
- Opsinas dos cones** Os três fotopigmentos distintos encontrados nos cones; bases para a visão de cores.
- Opsinas** Proteínas que absorvem luz nos fotorreceptores (em humanos, rodopsina e as três opsinas especializadas dos cones).
- Optocinéticos, movimentos oculares** Movimentos dos olhos que fazem a compensação em relação a movimentos da cabeça; o estímulo para os movimentos optocinéticos é o movimento em grande escala do campo visual.
- Orelha** (*pinna*, em inglês) Componente do ouvido externo.
- Órgãos tendinosos de Golgi** Receptores localizados em tendões musculares que fornecem informação mecanossensorial para o sistema nervoso central acerca da tensão muscular.
- Oscilopsia** Incapacidade de fixar alvos visuais enquanto a cabeça está se movendo, em consequência de lesão vestibular.
- Ossículos** Ossos do ouvido médio.
- Otoconia** Cristais de carbonato de cálcio que se situam sobre a membrana otolítica que recobre as células ciliadas do sáculo e do utrículo.
- Otólitos** Estruturas densamente calcificadas (literalmente “pedras do ouvido”); importantes para a geração de sinais vestibulares pertinentes ao equilíbrio.
- Parácrino** Termo que se refere à secreção de agentes semelhantes a hormônios, cujos efeitos são mediados localmente, em vez de serem pela circulação geral.
- Paralisia** Perda completa do controle motor voluntário.
- Parassimpático, sistema nervoso** Uma divisão do sistema motor visceral, na qual os efeitos são células ganglionares colinérgicas, localizadas próximas a órgãos-alvo.
- Paresia** Perda parcial do controle motor voluntário; fraqueza.
- Parkinson, doença de** Doença neurodegenerativa da substância nigra que resulta em um tremor característico quando no descanso e uma exiguidade geral de movimentos.

- Parvocelular** Referindo-se ao componente da via visual primária especializado para a detecção de detalhe e cor; assim chamado em virtude do tamanho relativamente pequeno das células envolvidas.
- Pedúnculo cerebelar médio** Grande tracto de matéria branca que transporta axônios de núcleos de retransmissão na ponte para o córtex cerebelar.
- Pedúnculos cerebelares** Os três pares bilaterais de tractos axonais (pedúnculos cerebelares inferior, médio e superior) que transportam informação para o e do cerebelo.
- Pedúnculos cerebrais** Os principais feixes de fibras que conectam o tronco encefálico aos hemisférios cerebrais.
- Perda condutiva de audição** Diminuição no sentido da audição em virtude da capacidade reduzida na transmissão mecânica dos sons até o ouvido interno. Causas comuns incluem oclusão do canal auditivo, perfuração da membrana timpânica e degeneração artrítica dos ossículos do ouvido médio. Contrasta com a perda auditiva sensorio-neural.
- Periférico, sistema nervoso (SNP)** Todos os nervos e neurônios que se situam fora do encéfalo e da medula espinhal.
- Perilinfá** Fluido com pouco potássio que banha a porção basal das células ciliadas da cóclea.
- Perineuro** O tecido conjuntivo que cerca um fascículo nervoso em um nervo periférico.
- Período crítico** Um período restrito do desenvolvimento durante o qual o sistema nervoso é especialmente sensível aos efeitos da experiência.
- Período refratário** O breve período após a produção de um potencial de ação, durante o qual a indução de um segundo potencial de ação é difícil ou impossível.
- Peroxidase do rabanete** (HRP, de *horseradish peroxidase*) Uma enzima encontrada em vegetais, amplamente utilizada para corar células nervosas (após injeção em um neurônio, ela produz um precipitado visível por uma de várias possíveis reações histoquímicas).
- Pia-máter** A mais interna das três camadas de meninges que está aplicada rente à superfície do encéfalo.
- Pico de ultrapassagem** (*overshoot*) O pico, fase do potencial de ação em que o potencial elétrico torna-se positivo internamente, causado pela alta permeabilidade da membrana a um cátion como o Na^+ ou o Ca^{2+} .
- Pirâmides** Protuberâncias longitudinais no aspecto ventral do bulbo que representa os tractos corticoespinhais nesse nível do neuroeixo.
- Placa basilar** (*floorplate*, em inglês) Região da porção ventral da medula espinhal em desenvolvimento, importante para guiar axônios em crescimento e para orientar o seu cruzamento.
- Placa motora** A complexa especialização pós-sináptica no sítio de contato do nervo com fibras musculares esqueléticas.
- Placa neural** A região espessa do ectoderma dorsal da nêurula que origina o tubo neural.
- Placebo** Substância inerte que, quando administrada, pode, em virtude das circunstâncias, apresentar efeitos fisiológicos.
- Plano temporal** Região da superfície superior do lobo temporal, posterior ao giro de Heschl; conhecida por ser maior no lado esquerdo em cerca de dois terços dos humanos.
- Plasticidade dependente da sincronia de espigas (STDP)** Atividade dependente de sincronia nos disparos neurais (*spikes*, em inglês), provavelmente resultado da sinalização por Ca^{2+} na célula pós-sináptica, necessária para o estabelecimento de algumas formas de plasticidade sináptica. A sigla corresponde à expressão em inglês *spike timing-dependent plasticity*.
- Plasticidade** O termo refere-se a alterações estruturais ou funcionais no sistema nervoso, ou à capacidade de realizar tais mudanças.
- Plasticidade sináptica** Alterações na eficácia e na geometria local das conexões e da transmissão sináptica; uma base do aprendizado, da memória e de outras formas de plasticidade encefálica.
- Plexo coroide** Epitélio especializado no sistema ventricular que produz o líquido cefalorraquidiano.
- Poço primitivo** A extremidade anterior espessada do sulco primitivo; fonte importante de sinais de indução durante o início do desenvolvimento.
- Polaridade** Referindo-se a uma organização continuamente graduada ao longo do eixo principal de um animal.
- Polimodal** Que responde a mais de uma modalidade sensorial.
- Ponte** Um dos três componentes do tronco encefálico situado entre o mesencéfalo rostralmente e o bulbo caudalmente.
- Ponto cego** A região do espaço visual que cai sobre o disco óptico; em virtude da falta de fotorreceptores no disco óptico, os objetos que se situam completamente dentro do ponto cego não são percebidos.
- Poró** Uma característica estrutural dos canais iônicos da membrana que permite que os íons difundam através desse canal.
- Pós-ganglionar** Refere-se aos axônios que ligam neurônios motores viscerais, nos gânglios neurovegetativos, a seus alvos.
- Pós-sináptico** Refere-se ao componente da sinapse especializado na recepção do transmissor; a jusante em uma sinapse.
- Posterior** Em direção à parte de trás; algumas vezes utilizado como sinônimo para caudal ou dorsal.
- Potenciação de longa duração (LTP)** Um fortalecimento persistente de sinapses, com base em padrões recentes de atividade. A sigla corresponde à expressão em inglês *long-term potentiation*.
- Potenciação pós-tetânica (PPT)** Um aumento na transmissão sináptica resultante de trens de alta frequência de potenciais de ação.
- Potencial de ação** Sinal elétrico conduzido ao longo de axônios (ou fibras musculares) pelo qual a informação é transmitida de um lugar a outro no sistema nervoso.
- Potencial de equilíbrio** O potencial de membrana no qual um dado íon está em equilíbrio eletroquímico.
- Potencial de inversão** (*reversal potential*, em inglês) O potencial de membrana de um neurônio pós-sináptico (ou outra célula-alvo) no qual a ação de um determinado neurotransmissor não causa fluxo líquido de corrente.
- Potencial de placa motora (EPP)** Despolarização do potencial de membrana da fibra muscular esquelética, causada pela ação do transmissor acetilcolina na sinapse neuromuscular. A sigla corresponde à expressão em inglês *end plate potential*.
- Potencial de receptor** A alteração de potencial de membrana induzida em neurônios receptores durante a transdução sensorial.
- Potencial de repouso** O potencial elétrico negativo no interior que é normalmente registrado nas membranas de todas as células.
- Potencial excitatório pós-sináptico (PEPS)** Alteração de potencial pós-sináptico induzido por neurotransmissores que despolariza a célula, assim aumentando a probabilidade de iniciar um potencial de ação pós-sináptico.
- Potencial inibitório pós-sináptico (PIPS)** Alteração no potencial pós-sináptico induzida por neurotransmissores que tende a diminuir a possibilidade de um potencial de ação pós-sináptico.
- Potencial pós-hiperpolarização** (*undershoot*) A fase final, hiperpolarizada, de um potencial de ação, tipicamente causada pelo efluxo dependente de voltagem de um cátion como o K^+ .
- Potencial pós-sináptico (PPS)** Alteração de potencial produzida em um neurônio pós-sináptico pela ligação de um neurotransmissor liberado de um neurônio pré-sináptico.

- Potencial pós-sináptico (PPS)** Alteração de potencial produzida em um neurônio pós-sináptico pela ligação de um neurotransmissor liberado de um neurônio pré-sináptico.
- Pré-ganglionar** Refere-se a neurônios e axônios que ligam neurônios motores viscerais na medula espinhal e no tronco encefálico a gânglios neurovegetativos.
- Pré-pró-proteínas** Os primeiros produtos da tradução de ARNm em proteínas sintetizados na célula. Esses polipeptídeos são normalmente muito maiores do que os peptídeos finais, maduros, e frequentemente contêm sequências sinalizadoras que direcionam o peptídeo para o lúmen do retículo endoplasmático.
- Pré-sináptico** Refere-se ao componente de uma sinapse especializado na liberação de transmissores; parte situada antes da fenda sináptica.
- Pré-tecto** Um grupo de núcleos localizados na junção do tálamo e do mesencéfalo; esses núcleos são importantes para o reflexo pupilar à luz, retransmitindo informação da retina para o núcleo de Edinger-Westphal.
- Primata** Uma ordem de mamíferos que inclui lêmures, tárσιos, saguis, macacos, chimpanzés, gorilas e humanos; um membro dessa ordem.
- Priming** Um fenômeno no qual a memória de uma exposição inicial é expressa inconscientemente pela melhora no desempenho em um tempo posterior.
- Princípio do tamanho** Recrutamento ordenado de neurônios motores pelo tamanho, para produzir tensão muscular crescente.
- Pró-proteínas** Formas parcialmente processadas de proteínas, contendo sequências de peptídeos que possuem um papel no dobramento correto da proteína final.
- Promotor** Sequência no ADN (normalmente dentro de 35 nucleotídeos a montante ao sítio de início da transcrição), à qual a ARN-polimerase e seus fatores associados ligam-se para iniciar a transcrição.
- Proprioceptores** Receptores sensoriais (normalmente limitados a receptores mecanossensoriais) que percebem forças internas atuando sobre o corpo; fusos musculares e órgãos tendinosos de Golgi são exemplos importantes.
- Proscéfalo** A parte do encéfalo que inclui o diencéfalo e o telencéfalo (derivado da vesícula proencefálica embrionária); cérebro.
- Proscéfalo** Porção anterior do encéfalo que inclui os hemisférios cerebrais (inclui o telencéfalo e o diencéfalo).
- Prosódia (prosódico, adj.)** Tônus emocional ou qualidade do discurso.
- Prosopagnosia** Incapacidade de reconhecer faces; normalmente associada a lesão no córtex temporal inferior direito.
- Proteína fluorescente verde** Uma proteína marcadora que gera luz fluorescente verde. Essa proteína é muito utilizada como uma etiqueta genética em microscopia por fluorescência. Originalmente descoberta em medusa emissora de luz, essa proteína permite a observação de neurônios específicos e de alguns de seus componentes ao longo do tempo em células vivas e mesmo em organismos intactos.
- Proteína ligante dos elementos responsivos ao AMPc (CREB)** Uma proteína ativada por AMP cíclico que se liga a regiões específicas do ADN, assim aumentando as velocidades de transcrição de genes situados nessas regiões. A sigla corresponde à expressão em inglês *cAMP responsive element binding protein*.
- Proteínas G heterotriméricas** Um grande grupo de proteínas, consistindo em três subunidades (α , β e γ), que podem ser ativadas trocando-se o GDP ligado por GTP, resultando na liberação de duas moléculas sinalizadoras – α GTP e o dímero $\beta\gamma$.
- Proteínas G** Termo utilizado para dois grandes grupos de proteínas – as proteínas G heterotriméricas e as pequenas proteínas G – que podem ser ativadas trocando o GDP ligado por GTP.
- Proteínas integrais de membrana** Proteínas que possuem domínios hidrofóbicos inseridos nas membranas.
- Proteoglicano** Molécula consistindo em uma proteína central à qual estão ligadas uma ou mais cadeias de carboidratos longas e lineares (glicosaminoglicanos).
- Proximal** Mais próximo a um ponto de referência (o oposto de distal).
- Psicotrópico** Refere-se a drogas que alterem o comportamento, o humor ou a percepção.
- Pulvinar** Um núcleo talâmico que recebe seus principais sinais de entrada dos córtices sensoriais e associativos e projeta, por sua vez, para córtices associativos, em especial no lobo parietal.
- Pupila** A perfuração na íris que permite a entrada de luz no olho.
- Putâmen** Um dos três principais núcleos que constituem os núcleos da base.
- Quarto ventrículo** O espaço ventricular que se situa entre a ponte e o cerebelo.
- Quiasma óptico** A junção dos dois nervos ópticos no aspecto ventral do diencéfalo, onde axônios das partes nasais de cada retina cruzam a linha média.
- Quimera** Um embrião (ou órgão) gerado experimentalmente contendo células derivadas de duas ou mais espécies (ou outras fontes geneticamente distintas).
- Quimioafinidade (hipótese da quimioafinidade)** A ideia de que as células nervosas ostentam rótulos químicos que determinam sua conectividade.
- Quimiotaxia** O movimento de uma célula na direção do gradiente de um sinal químico.
- Quimiotropismo** O crescimento de uma parte de uma célula (axônio, dendrito, filopódio) na direção de um gradiente químico.
- Radiação óptica** Porção da cápsula interna que contém axônios de neurônios do geniculado lateral que transportam informação visual para o córtex estriado.
- Raízes dorsais** Os feixes de axônios que correm dos gânglios da raiz dorsal ao corno dorsal da medula espinhal, transmitindo informação sensorial originária da periferia.
- Raízes ventrais** Agrupamento de fibras nervosas contendo axônios motores que saem ventralmente da medula espinhal e contribuem com o componente motor de cada nervo espinhal segmentar.
- Ramo** Tipicamente aplicado aos ramos de comunicação brancos e cinzentos que transportam axônios motores viscerais até os nervos segmentares.
- Receptor** Uma molécula especializada para ligar-se a um de um grande número de sinais químicos, muitas vezes neurotransmissores.
- Receptores acoplados a proteína G** Uma grande família de receptores para hormônios ou neurotransmissores, caracterizados por sete domínios transmembrana; a ligação de agonistas a esses receptores leva à ativação de proteínas G intracelulares. Também conhecidos como receptores metabotrópicos.
- Receptores ionotrópicos** Receptores nos quais o sítio de ligação para o ligante é uma parte integral da molécula do receptor e através dos quais passam íons.
- Receptores muscarínicos** Um grupo de receptores da acetilcolina ligados à proteína G, ativados pelo alcaloide muscarina, extraído de plantas.
- Receptores Trk** Os receptores para a família de neurotrofinas dos fatores de crescimento.
- Reciclagem de vesículas sinápticas** Uma sequência de reações de formação de botões na membrana e de fusão que ocorre

dentro dos terminais pré-sinápticos para manter o fornecimento de vesículas sinápticas.

Reflexo de proximidade Resposta reflexa, induzida pela troca da fixação binocular em um alvo mais próximo; inclui convergência, acomodação e constrição pupilar.

Reflexo flexor Reflexo polissináptico que medeia a retirada de uma parte do corpo, distanciando-se de um estímulo doloroso.

Reflexo miotático (reflexo extensor ou de estiramento) Um reflexo espinhal fundamental que é gerado pela resposta motora à informação aferente sensorial originária dos fusos musculares. O reflexo patelar é um exemplo comum.

Reflexo pupilar da luz direta A diminuição no diâmetro da pupila que se segue à estimulação da retina.

Reflexo Resposta motora estereotipada (involuntária), induzida por determinado estímulo.

Reflexo vestibulo-ocular Movimento involuntário dos olhos em resposta ao deslocamento da cabeça. Esse reflexo permite que imagens na retina permaneçam estáveis enquanto a cabeça é movimentada.

Reserpina Uma droga anti-hipertensiva, não mais utilizada em virtude de seus efeitos colaterais, como depressão comportamental.

Retina Componente neural laminado do olho que contém os fotorreceptores (bastonetes e cones) e a maquinaria de processamento inicial (e outras) para a via visual primária.

Retrógrado Um movimento ou influência que atua do terminal axonal em direção ao corpo celular.

Rigidez de descerebração Tônus excessivo em músculos extensores em consequência de uma lesão nas vias motoras descendentes, na altura do tronco encefálico.

Ritmos circadianos Variações nas funções fisiológicas que ocorrem diariamente.

Rodopsina O fotorpigmento encontrado nos bastonetes.

Rombencéfalo A parte do encéfalo que inclui ponte, cerebelo e bulbo (derivado da vesícula rombencefálica embrionária).

Rombômero Segmento do rombencéfalo em desenvolvimento.

Rostral Anterior, ou “no sentido da cabeça”.

Sacadas Movimentos oculares conjugados, balísticos, que mudam o ponto de fixação na fóvea.

Sáculo O órgão otólito que detecta acelerações lineares e inclinações da cabeça no plano vertical.

Sagital Refere-se ao plano anterior posterior de um animal.

Saltatória, condução Mecanismo de propagação do potencial de ação em axônios mielinizados; assim chamado porque os potenciais de ação “pulam” de um nodo de Ranvier para o próximo, em virtude da geração de potenciais de ação apenas nesses sítios.

Segmentação A divisão anterior posterior dos animais em unidades de repetição grosseiramente semelhantes.

Segmento externo Porção dos fotorreceptores constituída de discos membranosos que contém o fotorpigmento responsável por iniciar a fototransdução.

Segmento externo Uma subdivisão do globo pálido.

Segmento Um de uma série anterior posterior de unidades mais ou menos semelhantes que constituem animais segmentares.

Seletividade para orientação Uma propriedade de muitos neurônios no córtex visual em que eles respondem a linhas ou bordas apresentadas entre uma variação limitada de orientações.

Semaforinas Uma família de moléculas difusíveis, inibidoras do crescimento (ver também colapsina).

Sensibilização Aumento na sensibilidade a estímulos em uma área próxima a uma lesão. Também, uma resposta aversiva generalizada a um estímulo benigno quando ele é pareado com um estímulo nocivo.

Sensório-neural, perda auditiva Redução no sentido da audição em consequência de lesão no ouvido interno ou em estruturas auditivas centrais a ele relacionadas. Contrasta com perda condutiva de audição.

Serotonina Um neurotransmissor da classe das aminas biogênicas, derivado do aminoácido triptofânio.

Sexo fenotípico Características visíveis do corpo associadas a comportamentos sexuais.

Sexo genotípico Caracterização sexual, de acordo com o complemento dos cromossomos sexuais; XX é uma fêmea genotípica, e XY é um macho genotípico.

Sexualmente dimórfico Que apresenta duas formas diferentes, dependendo do sexo genotípico ou fenotípico.

Simpático, sistema nervoso Uma divisão do sistema motor visceral nos vertebrados que compreende, principalmente, células ganglionares adrenérgicas localizadas em posição relativamente distante de seus órgãos-alvo.

Sinapse Justaposição especializada entre um neurônio e sua célula-alvo para transmissão de informação por meio da liberação e da recepção de um agente químico, o transmissor.

Sinapses elétricas Sinapses que transmitem informação via fluxo direto da corrente elétrica através de junções comunicantes.

Sinapses químicas Sinapses que transmitem informação por meio de secreção de sinais químicos (neurotransmissores).

Sincício Um grupo de células em continuidade protoplasmática.

Síndrome da insensibilidade ao andrôgeno Uma condição em que, em virtude de um defeito no gene que codifica o receptor de andrôgenos, a testosterona não pode agir em seus tecidos-alvo.

Síndrome da negligência contralateral Condição neurológica na qual o paciente não reconhece a ou cuida da parte esquerda do campo visual ou da parte esquerda de seu corpo. A síndrome resulta tipicamente de lesões no córtex parietal direito.

Síndrome de Korsakoff Uma síndrome amnésica observada em alcoolistas crônicos.

Síndrome do neurônio motor inferior Sinais e sintomas em consequência de lesão em neurônios motores α ; inclui paralisia ou paresia, atrofia muscular, arreflexia e fibrilações.

Síndrome do neurônio motor superior Sinais e sintomas que resultam de lesão em sistemas motores descendentes; estes incluem paralisia, espasticidade e sinais positivos de Babinski.

Sistema límbico Termo que se refere àquelas estruturas corticais e subcorticais envolvidas com as emoções; os mais notáveis componentes são o giro do cíngulo, o hipocampo e a amígdala.

Sistema motor Um termo amplo, utilizado para descrever todas as estruturas centrais e periféricas que apoiam o comportamento motor.

Sistema nervoso central (SNC) O encéfalo e a medula espinhal de vertebrados (por analogia, o cordão nervoso central e os gânglios dos invertebrados).

Sistema reticular ativador Região no tegmento do tronco encefálico que, quando estimulada, causa alerta; envolvida na modulação do sono e da vigília.

Sistema retinotectal A via entre células ganglionares na retina e o tecto óptico de vertebrados.

Sistema sensorial somático Componentes do sistema nervoso envolvidos no processamento de informação sensorial acerca de forças mecânicas ativas na superfície corporal e sobre estruturas mais profundas, como músculos e articulações; também dito “somatossensorial”.

Sistema sensorial Termo utilizado algumas vezes para descrever todos os componentes dos sistemas nervosos central e periférico, envolvidos com as sensações.

Soma O corpo celular.

- Somação** A adição no espaço e no tempo de potenciais sinápticos sequenciais para gerar uma resposta pós-sináptica maior do que o normal.
- Somatossensorial, sistema** Ver sistema sensorial somático.
- Somatotópicos, mapas** Arranjos corticais ou subcorticais de vias sensoriais que refletem a organização do corpo.
- Somitos** Massas de mesoderma arrançadas de forma segmentar, que se situam ao longo do tubo neural e originam os músculos esqueléticos, as vértebras e a derme.
- Sonic hedgehog (Shh)** Hormônio de sinalização com capacidade indutora, essencial para o desenvolvimento do sistema nervoso de mamíferos; acredita-se que seja particularmente importante para o estabelecimento da identidade de neurônios na porção ventral da medula espinhal e do rombencéfalo em desenvolvimento.
- Sono com movimento ocular rápido (MOR)** Fase do sono caracterizada por atividade eletroencefalográfica de baixa voltagem e alta frequência, acompanhada por movimentos rápidos dos olhos. A sigla REM refere-se à expressão em inglês *rapid eye movement*.
- Sono sem movimento ocular rápido (não MOR)*** Coletivamente, aquelas fases do sono caracterizadas pela ausência de movimentos rápidos dos olhos.
- SRY** Gene no cromossomo Y cuja expressão dispara uma cascata hormonal que masculiniza o feto em desenvolvimento.
- Substância (matéria) branca** Um termo geral que se refere a grandes tractos de axônios no encéfalo e na medula espinhal; a expressão vem do fato de que os tractos axonais apresentam uma aparência esbranquiçada quando observados a fresco.
- Substância (matéria) cinzenta** Termo geral que descreve regiões do sistema nervoso central ricas em corpos de células neuronais e neuropilo; inclui os córtices cerebral e cerebelar, os núcleos do encéfalo e a porção central da medula espinhal.
- Substância cinzenta periaquedutal** Região da substância cinzenta do tronco encefálico que contém, entre outros, núcleos associados à modulação da percepção da dor.
- Substância nigra** Núcleo na base do mesencéfalo que recebe sinais de entrada de diversas estruturas corticais e subcorticais. As células dopaminérgicas da substância nigra enviam projeções para o caudado/putâmen, enquanto as células gabaérgicas enviam sinais para o tálamo.
- Substância P** Um neuropeptídeo de 11 aminoácidos; o primeiro neuropeptídeo a ser caracterizado.
- Sulco calcarino** O principal sulco no aspecto medial do lobo occipital; o córtex visual primário situa-se principalmente dentro deste sulco.
- Sulco central** Um importante sulco, no aspecto lateral dos hemisférios, que delimita os lobos frontal e parietal. O lado anterior do sulco contém o córtex motor primário; o lado posterior contém o córtex sensorial primário.
- Sulco do cíngulo** Importante sulco do aspecto medial do hemisfério.
- Sulcos** Os dobramentos dos hemisférios cerebrais que formam os vales entre as saliências formadas pelos giros.
- Tálamo** Um agrupamento de núcleos que forma o principal componente do diencéfalo. Embora suas funções sejam muitas, o principal papel do tálamo é o de retransmitir informação sensorial de centros inferiores para o córtex cerebral.
- Tarefa de resposta com retardo** Um paradigma comportamental utilizado para testar cognição e memória.
- Tecto óptico** A primeira estação central na via visual de muitos vertebrados (análoga ao colículo superior nos mamíferos).
- Tecto** Um termo geral que refere-se à região dorsal do tronco encefálico.
- Tegmento** Um termo geral que se refere à matéria cinzenta central do tronco encefálico.
- Telencéfalo** A parte do encéfalo que se origina da parte anterior da vesícula prosencefálica do embrião; inclui os hemisférios cerebrais.
- Temporal, divisão** Refere-se à região do campo visual de cada olho no sentido das têmporas.
- Terminal** Um terminal axonal (pré-sináptico).
- Termorreceptores (termoceptores)** Receptores especializados na transdução de alterações de temperatura.
- Tetraetilamônio** Um composto de amônio quaternário que bloqueia seletivamente canais de K^+ dependentes de voltagem; elimina a corrente tardia de K^+ medida em experimentos de fixação de voltagem.
- Tetrodotoxina** Um alcaloide que funciona como neurotoxina, produzido por certos peixes capazes de se inflar quando acossados, rãs tropicais e salamandras, que bloqueia seletivamente canais de Na^+ dependentes de voltagem; elimina a corrente inicial de Na^+ medida em experimentos de fixação de voltagem.
- Tônico** Atividade sustentada em resposta a um estímulo constante e sustentado (*ongoing*, em inglês); o oposto de fásico.
- Tonotopia** Mapeamento topográfico de frequências ao longo da superfície de uma estrutura que se origina na cóclea e é preservado nas estruturas auditivas ascendentes, incluindo o córtex auditivo.
- Tônus muscular** A tensão normal, contínua, em um músculo; medida pela resistência de um músculo ao estiramento passivo.
- Tracto arqueado interno** Via mecanossensorial no tronco encefálico que corre dos núcleos da coluna dorsal para formar o lemnisco medial.
- Tracto corticoespinhal** Via que transmite informação motora, dos córtices motores primário e secundário para o tronco encefálico e a medula espinhal.
- Tracto espinhal do trigêmeo** Tracto no tronco encefálico que transporta fibras do nervo trigêmeo para o núcleo espinhal do complexo do trigêmeo (que serve como estação para a estimulação dolorosa na face).
- Tracto olfatório lateral** A projeção dos bulbos olfatórios para centros olfatórios superiores.
- Tracto óptico** Os axônios de células ganglionares da retina, após terem passado pela região do quiasma óptico, em sua rota para o núcleo geniculado lateral do tálamo.
- Tracto piramidal** Tracto de matéria branca que se situa na superfície ventral do bulbo e contém axônios descendentes do córtex motor para a medula espinhal.
- Tractos olfatórios** ver tracto olfatório lateral.
- Transdução sensorial** Processo pelo qual a energia do ambiente é convertida em sinais elétricos pelos receptores sensoriais.
- Transdução** Ver transdução sensorial.
- Transducina** Proteína G envolvida na cascata de fototransdução.
- Transgênero** Identificação de gênero com o sexo fenotípico oposto.
- Transmissor** Ver neurotransmissor.
- Transportador Na^+/K^+ (ou bomba de Na^+)** Um tipo de ATPase transportadora na membrana plasmática da maior parte das células que é responsável pelo acúmulo intracelular de K^+ e pela expulsão do Na^+ intracelular.
- Transportadores ativos** Moléculas da membrana celular que consomem energia para mover íons contra seus gradientes de concentração, assim restaurando e/ou mantendo gradientes

* N. de T. A sigla não REM, muitas vezes usada, refere-se à expressão em inglês *non-rapid eye movement*.

de concentração normal entre os dois lados das membranas celulares.

Transporte axoplasmático O processo pelo qual materiais são transportados dos corpos celulares dos neurônios até seus terminais (transporte anterógrado), ou dos terminais nervosos até o corpo celular do neurônio (transporte retrógrado).

Tremor de intenção Tremor que ocorre durante o desempenho de um ato motor voluntário. Característico de patologia cerebelar.

Tricromático Refere-se à presença de três diferentes tipos de cones na retina humana que geram os primeiros passos da visão de cores pela absorção diferenciada de luz de comprimentos de onda longos, médios e curtos.

Trocadores de íons Transportadores de membrana que deslocam um ou mais íons contra seu gradiente de concentração, utilizando o gradiente eletroquímico de outros íons como fonte de energia.

Trófico A capacidade de um tecido ou de uma célula de apoiar um outro; normalmente utilizado para interações de longa duração entre células pré e pós-sinápticas.

Tronco encefálico A porção do encéfalo que se situa entre o diencefalo e a medula espinhal; compreende o mesencefalo, a ponte e o bulbo.

Tróptico Uma influência de uma célula ou de um tecido na direção do movimento (ou crescimento) de um outro.

Tropismo Orientação do crescimento em resposta a um estímulo externo.

Tubo neural O primórdio do encéfalo e da medula espinhal; derivado do ectoderma neural.

Unidade motora Um neurônio motor e as fibras musculares esqueléticas que inerva; mais livremente, o grupo de fibras musculares esqueléticas inervadas por um único neurônio motor.

Utriculo O órgão otólito que percebe acelerações lineares e inclinações da cabeça no plano horizontal.

Vasopressina Um neuropeptídeo de 9 aminoácidos que atua como neurotransmissor, assim como um neuro-hormônio.

Vegetativo, Sistema nervoso (SNV) O conjunto de componentes do SN (periférico e central) envolvidos na regulação da musculatura lisa e cardíaca, bem como das glândulas (endócrinas) (ver também sistema motor visceral).

Velocidade de condução A velocidade com a qual um potencial de ação se propaga ao longo de um axônio.

Ventral Referindo-se ao ventre; o oposto de dorsal.

Ventrículos Espaços preenchidos com fluido no encéfalo dos vertebrados que representam o lúmen do tubo neural embrionário.

Vergência, movimentos oculares de Movimentos disjuntivos dos olhos (convergência ou divergência) que alinham a fóvea de cada olho com os alvos localizados em diferentes distâncias do observador.

Vesícula Literalmente, um pequeno saco. Utilizado para referir-se a organelas que armazenam e liberam neurotransmissores nos terminais nervosos. Também utilizado para referir-se a qualquer das três dilatações da extremidade anterior do tubo neural, que originam as três principais subdivisões do encéfalo.

Vesícula óptica A evaginação da vesícula do prosencefalo que gera a retina e induz a formação do cristalino no ectoderma que o recobre.

Vesículas sinápticas Organelas esféricas, ligadas a membrana nos terminais pré-sinápticos, que armazenam neurotransmissores.

Vestibulocerebelo A parte do córtex cerebelar que recebe sinais de entrada diretamente dos núcleos vestibulares ou do nervo vestibular.

Via anterolateral (sistema anterolateral) Via sensorial ascendente na medula espinhal e no tronco encefálico que carrega informação acerca da dor e da temperatura para o tálamo.

Via visual primária (via retículo-geniculo-cortical) Via da retina, passando pelo núcleo geniculado lateral do tálamo e indo ao córtex visual primário; transporta informação que permite a percepção visual consciente.

Visceral Refere-se a órgãos internos da cavidade corporal.

Visceral, sistema motor O componente do sistema motor (também conhecido como sistema neurovegetativo ou sistema nervoso autônomo) que determina e governa o comportamento motor visceral.

Visceral, sistema nervoso Sinônimo de sistema neurovegetativo ou sistema nervoso autônomo.

Voltagem, dependente de (voltage-gated) Termo utilizado para descrever canais iônicos que têm sua abertura e seu fechamento sensíveis ao potencial de membrana.

Zona ventricular A camada de células mais próxima aos ventrículos no tubo neural em desenvolvimento.

Zonas subventriculares Regiões com alta densidade celular, adjacentes aos espaços ventriculares dos hemisférios corticais.

α -fetoproteína Uma proteína que sequestra ativamente estrógenos circulantes.

Créditos das Ilustrações

Capítulo 1 Estudando o Sistema Nervoso

Ilustração inicial Direitos © Max Delson/istockphoto.com **Figura 1.3** PETERS, A., S. L. PALAY and H. DE F. WEBSTER (1991) *The fine structure of the nervous system: Neurons and their supportive cells*, 3rd. Ed. Oxford University Press, Nova Iorque. **Figura 1.4E** SALA, K., K. FUTAII, K. YAMAMOTO, P. F. WORLEY, Y. HAYASHI and M. SHENG (2003) Inhibition of dendritic spine morphogenesis and synaptic transmission by activity-inducible protein Homer1a. *J. Neurosci* 23: 6327-6337. **Figura 1.4F** MATUS, A. (2000) Actin dynamics and synaptic plasticity. *Science* 290: 754-758. **Figura 1-5A-C** JONES, E. G. and M. W. COWAN (1983) The nervous tissue. In *The Structural Basis of Neurobiology*, E. G. Jones (ed.). New York: Elsevier, Capítulo 8. **Figura 1.12** ZYLKA, M. J., F. L. RICE and D. J. ANDERSON (2005) Topographically distinct epidermal nociceptive circuits revealed by axonal tracers targeted to Mrgprd. *Neuron* 46:17-25.

Capítulo 2 Sinais Elétricos das Células Nervosas

Figuras 2.6 & 2.7 HODGKIN, A. L. and B. KATZ (1949) The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol. (Lond.)* 108: 37-77.

Capítulo 3 Permeabilidade da Membrana Dependente de Voltagem

Figuras 3.1, 3.2, 3.3 & 3.4 HODGKIN, A. L. and A. F. HUXLEY (1952a) Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116: 449-472. **Figura 3.5** ARMSTRONG, C. M. and L. BINSTOCK (1965) Anomalous rectification in the squid giant axon injected with tetraethylammonium chloride. *J. Gen. Physiol.* 48: 859-872. MOORE, J. W., M. P. BLAUSTEIN, N. C. ANDERSON and T. NARAHASHI (1967) Basis of tetrodotoxin's selectivity in blockage of squid axons. *J. Gen. Physiol.* 50: 1401-1410. **Figuras 3.6 & 3.7** HODGKIN, A. L. and A. F. HUXLEY (1952b) The components of

membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116: 473-496. **Figura 3.8** HODGKIN, A. L. and A. F. HUXLEY (1952d) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 116: 507-544. **Figura 3.10** HODGKIN, A. L. and W. A. RUSHTON (1938) The electrical constants of a crustacean nerve fibre. *Proc. R. Soc. Lond.* 133: 444-479.

Capítulo 4 Canais e Transportadores

Figura 4.1B,C BEZANILLA, F. and A. M. CORREA (1995) Single-channel properties and gating of Na⁺ and K⁺ channels in the squid giant axon. In *Cephalopod Neurobiology*, N. J. Abbott, R. Williamson and L. Maddock (eds.). New York: Oxford University Press, pp. 131-151. **Figura 4.1D** VANDERBERG, C. A. and F. BEZANILLA (1991) A sodium channel model based on single channel, macroscopic ionic, and gating currents in the squid giant axon. *Biophys. J.* 60: 1511-1533. **Figura 4.1E** CORREA, A. M. and F. BEZANILLA (1994) Gating of the squid sodium channel at positive potentials. II. Single channels reveal two open states. *Biophys. J.* 66: 1864-1878. **Figura 4.2B-D** AUGUSTINE, C. K. and F. BEZANILLA (1990) Phosphorylation modulates potassium conductance and gating current of perfused giant axons of squid. *J. Gen. Physiol.* 95: 245-271. **Figura 4.2E** PEROZO, E., D. S. JONG and F. BEZANILLA (1991) Single-channel studies of the phosphorylation of K⁺ channels in the squid giant axon. II. Nonstationary conditions. *J. Gen. Physiol.* 98: 19-34. **Figura 4.8** DOYLE, D. A. and 7 others. (1998) The structure of the potassium channel: Molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science* 280: 69-77. **Figura 4.9A-C** LONG, S. B., E. B. CAMPBELL and R. MACKINNON (2005a) Crystal structure of a mammalian voltage-dependent Shaker family K⁺ channel. *Science* 309: 897-903. **Figura 4.9D** LONG, S.B., E.B. CAMPBELL and R. MACKINNON (2005b) Voltage sensor of Kv1.2: Structural basis of electromechanical coupling.

Science 309: 903-908. **Figura 4.9E** LEE, A. G. (2006) Ion channel: A paddle in oil. *Nature* 444:697. **Figura 4.11** HODGKIN, A. L. and R. D. KEYNES (1955) Active transport of cations in giant axons from *Sepia* and *Loligo*. *J. Physiol.* 128: 28-60. LINGREL, J. B., J. VAN HUYSE, W. O'BRIEN, E. JEWELL-MOTZ, R. ASKEW and P. SCHULTHEIS (1994) Structure-function studies of the Na, K-ATPase. *Kidney Internat.* 45: S32-S38. **Figura 4.12** RANG, H. P. and J. M. RICHIE (1968) On the electrogenic sodium pump in mammalian non-myelinated nerve fibres and its activation by various external cations. *J. Physiol.* 196: 183-220. **Figura 4.13** LINGREL, J. B., J. VAN HUYSE, W. O'BRIEN, E. JEWELL-MOTZ, R. ASKEW and P. SCHULTHEIS (1994) Structure-function studies of the Na, K-ATPase. *Kidney Internat.* 45: S32-S38. **Figura 4.4** TOYOSHIMA C. H. NOMURA and T. TSUDA (2004) Luminal gating mechanism revealed in calcium pump crystal structures with phosphate analogues. *Nature* 432: 361-368.

Capítulo 5 Transmissão Sináptica

Figura 5.2B FURSHPAN, E. J. and D. D. POTTER (1959) Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *J. Physiol. (Lond.)* 145: 289-325. **Figura 5.2C** BEIERLEN M., JR. GIBSON and B. W. CONNORS (2000) A network of electrically coupled interneurons drives synchronized inhibition in neocortex. *Nature Neurosci* 3: 904-10. **Figura 5.4B,D** PETERS, A., PALAY, S. L. and H. WEBSTER (1991) *The fine structure of the nervous system: Neurons and their supportive cells*, 3rd Ed., Oxford University Press, Nova Iorque. **Figura 5.6** FATT, P. and B. KATZ (1952) Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol. (Lond.)* 117: 109-127. **Figura 5.7** BOYD, I. A. and A. R. MARTIN (1955) Spontaneous subthreshold activity at mammalian neuromuscular junctions. *J. Physiol.* 132: 61-73. **Figura 5.8A,B** HEUSER, J. E., T. S. REESE, M. J. DENNIS, Y. JAN, L. JAN and L. EVANS (1979) Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correla-

ted with quantal transmitter release. *J. Cell Biol.* 81: 275–300. **Figura 5.8C** HARLOW, M. L., D. RESS, A. STOSCHEK, R. M. MARSHALL and U. J. MCMAHAN (2001) The architecture of the active zone material at the frog's neuromuscular junction. *Nature* 409: 479–484. **Figura 5.9** HEUSER, J. E. and T. S. REESE (1973) Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular junction. *J. Cell Biol.* 57: 315–344. **Figura 5.10** AUGUSTINE, G. J. and R. ECKERT (1984) Divalent cations differentially support transmitter release at the squid giant synapse. *J. Physiol.* 346: 257–271. **Figura 5.11A** SMITH, S. J., J. BUCHANAN, L. R. OSSES, M. P. CHARLTON and G. J. AUGUSTINE (1993) The spatial distribution of calcium signals in squid presynaptic terminals. *J. Physiol. (Lond.)* 472: 573–593. **Figura 5.11B** MILEDI, R. (1973) Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals. *Proc. R. Soc. Lond. B* 183: 421–424. **Figura 5.11C** ADLER, E. M. ADLER, G. J. AUGUSTINE, M. P. CHARLTON and S. N. DUFFY (1991) Alien intracellular calcium chelators attenuate neurotransmitter release at the squid giant synapse. *J. Neurosci.* 11: 1496–1507. **Figura 5.13A** TAKAMORI S. and 21 others (2006) Molecular anatomy of a trafficking organelle. *Cell* 127: 831–846. **Figura 5.14A & Quadro C** SUTTON R. B., D. FASSHAUER, R. JAHN and A. T. BRUNGER (1998) Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Å resolution. *Nature* 395: 347–353. **Figura 5.15A** MARSH M. and H. T. MCMAHAN (1999) The structural era of endocytosis. *Science* 285: 215–219. **Figura 5.17** TAKEUCHI A. and N. TAKEUCHI (1960) On the permeability of the endplate membrane during the action of transmitter. *J. Physiol* 154: 52–67.

