

O Sistema Nervoso:

A. Princípios Gerais e Fisiologia Sensorial

45. Organização do Sistema Nervoso Central, Funções Básicas das Sinapses e “Substâncias Neurotransmissoras”
46. Receptores Sensoriais e Circuitos Neurais para o Processamento das Informações
47. Sensações Somáticas: I. Organização Geral, as Sensações de Tato e de Posição Corporal
48. Sensações Somáticas: II. Dor, Cefaléia e Sensações Térmicas

Organização do Sistema Nervoso Central, Funções Básicas das Sinapses e “Substâncias Neurotransmissoras”



O sistema nervoso é único em relação à vasta complexidade dos processos cognitivos e das ações de controle que pode executar. Ele recebe, a cada minuto, literalmente milhões de *bits* de informações provenientes de diferentes órgãos e nervos sensoriais e, então, integramos, com o intuito de determinar as respostas a serem executadas pelo corpo.

Antes de discutir o sistema nervoso, no entanto, é recomendado que o leitor reveja os Capítulos 5 e 7, que apresentam os princípios que regem os potenciais de membrana e a transmissão de sinais nos nervos e através das junções neuromusculares.

Plano Geral do Sistema Nervoso

Neurônio do Sistema Nervoso Central: A Unidade Funcional Básica

O sistema nervoso central contém mais de 100 bilhões de neurônios. A Figura 45-1 mostra a estrutura de um neurônio típico encontrado no córtex motor cerebral. Sinais aferentes chegam neste neurônio através de sinapses localizadas principalmente nos dendritos neuronais, além das que chegam também no corpo celular. Para diferentes tipos de neurônios, pode haver desde algumas poucas centenas até cerca de 200.000 conexões sinápticas aferentes. Por outro lado, o sinal eferente deste mesmo neurônio trafega por um único axônio. Esse axônio, por sua vez, possui muitas ramificações distintas que se dirigem para outras regiões do sistema nervoso ou da periferia do corpo.

Uma característica especial da maioria das sinapses é que o sinal normalmente se propaga apenas na direção anterógrada (do axônio de um neurônio precedente para os dendritos localizados em neurônios subsequentes). Este fenômeno possibilita que o sinal trafegue na direção necessária para executar as funções nervosas requeridas.

Divisão Sensorial do Sistema Nervoso — Os Receptores Sensoriais

Muitas atividades do sistema nervoso se iniciam pelas experiências sensoriais que excitam os *receptores sensoriais*, sejam os receptores visuais nos olhos, os receptores auditivos nos ouvidos, os receptores táteis na superfície do corpo, ou receptores de outros tipos. Essa experiência sensorial pode provocar uma reação cerebral imediata ou esta informação pode ser armazenada, no cérebro, sob a forma de memória, por minutos, semanas, ou anos, e determinar reações do organismo em uma data futura.

A Figura 45-2 mostra a porção *somática* do sistema sensorial, a qual transmite informação sensorial vinda de receptores localizados em toda a superfície do corpo e de algumas estruturas de localização profunda. Essa informação chega ao sistema nervoso central através dos nervos periféricos e é conduzida imediatamente para áreas sensoriais múltiplas localizadas: (1) em todos os níveis da medula espinhal; (2) na formação reticular da medula oblonga, ponte e mesencéfalo; (3) no cerebelo; (4) no tálamo; e (5) em áreas do córtex cerebral.

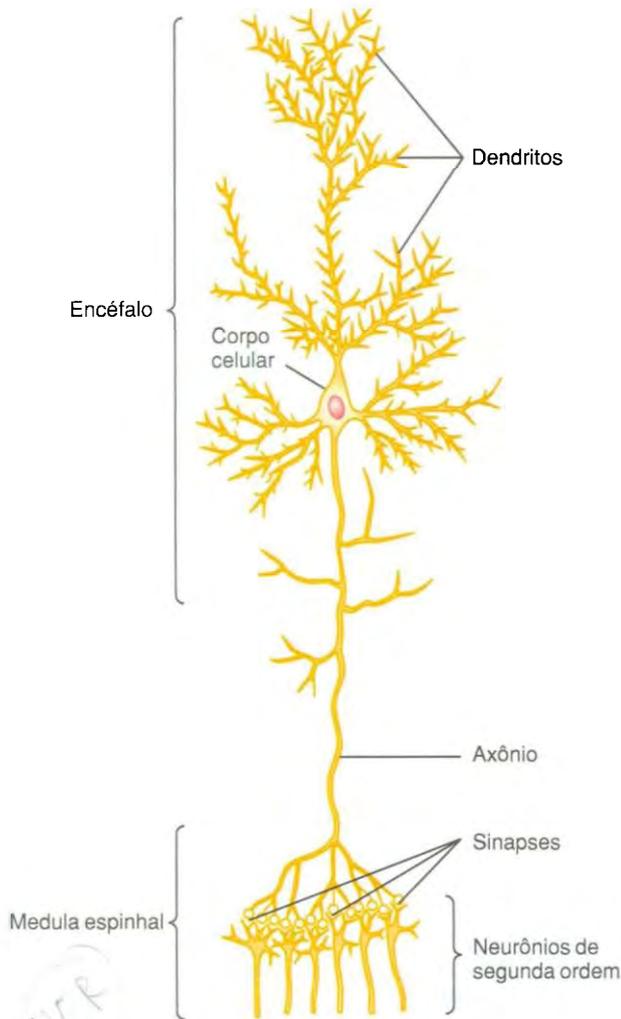


Figura 45-1

Estrutura de um neurônio grande, presente no encéfalo, onde estão apontadas suas partes funcionais mais importantes. (Redesenhada a partir de Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987.)

Divisão Motora do Sistema Nervoso — Os Efetores

O papel final mais importante do sistema nervoso é o de controlar as diversas atividades do corpo. Esta função é realizada através do controle: (1) da contração dos músculos esqueléticos apropriados, por todo o corpo, (2) da contração da musculatura lisa dos órgãos internos, (3) da secreção de substâncias químicas pelas glândulas exócrinas e endócrinas, que agem em diversas partes do corpo. Essas atividades são coletivamente chamadas de *funções motoras* do sistema nervoso, e os músculos e glândulas são denominados *efetores* porque são as estruturas anatômicas que verdadeiramente executam as funções ditadas pelos sinais nervosos.

A Figura 45-3 representa o *neuroeixo motor* “esquelético” do sistema nervoso que controla a contração da musculatura esquelética. Operando em paralelo a este eixo, há outro sistema, chamado *sistema nervoso autônomo*, que exerce controle sobre a musculatura lisa, glân-

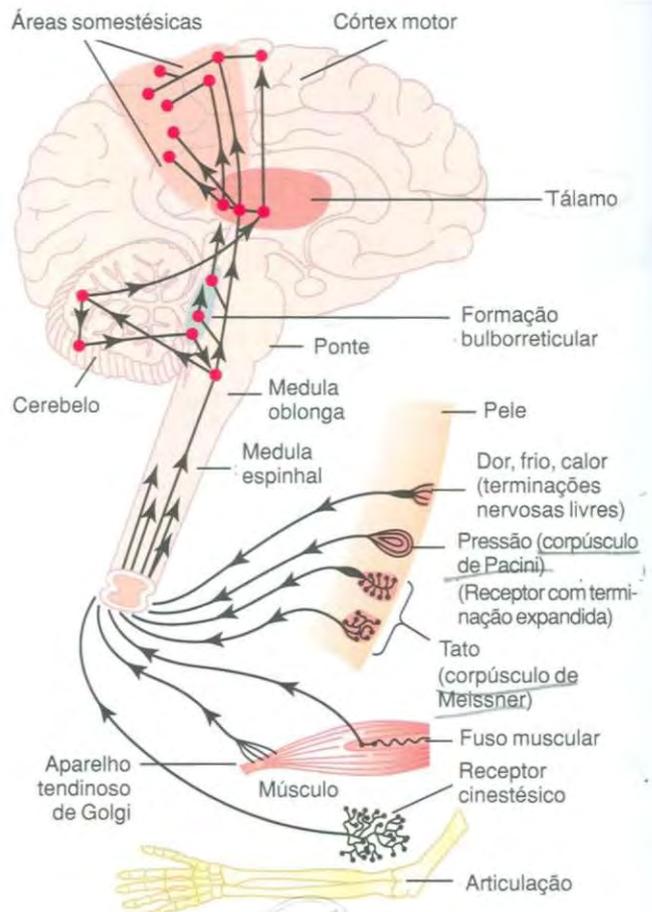


Figura 45-2

Eixo somatossensorial do sistema nervoso.

dulas e outros sistemas internos do corpo; isto está discutido no Capítulo 60.

Observe na Figura 45-3 que os músculos esqueléticos podem ser controlados a partir de diferentes níveis do sistema nervoso central, incluindo: (1) a medula espinhal; (2) a formação da substância reticular bulbar, pontina, e mesencefálica; (3) os gânglios da base; (4) o cerebelo e (5) o córtex motor. Cada uma dessas áreas executa sua própria função, as regiões inferiores sendo responsáveis, principalmente, pelas respostas musculares automáticas, instantâneas, aos estímulos sensoriais, e as regiões superiores comandando movimentos musculares complexos com propósitos controlados por processos cognitivos cerebrais.

* Processamento de Informações — Função “Integrativa” do Sistema Nervoso

Uma das mais importantes funções do sistema nervoso é a de processar as informações aferentes, de maneira que sejam efetuadas respostas mentais e motoras *apropriadas*. Mais de 99% de toda a informação sensorial são descartados pelo cérebro como irrelevantes e sem importância. Por exemplo, geralmente não percebemos as partes do corpo que estão em contato com nossa vestimenta, assim como a

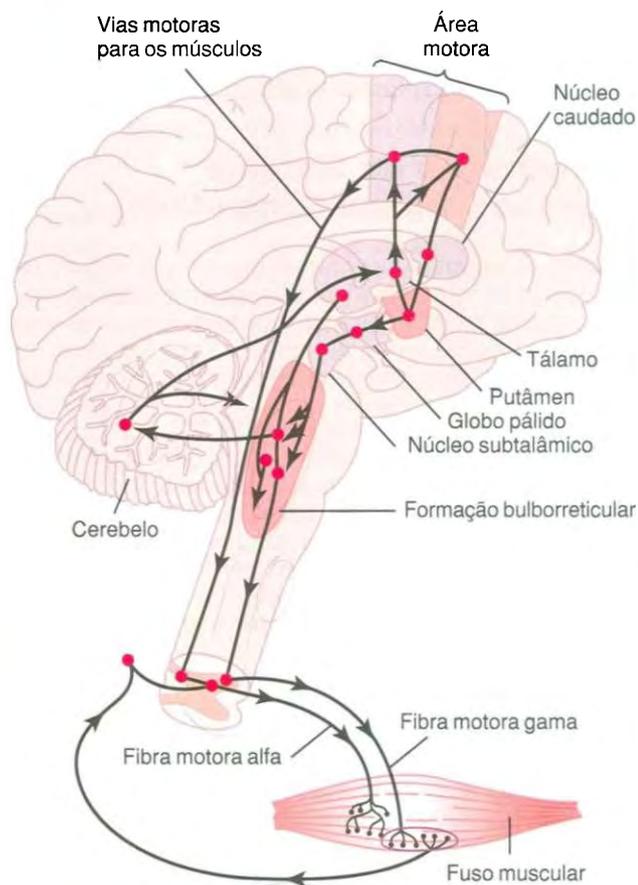


Figura 45-3

Eixo neural motor esquelético do sistema nervoso

pressão que a cadeira exerce sobre o nosso corpo quando sentamos. Da mesma forma, a atenção é atraída apenas para um objeto ocasional em um campo de visão, e mesmo o ruído perpétuo que nos cerca é normalmente relegado ao subconsciente.

Mas, quando uma importante informação sensorial excita nossa mente, esta é imediatamente canalizada para regiões integrativas e motoras apropriadas do cérebro com o intuito de provocar as respostas desejadas. Tanto a canalização quanto o processamento da informação são chamados de *funções integrativas* do sistema nervoso. Assim, se um indivíduo encostar a mão em um fogão quente, a resposta instantânea adequada é de afastar a mão. Seguem-se outras respostas associadas, como mover o corpo inteiro para longe do fogão, e, talvez, até gritar de dor.

O Papel das Sinapses no Processamento de Informações. A sinapse é o ponto de confluência entre um neurônio e o neurônio seguinte. Adiante neste capítulo, iremos discutir os detalhes da função sináptica. Entretanto, é importante ressaltar aqui que as sinapses determinam as direções em que os sinais nervosos vão se distribuir através do sistema nervoso. Algumas sinapses transmitem sinais de um neurônio para outro com facilidade, enquanto outras transmitem sinais, mas com dificuldade. Deve-se considerar também que sinais *facilitatórios* e *inibitórios* vindos de diferentes áreas do sistema nervoso podem controlar a transmissão sináptica, algumas vezes abrindo as sinapses

para a transmissão e, em outros momentos, fechando-as. Além disso, enquanto determinados neurônios pós-sinápticos respondem com grande número de impulsos, outros respondem apenas com alguns poucos. Portanto, as sinapses executam uma ação seletiva, algumas vezes bloqueando sinais fracos, enquanto permitem que sinais fortes passem, e em outros momentos selecionando e amplificando determinados sinais fracos, e, freqüentemente, transmitindo tais sinais em muitas direções, em vez de restringi-los a uma direção única.