Capítulo 6 Neurotransmissores e seus Receptores

Figura 6.3D TOYOSHIMA C. and N. UNWIN (1990) Three dimensional structure of the acetylcholine receptor by cryoelectron microscopy and helical image reconstruction. *J Cell Biol* 111: 2623–2635. **Figura 6.9A** CHAVAS J. and A. MARTY (2003) Coexistence of excitatory and inhibitory GABA synapses in the cerebellar interneuron network. *J Neurosci* 23: 2019–2030. **Figura 6.16A,B** FREUND T. F., I. KATONA and D. PIOMELLI (2003) Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 83: 1017–1066. **Figura 6.16C** IVERSEN L. (2003) Cannabis and the brain. *Brain* 126: 1252–1270. **Figura 6.17** OHNO-SHO-

SAKU T., T. MAEJIMA and M. KANO (2001) Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron* 29: 729–738.

Capítulo 8 Plasticidade Sináptica

Figura 8.1A,B CHARLTON M. P. and G. D. BITTNER (1978) Presynaptic potentials and facilitation of transmitter release in the squid giant synapse. *J. Gen. Physiol.* 72:487–511. **Figura 8.1C** SWANDULLA D., M. HANS, K. ZIPSER and G. H. AUGUSTINE (1991) Role of residual calcium in synaptic depression and posttetanic potentiation: Fast and slow calcium signaling in nerve terminals. *Neuron* 7: 915–926. **Figura 8.1D** BETZ W. J. (1970) Depression of transmitter release at the neuromuscular junction of the frog. *J. Physiol. (Lond.)* 206: 629–644. **Figura 8.1E** LEV-TOV A., M. J. PINTER and R. E. BURKE (1983) Posttetanic potentiation of group Ia EPSPs: Possible mechanisms for differential distribution among medial gastrocnemius motoneurons. *J. Neurophysiol.* 50: 379–398. **Figura 8.2A** KATZ B. (1996) *Nerve, muscle and synapse*. Nova Iorque: McGraw-Hill. **Figura 8.2B** MALENKA R. C. and A. S. SIEGELBAUM (2001) Synaptic plasticity: diverse targets and mechanisms for regulating synaptic efficacy. In *Synapses*. W. M. Cowan, T. C. Sudhof and C. F. Stevens (eds.). Baltimore: John Hopkins University Press, pp. 393–413. **Figuras 8.3, 8.4 & 8.5** SQUIRE L. R. and E. R. KANDEL (1999) *Memory: From Mind to Molecules*. New York: Scientific American Library. **Figura 8.7A–C** MALINOW R., H. SCHULMAN and R. W. TSIEN (1989) Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science* 245: 862–866. **Figura 8.7D** ABRAHAM W. C., B. LOGAN, J. M. GREENWOOD and M. DRAGUNOW (2002) Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J. Neurosci.* 22: 9626–9634. **Figura 8.8** GUSTAFSSON B., H. WIGSTROM, W. C. ABRAHAM and Y. Y. HUANG (1987) Long term potentiation in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single volley synaptic potentials. *J Neurosci* 7: 774–780. **Figura 8.10** NICOLL, R. A., J. A. KAUER and R. C. MALENKA (1988) The current excitement in long-term potentiation. *Neuron*. 1: 97–103. **Figura 8.12A,B** MATSUZAKI M., N. HONKURA, G. C. ELLIS-DAVIES and H. KASAI (2004) Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429:761–766.

Figura 8.12C LIAO D., N. A. HESSLER and R. MALINOW (1995) Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature* 375: 400–404. **Figura 8.13** FREY U. and R. G. MORRIS (1997) Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385: 533–536. **Figuras 8.14A & 8.15** SQUIRE L. R. and E. R. KANDEL (1999) *Memory: From Mind to Molecules*. New York: Scientific American Library. **Figura 8.14B** ENGERT F. and T. BONHOEFFER (1999) Dendritic spines changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 399:66–70. **Figura 8.16B** SAKURAI M. (1987) Synaptic modification of parallel fibre-Purkinje cell transmission in in vitro guinea-pig cerebellar slices. *J. Physiol. (Lond)* 394: 463–480. **Figura 8.17** BI, G. Q. and M. M. POO (1998) Synaptic modification in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J. Neurosci.* 18: 10464–10472.

Capítulo 9 O Sistema Somatossensorial: Tato e Propriocepção

Quadro 9A e Tabela 9.1 ROSENZWEIG M. R., S. M. BREEDLOVE and A. L. LEIMAN (2002) *Biological Psychology*, 6ª ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates. **Figura 9.3C** WEINSTEIN, S. (1968) Neuropsychological studies of the phantom. In *Contributions to Clinical Neuropsychology*, A. L. Benton (ed.). Chicago: Aldine Publishing Company, pp. 73–106. **Tabela 9.2** JOHNSON, K. O. (2002) Neural basis of haptic perception. In *Seven's handbook of Experimental Psychology*, 3ª Ed. Vol. 1: *Sensation and Perception*. H. Pashler and S. Yantis (eds.) Nova Iorque: Wiley, pp. 537–583. **Figura 9.5** JOHANSSON, R. S. and A. B. VALLBO (1983) Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human. *Trends Neurosci* 6: 27–32. **Figura 9.6** PHILLIPS, J. R., R. S. JOHANSSON and K. O. JOHNSON (1990) Representation of Braille characters in human nerve fibres. *Exp. Brain Res* 81: 589–592. **Figura 9.7A** MATTHEWS, P. B. C. (1964) Muscle spindles and their motor control. *Physiol. Rev.* 44: 219–289. **Figura 9.10** BRODAL, P. (1992) *The Central Nervous System: Structure and Function*. New York: Oxford University Press, p. 151. JONES, E. G. and D. P. FRIEDMAN (1982) Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. *J. Neurophys.* 48: 521–544. **Figura 9.11** PENFIELD, W. and T. RASMUSSEN (1950) *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. Nova Iorque: Macmillan.

CORSI, P. (1991) *The Enchanted Loom: Chapters in the History of Neuroscience*, P. Corsi (ed.). Nova Iorque: Oxford University Press. **Figura 9.13A** KAAS, J. H. (1989) The functional organization of somatosensory cortex in primates. *Ann. Anat.* 175: 509–517. **Figura 9.13C** SUR, M. (1980) Receptive fields of neurons in areas 3b and 1 of somatosensory cortex in monkeys. *Brain Res* 198: 465–471. **Figura 9.14** MERZENICH, M. M., R. J. NELSON, M. P. STRYKER, M. S. CYNADER, A. SCHOPPMANN and J. M. ZOOK (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J. Comp. Neurol.* 224: 591–605.

Capítulo 10 Dor

Figura 10.1 FIELDS, H. L. (1987) *Pain*. Nova Iorque: McGraw-Hill. **Figura 10.2** FIELDS, H. L. (ed.) (1990) *Pain Syndromes in Neurology*. London: Butterworths. **Quadro 10C**, **Figura B** WILLIS, W. D., E. D. AL-CHAER, M. J. QUAST and K. N. WESTLUND (1999) A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 7675–9. **Quadro 10C**, **Figura C** HIRSHBERG, R. M., E. D. ALCHAER, M. B. LAWAND, E. N. WESTLUND and W. D. WILLIS (1996) Is there a pathway in the dorsal funiculus that signals visceral pain? *Pain* 67: 291–305; NAUTA, H. J. W., E. HEWITT, K. N. WESTLUND and W. D. WILLIS (1997) Surgical interruption of a midline dorsal column visceral pain pathway. *J. Neurosurg* 86: 538–542. **Quadro 10D** SOLOMON, K. A. (1962) The phantom phenomenon in amputated Finnish war veterans. *Acta. Orthop. Scand. Suppl.* 54: 1–37.

Capítulo 11 Visão: O Olho

Quadro 11A, **Figura D** WESTHEIMER, G. (1974) In *Medical Physiology*, 13^a ed. V.B. Mountcastle (ed.) St. Louis: Mosby. **Figura 11.4A–C** HILFER, S. R. and J. J. W. YANG (1980) Accumulation of CPC-precipitable material at apical cell surfaces during formation of the optic cup. *Anat. Rec.* 197: 423–433. **Figura 11.6A** OYSTER, C. W. (1999) *The human eye*. Sunderland, MA: Sinauer Assoc. **Figura 11.6B,C** YOUNG, R. W. (1971) Shedding of discs from rod outer segments in the rhesus monkey. *J. Ultrastruc. Res.* 34: 190–203. **Figura 11.7** SCHNAPE, J. L. and D. A. BAYLOR (1987) How photoreceptors respond to light. *Sci. Am.* 256: 40–47. **Figura 11.12** BAYLOR, D. A. (1987) Photoreceptor signals and vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 34–49. **Figura 11.14B** HOFER, H., J. CARROLL, J. NEITZ, M. NEITZ and D. R. WILLIAMS (2005) Organiza-

tion of the human trichromatic cone mosaic. *J. Neurosci.* 25: 9669–9679. **Quadros 11E e 11F** PURVES, D. and R. B. LOTTO (2003) *Why we see what we do*. Sunderland, MA: Sinauer Associates. **Figura 11.16A** NATHANS, J. (1987) Molecular biology of visual pigments. *Annu. Rev. Neurosci.* 10: 163–194. **Figura 11.16B** DEEB, S. S. (2005) The molecular basis of variations in human color vision. *Clin Genet* 67: 369–377. **Figura 11.17** SAKMANN, B. and O. D. CREUTZFELDT (1969) Scotopic and mesopic light adaptation in the cat's retina. *Pflügers Arch.* 313: 168–185.

Capítulo 12 Vias Centrais da Visão

Figura 12.12B OHKI, K., S. GHUNG, P. KARA, M. HUBENER, T. BONHOEFFER and R. C. REID (2006) Highly ordered arrangement of single neurons in orientation pinwheels. *Nature* 442: 925–928. **Figura 12.13D** J. HORTON and E. T. HEDLEY-WHYTE (1984) Mapping of cytochrome oxidase patches and ocular dominance columns in human visual cortex. *Philo Trans.* 304: 255–172. **Quadro 12A**, **Figura A** WANDELL, B. A. (1995) *Foundations of Vision*. Sunderland, MA: Sinauer Associates. **Quadro C** **Figura B** BONHOEFFER, T. and A. GRINVALD (1993) The layout of iso-orientation domains in area 18 of the cat visual cortex: Optical imaging reveals a pinwheel-like organization. *J. Neurosci* 13: 4157–4180. **Figura 12.15** WATANABE, M., and R. W. RODIECK, (1989) Parasol and mid-ganglion cells of the primate retina. *J. Comp. Neurol.* 289: 434–454. **Figura 12.16A** MAUNSELL, J. H. R. and W. T. NEWSOME (1987) Visual processing in monkey extrastriate cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 10: 363–401. **Figura 12.16B** FELLEMAN, D. J. and D. C. VAN ESSEN (1991) Distributed hierarchical processing in primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 1: 1–47. **Figura 12.17** SERENO, M. I. and 7 others (1995) Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 268: 889–893.

Capítulo 13 O Sistema Auditivo

Figura 13.4 (inserto) KESSEL, R. G. and R. H. KARDON (1979) *Tissue and organs: A text-atlas of scanning electron microscopy*. San Francisco: W. H. Freeman. **Figura 13.5** DALLOS, P. (1992) The active cochlea. *J. Neurosci.* 12: 4575–4585. VON BÉKÉSY, G (1960) *Experiments in Hearing*. Nova Iorque: McGraw-Hill. **Figura 13.7A** LINDEMAN, H. H. (1973) Anatomy of the otolith organs. *Adv. Otorhinolaryngol.* 20: 405–433. **Figura 13.7B** HUDSPETH, A. J. (1983) The hair cells

of the inner ear. *Sci. Amer.* 248: 54–64. **Figura 13.7C** PICKLES, J. O. (1988) *An Introduction to the Physiology of Hearing*, London: Academic Press. **Figura 13.7D** FAIN, G. L. (2003) *Sensory Transduction*. Sunderland, MA: Sinauer Associates. **Figura 13.8** LEWIS, R. S. and A. J. HUDSPETH (1983) Voltage- and ion-dependent conductances in solitary vertebrate hair cells. *Nature* 304: 538–541. **Figura 13.9A** SHOTWELL, S. L., R. JACOBS and A. J. HUDSPETH (1981) Directional sensitivity of individual vertebrate hair cells to controlled deflection of their hair bundles. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 374: 1–10. **Figura 13.9B** HUDSPETH, A. J. and D. P. COREY (1977) Sensitivity, polarity and conductance change in the response of vertebrate hair cells to controlled mechanical stimuli. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 2407–2411. **Figura 13.9C** PALMER, A. R., and I. J. RUSSELL (1986) Phase-locking in the cochlear nerve of the guinea-pig and its relation to the receptor potential of inner hair cells. *Hear. Res.* 24: 1–14. **Figura 13.11A** KIANG, N. Y. and E. C. MOXON (1972) Physiological considerations in artificial stimulation of the inner ear. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 81: 714–729. **Figura 13.11C** KIANG, N. Y. S. (1984) Peripheral neural processing of auditory information. In *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Section 1: *The Nervous System*, Vol. III. *Sensory Processes*, Part 2, J. M. Brookhart, V. B. Mountcastle, I. Darian-Smith and S. R. Geiger (eds.). Bethesda, MD: American Physiological Society, pp. 639–674. **Figura 13.13** JEFFRESS, L. A. (1948) A place theory of sound localization. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 41: 35–38.

Capítulo 14 O Sistema Vestibular

Figura 14.3 LINDEMAN, H. H. (1973) Anatomy of the otolith organs. *Adv. Otorhinolaryngol.* 20: 405–433. **Figura 14.6** GOLDBERG, J. M. and C. FERNÁNDEZ (1976) Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey, Parts 1, 2, 3. *J. Neurophys.* 39: 970–1008. **Figura 14.9** GOLDBERG, J. M. and C. FERNÁNDEZ (1971) Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey, Parts 1, 2, 3. *J. Neurophys.* 34: 635–684.

Capítulo 15 Os Sentidos Químicos

Figura 15.1E & 15.2D ROLLS, E. T., M. L. KRINGELBACH and I. E. T. DE ARAUJO (2003) Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur. J. Neurosci.* 18: 695–703. **Fi-**

- Figura 15.2A** SHIER, D., J. BUTLER and R. LEWIS (2004) *Hole's Human Anatomy and Physiology*. Boston: McGraw-Hill. **Figura 15.2C** PELOSI, P. (1994) Odorant-binding proteins. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 29: 199–228. **Figura 15.3** CAIN, W. S. and J. F. GENT (1986) Use of odor identification in clinical testing of olfaction. In *Clinical Measurement of Taste and Smell*, H. L. Meiselman and S. Rivlin (eds.). Nova Iorque: Macmillan, pp. 170–186. **Figura 15.4A** MURPHY, C. (1986) Taste and smell in the elderly. In *Clinical Measurement of Taste and Smell*, H. L. Meiselman and R. S. Rivlin (eds.). Nova Iorque: Macmillan, pp. 343–371. **Figura 15.4B** WANG, J., P. ESLINGER, M. B. SMITH and Q. X. YANG (2005) Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J. Gerontol. Med. Sci.* 60A: 510–514. **Figura 15.5** SAVIC, I., H. BERGLUND, B. GULYAS and P. ROLAND (2001) Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron* 31: 661–668. **Figura 15.6A** ANHOLT, R. R. H. (1987) Primary events in olfactory reception. *Trends Biochem. Sci.* 12: 58–62. **Figura 15.6B** FIRESTEIN, S., F. ZUFALL and G. M. SHEPHERD (1991) Single odor-sensitive channels in olfactory receptor neurons are also gated by cyclic nucleotides. *J. Neurosci.* 11: 3565–3572. **Figura 15.7A & 15.9A** MENINI, A. (1999) Calcium signalling and regulation in olfactory neurons. *Curr. Opin. Neurobiol.* 9: 419–425. **Figura 15.7B** DRYER, L. (2000) Evolution of odorant receptors. *BioEssays* 22: 803–809. **Figura 15.8B-D** BOZZA, T., P. FEINSTEIN, C. ZHENG and P. Mombaerts (2002) Odorant receptor expression defines functional units in the mouse olfactory system. *J. Neurosci.* 22: 3033–3043. **Figura 15.9B** BELLUSCIO, L., G. H. GOLD, A. NEMES and R. AXEL (1998) Mice deficient in G_{olf} are anosmic. *Neuron* 20: 69–81; WONG ST and 8 others (2000) Disruptions of the type III adenylyl cyclase gene leads to peripheral and behavioral anosmia in transgenic mice. *Neuron* 27: 487–497; BRUNET, L., G. H. GOLD and J. NGAI (1996) General anosmia caused by a targeted disruption of the mouse olfactory cyclic nucleotide-gated cation channel. *Neuron* 17: 681–693. **Figura 15.10** FIRESTEIN, P. (1992) Physiology of transduction in the single olfactory sensory neuron. In *Sensory Transduction* D. P. Corey and S. D. Roper (eds.) Nova Iorque: Rockefeller University Press, pp. 61–71. **Figura 15.11** BOZZA, T., P. FIRESTEIN, C. ZHENG and P. Mombaerts (2002) Odorant receptor expression defines functional units in the mouse olfactory system. *J. Neurosci.* 22: 3033–3043. **Figura 15.12** GETCHELL, M. L. (1986) In *Neurobiology of Taste and Smell*, T. E. Finger and W. L. Silver (eds). Nova Iorque: John Wiley and Sons, p. 112. **Figura 15.13A** LAMANTIA, A.-S., S. L. POMEROY and D. PURVES (1992) Vital imaging of glomeruli in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 12: 976–988. **Figura 15.13B,C** POMEROY, S.L., A.-S. LAMANTIA and D. PURVES (1990) Postnatal construction of neural activity in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 10: 1952–1966. **Figura 15.13E** Mombaerts, P. and 7 others (1996) Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 87: 675–686. **Figura 15.14A** WANG, J. W., A. M. WONG, J. FLORES, L. B. VOS-SHALL and R. AXEL (2003) Two-photon calcium imaging reveals an odor-evoked map of activity in the fly brain. *Cell*: 112: 271–282. **Figura 15.14B** BELLUSCIO, L. and L. C. KATZ (2001) Symmetry, stereotypy, and topography of odorant representations in mouse olfactory bulbs. *J. Neurosci.* 21: 2113–2122. **Figura 15.15C** SCHOENFELD, M. A. and 6 others (2004) Functional magnetic resonance tomography correlates of taste perception in human primary taste cortex. *Neuroscience* 127: 347–353. **Figura 15.17A** ROSS, M. H., L. J. ROMMELL and G. I. KAYE (1995) *Histology, A Text and Atlas*. Baltimore: Williams and Wilkins. **Figura 15.19** ZHANG, Y. and 7 others (2003) Coding of sweet, bitter and umami tastes: Different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell* 112: 293–301.
- Capítulo 16 Circuitos do Neurônio Motor Inferior e Controle Motor**
Figura 16.2 BURKE, R. E., P. L. STRICK, K. KANDA, C. C. KIM and B. WALMSLEY (1977) Anatomy of medial gastrocnemius and soleus motor nuclei in cat spinal cord. *J. Neurophys.* 40: 667–680. **Figura 16.6** BURKE, R. E., D. N. LEVINE, M. SALCMAN and P. TSAIRIS (1974) Motorunits in cat soleus muscle: Physiological, histochemical and morphological characteristics. *J. Physiol. (Lond.)* 238: 503–514. **Figura 16.7** WALMSLEY, B., J. A. HODGSON and R. E. BURKE (1978) Forces produced by medial gastrocnemius and soleus muscles during locomotion in freely moving cats. *J. Neurophys.* 41: 1203–1216. **Figura 16.9** MONSTER, A. W. and H. CHAN (1977) Isometric force production by motor units of extensor digitorum communis muscle in man. *J. Neurophys.* 40: 1432–1443. **Figura 16.11** HUNT, C. C. and S. W. KUFFLER (1951) Stretch receptor discharges during muscle contraction. *J. Physiol. (Lond.)* 113: 298–314. **Figura 16.12B** PATTON, H. D. (1965) Reflex regulation of movement and posture. In *Physiology and Biophysics*, 19^a Ed., T. C. Ruch and H. D. Patton (eds.). Philadelphia: Saunders, pp. 181–206. **Figura 16.15** PEARSON, K. (1976) The control of walking. *Sci. Am.* 235: 72–86.
- Capítulo 17 Controle do Neurônio Motor Superior do Tronco Encefálico e da Medula**
Figura 17.11 PORTER, R. and R. LEMON (1993) *Corticospinal Function and Voluntary Movement*. Oxford: Oxford University Press. **Figura 17.12** GRAZIANO, M. S. A., T. N. S. AFLALO and D. F. COOKE (2005) Arm movement evoked by electrical stimulation in the motor cortex of monkeys. *J. Neurophysiol.* 94: 4209–4223. **Figura 17.13** GEORGEPOULOS, A. P., A. B. SWARTZ and R. E. KETTER (1986) Neuronal population coding of movement direction. *Science* 233: 1416–1419. **Figura 17.14** GEYER, S., M. MATELLI and G. LUPPINO (2000) Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol* 202: 443–474. **Figura 17.15** RIZZOLATTI, G., L. FADIGA, V. GALLESE and L. FO-GASSI (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cogn Brain Res* 3: 131–141.
- Capítulo 18 Modulação do Movimento pelos Núcleos da Base**
Figura 18.7 HIKOSAKA, O. and R. H. WURTZ (1989) The basal ganglia. In *The Neurobiology of Eye Movements*, R. H. Wurtz and M. E. Goldberg (eds.) Nova Iorque: Elsevier Science Publishers, pp. 257–281. **Figura 18.10** BRADLEY, W.G., R. B. DAROFF, G. M. FENICHEL and C. D. MARSDEN (eds.) (1991) *Neurology in Clinical Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann. **Figura 18.11** DELONG, M. R. (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13: 281–285. **Quadro 18C** **Figura A** Adaptado de arte por Lydia Kibiuk, em SFN Brain Briefings Julho 2004.
- Capítulo 19 Modulação do Movimento pelo Cerebelo**
Figura 19.11A STEIN, J. F. (1986) Role of the cerebellum in the visual guidance of movement. *Nature* 323: 217–220. **Figura 19.12** THACH, W. T. (1968) Discharge of Purkinje and cerebellar nuclear neurons during rapidly alternating arm movements in the monkey. *J. Neurophys.* 31: 785–797. **Figura 19.13**

OPTICAN, L. M. and D. A. ROBINSON (1980) Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J. Neurophys.* 44: 1058–1076. **Figura 19.15** VICTOR, M., R. D. ADAMS and E. L. MANCALL (1959) A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients. *Arch. Neurol.* 1: 579–688. **Quadro 19B** RAKIC, P. (1977) Genesis of the dorsal lateral geniculate nucleus in the rhesus monkey: Site and time of origin, kinetics of proliferation, routes of migration and pattern of distribution of neurons. *J. Comp. Neuro.* 176: 23–52.

Capítulo 20 Movimentos Oculares e Integração Sensorio-Motora

Figura 20.1 YARBUS, A. L. (1967) *Eye Movements and Vision*. Basil Haigh, trans. Nova Iorque: Plenum Press. **Quadro 20A** PRITCHARD, R. M. (1961) Stabilized images on the retina. *Sci. Amer.* 204 (Junho) 72–78. **Figuras 20.4 & 20.5** FUCHS, A. F. (1967) Saccadic and smooth pursuit eye movements in the monkey. *J. Physiol. (Lond.)* 191: 609–6630. **Figura 20.6** BAARSMA, E. and H. COLLEWIJN (1974) Vestibulo-ocular and optokinetic reactions to rotation and their interaction in the rabbit. *J. Physiol* 238: 603–625. **Figura 20.7** FUCHS, A. F. and E. S. LUSCHEI (1970) Firing patterns of abducens neurons of alert monkeys in relationship to horizontal eye movements. *J. Neurophys.* 33: 382–392. **Figura 20.9** SCHILLER, P. H. and M. STRYKER (1972) Single unit recording and stimulation in superior colliculus of the alert rhesus monkey. *J. Neurophys.* 35: 915–923. **Figura 20.10** SPARKS, D. L. and L. E. MAYS (1983) Spatial localization of saccade targets. I Compensation for stimulation-induced perturbations in eye-position. *J. Neurophysiol.* 49: 45–63. **Figura 20.12** SCHALL, J. D. (1995) Neural basis of target selection. *Reviews in the Neurosciences* 6: 63–85. **Figura 20.13** KRAUZLIS, R. J. (2005) The control of voluntary eye movements: New perspectives. *Neuroscientist* 11: 124–137.

Capítulo 21 O Sistema Motor Visceral

Quadro 21C **Figura A** YASWEN, L., N. DIEHL, M. B. BRENNAN and U. HOCHGESCHWENDER (1999) Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nature Medicine* 5: 1066–1070. **Quadro 21C** **Figura B** O'RAHILLY, S., S. FAROOQI, G. S. H. YEO and B. G. CHALLIS (2003) Human obesity: Lessons from monogenic disorders. *Endocrinology* 144: 3757–3764.

Capítulo 22 Desenvolvimento Inicial do Encéfalo

Figura 22.2 SANES, J. R. (1989) Extracellular matrix molecules that influence neural development. *Ann. Rev. Neurosci.* 12: 491–516. **Quadro 22B** **Figura A** ANCHAN, R. M., D. P. DRAKE, C. F. HAINES, E. A. GERWE and A. S. LAMANTIA (1997) Disruption of local retinoid-mediated gene expression accompanies abnormal development in the mammalian olfactory pathway. *J. Comp. Neurol.* 379: 171–184. **Quadro 22B** **Figura B** LINNEY, E. and A. S. LAMANTIA (1994) Retinoid signaling in mouse embryos. *Adv. Dev. Biol.* 3: 73–114. **Figura 22.6A** GILBERT, S. F. (1994) *Developmental Biology*, 4th Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates. **Figura 22.6B** INGHAM, P. (1988) The molecular genetics of embryonic pattern formation in *Drosophila*. *Nature* 335: 25–34. **Figura 22.6C** VERAKSA, A. and W. MCGINNIS (2000) Developmental patterning genes and their conserved functions: From model organisms to humans. *Molec. Genet. Metab.* 69: 85–100. **Figuras 22.8 & 22.12** RAKIC, P. (1974) Neurons in rhesus monkey visual cortex: Systematic relation between time of origin and eventual disposition. *Science* 183: 425–427. **Figura 22.9** KINTNER, C. (2002) Neurogenesis in embryos and in adult neural stem cells. *J. Neurosci.* 22: 639–643. **Figura 22.10B,C** RUBIN, G. M. (1989) Development of the *Drosophila* retina: Inductive events studied at single-cell resolution. *Cell* 57: 519–520.

Capítulo 23 Construção dos Circuitos Neurais

Figura 23.1A TAKAHASHI, M., M. NARUSHIMA and Y. ODA (2002) In vivo imaging of functional inhibitory networks on the Mauthner cell of larval zebrafish. *J. Neurosci* 22: 3929–3938. **Figura 23.2B** DENT, E. W. and K. KALIL (2001) Axon branching requires interactions between dynamic microtubules and actin filaments. *J. Neurosci.* 21: 9757–9769. **Figura 23.2D & 23.4B** GOMEZ, T. M. and J. O. ZHENG (2006) The molecular basis for calcium-dependent axon pathfinding. *Nature Rev. Neurosci.* 7: 115–117. **Figura 23.4A** HUBER, A. B., A. L. KOLODKIN, D. D. GINTY and J. F. CLOUTIER (2003) Signaling at the growth cone: Ligand-receptor complexes and the control of axon growth and guidance. *Annu. Rev. Neurosci.* 26: 509–563. **Figura 23.4C** DONTCHEV, V. D. and P. C. LETOURNEAU (2002) Nerve growth factor and semaphorin 3A signaling pathways interact in regulating sensory neuronal growth cone motility.

J. Neurosci. 22: 6659–6669. **Figura 23.5A** SERAFINI, T., T. E. KENNEDY, M. J. GALKO, C. MIRZAYAN, T. M. JESSELL, M. TESSIER-LAVIGNE (1994) The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6. *Cell* 78: 409–423. **Figura 23.5B** DICKINSON, B. J. (2001) Moving on. *Science* 291: 1910–1911. **Figura 23.5C** SERAFINI, T. and 6 others (1996) Netrin-1 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. *Cell* 87: 1001–1014. **Figura 23.6A,B** SPERRY, R. W. (1963) Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 50: 703–710. **Figura 23.6C** WALTER, J., S. HENKE-FAHLE and F. BONHOEFFER (1987) Avoidance of posterior tectal membranes by temporal retinal axons. *Development.* 101: 909–913. **Figura 23.6D** WILKINSON, D. G. (2001) Multiple roles of EPH receptors and ephrins in neural development. *Nat. Rev. Neurosci.* 2: 155–164. **Figura 23.7A,B** WAITES, C. L., A. M. CRAIG and C. C. GARNER (2005) Mechanisms of vertebrate synaptogenesis. *Annu. Rev. Neurosci.* 28: 251–274. **Figura 23.7C** DEAN, C. and T. DRESBACH (2006) Neurotrophins and neurexins: Linking cell-adhesion, synapse formation, and cognitive function. *Trends Neurosci* 29: 21–29. **Figura 23.8A** SCHMUCKER, D. and 7 others (2000) *Drosophila* Dscam is an axon guidance receptor exhibiting extraordinary molecular diversity. *Cell* 101: 671–684. **Figura 23.8C** PHILLIPS, G. R. and 6 others (2003) Gamma-protocadherins are targeted to subsets of synapses and intracellular organelles in neurons. *J. Neurosci* 23: 5096–5104. **Figura 23.9** HOLLYDAY, M. and V. HAMBURGER (1976) Reduction of the naturally occurring motor neuron loss by enlargement of the periphery. *J. Comp. Neurol.* 170: 311–320; HOLLYDAY, M. and V. HAMBURGER (1958) Regression versus peripheral controls of differentiation in motor hypoplasia. *Am. J. Anat.* 102: 365–409; HAMBURGER, V. (1977) The developmental history of the motor neuron. The F. O. Schmitt Lecture in Neuroscience, 1970, *Neurosci. Res. Prog. Bull.* 15, Suppl. III: 1–37. **Figura 23.10** PURVES, D. and J. W. LICHTMAN (1980) Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science* 210: 153–157. **Figura 23.12A,B** PURVES, D. and J. W. LICHTMAN (1985) *Principles of Neural Development*. Sunderland, MA: Sinauer Associates. **Figura 23.12C** CHUN, L. L. and P. H. PATTERSON (1977) Role of nerve growth factor in the development of rat

sympathetic neurons in vitro. III; Effect on acetylcholine production. *J. Cell Biol.* 75: 712-718. **Figura 23.12D** LEVI-MONTALCINI, R. (1972) The morphological effects of immunosympathectomy. In *Immunosympathectomy*. G. Steiner and E. Schönbaum (eds.). Amsterdam: Elsevier. **Figura 23.13A** MAISONPIERRE, P. C. and 6 others (1990) Neurotrophin-3: A neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science* 247: 1446-1451. **Figura 23.13B** BIBEL, M. and Y. A. BARDE (2000) Neurotrophins: Key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev.* 14: 2919-2937. **Figura 23.14A** CAMPENOT, R. B. (1981) Regeneration of neurites on long-term cultures of sympatic neurons deprived of nerve growth factor. *Science* 214: 579-581. **Figura 23.14B** LI, Y. and 6 others (2005) Essential role of TRPC channels in the guidance of nerve growth cones by brain-derived neurotrophic factor. *Nature* 434: 894-898.

Capítulo 24 Modificações de Circuitos Encefálicos como Resultado da Experiência

Figura 24.1 PETTITO, L. A. and P. F. MARENTETTE (1991) Babbling in the manual mode: Evidence for the ontogeny of language. *Science* 251: 1493-1496. **Tabela 24.1** HENSCH, T. K. (2004) Critical period regulation. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 549-579. **Figura 24.2A** SCHLAGGAR, B. L., T. T. BROWN, H. M. LUGAR, K. M. VISSCHER, F. M. MIEZIN and S. E. PETERSEN (2002) Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. *Science* 296: 1476-1479. **Figura 24.2B** JOHNSON, J. S. and E. I. NEWPORT (1989) Critical period effects in second language learning: the influences of maturational state on the acquisition of English as a second language. *Cogn. Psychol.* 21. **Figura 24.3** LEVEY, S., T. N. WIESEL and D. H. HUBEL (1980) The development of ocular dominance columns in Sill normal and visually deprived monkeys. *J. Comp. Neurol.* 191: 1-51. **Figura 24.4A** HUBEL, D. H. and T. N. WIESEL (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol.* 160: 106-154. **Figura 24.4B** HUBEL, D. H. and T. N. WIESEL (1963) Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually inexperienced kittens. *J. Neurophys.* 26: 994-1003. **Figuras 24.4C & 24.5** HUBEL, D. H. and T. N. WIESEL (1970) The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol.* 206:

419-436. **Figura 24.6A** HORTON, J. C. and D. R. HOCKING (1999) An adult-like pattern of ocular dominance columns in striate cortex of newborn monkeys prior to visual experience. *J. Neurosci.* 16: 1791-1807. **Figura 24.6B** HUBEL, D. H., T. N. WIESEL and S. LEVAY (1977) Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 278: 377-409. **Figura 24.7** ANTONINI, A. and M. P. STRYKER (1993) Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. *Science* 260: 1819-1821. **Figura 24.9** HUBEL, D. H. and T. N. WIESEL (1965) Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J. Neurophysiol.* 28: 1041-1059. **Figura 24.10** WONG, R. O. and A. GHOSH (2002) Activity-dependent regulation of dendritic growth and patterning. *Nature Rev. Neurosci.* 3: 803-812.

Capítulo 25 Reparo e Regeneração no Sistema Nervoso

Figura 25.1 CASE, L. C. and M. TESSIER-LAVIGNE (2005) Regeneration of the adult central nervous system. *Curr. Biol.* 15: (18): R749-R753. **Figura 25.4B,C** PAN, Y. A., T. MISGELD, J. W. LICHTMAN and J. R. SANES (2003) Effects of neurotoxic and neuroprotective agents on peripheral nerve regeneration assayed by time-lapse imaging in vivo. *J. Neurosci.* 23: 11479-11488. **Figura 25.6A** SO, K. F. and A. J. AGUAYO (1985) Lengthy regrowth of cut axons from ganglion cells after peripheral nerve transplantation into the retina of adult rats. *Brain Res* 359: 402-406. **Figura 25.6B** BRAY, G. M., M. P. VILLEGAS-PEREZ, M. VIDAL-SANZ and A. J. AGUAYO (1987) The use of peripheral nerve grafts to enhance neuronal survival, promote growth and permit terminal reconnections in the central nervous system of adult rats. *J. Exp. Biol.* 132: 5-19. **Figura 25.7B** PITTS, E. V., S. POTLURI, D. M. HESS and R. J. BALICE-GORDON (2006) Neurotrophin and Trk-mediated signaling in the neuromuscular system. *Int. Anesthes. Clin.* 44: 21-76. **Figura 25.7C** NGUYEN, Q. T., J. R. SANES and J. W. LICHTMAN (2002) Pre-existing pathways promote precise projection patterns. *Nature Neurosci.* 5: 861-867. **Figura 25.8A** BACK, A. S. and 7 others (2002) Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J. Neurosci.* 22: 455-463. **Figura 25.9A** MCGRAW, F., G. W. HIEBERT and J. D. STEVENS (2001) Modulating astrogliosis after neurotrauma. *J. Neurosci. Res.* 63: 109-115. **Figura 25.9B** TAN, A. M., W. ZHANG and J. M. LEVINE (2005) NG2: A component of the glial

scar that inhibits axon growth. *J. Anat.* 207: 717-725. **Figura 25.9C** LADEBY, R. and 6 others (2005) Microglial cell population dynamics in the injured adult CNS. *Brain Res. Rev.* 48: 196-206. **Figura 25.11A** OTTESON, D. C. and P. F. HITCHCOCK (2003) Stem cells in the teleost retina: Persistent neurogenesis and injury-induced regeneration. *Vis. Res.* 43: 927-936. **Figura 25.11B** GOLDMAN, A. S. (1998) Adult neurogenesis: From canaries to the clinic. *Trends Neurosci* 21: 107-114. **Figura 25.12** GAGE FH (2000) Mammalian neural stem cells. *Science* 287: 1433-1438. **Figura 25.13A & 25.14C** ALVAREZ-BUYLLA, A. and D. A. LIM (2004) For the long run: Maintaining general niches in the adult brain. *Neuron* 41: 683-686. **Figura 25.13B** COUNCILL, E. S. and 7 others (2006) Limited influence of olanzapine on adult forebrain neural precursors in vitro. *Neurosci* 140: 111-122. **Figura 25.14A,B** GHASHGHAEI, H. T., C. LAI and E. S. ANTON (2007) Neuronal migration in the adult brain: are we there yet? *Nature Rev. Neurosci.* 8: 141-151.

Capítulo 26 Os Córtices Associativos

Figura 26.5A,B & 26.7 POSNER, M. I. and M. E. RAICHLE (1994) *Images of mind*. Nova Iorque: Scientific American Library. **Figura 26.5C & 26.6B** BLUMENFELD, H. (2002) *Neuroanatomy through clinical cases*. Suncerland, MA: Sinauer Associates. **Figura 26.6A** HEILMAN, H. and E. VALENSTEIN (1985) *Clinical Neuropsychology* 2ª Ed. Nova Iorque: Oxford University Press. **Figura 26.10A** LYNCH, J. C., V. B. MOUNTCASTLE, W. H. TALBOT and T. C. YIN (1977) Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. *J. Neurophys.* 40: 362-369. **Figura 26.10B** PLATT, M. L. and P. W. GLIMCHER (1999) Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400: 233-238. **Figura 26.11A** WOLDORFF, M. G. and 10 others (1997) Retinotopic organization of early visual spatial attention effects as revealed by PET and ERPs. *Hum. Brain Map*, 5: 280-286. **Figura 26.11B** MCADAMS, C. J. and J. H. R. MAUNSELL (1999) Effects of attention on orientation-tuning functions of single neurons in macaque cortical area V4. *J. Neurosci.* 19: 431-441. **Figura 26.12** DESIMONE, R., T. D. ALBRIGHT, C. G. GROSS and C. BRUCE (1984) Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J. Neurosci* 4: 2051-2062. **Figura 26.13A** TANAKA, S. (2001) Computational approaches to the architecture and operations of the prefrontal cortical circuit for working memory. *Prog. Neuro-Psychopharm Biol. Psychiat.* 25: 259-281. **Figura 26.13B**

WANG, G., K. TANAKA and M. TANI-FUJI (1996) Optical imaging of functional organization in the monkey inferotemporal cortex. *Science* 272: 1665-1668. **Figura 26.14** GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1987) Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational memory. In *Handbook of Physiology*. Seção 1, *The Nervous System*. Vol. 5, Higher function of the brain, Parte I. F. Plum (ed.). Bethesda: American Physiological Society, pp. 373-417.

Capítulo 27 Fala e Linguagem

Figura 27.5A PENFIELD, W. and L. ROBERTS (1959) *Speech and brain mechanisms*. Princeton NJ: Princeton University Press. **Figura 27.5B** OJEMANN, G. A., I. FRIED and E. LETTICH (1989) Electrocorticographic (EcoG) correlates of language. *Electroencephalo. Clin. Neurophys.* 73: 453-463. **Figura 27.6** POSNER, M. I. and M. E. RAICHLE (1994) *Images of Mind*. Nova Iorque: Scientific American Library. **Figura 27.7** DAMASIO, H., T. J. GRABOWSKI, D. TRANEL, R. D. HICHA and A. DAMASIO (1996) A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 380: 499-505. **Figura 27.8** BELLUGI, U., H. POIZNER and E. S. KLIMA (1989) Language, modality and the brain. *Trends Neurosci* 12: 380-388.