* Armazenamento da Informação — Memória

Apenas uma pequena fração das informações sensoriais, mesmo considerando as mais relevantes, provoca, normalmente, uma resposta motora imediata. No entanto, a maior parte destas informações é armazenada para futuro controle das atividades motoras e para uso nos processos cognitivos. A maior parte deste armazenamento ocorre no córtex cerebral e mesmo as regiões subcorticais do encéfalo e a medula espinhal podem armazenar pequenas quantidades de informação.

O armazenamento de informações é o processo chamado de *memória* e é, também, uma função executada pelas sinapses. Ou seja, cada vez que determinados tipos de sinais sensoriais passam através de seqüências de sinapses, estas sinapses tornam-se mais capazes de transmitir o mesmo tipo de sinal em outras oportunidades. Este processo é chamado de *facilitação*. Depois de os sinais sensoriais passarem numerosas vezes através das sinapses, estas se tornam tão facilitadas que os sinais gerados pelo próprio sistema nervoso central podem também induzir a transmissão de impulsos através das mesmas seqüências de sinapses, mesmo na ausência da aferência sensorial. Isto dá ao indivíduo a percepção de estar experimentando as sensações originais, embora estas percepções sejam apenas memórias das sensações.

Sabemos pouco sobre os mecanismos precisos pelos quais a facilitação em longo prazo das sinapses participa no processo de memória, mas o que se sabe sobre este fato e outros detalhes do processo de memória sensorial estão discutidos no Capítulo 57.

Uma vez que as informações tenham sido armazenadas no sistema nervoso sob a forma de memória, tornam-se parte do mecanismo de processamento do cérebro para uso futuro sob a forma de “pensamento”. Isto é, os processos cognitivos cerebrais comparam as novas experiências sensoriais com as memórias armazenadas; as memórias, desta forma, ajudam a selecionar uma nova informação sensorial importante e a transmiti-la para áreas apropriadas de armazenamento de informações, para uso futuro, ou para áreas motoras, com o intuito de provocar respostas efetoras imediatas.

* Principais Níveis Funcionais do Sistema Nervoso Central

O sistema nervoso humano herdou capacidades funcionais especiais de cada um dos estágios evolutivos humanos. Desta herança, três níveis principais do sistema nervoso central possuem características funcionais específicas: (1) o *nível da medula espinhal*, (2) o *nível cerebral inferior* ou *nível subcortical*, e (3) o *nível cerebral superior* ou *nível cortical*.

Nível da Medula Espinhal

Nós, muitas vezes, concebemos a medula espinhal como sendo apenas uma via de passagem para os sinais vindos da periferia do corpo em direção ao encéfalo, ou na direção oposta, a partir do encéfalo e de volta ao corpo. Esta idéia está longe da verdade. Mesmo em situações em que a medula espinhal foi seccionada em níveis cervicais, muitas de suas funções altamente organizadas continuam sendo executadas. Por exemplo, os circuitos neurais intrínsecos da medula podem ser responsáveis por: (1) movimentos de marcha, (2) reflexos que afastam partes do corpo de objetos que causam dor, (3) reflexos que enrijecem as pernas para que sustentem o corpo contra a gravidade, e (4) reflexos que controlam os vasos sanguíneos locais, movimentos gastrointestinais ou excreção urinária. De fato, os níveis supra-espinhais do sistema nervoso geralmente operam, não através do envio de sinais diretamente para a periferia do corpo, mas sim enviando sinais aos centros de controle da medula espinhal, ou seja, simplesmente “comandando” estes centros para que realizem suas funções.

Nível Cerebral Inferior ou Subcortical

Muitas, senão a maioria, do que chamamos de atividades subconscientes do corpo, são controladas por regiões encefálicas subcorticais — na medula oblonga, ponte, mesencéfalo, hipotálamo, tálamo, cerebelo e gânglios da base. Por exemplo, o controle subconsciente da pressão arterial e da respiração é executado, principalmente, pela medula oblonga e pela ponte. O controle do equilíbrio é uma função combinada das porções mais antigas do cerebelo, juntamente com a formação reticular bulbar, pontina e mesencefálica. Os reflexos alimentares, como a salivação e a ação de lambear os lábios em resposta ao sabor da comida, são controlados por áreas localizadas na medula oblonga, na ponte, no mesencéfalo, na amígdala e no hipotálamo. Além disso, muitos padrões emocionais, como raiva, excitação, resposta sexual, reação à dor e reação ao prazer, podem continuar a ocorrer mesmo após a destruição de grande parte do córtex cerebral.

Nível Cerebral Superior ou Cortical

Após a descrição anterior sobre muitas das funções do sistema nervoso que ocorrem na medula e em estruturas subcorticais, poderíamos perguntar: que funções restam para serem executadas pelo córtex cerebral? A resposta a esta questão é complexa, mas começa com o fato de que o córtex cerebral é uma região extremamente grande de armazenamento de memórias. O córtex nunca funciona sozinho, e sim sempre em associação com as estruturas subcorticais do sistema nervoso central.

Sem o córtex cerebral, as funções dos centros subcorticais são, geralmente, imprecisas. O vasto reservatório de informação cortical normalmente converte essas funções em operações determinadas e precisas.

Por fim, o córtex cerebral é essencial para a maior parte dos nossos processos do pensamento, porém não pode funcionar sozinho. De fato, são as estruturas subcorticais, e não o córtex, que iniciam o *estado de vigília* no córtex cerebral, deste modo promovendo a abertura do banco de memórias para ser acessado pela maquinaria do pensamento, presente no encéfalo. Sendo assim, cada porção do

sistema nervoso executa funções específicas. No entanto, é o córtex que abre um mundo de informações armazenadas para que seja explorado pela mente.

Comparação do Sistema Nervoso com um Computador

Quando os computadores foram inicialmente desenvolvidos, logo se tornou evidente que estas máquinas possuem muitas características em comum com o sistema nervoso. Primeiro, todos os computadores têm circuitos de entrada que são comparáveis à porção sensorial do sistema nervoso, e circuitos de saída que são comparáveis à porção motora do sistema nervoso.

Em computadores simples, os sinais de saída são controlados diretamente por sinais de entrada, operando de maneira similar à dos reflexos simples da medula espinhal. Em computadores mais complexos, a saída é determinada tanto pelos sinais de entrada como pelas informações que tenham sido previamente armazenadas na memória do computador, o que é análogo ao reflexo mais complexo e aos mecanismos de processamento da região cortical do sistema nervoso. Além disso, na medida em que os computadores se tornam ainda mais complexos, é necessário adicionar ainda outra unidade ao sistema, que é a chamada *unidade de processamento central*, responsável por determinar a seqüência de todas as operações. Esta unidade é análoga aos mecanismos de controle encefálicos que direcionam nossa atenção primeiramente para um pensamento, sensação ou atividade motora, e depois para outro, e assim por diante, até que seqüências complexas de pensamentos ou ações ocorram.