Capítulo 28 Sono e Vigília

Figuras 28.1, 28.6 & 28.10 HOBSON, J. A. (1989) *Sleep*. Nova Iorque: Scientific American Library. **Quadro 28A** MUKHAMETOV, L. M., A. Y. SUPIN and I. G. POLYAKOVA (1977) Interhemispheric asymmetry of the electroencephalographic sleep patterns in dolphins. *Brain Res.* 134: 581-584. **Figura 28.3** BERGMANN, B. M., C. A. KUSHIDA, C. A. EVERSON, M. A. GILLILAND, W. OBERMEYER and A. RECHTSCHAFFEN (1989) Sleep deprivation in the rat: II. Methodology. *Sleep* 12: 5-12. **Figura 28.4** ASCHOFF, J. (1965) Circadian rhythms in man. *Science* 148: 1427-1432. **Quadro C Figuras B & C** BEAR, M., M. A. PARADISO and B. CONNORS (2001) *Neuroscience: Exploring the brain*, 2ª Ed. Filadélfia: Williams & Wilkins/Lippincott. **Figura 28.7** FOULKES, D. and M. SCHMIDT (1983) Temporal sequence and unit composition in dream reports from different stages of sleep. *Sleep* 6: 265-280. **Figura 28.12** MCCORMICK, D. A. and H. C. PAPE (1990) Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *J. Physiol.* 431: 291-318. **Figura 28.13** STERIADE, M., D. A. MCCORMICK and T. J. SEJNOWSKI (1993) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused

brain. *Science* 262: 679-685. **Figura 28.14** HOBSON, J. A. (1999) *Consciousness*. Nova Iorque: Scientific American Library. **Figura 28.15** CARSKADON, M. A. and W. C. DEMENT (1989) Normal human sleep: An overview. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*, MH Kryger et al. (eds.). Filadélfia: Harcourt Brace Jovanovich, pp. 3-13.

Capítulo 29 Emoções

Figura 29.1 LEDOUX, J. E. (1987) Emotion. In *Handbook of Physiology*, Seção 1, *The Nervous System*, Vol. 5. F. Plum, S. R. Geiger and V. B. Mountcastle (eds.) Bethesda, MD: American Physiological Society, pp. 419-459. **Figura 29.6** ROLLS, E. T. (1999) *The brain and emotion*. Oxford: Oxford University Press. **Figura 29.7** LEDOUX, J. E. (2000) Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 23: 155-184. **Figura 29.8** MOSCOVITCH, M. and J. OLDS (1982) Asymmetries in spontaneous facial expression and their possible relation to hemispheric specialization. *Neuropsychologia* 20: 71-81. **Figura 29.9** WINSTON, J. S., B. A. STRANGE, J. O'DOHERTY and R. J. DOLAN (2002) Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nature Neurosci.* 5: 277-283. **Figura 29.11** NESTLER, E. J. (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neurosci* 8: 1445-1449. **Figura 29.12** SCHULTZ, W., P. DAYAN and R. P. MONTAGUE (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275: 1593-1599.

Capítulo 30 Sexo, Sexualidade e o Encéfalo

Figura 30.3B GUSTAFSON, M. L. and P. K. DONAHOE (1994) Male sex determination: Current concepts of male sexual differentiation. *Annu. Rev. Med.* 45: 505-524. **Figura 30.4A** MCEWEN, B. S., P. G. DAVIS, P. PARSONS and D. W. PFAFF (1978) The brain as a target for steroid hormone action. *Ann. Rev. Neurosci.* 2: 65-112. **Figura 30.4B** MCEWEN, B. S. (1976) Interactions between hormones and nerve tissue. *Sci Am* 235: 48-58. **Figura 30.5A** BREEDLOVE, S. M. and A. P. ARNOLD (1984) Sexually dimorphic motor nucleus in the rat lumbar spinal cord: Response to adult hormone manipulation, absence in androgen-insensitive rats. *Brain Res.* 225: 297-307. **Figura 30.5B** BREEDLOVE, S. M. and A. P. ARNOLD (1983) Hormonal control of a developing neuromuscular system. II. Sensitive periods for the androgen-induced masculinization of the rat spinal nucleus of the bulbocavernosus. *J. Neurosci.*

3: 424-432. **Figura 30.5D** FORGER, N. G. and S. M. BREEDLOVE (1986) Sexual dimorphism in human and canine spinal cord: Role of early androgen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 7527-7531. **Figura 30.6B** KATO, A. and Y. SAKUMA (2000) Neuronal activity in female rat preoptic area associated with sexually motivated behavior. *Brain Res* 862: 90-102. **Figura 30.6C** OOMURA, Y., H. YOSHIMATSU and S. AOU (1983) Medial preoptic and hypothalamic neuronal activity during sexual behavior of the male monkey. *Brain Res.* 266: 340-343. **Figura 30.7B** MODNEY, B. K. and G. I. HATTON (1990) Motherhood modifies magnocellular neuronal interrelationships in functionally meaningful ways. In *Mammalian Parenting*, N. A. Krasnegor and R. S. Bridges (eds.). Nova Iorque: Oxford University Press, pp. 306-323. **Figura 30.7C** POULAIN, D. A. and J. B. WAKERLEY (1982) Electrophysiology of hypothalamic magnocellular neurones secreting oxytocin and vasopressin. *Neuroscience* 7: 773-808. **Figura 30.8B-C** XERRI, C., J. M. STERN and M. M. MERZENICH (1994) Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior. *J. Neurosci.* 14: 1710-1721. **Figura 30.9A** TORAND-ALLERAND, C. D. (1978) Gonadal hormones and brain development. Cellular aspects of sexual differentiation. *Amer. Zool.* 18: 553-565. **Figura 30.9B** WOOLLEY, C. S. and B. S. MCEWEN (1992) Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J. Neurosci.* 12: 2549-2554. **Figura 30.9C** MEUSBURGER, S. M. and J. R. KEAST (2001) Testosterone and nerve growth factor have distinct but interacting effects on neurotransmitter expression of adult pelvic ganglion cells in vitro. *Neuroscience* 108: 331-340. **Figura 30.10** WOOLLEY, C. (2007) Acute effects of estrogen on neuronal physiology. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 47: 5.1-5.24. **Figura 30.12A** DEMIR, E. and B. J. DICKSON (2005) *fruitless* splicing specifies male courtship behavior in *Drosophila*. *Cell* 121: 785-794. **Figura 30.12C** MANOLI, D. S., M. FOSS, A. VILLELLA, B. J. TAYLOR, J. C. HALL and B. S. BAKER (2005) Male-specific *fruitless* specifies the neural substrates of *Drosophila* courtship behavior. *Nature* 436: 395-400. **Figura 30.14** CAHILL, L. (2006) Why sex matters for neuroscience. *Nature Rev. Neurosci.* 7: 477-484. **Figura 30.15** CAHILL, L., M. UNCAPHER, L. KILPATRICK, M. T. AIKIRE and J. TURNER (2004) Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in

emotionally influenced memory: An fMRI investigation. *Learn. Mem.* 11: 261-266.

Capítulo 31 Memória

Figura 31.3 ERICSSON, K. A., W. G. CHASE, and S. FALOON (1980) Acquisition of a memory skill. *Science*. 208: 1181–1182. **Figura 31.4** CHASE, W. G. and H. A. SIMON (1973) *The Mind's Eye in Chess in Visual Information Processing*, W. G. Chase, ed. Nova Iorque: Academic Press, pp. 215–281. **Figura 31.5** MORRIS, J. S. and R. J. DOLAN (2001) Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. *J. Neurosci.* 21: 5304-5310. **Figura 31.6A** RUBIN, D. C. and T. C. KONTIS (1983) A schema for common cents. *Mem. Cog.* 11: 335–341. **Figura 31.6B** SQUIRE, L. R. (1989) On the course of forgetting in very long-term memory. *J. Exp. Psychol.* 15: 241–245. **Figura 31.8B** EICHENBAUM, H. (2000) A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 1: 41-50. **Figura**

31.8C,D SCHENK, F. and R. G. MORRIS (1985) Dissociation between components of spatial memory in rats after recovery from the effects of retrohippocampal lesions. *Exp. Brain Res.* 58: 11-28. **Figura 31.9** WAGNER, A. D. and 7 others (1998) Building memories: Remembering and forgetting of verbal experiences. *Science* 281: 1188. **Figura 31.10** MAGUIRE, E. A. and 6 others (2000) Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 4398-4403. **Figura 31.11** VAN HOESEN, G. W. (1982) The parahippocampal gyrus. *Trends Neurosci.* 5: 345–350. **Figura 31.12** ISHAI, A., L. G. UNGERLEIDER, A. MARTIN and J. V. HAXBY (2000) The representation of objects in the human occipital and temporal cortex. *J. Cog. Neurosci.* 12 Suppl 2: 35-51. **Figura 31.13** SHOHAMY, D., C. E. MYERS, S. GROSSMAN, J. SAGE and M. A. GLUCK (2005) The role of dopamine in cognitive sequence learning: Evidence from Parkinson's disease. *Behav. Brain. Res.*

156: 191-199. **Figura 31.15** DEKABAN, A. S. and D. SADOWSKY (1978) Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann. Neurol.* 4: 345–356. **Figura 31.16** CABEZA, R., N. D. ANDERSON, J. K. LOCANTORE and A. R. MCINTOSH (2002) Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 17: 1394-1402. **Quadro 31D** **Figura A** ROSES, A. (1995) Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Science & Medicine* Setembro/Outubro 1995, 16-25. **Quadro 31D** **Figura B** BLUMENFELD, H. (2002) *Neuroanatomy through Clinical Cases*. Sunderland, MA: Sinauer Associates; BRUN, A. and E. ENGLUND (1981) Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: Neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology* 5: 459-564.

Apêndice e Atlas

Primeira imagem Copyright © Max Delson/istockphoto.com

Índice

Citações em *itálico* referem-se à informação constante em uma tabela ou figura.

- ABCR, gene do, 260
Abdução, 496
Abducente, nervo (nervo craniano VI)
funções do, 822-823
localização no tronco encefálico, 823, 825
músculo reto lateral e, 496, 498
rombômeros e, 561
teste clínico de função do, 823
Abducente, núcleo
localização, 824, 825, 826
movimento ocular e, 356, 357, 500-502, 502-503
Abelha, dança da, 691
Aberrações esféricas, 257-258
Abrasamento, 202
Absorbância, 274, 276
Ação, potenciais de
bases iônicas dos, 32, 33, 36-37
canais iônicos e, 61-62, 64-65
condução em axônios mielinizados, 56-58
estudando os, 41-43
fases dos, 36-38
limiar, 50
modelo de Hodgkin-Huxley, 48-49
período refratário, 49, 56
permeabilidade ao sódio e, 41
pós-sináptico, 107-108
propagação saltatória, 57, 58
propagação unidirecional, 56
propriedade de regeneração dos, 49
registros extracelulares, 13-14
regulação da tensão muscular e, 407
sinalização de longo alcance, 49, 51-56
tipos complexos, 38
transmissão do sinal nas sinapses químicas, 87-88, 88-89
velocidade de condução, 53-54
visão geral dos, 7, 26-28, 41
Aceleração. *Ver* Aceleração angular; Aceleração linear
Aceleração angular, 352-353
Acessório, bulbo olfativo, 370, 371
Acessório, nervo, 823
Acessório, núcleo, 824, 825, 826
Acessório, núcleo cuneiforme, 479
Acessório, núcleo olfativo, 381
Acessório espinhal, nervo (nervo craniano XI), 822-823, 825
Acetato de etila, 366
Acetil-coenzima A (acetil-CoA), 121
Acetilcolina (ACh)
alvos, 89-90
características funcionais da, 121
descoberta da, 88-89, 89-90
em vesículas sinápticas de neurônios motores, 96
estrutura, 120
liberação quântica nas junções neuromusculares, 92-97
metabolismo nas sinapses colinérgicas, 121-121-122
mudanças na permeabilidade da membrana pós-sináptica e, 105-111
receptores, *ver* Colinérgicos, receptores
regulação do sono e, 725
síndromes miastênicas congênitas e, 99
síntese da, 121
sistema motor visceral e, 530, 532, 534
velocidade de secreção, 98, 100
visão geral da, 119, 121
Acetilcolina, receptores para a (AChR)
formação de sinapses e, 591, 592
neurotoxinas e, 123, 122, 124
regeneração sináptica e, 642, 643
síndromes miastênicas congênitas e, 99
transmissão sináptica e, 105, 107-108
Ver também Muscarínicos, receptores colinérgicos; Nicotínicos, receptores colinérgicos
Acetilcolinesterase (AChE), 99, 121-122, 643
Acidente vascular tromboótico, 837
Acidentes vasculares cerebrais
abordagens terapêuticas, 837
cápsula interna e, 833
padrões de fraqueza facial e, 433-434
significado do termo, 836, 837
tipos, 837
Acidentes vasculares por embolia, 837
Ácido acético, 392
Ácido etacrínico, 315, 329
Ácido fólico, 554, 558
Ácido ibotênico, 122, 124
Ácido ribonucleico (ARN), 166-167, 170
Ácido valproico, 201, 203
Acinetopsia, 307-308
ACh. *Ver* Acetilcolina
Acomodação, 257-258
Aconitina, 72
Acromatopsia cerebral, 307-309
Acromélico, ácido, 122, 124
Actina, 8, 579, 580, 582
Actina, no citoesqueleto, 8, 579-580, 582
Actina, proteínas de ligação à, 580, 582
Acupuntura, 145
Acupuntura, anestesia induzida por, 247
Acutane®, 553
Adaptação da retina, 497
Adenilato-ciclase, 138, 161, 162
Adenilato-ciclase III (ACIII), 375, 376
Adenosina, 142, 143, 726
Adenosina, receptores para a, 142-143
Adenosina-monofosfato cíclico (AMPc)
como segundo mensageiro, 161, 162
e aprendizado e memória em *Drosophila*, 186
na sensibilização de curta duração, 184, 185, 187
na transdução de sinais olfativos, 375, 376
receptores dopaminérgicos D1 e D2 e, 465
Adipócitos, 532
Admirável Mundo Novo (Huxley), 751-752
Adquirida, perda auditiva, 315, 317-318, 326
Adrenalina
biossíntese e estrutura, 137
distribuição no encefalo, 138
estrutura, 120
propriedades como neurotransmissor, 140
Adrenérgicos, neurônios, 571
Adrenérgicos, receptores, 140
Adrenocorticotropina, 145
Adrian, Edgar, 716-717
Adução, 496
Aequorea victoria, 163
Afasia de Broca, 694-695
Afasia de expressão, 694
Afasia de recepção, 694
Afasia de Wernicke, 694, 695, 806
Afasia motora, 694
Afasia sensorial, 694
Afasias, 690-691, 694-696, 704-705
Aferências Ia do fuso, 449-450
Aferentes de adaptação lenta, 211-212
Aferentes de adaptação rápida, 211, 212
Aferentes gustativos, 526
2-AG, 146, 147, 148
 α -agatoxinas, 122, 124
Agnosias, 671-673, 740-741
Agrafias, 694
Agrina, 591-592
Água-viva, 163
AINEs, 243-244
"Alça aberta" 447-448, 481
"Alça fechada", na atividade motora, 445
Alça límbica
componentes do, 754-755
comportamento de dependência química e, 756, 757-758
função normal do, 755-756
transtornos psiquiátricos e, 472-473
Alcaloidícas, toxinas, 72
Alcance visual (*visual grasp*), 506
Alcanos, 374
"Alças fechadas", no cerebelo, 481
Álcool/abuso de álcool
distúrbios neurológicos congênitos e, 554, 558
doença cerebelar e, 490-491
receptores GABA e, 134
síndrome de Korsakoff e, 799
Aldosterona, 779-780
Alexias, 694
Alfa, neurônios motores. *Ver* Neurônios motores α
Alfa, receptores noradrenérgicos, 532, 533
Alfa, ritmo, 716-717
Alodinia, 243-244
Alsina, 421
Altman, Joseph, 649
Altura ou tom (do som), 313, 339, 340
Alzheimer, doença de
amnésia retrógrada na, 799
características clínicas, 811
deficiências de regulação neurotrófica e, 608
estrogênios e, 777
familiar, 811
ocorrência, 811
patologia, 811-812
Amácrinas, células morfológicas, 4

- nos circuitos da retina, 261, 262-263
nos sistemas de bastonetes e cones, 271-272
- Amanita muscaria*, 123
- Amargo, sabor, 385
- Ambliopia, 621-622, 624-625
- Ametropia, 255
- Amígdala
"abrasamento" (*kindling*) de crises convulsivas (*seizures*) em, 202
aféncias oriundas do núcleo do tracto solitário, 526
alça límbica e, 754, 756
anatomia da, 742-743
aprendizado associativo e, 756
comportamento agressivo e, 743-744
córtex somatossensorial secundário e, 226
depressão e, 749, 750
dimorfismo sexual e, 786-787, 788
em distúrbios da memória declarativa, 800, 801
funções da, 749
intersexualidade genética e, 781
juízo racional e, 753, 754
localização, 829, 832, 833
modulação da dor e, 249
na memória não declarativa, 807
neocórtex e, 746, 748-749
processamento emocional e, 743-746, 753
processamento gustativo e, 383
processamento olfativo e, 364, 365, 381
rede neurovegetativa central e, 527
regulação da bexiga e, 537
respostas de medo e, 744-746, 747-748
síndrome de Klüver-Bucy e, 743
sistema límbico e, 740, 741
sistema vomeronasal e, 369, 370, 371
sono e, 723
vias da dor e, 237-238
- Amigdalóide, complexo. *Ver* Amígdala
- Amiloide, proteína, 811
- Amiloide, proteína precursora (PPA), 811, 812
- Amilorida*/canal de Na⁺, 388-389, 389-390
- Aminérgico, sistema, 726
- 2-amino-5-fosfonoveralato (APV), 130-131
- Aminoácidos, percepção gustativa de, 388-389, 389-391
Ver também Umami, receptor gustativo para
- Aminoácidos radioativos, na marcação transneuronal, 618-620
- Aminoglicosídicos, antibióticos, 315
- Amnésia anterógrada, 798, 799, 805
- Amnésia retrógrada, 799, 805
- amnesiac*, gene do, mutação, 186
- Amnésias
causas de, 799
definição, 791-792
terapia eletroconvulsiva e, 805-806
tipos de, 798-799
- Amônia, 392
- Amoore, John, 365
- AMPA, receptores, 153, 182-184, 546, 548
características dos, 128-131
células bipolares e, 281
na depressão sináptica de longa duração, 197-198, 198, 199, 200
na potenciação de longa duração, 191, 192, 193, 195, 196
sinapses silenciosas e, 194-195
- AMPc. *Ver* AMP cíclico
- Amplificação de sinal, 154, 155
- Amplitude, 313
- Ampola, 344, 345, 351, 352
- Amputação, sensações fantasmas, 227
- Amsler, grade de, 260
- Analgesia, estimulação de regiões mesencefálicas e, 248
- Analgésicos
capsaicina, 234
derivados do ópio e, 144, 249
inibição da COX e, 244-245
sensibilização dolorosa e, 243-244
visão geral, 144, 145
- Anamerta cocculus*, 122, 124
- Anandamida, 146, 147, 148, 234
- Andersen, Per, 717
- Andrógenos, 766-767, 770-780, 785
Ver também Hormônios esteroides gonadais
- Andrógenos, síndrome da insensibilidade a, 780
- 5 α -androst-16-en-3-ona, 366
- Anencefalia, 553
- Anestesia
acupuntura, 247
e alteração em campos receptivos sensoriais, 227-228
e experiências de membro-fantasma, 246
receptores GABA e, 134
- Anestesia do plexo braquial, 246
- Aneuploidia, em cromossomos sexuais, 779
- Anfetamina, 136, 138
- Anfifisina, 103, 105, 107
- Angina, dor, 236
- Angiotensina-II, 145
- Aniridia, 558-559, 562
- Anômalo, tricromata, 274, 276, 277
- Anopsias, 294-295
- Anosmias, 367
- Ansiedade, medicamentos que reduzem a, 134, 136
- Ansiedade, transtorno generalizado, 136
- Ansiedade, transtornos de, 136, 146
- Ansiolíticos, agentes, 136
- Antagonismo centro-periferia, 283-283-284, 284-285
- Antenais, lobos, 761-762
- Anterior (localização), 815, 816
- Anterior, artéria cerebelar inferior (AICA), 834, 835, 836
- Anterior, artéria espinhal, 833, 834
- Anticonvulsivantes, medicações, 201, 203
- Antidepressivos, 136, 138
- Antidepressivos tricíclicos, 136
- Anti-inflamatórios, 234
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), 243-244
- Antipsicóticos, 136, 141
- Antissacádico, movimento, 507, 509
- 4-AP, 96
- AP-180-181, 103, 105, 107
- AP-2, 103, 105, 107
- Apamina, 72
- APC, 550
- APC/ β -catenina, via, 584
- Apetite, regulação do, 532-533
- Apirase, 142
- Aplysia californica*, 180-185, 187, 189
- Apneia do sono, 729-730
- Apolipoproteína E (ApoE), 812
- Apoptose
após dano encefálico, 646, 647
de neurônios excedentes, 596, 597
diferenciação neuronal e, 567
esteroides gonadais e, 774-775
neurotrofinas e, 596
Ver também Morte celular
- Apraxia ocular, 671
- Apraxias, 668
- Aprendizado
definição, 791-792
estudos com *Drosophila*, 186
não declarativa, 807-809
plasticidade de longa duração e, 180-185, 187, 189
sono e, 721
- Aprendizado associativo
amígdala e, 744-745, 746
funcionamento da alça límbica, 756
- Aprendizado motor
cerebelo e, 198, 485-487, 491
depressão sináptica de longa duração e, 198
erro motor e, 398-399
sistemas encefálicos subjacentes ao, 808
- Aprendizado não declarativo, 807-808-809
- Apresentação taquitoscópica, 696, 697
- Aprosodias, 704, 750
- APV, 130-131
- Aqueduto cerebral
formação do, 555
localização, 816, 840, 841
- ventrículos e, 842
vista sagital medial, 830
- Aqueduto de Sylvius, 842
- Aracnoide, 839, 840
- Aracnoide, granulações na, 839
- Aranha-da-teia-em-funil, 122, 124
- Aranhas orbitelas, 122, 124
- 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), 146, 147, 148
- Área 1 de Brodmann, 222, 224, 225
- Área 17 de Brodmann. *Ver* Córtex estriado
- Área 2 de Brodmann, 222, 224-226
- Área 23 de Brodmann, 444
- Área 24 de Brodmann, 398, 444
- Área 3a de Brodmann, 222, 224, 225, 228, 360-361
- Área 3b de Brodmann, 222, 224-225, 228
- Área 4 de Brodmann, 398
- Área 5a de Brodmann, 226
- Área 6 de Brodmann, 398, 444
- Área 7b de Brodmann, 226
- Área 8 de Brodmann, 444, 502-503
Ver Frontal, campo visual
- Área de Broca
córtex pré-motor lateral e, 447-448
função da linguagem e, 690, 694
- Área hipotalâmica lateral, 724
- Área intraparietal lateral, 510-511
- Área locomotora mesencefálica, 423
- Área tegmentar ventral, 139, 755, 756, 757
- Área temporal média, 306-308, 308-309, 510-511
- Área X, 482, 651-652
- Áreas 44/45 de Brodmann, 444
- Areca catechu*, 123, 122, 124
- Arecolina, 122, 124
- ARN-polimerase, 166-167, 170
- Aromatase, 766-767
- Arqueado, núcleo, 528
- Arquicórtex, 363, 666, 831
- Arquiestriado robusto (RA), 651-652
- Arreflexia, 420
- Arrestina, 267-268
- Artéria carótida interna, 833, 835
- Artéria cerebelar posterior inferior, 808, 827, 834, 835, 836
- Artéria cerebelar superior, 808
- Artéria cerebral média, 433, 434, 833, 834, 835
- Artéria cerebral posterior, 834, 835, 836
- Artéria cerebral superior, 836
- Artéria comunicante anterior, 834, 835
- Artéria comunicante posterior, 834, 835, 836
- Artéria coroidal anterior, 834
- Artéria espinhal posterior, 833, 834
- Artéria oftálmica, 258

- Artéria paramediana, 834
 Artérias. *Veja* Irrigação sanguínea
 Artérias bulbares, 833, 834
 Artérias carótidas comuns, 833
 Artérias cerebrais anteriores, 434, 833, 834, 835
 Artérias circunferenciais longas, 834
 Artérias lentículo-estriatais, 834, 835
 Artérias subclávias, 833
 Artérias vertebrais, 833-834, 835, 836
 Aserinksi, Eugene, 714, 716
 Aspartato, 120, 128-129
 Aspirina, 243-244
 Assoalho, 546, 547, 566
 Associação, no armazenamento de informação, 794-795
 Associatividade, 190
 Astrócitos
 barreira hematoencefálica e, 838
 características dos, 9, 10
 citoesqueleto, 8
 diferenciação, 566
 regeneração axonal e, 648
 respostas a dano encefálico, 647
 Astroglíose, 566
 Astrotactina, 572
 Ataxia, 492
 Ataxia cerebelar, 487-489
 Ataxia episódica do tipo 2, 76-75, 77
 Ataxia espinocerebelar do tipo 1, 469
 Ataxia óptica, 671
 Atenção, neurônios específicos para, 674, 676-679
 ATPase, bombas, 78, 80-82-83
 Ver também Na⁺/K⁺, bomba
 Atropina, 122, 124, 126
 Audição, auxílios à
 externos, 319-320
 implantes cocleares, 319-320, 331
 Auditiva, perda
 adquirida, 315, 317-318, 326
 de condução, 319-320
 monaural, 332
 periférica, 319-320
 seletiva, 318-319
 sensório-neural, 319-320, 329
 Auditivo, "espaço", 332
 Auerbach, plexo de, 523, 524
 "Aumento", experimento de, 627-629
 Aumento sináptico, 178, 179-180, 180-181
 Autismo, 145, 558-559, 562, 608
 Autista inteligente (*idiots savant*), 796
 Autoestereogramas, 304-303, 305
 Autoimunes, doenças
 encefalite de Rasmussen, 201, 203
 esclerose múltipla e, 59
 miastenia grave, 127
 Autopercepção, 749
 Auxilina, 103, 104-105, 105, 107
 Aves, encéfalo de
 centros de controle do canto, 650-653
 neurogênese no adulto, 650-653
 Axel, Richard, 372
 Axial, seções, 815-816
 Axina, 550
 Axonal, crescimento
 anormalidades congênicas surgindo do, 585
 após lesão encefálica, 648-649
 bases moleculares da mobilidade do cone de crescimento, 579-580, 582
 decussação no quiasma óptico, 581-582
 hipótese da quimioafinidade, 588-590
 quimioatração e repulsão, 585-588
 sinais não difusíveis para orientação, 583-585
 Axônios
 características dos, 6, 7
 citoesqueleto, 8
 de neurônios viscerais, 516
 esclerose múltipla e, 59
 fasciculação, 584
 fluxo passivo de corrente, 51-54, 56
 mielinização, 56
 na lula, *ver* Lula, axônios na período refratário, 49, 56
 "pioneiros", 579
 regeneração, 635, 636, 637, 638-642
 sinaptogênese, 590-596
 Axônios da retina, crescimento e decussação no quiasma óptico, 581-582
 Axônios periféricos, crescimento ao longo da lâmina basal, 583
 Axônios pioneiros, 579
 Axônios pós-ganglionares, 520
 Axônios sensoriais, 408-410
 Azedo, sabor, 385
 Babinski, sinal de, 59, 448-449
 Baclofen, 122, 124
 Balbuciação, 614-616, 705
 Balbucio dos bebês, 614, 705
 Balint, síndrome de, 671
 Balísticos, movimentos oculares, 495, 498-499
 Ver também Sacádicos, movimentos
 BAPTA, 100-101
 Barbitúricos, 134
 Bard, Phillip, 734, 737-738
 Barde, Yves, 604
 Barnard, Eric, 66
 Barorreceptores, 535, 536
 Barreira hematoencefálica, 837-839
 "Barriloides", 224
 Barrington, núcleo de, 538
 "barris" das vibrissas (*whisker barrels*), 632
 Barulho 313
 Basal, lâmina, 583, 591, 640
 Basal, membrana, 643
 Baseball, *Enciclopédia*, 698
 Basilar, artéria, 834, 835, 836
 Basilar, artéria carótida, 835
 Basilar, membrana, 329
 dinâmica da, 321-323, 324, 325
 movimento influenciado por células ciliadas, 323, 325, 330
 Bastonetes
 características, 261
 distribuição anatômica, 272-274
 estrutura, 262
 fototransdução, 266-269
 relação com outros neurônios da retina, 271-272
 retinite pigmentosa, 265
 Bastonetes, células bipolares, 271-272
 Bastonetes, sistema dos, 268-272
 Batracotoxina, 72
 Bax, gene, 775
 Bcl-2, família, 646, 647
 Bcl-2, gene, 775
 Beecher, Henry, 247
 Békésy, Georg von, 321-322
 Beladona, 122, 124
 Bellugi, Ursula, 704
 Bemperidol, 136
 Benadril, 141
 Benzaldeído, 366
 Benzer, Seymour, 186, 713
 Benzocaína, 67-68
 Benzodiazepínicos, 134, 136, 726, 730
 Berger, Hans, 715
 Betz, células de, 432, 434
 Bexiga
 regulação neurovegetativa da, 537-539
 sistema motor visceral e, 514, 515
 Bexiga, dor na, 236
 bHLH, genes, 568, 571
 bHLH, proteínas, 566
 Bialek, William, 332
 bicoid (*bcd*), gene do, 560
 Bicuculina, 122, 124, 469
 Bifocais, lentes, 255-256
 Bilingual, capacidade, 702
 Binocular, campo, 291-292, 292-294
 Binocular, visão
 ambliopia e, 624-625
 bases da, 301-302-303
 Biogênicas, aminas, 119, 136
 Bipolares, células da retina
 centros *on* e *off*, 280-282
 morfologia, 4
 nos circuitos da retina, 261, 262
 nos sistemas dos bastonetes e cones, 271-272
 Bliss, Timothy, 187, 189
 Bmall, gene do, 713, 714, 716
 BMALL, proteína, 713, 714, 716
 "Bolhas", 224
 Bomba Na⁺/K⁺, 78-80-81
 Bombas eletrogênicas, 80
 Botão dendrítico olfatório, 369
 botões gustatórios, 382, 383, 384, 386, 387-388
 Botões terminais, 6, 7
 Botulismo, 99-98, 100
 Boulogne, G.-B. Duchenne de, 735
Brachium conjunctivum. *Ver* Pedúnculo cerebelar superior
Brachium pontis. *Ver* Pedúnculo cerebelar médio
 Bradicinesia, 466
 Bradicinina, 241, 243, 243-244
 Braille, 215
 Brain, W. R., 668-669
 BrdU, 565, 657
 Brewster, David, 304
 Brickner, R.M., 674, 676
 Brightman, Milton, 838
 Broca, Paul, 684, 691, 694, 739, 740
 Brodmann, Korbinian, 665, 666
 Bromodesoxiuridina (BrdU), 565, 657
 Brônquios, 514, 515
 Bruce/Brenda, caso de, 782
 Buck, Linda, 372
 Bucy, Paul, 740, 744
 Bulbar, músculo, atrofia do, 469
 Bulbo
 adrenalina e, 140
 na formação encefálica inicial, 559
 no sistema nervoso central, 816, 817
 no tronco encefálico, 822
 núcleo do tracto solitário, 524-525, 526
 receptores dopaminérgicos e, 140
 sistema sensorial visceral e, 524-525
 suprimento sanguíneo, 836
 vista sagital medial, 830
 Bulbo olfatório, 364
 amígdala e, 742
 características do, 378-381
 lobo límbico e, 740
 localização, 828, 829
 migração neuronal de longa distância e, 569
 na formação encefálica inicial, 555, 558-559
 neurogênese no adulto, 652-653, 655
 no sistema olfativo, 363, 364, 378-381
 projeções centrais do, 381
 zona subventricular anterior e, 653
 Bulbocavernoso, músculo, 540, 768, 769
 Buller, A.J., 404
 α-bungarotoxina, 123-124
Bungarus multicinctus, 123
 Bungner, bandas de, 640
 Butil-mercaptopano, 367
 C, fibras, 144, 231-234, 235
 C/EBP, 184, 185, 187
 CA1, neurônios piramidais em, 188, 189, 190, 192, 196, 197-198
 Ca²⁺. *Ver* Cálcio, íon
 Ca²⁺/calmodulina, 164-167
 Ca²⁺/calmodulina-cinase, 170, 171, 630, 631
 CA3, neurônios piramidais em, 188, 189

- Cabeça, movimento e posição da detectando a aceleração angular, 352-353 detectando a aceleração linear, 349-351 dimensões do movimento, 344 neurônios motores superiores e, 425-426, 431 reflexo vestibulo-cervical, 357-359
- Cabeças dos espinhos, 168
- CACNA, genes, 67-68
- Cadeia de neurônios simpáticos paravertebral, 520
- Caderinas, 583, 584, 593, 594
- Caenorhabditis elegans*
datação neuronal e, 565 diferenciação neuronal e, 567 experimentos com imagens e, 163 netrinas em, 585 proteínas receptoras para odores e, 373 tamanho do genoma, 2
- Cães, “diagnóstico olfativo” e, 374
- Cafeína, 143, 726
- Cainato, 122, 124
- Cajal, Santiago Ramón y, 3-4, 168, 573, 579, 585
- Calbindina, 160
- Calcineurina, 166-167
- Cálcio, bombas de, 78, 80-83, 160, 161
- Cálcio, íons (Ca^{2+})
ativação da proteína-quinase C, 164-165 como um segundo mensageiro, 160, 161, 162 concentrações citosólicas e extracelulares, 33, 160 corantes indicadores, 163 depressão sináptica de longa duração e, 197-98, 199 espinhos dendríticos e, 169 liberação de neurotransmissores e, 85, 91, 97-98, 100-102 mobilidade do cone de crescimento axonal e, 580, 582 na adaptação à luz, 267-269 na plasticidade sináptica de curta duração, 178, 179-180 na transdução mecanoelétrica em células ciliadas, 327, 329 na transmissão de sinal em sinapses químicas, 87-88, 88-89 nas vias de transdução de sinal intracelular, 172, 174, 175 plasticidade dependente de atividade e, 630, 631 potenciação de longa duração e, 191, 192, 196, 199 potenciais de placa e, 94-95 receptores NMDA e, 130 regulação pré-sináptica de, 104-105 sinalização quimioatratadora e, 586 sinaptotagmina e, 104-105
- Cálcio verde, 163
- Cálice óptico, 558-559
- Calmodulina, 104-105, 160, 164-167
- Calor
sistema da dor e, 233
Ver também Temperatura
- Calor, fibras de, 241, 243
- Caloso, corpo
anormalidades no crescimento axonal e, 585 conexões córtico-corticais, 667 crises convulsivas e, 201, 203 em pacientes com cérebro partido, 696 localização, 828, 829, 832, 833 vista sagital medial, 830
- Camada granular, 483-484, 484
- Camada granular externa, 492
- Camada molecular, 484
- Câmara anterior (olho), 253-254
- Câmara posterior, 253, 254
- Campo visual
déficits, 294-296 mapeamento funcional no córtex visual primário, 300-301 representação retinotópica, 291-294, 588-590
- Campo visual frontal, 444, 502-505, 507, 509-510
- Campo visual inferior, 291-293
- Campo visual superior, 291-292, 292-293
- Campo visual temporal, 291-293, 293-294, 294-295, 295-296
- Campos motores, 439
- Campos receptivos
análise de unidades isoladas de, 18 de aferentes sensoriais, 210-211, 212 de células ganglionares da retina, 278-279, 280-281, 282-283 de neurônios da parede do tórax em fêmeas lactantes, 773-774 efeito transitório de anestesia sobre, 227-228
- CAMs, 583, 584
- Camuflagem, 304
- Camundongo
bulbo olfatório, 224, 381 genes de receptores para odores, 373 nocaute para POMC, 532 sistema vomeronasal, 371 tamanho do genoma, 2
Ver também Roedores
- Canabinoides, 147
- Canais ativados por acetilcolina, 107-111, 112-113
- Canais ativados por GMPc, 267-268, 268-269
- Canais ativados por nucleotídeos cíclicos, 161, 162, 375, 376
- Canais de cálcio
CACNA, genes, 67-68 doenças genéticas dos, 76-75, 77 estrutura molecular e topologia, 70, 71 funções dos, 67-68 mutações, 76 na sensibilização de curta duração, 184, 185, 187 receptores GABA metabotrópicos e, 134
Ver também Canais de cálcio dependentes de voltagem
- Canais de cálcio dependentes de voltagem
liberação de neurotransmissores e, 97-98, 100-102, 162 nos cílios vestibulares, 347 perda relacionada a doenças de, 99 proteínas G e, 160 transdução intracelular de sinal e, 160, 161 transdução mecanoelétrica em células ciliadas cocleares e, 327, 329 transmissão de sinal nas sinapses químicas, 87-88, 88-89
- Canais de K^+
doenças genéticas e, 75, 77 elo S4-S5, 74, 75 estrutura molecular e topologia, 71, 73-74, 75 mutações nos, 76 na sensibilização de curta duração, 184, 185, 187 potenciais de ação e, 55, 56 propriedades e funções dos, 64-64-65, 67-68, 69 receptores GABA metabotrópicos, 134 receptores muscarínicos e, 160 receptores α -adrenérgicos e, 140 “sequência assinatura”, 73 toxinas que afetam, 72 transdução mecanoelétrica em células ciliadas e, 329
- Canais de Na^+ ativados por voltagem, 160
- Canais de potássio dependentes de cálcio, 329, 347
- Canais iônicos
ativados pelo calor, 70 ativados por estiramento, 70 bloqueadores, 45-46 definição, 28 diversidade determinada a partir de estudos moleculares, 64-65, 67 doenças genéticas e, 76-75, 77 estrutura molecular e topologia, 70-71, 73-74 experimentos de expressão heteróloga no *Xenopus*, 66 permeabilidade seletiva da membrana e, 45-46 subjacentes ao mecanismo do potencial de ação, 61-62, 64-65 tipos de, 61 toxinas que afetam, 72 visão geral dos, 61
Ver também Canais iônicos ativados por ligante; Canais iônicos ativados por voltagem; *canais específicos*
- Canais iônicos ativados pelo calor, 70
- Canais iônicos ativados por estiramento, 70
- Canais iônicos ativados por ligante
cálcio, 160, 161 funções dos, 67-68, 70 potenciais de membrana pós-sinápticos e, 107-111, 112-113 purinérgicos, 142-143 tipos de, 65, 67-68, 70 visão geral dos, 115-116
Ver também Receptores ligados a canais
- Canais iônicos ativados por voltagem
descoberta e caracterização dos, 61-62, 64-65 doenças genéticas dos, 76-77 estrutura molecular e topologia, 70-71, 73-74 Na^+ , 160 tipos de, 65, 67-68 toxinas que afetam os, 72 visão geral dos, 61
- Canais semicirculares, 318-319, 343, 344, 351-353
- Canal central, 555, 841
- Canal *reuniens*, 344
- Canalopatias, 76-75, 77
- Canamicina, 315
- Canários, 650-653
- Câncer
carcinoma de células basais, 556, 557 carcinoma de células pequenas, 99 “diagnóstico olfativo”, por cães, 374 mielotomia de linha média e, 239, 240 tumores de células gliais, 557
- Câncer de pulmão, liberação de alcanos e, 374
- Canivete, sinal do, 449-450
- Cannabis sativa*, 146, 147
- Cannon, Walter, 516, 518, 733, 734, 737
- Canto, aprendizado do, 616-618
- Capa, ritmo, 716-717
- CAPS, 103, 104-105
- Capsaicina, 233, 234, 392
- Cápsula interna
localização, 455, 832, 833 nas vias visuais, 289-290 sistema coluna dorsal-lemnisco medial, 218, 220
- Características sexuais secundárias, 763
- Caráter, córtex associativo frontal e, 673-674, 676
- Carbamazepina, 201, 203
- Carbono 14 (C^{14}), 656-657
- Carcinoma basal nevoide, 557
- Carcinoma de células basais, 556, 557
- Carcinoma de células pequenas, 99
- Cardiovascular, função controle neurovegetativo da, 534-537
Ver também Irrigação sanguínea; Coração

- CaRE, 170, 171
 Caribdotoxina, 72
 Carneiros, *imprinting*, 612
 Carvona, 365
 Caspase-3, 646, 647
 Catalepsia, 140
 Cataplexia, 730
 Cataratas, 254, 256, 625
 Catecolaminas
 adrenalina, 140
 biossíntese, 137, 175
 características funcionais das, 121
 distribuição no encéfalo, 138
 dopamina, 137-138, 140
 histamina, 140-141
 membros das, 137
 noradrenalina, 140
 serotonina, 141-142
 tirosinohidroxilase e, 175
 Catecol-O-metiltransferase (COMT), 138, 140
 β -catenina, 550, 551
 Cauda equina, 819
 Caudal (posição), 815, 816
 Causalidade, 200
 Cavidade craniana, 839
 Ccg, gene, 713, 714, 716
 CDK5/P35, 572
 Cefalorraquidiano, fluido (ou líquido), 32-33
 Cegueira cortical, 621-622
 "Cegueira do rio", 625
 Cegueira noturna, 265, 269-270
 Cegueira noturna estacionária congênita, 75, 77
 Cegueira para cores, 274, 276-277
 Célula-tronco, fator, 571
 células amplificadoras transitórias, 564, 654-655
 Células basais (das papilas gustativas), 387-388
 Células bipolares do tipo cone, 271-272
 Células ciliadas. *Ver* Cóclea, células ciliadas da; Células ciliadas vestibulares
 Células ciliadas externas, 322, 323, 329, 330
 Células ciliadas internas, 322, 323, 329, 330
 Células ciliadas vestibulares
 adaptação, 346
 ajuste elétrico, 346-347
 canal semicircular, 351-352
 características das, 345, 348
 sentindo a aceleração linear, 349-351
 Células de face, 678-679
 "Células de lugar", 187, 189
 Células de Mauthner, 358-359
 Células endodimárias, 654
 Células estreladas, 483-484, 484, 485, 665, 666
 Células ganglionares anãs, 271-272
 Células ganglionares da retina
 adaptação à luz, 283-284
 antagonismo centro-periferia, 283-284, 284-285
 campo receptivo, 278-279, 280-281, 282-283
 contraste de luminância e, 282-283
 crescimento e decussação no quiasma óptico, 581-582
 detecções de alterações na luminância, 278-281, 281
 formação do mapa retinotópico, 588-590
 fotoarrasto e, 711, 712
 morfologia, 4, 11
 nervo óptico e, 261
 neurogênese em vertebrados adultos não mamíferos, 650-651, 651-652
 nos circuitos da retina, 261, 262, 263
 nos sistemas de bastonetes e cones, 271-272
 projeções centrais, 289-292
 Células ganglionares do tipo M, 303, 305-307
 Células granulares
 características das, 483-484, 491
 células de Golgi e, 484
 fibras musgosas e, 483-484, 491
 meduloblastoma e, 557
 migração neuronal de longa distância e, 569
 neurogênese no adulto, 652-653
 no mutante *reeler*, 492, 493
 olfatórias, 378-379, 379-380
 Células gustativas, 382, 386, 387-388
 Células K, 305-306, 306-307
 Células mitrales, 378-381
 Células nervosas. *Ver* Neurônios
 Células neuroepiteliais, 568, 570
 Células para longe, 302-303
 Células para perto, 302-303
 Células precursoras neurais, 546-547
 Ver também Células-tronco neurais
 Células precursoras neurais multipotentes, 654
 Células progenitoras neurais, 548
 Células-tronco
 ambiente (nicho), 652-653
 possibilidades clínicas com, 548-549
 terapia para a doença de Parkinson e, 466
 tipos de, 548
 Ver também Células-tronco embrionárias; Células-tronco neurais
 Células-tronco embrionárias, 548, 549
 Células-tronco neurais multipotentes, 637
 Ver também Células-tronco neurais
 Células-avó, 678-679
 Células-tronco neurais
 características das, 548
 datação neuronal e, 565
 na neurogênese durante o desenvolvimento, 563, 564
 neurogênese no adulto e, 652-655
 no encéfalo adulto, 649-651
 origem das, 546
 regeneração do tecido neural e, 637
 reparo do sistema nervoso e, 635
 zonas subventriculares e, 653-654, 655
 Células-tronco somáticas, 548
 Centro de controle do canto (em pássaros), 650-653
 Centro de mirada vertical, 501-502, 508, 507, 509
 Centro *off*, células bipolares, 280-282
 Centro *off*, células ganglionares da retina de, 278-281, 281, 283
 Centro *on*, células bipolares, 280-282
 Centro *on*, células ganglionares da retina, 278-281, 281, 282, 283-284
 Centro pontino de micção, 537, 538, 539
 Centro vocal superior, 651-652
 Centro-periferia, antagonismo, 283-283-284, 284-285
 Centro-periferia, organização, 464
 Centros da mirada, 501-505
 Centros de vergência, 511-512
 Cerebelar, verme, 510-511
 Cerebelares, pedúnculos, 476, 477-478
 Cerebelo, 11, 13-15, 23-25
 aférentes, 478-480
 alças excitatórias e inibitórias, 484-485
 análise genética, 492-493
 aprendizado e memória de procedimentos e, 807, 808
 aprendizado motor e, 485-487
 circuitos do, 482-487
 coordenação e correção do movimento, 486-490
 córtices associativos e, 668
 depressão sináptica de longa duração no, 198-200
 eferentes, 480-482
 endocanabinoides e, 149
 estruturas de matéria cinzenta, 475, 477
 função primária do, 475, 477
 informação proprioceptiva e, 220-221
 interações tróficas afetando conexões neuronais, 599
 lesões e, 487-488, 490-491
 migração neuronal de longa distância e, 569
 migração neuronal diferenciada no, 571
 na formação encefálica inicial, 555
 neurônios motores superiores e, 398-399, 475, 477, 577, 482, 491
 no sistema nervoso central, 816, 817, 818
 no tronco encefálico, 824
 organização do, 475, 477-478
 receptores endocanabinoides e, 147
 redução de erro motor e, 475, 477, 488-490, 490, 491
 representação ipsilateral, 479
 vista sagital medial, 830
 Cérebro
 função da linguagem e, 691
 no sistema nervoso central, 816, 817
 Cérebro partido, pacientes com o, estudos de linguagem em, 696-700
 Cerebrocerebelo, 475, 477, 476, 480-481, 491
 Cervical, aumento, 819
 Cervical, flexão, 558-559
 Cervical, medula espinhal, 517, 819
 Cervical, nervos, 817, 819
 Cesto, células em, 483-484, 484, 485, 493
 c-fos, proteína, 172
 Chalfie, Martin, 163
 Chimpanzés, linguagem e, 691-692
Chlamidia trachomatis, 625
 Chomsky, Noam, 693
Chondodendron tomentosum, 123
 Choque espinhal, 448-449
 Chordin, proteína, 552, 554, 558, 556
 Cianeto de hidrogênio, 367
 CIC3, 103
 Ciclo das vesículas sinápticas, 96-98, 101-105, 107
 Ciclo estral, 777
 Ciclo glutamato-glutamina, 126, 128-129, 130
 Ciclos menstruais, 368, 371
 Cicloxigenase (COX), 243-245
 Ciliados, processos (olho), 253
 Ciliar, corpo (olho), 253, 254
 Ciliar, gânglio, 289-290, 290-291, 515, 517, 520, 642
 Ciliar, músculo, 257-258
 Cílios olfatórios, 369, 370, 372
 Cinase de adesão focal, 585
 Cinases reguladas por sinais extracelulares, 165-167, 630, 631
 Cinesina, 90, 92
 Cíngulo, 434
 Cíngulo, áreas motoras do, 434
 Cíngulo, córtex do, 241, 740
 Cíngulo, giro do, 739, 740, 741, 830, 832
 Cíngulo, sulco do, 444, 447-448, 830
 Cinocílio (vestibular), 345, 346, 352
 Cinocílios (cocleares), 325, 326
 Circadiano, relógio, 622-623
 biologia molecular do, 713-714, 716
 ciclo do sono, 710-713
 "Circuito de Papez", 740
 Circuitos neurais
 bases moleculares de interações tróficas, 600-603
 capacidade de modificação dependente da idade, 613

- características dos, 11-14
efeitos da atividade neuronal sobre o desenvolvimento em, 625-626, 628-629
formação de mapas topográficos, 588-590
interações competitivas afetando conexões neuronais, 597-599
interações tróficas afetando populações neuronais, 596-597
plasticidade dependente de atividade, 625-626, 628-632
sinalização por neurotrofinas, 603, 605-608
sinaptogênese, 590-596
visão geral do desenvolvimento em, 577
- Circulação anterior, 834
Circulação posterior, 834
Círculo de Willis, 838
Circunferencial curta, artéria, 834
Circunjacentes, áreas (do córtex auditivo), 337-338
Circunvalada, papila, 384, 385
Cisternas, 840
Citoarquitônicas, áreas, 664-665, 666
Citocinas, 244-245, 603, 646, 647
Citocromo c, 646, 647
Citoesqueleto
 mobilidade do cone de crescimento axonal e, 579-580, 582
 nos neurônios, 8
 regeneração axonal e, 641
Cl⁻. *Ver entradas em* Cloreto, íon
CL1, 106
Clarke, núcleo dorsal de, 477-479
Clatrina, 103, 104-105, 107
Clk, gene do, 713, 714, 716
CLOCK, proteína, 713, 714, 716
Clono, 448-450
Clordiazepóxido, 134, 136
Cloreto (Cl⁻), canais de
 funções dos, 61
 mutações nos, 76
 receptores da glicina, 137
 receptores GABA e, 133, 134, 135
 topologia dos, 71
Cloreto, íon,
 concentração extra e intracelular, 33
 receptores GABA e, 133
Cloreto, transportadores de, 135
Clorpromazina, 136
Clostridium, bactéria, 99-98, 100
Clostridium, toxinas de, 99-98, 100, 106
Cobras, 123
Cocaína, 139
Coccígeo, nervo, 817, 819
Cóclea, 318-319
 células ciliadas na, 330
 dinâmica da membrana basilar, 321-323
 emissões otoacústicas, 330
 estrutura da, 321, 322
 labirinto vestibular e, 343, 344
 tonotopia, 315, 322
- Cóclea, células ciliadas da, 322
 base estrutural da transdução mecanoelétrica do som, 323-326
 base iônica da transdução mecanoelétrica, 327-330
 codificação auditiva e, 332
 perda auditiva adquirida e, 315
 perda auditiva sensorineural e, 319-320
 tipos de, 330
 vibração da membrana basilar e, 323, 325
- Coclear, partição, 321
Coclear póstero-ventral, núcleo, 332, 333
Cocleares, implantes, 319-320-320, 331
Cocleares, núcleos. *Ver* Núcleos cocleares
Codificação neural, sistema gustativo e, 389-391
Cognição
 córtices associativos e, 663
 definição, 663
 dimorfismo sexual na, 785-788
Cohen, Stanley, 601
Colágenos, 583
Colapinto, J., 782
Cole, Kenneth, 42
Colecistocinina, octapeptídeo, 145
Colesterol
 e doenças congênitas do sistema nervoso, 554, 558
 esteroides sexuais e, 766-767
Colículo inferior
 integração no, 336-337
 localização, 824
 na formação inicial do encéfalo, 559
 sistema auditivo, 316, 333
 vista sagital medial, 830
Colículo superior
 atividades motoras e, 425-426
 campos de movimento dos neurônios no, 508
 distúrbios hipocinéticos do movimento e, 467
 eferências cerebelares e, 482
 eferências da substância nigra, parte reticular, 458, 459
 integração sensorio-motora no, 503-507
 localização, 476, 824
 movimentos oculares e, 460, 461, 462, 472, 510-512
 na formação encefálica inicial, 559
 nas vias visuais, 289-290, 290-291
 sacadas (movimentos oculares) e, 469, 472, 502-507, 509
 tracto colículoespinal, 426, 431
 vias da dor e, 237-238
 vista sagital medial, 830
Colina-acetiltransferase (CAT), 121
Colinérgicas, sinapses
 circuitos dos núcleos da base e, 456
 metabolismo da acetilcolina nas, 121-122
- Colinérgicos, nervos/núcleos
Colinérgicos, neurônios
 migração e diferenciação, 571
 sono e, 726, 727
Colinérgicos, núcleos, 724-725, 727
Colinérgicos, receptores, 534
Colinesterase, inibidores, 127
Coloração, métodos de, 10, 11, 16-17, 17
Coluna dorsal, núcleos da, 218, 220, 219, 220-221, 236, 525
Coluna dorsal, vias da dor da, 525
Coluna dorsal-lemnisco medial, sistema da
 distinto do sistema anterolateral, 235-236
 tato não discriminativo após lesão ao, 241
 via da dor da coluna dorsal e, 525
 via visceral da dor, 239-240
 visão geral do, 218, 220, 219
Coluna intermediolateral, 518, 519
Colunar, organização
 e reconhecimento de faces
 no córtex temporal inferior, 678-680
 no córtex cerebral, 224, 225-226
 Ver também Colunas de dominância ocular
Colunares, conexões, 665
Colunas de dominância ocular
 efeito da privação visual sobre as, 623-624
 marcação transneuronal e, 618, 619
 sinais de entrada a partir dos dois olhos, 301-303
Colunas dorsais
 lesões, 236-237
 na anatomia da medula espinal, 820, 821
 no sistema coluna dorsal-lemnisco medial, 218, 220
 via da dor, 525
 via visceral da dor, 239-240
Colunas laterais, 820, 821
Colunas ventrolaterais, 821
Coma, 355
Comissura anterior
 conexões corticocorticais, 667
 em pacientes com o encéfalo partido, 696
 localização, 832, 833
 visão sagital medial, 830
Comissuras, 15-16
Competitiva, interação, entre os olhos, 623-624
Complexinas, 103, 102, 104
Complexo de histocompatibilidade principal (MHC), 370
Complexo geniculado medial do tálamo dorsal, 333, 337-338, 338, 744-745
Complexo macrogglomerular, 762
Complexo nuclear ventral posterior do tálamo, 222, 360, 361, 525
- Complexo nuclear vestibular, 423
Complexo olivar superior, 315-316, 333
Complexo vestibular, 480, 481-482
Comportamental, plasticidade
 formas de, 181, 183
 plasticidade sináptica e, 180-185, 187, 189
Comportamento
 agressivo, 743-744
 congelamento, 744-745
 feromônios e o sistema vomeronasal, 369, 370-371
 "imprinting" ou impressão, 612
 lesão do córtex associativo frontal e, 673-674, 676
 maternal, 774-775
 parental, 771-774
 períodos críticos e, 611, 613
 sexualmente dimórfico, 761-763
 sono e, 721
 Ver também Emoções/comportamento emocional; Instintivo, comportamento; Reprodutivos, atividade e comportamento; Social, comportamento
Comportamento agressivo, 743-744
"Comportamento de congelamento", 744-745
Comportamento de fuga com batida de cauda, 358-359
Comportamento inato, 612
Comportamento intrínseco
 canto dos pássaros, 616-618
 Ver também Comportamento instintivo
Comportamento materno, 774-775
 olfato e, 368
Comportamentos parentais, 771-774
Computadorizada, tomografia (TC), 19
Comunicação
 processamento no córtex auditivo e, 339-341
 sistemas de símbolos e, 690
Concha (aparelho auditivo), 317-319
Condicionado, medo, resposta do, 744-745
Condicionamento de piscar, 808
Condução, afasia de, 694
Condução, perda auditiva de, 319-320, 320
Condução, velocidade de, dos potenciais de ação, 53-54
Condução saltatória, 57, 58
Condutância da membrana dependente de voltagem, 45-48
Condutância de membrana, dependente de voltagem, 45-48
Cone de implantação axonal, 6, 7
Cones, células
 características dos, 261
 distribuição anatômica, 272-273-274

- estrutura, 262
 genética dos fotopigmentos, 276-277
 relações com outros neurônios da retina, 271-272
 retinite pigmentosa, 265
 visão de cores e, 273-274, 276-277
- Cones de crescimento. *Ver* Cones de crescimento axonal
 Cones de crescimento axonal, 577-579
 bases moleculares da mobilidade, 579-580, 582
 orientação no quiasma óptico, 581-582
- Conexões córtico-corticais
 córtices associativos e, 667
 sistema somatossensorial e, 226-227
- Conexões laterais, 665
- Conexons, 87
- Confiabilidade (social), avaliação da, 753, 754
- Coniocular, via, 305-306, 306-307, 309-310
- Conotoxinas, 123
- Consolidação da memória, 794
- Consonância, na música, 316-317-318
- Consonantes, 688, 689
- Constância de cor, 275
- Constantine-Paton, Martha, 627
- Construção pupilar, 498-499
- Contato, lentes de, 256
- Contraste de cor, 275
- Controle motor descendente, 423-425-426
- “Controle-mestre”, genes de, 558-559
- Conus*, toxinas do molusco marinho do gênero, 123
- Convergência, 7, 499-500, 599
- Convulsão neonatal familiar benigna, 75, 77
- Coordenação pré-motora, 429
- Coração
 receptores muscarínicos, 159-160
 regulação neurovegetativa do, 536
 sistema motor visceral e, 514, 515, 536-537
- Corda timpânica, do nervo facial, 382
- Cordas vocais, 688
- Coreiforme, movimento, 468
- Coren, Stanley, 698
- Córnea, 253, 254, 256, 257-258
- Corno de Amon, 189
- Corno ventral lateral da medula espinhal, 424-426
- Corno ventral medial da medula espinhal, 423, 424
- Cornos dorsais (medula espinhal)
 ações pós-sinápticas do ATP, 142
 localização e características dos, 819, 820, 821
 modulação da dor e, 248, 249, 249-250
- sensibilização central à dor e, 243-245
 sistema anterolateral, 236-237
 tracto corticoespinhal, 436
 via central da dor, 234-235, 236-237
 via visceral da dor, 239
- Cornos laterais
 localização e características, 819, 820, 821
 neurônios pré-ganglionares do sistema simpático, 518, 519
- Cornos ventrais
 localização e características dos, 819, 820, 821
 sistema de controle motor descendente e, 423-426
 tracto corticoespinhal e, 436
 tracto rubroespinhal, 431
- Coroide, retinal, 253, 254
- Coronais, secções, 816
- Corpo
 informações tácteis trazidas pelo sistema sensorial a partir do, 218, 220, 219
 mapeamento somatotópico, 222-223
 vias proprioceptivas do, 220-221
- Corpo caloso, agênese do, 585
- Corpo carotídeo, 535
- Corpo estriado
 dopamina e, 137
 em circuitos desinibitórios, 460
 número de neurônios espinhosos médios no, 459
 organização funcional, 453-458
 sinais de entrada dopaminérgicos e, 465
 via indireta através dos núcleos da base e, 462
- Corpo restiforme, 478
- Corpos mamilares
 amnésias e, 799
 localização, 528, 529, 823, 829
 nos distúrbios da memória declarativa, 800
 síndrome de Korsakoff, 799
 sistema límbico e, 740, 741
 vista sagital medial, 830
- Corrente capacitiva, 43
- Corrente migratória rostral, 653, 655
- Corrente pós-sináptica, 110-111
- Correntes excitatórias pós-sinápticas, 777
- Correntes iônicas
 condutância de membrana dependente de voltagem, 45-48
 dependentes de voltagem, 43-46
 fluxo passivo, 51-54
 processos sensíveis à voltagem que afetam as, 48
- Correntes iônicas dependentes de voltagem, 43-46
- Correntes macroscópicas, 62
- Correntes microscópicas, 62
- Córtex (plural, córtices), definição, 15-16
- Córtex associativo frontal
 armazenamento da memória de longa duração, 806
 função da linguagem e, 687
 “neurônios de planejamento” em macacos, 680-681, 683
- Córtex associativo parietal, 668-671
 dor e, 241
 lesões que afetam a visão, 309-310
 “neurônios da atenção” em macacos, 674, 676-679
- Córtex associativo sensorial na memória não declarativa, 807
 “neurônios de atenção”, 678-679
 priming de percepção e, 807-808
- Córtex auditivo
 mapeamento tonotópico, 338-339
 “neurônios da atenção”, 678-679
 processamento de sons, 339-341
 representação de sons complexos, 340-341
 ritmo capa, 716-717
 subdivisões, 338
- Córtex auditivo primário, 333, 338, 339
- Córtex cerebelar, 476
 efeito de mutações sobre o, 493
 folhas, 831
 na circuitaria cerebelar, 482-586
 projeções ao cerebelo, 477-478
 projeções do, 480-482
- Córtex cerebral
 amígdala e, 742, 746, 748-749
 anatomia do, 831, 832
 áreas da linguagem, 690
 armazenamento de longa duração de memória declarativa e, 805-807
 crises epilépticas e, 201-203
 estrutura, 664-667
 matéria cinzenta, 832
 migração neuronal de longa distância e, 569
 módulos, 224-225
 na formação encefálica inicial, 555, 558-559
 neurogênese no, 564
 neurônios motores superiores e, 398
 organização laminar, 666
 representação somática da parede do tórax em ratos em lactação, 772-774
 sinais para o cerebelo, 478-479
 sistema vestibular e, 360-361
 sono e, 721, 723, 726-727, 728
 via corticoestriatal, 454-457
- Córtex cingulado posterior, 723
- Córtex do cíngulo anterior, 237-238, 723
- Córtex entorrinal, 364, 381
- Córtex estriado (área 17 de Brodmann)
 combinando aferências dos dois olhos, 301-302-303, 305
 conexões com os lobos parietal e temporal, 308-309
 mapeamento visuotópico, 293-294, 294-295
 projeções de células ganglionares da retina para o, 289-290
 Ver também Córtex visual primário
- Córtex frontal dorso-lateral, 723
- Córtex gustativo, 382-383
- Córtex gustativo insular, 382
- Córtex insular
 localização, 827, 828
 rede neurovegetativa central e, 526, 527
 vias da dor e, 237-238, 240, 241
- Córtex insular posterior, 526
- Córtex motor
 conectividade com córtices associativos, 668
 expressões faciais e, 735
 localização e função, 827
 projeções a partir dos núcleos da base para o, 459
 vias indiretas para a medula espinhal, 430-431
 Ver também Córtex motor primário
- Córtex motor primário
 comportamento motor etologicamente relevante, 438-439, 442
 controle dos movimentos, 398, 436-439, 442-443
 diferenças do córtex pré-motor, 445
 estrutura citoarquitetônica, 432, 434
 funções do, 423
 localização, 432
 mapas motores, 436-439, 442
 organização funcional, 436-439, 441-444
 padrões de fraqueza facial e, 433-434
 sinais de entrada para o, 432, 481
 tractos corticobulbar e corticoespinhal, 434-436
 Ver também Córtex motor
- Córtex occipital contralateral, 677, 678-679
- Córtex olfativo, 742
- Córtex orbitofrontal
 sistema gustativo e, 382-383
 sistema olfativo e, 364
- Córtex orbitofrontal caudolateral, 382
- Córtex piriforme, 363, 364, 365, 381, 831
- Córtex pré-frontal
 amígdala e, 746, 748, 749
 depressão e, 750
 em distúrbios da memória declarativa, 800
 “neurônios de planejamento” em macacos, 681, 683

- na memória não declarativa, 807
no aprendizado motor, 808
processamento emocional e, 753
- Córtex pré-frontal medial
amígdala e, 742, 743
depressão e, 750
processamento emocional e, 740, 753
rede autonômica central e, 526, 527
- Córtex pré-frontal orbital, 740, 741
amígdala e, 742, 743
depressão e, 750
processamento emocional e, 753
- Córtex pré-frontal orbital-medial
alça límbica e, 755
aprendizado associativo e, 756
dependência de drogas e, 758
"hipofrontalidade", 758
regulação da bexiga e, 537
- Córtex pré-motor
conexões com os córtices associativos, 668
diferenças do córtex motor primário, 432, 445
funções do, 444-448
movimento e, 398
organização do, 444
projeções cerebelares para o, 480
- Córtex pré-motor lateral, 445-447-448
Córtex pré-motor medial, 447-448
Córtex rinal, 800
Córtex sensorio-motor, 716-717
Córtex somatossensorial
localização e função do, 827-828
modulação da dor e, 249
"neurônios de atenção", 678-679
períodos críticos e, 632
vias da dor e, 236-238
Ver também Córtex somatossensorial primário
- Córtex somatossensorial primário
áreas, 222
localização, 219
mapas somatotópicos, 222-223
núcleo ventral posterior lateral e, 218, 220
organização, 223-226
plasticidade no adulto, 227-228
vias da dor e, 237-238, 242
Ver também Córtex somatossensorial
- Córtex somatossensorial secundário, 218, 220, 226
- Córtex temporal
função da linguagem e, 687, 702, 703
lesões no, 671-673
"neurônios de reconhecimento" em macacos, 678-679
- Córtex temporal inferior
lesões e, 309-310, 672
organização colunar e reconhecimento de faces, 678-679, 680
- Córtex vestibular, 360-361
- Córtex visual
experimentos de privação visual com dominância ocular, 620-625
interações tróficas que afetam conexões neuronais, 599
lembrando imagens visuais e, 806, 807
"neurônios de atenção", 677, 678-679
períodos críticos e, 617-618, 620-625
- Córtex visual primário
arquitetura, 298-301
colunas de dominância ocular, 618, 620, 619
em déficits de campo visual, 294-295, 295-296
localização, 830
orientação preferencial dos neurônios, 296-297, 297-298, 300, 301
projeções de células ganglionares da retina para o, 289-290
propriedades de sintonia espaço-temporal dos neurônios, 296-299
Ver também Córtex estriado; Córtex visual
- Córtices associativos
amígdala e, 742
cognição e, 663
conexões nos, 667-668
deficits de atenção, 668-671
deficits de planejamento e personalidade, 673-674, 676
deficits de reconhecimento, 671-673
eferências ao caudado, 454
projeções cerebelares para os, 480
visão geral do, 663-664, 683, 685
Ver também córtices específicos
- Cortisol
hiperplasia adrenal congênita e, 779-780
ritmicidade circadiana, 708
- Cotransmissores, 89-90, 518
Cotransportador K^+ / Cl^- , 78, 135
Coumadina, 122, 124
CPEB, 184, 185, 187
- CREB
características, 170-171
dependência de drogas e, 757
depressão sináptica de longa duração e, 200
e aprendizado e memória em *Drosophila*, 186
na potenciação de longa duração, 195, 196
na sensibilização de longa duração, 184, 185, 187
plasticidade dependente de atividade e, 630, 631
- Creutzfeldt-Jakob, doença de, 488-489
- Crianças, desenvolvimento da linguagem em, 614-617
"Crianças feras", 615-616
- Cribriforme, placa, 364, 369
- Crick, Francis, 721
- Crises convulsivas, 75, 77, 128-129, 201-201, 203
- Crista, 351, 352
- Crista neural, 546, 547, 568
- Crista neural, células da, 568, 570-571
- Cristalino (olho)
características do, 253
localização, 254
refração da luz e, 253-258
- Cristalografia de raios X, 71, 73-74
- Cromafínicas, células, 571
- Cromáticas, aberrações, 257-258
- Cromossomo X
cegueira para cores e, 276-277-277
determinação do sexo e, 763-764, 765
doenças congênicas e, 559
doenças genéticas, 779
- Cromossomo Y
determinação do sexo e, 763-764, 765
doenças genéticas, 779
- Cromossomos
tipos de, 763
Ver também cromossomos sexuais
- Cromossomos sexuais
determinação sexual e, 763-764
doenças genéticas, 779
Ver também Cromossomo X; Cromossomo Y
- Crustáceos. *Ver* Lagostas
- Cry, gene, 713, 714, 716
- CRY, proteína, 713, 714, 716
- CSP, 103
- Cúpula, 351-352, 352-353
- Cúpula-endolinfa, sistema, 352-353
- Curare, 92, 94-95, 123
- Curran, Tom, 492
- Curtis, David, 133
- Curva normal, 314
- Damasio, Antonio, 753
- Damasio, Hanna, 703
- Darwin, Charles, 737-738
- DAT, 138
- Datação neuronal, 565
- db, mutante, 532-533
- DCC, 585
- DCC, receptores, 584
- DCX, gene, 574
- DCX, proteína, 572, 574
- Decibéis (dB), 313
- Decisão, tomada de, 753
- Decussação
definição, 289
do lemnisco medial, 218, 220
no quiasma óptico, 581-582
- Decussação do pedúnculo cerebelar superior, 480
- Dedos
receptores nas articulações, 217
Ver também Tato
- Dedos de zinco, nos fatores de transcrição, 582
- Déficit auditivo monauricular, 319-320, 332
- Déficits de atenção, 668-671
- Déficits de reconhecimento, 671-673
- Déficits motores
estimulação encefálica profunda e, 470
hipercinéticos, 467, 468-469, 470
hipocinéticos, 465-469, 470
padrões de fraqueza muscular facial, 433-434
- Degeneração macular "úmida" relacionada com a idade 260
- Degeneração macular relacionada à idade, 258, 260, 269-270
- Degeneração macular relacionada à idade, forma "seca", 260
- Degeneração macular relacionada à idade não exudativa, 260
- Degeneração vascular exudativa vascular relacionada com a idade, 260
- Delaminação, de células da crista neural, 570
- Delta, ondas, 716-718
- Delta-FosB, 757
- Demência, 811
- Dempsey, Edward, 716-717
- Dendritos
características dos, 5, 6
citoesqueleto nos, 8
crescimento, 578
inervação neuronal e, 600-601
- Dendrotoxina, 72
- Densidade pós-sináptica, 168, 591, 593
- Denteado, giro, 652-653
- Denteado, núcleo, 476, 477-478, 480, 482
- Dependência, 139, 753-758
- Dependência de estado, 189-190
- Dependência de substância química, 139
- Dependência e abuso de drogas, 139, 753-758
- Dependência química. *Ver* Dependência e abuso de drogas
- Depressão (sináptica). *Ver* Longa duração, depressão sináptica de
- Depressão (transtorno de humor)
amígdala e circuitos relacionados, 749
base neurobiológica, 750
descrições da, 750
distúrbios do sono e, 729
drogas psicoterapêuticas, 136, 750-752
hemisfério cerebral direito e, 751-752
- Depressão de longa duração (LTD), 173-174, 187, 189, 197-200
- Depressão maior, 750
- Depressão maníaca, 750

- Depressão sináptica, 178, 179-180, 180-181, 183-184
Ver também Depressão de longa duração
- Depressão unipolar, 750
- Dermátomos, 209
- Descerebração, rigidez de, 360, 448-450
- Desenvolvimento do encéfalo
 anormalidades genéticas, 559, 562
 bases moleculares do, 547-554, 558
 diferenciação neuronal, 566-568
 expressão gênica sequencial e, 560
 formação das principais subdivisões, 554-559
 GABA e, 135
 gastrulação, 545, 546
 genes homeóticos e, 558-559, 559, 560
 hormônios esteróides gonadais e, 765-768
 intersexualidade genética e, 781
 neurogênese, 562-564
 neurulação, 546-554, 558
 rombômeros, 561-562
- Desinibição, circuitos no núcleo da base e, 460
- Desipramina, 136
- Desoxirribonucleico, ácido (ADN), 1
- Despolarização, 26-27, 50, 54, 56, 55
- Detectores de coincidência, 334-336
- Deuteranopia, 274, 276, 276-277
- Diacilglicerol (DAG)
 ativação da proteína-quinase C, 164-165
 como segundo mensageiro, 161, 162
 e depressão sináptica de longa duração, 198, 199
 nas vias de transdução de sinal, 172, 173, 174, 175
- Diamond, Milton, 782
- Diazepam, 134, 136
- Dicentra cucullaria*, 122, 124
- Dicionário da língua inglesa (Johnson)*, 693
- Dicromacia, 274, 276-277
- Dieldrin, 122, 124
- Diencefalo
 amnésias e, 799
 cápsula interna e, 833
 componentes relacionados ao cerebelo, 477-478
 comportamento emocional e, 737-738
 formação do, 555, 558-559
 memória declarativa e, 799
 no sistema nervoso central, 816, 817
 vista sagital medial, 830, 831
- Difenidramina, 141
- Diferenciação neuronal, 566-568
- Digena simplex*, 122, 124
- Di-hidrotestosterona, 766-767
- Di-hidroxifenilalanina (DOPA), 137
- Dilantin®, 201, 203
- Dimetilsulfeto, 366
- Dimorfismos sexuais
 bases celulares e moleculares, 774-777
 exemplos de, 761-763
 funções cognitivas e, 785-788
 influências hormonais sobre, 765-768
 para comportamentos parentais, 771-774
 relacionados ao controle motor do comportamento reprodutivo, 767-769
 representação no encéfalo, 767-769
- Dinactina, 421
- Dinamina, 103-105, 105, 107
- Dinoflagelados, 72
- Dinorfinas, 145, 146, 249-250
- Dióxido de carbono, 392
- Dióxido de enxofre, 392
- Diplopia, 127, 302-303
- Diplopia ou visão dupla, 302-303, 625
- Disartria, 694
- DISC1, 574
- Disco óptico, 258, 289
- Discriminação de dois pontos, 210-211
- Discurso
 afetivo, hemisfério cerebral direito e, 750
 bases fisiológicas do, 688-689
 na afasia de Wernicke, 695
Ver também Linguagem
- Discurso, sons do córtex pré-motor lateral e, 447-448
 processamento no colículo inferior, 337
 tipos de, 689
 tonalidade e, 317-318
- Disdiadococinesia, 491
- Dishevelled, proteína, 550
- Disjuntivos (não conjugados), movimentos oculares, 499-500
- Dismetria, 491
- Dissociada, perda sensorial, 236-237
- Distrofina, 8
- Distúrbios do sono, 728-730
- Divergência, 7, 599
- Divisão motora visceral. *Ver* Sistema motor visceral
- Divisão parassimpática. *Ver* Sistema nervoso parassimpático
- Divisão simpática. *Ver* Sistema nervoso simpático
- Divisão somática motora, 14-16
- DJ-1*, gene, 466
- DMRI (degeneração macular relacionada com a idade), 258, 260, 269-270
- Dobra neural, 546
- Dobras vocais, 688
- DOC2, 103
- Doce, receptor gustativo, 388-391
- Doença de Lou Gehrig, 421
- Doença de Parkinson
 abordagens terapêuticas, 466
 alças não motoras dos núcleos da base e, 472
 características dos, 465
 deficiências na regulação neurotrófica e, 608
 déficits de aprendizado motor e, 808
 dopamina e, 137
 núcleos da base e, 398-399
- Doenças congênitas
 durante a indução neural, 553-554, 558
 durante o desenvolvimento do encéfalo, 559, 562
- Doenças neurodegenerativas
 abuso de álcool e, 490-491
 canalopatias, 76-75, 77
 deficiências na regulação neurotrófica e, 608
 lesão encefálica e, 645
 óxido nítrico e, 150
 que afetam os terminais pré-sinápticos, 99-98, 100
Ver também doenças específicas
- Doenças neurológicas. *Ver* Doenças neurodegenerativas
- Dominância ocular
 efeito de estrabismo criado experimentalmente sobre, 626, 628-629
 efeito de privação visual sobre, 620-625
 visão geral da, 618, 620-621
- Domoato, 122, 124
- DOPA-carboxilase, 137
- Dopamina
 comportamento de dependência química e, 139, 754, 755, 757
 distribuição no encéfalo, 137, 138
 estrutura, 120
 liberação física durante o aprendizado olfativo, 756
 modulação dos núcleos da base, 464-465
 propriedades como neurotransmissor, 137-138
 proteína G e, receptores acoplados a, 159
 receptores, 138, 140
 síntese de noradrenalina e, 140
- Dopamina, receptores da
 comportamentos afetados pela, 138, 140
 dependência de drogas e, 139, 757
 drogas antipsicóticas e, 136
 tipos D1 e D2, 465
- Dopamina β-hidroxilase, 140
- Dopaminérgicos, neurônios alça límbica e, 754
- comportamento de dependência química e, 755
 na doença de Parkinson e, 466
 núcleo *accumbens* e, 755
- Dor
 aspectos afetivos-motivacionais, 237-238
 aspectos de discriminação sensorial, 236-238
 categorias de, 232, 233
 fantasma, 246
 referida, 236
 sistema quimiossensorial do trigêmeo e, 391
 teoria do portal da, 248, 249
 terminações nervosas livres e, 209
 via da dor da coluna dorsal, 525
Ver também Percepção da dor; Sistema da dor
- Dor, alívio da. *Ver* Analgésicos
- Dor, primeira, 232, 233
- Dor, segunda, 232, 233
- Dor, vias, 233-237
- Dor cutânea, 236
- Dor fantasma, 246
- Dor neuropática, 244-245
- Dor referida, 236
- Dor ureteral, 236
- Dor urinária, 236
- Dor visceral, 236
- Dorsais, raízes (medula espinhal) função, 819
 localização, 820, 821
 neurônios nociceptivos e, 234
- Dorsal (localização), 815, 816
- Dorsal, aorta, 833
- Dorsal, gânglios da raiz dermatômicos, 209
 fibras viscerais sensoriais e, 525
 localização, 519
 no sistema sensorial somático, 207-209
 nociceptores, 231
 reflexo espinhal miotático, 12-14
 via visceral da dor, 240
- Dorsal, núcleo coclear, 332, 333
- Dorsal, tálamo
 cápsula interna e, 833
 localização, 831
 núcleo anterior, 740, 741
 núcleo geniculado medial, 333, 337-338, 338, 744-745
 vista sagital medial, 830
Ver também Núcleos ventrais anteriores do tálamo dorsal; Núcleos ventrais laterais do tálamo dorsal
- Dorsolateral, alça pré-frontal, 472-473
- Dorsomedial, núcleo (hipotálamo), 456, 457, 528, 529, 530, 654
- Doublecortin*, gene, 574
- “Doutrina neuronal”, 3-4
- Downer, John, 743
- Drogas
 AINEs, 243-244
 ansiolíticos, 134, 136
 antipsicóticos, 136, 141
 ototóxicos, 315
 sono e, 726
 tranquilizantes, 134
Ver também drogas individuais
- Drogas psicoterapêuticas, 136
Ver também drogas individuais