A Figura 45-4 é um diagrama de bloco simples que esquematiza o sistema de um computador. Mesmo um rápido estudo deste diagrama demonstra sua similaridade com o sistema nervoso. O fato de que os componentes básicos de um computador de uso geral são análogos aos do sistema nervoso humano demonstram que o encéfalo é basicamente um computador que continuamente coleta informações sensoriais e utiliza-as, juntamente com as informações armazenadas, para computar o curso diário da atividade corporal.

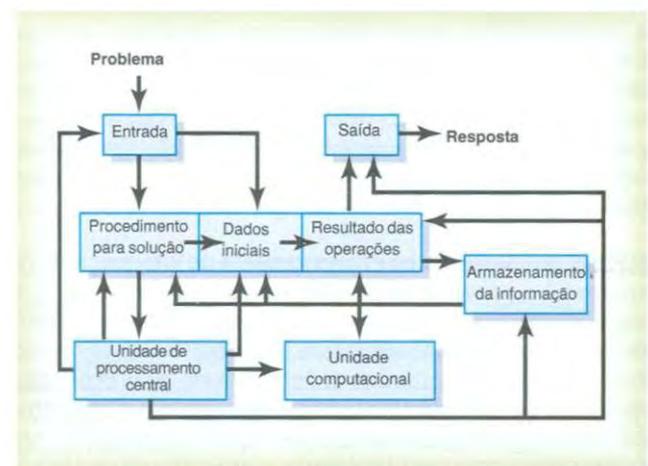


Figura 45-4

Esquema geral de um computador, onde são mostrados os componentes básicos e suas inter-relações.

Sinapses do Sistema Nervoso Central

Todo estudante de medicina está consciente de que a informação é transmitida no sistema nervoso central principalmente na forma de potenciais de ação, chamados simplesmente de “impulsos nervosos”, que se propagam por uma sucessão de neurônios, um após o outro. Entretanto, além disso, cada impulso (1) pode ser bloqueado na sua transmissão de um neurônio para o outro, (2) pode ser transformado de um impulso único em impulsos repetitivos, ou (3) pode ainda ser integrado a impulsos vindos de outros neurônios para gerar padrões de impulsos altamente complexos em neurônios sucessivos. Todas estas funções podem ser classificadas como *funções sinápticas dos neurônios*.

*Tipos de Sinapses — Químicas e Elétricas

Há dois tipos principais de sinapses: (1) a *sinapse química* e (2) a *sinapse elétrica*.

Quase todas as sinapses utilizadas para transmissão do sinal no sistema nervoso central da espécie humana são *sinapses químicas*. Nestas estruturas, o primeiro neurônio secreta, no seu terminal, uma substância química chamada de *neurotransmissor* (por vezes chamada simplesmente de *substância transmissora*), e este neurotransmissor, por sua vez, irá atuar em proteínas receptoras presentes na membrana do neurônio subsequente, para promover excitação, inibição ou, ainda, modificar, de outra maneira, a sensibilidade desta célula. Mais de 40 substâncias neurotransmissoras importantes foram descobertas nos últimos anos. Algumas das mais conhecidas são: acetilcolina, norepinefrina, epinefrina, histamina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina, serotonina e glutamato.

As *sinapses elétricas*, em contraste, são caracterizadas por canais que conduzem eletricidade de uma célula para a próxima. A maior parte destas sinapses consiste em pequenas estruturas tubulares protéicas chamadas de *junções comunicantes (gap)*, que permitem o movimento livre de íons do interior de uma célula para o interior de outra. Tais junções são discutidas no Capítulo 4. Apenas um pequeno número de junções *gap* pode ser encontrado no sistema nervoso central. Entretanto, é através dessas junções *gap* e de outras junções similares que os potenciais de ação são transmitidos de uma fibra muscular lisa para a próxima no músculo liso visceral (Cap. 8), e de uma célula muscular cardíaca para a próxima no músculo cardíaco (Cap. 10).

Condução “Unidirecional” nas Sinapses Químicas. As sinapses químicas possuem uma característica extremamente importante, a qual as torna altamente adequadas para transmitir a maioria dos sinais do sistema nervoso: estas estruturas sempre transmitem os sinais em uma direção, ou seja, a partir do neurônio que secreta o neurotransmissor, chamado de *neurônio pré-sináptico*, para o neurônio no qual o neurotransmissor age, o *neurônio pós-sináptico*. Este é o *princípio da condução unidirecional* que ocorre nas sinapses químicas, e é muito diferente da condução através das sinapses elétricas, que geralmente transmitem os sinais em ambas as direções.

Refleta um momento sobre a extrema importância do mecanismo de condução unidirecional. Este permite que os sinais sejam direcionados para alvos específicos. Na verdade, é esta transmissão específica dos sinais para áreas discretas e altamente focalizadas, tanto dentro do sistema nervoso quanto nos terminais dos nervos periféricos, que permite ao sistema nervoso executar sua miríade de funções sensoriais, motoras, de memorização e muitas outras.

Anatomia Fisiológica da Sinapse

A Figura 45-5 é um esquema de um *neurônio motor anterior* típico, encontrado no corno anterior da medula espinhal. Este neurônio é composto de três partes principais: o *corpo celular ou soma*, que constitui a maior parte do neurônio; um *axônio* único, que se estende a partir do corpo celular, deixa a medula espinhal e incorpora-se a nervos periféricos; e os *dendritos*, que são numerosas projeções ramificadas do soma, que se estendem, quando muito, por 1 milímetro em áreas adjacentes da medula.

Encontram-se de 10.000 a 200.000 pequenos botões sinápticos, chamados de *terminais pré-sinápticos* nas superfícies dos dendritos e do corpo celular do neurônio motor: cerca de 80% a 95% estão situados nos dendritos e apenas de 5% a 20% no corpo celular. Estes terminais pré-sinápticos são as porções terminais de ramificações de axônios de diversos outros neurônios. Posteriormente

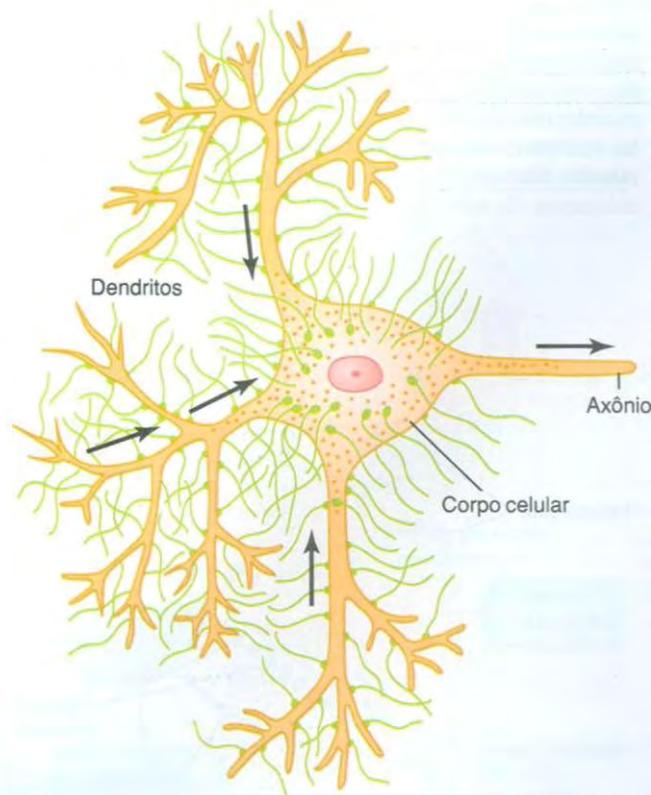


Figura 45-5

Neurônio motor anterior típico, exibindo terminações pré-sinápticas no corpo celular e nos dendritos. Note também o axônio único.