- Drosophila melanogaster*
 diferenciação neuronal no olho, 567
 DSCAM e formação de sinapses na, 595-596
 estudos de diferenciação sexual na, 781-784
 expressão sequencial de genes na, 560
 genes homeóticos e, 558-559
 genética do aprendizado e da memória na, 186
 glomérulos do lobo olfatório, 381
 proteínas receptoras de odorantes, 373
 tamanho do genoma, 2
 DSCAM, 595-596
 Duchenne, sorriso de, 735, 736
 Ducto endolinfático, 344
dunce, mutação, 186
 Dura-máter, 839
- Eccles, John C., 404
 Ecolocalização, 337, 339, 340
 Ecto-5' nucleotidase, 142
 Ectoderma, 545, 546
 Ectoderma neural, 566
 Edelman, Gerald, 616-617
 Edinger-Westfal, núcleo de, 289-290, 290-291, 498-499, 515, 520, 521, 824, 825, 826
 EE, células, 339
 Eferentes, neurônios
 definição, 11
 reflexos espinhais miotáticos, 12-14
 Efetoras, enzimas, 159
Ver também Proteína-cinases;
 Proteína-fosfatases
Efrina B2, gene, 582
Efrina-A2, 589
Efrina-A5, 589, 590
Efrina-B, 594
Efrina-B2, 582
 Efrinas
 formação do mapa topográfico e, 589, 590
 na formação de sinapses, 593, 594
 na orientação de axônios no quiasma óptico, 582
 orientação de axônios e, 584, 590
 regeneração axonal e, 648
 Ego, 720
 Ehrlich, Paul, 838
 EI, células, 339
 Eixos anatômicos, 815-816
 Elemento de resposta ao AMPc (CRE), 170, 171, 184, 185, 187
 Elemento de resposta ao cálcio (CaRE), 170, 171
 Eletroencefalografia, 715-717
 Eletroencefalogramas, "dessincronização", 724
 Eletrofisiológico, registro unitário, 18
 Eliminação sináptica, 598
 Emaranhados neurofibrilares, 811
 Embriões, expressão gênica sequencial nos, 560
- Emetropia, 255
 Eminência média (hipotálamo), 528
 Eminências ganglionares, 558-559, 569
 Emoção/comportamento emocional
 alterações fisiológicas associadas a, 733-734, 737
 amígdala e, 749
 autopreservação e, 737-738
 comportamento de reforço e dependência e, 753-758
 comportamento sensorio-motor e, 734, 737
 controle descendente, 738-739
 integração da, 734, 737-739
 inter-relação com razão e comportamento social, 752-753
 modelo neural para, 749
 sinais de entrada para, 734, 737
 transtornos afetivos, 750-751-752
- Emocionais, lateralização das funções, 749, 751-752
 Encefalinas, 145, 146, 249-250
 Encéfalo
 dimorfismos sexuais, 767-771
 excitotoxicidade após agressão, 128-129
 fontes de agressão ao, 645-646
 irrigação sanguínea do, 141, 833-837
 no sistema nervoso central, 14-15, 15-16
 peso do encéfalo: relação com peso corporal, 684
 reparo e regeneração, 635-638, 644-651
 respostas a lesão, 646-647
Ver também Encéfalo adulto;
 Desenvolvimento do encéfalo;
 Encéfalo, tamanho do
 Encéfalo, imageamento do, 18, 19-21
 Encéfalo, tamanho do
 envelhecimento e, 808-809
 inteligência e, 684-685
 Encéfalo adulto
 neurogênese em humanos, 656-657, 658
 neurogênese em mamíferos, 652-655
 neurogênese em vertebrados não mamíferos, 650-653
 produção e substituição de neurônios no, 649-651
 "Encéfalo liso", 573
 Encéfalo/intestinais, peptídeos 143-144, 145
 Encefalomielite alérgica experimental, 59
 Encefalopatia espongiiforme bovina, 488-489
 Encefalopatias espongiiformes transmissíveis, 488-489
 Endobaunilhoideis, 233
 Endocanabinoides, 121, 146, 147, 148-149, 200
 Endocitose, 96-98, 103, 104-105, 107
- Endoderme, 545, 546
 Endofilina, 103
 Endolinfa (coclear), 328, 329
 Endolinfa (vestibular), 344, 351, 352, 352-353
 Endorfinas, 144-145, 146, 249-250
 Endossomos, 96-97, 97-98
 Engenharia genética, sondas, 17
 Engrama, 794
 Enoftalmia, 531
 Entérico, sistema nervoso, 15-16, 16-17, 513, 520, 522-524, 534
 Envelhecimento
 declínio na olfação e, 367
 declínio na percepção gustativa e, 387-388
 memória e, 808-810
 Enxaqueca hemiplérgica familiar, 76
 Epêndima, 566
 EphB, receptor, 594
EphB1, gene, 582
 EphB1, receptor, 582
 "Epicrítica", sensibilidade, 638
 Epilepsia, 134, 201-201, 203
 Epilepsia familiar, 201, 203
 Epilepsia generalizada com crises febris, 75, 77
 Epilepsia mioclônica juvenil, 201, 203
 Epinefrina. *Ver* Adrenalina
 Epineuro, 640
 Epitélio olfatório, 363, 364, 369-372
 Epitélio pigmentoso da retina, 261, 262, 263-264
 Epitélio respiratório, 369
 Eps-15, 103, 105, 107
 Epsina, 103, 105, 107
 Equilíbrio. *Ver* Postural, controle
 Equilíbrio eletroquímico, 29-33
 Erabutoxina, 123
 Ereção peniana, 540, 718, 719
 Erva-moura mortal, 122, 124
 Escala cromática, 316-318
 Escala diatônica, 316
 Escala média, 321, 322, 328, 329
 Escala pentatônica, 316
 Escala timpânica, 321, 322, 329
 Escala vestibular, 321, 322, 329
 Escalas (música), 316, 317-318
 Esclera, 253, 254
 Esclerose amiotrófica lateral familiar, 421
 Esclerose lateral amiotrófica (ELA), 421, 608
 Esclerose múltipla, 59
 Escopolamina, 122, 124, 126
 Escotomas, 259, 294-295
 Esfíncter, músculos uretrais, 537, 538
 Esgrima, 698
 Esotropia, 625
 Espaço subaracnoide, 258, 839, 840
 Espasticidade, 448-450
 Especialização pós-sináptica, 7
 Especificidade de aferência, 190
 Espectro audível, 276-278
 Espigas. *Ver* Potenciais de ação
 Espinha bifida, 553
- Espinhaus, nervos, 819
 Espinhos dendríticos, 168-169
 Espinocerebelo
 lesões, 490-491
 localização, 475-478
 mapa somatotópico, 479, 480
 projeções a partir do, 480, 481-482
 sinais para a medula espinhal, 477-478
 Esplâncnicos, nervos, 520, 521
 Espongiforme, degeneração, 488-489
 Esquecimento, 797-799
 Esquizofrenia
 alças dos núcleos da base e, 472-473
 deficiências na regulação neurotransrific e, 608
 drogas psicoterapêuticas, 136
 mutações genéticas na migração neuronal e, 574
 opioides e, 145
 Estádio I do sono, 714, 716
 Estádio II do sono, 714, 716-717
 Estádio III do sono, 716-717
 Estádio IV do sono, 717-718, 719
 Estado epiléptico, 128-129
 Estado tonicamente ativo, 726, 727
 Estapédio, 321
 Estereocílios (auditivos), 322, 324, 325-326
 Estereocílios (vestibulares), 345, 346
 Estereognosia, 213
 Estereopsia, 302-305
 Estereoscópios, 304
 Esteroides gonadais e sobrevivência celular, 774-775
 Esteroides sexuais. *Ver* Hormônios esteroides gonadais
 Estimulação cerebral profunda, 470-471
 Estimulação elétrica transcutânea, 735
 Estiramento passivo, 412-413
 Estômago
 sinal de fome, 532
 sistema motor visceral e, 514, 515
 Estrabismo, 302-303, 615-616, 625, 626, 628-629
 Estrabismo divergente, 625
 Estradiol, 766-767, 776, 777
 Estrato radiado, 189
 Estria vascular, 328, 329
 Estriado, 754, 755, 831
 Estriado, corpo. *Veja* Corpo estriado
 Estribo, 318-319
 Estricnina, 122, 124, 137, 384
 Estríola, 345, 348, 349
 Estriossomas, 456
 Estrógeno(s)
 como odorantes, ativação hipotalâmica e, 785
 efeitos sobre a atividade neuronal, 777
 efeitos sobre a sobrevivência e a morte neuronal, 774-775

- efeitos sobre o crescimento e a diferenciação neuronal, 776
 influências sobre o encéfalo, 777-778, 779
 no desenvolvimento e dimorfismo sexual, 765-768
 transmissão sináptica e, 778
- Esvaziamento (da bexiga), 538
- Etanol
 como odorante, 365, 366
 quimiossensação trigeminal do, 392
- Etcoff, N.L., 672
- Evarts, Ed, 438
- Excitotoxicidade, 128-129, 646, 647
- Exercício, 403, 404-406
- Exercício físico, 403, 404-406
- Excitose, 101-105
- Éxons, 1-2
 no gene *fruitless* de *Drosophila*, 782-784
- Exotropia, 625
- Expressão gênica
 específica ao encéfalo, 2
 regulação da, 170-172
 sensibilização de longa duração e, 184, 185, 187
 sequencial, 560
- Expressões faciais
 assimetria hemisférica e, 752
 avaliação, 753, 754
 respostas neurovegetativas e, 734, 737
 sistemas neurais para, 735-736
- Exterocepção, 241, 243
- Extraestriatal, córtex visual
 correntes dorsal e ventral, 308-310
 neurônios da "atenção", 677, 678-679
 organização funcional de áreas visuais, 306-310
- Extrafusais, fibras musculares, 216, 401-403, 412-413
- Extraoculares, músculos
 ações dos, 496
 colículo superior e, 508
 inervação, 496, 498-499
 movimentos oculares sacádicos e, 508
 unidades motoras, 403
- Face
 padrões de fraqueza facial, 433-434
 paralisia, 735-736
 sistema sensorial trazendo informação tátil da, 218, 220-221
 vias proprioceptivas originadas na, 221
- Faces, reconhecimento de, 671-673, 678-679, 680
- Facial, nervo (nervo craniano VII), 344, 521
 funções do, 822-823
 localização no tronco encefálico, 823, 825
 sistema gustativo e, 382, 387-388
 teste clínico de função, 823
 Ver também Nervo craniano VII
- Facial, nervo motor, 561
- Facial, núcleo motor, 433, 824, 825, 826
- Facilitação sináptica, 177, 178, 179-180, 180-181
- Fadiga, 707
- FAK, 585
- Fala, compreensão da, córtex auditivo e, 339-341
- Falar durante o sono, 719
- Faraday, constante de, 30
- Faraday, Michael, 735
- Faradização, 735
- Faringe, 688
- Fasciculação, 420, 584
- Fasciculação de axônios, 584
- Fascículo arqueado, 694
- Fascículo cuneato, 218, 220, 230
- Fascículo grácil, 218, 220
- Fascículo longitudinal medial
 esclerose múltipla e, 59
 no circuito da mirada horizontal, 501-502, 502-503
 no circuito reflexo vestibular - cervical, 358, 360
 no circuito reflexo vestibular - ocular, 356, 357
- Fase, 313
- Fase ascendente do potencial de ação, 36-38
- Fase de balanço, 415
- Fase de postura, 415
- Fator B, 260
- Fator de crescimento derivado da glia (GGF), 603
- Fator de crescimento do fibroblasto (FGF)
 na indução neural, 550-551
 na migração e na diferenciação neuronal, 571
 nas respostas à lesão encefálica, 647
- Fator de crescimento do nervo (NGF)
 características como fator trófico, 600-603, 604, 605
 na diferenciação de células da crista neural, 571
 na sensibilização periférica, 241, 243
 sinapses e, 606, 642
 via de transdução de sinal NGF/TrkA, 172-173
- Fator de crescimento tipo insulina-1 (IGF-1), 647
- Fator de necrose tecidual alfa (TNF- α), 647
- Fator determinante testicular (TDF), 763
- Fator H, 260
- Fator indutor de leucócitos, 571
- Fator inibidor da leucemia, 603
- Fator neurotrófico ciliar (CNTF), 571, 603
- Fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF)
 características, 603
 crescimento de neuritos e, 605-606
 descoberta do, 604
 plasticidade dependente de atividade e, 630, 631
 regeneração neuronal e, 641
 regeneração sináptica e, 642
- Fatores de crescimento, 603
- Fatores de transcrição
 na indução neural, 550, 551
 na síntese de ARN, 166-167, 170
- Fatores neurotróficos, 596, 629-631
- Fatores tróficos, 585, 586
 esteroides gonadais como, 776
 fator de crescimento do nervo, 600-603
- Fatores trópicos, 585-586
- Fatt, Paul, 94
- Feixe de aferentes Ia, 449-450
- Feixe olivococlear, 330
- Feixe prosencefálico medial, 530
- Feminilização testicular, 780
- Fenda sináptica, 7, 87-88, 88-89
- Fenelzina, 136, 138
- Feniletanolamina-N-metil-transferase, 140
- Feniltiocarbamida, 389-390
- Fenitoína, 201, 203
- Fenobarbital, 134, 201, 203
- Fentamil, 144
- Ferimentos de batalhas, 247
- Feromônios, 368-369, 370-371
- α -fetoproteína, 766-767
- Fibras Ab, 249
- Fibras de bolsa nuclear, 408
- Fibras de cadeia nuclear, 408
- Fibras do arqueado interno, 218, 220
- Fibras musculares "vermelhas", 402
- Fibras musgosas, 483-484, 493
- Fibras paralelas
 células de Golgi e, 484
 células de Purkinje e, 483-484, 486-487
- circuitos de aprendizado motor e, 486-487
- depressão sináptica de longa duração e, 198, 199
- na potenciação de longa duração, 173, 174
- Fibras pontinas transversas, 477-478
- Fibras trepadeiras,
 aprendizado motor e, 485-487, 491
 células de Purkinje e, 173-174, 483-484, 484, 599
 depressão de longa duração e, 173-174, 198, 199
 no cerebelo, 483-484, 484
- Fibras zonulares, 254, 257-258
- Fibrilações (muscular), 420
- Fibronectina, 493, 572, 583, 640
- Filamentos de actina, 579, 582
- β -filantotóxina, 122, 124
- Filopódios, 579, 580
- Filtros de seletividade, 73
- Fiorey, Ernst, 133
- Fisher, C. Miller, 837
- Fissura de Sylvius, 818, 828
- Fissura lateral, 555, 818, 828
- Fixação de membrana, técnica de, 42, 62, 63, 64
- Fixação de membrana na configuração de exterior para fora, método de, 63
- Fixação de voltagem, técnica de, 42, 43
- Flexão cefálica, 554, 558, 555
- Flóculo, 476, 477-478
- Fluido cerebrospinal, 59, 840, 842
- Fluorescente, marcação, 10, 11, 16-17
- Fluoxetina, 136, 750
- "Flutuadores", 254
- Fluxo passivo de corrente, 51-53-54, 56, 55, 56
- Focas, sono nas, 709
- Folhas, 476, 831
- "FOMI", 355
- Fonemas, 318-319, 615-616, 689
- Fones, 689
- Forâmen de Magendie, 840
- Forâmina de Monro, 840, 841
- Forâmina interventricular, 840, 841
- Forbol, ésteres de, 164-165
- Força, treinamento de, 405-406
- Formação reticular
 aferências para os córtices associativos, 667
 aferentes sensoriais viscerais, 525
 características da, 423, 426, 428, 737-738
 complexidade anatômica da, 428
 comportamento emocional e, 737-738
 controle postural e, 426, 427-430
 dor facial e, 241
 espasticidade e, 448-449
 expressão do comportamento emocional e, 734, 737
 funções da, 425-426, 429
 hipotálamo e, 530, 737-738
 localização, 427
 modulação da dor e, 248, 249
 movimentos oculares e, 504-505, 510-511, 511-512
 na regulação neurovegetativa da função cardiovascular, 535
 projeções originárias do cerebelo e, 481, 482
 rede neurovegetativa central e, 527
 sistema motor visceral e, 513
 vias da dor e, 237-238
 vias indiretas para o córtex motor e, 430, 431
- Formação reticular bulbar, 428, 501-502
- Formação reticular da ponte, 719, 720, 722
- formação reticular paramedial pontina (FRPP), 722
 movimentos oculares horizontais e, 501-502, 502-503
 movimentos oculares sacádicos e, 504-505, 507-509
 movimentos oculares suaves de seguimento (*smooth pursuit*) e, 510-511

- Formação reticular pontina caudal, 428
- Formação reticular pontina mesencefálica, 428
- Formação reticular pontina rostral, 428, 429
- Formantes, 689
- Fórnix
- conexões, 833
 - em distúrbios da memória declarativa, 800
 - localização, 832
 - sistema límbico e, 740, 741
 - vista sagital medial, 830
- Fosfatidilinositol bisfosfato (PIP₂), 161, 162
- Fosfatidilserina, 164-165
- Fosfodiesterases, 161, 162, 267-268
- Fosfolipase C, 162, 172, 388-390
- Fosforilação, 164-166-167
- Fossa craniana anterior, 839
- Fossa craniana posterior, 839, 840
- Fotoadaptação, 267-269
- Fotoarrasto, 711
- Fotópica, visão, 269-272
- Fotopigmentos, células do tipo cone e, 273-274, 274, 276, 276-277
- Fotorreceptores
- células horizontais e adaptação à luz, 283-286
 - cones e visão das cores, 273-274, 276-277
 - degeneração macular relacionada à idade e, 260, 269-270
 - descarte dos discos dos receptores, 264
 - distribuição anatômica dos, 272-274
 - epitélio pigmentoso e, 263-264
 - especialização funcional, 268-272
 - foto-transdução, 264, 266-269
 - genética dos pigmentos dos cones, 276-277
 - nos circuitos da retina, 261, 262, 263
 - retinite pigmentosa, 265
 - tipos de, 261
 - Ver também* Cones, células; Bastonetes, células;
- Fototransdução, 261, 264, 266-269
- Fourier, Joseph, 297-298
- Fóvea
- acuidade visual e, 258, 272-274
 - campo visual e, 291-293
 - características, 495
 - densidade de cones na, 272-273
 - movimentos de vergência e, 499-500
 - representação no córtex estriado, 293-294
- Foveação, 495
- Fovéola, 272
- Freeman, Walter, 675
- Frequência do som, 313
- Frequência, modulação da, 340
- Frequência característica, 331
- Freud, Sigmund, 720-721
- Friesen, Jonas, 657
- Frio, fibras de 241, 241, 243
- Frisch, Karl von, 691
- Fritsch, G. Theodor, 436, 470
- Frizzled, proteína, 550, 551
- Fruitless*, gene, de *Drosophila*, 782-784
- Função sexual, regulação neurovegetativa, 539-540
- Fundo (da retina), 258
- Funiculos posteriores, 218, 220
- Fura-2, 163
- Fusos do sono, 716-717
- Fusos musculares
- características dos, 408, 409
 - comparados ao órgão tendinoso de Golgi, 412, 412-413
 - componentes dos, 401
 - no reflexo de estiramento, 408, 409, 410
 - propriocepção, 216-217
- Fyn, tirosina-cinase, 586
- G, proteínas
- ativação de canais iônicos e, 159-160
 - classes de, 158-159
 - enzimas efetoras e, 159
 - hidrólise do GTP e, 159
 - receptores acoplados à proteína G e, 156
 - receptores metabotrópicos e, 115-116
- G, receptores acoplados à proteína
- características dos, 156-157
 - dopamina, 138, 140
 - muscarínicos, *ver* Muscarínicos, receptores colinérgicos
 - proteínas que ligam GTP e, 158
 - proteínas receptoras de odorantes, 372
 - visão geral dos, 115-116
 - Ver também* Receptores metabotrópicos
- GABA (ácido γ -aminobutírico)
- ações excitatórias no encéfalo em desenvolvimento, 135
 - características funcionais do, 121
 - células horizontais e, 283-284
 - descoberta do, 133
 - estrutura, 120
 - importância do, 133
 - liberação mediada por endocanabinoides de forma retrógrada, 149
 - metabolismo nas sinapses inibitórias, 132, 133
 - receptores ionotrópicos, 133-134
 - receptores metabotrópicos, 134
 - sinapses inibitórias e, 132, 133-134
- GABA_A, receptor, 122, 124, 133, 134
- GABA_B, receptor, 133, 134
- GABA_C, receptor, 133
- Gage, Phineas, 673-674, 676
- Gajdusek, Carlton, 488-490
- Galton, Francis, 684
- Gama, neurônios motores. *Ver* Neurônios motores γ
- Gama-aminobutírico, ácido. *Ver* GABA
- Gânglio celíaco, 514, 517, 524
- Gânglio do nervo vestibular, 356
- Gânglio do trigêmeo
- nociceptores e, 231
 - percepção da dor e da temperatura facial, 241, 242
 - rombômeros e, 561
 - sistema trigeminotalâmico, 218, 220, 219
- Gânglio espiral, 322, 329, 561
- Gânglio estomatogástrico (GST), 418-420
- Gânglio estrelado, 514, 517
- Gânglio lombar inferior, 514
- Gânglio mesentérico inferior, 517, 524
- Gânglio mesentérico superior, 517, 524
- Gânglio nodoso. *Ver* Jugular/nodoso, gânglio
- Gânglio ótico, 515
- Gânglio sacral superior, 514
- Gânglio submandibular, 515
- Gânglio torácico, 644-645
- Gânglio torácico, quinto, 644-645
- Gânglio torácico superior, 514
- Gânglios, 14-15, 15-16
- Gânglios cervicais superiores, 514
- formação de sinapses nos, 592
 - no sistema simpático, 517
 - nos circuitos do relógio circadiano, 711
 - regeneração sináptica e, 644, 645
- Gânglios da cadeia simpática, 519-520, 644-645, 819
- Gânglios dos nervos cranianos, 12-13, 207
- Gânglios neurovegetativos, 15-16, 516
- interações tróficas afetando conexões neuronais, 597-599
 - neurotransmissão nos, 530
 - regeneração sináptica nos, 644-645
- Gânglios parassimpáticos, 517, 520, 522, 600-601
- Gânglios paravertebrais, 519-520
- Gânglios sensoriais, 601-603
- Ganho, 410-413, 420
- GAP43, 641
- Gardner, Howard, 694-695
- Gás dos nervos, 121-122
- Gaskell, Walter, 513, 516
- Gastrocnêmio, 403, 428, 430
- Gastrulação, 545, 546
- Gatos
- circuitos neurais que governam o sono, 721, 722
 - como organismos-modelo, 3
 - efeitos da privação visual sobre a dominância ocular, 620-623
 - locomção nos, 415, 418-420
 - otoconia, 348
 - unidades motoras do músculo gastrocnêmio medial, 406, 407
- Gazzaniga, Michael, 696
- GDP, 158, 159
- Gêmeos, estudos com, sobre homossexualidade, 784
- Gêmeos monozigóticos, estudos de orientação sexual, 784
- Gene *APP*, 811
- Gênero, 765
- Bruce/Brenda, caso de, 782
- Genes de resposta imediata, 172
- Geniculado, gânglio (VII), 561
- Geniculado, núcleo, 294-295, 295-296
- Geniculado lateral dorsal, núcleo, 289
- Ver também* Lateral dorsal, núcleo geniculado
- Genitais, músculos, 768-769
- Genitália, 763, 764
- Genoma, tamanho do, 2
- Gentamicina, 315
- Geosmina, 366
- Germinativas, camadas, 545, 546
- Geschwind, Norman, 695, 700
- GFP (proteína fluorescente verde), 17, 163-164
- Giro do cíngulo anterior, 398, 433, 735
- Giro fusiforme, 672
- Giro para-hipocampal
- formação da memória declarativa e, 804
 - localização, 828, 829
 - paleocórtex e, 831
 - sistema límbico e, 739, 740, 741
- Giro pós-central, 218, 220, 827-828, 828, 829
- Giro pré-central
- córtex motor e, 827
 - localização, 828, 829
 - mapeamento, 436-437, 438
 - propósito do movimento e, 442
- Giro temporal inferior, 678-679
- Giros, 818
- Ver também* giros específicos
- Glândula adrenal, 514, 515
- Glândula de Bowman, 369, 370
- Glândula lacrimal, 514, 515
- Glândula sublingual, 514, 515
- Glândulas mamárias, 771
- Ver também* Lactação
- Glândulas submandibulares, 514, 515, 520, 522
- Glaucoma, 254
- Gli, reguladores da transcrição, 550, 551, 554, 558
- GLI1, 557
- Glia, células (neuroglia), 5, 9-10
- ciclo glutamato-glutamina e, 126, 128-129, 130
 - corrente migratória rostral e, 655
 - diferenciação inicial, 562-564
 - lesão encefálica e, 647
 - lesão neuronal e, 636, 637
 - na migração neuronal, 520, 522-573
 - poros de junções comunicantes e, 87-88
 - prevalência no encéfalo, 9

- regeneração axonal e, 635
tipos de, 9-10
- Glia reativa, 647
- Gliais, tumores celulares, 557
- Gliial, cicatrização, 637, 647
crescimento axonal e, 648-649
- Glicina
características funcionais da, 121
como neurotransmissor, 137
estrutura, 120
receptores NMDA e, 130, 131
- Glicocorticóides, 571
- Glicoproteína associada à mielina (MAG), 648
- Glicose, síntese de GABA e, 133
- Gliomas, 557
- Globo pálido
circuitos dentro dos núcleos da base e, 462, 463, 464
circuitos inibitórios e desinibitórios e, 459-460
corpo estriado e, 456
eferentes dos núcleos da base e, 454
em distúrbios do movimento, 467
entrada dopaminérgica e, 465
estimulação encefálica profunda e, 470
inervação por neurônios espinhosos médios, 459
localização, 831, 832
na doença de Huntington, 468
projeções a outras regiões encefálicas, 459
segmentos externo e interno, 462
significado do nome, 458
- Glomérulos, 378-379, 379-381, 762
- Glossofaríngeo, nervo (nervo craniano IX), 521
funções do, 822-823
localização no tronco encefálico, 823, 825
na regulação neurovegetativa da função cardiovascular, 535
rombômeros e, 561
sistema gustativo e, 382, 387-388
sistema quimiossensorial do trigêmeo e, 391
sistema sensorial visceral e, 525, 526
testes clínicos de função, 823
Ver também Nervo craniano IX
- Glote, 688
- GluR1, 757
- Glutamato
características funcionais do, 121
células bipolares e, 280-281, 281
células horizontais e, 283-284
ciclo glutamato-glutamina, 126, 128-129, 130
e excitotoxicidade, 128-129
estrutura, 120
importância como neurotransmissor, 126, 128, 128
na potenciação de longa duração, 191, 193
plasticidade dependente de atividade e, 630
receptores acoplados a proteínas G e, 159
receptores ionotrópicos, 128-131
receptores metabotrópicos, 131, 133
sinapses silenciosas e, 194
- Glutamato descarboxilase, 133
- Glutamina, 126, 128
- Glutaminase, 126, 128
- Glutamina-sintetase, 126, 128
- GMPc. *Ver* GMP cíclico
- Goldgaber, Dmitry, 811
- Goldman, David, 32
- Goldman, equação de, 32-33
- Goldmann, Edwin, 838
- G_{oip}, 375, 376
- Golfinhos, sono nos, 709
- Golfinhos-nariz-de-garrafa do Atlântico, 709
- Golgi, Camillo, 3-4
- Golgi, células de, 484, 485, 493
- Golgi, marcação de, 10, 11
- Golgi, órgão tendinoso de, 216, 217, 412, 412-413, 414
- Golpe de glote, 688
- Gônadas, 763, 764, 765
- Gradientes de concentração iônica, 28-30
- Gramática, 690, 693
- Granisetron, 142
- Graus de liberdade, 344
- Graybiel, Ann, 455
- Graziano, Michael S. A., 438, 442
- Grelina, 532
- Grelina, gene, 533
- Grupo Ia, aferentes, 216, 408
- Grupo Ib, interneurônios inibitórios, 412-413
- Grupo Ib aferentes, 217, 412-413, 414
- Grupo II, aferentes, 216, 408
- GSK3b, 550
- GTP, hidrólise do, 159
- GTP, proteínas que ligam, 103, 156
Ver também G, proteínas
- GTPase, proteínas ativadoras de (GAPs), 159
- Guanilato-ciclase, 267-268, 268-269, 150, 161, 162
- Guanosina-monofosfato cíclico (GMPc), 161, 162, 266, 267-269
- Gurdon, John, 66
- Gustativas, substâncias com propriedades
categorias de, 385
código da "linha marcada" e, 389-391
limiar para, 384
moléculas receptoras, 387-390
- Gustativo, sistema
botões e células gustativas, 386, 387-388
codificação neural no, 389-391
moléculas receptoras e transdução de sinal, 386, 387-390
organização do, 381-383
percepção da gustação, 384-385, 387-388
visão geral do, 363
- Gustatório/visceral, arco reflexo, 382
- Gustducina, 389-390
- Habituação, 181, 183, 182, 183-184
- Hairy, gene, 560
- Hall, Jeffrey, 713
- Haloperidol, 136
- Hamburger, Viktor, 600-601
- Háptico, 213
Ver também Tato
- Harlow, Harry, 612
- Harmonia, 316
- Harmônico, 340
- Harris, Bill, 186
- Harrison, Ross G., 577-578, 582
- Head, Henry, 638-639
- Hebb, Donald, 190, 625
- Hebb, postulado de, 625-626
- Helicotrema, 321
- Helmholtz, Herman von, 259
- Hematoma subaracnoide, 840
- Hemianopsia bitemporal, 294-295
- Hemianopsia heterônima, 294-295
- Hemianopsia homônima, 294-295
- Hemibalismo, 469
- Hemisfério anterior direito, 751-752
- Hemisfério anterior esquerdo, 751-752
- Hemisfério cerebral direito
discurso afetivo e, 751-752
função da linguagem e, 696-701, 704
função emocional e, 750-751-752
- Hemisfério cerebral esquerdo
função da linguagem e, 687, 694, 696-700, 700-701
função emocional e, 750-752
- Hemisférios cerebelares, 475, 477, 476, 477-478
- Hemisférios cerebrais
características dos, 818
lateralização da função emocional, 749, 751-752
no sistema nervoso central, 816, 817
- Hemorragia subaracnoide, 840
- Hemorragia subdural, 840
- Hemorragico, acidente vascular cerebral, 837
- Henneman, Elwood, 403, 406
- Heroína, 139
- Herpes, 209
- Herpes zoster, 209
- Hertz (Hz), 313
- Hess, Walter, 721, 737-738
- Heteróloga, experimentos com expressão, 66
- Heuser, John, 96-97
- Hidrocefalia ligada ao X, 585
- Hidrocéfalo, 559, 842
- Hidrolase dos ácidos graxos, 149
- 21-hidroxilase, 779
- 5-hidroxitriptamina (5-HT). *Ver* Serotonina
- 5-hidroxitriptofânio, 142
- Hikosaka, Okihide, 460
- Hiperacusia, 321
- Hiperalgesia, 241, 243
- Hipercinéticos, distúrbios do movimento, 467-470
- Hiperglicinemia, 137
- Hiperopia, 255
- Hiperplasia adrenal congênita (HAC), 779-780, 781, 787
- Hiperpolarização, 26-27, 38
- Hiperssexualidade, 786
- Hipersônia, 726
- Hipertonia, 449-450
- Hipnose, 247
- Hipnóticos, 134
- Hipocampal, córtex, 666, 831
- Hipocampal, formação, 364
- Hipocampal giro, 801
- Hipocampo
ações pós-sinápticas do ATP, 142
amnésias e, 799
armazenamento da memória declarativa de longa duração, 806
arquicórtex, 831
comportamento materno e receptores glicocorticóides, 775
córtex somatossensorial secundário e, 226
distúrbios da memória declarativa e, 801, 802
endocanabinóides e, 147, 149
esteróides gonadais e, 777
estradiol e, 777
formação da memória declarativa, 799, 800, 804-805
localização, 828, 829
na formação encefálica inicial, 558-559
neurogênese no adulto, 652-653, 655
potenciação de longa duração no, 187, 189-190
secção coronal, 800
sistema límbico e, 740, 741
vista central, 800
- Hipocampo posterior, 804, 805
- Hipocinéticos, distúrbios do movimento, 465-469, 470
- Hipocretina, 725
- Hipofisários, peptídeos, 145
- Hipófise, glândula, 831
- "Hipofrontalidade" 758
- Hipoglosso, nervo (nervo craniano XII), 561, 822-823, 825
- Hipoglosso, núcleo, 824, 825, 826
- Hipotalâmico, sulco, 528
- Hipotalâmicos, peptídeos liberadores, 145
- Hipotalamo
aferências do núcleo do tracto solitário, 526
amígdala e, 742, 743
comportamento emocional e, 734, 737-738
dimorfismos e comportamento reprodutivo, 769-771
esteróides gonadais e, 777
estudos sobre orientação sexual e, 784-785, 786

- expressão do comportamento emocional e, 734, 737
 formação reticular e, 737-738
 função sexual e, 540
 funções do, 528-530
 histamina e, 140
 lactação e, 771-772
 localização, 528, 829, 831
 na formação encefálica inicial, 558-559
 na percepção e modulação da dor, 237-238, 249
 na regulação neurovegetativa da função cardiovascular, 535
 nas vias visuais, 290-292
 receptores endocanabinoides, 147
 rede neurovegetativa central e, 526-527, 530
 regiões, 528-530
 regulação da bexiga e, 537
 regulação do apetite, 532-533
 resposta de raiva e, 737-738
 sistema gustativo e, 383
 sistema límbico e, 740, 741
 sistema motor visceral e, 513, 529
 sistema olfatório e, 364, 365
 sistema vomeronasal e, 369, 370, 371
 vista sagital medial, 830
- Hipotálamo anterior, 769-771
 Hipotálamo dorsal anterior, 771
 Hipótese da depleção vesicular, 178, 179-180
 Hipotonia, 448-450
 Hipoxia, 645
 His, Wilhelm, 573
- Histamina
 características funcionais da, 121
 estrutura, 120
 propriedades como neurotransmissor, 140-141
 síntese, 141, 142
- Histamina-metiltransferase, 141
 Histaminérgicos, neurônios, 725
 Histidina, 141, 142
 Histidina-descarboxilase, 141
 Hitzig, Eduard, 436, 470
 Hobson, Allan, 721
 Hodgkin, Alan, 34, 36-37, 42-49
 Holoprosencefalia, 553-554, 558, 556-557
 Homeobox, 558-559
 Homeobox genes, 558-559, 559, 560, 561
 Homeóticos, genes, 558-559, 559
 Homossexualidade, 784-785
 Homúnculo, 223
 Horizontais, células, 261, 262, 283-286
 Horizontais, conexões, 665
 Horizontal, centro da mirada, 501-502, 507, 509
 Hormônio antidiurético (ADH), 713
 α -hormônio estimulador dos melanócitos (α -MSH), 532, 533
 Hormônio liberador de tireotropina, 145
- Hormônio liberador do hormônio luteinizante, 145
 Hormônios esteroides gonadais
 controle motor do comportamento sexual e, 769
 desenvolvimento sexual e, 765-767-768
 dimorfismos sexuais e, 765-768, 769, 774-777
 efeitos ativacionais, 771
 efeitos sobre neurônios e atividades neuronais, 774-777
 influência organizacional, 765
 influências no encéfalo, 777-778, 779
 lactação e, 771, 772
Ver também hormônios individuais
- Hormônios peptídicos como fatores de crescimento, 571
 Horner, síndrome de, 531
 Hox, genes, 553, 559, 560, 561-562
 HoxA-1, gene, 561-562
 Hsc-70, 103, 104-105, 105, 107
 5-HT. *Ver* Serotonina
 Hubel, David, 224, 296-298, 617-618, 620-624
 Hudspeth, A. J., 325
- Humor
 lateralização cortical do, 751-752
 transtornos do, 136, 750-752
Ver também Emoções e comportamento emocional
- Humor aquoso, 253-254
 Humor vítreo, 254
 Huntingtina, gene, 469
 Huntington, doença de
 características da, 468-469
 caudado e putâmen na, 465
 deficiências da regulação neurotrófica e, 608
 déficits de aprendizado motor e, 808
 núcleos da base e, 398-399, 472
 vias afetadas, 467, 468
- Huntington, George, 468
 Huxley, Aldous, 751-752
 Huxley, Andrew, 42-49
- Ibuprofeno, 243-244
 Id, 720
 Imageamento e oxigenação sanguínea, 21
 Imageamento funcional do encéfalo, 18, 19-21
 Imageamento por ressonância magnética (IRM), 19, 20, 21
 Imageamento por ressonância magnética funcional (IRMf), 19-21
 Impedância, 319-320
 Impressões digitais, 213
 Imprinting, 612
 Impulsos. *Ver* Potenciais de ação
 Incus, 318-319
 Inderol®, 140
 Indução
 Na neurulação, 546
Ver também Neural, indução
- Inervação
 complexidade dendrítica e, 600-601
 formação de sinapses, 590-596
 interações tróficas afetando conexões neuronais, 597-599
- Inervação cruzada, experimentos com, 404
 Inervação recíproca, 410
 Inferior (localização), 816
 Inflamatória, resposta, sensibilização periférica e, 241, 243-244
 Infundíbulo, 829, 831
 Inibição, eferências dos núcleos da base e, 459-460
 Inibição tônica, 462, 467
 Inibidores da MAO, 136
 Inibidores da monoaminoxidase, 136
 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), 141-142, 750-752
 Inositol trifosfato (IP₃)
 como segundo mensageiro, 161, 162
 depressão sináptica de longa duração e, 198, 199
 espinhos dendríticos e, 169
 nas vias de transdução de sinal, 172, 173, 174
- Insônia, 725, 726, 728-729
 Insonia familiar fatal, 709
 Instintivo, comportamento, 611, 612, 793-794
Ver também Comportamento intrínseco
- Ínsula, 827, 828
 Ínsula anterior, 382
 Integrinas, 572, 583
 Inteligência
 tamanho do encéfalo e, 684-685
Ver também Cognição
- Intenção do movimento, 445-448
 Interferon γ , 647
 Inter-hemisféricas, conexões, 667
 Interior para fora, configuração de medição de membrana, 63
- Interneurônios
 comprimento axonal, 7
 em circuitos neurais, 12-13
 GABAérgicos, 569, 570
 inibitórios, 412-413
 neurogênese no adulto, 652-653
 periglomerular, 569
 plasticidade sináptica de longa duração na *Aplysia*, 181, 183-185, 187
 reflexo espinhal miotático, 12-14
 sinapses elétricas e, 87-88
- Interneurônios GABAérgicos, 569, 570
 Interocepção, 241, 243
 Interpretação dos Sonhos, A (Freud), 720
 Intersexualidade, 778-781
 Intersticiais, núcleos do hipotálamo (NIHA), 784-785
 Intestino, receptores peptidérgicos e, 146
- Intestino delgado, 514, 515
 Intestino grosso, 514, 515
 Intrafusais, fibras musculares, 216-217, 401, 408-410
 Íntrons, 1
 Iônicos, trocadores, 78
 β -ionona, 366
 Ipratropio, 126
 Íris, 253, 254, 257-258
 IRM (imageamento por ressonância magnética), 19, 20, 21
 IRMf (imageamento por ressonância magnética funcional), 19-21
- Irrigação sanguínea
 barreira hematoencefálica, 837-839
 do encéfalo e da medula espinhal, 833-837
 espaço subaracnoide e, 840
 hipotálamo e, 528
- Irritantes, 392
 2-isobutil-3-metoxipirazina, 365, 366
 Isorretinoína, 553
 Isquemia, 128-129, 836
 Isquiocavernoso, músculo, 540
 ISRS. *Ver* Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
 Ito, Masao, 485
- Jackson, John Hughlings, 436
 James, William, 753
 Jamison, Kay, 750
 Janela oval, 318-319, 320, 321, 322
 Johnson, Samuel, 693
 Jorotoxina, 122, 124
 Jugular/nodoso gânglio, 561
 Julesz, Bela, 304
- Junções comunicantes
 esteroides gonadais e, 777
 nas sinapses elétricas, 86, 87, 87-88
 teoria de Sherrington, 5
- Junções comunicantes
 barreira hematoencefálica e, 838
 nas células ciliadas cocleares, 328
 nas células ciliadas vestibulares, 345
- Junções neuromusculares
 alterações na permeabilidade da membrana pós-sináptica, 105, 107-111
 características das, 92, 94
 doenças afetando sinapses, 99-100
 formação de sinapses, 591-592
 interações tróficas afetando conexões neuronais, 597-599
 liberação quântica de neurotransmissores, 92, 94-97
 regeneração, 642-644
- K⁺ (íon potássio)
 concentrações extra e intracelulares, 33
 condutância, 46-49
 correntes iônicas, 45-46
 potenciais de ação e, 48-49