no texto, irá se tornar evidente que muitos desses terminais pré-sinápticos são *excitatórios* — ou seja, secretam uma substância transmissora que estimula o neurônio pós-sináptico. No entanto, outros terminais pré-sinápticos são *inibitórios* — secretam uma substância transmissora que inibe o neurônio pós-sináptico.

Neurônios localizados em outras partes da medula e do encéfalo diferem do neurônio motor no (1) tamanho do corpo celular; (2) comprimento, tamanho e número de dendritos, alcançando, em comprimento, de quase zero a muitos centímetros; (3) comprimento e tamanho do axônio; e (4) número de terminais pré-sinápticos, que pode variar de alguns poucos até em torno de 200.000. Estas diferenças fazem os neurônios de diferentes partes do sistema nervoso reagirem de maneira diversa a sinais sinápticos aferentes e, sendo assim, executarem muitas funções distintas.

Terminais Pré-sinápticos. Estudos dos terminais pré-sinápticos, com o auxílio do microscópio eletrônico, demonstram que estes terminais possuem formas anatômicas variadas, mas a maioria assemelha-se a pequenos botões redondos ou ovalados e, sendo assim, são por vezes chamados de *botões terminais*, *pés terminais* ou *botões sinápticos*.

A Figura 45-6 ilustra a estrutura básica de uma sinapse, ao mostrar um terminal pré-sináptico único na superfície da membrana de um neurônio pós-sináptico. O terminal pré-sináptico é separado do corpo celular do neurônio pós-sináptico pela *fenda sináptica*, cuja largura está na faixa de 200 a 300 angstroms. O terminal possui dois tipos de estruturas internas importantes para a função excitatória ou inibitória da sinapse: as *vesículas transmissoras* e a *mitocôndria*. As vesículas transmissoras contêm a *substância transmissora* que, quando liberada na *fenda sináptica*, *excita* ou *inibe* o neurônio pós-sináptico — excita se a membrana neuronal contiver *receptores excitatórios*, inibe se a membrana possuir *receptores inibitórios*. A *mitocôndria* fornece o trifosfato de adenosina (ATP), que por

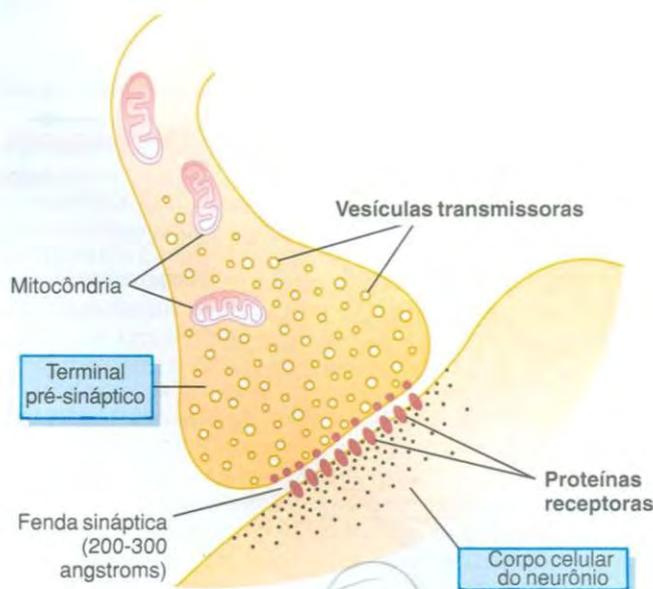


Figura 45-6
Anatomia fisiológica da sinapse.

sua vez supre a energia necessária para sintetizar novas moléculas da substância transmissora.

Quando um potencial de ação chega a um terminal pré-sináptico, a despolarização de sua membrana faz com que um pequeno número de vesículas libere moléculas de neurotransmissores na fenda sináptica. A liberação dessas moléculas, por sua vez, provoca uma mudança imediata nas características de permeabilidade da membrana neuronal pós-sináptica, o que leva à excitação ou inibição do neurônio pós-sináptico, dependendo das características do receptor neuronal.

Mecanismo pelo qual um Potencial de Ação Provoca a Liberação do Neurotransmissor dos Terminais Pré-sinápticos — o Papel dos Íons Cálcio

A membrana do terminal pré-sináptico é chamada de *membrana pré-sináptica*. Esta membrana possui um grande número de *canais de cálcio dependentes de voltagem*. Quando um potencial de ação despolariza a membrana pré-sináptica, estes canais de cálcio se abrem e permitem a passagem de inúmeros íons cálcio para dentro do terminal pré-sináptico. A quantidade de substância transmissora que é então liberada na fenda sináptica é diretamente proporcional ao número de íons cálcio que entram. O mecanismo preciso pelo qual os íons cálcio provocam essa liberação não é conhecido em sua totalidade, mas acredita-se que seja o apresentado a seguir.

Quando os íons cálcio entram no terminal pré-sináptico, acredita-se que se liguem a moléculas de proteínas especiais presentes na superfície interna da membrana pré-sináptica, chamadas de *sítios de liberação*. Esta ligação, por sua vez, provoca a abertura dos sítios de liberação através da membrana, permitindo que algumas vesículas contendo os neurotransmissores liberem seu conteúdo na fenda sináptica após cada potencial de ação. No caso das vesículas que armazenam acetilcolina, de 2.000 a 10.000 moléculas do neurotransmissor estão presentes em cada vesícula, havendo vesículas suficientes no terminal pré-sináptico para manter a neurotransmissão durante a vigência de poucas centenas a 10.000 potenciais de ação.