- potencial de membrana pós-sináptico e, 109-111, 112-113
- potencial de repouso da membrana e, 34, 36
- transdução mecanoelétrica nas células ciliadas e, 327, 328-329
- Ver também* Bomba Na⁺/K⁺
- Kaas, Jon, 227
- Kandel, Eric, 181, 183
- Karnovsky, Morris, 838
- Katz, Bernard, 34, 36, 36-37, 92, 94-95, 97-98
- Keynes, Richard, 78, 561
- Kleitman, Nathaniel, 714, 716
- Klüver, Heinrich, 740, 744
- Konopka, Ron, 713
- Krauzlis, Richard, 510-511
- Kravitz, Edward, 133
- Krumlauf, R., 561
- Krüppel*, gene, 560
- Kuffler, Stephen, 18, 278
- Kuru, 488-489
- Kuypers, Hans, 430
- Kytril®, 142
- L1 CAM, 584
- Labirinto. *Ver* Labirinto vestibular
- Labirinto membranoso, 344
- Labirinto vestibular, 343-345
- Lactação, 771-774
- Lactona do ácido 4-hidroxiocetanoico, 366
- Lagostas, 418-419-420
- Lamelipódio, 578-579, 580
- Lâmina 1, sistema, 241, 243
- Lâmina do teto, 546, 547, 566
- Laminação cortical, 666
- Laminina sináptica, 643
- Lamininas, 493, 572, 583, 592, 640, 643
- Lampreias, 416-417
- Land, Edwin, 275
- Langley, John, 105, 107, 513, 516, 590, 592, 644
- Laringe, 688
- Laser*, terapia a, 260
- Lateral (posição), 815
- Lateralidade, quanto ao uso preferencial da mão, 440, 698-699
- Lateralização
- da função da linguagem, 687-689, 696-700, 701
 - importância da, 688-689
- α -latrotoxina, 106
- leamer (tg1a)*, mutação, 492
- LeDoux, Joseph, 744
- LEF/TCF, fator de transcrição, 550, 551
- Lemnisco do trigêmeo, 219, 220-221
- Lemnisco medial
- nas vias proprioceptivas, 220-221
 - sistema coluna dorsal-lemnisco medial, 218, 220, 219
 - via da dor visceral e, 239, 240
- Lentes (óptica), 255-256
- Leptina, 532, 533
- Lesão, estudos, 16-17
- Lesão da medula espinhal
- perda sensorial dissociada, 236-237
 - regulação da bexiga, 538-539
- Lesma marinha, 180-185, 187, 189
- Leucil-encefalina, 145
- Leucotomia, 674, 675
- Leucótomo, 675
- LeVay, Simon, 784-785
- Levi-Montalcini, Rita, 600-601
- Lewicki, Michael, 317-318
- Lewis, E. B., 558-559
- LG/ABN, mães, 774-775
- LI, 640
- Lieberman, Alvin, 689
- Librium®, 134, 136
- Lichtman, Jeff, 598
- Lidocaína, 67-68
- Ligamentos apicais (*tip links*), 325-326, 346
- Lima, Almeida, 675
- Limbo, 254
- Limiar potencial, 26-27
- Lincoln, Abraham, 750
- Lindstrom, Jon, 127
- Linear, percepção da aceleração, 349-351
- Língua inglesa
- dicionários de, 693
 - fonemas, 689
 - vocabulário de trabalho, 693
- Linguagem
- afasias, 690-691, 694-696
 - animais e, 691-692
 - definição, 687
 - diferenças anatômicas entre os hemisférios e, 700-701
 - dimorfismo sexual e, 787-788
 - estudos com pacientes com o cérebro partido, 696-700
 - fonemas e fonemas, 689
 - gramática, 693
 - hemisfério direito e, 704
 - lateralização, 687-689, 696-700, 701
 - localização, 687-688, 689-690, 691, 694, 701-703
 - mapeamento no encéfalo, 701-703
 - palavras e significados, 693
 - sinais, 704-705
 - uso preferencial de uma mão e, 699
- Linguagem, deficiências e distúrbios da
- afasias, 690-691, 694-696
 - lesões do córtex temporal e, 672
- Linguagem, desenvolvimento da, 614-617
- Linguagem de sinais, 690, 704-705
- Linguagem de sinais norte-americana, 704
- Linguagens com cliques, 689
- Lingual, ramo do nervo glossofaringeo, 382
- Lipofílicas, moléculas sinalizadoras, 157
- Lis1, 572
- Lisencefalia, 573
- Lissauer, tracto dorsolateral de, 234-235
- Llinás, Rodolfo, 97-98
- Lobo frontal
- amígdala e, 746, 748
 - déficits, 682
 - função da linguagem e, 690
 - funções do, 828
 - giro pré-central, 827
 - localização, 815, 829
 - vista sagital medial, 830
- Lobo frontal esquerdo, 694
- “Lobo límbico”, 739, 740
- Lobo parietal
- corrente dorsal extraestriatal e, 308-309
 - localização, 818, 829
 - vista sagital medial, 830
- Lobo parietal anterior, 827-828
- Lobo temporal
- amnésias e, 799
 - anatomia funcional, 827
 - armazenamento de longa duração da memória declarativa, 806
 - assimetrias no, 700
 - corrente ventral extraestriatal e, 308-309
 - déficits de campo visual e, 295-296
 - designação do, 818
 - função da linguagem e, 703, 704
 - funções do, 828
 - localização, 829
 - síndrome de Klüver-Bucy, 740-741, 743, 744
- Lobo temporal anterior, 746
- Lobo temporal esquerdo, 694
- Lobo temporal medial, memória declarativa e, 799, 806
- Lobo temporal medial bilateral, 799
- Lobo temporal medial bilateral, ressecção do, 801
- Lobo temporal posterior, 694
- Lobo temporal superior, 694, 806
- Lobos, 818
- Lobos temporais anteromediais, 747-748
- Lobotomias, 674, 675
- Lobotomias frontais, 674, 676
- Locomoção, 414-420
- Locus ceruleus*
- modulação da dor e, 248, 249
 - neurônios tálamo-corticais e, 726
 - regulação e, 724, 726
 - saída para o cerebelo, 480
 - vigília e, 725
- Loewi, Otto, 88-89
- Lombar, alargamento, 819
- Lomo, Terje, 187, 189
- Longitudinais, secções, 816
- Lorenz, Konrad, 612, 793-794
- Lucad, D. R., 128-129
- Lula, axônios e neurônios na como sistemas experimentais, 35
- concentrações iônicas intra e extracelulares, 33
 - experimentos com fixação de voltagem, 42, 43
 - permeabilidade da membrana dependente de voltagem, 43
 - potencial de ação, 38, 43-49
 - potencial de repouso da membrana, 34, 36
 - tamanho dos, 35
- Luminância
- circuitos na retina para a detecção de mudanças na, 277-283
 - percepção de luminosidade e, 278-279
 - responsividade dos fotorreceptores à, 269-272
 - sensibilidade do sistema visual ao contraste e, 262
 - variação da, 269-270
- Luminância, contraste, 282-283
- Luminosidade, percepção da, 278-279
- Lumsden, A., 561
- lurcher (lr)*, mutação, 492
- Luria, A. R., 797-798
- “Luta-ou-fuga” reação de, 237-238, 518
- Luz
- efeito sobre o crescimento do olho, 255
 - refração pelo olho, 256-258
- Luz, adaptação à, 267-269, 283-286
- Luz, percepção da intensidade da, 278-279
- Macaco coruja, 226
- Macaco-esquilo, 224
- Macacos
- comportamento inato, 612
 - controle neural motor superior, 442-444
 - córtex extraestriatal, 307-308
 - efeitos da privação visual sobre as colunas de dominância ocular, 623-624
 - linguagem e, 692
 - mapa somatossensorial, 226
 - módulos encefálicos, 224
 - “neurônios da atenção” do córtex parietal, 674, 676-679
 - “neurônios de planejamento” do córtex frontal, 680-681, 683
 - “neurônios de reconhecimento” do córtex temporal, 678-679
 - sítios de armazenamento da memória declarativa, 806
 - vocalizações e, 692
- Macacos, grandes, linguagem e, 691-692
- Macrófago, 639, 640, 641
- Mácula lutea, 258, 293-294, 294-295
- Macular (*patched*), área do corpo estriado, 456
- Mãe-bebê, interações olfato e, 368
- Ver também* Comportamento maternal
- Magnésio, íon (Mg²⁺)

- bloqueio de receptores
 NMDA, 130, 131, 191-192, 194, 244-245
 na depressão de longa duração, 191-192
 sinapses silenciosas e, 194
 Magnocelular, via, 303, 305-307, 309-310
 "Magnocelulares", neurônios, 429
 Magoun, Horace, 428, 717, 721
 Mandarim (ou tentilhão-zebra), 617-618, 650-653
 Mandarin, chinês, 704
Manduca sexta, 761-762
 Manitol, 839
 Manual, "balbucio", 615-616
 Mãos
 neurônios motores superiores e movimento, 434, 436
 percepção tátil, 212, 213-215
 Mapa retinotópico, 291-294, 588-590
 Mapas motores
 córtex motor primário, 436-439, 442
 e integração sensorio-motora no colículo superior, 503-507
 vetores sacádicos, 508
 Mapas sensoriais, 503-507
 Mapas somatotópicos
 comparação entre espécies, 223
 complexo somatossensorial primário, 222-223
 em amputados, 246
 Mapas topográficos, formação, 588-590
 Mapas visuais
 integração sensorio-motora e, 506, 507
 retinotópicos, 291-294, 588-590
 MAP-cinase. *Ver* Proteína-cinase ativada por mitógeno
 Mapeamento espacial auditivo, 336-337
 MAPK. *Ver* Proteína-cinase ativada por mitógeno
 Marcação transneuronal, 618, 620, 619
 Marca-passo cardíaco, 536
 Marijuana, 146, 147
 mariposa-falcão (*Manduca sexta*), 761-762
 Martelo, 318-319
 Martin, Alex, 703
 MASA, 585
 Matéria cinzenta central, vias da dor e, 237-238
 Matriz, área do corpo estriado, 456
 Matriz extracelular
 na regeneração de nervos periféricos, 640
 regeneração sináptica e, 642-643
 McMahan, U.J., 591
 MCR4, gene, 533
 Meaney, Michael, 775
 Meato auditivo, 317-318, 318-319
 Mecanorreceptores
 fibras aferentes e, 209
 modulação da dor e, 248, 249
 recebendo informação tátil, 212, 213-215
 Média de disparos, 439, 441
 Medial (posição), 815
 Mediastino, 520, 522
 Medo, respostas de, 744-746, 747-748
 Medula adrenal, 520
 Medula espinhal
 aferentes sensoriais viscerais, 525
 anatomia externa, 819
 anatomia interna, 819-821
 conjuntos de neurônios motores, 398-401
 dimorfismos sexuais primários e, 767-769
 formação da, 555
 indução neural e, 553, 554, 558
 netrinas e, 586, 587
 neurônios pré-ganglionares do sistema simpático, 518-520
 neurônios pré-ganglionares parassimpáticos, 520, 521, 520, 522
 no sistema nervoso central, 14-16, 816, 817
 organização do controle motor descendente na, 423-425-426
 sinais enviados ao cerebelo, 478, 479
 sistema da lâmina 1, 241, 243
 sistema parassimpático e, 515, 517
 sistema simpático e, 514, 517
 substância P e, 144
 suprimento sanguíneo, 833-837
 tracto rubroespinhal, 431
 vias diretas e indiretas a partir do córtex motor, 430-431
 Medula espinhal coccígea, 819
 Medula espinhal lombar, 517, 819
 Medula espinhal torácica, 514, 517, 819
 Meduloblastoma, 554, 556, 557
 Meimendro, 122, 124
 Meissner, aferentes de, 212, 213-214, 215
 Meissner, corpúsculo de, 214, 215
 Meissner, plexo de, 523, 524
 Melanocortina, receptores para, 532, 533
 Melanopsina, 711
 Melatonina, 712-713
 Melodia, 316
 Melzack, Ronald, 246, 248
 Membrana pós-sináptica
 alterações de permeabilidade, 105, 107-111, 112-113
 transmissão do sinal em sinapses químicas, 87-88, 88-89
 Membrana tectorial, 321, 322, 329
 Membrana timpânica, 317-318, 318-319, 319-320
 Membranas celulares
 correntes iônicas através das, 41-43
 potenciais elétricos, 25-28
 Ver também Membrana, permeabilidade da; Membrana, potencial de; Membrana pós-sináptica
 Membros-fantasma, 227, 246
 Memória
 associação e armazenamento da informação, 794-798
 categorias qualitativas da, 791-792
 categorias temporais da, 792-794
 consolidação, 708, 794
 definição, 791-792
 envelhecimento e, 808-810
 estudos com *Drosophila*, 186
 filogenética, 793-794
 plasticidade sináptica de longa duração e, 180-185, 187, 189
 potenciação sináptica de longa duração e, 187, 189-190
 síndrome do autista inteligente, 796
 sono e, 721
 Ver também Memória declarativa; Memória de longa duração; Memória não declarativa
 Memória de longa duração, 792, 794, 808-809
 Memória de procedimentos, 791-792, 792
 Ver também Memória não declarativa
 Memória de trabalho, 749, 792, 793-794
 Memória declarativa
 áreas encefálicas associadas a distúrbios na, 800, 801-802
 caracterização, 791-792
 caso clínico de amnésia de, 801-802
 sistemas encefálicos envolvidos na formação da, 799-805
 sistemas encefálicos envolvidos no armazenamento de longa duração da, 805-807
 Memória emocional, tarefas para avaliar, 787
 Memória filogenética, 793-794
 Memória imediata, 792-793-794
 Memória não declarativa, 791-792, 792, 807-809
 Meninges, 839-840
 Mentol, 392
 Meperidina, 144
 Mercaptano de etila, 367
 Meridianos, 291-292
 Merkel, aferentes de, 212, 213, 214, 215
 Merkel, disco de, 214, 215
 Merzenich, Michael, 227
 Mescalina, 744
 Mesencéfalo
 dor facial e, 241
 eferências para os córtices associativos, 667
 formação do, 554, 555, 559
 modulação da dor e, 248
 no sistema nervoso central, 816, 817
 no tronco encefálico, 824
 suprimento sanguíneo, 836
 vista sagital medial, 830
 Mesencéfalo, 554, 555, 558-559, 569
 Mesoderma, 545, 546
 Mesópica, visão, 269-270
 Metabolismo
 durante o sono, 708
 hipotálamo e, 528
 Metabolismo energético, hipotálamo e, 528
 Metadona, 144
 Metástase, 570
 Metencéfalo, 555, 559
 1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetra-hidropiridina (MPTP), 468
 Metilfenidato, 730
 Metionil-encefalina, 120
 Método de fixação de membrana aderida à célula, 63
 Meyer, alça de, 295-296, 296-297
 Miastenia grave, 127
 Miastenia infantil familiar, 99
 Micção, 538
 Microeletrodos implantados, 438
 Microestimulação intracortical, 436-437
 Microglia, células, 9, 10, 647
 Microstimulação intracortical, 436-437
 Microtúbulos
 cone de crescimento axonal e, 579, 582
 no transporte axonal rápido, 90, 92
 Microtúbulos, citoesqueleto motilidade do cone de crescimento axonal e, 579-580, 582
 nos neurônios, 8
 Microtúbulos, proteínas de ligação a, 582
 Mielencéfalo, 555, 559
 Mielina, 6, 10, 56-59, 648
 Mielotomia da linha média, 239, 240
 Migração celular. *Ver* Migração neuronal
 Migração neuronal
 doenças genéticas, 573-574
 em longas distâncias, 569-570
 sistema nervoso central, 571-574
 sistema nervoso periférico, 568, 570-571
 Miledi, Ricardo, 66, 97-98
 Milner, Brenda, 682, 802
 Miopia, 255
 Miose, 531
 Miotonia, 76
 Mitocôndria, armazenamento de cálcio e, 160
 Mnemonistas, 795-796
 Modelo, organismos, 2-3
 Módulos
 no córtex cerebral, 224-225
 Ver também Colunar, organização
 Molécula de adesão celular sináptica (SinCAM), 594
 Moléculas de adesão celular (CAMs)
 na regeneração de nervos periféricos, 640-641
 no crescimento axonal, 583-585
 Ver também Caderinas
 Moléculas de adesão celular da matriz extracelular, 583, 584

- Moléculas de adesão celular dependentes de cálcio. *Ver* Caderinas
- Moléculas de adesão celular independentes de cálcio (CAMs), 583, 584
- Moléculas de sinalização associadas a células, 155-156
- Moléculas sinalizadoras não permeantes à membrana celular, 155-157
- Moléculas sinalizadoras permeantes à membrana celular, 155, 156, 157-158
- Molusco marinho, 180-185, 187, 189
Conus, 123
- Mondrian, Piet, 275
- Money, John, 782
- Moniz, Egas, 675
- Monoaminoxidase (MAO), 138, 140, 141, 142
- Morfina, 144, 249
- Morrison, Robert, 716-717
- Morte celular
após dano encefálico, 646, 647
esteroides gonadais e, 774-775
inibição, 173
Ver também Apoptose
- Moruzzi, Giuseppe, 428, 717, 721
- Mosca-das-frutas. *Ver* *Drosophila melanogaster*
- Motivação, memória e, 796-798
- Motor, controle, e movimento centros de controle motor do tronco encefálico, 425-431 centros neurais responsáveis por, 397-399 cerebelo e, 475, 477, 486-490; *ver também* Cerebelo córtex motor primário e, 436-444 córtex pré-motor e, 445-447-448 iminente, 457-458 neurônios espinhosos médios e, 457-458 núcleos da base e, 453, 457-464, 473, 474 relações neurônio motor-músculo, 398-401 talentos motores e estrutura do encéfalo, 440
- Motor, erro cerebelo e, 398-399, 475, 477, 488-490, 490, 491 lesões cerebelares e, 490-491
- Motoras, unidades características das, 401-403, 420 plasticidade, 404-406 regulação da força muscular, 406
- Motores, campos, 508
- Motores, objetivos, 504-505, 508
- Motores, programas, 462-464
- Mountcastle, Vernon, 18, 224, 225
- Movimento. *Ver* Motor, controle, e
- Movimento balístico (do corpo), 468
- Movimentos conjugados dos olhos, 499-500
- Movimentos dos dedos, 436
- Movimentos oculares como um sistema-modelo, 495 contribuição cerebelar para, 487-490, 490 controle neural dos, 510-512 durante o sono, 719, 721-722 estimulação da retina e, 497 movimentos lentos de seguimento, 498-499, 499-500, 510-511 músculos extraoculares, 496, 496, 498-499 neurônios motores superiores e, 425-426 núcleos da base e, 460-462 propósitos e importância dos, 495-496 reflexo vestibulo-ocular, 356-357 resumo do controle dos, 511-512 sistema vestibular e, 354-355 tipos de, 498-501 vergência, 499-500, 510-512 *Ver também* Movimentos oculares rápidos; sacádicos, movimentos dos olhos
- Movimentos oculares de seguimento suave, 498-499, 499-500, 510-511
- Movimentos oculares não conjugados (ou disjuntivos), 499-500
- Movimentos oculares optocinéticos, 499-501
- Movimentos oculares rápidos (REM), sono com, 707 atividade no EEG, 715 características dos, 718-719 circuitos neurais controlando o, 721-725 como sacadas, 498-499 movimentos oculares durante o, 719, 721-722 mudanças fisiológicas durante o, 718, 719 narcolepsia e, 730 possíveis funções do, 719-721 privação do, 720 sonhos e, 720
- Movimentos oculares vestibulo-oculares, 499-500, 500-501
- MPTP, 468
- Muco, epitélio olfativo, 370, 371
- Mucosa nasal, 370
- Mueller, Johannes, 688
- Mulleriana, substância inibidora, 765
- Mus músculo*. *Ver* Camundongo musaranho, 709
- Muscarina, 123, 125, 159
- Muscarínicos, receptores colinérgicos características dos, 125-126, 159-160 em alvos do sistema parasimpático, 534 neurotoxinas e, 122, 124 neurotransmissão no sistema motor visceral, 530
- Muscarínicos, receptores colinérgicos, M1/M2/M3, 534
- Muscimol, 122, 124, 469, 472
- Músculo oblíquo inferior, 496, 496, 498
- Músculo do esfíncter uretral externo, 537, 538
- Músculo do esfíncter uretral interno, 537, 538
- Músculo elevador do ânus, 768
- Músculo esquelético fusos musculares, 216-217 órgãos tendinosos de Golgi, 412, 412-413, 414 reflexo de flexão, 412-414 reflexos de estiramento, 408-410 regulação da tensão no, 403, 406-407 reinervação, 642-644 relação de neurônios motores com o, 398-401 unidades motoras, 401-403, 404-406
- Músculo estriado, 216-217
- Músculo oblíquo superior, 496, 496, 498
- Músculo reto inferior, 496, 496, 498
- Músculo reto lateral, 356, 357, 496, 496, 498, 501-502
- Músculo reto medial inervação, 496, 498 movimentos oculares e, 496, 501-502 reflexo vestibulo-ocular e, 356, 357
- Músculo reto superior, 496, 496, 498
- Músculos atrofia, 420 força de contração, 438 junção neuromuscular, *Ver* Junções neuromusculares reinervação, 642-644 tônus, 360, 410, 420, 448-450 *Ver também* Músculo esquelético
- Músculos elevadores, 498-499
- Músculos extensores reflexo espinhal miotático, 12-14 reflexo vestibuloespinhal, 359-360
- Músculos faciais superiores, 434
- Músculos flexores, reflexo espinhal miotático, 12-14
- Músculos heterônimos, 408, 409
- Músculos homônimos, 408, 409
- Música, 316-318, 340-341
- Mutagênese, experimentos em canais iônicos, 70-71
- Na⁺, bomba de, 78
- Na⁺, canais de características dos, 62, 64-65 diversidade nos, 65, 67-68 doenças genéticas dos, 75, 77 em axônios mielinizadas, 56, 57, 58 estrutura molecular e topologia, 70, 71
- inativação, 64-65 mutações nos, 76 potenciais de ação e, 54, 56, 55, 56 SCN, genes, 65, 67 toxinas afetando, 72 *Ver também* Canais de Na⁺ ativados por voltagem
- Na⁺ (ion sódio) concentrações extra e intracelulares, 33 condutância, 46-49 corrente iônica, 44-46 potenciais de ação e, 33, 36-37, 41, 48-49, 54, 56, 55 potencial de membrana pós-sináptico e, 109-111, 112-113
- Na⁺/K⁺/Cl⁻ cotransportador, 78, 135
- Na⁺/K⁺-ATPase, bomba. *Ver* Bomba Na⁺/K⁺
- Naloxona, 247
- Narcolepsia, 730
- Nasal, campo visual, 291-293, 293-294, 294-295, 295-296
- Nathans, Jeremy, 276-277
- N-caderina, 640
- NCAM, 574
- N-CAM, 640, 641, 655
- Neher, Erwin, 62
- Nematódeos, vermes. *Ver* *Caenorhabditis elegans*
- Neocórtex circuitos, 665 estrutura, 664-667, 831 laminação, 666 principais conexões do, 664 receptores endocanabinoides, 147 relação com a amígdala, 746, 748-749
- Nephila clavata*, 122, 124
- Nernst, equação de, 30
- Nervo auditivo, 318-319, 344 código da linha marcada, 330-331 fibras, 315 sincronia de fase (*phase-locking*) e "espaço" auditivo, 332 teoria das "salvas" da transferência de informação, 330 transmissão de sons naturais, 332 *Ver também* Vestibulococlear, nervo
- Nervo craniano I, 378 *Ver também* Nervo olfatório
- Nervo craniano II, *Ver* Óptico, nervo
- Nervo craniano III, 496, 498-499 *Ver também* Oculomotor, nervo
- Nervo craniano IV, 496, 498 *Ver também* Troclear, nervo
- Nervo craniano IX dor facial e percepção de temperatura, 241 sistema gustativo e, 382, 383, 387-388 *Ver também* Glossofaríngeo, nervo
- Nervo craniano V, 218, 220, 321 *Ver também* Trígêmeo, nervo

- Nervo craniano VI, 496, 498
Ver também Abducente, nervo
- Nervo craniano VII, 321
 dor facial e percepção de temperatura, 241
 sistema gustativo e, 382, 383, 387-388
Ver também Facial, nervo
- Nervo craniano VIII, 332
 ramo vestibular, 356
 sinais de saída para o vestibulo-cerebelo, 479
Ver também Vestibulococlear, nervo
- Nervo craniano X
 dor facial e percepção de temperatura, 241
 sistema gustativo e, 382, 383, 387-388
Ver também Vago, nervo
- Nervo craniano XI. *Ver* Acessório, nervo
- Nervo craniano XII. *Ver* Hipoglossos, nervo
- Nervo olfatório (nervo craniano I)
 bulbo olfatório e, 378
 funções, 822-823
 localização, 823, 824, 828
 teste clínico de função, 823
- Nervo trigêmeo mandibular, 218, 220
- Nervo trigêmeo maxilar, 218, 220
- Nervos, reparo dos. *Ver* Reparo de nervos periféricos; Reparo e regeneração
- Nervos cranianos
 funções dos, 822-823
 inervação dos músculos extra-oculares, 496, 498-499
 no tronco encefálico, 818, 823, 824-825
 nomes dos, 822
 teste clínico de função, 823
- Nervos lombares, 817, 819
- Nervos motores cranianos, 561
- Nervos torácicos, 817, 819
- Nervos vestibulares
 disparos espontâneos, 348
 localização, 318-319, 344
 percebendo a aceleração angular, 352-353
 percebendo a aceleração linear, 350-351
 reflexo vestibulocervical, 357-359
 reflexo vestibuloespinal, 357-360
 reflexo vestibulo-ocular, 356-357
 resposta a órgãos otolíticos, 350, 351
 vias centrais, 356
- nervous (nr)*, andar nervoso, mutação, 492
- netrina-1*, gene, 586
- Netrinas, 584, 585-586, 587
- Neural, indução, 547-554, 558
- Neurexinas, 106, 593, 594
- Neuritos, 601-602, 605-606
- Neuroanatomia
 anatomia interna do prosencéfalo, 831-833
- medula espinal, 819-821
 subdivisões do sistema nervoso central, 816-818
 superfície lateral do encéfalo, 827-828
 superfície medial sagital do encéfalo, 829-831
 superfícies ventral e dorsal do encéfalo, 828-829
 suprimento sanguíneo do encéfalo e da medula espinal, 833-837
- terminologia, 815-816
- tronco encefálico e nervos cranianos, 822-827
- Neuroblastos
 corrente migratório rostral, 655
 datação neuronal e, 565
 migração no sistema nervoso central, 571-574
 nas zonas subventriculares, 654
 neurogênese no adulto, 654, 655
 origens dos, 547, 563-564
- Neurociência cognitiva, 21-22
- Neurocinina A, 144
- Neuroectoderma, 545
- Neuroetologia, 21
- Neurogênese
 C14 relacionado a armas nucleares e, 656-657
 datação neuronal, 565
 em vertebrados adultos não mamíferos, 650-653
 no desenvolvimento, 562-564, 566
 no encéfalo adulto, 649-658
Ver também Migração neuronal
- Neuroglia. *Ver* Glia, células
- Neuroliguina, 593, 594
- Neurômeros, 559, 561
- Neuronais, populações
 fatores tróficos afetando, 596-597
 interações tróficas afetando a conectividade em, 597-599
 sinapses elétricas e, 87-88
- Neurônios, 3-11
 axônios, 6, 7
 citoesqueleto, 8
 complexidade dendrítica e, 600-601
 concentrações iônicas extra e intracelulares, 33
 contactos sinápticos, 5, 6, 7
 datação, 565
 diferenciação, 566-568
 diversidade morfológica nos, 4, 6, 8, 11
 efeito de esteroides sexuais sobre, 767-768
 fluxo de corrente passiva, 51-54
 migração, *ver* Migração neuronal
- neurogênese, 562-564, 566, *ver também* Neurogênese
- neurulação, 546-547
- período refratário, 56
- plasticidade dependente de atividade, 625-626, 628-632
- ramificações dendríticas, 5, 6
 regeneração, *ver* Reparo e regeneração
- registrando sinais elétricos nos, 26-27
- Neurônios aferentes
 definição, 11
 nociceptivos, 231-232
 reflexo miotático espinal, 12-14
Ver também Aferentes do sistema somático; outros tipos de aferentes
- Neurônios binoculares, 301, 301-303
- Neurônios de circuito local
 comprimento axonal, 7
 conectividade, 401
 contendo encefalinas, 249, 249-250
 em circuitos neurais, 12-13
 modulação da dor e, 249, 249-250
 no controle motor, 397, 398
 organização somatotópica na medula espinal, 423-424
 tracto corticoespinal lateral e, 434, 436
 via de flexão reflexa, 414
Ver também Interneurônios
- “Neurônios de planejamento”, 680-681, 683
- Neurônios de primeira ordem, 218, 220-221, 228
- Neurônios de projeção, 7
- “Neurônios de reconhecimento”, 678-679
- Neurônios de segunda ordem, 218, 220-221, 228
- Neurônios de terceira ordem, 218, 220-221, 228
- Neurônios espinhosos estreitados, 298-299
- Neurônios espinhosos médios
 efeitos da dopamina sobre os, 464-465
 na doença de Huntington, 468
 no corpo estriado, 453-454, 456, 457-458
 núcleo *accumbens*, 755
 via direta através dos núcleos da base e, 462
- Neurônios GABAérgicos
 efeitos nos circuitos dos núcleos da base, 469
 paralisia no sono e, 719, 720
 plasticidade dependente de atividade e, 630, 631
 regulação do sono e, 727
- Neurônios internucleares, 501-502
- Neurônios mecanossensoriais, 181, 183-185, 187
- Neurônios motores
 circuitos neurais responsáveis pelo movimento, 397-399
 dimorfismos sexuais no comportamento reprodutivo e, 767-769
 indução, 551
 interações tróficas que afetam o tamanho populacional, 596-597
- plasticidade sináptica de longa duração na *Aplysia*, 181, 183-185, 187
 rearranjo sináptico durante o desenvolvimento, 598-599
 reflexo espinal miotático, 12-14
 relação com músculos, 398-401
 vesículas sinápticas, 96
Ver também Neurônios motores α ; Neurônios motores γ ; Junções neuromusculares
- Neurônios motores, conjuntos de, 398-401, 406
- Neurônios motores inferiores
 conectividade, 400-401
 conjuntos de neurônios motores, 398-399
 do sistema motor visceral, 516
 esclerose amiotrófica lateral, 421
 geradores de padrões centrais e locomoção, 414-415, 418-420
 movimentos sacádicos dos olhos e, 500-502, 502-503
 no controle motor, 397-398
 organização na medula espinal, 398-399, 400, 423, 424
 órgão tendinoso de Golgi, 412, 412-413, 414
 reflexo de flexão, 412-414, reflexos de estiramento, 408-413
 regulação da força muscular, 402, 406-407
 sinais e sintomas de lesão nos, 420
 tipos de, 401
 tracto corticoespinal lateral e, 434, 436
 unidades motoras, 401-403
 viés gama, 410-413
- Neurônios motores superiores
 campos musculares, 439
 centros de controle motor do tronco encefálico, 425-431
 cerebelo e, 475, 477-478, 481, 482, 491
 circuitos neurais responsáveis pelo movimento, 398-398-399
 conectividade, 401
 córtex motor primário, 432, 434
 córtex pré-motor, 444-448
 esclerose lateral amiotrófica, 421
 movimentos sacádicos dos olhos e, 460-462, 502-505, 507, 509
 no ajuste direcional, 443
 no controle motor descendente, 423-425-426
 núcleos da base e, 453, 459-462, 474
 padrões precisos de movimento e, 442-444
 pedúnculo cerebelar superior e, 477-478
 projeções espinocerebelares para, 481
 síndrome do neurônio motor superior, 447-450

- vias indiretas para a medula espinhal, 423, 430-431
visão geral dos, 423
Ver também Córtex motor primário
- Neurônios motores α
coativação com neurônios motores gama, 410, 411
esclerose amiotrófica lateral, 421
função sexual e, 539, 540
ganho no reflexo de estiramento, 411-412
inervação de músculo extrafusal, 401
músculos extraoculares e, 508
neurônios motores superiores do tracto corticoespinhal lateral e, 434
órgão tendinoso de Golgi, 412-413
reflexo de estiramento, 410
sinais de lesão nos, 420
tônus muscular e, 449-450
unidades motoras, 401-403, 404
- Neurônios motores γ , 401
coativação com neurônios motores alfa, 410, 411
ganho no reflexo de estiramento, 410-413, 420
nos fusos musculares, 216, 217
reflexo de estiramento, 410
- Neurônios receptores olfativos
axônios, 379
bulbo olfatório e, 378-380
características dos, 369-372
limiar para odorantes, 378
nervo olfatório e, 378
sensibilidade seletiva a odorantes, 376-377
transdução de sinal e, 375-378
- Neurônios sensíveis a combinações, 339
- Neurônios sensoriais
migração e diferenciação, 571
plasticidade sináptica de longa duração na *Aplysia*, 181, 183-185, 187
potenciais de receptor, 25-26
sistema visceral, 524-526
- Neurônios sensoriais viscerais, 524-526
- Neurônios talamocorticais, 726-727, 728
- Neurônios-espelho motores, 445, 446
- Neuropeptídeo K, 144
- Neuropeptídeo Y, 144, 145
- Neuropeptídeos
características funcionais dos, 121
liberação dos, 98, 100-101
síntese, transporte e secreção, 90, 92, 93
sistema motor visceral e, 518, 530
visão geral dos, 119
Ver também Neurotransmissores peptídicos
- NeuropeptídeoY, receptor para, 146
- Neuropilina, 584, 588
- Neuropilo, 11, 666
- Neurosfera, 654
- Neurotensina, 145
- Neurotoxinas, 123
Ver também Toxinas
- Neurotoxinas peptídicas, 122, 124
- Neurotransmissor(es), 7-8, 87-88, 88-89
acetilcolina, *ver* Acetilcolina
aminas biogênicas, 136, 137-138, 140-142
ATP e purinas, 142-143
categorias de, 89-90, 119, 120
ciclo de utilização, 85
critérios de definição, 91
endocanabinoides, 146, 147, 148-149
GABA, *ver* GABA
glicina, 137
glutamato, *ver* Glutamato
liberação quântica, 92, 94-95
mecanismos moleculares de secreção, 105, 107
não convencionais, 146, 148-150
números de, 89-90
óxido nítrico, 149-150
papel do cálcio na secreção de, 91, 97-98, 100-102
peptídicos, 143-146
plasticidade dependente de atividade e, 629-631
propriedades dos, 87-90, 92-93, 121
receptores acoplados à proteína G, 159-160
remoção, 90, 92
sistema motor visceral e, 516, 518, 530, 532, 534
visão geral dos, 119, 150
- Neurotransmissores, liberação de
a partir de vesículas sinápticas, 94-97
doenças afetando a, 99-100
efeito de toxinas sobre a, 99-98, 100, 104-106
mecanismos moleculares, 85, 101-105, 107
papel do cálcio na, 85, 91, 97-98, 100-102
propriedades da, 90, 92-93
quântica, 92, 94-97
transmissão de sinal em sinapses químicas, 88-89
- Neurotransmissores peptídicos
propriedades dos, 143-145
receptores, 145-146
síntese e empacotamento, 143
Ver também Neuropeptídeos
- Neurotransmissores pequenos
liberação de, 100-101, 101-102
no sistema motor visceral, 518
síntese e empacotamento, 90, 92, 93
visão geral dos, 119
- Neurotrófica, sinalização, 600
- Neurotrofina-3 (NT-3), 603, 604
- Neurotrofina-4/5 (NT-4/5), 603
- Neurotrofinas, 596, 599, 601
descoberta das, 604
membros das, 603
na regeneração nervosa periférica, 641
na regeneração sináptica, 642
respostas a, 603
sinalização, 603, 605-608
- Neurovegetativa, rede central, 518, 526-527, 530
- Neurregulina, 572, 574, 603, 642, 655
- Neurulação
base molecular, 547-554, 558
visão geral da, 546-547
- Newhouse, J. P., 128-129
- NGCAM (L1), 572
- NGF. *Ver* Fator de crescimento do nervo
- NGF/TrkA, via, 172-173
- Nichos, 652-653
- Nicotiana tabacum*, 123
- Nicotina, 123
- Nicotínicos, receptores colinérgicos (nAChRs)
alvos do sistema parassimpático e, 534
características dos, 530
miastenia grave e, 127
neurotoxinas e, 123-124
propriedades e estrutura, 121-122, 124-125
- Nigroestriais, neurônios dopaminérgicos, 465
- Nissl, coloração de, 10, 11, 666
- Nissl, Franz, 666
- Nistagmo, 354-355, 491, 500-501
- Nistagmo optocinético, 500-501
- Nkx2.1, proteína, 566
- NMDA, receptores
bloqueio pelo magnésio, 130, 131, 191-192, 194, 244-245
na potenciação de longa duração, 191-192, 196
plasticidade dependente de atividade e, 630
plasticidade dependente do tempo dos disparos e, 200
sinapses silênciosas e, 194-195
visão geral dos, 128-131
- NMDA-R1, 572
- Nó, Rafael Lorente de, 224
- Nocaut, genes, 561
- Nociceção, 231
Ver também Dor; Sistema da dor
- Nociceptores
modulação da dor e, 249, 249-250
sensações em resposta aos, 212
sensibilização periférica, 241, 243-244
sistema quimiossensorial do trigêmeo e, 391-392
visão geral dos, 231-232
- Nociceptores A δ , 231-232, 233, 235
- Nodos de Ranvier, 6, 9, 56, 57, 58
- Nódulo, 476, 477-478
- Noggin, proteína, 552, 554, 558, 566
- NogoA, 648-649
- Noradrenalina (NA)
antipsicóticos e, 136
biossíntese e estrutura, 120, 137
distribuição no encéfalo, 138
neurotransmissão no sistema motor visceral, 530, 532
propriedades como um neurotransmissor, 140
receptores acoplados à proteína G, 159
regulação do sono e, 725
- Noradrenérgicos, neurônios, 140, 725, 727
- Noradrenérgicos, receptores, 532, 533
- Norepinefrina. *Ver* Noradrenalina
- Notch, proteína, 564, 566
- Notch-delta, via, 568
- Notocorda, 545, 546, 547
- Noz-de-areca, 123, 122, 124
- nSec-1, 103, 102, 104
- NSF, 103, 102, 104
- NSTX-3, 122, 124
- NT3, 642
- NT4, 642
- Nucleares, armas, estudos de neurogênese e, 656-657
- Núcleo *accumbens*
alça límbica e, 755
aprendizado associativo e, 756
características do, 755
comportamento de dependência a drogas e, 139, 756
- Núcleo ambíguo
localização, 824, 825, 826
no sistema parassimpático, 515, 520, 521, 520, 522
- Núcleo anterior do tálamo dorsal, 740, 741
- Núcleo caudado
circuitos dos núcleos da base e, 463
conectividade aos córtices associativos, 668
localização, 453, 454, 455, 831, 832
nas vias de movimento ocular, 510-511
nos distúrbios do movimento, 467
projeções ao, 453, 454, 456-457, 458
- Núcleo coclear anteroventral, 332, 333, 334-336
- Núcleo cuneiforme externo, 477-478, 479
- Núcleo de Clark, 220-221, 221
- Núcleo do lemnisco lateral, 333, 336
- Núcleo do tracto solitário
amígdala e, 742
função motora visceral e, 526
hormônio estimulador dos melanócitos e, 532
informação sensorial visceral e, 524-525
localização, 824, 825, 826
na regulação neurovegetativa da função cardiovascular, 535
no sistema gustativo, 382, 383