Ação da Substância Transmissora sobre o Neurônio Pós-sináptico — Função das “Proteínas Receptoras”

A membrana do neurônio pós-sináptico contém um grande número de *proteínas receptoras*, também mostradas na Figura 45-6. As moléculas desses receptores possuem dois componentes importantes: (1) um *componente de ligação* que se exterioriza, a partir da membrana, na fenda sináptica — local onde se liga o neurotransmissor vindo do terminal pré-sináptico — e (2) um *componente ionóforo*, que atravessa toda a membrana pós-sináptica até alcançar o interior do neurônio pós-sináptico. O componente ionóforo, por sua vez, é de um dos dois tipos: (1) um *canal iônico* que permite a passagem de tipos específicos de íons através da membrana ou (2) um *ativador de “segundo mensageiro”* que não é um canal iônico e sim uma molécula que, projetando-se para o citoplasma da célula, ativa uma ou mais substâncias localizadas no interior do neurônio pós-sináptico. Estas substâncias, por sua vez, funcionam como “segundos mensageiros”, promovendo aumento ou diminuição de funções celulares específicas.

Canais iônicos. Os canais iônicos na membrana neuronal pós-sináptica são geralmente de dois tipos: (1) *canais catiônicos* que, na maioria das vezes, permitem a passagem dos íons sódio, quando abertos, mas que, por vezes, deixam passar também íons potássio e/ou cálcio e (2) *canais aniônicos*, que permitem a passagem de íons cloreto e também de pequenas quantidades de outros ânions.

Os *canais catiônicos*, que conduzem íons sódio, são revestidos com cargas negativas. Estas cargas atraem os íons sódio carregados positivamente para o canal quando seu diâmetro aumenta para um tamanho maior que o do íon sódio hidratado. Entretanto, essas mesmas cargas negativas *repelem íons cloreto e outros ânions* e impedem sua passagem.

Para *canais aniônicos*, quando o diâmetro do canal se torna grande o bastante, íons cloreto passam pelo canal até atingirem o lado oposto, enquanto o fluxo de cátions como sódio, potássio e cálcio está bloqueado, principalmente porque seus íons hidratados são muito grandes para passar.

Aprenderemos posteriormente que quando canais catiônicos se abrem e permitem a entrada de íons sódio carregados positivamente, as cargas positivas destes íons irão, por sua vez, excitar o neurônio. Portanto, a *substância transmissora* que abre canais catiônicos é chamada de *transmissor excitatório*. Por outro lado, a abertura de canais aniônicos permite a passagem de cargas elétricas negativas, o que inibe o neurônio. Deste modo, as substâncias transmissoras que abrem esses canais são chamadas de *transmissores inibitórios*.

Quando uma substância transmissora ativa um canal iônico, o canal geralmente abre em uma fração de milissegundos; quando a substância transmissora não está mais presente, o fechamento do canal é igualmente rápido. A abertura e o fechamento dos canais iônicos fornecem meios para um controle muito rápido dos neurônios pós-sinápticos.

Sistema de “Segundos Mensageiros” no Neurônio Pós-sináptico. Muitas funções do sistema nervoso — por exem-

plo, o processo de memória — requerem mudanças prolongadas nos neurônios, com a duração de segundos a meses após a substância transmissora inicial já ter se dissipado. Os canais iônicos não são capazes de provocar mudanças prolongadas no neurônio pós-sináptico, porque estes canais se fecham em milissegundos após a substância transmissora não estar mais presente. Entretanto, em muitos casos, a excitação ou inibição neuronal pós-sináptica prolongada é alcançada pela ativação de um sistema químico de “segundos-mensageiros” no neurônio pós-sináptico, sendo este segundo mensageiro responsável por provocar o efeito prolongado.

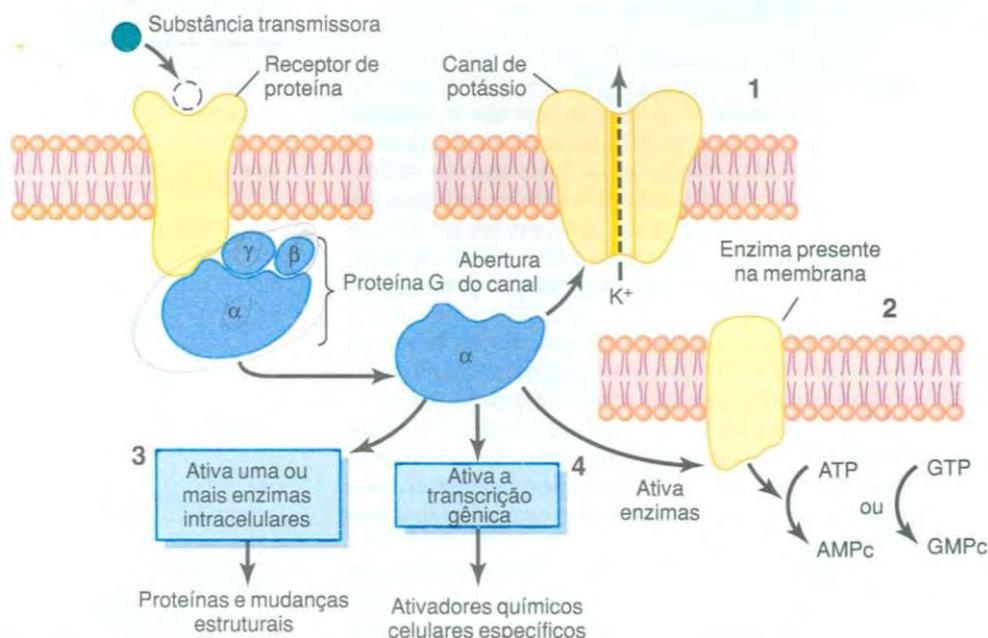
Há diversos tipos de sistemas de segundos mensageiros. Um dos tipos mais comuns utiliza um grupo de proteínas chamadas de *proteínas G*. A Figura 45-7 mostra no canto superior esquerdo uma proteína receptora de membrana. A proteína G está ligada à porção do receptor que se projeta para o interior da célula. A proteína G, por sua vez, é formada por três componentes distintos: um componente alfa (α), que é a porção *ativadora* da proteína G, e os componentes beta (β) e gama (γ), que estão ligados ao componente alfa e também à parte interna da membrana celular adjacente à proteína receptora. Durante a ativação por um impulso nervoso, a porção alfa da proteína G se separa das porções beta e gama e então fica livre para se mover através do citoplasma da célula.

No interior do citoplasma, o componente alfa livre executa uma ou mais de múltiplas funções, dependendo da característica específica de cada tipo de neurônio. São apresentadas na Figura 45-7 quatro mudanças que podem ocorrer. Estas são as seguintes:

1. *Abertura de canais iônicos específicos na membrana da célula pós-sináptica.* E apresentado no canto superior direito da figura um canal de potássio que se abre em resposta à proteína G; este canal geralmente permanece aberto por tempo prolongado, ao contrário do rápido fechamento dos canais iônicos ativados diretamente, que não se utilizam do sistema de segundos mensageiros.