- Núcleo do trigêmeo. *Ver* Núcleo mesencefálico do trigêmeo;
 Núcleo principal do complexo do trigêmeo; Núcleo espinal do trigêmeo
 Núcleo espinal do bulbo cavernoso, 767-769, 775
 Núcleo espinal do trigêmeo, 218, 220-221, 392, 824, 825, 826
 Núcleo geniculado lateral
 ambliopia e, 625
 camadas magnocelular e parvocelular, 303, 305
 efeito da privação visual sobre o, 624-625
 mapas visulatópicos e, 293-294
 movimentos oculares de vergência e, 510-511
 no sistema visual, 289, 289-290, 290-291, 618, 620, 619
 nos déficits de campo visual, 294-295, 295-296
 ondas PGO, 722
 projeções para o córtex visual primário, 298-299
 resposta a padrões de estimulação da retina, 296-297
 segregação monocular dos sinais visuais, 301, 301-302
 via das células K e, 305-306, 306-307
 Núcleo grácil, 218, 220, 219, 220-221, 239, 240
 Núcleo gustativo, 382, 383, 526
 Núcleo medial do corpo trapezoidal (NMCT), 335-336
 Núcleo mediodorsal do tálamo
 amígdala e, 743, 748
 depressão e, 750
 localização, 741
 processamento emocional no sistema límbico e, 740, 756
 Núcleo motor braquial, 825
 Núcleo motor do trigêmeo, 824, 825, 826
 Núcleo oculomotor, 357, 501-502, 502-503, 824, 825, 826
 Núcleo parabraquial, 248, 249, 526, 527, 742
 Núcleo paraventricular (PVN), 528, 529, 724, 771-772
 Núcleo periventricular, 529, 777
 Núcleo pré-óptico medial, 528, 529
 Núcleo pré-óptico lateral (hipotálamo), 528, 529
 Núcleo pré-óptico ventrolateral (POVL), 724, 725, 727
 Núcleo principal do complexo do trigêmeo, 218, 220, 219, 220-221, 824, 825, 826
 Núcleo próprio, 235
 Núcleo rubro, 431, 477-478, 480, 481, 482
 Núcleo salivar inferior, 515, 520
 Núcleo salivar superior, 515, 520
 Núcleo subtalâmico do tálamo ventral
 eferências dos núcleos da base e, 458
 estimulação encefálica profunda e, 470
 nas vias dos núcleos da base, 462, 463, 464
 nos distúrbios do movimento, 467, 468, 469
 Núcleo supraóptico, 528, 529, 771-772
 Núcleo supraquiasmático (SCN)
 células ganglionares da retina e, 290-291
 localização, 528, 529
 regulação do sono e, 713, 724
 tracto retino-hipotalâmico e, 711
 Núcleo trigeminal mesencefálico, 221, 479, 824, 825, 826
 Núcleo tuberomamilar (TMN), 724, 725, 726
 Núcleo ventral posterior lateral (VPL)
 organização do complexo do núcleo ventral posterior e, 222
 sistema coluna dorsal-lemnisco medial, 218, 220, 219
 via da dor e, 236-237, 237-238, 242
 via da dor visceral, 239, 240
 vias proprioceptivas e, 221
 Núcleo ventral posterior medial (VPM)
 dor facial e, 241, 242
 organização do complexo do núcleo ventral posterior e, 222
 sistema gustativo, 382, 383
 sistema trigeminotalâmico, 220-221
 Núcleo ventromedial (hipotálamo), 528, 530
 Núcleo vestibular medial, 357, 358, 360
 Núcleos, definição, 15-16
 Núcleos cerebelares profundos
 atividade durante o movimento, 486-490
 circuitos cerebelares e, 487-490
 localização, 475, 477, 476, 477-478
 na organização funcional cerebelar, 480, 481, 482
 Núcleos cocleares
 localização, 333, 824, 825, 826
 na localização do som, 334-335
 núcleo do lemnisco lateral e, 336
 projeções dos, 315-316
 ramos, 332
 Núcleos da base
 alça límbica e, 754, 755
 amígdala e, 748
 circuitos dos, 462, 464
 componentes dos, 831, 832
 distúrbios do movimento e, 465-469
 distúrbios dos, 398-399
 doença de Huntington e, 398-399, 472
 doença de Parkinson e, 808
 estimulação encefálica profunda e, 470-471
 função motora e, 453, 457-458, 459-464, 473, 474
 funções não motoras, 472-473
 localização, 832
 modulação dopaminérgica, 464-465
 movimento e, 398, 398-399
 movimentos dos olhos e, 460-462
 na formação encefálica inicial, 555, 558-559
 na memória não declarativa, 807, 808
 no aprendizado motor, 808
 projeções dos, 458-460
 projeções para, 453-458
 receptores endocanabinoides, 147
 visão geral dos, 453, 474
 Núcleos da base ventrais, 740, 741, 743
 Núcleos da linha média do tálamo, 237-238, 241
 Núcleos do lemnisco lateral, 336
 Núcleos dos nervos cranianos, 818, 824, 825-827
 Núcleos fastigiais, 476-478, 480, 481
 Núcleos interpósitos, 476, 477-478, 480, 482
 Núcleos mediais dorsais, 667
 Núcleos motores, 825
 Núcleos motores viscerais, 825
 Núcleos salivatórios, 520, 521, 824, 825, 826
 Núcleos sensoriais, 825
 Núcleos septais do prosencéfalo, 831, 833
 Núcleos sexualmente dimórficos da área pré-óptica, 770-771
 Núcleos somáticos motores, 825
 Núcleos ventrais anteriores do tálamo dorsal, 458, 459, 460, 463
Ver também VA/VL, complexo do tálamo
 Núcleos ventrais laterais do tálamo dorsal
 circuitos dentro dos núcleos da base e, 463
 eferências do cerebelo e, 480, 481
 eferências dos núcleos da base e, 458, 459
 nos circuitos desinibitórios, 460
Ver também VA/VL complexo do tálamo
 Núcleos vestibulares
 aferências para os, 425-426
 atividades motoras afetadas pelos, 425-426
 controle postural e, 426-427
 espasticidade e, 448-449
 localização, 477-478, 478, 824, 825, 826
 nas vias de movimentos oculares, 510-511
 neurônios motores superiores e, 425-426, 426
 sinais de saída para o cerebelo, 478, 479
 tônus muscular e, 491
 visão geral dos, 343, 356
 Núcleos vestibulares laterais, 360, 361
 Núcleos vestibulares superiores, 360, 361
 Nucleotídeos cíclicos, como segundos mensageiros, 161, 162
 Numb, proteína, 564
 Nusslein-Volhard, C., 558-559
ob, mutante, 532-533
 Obesidade, 532-533
 Occipital, córtex, movimentos oculares de vergência e, 511-512
 Occipital, lobo, 818, 828, 829, 830
 Ocitocina, 145, 529, 771, 772
 Ocular orbicular, 735
 Oculomotor, nervo (nervo craniano III), 496, 498-499
 funções do, 822-823
 localização no tronco encefálico, 823, 824
 reflexo pupilar à luz e, 289-290, 290-291
 sistema parassimpático e, 520, 521
 testes clínicos de função, 823
 Oculomotor, sistema, contribuições cerebelares ao, 487-490, 490
 Odores, 363
 classificações, 365-366
 detecção em humanos, 365-368
 proteínas receptoras a odorantes, 372-373, 375
 respostas dos glomérulos do bulbo olfatório aos, 379-381
 respostas fisiológicas e comportamentais aos, 368-369
 Odores, genes de receptores a, 372-373, 375
 Odores, receptores a, 372-373, 375
 Oftálmico do trigêmeo, nervo, 218, 220
 Ohm, Lei de, 46-47
 Oitavas, 316-318
 Ojemann, George, 701-703
 Olfato, 365-368
 Olhos
 anatomia dos, 253-254
 constrição pupilar, 498-499
 desenvolvimento, 261
 efeito da luz sobre o crescimento, 255
 experimentos com dominância ocular, 620-625
 interação competitiva entre, 623-624
 síndrome de Horner, 531
 sistema motor visceral e, 514, 515
Ver também Retina; Sistema visual
 Olig1/2, proteínas, 566
 Oligodendrócitos, 9, 10, 56, 566
 Oligodendrogênese, 566
 Oligodendroglia, 569, 647, 648
 Oliva inferior
 circuitaria cerebelar e, 483-487
 eferências ao cerebelo, 480
 localização, 477-478, 822, 823, 829
 potenciais de ação, 38
 projeções originárias do cerebelo e, 480, 481

- Oliva lateral superior, 335-336
 Oliva medial superior, 334-336
 Olney John, 128-129
Oncocerca volvulus, 625
 Oncocercose, 625
 Oncogenes, 570
 Onda sinusoidal, 314
 Ondansetron, 142
 Ondas em propagação (pela cóclea), 322, 323
 Ondas sonoras, forma das, 313-314
 Onifocal, lente de contacto, 256
 Onuf, núcleo de, 768, 769
 Oócitos (*Xenopus*), 66
 Opérculo do lobo frontal, 382
 Ópio, 144, 249
 Opioides, 144-145, 248-250
 Opioides endógenos, 144-145, 248-250
 Opsinas, 266-268, 274, 276
 Óptico, nervo (nervo craniano II) esclerose múltipla e, 59 formado por células ganglionares da retina, 261 funções, 822-823 localização no tronco encefálico, 823, 824 nas vias visuais, 289, 289-290 nos déficits de campo visual, 294-295 reflexo pupilar à luz, 290-291 regeneração axonal promovida por células de Schwann, 642 teste clínico de função, 823
 Orexina, 725
 Orexinérgicos, neurônios, 724, 725
 Organofosfatos, 121-122
 Órgão de Corti, 322
 Órgão vomeronasal, 369, 370, 371
 Orientação preferencial, 297-298
 Orientação sexual análise molecular e genética, 781-784 definição, 764-765 estrutura encefálica e, 784-785, 786
 Ortostática, hipotensão, 536
 Ortostática, intolerância, 140
Orx2, gene, 730
 Oscilatório, estado, 726, 727
 Oscilatório intrínseco, estado, 726, 727
 Oscilopsia, 357
 Ossículos, 320
 Otoacústicas, emissões, 330
 Otocônia, 348, 349
 Otolítica, membrana, 348, 349
 Otolíticos, neurônios, 349-351
 Otolíticos, órgãos, 343, 348-351, 361
 Otólitos, 344
 Ototóxicas, drogas, 315
 Ouabaína, 80
 Ouvido externo, 317-319 interno, 321-323 médio, 318-321 *Ver também* Sistema auditivo
 Ouvido interno dinâmica da membrana basilar, 321-323 estrutura da cóclea, 321 transdução das ondas de som pelas células ciliadas, 323-330 visão geral do, 315 *Ver também* Sistema vestibular
 Ouvido médio, 318-321
 Ovários, 765
Oxford, dicionário de inglês, 693
 Óxido nítrico (NO) como um neurotransmissor, 121, 149-150 ereção sexual e, 540 potenciação de longa duração e, 193 tecidos-alvo do parassimpático e, 534
 Óxido-nítrico-sintase, 149
 2-oxoglutarato, 126, 128
 P, células ganglionares, 303, 305-306 p75, receptores, 606, 607, 641
 Pacini, aferentes de, 212, 214, 215
 Pacini, corpúsculos de, 25-26, 214, 215
 Padrões centrais, geração de, 414-421
 Palavras, significado das, 693
 Paleocórtex, 666, 831
 Pálido, 454, 754
 Pálido ventral, 755
 Pâncreas, 514, 515
 Pânico, ataques de, 136, 146
 Papez, James, 739, 740
 Papila óptica, 258, 289
 Papilas foliadas, 384, 385
 Papilas fungiformes, 384-385
 Papilas gustativas, 384-385
Par interpolaris, 241
 Parácrina, sinalização, 153, 154
 Para-hipocampo, 723
 Paralisia canalopatias e, 76 durante o sono REM, 719 neurônios motores inferiores e, 420 regulação da bexiga e, 538-539
 Paralisia de Bell, 321
 Paraparesia espástica tropical, 59
 Paraplegia espástica ligada ao X, 585
 Paraplégicos, regulação da bexiga, 538-539
 Parassagitais, secções, 816
 Paresia, 420
 Paresia facial emocional, 736
 Paresia facial inferior, 433
Parkina, gene, 466
 Parkinson, James, 466
 Parótida, glândula, 514, 515
 Paroxetina, 750
Pars caudalis, 241
 Pássaros aprendizado de canto em, 616-617 dimorfismo sexual, 762, 763 neurogênese em adultos, 650-653
 Patas dianteiras, tracto cortico-espinhal e, 436
 Patched, proteína (PTC), 550, 551, 554, 558, 556, 557
 Patela, reflexo (reflexo miotático espinhal), 12-14, 14-15, 220-221, 410
 Patrick, Jim, 127
 Paulistinha (*zebrafish*), 3
 Pavilhão auditivo (ou orelha), 317-319, 336
 PAX, genes, 562
 Paxil®, 750
 PDE-5, 540
 Pedúnculo cerebelar inferior, 476, 478, 479, 481, 482, 824
 Pedúnculo cerebelar médio, 476-479, 823, 824
 Pedúnculo cerebelar superior, 476, 477-478, 480, 482, 526, 824
 Pedúnculo hipofisário, 829
 Pedúnculos cerebrais, 459, 823, 824
 Peixe, comportamento de fuga com batida de cauda, 358-359
 Peixe dourado, crescimento da retina no, 650-651, 651-652
 Pele, percepção táctil, 212, 213-215
 Pélvico, músculo do assoalho, 540
 Pélvico, plexo, 514, 515
 Penfield, Wilder, 436, 438, 701, 702
 Pentadecalactona, 366
 Pentobarbital, 134
 Peptidases, 143
 Peptídeo Ab, 811, 812
 Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), 243-244
 Peptídeo vasoativo intestinal, 145
 Peptídicos, hormônios, 550-551
Per, genes, 713, 714, 716
Per, proteína, 714, 716
 PER, proteínas, 713, 714, 716
 Percepção consciente formação reticular e, 429 sensações viscerais e, 526
 Percepção da dor aferentes sensoriais somáticos na, 210 controle descendente, 244-245, 247 modulação central da, 248-250 *Ver também* Sistema da dor
 Percepção de profundidade ambliopia e, 624-625 mecanismo de, 302-303
 Perda auditiva periférica, 319-320
 Perda auditiva sensorio-neural, 319-320, 329
 Perda sensorial dissociada, 236-237
 Pericak-Vance, Margaret, 812
 Periglomerulares, células, 378-379, 379-380, 569, 652-653
 Perilíngua, 321, 328-329
 Períneo, músculos do, 540, 768, 769
 Perineuro, 640
período (per), gene, 713, 714, 716
 Período refratário, 56
 Períodos críticos ambliopia e, 624-625 definição, 613 desenvolvimento da linguagem, 614-616-617 *imprinting*, 612 no cantos em aves, 616-618 no desenvolvimento visual, 617-618, 620-625 nos sistemas sensoriais, 632 plasticidade dependente de atividade nos, 625-626, 628-631 propriedades, 611, 613 visão geral de, 614, 632-633
 Perissylviano, córtex, 701
 Peristalse, 523
 Permeabilidade da membrana equilíbrio eletroquímico e, 30-33 mudanças durante a transmissão sináptica, 105, 107-111, 112-113 potenciais de ação e, 33 *Ver também* Permeabilidade seletiva
 Permeabilidade seletiva, 28-30, 45-46 *Ver também* Permeabilidade da membrana
 Peroxidase de rabanete (HRP; *horseradish peroxidase*), 96-98
 Personalidade, córtex associativo frontal e, 673-674, 676
 Pescoços dos espinhos, 168
 Petersen, Steve, 702
 Peterson, Andy, 493
 Petit, mal de, epilepsia, 201, 203
 Petrosal, gânglio, 561
 Pia-máter, 839, 840
 Picrotoxina, 122, 124
 Pimentão, 365
 Pineal, glândula, 712, 830
 PIP₂, *Ver* Fosfatidilinositol bis-fosfato
 Piramidais, células, no córtex, 726
 Piramidais, neurônios atividade no EEG, 717 estradiol e, 777 morfologia, 4 na estrutura cortical, 665, 666 no córtex visual primário, 298-299 potenciação de longa duração no hipocampo, 188, 189, 190
 Pirâmides bulbares localização, 822, 823, 824, 829 nos tractos corticobulbar e corticoespinhal, 434, 435
 Piridoxal-fosfato, 133
 Pitágoras, 317-318
 PKA. *Ver* Proteína-cinase dependente de AMPc

- PKC. Ver Proteína-cinase C
- PKD, canal, 387-388
- Placa motora, corrente de, 92, 94, 105, 107-111, 112-113
- Placa neural, 546
- Placa senil, 811
- Placebo, efeito, 247-248
- Planejamento, déficits de, 673-674, 676
- Plano temporal, 700
- Plasticidade
- no córtex cerebral adulto, 227-228
 - Ver também Plasticidade dependente de atividade; Plasticidade comportamental; Plasticidade neuronal; Plasticidade sináptica
- Plasticidade dependente da atividade, 625-626, 628-632
- Plasticidade dependente do tempo dos disparos (STDP), 200-201
- Plasticidade neuronal, 516, 625-626, 628-632
- Plasticidade sináptica
- de curta duração, 177-179-180, 180-181
 - de longa duração, 180-185, 187, 189
 - dependente de atividade durante períodos críticos, 629-631
 - dependente do tempo dos disparos, 200-201
 - depressão de longa duração, 187, 189, 197-198-200
 - epilepsia e, 202-201, 203
 - potenciação de longa duração, 187, 189-195, 196
 - visão geral da, 177
- Plasticidade sináptica de curta duração, 177-179-180, 180-181
- Plasticidade sináptica de longa duração, 180-185, 187, 189
- Ver também Potenciação de longa duração
- PLC β 2, 388-391
- Plexinas, 584, 588
- Plexo cardíaco, 515
- Plexo coroide, 839, 840, 841, 842
- Plexo hipogástrico, 514
- Plexo mesentérico, 515, 523, 524
- Plexo mesentérico inferior, 514
- Plexo neural, 516
- Plexo pancreático, 515
- Plexo pulmonar, 515
- Plexo submucoso, 515, 523, 524
- Poisson, estatística de, 94-95
- Poliadenilação, proteína de ligação a elementos de, citoplasmática (CPEB), 184, 185, 187
- Polineuronal, inervação, 598
- Polinodais, nociceptores, 231, 232, 234, 391-392
- Ver também Fibras C
- Poluentes do ar, 392
- POMC, gene, 533
- Ponte
- localização, 823, 824, 829
 - no sistema nervoso central, 816, 817
 - serotonina e, 141
 - suprimento sanguíneo, 836
 - vista sagital medial, 830
- Pontina, flexura, 555
- Pontino-genículo-ocipitais (PGO), ondas, 722
- Pontinos, núcleos
- fibras musgosas e, 483-484
 - nas vias de movimentos oculares, 510-511
 - pedúnculo cerebelar médio e circuitos cerebelares, 477-478, 478, 479, 482-484
- Ponto cego, 258, 259
- Ponto de fixação, 291-292, 302-303
- Pontos aleatórios, estereogramas de, 304
- População, codificação de, 678-679
- Poros, de canais iônicos, 61, 70-71
- Poros gustativos, 386, 387-388
- Pós-sináptico, elemento, 8, 86-88, 88-89
- Posterior (localização), 815, 816
- Posterior, região do lobo frontal esquerdo, 694
- Postural, controle
- mecanismo de pró-ação no, 429-430
 - neurônios motores superiores e, 426-430
 - reflexo vestibuloespinal, 357-358, 359-360
- Potássio, íon. Ver *entradas em K⁺*
- Potenciação
- sináptica, 178, 179-180, 180-181
- Potenciação de longa duração (LTP)
- comparada à depressão de longa duração, 198
 - mecanismos moleculares, 191-193, 195, 196
 - na amígdala, 745
 - sinapses hipocâmpais, 187, 189-190
- Potenciação pós-tetânica, 179-180, 180-181
- Potenciação sináptica, 178, 179-180, 180-181
- Potenciais de placa, 92, 94-99, 107-108
- Potenciais elétricos
- através das membranas celulares nervosas, 25-28
 - criação dos, 30-32
- Potenciais excitatórios pós-sinápticos
- estrógeno e, 777
 - na depressão sináptica de longa duração, 197-198
 - na potenciação de longa duração, 188, 189, 191
 - visão geral dos, 112-115
- Potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPSs), 112-115
- Potenciais pós-sinápticos (PPS), 110-117
- Potenciais reversos, 109-111, 112-113, 113-114
- Potenciais sinápticos
- amplitudes, 28
 - definição, 26
 - excitatórios e inibitórios, 112-114
 - soma de, 113-115
 - Ver também Potencial de membrana pós-sináptico
- Potencial de equilíbrio, 30
- Potencial de membrana
- bomba Na⁺/K⁺ e, 80
 - criação do, 30-32
 - dependente de voltagem, 41-48
 - fluxo passivo de corrente e, 52-54
 - limiar para potenciais de ação, 50
 - membranas pós-sinápticos e, 108-113
 - nos fotorreceptores, 264, 266
 - permeabilidade ao sódio e, 41
 - potenciais de ação e, 33, 36-37
 - Ver também Potenciais de ação; Potenciais elétricos; Potencial de repouso da membrana
- Potencial de membrana dependente de voltagem
- condutâncias, 45-48
 - correntes iônicas, 43-46
 - demonstração do, 41-43
 - geração do potencial de ação e, 41
- Potencial de membrana pós-sináptico
- alterações durante a transmissão sináptica, 105, 107-111, 112-113
 - excitatórios e inibitórios, 112-115
 - potencial de placa motora, 92, 94-95
 - potencial de placa motora em miniatura, 92, 94-95
 - receptores pós-sinápticos e, 115-117
 - soma de, 113-115
- Potencial de placa em miniatura, 92, 94-95, 99
- Potencial de receptor, 12-13, 25-26, 28, 208-209
- Potencial de receptor transitório, canais com
- como uma molécula receptora gustativa, 387-388, 388-389, 389-390
 - em neurônios receptores vomeronasais, 370
 - mobilidade do cone de crescimento axonal e, 580, 582
 - na transdução de sinais nociceptivos, 233
 - sensibilidade à temperatura, 241
- Potencial de receptor transitório, família de genes para, 70
- Potencial de repouso da membrana
- base iônica do, 33-36
 - canais de K⁺ e, 67-68
 - definição, 25
- Potencial endoclear, 329
- Potencial gerador, 208-209
- PP1, 166-167
- PP2A, 166-167
- PP2B, 166-167
- Predadores, animais, sono nos, 709
- Pré-frontal, lesões, 808
- Prega neural anterior, 546
- Pré-ganglionares, neurônios, 15-16, 518-520
- Pré-ganglionares, neurônios viscerais, 527
- Pré-occipital, incisura, 828
- Pré-óptica, área, 769-771
- Pré-pró-encefalina A, 144, 145
- Pré-pró-opiomelanocortina, 144, 145
- Pré-pró-peptídeos, 143
- Pré-ganglionares, neurônios viscerais, 527
- Pré-occipital, incisura, 828
- Pré-óptica, área, 769-771
- Pré-pró-encefalina A, 144, 145
- Pré-pró-opiomelanocortina, 144, 145
- Pré-pró-peptídeos, 143
- Pré-ganglionares, neurônios viscerais, 527
- Presbiopia, 255-256
- Preservação da mácula, 295-296
- Pré-sinápticos, elementos neurotransmissores e, 91, 92
- transmissão de sinal nas sinapses químicas, 87-88, 88-89
- visão geral dos, 85-86
- Presinilina*, genes, 811
- Pressão sanguínea, regulação da, 536
- Pré-tecto, 289-292
- Pré-vertebrais, gânglios, 520
- Priming*, 794
- Priming* de percepções (*perceptual priming*), 807-808
- Primitiva, linha, 545, 546
- Primitivo, sulco, 545, 546
- Princípio do tamanho, 406-407
- Prion, doença do, 488-490
- Privação de sono, 708-710, 720
- Processamento emocional, 733
- Pró-encefalina A, 144
- Profundidade do campo, 257-258
- Progesterona, 766-767
- Projeções reticuloespinhais, 429
- Prolina, 619
- Promotores, 166-167
- Pró-opiomelanocortina (POMC), 532
- Pró-opiomelanocortina, 144
- Pró-peptídeos, 143
- Propranolol, 140
- Propriocepção
- aferentes somatossensoriais na, 210
 - mecanorreceptores para a, 215-217
 - vias centrais originárias da face, 221
 - vias centrais originárias do corpo, 220-221
- Proprioceptores, 215-217
- Pró-proteínas, 143
- Prosencéfalo
- anatomia, 818, 831-833
 - componentes do, 816
 - expressão do comportamento emocional e, 734, 737
 - formação do, 554, 558, 555, 559
 - regulação do sono e, 725
 - seção sagital medial, 830

- sistema límbico, 237-238, 739-743
sistema motor visceral e, 518
Ver também Prosencéfalo ventral
- Prosencéfalo, 554, 558, 555, 558-559
- Prosencéfalo basal, 667, 800
- Prosencéfalo basal, núcleos do, 831, 832, 833
- Prosencéfalo ventral, 569-570
- Prosódia, 690
- Prosódicos, elementos, 704
- Prosopagnosia, 671-673
- Prostaglandinas, 241, 243-245
- Próstata, dor na, 236
- Protanopia, 274, 276, 276-277
- Proteína associada ao crescimento-43 (GAP-43), 641
- Proteína de ligação ao elemento responsivo ao AMPc (CREB), 170-171
- Proteína fluorescente verde (GFP), 17, 163-164
- Proteína G específica para receptores olfativos (G_{olf}), 375, 376
- Proteína ligadora de retinoide interfortoreceptor (PLRI), 267-268, 268-269
- Proteína precursora amiloide, 811, 812
- Proteína-cinase A (PKA), 184, 185, 187, 195, 196
- Proteína-cinase ativada por mitógeno (MAPK), 165-167, 170, 171
- Proteína-cinase C (PKC)
depressão sináptica de longa duração e, 198-200
na potenciação de longa duração, 192
na transdução de sinal neuronal, 173
visão geral da, 164-165, 165-166
- Proteína-cinase dependente de AMPc (PKA), 162, 164-164-166
- Proteína-cinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina do tipo II (CaMKII), 101-102, 103, 164-165, 165-166, 192
- Proteína-cinase dependente de GMPc (PKG), 161, 162
- Proteína-cinases
ações das, 164
como receptores ligados a enzimas, 156
mecanismo de ativação, 165-166
na potenciação de longa duração, 195, 196
na sensibilização de curta duração, 184, 185, 187
nucleotídeos cíclicos e, 162
tipos de, 164-167
- Proteína-fosfatases, 164, 166-167
- Proteínas ativadoras da transcrição
c-fos, 172
CREB, 170-171
na síntese de ARN, 166-167, 170
receptores nucleares, 171-172
- Proteínas G monoméricas, 158-159
- Proteínas G pequenas, 158-159
- Proteínas morfogenéticas ósseas, 550, 551-552, 554, 558, 556
- Proteína-tirosina-cinase, 164-166
- Protocaderinas, 594, 595, 596
- "Protopática", sensibilidade, 638
- Prozac®, 136, 142, 750
- Prusiner, Stanley, 488-490
- Pseudounipolares, neurônios, 207, 208-209
- Psicocirurgia, 674, 675
- PTC, gene, 557
- Pterigopalatino, gânglio, 515
- Ptose, 127, 531
- Pulmões, sistema motor visceral e, 514, 515
- Pulvinar, 569, 667
- Punção lombar, 819
- Pupila, 253, 254, 257-258
- Purinas, 142
- Purinérgicos, receptores, 142-143
- Purkinje, camada, 483-484, 484
- Purkinje, células
atividade durante o movimento, 486-490
depressão de longa duração, 173-174, 198, 199
inervação por fibras trepadeiras, 599
morfologia, 4
mutantes em funções cerebrales e, 492, 493
nos circuitos cerebelares, 482-487
potenciais de ação, 38
- Purkinje, células, degeneração das (pcg)*, mutação, 492
- Purkinje, J.E., 497
- Putâmen
circuitos dentro dos núcleos da base e, 463
conexões aos córtices associados, 668
em distúrbios do movimento, 467
localização, 453, 454, 455, 831, 832
projeções para o, 453, 454-455, 456, 457, 458
- Quadrantanopsia homônima, 295-296
- Quadrúpede, locomoção, 415, 418-420
- Quarto ventrículo, 555, 816, 330, 840, 841, 842
- Quiasma óptico
localização, 823, 829, 832
nas vias visuais, 289, 289-290
nos déficits de campo visual, 294-295, 295-296
orientação e decussação axonal, 581-582
vista sagital medial, 830
- Químioafinidade, hipótese da, 588-590
- Químioatração, 585-586
- Quimiorreceptores, 535, 536
- Quimiorrepulsão, 585, 586, 587-588
- Quinino, 384
- Quinn, Chip, 186
- Quisqualato, 122, 124
- Quisqualis indica*, 122, 124
- Rab3A, 103
- Radiação óptica, 289-290, 294-296
- Radiais, conexões, 665
- Radial, glia, 572-573
- Radioativos, aminoácidos, 618, 619
- Rafe, núcleos da, 724, 725, 726, 727
- Rafe dorsal, 248, 249
- RAGS, proteína, 590
- Raichle, Marc, 702
- Raios X, na tomografia computadorizada, 19
- Raiva, resposta de, 737-738
- Raiva simulada (*sham rage*), 737-738
- Raízes ventrais, 819, 820
- Ramificações dendríticas, 5
- Ramo laríngeo superior do nervo vago, 382
- Ramos comunicantes brancos, 519, 520
- Ramos comunicantes cinzentos, 519, 520
- Ramos superiores do nervo facial, 382
- Rana pipens*, 627-629
- Rãs
experimentos com o coração, 88-89, 89-90
tecto óptico, 627-629
- Ras, proteína, 158, 166-167
- RAS/MAP-cinase, via, 550, 551
- Rasmussen, encefalite de, 201, 203
- "Raspe e cheire", teste do, 367
- Ratos
comportamento maternal, 774-775
formação da memória declarativa em, 803-804
imprinting, 612
módulos encefálicos, 224
privação do sono, 708-709, 710
representação cortical do ventre em fêmeas lactantes, 772-774
Ver também Roedores
- Raviola, Elio, 255
- Razão, 752-753, 754
- Razão peso encefálico:peso corporal, 684
- Receptor baunilhoide (VR- 1), 233, 234
- Receptor CB1, 147, 149
- Receptor do tipo baunilhoide (VRL-1), 233
- Receptor dopaminérgico D1, 757
- Receptor dopaminérgico D2, 465, 757
- Receptor Erb4, 655
- Receptor MCR-4, 532, 533
- Receptor opioide, 146
- Receptor para o inositol trifosfato (IP_3), 160, 161
- Receptor(es)
nas vias de transdução de sinal, 156-158
visão geral dos, 105, 107
Ver também Receptores para neurotransmissores; *receptores específicos*
- Receptores a andrógenos, 780
- Receptores ativados por ligantes, 126
Ver também Receptores colinérgicos nicotínicos Receptores nicotínicos ACh
- Receptores canabinoides, 149
- Receptores do tipo cainato, 128-129, 131, 281
- Receptores endocanabinoides, 147, 149
- Receptores Eph, 582, 584, 589, 590, 593, 594
- Receptores GABA
características dos, 134
nas sinapses inibitórias, 133-134
neurotoxinas e, 122, 124
plasticidade dependente de atividade e, 630
potencial pós-sináptico e, 112-113
- Receptores glicinérgicos, 122, 124, 137
- Receptores glicocorticoides, 171, 774, 775
- Receptores glutamatérgicos
células bipolares e, 280-281
depressão sináptica de longa duração e, 198, 199, 200
espinhos dendríticos e, 169
excitotoxicidade e, 128-129
ionotrópicos, 128-131
metabotrópicos, 131, 133
na potenciação de longa duração, 191-193, 195, 196
neurotoxinas e, 122, 124
potencial pós-sináptico e, 112-113
- Receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluRs)
características dos, 131, 133
em células bipolares da retina centro *on*, 281
na depressão sináptica de longa duração, 198, 199
- Receptores glutamatérgicos não NMDA, 122, 124
- Receptores gustativos, 387-391
- Receptores intracelulares, 157-158
- Receptores ionotrópicos
células bipolares e, 281
GABA, 133-134
glutamato, 128-131
purinérgicos, 142-143
visão geral dos, 114-117
- Receptores ligados a canais, 156, 157
Ver também Canais iônicos ativados por ligantes
- Receptores ligados a enzimas, 156, 157, 158
- Receptores metabotrópicos canabinoides, 149
características dos, 115-117, 151

- estrutura e função dos, 126, 128
 GABA, 134
 para peptídeos, 145-146
 purinérgicos, 143
 receptores colinérgicos muscarínicos, *ver* Muscarínicos, receptores colinérgicos
Ver também G, receptores acoplados à proteína
- Receptores nas articulações, 217
 Receptores nucleares, 171-172
 Receptores nucleares esteroide/tireoide, 767-768
 Receptores para hormônios da tireoide, 172
 Receptores para neurotransmissores
 alterações na permeabilidade da membrana pós-sináptica e, 105, 107-111
 definindo neurotransmissores e, 91
 glutamato, *ver* Receptores glutamatérgicos
 ionotrópicos, 114-117
 metabotrópicos, *ver* Receptores metabotrópicos
 receptores colinérgicos muscarínicos, 122, 124-126, 159-160, 530, 534
 receptores colinérgicos nicotínicos, 121-122, 124-125, 127, 530, 534
 transdução de sinal nas sinapses químicas, 7
 visão geral dos, 85, 105, 107, 151
Ver também outros tipos de receptores específicos
- Receptores para neurotrofinas, 606-607
 Receptores para peptídeos, 145-146
 Receptores para sabor amargo, 388-389, 389-391, 391
 Receptores pós-sinápticos, neurotoxinas e, 123, 124
 Receptores sensoriais cutâneos, 212, 213-215
 7-receptores transmembrana, 157
 Receptores vomeronasais, 370, 371
 5- α -redutase, 766-767, 780-781
reeler (rl), mutante, 492-493, 565
 Reelina, 573
 Reese, Tom, 96-97, 838
 Reflexo de extensão cruzado, 414
 Reflexo de flexão, 412-414
 Reflexo espinhal miotático, 12-14, 14-15, 220-221, 410
 Reflexo pupilar à luz, 289-291
 Reflexo tendinoso profundo, 410
 Reflexo vestibulocervical, 357-359
 Reflexo vestibuloespinhal, 357-358, 359-360
 Reflexo vestibulo-ocular, 356-357, 488-490, 490, 491, 499-500
 Reflexos
 aferentes proprioceptivos e, 220-221
 extensão cruzada, 414
 flexão, 412-414
 lesão a neurônios motores inferiores e, 420
 miotático, 12-14, 14-15, 220-221, 410
Ver também Reflexo de estiramento; e outros reflexos específicos
- Reflexos de estiramento
 ganho, 410-413
 mecanismo de, 408-410
 sinal do canivete, 449-450
 síndrome do neurônio motor superior e, 448-450
 visão geral dos, 420
- Reflexos monossinápticos, 408-410
 Reflexos oculares, 354-355
 Refração, 255-258
 Refrigerantes, 392
 Regeneração. *Ver* Reparo de nervos periféricos; Reparo e regeneração
- Região cinzenta intermediária, via da dor visceral, 239
 Região inferior do lobo frontal esquerdo, 694
 Região ventral posterior do lobo frontal, 691
 Reimer, David, 782
 Reissner, membrana de, 329
 Relógios biológicos
 biologia molecular dos, 713-714, 716
 “livre-curso”, 710
 “mestre”, 713
 ritmo circadiano do sono, 710-713
- REM, sono. *Ver* Movimentos oculares rápidos, sono com Remapeamento funcional, 227
- Reparo de nervos periféricos
 base celular e molecular, 639-642
 experimento de Head, 638-639
 regeneração nervosa, 635, 636, 637, 638-639
 regeneração sináptica, 642-644
Ver também Reparo e regeneração
- Reparo e regeneração de sinapses periféricas, 642-645
 em nervos periféricos, 638-642
 estudos com C14 relacionados a armas nucleares, 656-657
 lesão encefálica e, 635-636
 no encéfalo adulto, 649-658
 no sistema nervoso central, 644-651
 nos gânglios neurovegetativos, 644-645
 tipos de reparo encefálico, 636-638
 visão geral de, 635
- Repolarização, 38
 Repórter, genes, 17
 Repostas elétricas passivas, 26-27
- Reprodutivos, atividade e comportamento,
 dimorfismos encefálicos e, 767-771
 feromônios e sistema vomeronasal, 369, 370-371
 hipotálamo e, 528
Ver também Função sexual
- Reserpina, 136
 “Resíduo do dia”, 721
- Resistência, treinamento de, 405-406
- Resolução, na música, 317-318
- Resposta extensora planar. *Ver* Babinski, sinal de
- Ressonância elétrica, 347
- Retardo, tarefa de resposta com, 680-681
- Retardo mental
 anormalidades genéticas, 559, 562
homeobox, genes e, 558-559
- Retardo temporal, neurônios específicos para respostas com, 680-681, 683
- Retículo endoplasmático, armazenamento de cálcio e, 160
- Retina
 adaptação, 497
 anatomia da superfície, 258
 campo visual, 291-294
 características da, 253
 circuito neural, 258, 261-263
 circuitos para a detecção de mudanças na luminância, 277-283
 circuitos que contribuem para a adaptação à luz, 283-286
 cones e visão das cores, 273-274, 276-277
 desenvolvimento, 261
 distribuição anatômica dos fotorreceptores, 272-274
 em déficits de campo visual, 294-295
 epitélio pigmentoso, 261, 262, 263-264
 especialização funcional de sistemas de cones e bastonetes, 268-272
 estrutura, 262
 formação de imagens sobre a, 254, 256-258
 fotoarrasto e, 711, 712
 fototransdução, 264, 266-269
 imagens estabilizadas, 497
 “linha de decussação”, 581
 localização, 253
 neurogênese em vertebrados adultos não mamíferos, 650-651, 651-652
 ponto cego, 258, 259
 retinite pigmentosa, 265
 tipos celulares neuronais, 261
- Retinal, 266-268, 268-269
 Retinex, teoria, 275
 Retinite pigmentosa, 265
 Retinogeniculoestriado, via, 289-290
Ver também Via visual primária
- Retinoico, ácido, 550, 552-553, 554, 558
Ver também Vitamina A
- Retinoide, ciclo, 267-268, 268-269
 Retinol, 267-268, 268-269
 Reto, 514, 515
 Retrógrado, traçador, 17-18
 Revestidas, vesículas, 96-97, 97-98, 104-105, 105, 107
 Rexed, Bror, 82, 101
 Rexed, lâmina de, 235, 820, 821
Rhesus, macacos. *Ver* Macacos
- Rho/GAP, família, 586
- Rianodina, receptor, 162
- RIM, 103
- Rimonabante, 148
- Ritalina™, 730
- Roberts, Eugene, 133
- Robo, proteína, 584, 587
- Robusto, arquiestriado, 651-652
- Rodopsina, 157, 266-268, 268-269
- Rodopsina, gene, 265
- Rodopsina-cinase, 267-269
- Roedores
 dimorfismo sexual no controle motor do comportamento reprodutivo, 767-769
 dimorfismos encefálicos e comportamento reprodutivo, 770-771
 núcleo espinhal do bulboventroso, 767-769
 núcleo sexualmente dimórfico da área preóptica, 770
 potenciação de longa duração em sinapses hipocâmpais, 187, 189-190
 renovação de neurônios olfativos, 372
Ver também Camundongo; Ratos
- Rombencéfalo
 componentes do, 818
 formação do, 554, 555, 556
 rombômeros, 561-562
- Rombencéfalo
 áreas encefálicas derivadas do, 559
 migração neuronal a longa distância e, 569
 no desenvolvimento inicial, 546, 555, 558-559
 rombômeros, 561-562
- Rombômeros, 561-562
- Rombash, Michael, 713
- Roses, Allen, 812
- Rostral (localização), 815, 816
- Rostral, núcleo intersticial, 501-502, 722
- Rotação coronal (*roll*), 344
- Rotação horizontal (*yaw*), 344
- Rotação sagital (*pitch*), 344
- Ruffini, aferentes de, 212, 214-215
- Ruffini, terminações, 214-215
- Ruggero, M., 325
- Ruído, perda auditiva adquirida e, 315, 317-318, 326
- Ruído de banda larga, 340
- Rutabaga*, mutação, 186
- Ryba, Nicholas, 390-391
- S4-S5, elos, 74, 75
- Sabor azedo, receptor para o, 387-391