Figura 45-7

Sistema de “segundos mensageiros” em que uma substância transmissora de um neurônio inicial pode ativar um segundo neurônio por liberar, inicialmente, uma “proteína G” no citoplasma do segundo neurônio. Quatro possíveis efeitos subsequentes à ativação da proteína G são mostrados, incluindo: 1, abertura de um canal iônico na membrana do segundo neurônio; 2, ativação de um sistema enzimático presente na membrana do neurônio; 3, ativação de um sistema enzimático intracelular; e/ou 4, indução da transcrição gênica no segundo neurônio.



2. *Ativação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) ou monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) na célula neuronal.* Lembre-se de que tanto o AMP cíclico quanto o GMP cíclico podem ativar a maquinaria metabólica altamente específica no neurônio e, sendo assim, podem iniciar qualquer um dos muitos resultados químicos, incluindo as mudanças em longo prazo na estrutura da célula que, por sua vez, alteram a excitabilidade do neurônio por longo tempo.
3. *Ativação de uma ou mais enzimas intracelulares.* A proteína G pode ativar diretamente uma ou mais enzimas intracelulares. Por sua vez, estas enzimas podem induzir uma das muitas funções químicas específicas da célula.
4. *Ativação da transcrição gênica.* Este é um dos efeitos mais importantes da ativação do sistema de “segundos mensageiros”, porque a transcrição gênica pode provocar a formação de novas proteínas dentro do neurônio, desta forma modificando a sua maquinaria metabólica ou a sua estrutura. Na verdade, sabe-se que as mudanças estruturais de neurônios, quando ativadas apropriadamente, de fato ocorrem, especialmente em processos de memória de longa duração.

Está claro que a ativação dos sistemas de segundos mensageiros no neurônio, sejam eles dos tipos que envolvem a proteína G ou outros, é extremamente importante para modificar as características das respostas em longo prazo de diferentes vias neuronais. Retornaremos a esta questão em mais detalhes no Capítulo 57, quando da discussão sobre as funções da memória do sistema nervoso.

Receptores Excitatórios ou Inibitórios na Membrana Pós-sináptica

Alguns receptores pós-sinápticos, quando ativados, provocam excitação do neurônio pós-sináptico e outros causam inibição. A importância da existência desses dois tipos de receptores, inibitórios e excitatórios, é que isto dá uma dimensão adicional à função nervosa, possibilitando a contenção ou a excitação das ações neuronais.

Os diferentes mecanismos moleculares e de membrana utilizados por diversos receptores para induzir excitação ou inibição incluem os seguintes:

Excitação

1. *Abertura dos canais de sódio, permitindo o fluxo de um grande número de cargas elétricas positivas para o interior da célula pós-sináptica.* Este evento celular aumenta o potencial intracelular da membrana em direção a um potencial mais positivo, no sentido de atingir o nível do limiar para excitação. Este é, de longe, o meio mais amplamente utilizado para induzir a excitação.
2. *Condução reduzida através dos canais de cloreto ou potássio, ou de ambos.* Este evento diminui a difusão de íons cloreto carregados negativamente para dentro do neurônio pós-sináptico ou a difusão de íons potássio carregados positivamente para fora da célula. Em ambos os casos, o efeito é tornar o potencial interno da membrana mais positivo do que o normal, o que tem um caráter excitatório.
3. *Diversas mudanças no metabolismo interno do neurônio pós-sináptico* para excitar a atividade celular ou, em alguns casos, aumentar o número de receptores de

membrana excitatórios, ou diminuir o número de receptores de membrana inibitórios.

Inibição

1. *Abertura de canais de íon cloreto na membrana neuronal pós-sináptica.* Este fenômeno permite a rápida difusão dos íons cloreto carregados negativamente, do meio extracelular para o interior do neurônio pós-sináptico, desta forma transportando cargas negativas para o meio interno e aumentando a negatividade interna, o que tem um caráter inibitório.
2. *Aumento na condutância de íons potássio para fora dos neurônios.* Isto permite que íons positivos se difundam para o meio extracelular, provocando um aumento da negatividade do lado interno da membrana do neurônio, o que é inibitório para a célula.
3. *Ativação de enzimas receptoras* que inibem as funções metabólicas celulares, promovendo o aumento do número de receptores sinápticos inibitórios ou diminuindo o número de receptores excitatórios.

Substâncias Químicas que Funcionam como Transmissores Sinápticos

Mais de 50 substâncias químicas foram demonstradas ou sugeridas como transmissores sinápticos. Diversas delas estão listadas nas Tabelas 45-1 e 45-2, que exibem dois grupos distintos de transmissores sinápticos. Um dos grupos constitui-se de *neurotransmissores com moléculas pequenas e de ação rápida*. O outro é formado por um grande número de *neuropeptídeos*, de tamanho molecular muito maior, e que são, geralmente, de ação muito mais lenta.

Os neurotransmissores que possuem moléculas pequenas e de ação rápida são aqueles que induzem as respostas mais agudas do sistema nervoso, como a transmissão de sinais sensoriais para o encéfalo e dos sinais motores do encéfalo para os músculos. Os neuropeptídeos, ao contrário, geralmente provocam ações mais prolongadas, como mudanças em longo prazo no número de receptores neuronais, abertura ou fechamento por longos períodos de certos canais iônicos e, possivelmente, também as mudanças em longo prazo no número ou tamanho das sinapses.

Tabela 45-1

Neurotransmissores de Moléculas Pequenas e de Ação Rápida

Classe I
Acetilcolina
Classe II: As aminas
Norepinefrina
Epinefrina
Dopamina
Serotonina
Histamina
Classe III: Aminoácidos
Ácido gama-aminobutírico (GABA)
Glicina
Glutamato
Aspartato
Classe IV
Óxido nítrico (NO)

Tabela 45-2

Neurotransmissores Peptídicos de Ação Lenta ou Fatores de Crescimento

Hormônios liberadores hipotalâmicos
Hormônio liberador de tirotrófina
Hormônio liberador do hormônio luteinizante
Somatostatina (fator inibitório do hormônio de crescimento)
Peptídeos hipofisários
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
β-Endorfina
Hormônio α-melanócito estimulante
Prolactina
Hormônio luteinizante
Tirotrófina
Hormônio de crescimento
Vasopressina
Ocitocina
Peptídeos que agem no intestino e no cérebro
Encefalinalauecina
Encefalinametionina
Substância P
Gastrina
Colecistocinina
Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)
Fator de crescimento neural
Fator neurotrófico derivado do cérebro
Neurotensina
Insulina
Glucagon
De outros tecidos
Angiotensina II
Bradicinina
Carnosina
Peptídeos do sono
Calcitonina

Neurotransmissores com Moléculas Pequenas e de Ação Rápida

Em muitos casos, os neurotransmissores constituídos de pequenas moléculas são sintetizados no citosol do terminal pré-sináptico e entram nas vesículas sinápticas situadas no terminal por meio de transporte ativo. Desta forma, cada vez que um potencial de ação atinge o terminal pré-sináptico, poucas vesículas liberam, ao mesmo tempo, seu neurotransmissor na fenda sináptica. Este evento normalmente ocorre em questão de milissegundos ou menos, pelo mecanismo descrito previamente. A ação subsequente deste neurotransmissor de pequena molécula, nos receptores de membrana do neurônio pós-sináptico, geralmente ocorre também no período de milissegundos ou menos. Na maioria das vezes o efeito que o neurotransmissor provoca é no sentido de aumentar ou diminuir a condutância através dos canais iônicos; um exemplo é o aumento da condutância ao sódio — que provoca excitação —, ou o aumento da condutância ao potássio ou ao cloreto — o que causa inibição.