- Sabor doce, 385
 Sacadas rápidas, 505, 507, 509
 Sacádicos, movimentos dos olhos (sacadas)
 características dos, 498-499
 cóliculo superior e, 469, 472, 502-507, 509
 controle neural dos, 500-510, 510-511
 em distúrbios hipocinéticos do movimento, 467
 hipométricos e hiperométricos, 488-489
 integração sensorio-motoras, 503-507
 lesões que afetam, 355, 505, 507, 509
 núcleos da base e, 460-462, 469, 472
 propósito dos, 495
 redução de erro, 487-489
 Sacarose, na gustação, 384
 Sacidade, 532
 Sacks, Oliver, 625
 Sacrais, nervos, 817, 819
 Sacral, medula espinhal, 517, 819
 Sáculo, 343, 344, 345, 348-349
 Sáculo, mácula do, 345, 348-349
 Sagital, secções, 816
 Sais de cheiro, 392
 Sais de prata (coloração de Golgi), 4, 10, 11
 Sakmann, Bert, 62
 Sal, na gustação, 384, 387-388
 Salgado, sabor, 385
 Salvesen, Guy, 812
 Sanes, Josh, 591
 Sanguessugas, 416
 Sarcoplasmático, retículo, 80-81
 "Sarin", 121-122
 Savant – ver síndrome do autista inteligente
 Saxitoxina, 72
 SCAMP, 103
 Scarpa, gânglio de, 344, 356, 357, 561
 Schaffer, colaterais de, 188, 189-190, 191, 197-198
 Schiller, Peter, 279
 Schwab, Martin, 648
 Schwann, células de, 10, 14-15
 corpúsculos de Meissner e, 213
 glicoproteína associada à mielina e, 648
 mielinização e, 56
 na regeneração axonal, 635
 na regeneração e reparo de nervos periféricos, 639-642
 no sistema nervoso periférico, 14-15
 regeneração sináptica e, 643
 SCN, genes, 65, 67
 Scrapie, 488-489
 Secções frontais, 816
 Secções horizontais, 815-816
 Secções sagitais mediais, 816
 Secções transversais, 816
 Segmentação, no desenvolvimento do encéfalo, 559
 Segmentares, nervos, 819
 Segmento externo do globo pávido, 462
 Segmento interno, 459
 Segunda dor, 232, 233
 Segundos mensageiros
 cálcio, 160, 161, 162
 proteína-cinases e, 164-167
 proteína-fosfatases e, 164, 166-167
 Seio sagital superior, 839
 Seleção focada, 463-464
 Seletividade de orientação, neurônios com, 296-297, 297-298
 Seletividade iônica, 64-65
 Semaforinas, 584, 586, 588, 648
 Sensibilização (dor), 241, 243-245
 Sensibilização (sinapses), 181, 183, 182, 183-185, 187
 Sensibilização central, 243-245
 Sensibilização de curta duração, 183-185, 187
 Sensibilização de longa duração, 184, 185, 187
 Sensibilização periférica, 241, 243-244
 Sentidos químicos, 363.
 Ver também Sistema olfatório, Sistema gustativo, Sistema quimiossensorial do trigêmeo
 Sentimentos. Ver Emoções e comportamento emocional
 Septo pelúcido, 840
 Ser/Thr-cinases, 164-165
 Serina, 137
 Serina-cinases, 550, 551
 Serina-hidroximetiltransferase, 137
 Serotonina (5-hidroxitriptamina; 5HT)
 características funcionais da, 121
 estrutura, 120
 expressão do gene para o receptor de glicocorticoides e, 774
 inibidores da recaptção, 136
 na sensibilização, 183-185, 187
 propriedades como neurotransmissor, 141-142
 receptores, 142
 regulação do sono e, 725
 Serotonina, receptores da, 142
 Serotoninérgicos, neurônios, 725
 Serpente listrada *Bungarus multicinctus*, 123
 Serpentes marinhas, 123
 Sertralina, 750
 Sexo, determinação primária do, 763-764
 Sexo cromossômico, 763-764, 765
 Sexo e sexualidade
 diferenças na função cognitiva e, 785-788
 gênero, 765
 genotípico e fenotípico, 763-764
 identidade sexual, 764, 782
 intersexualidade, 778-781
 núcleos hipotalâmicos e, 540
 orientação sexual, ver Orientação sexual
 Sexual, determinação, primária e secundária, 763-764
 Sexual, identidade, 764
 caso Bruce/Brenda, 782
 Shakespeare, William, 707
 Sherrington, Charles, 3-5, 397-398, 402, 436, 438
 SHH, gene, 553, 554, 558
 Shh, proteína. Ver Proteína Sonic hedgehog
 Sigmoides, 514, 515
 Sigmundson, Keith, 782
 Sildenafil, 540
 Símbolos, 690, 705
 Simpáticas, células ganglionares
 características anatômicas, 520, 522
 complexidade dendrítica, 600-601
 no sistema simpático, 517, 520
 noradrenérgicas, 140
 regulação dos sinais de saída das, 146
 Simultanagnosia, 671
 Sinais elétricos
 movimentos iônicos nos, 28-30
 registro nas células nervosas, 26-27
 tipos de, 25-28
 Ver também Potenciais elétricos
 Sinalização endócrina, 153, 154
 Sinalização molecular, 153-154, 155
 Ver também Sinapses químicas; Transdução intracelular de sinais
 Sinalização nuclear, 166-167, 170-172
 Sinapses, 6, 7-9, 88-89
 citoesqueleto, elementos do, 8
 conservadoras e inversoras de sinal, 281, 283-284
 elétricas, 85-88
 formação seletiva, 590-596
 plasticidade; ver Plasticidade sináptica
 propostas na "doutrina neuronal", 4
 rearranjo durante o desenvolvimento, 597-599
 regeneração no sistema periférico, 642-644
 regeneração nos gânglios neurovegetativos, 644-645
 silenciosas, 193, 194-195
 visão geral das, 85, 116-117
 Ver também Sinapses químicas; Transmissão sináptica
 Sinapses, químicas
 alterações na permeabilidade da membrana pós-sináptica durante a transmissão, 105, 107-111, 112-113
 características das, 7
 doenças que afetam o terminal pré-sináptico, 99-98, 100
 estrutura geral, 86, 87-88
 liberação de neurotransmissor regulada por cálcio, 97-98, 100-102
 liberação de neurotransmissores das vesículas sinápticas, 94-97
 liberação quântica de neurotransmissores, 92, 94-95
 mecanismos moleculares de secreção de neurotransmissores, 101-105, 107
 plasticidade de curta duração das, 177-180, 180-181
 potenciais pós-sinápticos, 110-117
 propriedades dos neurotransmissores, 87-90, 92-93
 receptores dos neurotransmissores, 105, 107
 receptores pós-sinápticos, 114-117
 reciclagem local de vesículas sinápticas, 96-98
 toxinas e, 99-100, 104-106
 transmissão de sinal, 87-88, 88-89
 visão geral das, 85
 Sinapses conservadoras de sinal, 281, 283-284
 Sinapses dopaminérgicas, circuitos dos núcleos da base e, 457
 Sinapses elétricas, 7, 85-88
 Sinapses excitatórias, 169, 173-174
 Sinapses glicinérgicas, 122, 124
 Sinapses glutamatérgicas, 457
 Sinapses inibitórias
 GABA e, 132, 133-134
 glicina e, 137
 Sinapses inversoras de sinal, 281, 283-284
 Sinapses não colinérgicas, 122, 124
 Sinapses silenciosas, 193, 194-195
 Sinapsina, 101-102, 103, 179-180
 Sinaptobrevina, 103, 102, 104, 106
 Sinaptogênese, 590-596
 Sinaptogenina, 103, 105, 107
 Sinaptotagminas, 103, 104-105, 106
 SinCAM, 594
 Sindapina, 103
 Síndrome 46-47-XYY, 779
 Síndrome cefalopolissindactilia de Greig, 558-559
 Síndrome das pernas inquietas, 730
 Síndrome de abstinência, 139
 Síndrome de Gorlin, 557
 Síndrome de Kalman, 585
 Síndrome de Klinefelter, 764, 779
 Síndrome de Kluver-Bucy, 740-741, 743, 744
 Síndrome de Korsakoff, 799
 Síndrome de negligência contralateral, 668-671
 Síndrome de Tourette, 472
 Síndrome de Turner, 779, 787
 Síndrome do autista inteligente, 796
 Síndrome do neurônio motor inferior, 420, 448-449
 Síndrome do neurônio motor superior, 447-450
 Síndrome do X frágil, 559
 Síndrome miastênica congênita, 99
 Síndrome miastênica de Lambert-Eaton, 99

- Síndromes de dor crônica, 244-246
- Síndromes miastênicas, 99
- Sintafilina, 103, 102, 104
- Sintaxe, 690
- Sintaxina, 102, 104, 106
- Sintonia, curvas de, 331
- Sintonia zero, neurônios de, 302-303
- α -sinucleína, gene, 466
- siringe, 762, 763
- Sistema anterolateral, 235, 236-237, 237-238, 241, 243, 525
- Sistema ativador reticular, 717, 721, 724, 726-727
- Sistema auditivo
- colículo inferior, 336-337
 - complexo geniculado medial, 337-338
 - condução óssea, 321
 - córtex auditivo primário, 338-341
 - “espaço” auditivo, 332
 - espectro audível, 314
 - localização do som e, 332, 334-337
 - nervo auditivo, codificação, 330-332
 - ouvido externo, 317-319
 - ouvido interno, 321-323
 - ouvido médio, 318-321
 - perda auditiva monoaural, 319-320, 332
 - perda auditiva adquirida, 315, 317-318, 326
 - períodos críticos no, 632
 - propriedades físicas do som, 313-314
 - transdução das ondas sonoras, 323-330
 - via monoaural para o lemnisco lateral, 336
 - vias ascendentes ao tronco encefálico, 332, 333
 - visão geral do, 313-316, 341-342
- Sistema da dor
- controle descendente da percepção da dor, 244-245, 247
 - dor fantasma, 246
 - dor referida, 236
 - efeito placebo, 247-248
 - modulação da dor, 248-250
 - nociceptores, 231-232
 - perda sensorial dissociada, 236-237
 - sensibilização, 241, 243-245
 - transdução de sinais nociceptivos, 233
 - vias anterolaterais, 235, 236-236-237, 237-238, 241, 243
 - vias centrais, 233-237
 - vias para a face, 241, 242
 - vias paralelas, 236-238, 241
- Sistema de cones, 268-272
- Sistema gustativo. *Ver* Gustativo, sistema
- Sistema imunitário, esclerose múltipla e, 59
- Sistema límbico
- amígdala, 743-749
 - componentes do, 738, 739-740, 741
 - comportamento aditivo e, 753-758
 - localização, 830
 - remoção do lobo temporal, 744
 - síndrome de Kluver-Bucy, 740-741, 743
- Sistema mecanossensorial
- distinto da via da dor, 233-237
 - via coluna dorsal-lemnisco medial, 218, 220, 219, 235-236
 - via trigeminotalâmica, 218, 220-221
- Sistema motor emocional, 733
- Sistema motor visceral
- alterações fisiológicas associadas a emoção e, 733-734, 737
 - componentes sensoriais, 524-526
 - controle central das funções motoras, 526-527, 530
 - divisão parassimpática, 520-520, 522
 - divisão simpática, 518-520
 - estudos iniciais do, 513, 516
 - função cardiovascular e, 534-537
 - função sexual e, 539-540
 - funções e organização, 14-15, 15-16, 513, 514-515, 516-518
 - neurotransmissão no, 530, 532, 534
 - regulação da bexiga, 537-539
 - sistema nervoso entérico, 520, 522-524
 - visão geral das divisões, 514-515
- Sistema nervoso
- análise funcional e estrutural, 16-21
 - componentes celulares, 3-11
 - número de neurônios e células gliais, 9, 10
 - organização em humanos, 13-17, 15-16
- Sistema nervoso central (SNC)
- componentes do, 14-16
 - fontes de lesão ao, 645-646
 - interações tróficas afetando conexões neuronais, 599
 - migração neuronal, 571-574
 - neurotrofinas e, 604
 - organização funcional, 15-16
 - reparo e regeneração no, 636, 642, 644-651
 - respostas a lesão, 646-647
 - subdivisões do, 816-818
- Sistema nervoso parassimpático
- características anatômicas dos gânglios, 520, 522
 - função cardiovascular e, 534-536
 - função sexual e, 539-540
 - funções do, 515, 520, 522
 - neurotransmissão, 530, 532, 534
 - organização, 15-17, 520-520, 522
 - pupila e, 257-258
 - regulação da bexiga, 537-539
 - visão geral do, 513, 517
- Sistema nervoso periférico
- componentes e organização do, 14-16
 - interações tróficas afetando conexões neuronais no, 598, 599
 - migração neuronal no, 568, 570-571
- Sistema nervoso simpático
- alterações fisiológicas associadas com emoção e, 733, 734, 737
 - alvos excepcionais, 520, 522
 - características anatômicas dos gânglios, 520, 522
 - fator de crescimento do nervo e, 601-603
 - função cardiovascular e, 534-536
 - função sexual e, 539-540
 - funções do, 514
 - “luta ou fuga”, 518
 - neurotransmissão, 530, 532, 533
 - organização, 15-17, 518-520
 - pupila (olho) e, 257-258
 - regeneração sináptica nos gânglios neurovegetativos, 644-645
 - regulação da bexiga, 537-539
 - síndrome de Horner, 531
 - visão geral do, 513, 517
- Sistema neurovegetativo, 14-15, 15-16, 513, 516, 733-734, 737
- Ver também* Sistema motor visceral
- Sistema olfatório
- bulbo olfatório, 378-381
 - cães e, 374
 - detecção de odorantes em humanos, 365-368
 - epitélio olfatório, 369-372
 - genes e proteínas para receptores a odorantes, 372-373, 375
 - idade filogenética, 365
 - neurônios receptores olfativos, 369-372
 - organização do, 363-365
 - períodos críticos e, 632
 - projeções centrais do bulbo olfatório, 381
 - respostas fisiológicas e comportamentais a odorantes, 368-369
 - transdução de sinal no, 375-378
 - visão geral do, 363
- Sistema somático, aferentes
- campo receptivo, 210-211, 212
 - células receptoras e, 209
 - de adaptação rápida e lenta, 211-212
 - dermatômos, 209
 - diâmetro axonal e, 210
 - diferentes respostas à estimulação somatossensorial, 212-213
 - gânglios, 207, 208-209
 - mecanorreceptores recebendo informação tátil, 212, 213-215
 - nos fusos musculares, 216
 - órgãos tendinosos de Golgi, 217
 - transdução sensorial, 207-209
 - vias paralelas, 213
 - vias proprioceptivas, 220-221
- Sistema somatossensorial
- córtex somatossensorial primário, 222-226
 - dermatômos, 209
 - esclerose múltipla e, 59
 - fibras aferentes, 207-213
 - mecanorreceptores para propriocepção, 215-217
 - mecanorreceptores recebendo informação tátil, 212, 213-215
 - períodos críticos e, 632
 - plasticidade cortical em adultos, 227-228
 - projeções descendentes, 227
 - sinais de entrada para o cerebelo, 479
 - sistema coluna dorsal-lemnisco medial, 218, 220, 219
 - sistema trigeminotalâmico, 218, 220-221
 - tálamo, 222
 - vias corticocorticais, 226-227
 - vias proprioceptivas centrais, 220-221
 - visão geral do, 207, 228
- Sistema tegmental lateral, 140
- Sistema trigeminotalâmico, 218, 220-221
- Sistema vestibular
- adaptação e ajuste das células ciliadas, 346-347
 - canais semicirculares, 351-353
 - características das células ciliadas, 345, 348
 - comportamento de fuga com batida de cauda em peixes, 358-359
 - esclerose múltipla e, 59
 - histamina e, 140
 - labirinto, 343-345
 - movimentos oculares vestibulo-oculares, 499-500
 - órgãos otolíticos, 348-349
 - percepção da aceleração angular da cabeça, 352-353
 - percepção da aceleração linear da cabeça, 349-351
 - reflexo vestibulocervical, 357-359
 - reflexo vestibuloespinal, 357-360
 - reflexo vestibulo-ocular, 356-357
 - reflexos oculares e, 354-355
 - termos de navegação, 344
 - vias centrais, 356-360
 - vias talamocorticais, 360-361
 - visão geral do, 343, 361-362
- Sistemas associativos, 14-15
- Sistemas motores, 13-15
- Sistemas sensoriais, 13-14
- S-laminina, 592, 643
- Slit, proteína, 584, 587, 648
- SMADs, 550, 551
- Smith, Neil, 796
- SMO, gene, 557
- Smoothed protein (SMO), 550, 551, 556, 557
- Snail, genes, 570

- Snail1/2, fatores de transcrição, 570
- SNAP, proteínas, 103, 102, 104, 106
- Snapina, 103, 102, 104
- SNARE, proteínas, 98, 100, 103, 102, 104-106
- SNC. *Ver* Sistema nervoso central
- SNIP, 103
- Sobrevivência neuronal, fator de crescimento do nervo e, 600-603
- Social, comportamento
- feromônios e o sistema vomeronasal, 369, 370-371
 - interrelação com o processamento emocional e a racionalidade, 752-753
- SOD1, gene, 421
- Sódio, íon (Na⁺). *Ver* entradas em Na⁺
- Sóleo, 403
- Som
- distorção, 325
 - espectro audível, 314
 - localização, 332, 334-337
 - música, 316-318
 - perda auditiva adquirida e, 315, 317-318, 326
 - processamento no córtex auditivo, 339-341
 - propriedades do, 313-314
 - sons naturais, 340
 - transdução mecanoelétrica, 323-330
 - transmissão pelo nervo auditivo, 332
 - Ver também* Discurso, sons do Som natural, 332, 340
- Somatossensorial, representação, 772-774
- Somatostatina, 145, 234
- Somitos, 209, 546, 547, 570
- Sonambulismo, 719
- Sonhos, 719-721
- Sonic hedgehog (Shh), proteína
- carcinoma de células basais e, 556, 557
 - distúrbios congênitos do sistema nervoso e, 554, 558, 556-557
 - na indução neural, 550, 551, 552-553, 554, 558, 566
- Sono
- alterações fisiológicas durante o, 718, 719
 - ciclo circadiano, 710-713
 - circuitos neurais governando o, 721-725
 - distúrbios, 728-730
 - drogas e, 726
 - em diferentes espécies, 709
 - estágios do, 714, 716-719
 - estudos eletroencefalográficos, 715-717
 - interações tálamo-corticais, 726-727, 728
 - necessidades de, 707, 708
 - possíveis funções do, 719-721
 - possíveis vantagens evolutivas do, 707-708
 - privação do, 708-710, 720
 - visão geral do, 707
 - Ver também* Movimentos oculares rápidos (REM), sono com Sono, débito, 707
 - Sono de ondas lentas, 717, 718
 - Sono sem movimentos oculares rápidos, 714, 716-720, 725
 - Sonolência, 714, 716
 - Sorge, W. A., 325
 - Sorriso assimétrico, 752
 - “Sorriso piramidal”, 735, 736
 - Sparks, David, 504-505
 - Sperry, Roger, 588, 696
 - SRC-tirosina-cinase, 586
 - SRY, gene, 763, 764, 765
 - staggerer* (sg), mutação, 492
 - Stargardt, doença de, 260
 - Stoned, proteína, 103
 - Strittmater, Warren, 812
 - Stroop, teste de, 682
 - Strychnos nux-vomica*, 122, 124
 - Styron, William, 750
 - Subículo, 754
 - Substância branca
 - definição, 15-16
 - na medula espinhal, 819, 820, 821
 - no encéfalo, 832 - Substância cinzenta
 - definição, 15-16
 - encéfalo, 832
 - medula espinhal, 819-821 - Substância cinzenta periaquedutal
 - modulação da dor e, 248, 249
 - regulação da bexiga e, 537, 538, 539
 - vias da dor e, 237-238 - Substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, 537, 538, 539
 - “Substância do vago”, 88-89
 - Substância gelatinosa, 235
 - Substância nigra
 - distúrbios do movimento e, 468
 - doença de Parkinson e, 808
 - dopamina e, 137
 - no tronco encefálico, 824 - Substância nigra, parte compacta
 - circuitos nos núcleos da base e, 454, 455, 457, 463
 - em distúrbios do movimento, 467
 - na doença de Parkinson, 465, 466, 467
 - projeções dopaminérgicas para neurônios médios espinhais, 464 - Substância nigra, parte reticular
 - circuitos dentro dos núcleos da base e, 463, 464
 - circuitos límbicos e, 755
 - corpo estriado e, 456
 - na modulação do movimento pelos núcleos da base, 469, 472
 - nos movimentos oculares, 460-462, 510-511
 - saída dos núcleos da base e, 454, 458-459 - Substância P, 143-144, 145, 234, 243-244
 - SUFU, gene, 557
 - SUFU, proteína, 557
 - Suicídio, 750
 - Sulco calcárico, 830
 - Sulco central
 - indivíduos destros e, 440
 - localização, 818, 827, 828, 829
 - na formação inicial do encéfalo, 555 - Sulco neural, 547
 - Sulco parieto-occipital, 818, 828, 830
 - Sulco principal, 681
 - Sulcos, 818
 - Sulfato de condroitina, proteoglicanos, 631, 648
 - Superior (localização), 816
 - Superóxido-dismutase cobre/zinco (SOD1), 421
 - Surdez, 614-616, 704-705
 - sustentação, células de, 370, 371
 - SV2, 103
 - T1R1/T1R2/T1R3, receptores, 388-390
 - T2R, receptores, 389-391
 - Táctil, sensação, 241
 - Ver também* Tato
 - Takeuchi, Akira e Noriko, 109-110
 - Tálamo
 - aférentes sensoriais viscerais, 525
 - alça límbica e, 754
 - amígdala e, 748
 - complexo VA/VL, *ver* VA/VL, complexo do tálamo
 - componentes somato-sensoriais, 222
 - córtices associativos e, 667, 668
 - em distúrbios da memória declarativa, 800, 802
 - na formação encefálica inicial, 555, 558-559
 - projeções cerebelares a núcleos do, 480, 481, 482
 - projeções dos núcleos da base para o, 459
 - rede neurovegetativa central e, 527
 - ritmo do EEG e, 716-717
 - sistema auditivo e, 337-338
 - sistema olfativo e, 363, 364, 365
 - sistema vestibular e, 360, 361
 - sono e, 721, 726-727, 728
 - vias da dor e, 237-238, 241
 - Ver também* Dorsal, tálamo; Núcleos ventrais anteriores do tálamo dorsal; Núcleos ventrais laterais do tálamo dorsal; Núcleo ventral posterior lateral; Núcleo ventral posterior medial; Complexo nuclear ventral posterior do tálamo - Tálamo medial, 799
 - Talento sensorio-motores, 440
 - Talidomida, 554, 558
 - Tardia, genes de resposta, 172
 - Tartini, G., 325
 - Tato
 - aférentes mecanorreceptivos envolvidos no, 212, 213-215
 - aférentes somatossensoriais no, 210
 - estereognosia, 213
 - não discriminativo, 241 - Tecto, 824
 - Tecto óptico
 - colículo superior e, 502-503
 - experimento de “aumento”, 627-628-629
 - formação do mapa retinotópico, 588-590
 - neurogênese em vertebrados adultos não mamíferos, 650-651 - Tegmento, 428, 831
 - Tegmento da ponte, 723
 - Tegmento mesencefálico, 559
 - Telencéfalo, 555, 558-559
 - Temperatura
 - canais VR-1 e, 234
 - Ver também* Calor - Temperatura, percepção da
 - aférentes somato-sensoriais na, 210
 - calor e frio, 241, 243
 - vias para a face, 241, 242 - Temperatura corporal, 708
 - Tenascina, 493, 648
 - Tendões, 216, 217
 - Tensor timpânico, 320-321
 - Teofilina, 143
 - Teoria do portal da dor, 248, 249
 - “Teoria reticular”, 3
 - TEP (Tomografia por Emissão de Pósitrons), 20
 - Terapia eletroconvulsiva, 805-806
 - Terapia gênica, para a doença de Parkinson, 466
 - Teratogênese, 552
 - Teratogênicos, 552-554, 558
 - Terceiro ventrículo
 - formação do, 555
 - localização, 816, 832, 840, 841, 842 - Terminações nervosas livres, 209
 - Terminações secundárias, 216
 - Terminais axonais, 7
 - Terminais motores, 516, 518
 - Terminais pré-sinápticos, 7
 - canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem, 97-98, 100-102
 - doenças que afetam, 99-98, 100
 - reciclagem local de vesículas sinápticas, 96-98 - Terminais primários, 216
 - Terminais sinápticos, 6
 - Teste de identificação de aromas da Universidade da Pensilvânia, 367
 - Testes cognitivos, 682-683
 - Testes neuropsicológicos, 682-683
 - Testículos, 765
 - “Testículos aos doze”, 780-781

- Testosterona
 efeitos sobre a sobrevivência e a morte neuronais, 774-775
 efeitos sobre o crescimento e a diferenciação neuronal, 776, 777
 influências sobre o encéfalo, 778, 779
 no desenvolvimento e dimorfismo sexuais, 765-767-768
 núcleo espinhal do bulbo cavernoso e, 769
 núcleos sexualmente dimórficos da área pré-óptica e, 770
- Teta, ondas, 716-717
- Tétano, 99, 100
 completo, 407
- Tétano completo, 407
- Tetraetilamônio, 45-46
- Tetraidrobiopterina, 137
- Tetraidrocannabinol (THC), 146, 147, 148
- Tetrodotoxina (TTX), 45-46, 64, 72, 97-98
- Theiler, vírus de, 59
- Thoenen, Hans, 604
- Tiamina, deficiência de, 799
- Timidina marcada com trítio, 565
- Tímpano. *Ver* Membrana timpânica
- Tinbergen, Niko, 793-794
- Tinido, 330
- Tireoidectomia, 247
- Tirosina, 137
- Tirosina-cinase (Trk), receptores, 172, 173, 606-607
- Tirosina-cinases, 164, 551
- Tirosina-hidroxilase, 137, 175, 466, 757
- Tolerância, 139
- Tom ou altura (do som), 313, 339, 340
- Tomografia computadorizada por emissão de fóton individual (*Single-photon emission computerized tomography* ou SPECT), 21
- Tomografia por emissão de pósitrons (TEP), 20
- Tomosina, 103, 102, 104
- Tonalidade, 316-317-318
- Tonotopia, 315, 322, 337, 338-339
- Tons (música), 316-317-318, 325
- Torção, 496
- Torção interna, 496
- Toscanini, Arturo, 796
- Toxina botulínica, 99-98, 100, 106
- Toxina tetânica, 99, 100, 106
- Toxinas
 afetando canais iônicos, 72
 efeito sobre a liberação de neurotransmissores, 99-98, 100, 104-106
 efeito sobre receptores pós-sinápticos, 123-122, 124
 proteínas SNARE e, 104-105
Ver também toxinas específicas
- Toxinas de escorpião, 72
- Traquécula aracnoide, 839, 840
- Traçadores anterógrados, 17-18, 619
- Tracoma, 625
- Tracto colículoespinal, 426, 431
- Tracto corticobulbar
 características do, 434, 435, 436, 833
 padrões de fraqueza facial e, 433, 434
- Tracto corticoespinal anterior, 434, 435
- Tracto corticoespinal lateral, 434-436, 821
- Tracto corticoespinal ventral, 434, 435, 436
- Tracto espinhal do nervo craniano V. *Ver* Tracto espinhal do trigêmeo
- Tracto espinhal do trigêmeo, 241, 242
- Tracto olfatório, 363, 364, 828, 829
- Tracto olfatório lateral, 381
- Tracto óptico
 em déficits do campo visual, 294-295, 295-296
 localização no tronco encefálico, 823
 nas vias visuais, 289, 289-290
 representação retinotópica do campo visual e, 292-294
- Tracto reticuloespinal, 359, 426, 431
- Tracto retino-hipotalâmico, 711, 712
- Tracto rubroespinal, 431, 482
- Tracto trigeminotalâmico (lemnisco trigeminal), 219, 220-221
- Tracto uveal, 253
- Tracto vestibuloespinal lateral, 359, 360, 425-426, 426
- Tracto vestibuloespinal medial, 359, 360, 425-426
- Tracto vocal, 688, 689
- Tractos, 15-16
- Trancos piramidais, 735
- Tranilcipromina, 138
- Tranquilizantes, drogas, receptores GABA e, 134
- Transcrição, 166-167, 170-172
- Transdução intracelular de sinais
 alvos de segundos mensageiros, 164-167
 amplificação de sinal, 154, 155
 ativação de, 155-156
 depressão de longa duração, 173-174
 fosforilação da tirosina-hidroxilase, 175
 imageamento dinâmico da, 163-164
 neurotrofinas e, 607
 proteínas G e, 158-160
 segundos mensageiros, 160-162
 sinalização nuclear, 166-167, 170-172
 tipos de receptores, 156-158
 via NGF/TrkA, 172-173
 visão geral da, 153-154, 175-176
- Transdução mecanoelétrica das ondas sonoras, 323-330
- Transdução sensorial, 207-209
- Transducina, 267-268
- Transformante, fator de crescimento (TGF), 550, 551, 647
- Transformante b, fator de crescimento (TGF-b), 552, 566
- Transgênero, 765
- Transmissão sináptica
 alterações na permeabilidade da membrana pós-sináptica, 105, 107-111, 112-113
 cálcio e, 97-98, 100-102
 doenças afetando a, 99-98, 100
 estrogênio e, 778
 liberação de neurotransmissores, 92, 94-97
 mecanismos moleculares de secreção de transmissores, 101-105, 107
 nas sinapses elétricas, 85-87-88
 nas sinapses químicas, 87-88, 88-89
 potenciais pós-sinápticos, 112-114
 receptores pós-sinápticos, 114-117
 reciclagem de vesículas sinápticas, 96-98
 soma de potenciais sinápticos, 113-115
 visão geral da, 7-8, 85
Ver também Neurotransmissores; Receptores para neurotransmissores
- Transplantes neurais, doença de Parkinson e, 466
- Transportador da noradrenalina (NAT), 140
- Transportador da serotonina (SERT), 141
- Transportador vesicular de aminoácidos inibitórios (VIATT), 132, 133
- Transportador vesicular de monoaminas (VMAT), 138, 140, 141
- Transportadores ativos
 definição, 28
 gradientes iônicos e, 74-78
 visão geral de, 61
- Transportadores de aminoácidos excitatórios, 126, 128, 130
- Transportadores iônicos, 28
Ver também Transportadores ativos
- Transporte axonal lento, 90, 92
- Transporte axonal rápido, 90, 92
- Transporte transneuronal, 619
- Transtornos afetivos, 750-752
- Transtornos alimentares, 142
- Transtornos mentais
 ansiedade, 136, 146
 ataques de pânico, 136, 146
 córtices associativos e, 667
 transtornos do humor, 136, 750-752
Ver também Depressão; Transtornos psiquiátricos; Esquizofrenia
- Transtornos psiquiátricos
 drogas psicoterapêuticas, 136
 mutações genéticas na migração neuronal e, 574
 opioides e, 145
- receptores para a serotonina e, 142
Ver também Depressão; Transtornos mentais; Esquizofrenia
- Tratado de proibição de testes nucleares de 1963, 657
- Tratos corticoespinais
 anormalidades de crescimento axonal e, 585
 características dos, 434-436, 833
 córtex pré-motor e, 444-445
 esclerose múltipla e, 59
- Trauma
 excitotoxicidade e, 128-129
 lesão encefálica e, 645
- Trazodona, 136
- Tremores, 491
- Tremores de ação, 491
- Tremores de intenção, 491
- Tríade do reflexo de proximidade, 499-500
- 2, 3, 6-tricloranisol, 366
- Tricromatas, 274, 276
- Triesquélio, 104-105, 105, 107
- Trifosfato de adenosina (ATP)
 características funcionais como neurotransmissor, 121
 estrutura, 120
 na sensibilização à dor, 243-244
 propriedades como cotransmissor, 142
- Trigêmeo, complexo do, 218, 220-221, 479
Ver também Núcleo principal do complexo do trigêmeo
- Trigêmeo, nervo (nervo craniano V)
 funções do, 822-823
 localização no tronco encefálico, 823, 824-825
 rombômeros e desenvolvimento inicial, 561
 sistema quimiossensorial do trigêmeo e, 391, 392
 subdivisões do, 218, 220
 teste clínico de função, 823
Ver também Nervo craniano V
- Trigêmeo, sistema quimiossensorial do, 363, 391-392
- Triptofano, 141, 142
- Triptofano-5-hidroxilase, 141
- Trissomia do 21, 562
- Trk, receptores, 606-607, 641
- TrkA, 172, 173
- TrkA, receptor, 606
- TrkB, receptor, 606
- TrkC, receptor, 606-607
- Trocador Na⁺/Ca²⁺, 78, 160, 161
- Trocador Na⁺/H⁺, 78
- Troclear, nervo (nervo craniano IV)
 funções do, 822-823
 inervação do músculo superior oblíquo, 496, 498
 localização no tronco encefálico, 823, 824
 rombômeros e, 561
Ver também Nervo craniano IV
- Troclear, núcleo, 824, 825, 826
- Tróficas, interações
 afetando conexões neuronais, 597-599

- afetando populações neuronais, 596-597
base molecular, 600-603
funções das, 600
- Tronco encefálico
aférentes sensoriais viscerais e, 526
amígdala e, 742, 743
anatomia interna, 822, 824
centros do controle motor no, 425-431
cerebelo e, 477-478
componentes, 477-478, 816, 822
comportamento emocional e, 737-738
córtices associativos e, 667, 668
importância do, 818
lesões, 343, 354-355, 356, 827
modulação da dor e, 248, 249
modulação de interações tálamo-corticais, 726, 727
nervos cranianos no, 823, 824-825
neurônios motores superiores e, 398, 423-426
núcleos dos nervos cranianos e, 824, 825
organização rostrocaudal, 825-827
planos de secção, 816
secção sagital medial, 830
serotonina e, 141
sistema auditivo ascendente e, 332, 333
sistema parassimpático e, 520, 521, 520, 522
tegmento, 428
visão geral da formação reticular, 428-429
- Tronco encefálico superior, serotonina e, 141
TRP, canais. *Ver* Potencial transitório de receptor, canais
TRPM₅ canais, 386, 388-389, 389-391
TRPV1, receptor, 233, 241, 243
TRPV2, receptor, 233
Tsien, Roger, 163
Tsimpli, Ianthi-Maria, 796
Tuba de Eustáquio, 318-319
Túber cinéreo, 528, 529
Tubérculo olfatório, 381
Tubo neural, 546, 547, 554, 558-555, 558-559
Tubulina, 8
 nos cones de crescimento axonal, 579, 580, 582
 Ver também Microtúbulos, citoesqueleto
- Tufadas, células, 378-379, 379-380
Túnel de Corti, 322, 329
Tursiops truncatus, 709
Tyler, Chris W., 303, 305
- Ubiquitina-hidroxilase, 184, 185, 187
Úlcera péptica, 141
Ultrapassagem, pico de (do potencial de ação), 36-37, 38
- Ultravioleta (UV), radiação, cataratas e, 256
Um, ritmo, 716-717
Umami, receptor gustativo para, 388-390, 391
 Ver também Aminoácidos, percepção gustativa de
Umami, sabor, 385
Unc, gene, 585
(m)unc13, 103, 102, 104-105
(m)unc18, 103
Úncus, 801, 829
Unidades motoras rápidas resistentes à fadiga (RRF), 402, 404, 406
Unidades musculares lentas, 402, 404, 406
Urbach-Wiethe, doença de, 747-748
Ureter, 514, 515
Urina, 537, 713
Urinar, 538
Utricular, mácula, 345, 348-349
Utrículo, 343, 344, 345, 348-349, 350
- V1. *Ver* Córtex visual primário
V4, área, 306-307, 307-308, 308-309
VA/VL, complexo do tálamo, 477-478
 circuitos dentro dos núcleos da base e, 463
 conectividade aos córtices associativos, 668
 estimulação encefálica profunda e, 470
 nos circuitos desinibitórios, 460
 nos distúrbios do movimento, 467
 saídas dos núcleos da base e, 458, 459
“Vaca louca”, doença da, 488-489
Vago, nervo (nervo craniano X)
 experimento utilizando coração de rã, 88-89, 89-90
 funções do, 822-823
 localização no tronco encefálico, 823, 825
 na regulação neurovegetativa da função cardiovascular, 535
 núcleo motor dorsal do, 515, 521, 520, 522, 523, 524
 rombômeros e, 561
 sistema gustativo e, 382, 387-388
 sistema motor visceral e, 523, 525
 sistema parassimpático e, 521, 520, 522
 sistema quimiossensorial do trigêmeo e, 391
 sistema sensorial visceral e, 525, 526
 teste clínico de função, 823
 Ver também Nervo craniano X
- Vago, núcleo motor dorsal do
 localização, 824, 825, 826
 no sistema motor visceral, 521, 520, 522, 523, 524
- Valenstein, Eliot, 675
Valium®, 134, 136
VAMP4, 103
Varicosidades, 516
Vasocorona, 834
Vasopressina
 hipotálamo e, 529, 771
 regulação circadiana da, 713
 sequência de aminoácidos, 145
 Ver também Hormônio anti-diurético
Vasopressina pré-pró-pessofisina (VP), 714, 716
V-ATPase, 103
Veia oftálmica, 258
Venenos. *Ver* Neurotoxinas; Venenos de serpentes
Venenos de serpentes
 Venenos de serpentes, 123, 124
Ventral (localização), 815, 816
Ventre, 772-773
Ventriculo lateral, 555, 816, 832, 840, 841
Ventrículos
 características dos, 840-842
 na formação inicial do encéfalo, 555, 558-559
 no sistema nervoso central, 816
Veratridina, 72
Vergência, movimentos oculares, 499-500, 510-512
Verme, 476, 477-478, 488-489
“Vesguice”, 615-616
Vesícula biliar, dor, 236
Vesícula óptica, 258, 261, 555
Vesícula ótica, 561
Vesículas grandes e eletronicamente densas, 90, 92, 93, 100-101
Vesículas pequenas, pouco densas, 90, 92, 93, 96, 100-101
Vesículas sinápticas
 carga e transporte, 90, 92, 93
 doenças que afetam, 99
 função nas sinapses químicas, 7
 liberação de neurotransmissores a partir das, 94-97
 reciclagem local, 96-98
 visão geral das, 87-88, 88-89
Vespa, veneno de, 122, 124
Vestíbulo (ouvido), 318-319
Vestibulocerebelo
 aférentes para o, 479
 lesões, 491
 localização, 476
 nos movimentos oculares, 510-511
 projeções do, 480, 482
 visão geral do, 477-478
Vestibulococlear, nervo (nervo craniano VIII), 822-823, 825
 Ver também Nervo auditivo; Nervo craniano VIII
Vetores sacádicos, 504-505, 508
VGLUT, 103, 126, 128, 130
Via da dor visceral, 239-240
Via parvocelular, 303, 305-307, 309-310
Via retino-hipotalâmica, 290-291
- Via visual dorsal espacial, 502-503, 510-511
Via visual primária
 déficits de campo visual, 294-296
 mapas visuotópicos e, 293-294
 via coniocelular na, 305-306, 306-307
 vias magnocelular e parvocelular na, 303, 305-307
 visão geral da, 289-290
Viagra®, 540
Vias córtico-estriatais, 454-457
Vias de transdução de sinal, 153-156
 Ver também Transdução intracelular de sinal
Vias paralelas, aferentes do sistema somático e, 213
Vicariantes, estados, 753
Viés gama (γ), 410-413
Vigília
 ciclo circadiano da, 710-713
 circuitos neurais governando a, 721, 724-725
Vilosidades aracnoides, 839
Vinagre, 392
VIP, 234
Vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1, 59
Visão com ilusão de oscilação, 357
Visão de cores
 contexto e, 275
 deficiências, 274, 276-277
 via das células K e, 306-307
 via das células P e, 305-306
 visão geral da, 273-274, 276-277
Visão em túnel, 265
Visão escotópica, 269-272
Visão tricromática, 274, 276
Visuais, déficits
 afetando o campo visual, 294-296
 ambliopia, 624-625
 cataratas, 254, 256, 625
 cegueira para cor, 274, 276-277
 degeneração macular relacionada com a idade, 258, 260, 269-270
 doença de Stargardt, 260
 efeito sobre a dominância ocular, 620-625
 erros de refração, 255-256
 estrabismo, 625
 glaucoma, 254
 lesão no córtex extraestriatal, 307-310
 retinite pigmentosa, 265
 visão binocular e, 302-303, 305
Visuais, vias
 projeções centrais das células ganglionares da retina, 289-292
 retino-hipotalâmicas, 290-291
 sinais para o cerebelo, 479
 Ver também Via visual primário; Campo visual
Visual, acuidade, 272-274
Visual, agnosia, 740-741
Visual, percepção
 atividade no EEG e, 716-717

- imagens estabilizadas na retina e, 497
 movimentos oculares e, 495-496
- Visual, sistema
 acuidade visual, 272-274
 adaptação à luz, 267-269, 283-286
 "aumento", experimento de, 627-629
 ambliopia, 621-622, 624-625
 causas naturais de privação no, 625
 desenvolvimento durante períodos críticos, 617-618, 620-625
 detecção de alterações na luminância, 277-283
 distribuição anatômica de fotorreceptores, 272-274
 dominância ocular, 618, 620-621
 efeito da atividade neuronal sobre o desenvolvimento no, 625-626, 628-629
 efeito de privação sobre a dominância ocular, 620-625
 fototransdução, 261, 264, 266-269
- mapa retinotópico, 291-294, 588-590
 marcação transneuronal das colunas de dominância ocular, 618, 619
 organização funcional do córtex extraestriatal, 306-310
 percepção da intensidade da luz, 278-279
 sistemas de bastonetes e cones no, 268-272
 visão de cores e cones, 273-274, 276-277
 visão geral dos circuitos da retina, 258, 261-263
Ver também Olhos; Retina; Visual, vias
- Vitamina A, 552, 554, 558
Ver também Ácido retinoico
- Vitamina B₁, deficiência de, 799
 Vitamina B₆, 133
 Viúva-negra, aranha, 106
 VLDL/ApoE₂, 572
 Vogais, 689
 Voltagem, sensores de, 64-65
 Voltagem de comando, 42
 Vomeronasal, sistema, 369, 370-371
- Vômito, 140
 VR-1, canal, 234
 VR-1, receptor, 233
 VRL-1, canal, 233
 Vt1a, 103
- Waardenburg, síndrome de, 558-559, 562
 Wada, Juhn, 701
 Wada, teste de, 699, 701
 Wall, Patrick, 248
 WASP, 103
 Watkins, Jeffrey, 133
 Watts, James, 675
weaver (wv), mutação, 492, 493
 Weber, teste de, 319-320
 Wernicke, área de, 341, 690, 694, 702
 Wernicke, Carl, 691, 694
 Wieschaus, E., 558-559
 Wiesel, Torsten, 224, 255, 296-298, 617-618, 620-624
 Wilkinson, R., 561
 Williams, H., 374
 Willis, Thomas, 127
 WIN 55.212-2, 147, 148
windup (tipo de sensibilização), 244-245
wingless, gene, 560
- Wisconsin, tarefa de ordenamento de cartas de, 682
 Wnt, família, 550, 551, 553
 Woolsey, Clinton, 438
 Wurtz, Robert, 460
- X, inativação do, 779
 Xantinas, 143
 Xantofilia, 258
Xenopus, 66
- Yarbus, Alfred, 495
 Young, John Z., 35
 Young, Michael, 713
 Young, Thomas, 274, 276, 275
- Zic2, 581, 582
Zic, genes, 582
 Zigomático maior, 735
 Zofram®, 142
 Zoloff®. *Ver* Fluoxetina
 Zona intermediária, 431, 820
 Zona subventricular anterior, 569, 653, 654, 655
 Zona ventricular, 563
 Zonas ativas, 591
 Zonas subventriculares, 653-654, 655
 Zuker, Charles, 390-391