Reciclagem de Vesículas que Armazenam Neurotransmissores de Molécula Pequena. As vesículas que armazenam e liberam neurotransmissores de molécula pequena são continuamente recicladas e utilizadas repetidas vezes. Depois de se fundir à membrana sináptica e se abrir para liberar a substância transmissora, a membrana da vesícula, num primeiro momento, simplesmente se torna parte da membrana sináptica. Entretanto, no período de

segundos a minutos, a porção da vesícula aderida à membrana se invagina de volta ao interior do terminal pré-sináptico e desprende-se para formar uma nova vesícula. A nova membrana vesicular ainda contém as proteínas enzimáticas apropriadas ou as proteínas transportadoras necessárias para sintetizar e/ou armazenar a nova substância transmissora dentro da vesícula.

A acetilcolina é um típico neurotransmissor com moléculas pequenas de ação rápida que obedece aos princípios de síntese e liberação já citados. Este neurotransmissor é sintetizado no terminal pré-sináptico, a partir da acetilcoenzima A e da colina, na presença da enzima *colina acetiltransferase*. É, então, transportada para dentro das vesículas específicas. Quando estas vesículas, posteriormente, liberam a acetilcolina na fenda sináptica, durante a transmissão sináptica neuronal, a acetilcolina é rapidamente hidrolisada a acetato e colina pela enzima *colinesterase*, que está presente no retículo de proteoglicanos que preenche o espaço da fenda sináptica. E então, novamente, dentro do terminal pré-sináptico, as vesículas são recicladas; a colina é transportada ativamente de volta ao terminal para ser utilizada mais uma vez na síntese de uma nova molécula de acetilcolina.

Características de Alguns dos mais Importantes Neurotransmissores de Molécula Pequena. As características mais importantes dos neurotransmissores de molécula pequena são as seguintes:

A *acetilcolina* é secretada por neurônios em diversas áreas do sistema nervoso, mas especificamente por: (1) terminais de grandes células piramidais do córtex motor, (2) vários tipos diferentes de neurônios nos gânglios da base, (3) neurônios motores que inervam os músculos esqueléticos, (4) neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo, (5) neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático e (6) alguns dos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. Em muitos casos, a acetilcolina tem um efeito excitatório; entretanto, sabe-se que possui efeitos inibitórios em algumas terminações nervosas parassimpáticas periféricas, tal como a inibição do coração pelo nervo vago.

A *norepinefrina* é secretada por terminais de diversos neurônios cujos corpos celulares estão localizados no tronco cerebral e no hipotálamo. Especificamente, os neurônios secretores de norepinefrina localizados no *locus ceruleus*, situado na ponte, enviam fibras nervosas para áreas encefálicas amplamente disseminadas, auxiliando no controle da atividade geral e na disposição da mente, tal como o aumento do nível de vigília. Em muitas dessas áreas, a norepinefrina provavelmente se liga a receptores excitatórios, mas, ao contrário, em poucas áreas, liga-se a receptores inibitórios. A norepinefrina é secretada também pela maioria dos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático, onde excita alguns órgãos e inibe outros.

A *dopamina* é secretada por neurônios que se originam na substância negra. Estes neurônios projetam-se principalmente para a região estriatal dos gânglios da base. O efeito da dopamina é geralmente inibitório.

A *glicina* é secretada principalmente nas sinapses da medula espinal. Acredita-se que atue sempre como neurotransmissor inibitório.

O *GABA (ácido gama-aminobutírico)* é secretado por terminais nervosos situados na medula espinal, cere-

belo, gânglios da base e diversas áreas do córtex. Acredita-se que tenha sempre um efeito inibitório.

O glutamato é secretado por terminais pré-sinápticos em muitas vias sensoriais aferentes, assim como em diversas áreas do córtex cerebral. Seu efeito provavelmente é sempre excitatório.

A serotonina é secretada por núcleos que se originam na rafe mediana do tronco cerebral e projetam-se para diversas áreas encefálicas e da medula espinhal, especialmente para os cornos dorsais da medula espinhal e para o hipotálamo. A serotonina age como inibidor das vias da dor na medula espinhal e acredita-se que sua ação inibitória nas regiões superiores do sistema nervoso auxilie no controle do humor do indivíduo, possivelmente até mesmo provocando o sono.

O óxido nítrico é especialmente secretado por terminais nervosos em áreas encefálicas responsáveis por comportamentos de longo prazo e pela memória. Sendo assim, este sistema de neurotransmissão poderá, futuramente, explicar algumas funções do comportamento e da memória que até hoje têm sido um desafio. O óxido nítrico difere dos outros neurotransmissores constituídos de pequena molécula por seu mecanismo de formação no terminal pré-sináptico e por sua ação no neurônio pós-sináptico. O óxido nítrico não é formado e armazenado em vesículas no terminal pré-sináptico como os outros neurotransmissores. Na verdade, é sintetizado quase que instantaneamente conforme sua necessidade, quando, então, difunde-se para fora dos terminais pré-sinápticos durante um período de segundos, em vez de ser liberado em embalagens vesiculares. Em seguida, difunde-se para dentro dos neurônios pós-sinápticos adjacentes. No neurônio pós-sináptico, o óxido nítrico, geralmente, não induz grandes alterações no potencial de membrana, mas na verdade modifica as funções metabólicas intracelulares, que promovem alterações na excitabilidade do neurônio por segundos, minutos, ou até mesmo por mais tempo.

Neuropeptídeos

Os neuropeptídeos constituem um grupo completamente diferente de neurotransmissores que são sintetizados de outro modo e cujas ações são geralmente lentas e muito diferentes daquelas dos neurotransmissores de molécula pequena. Os neuropeptídeos não são sintetizados no citosol dos terminais pré-sinápticos. Na verdade, são sintetizados como partes integrais de grandes moléculas protéicas pelos ribossomos situados no corpo celular do neurônio.

As moléculas protéicas então entram nos espaços internos do retículo endoplasmático do corpo celular e, subsequentemente, dentro do aparelho de Golgi, onde sofrem duas mudanças: primeira, a proteína formadora de neuropeptídeo é clivada, por ação enzimática, em fragmentos menores, sendo alguns deles o próprio neuropeptídeo ou um precursor do mesmo. Segunda, o aparelho de Golgi empacota o neuropeptídeo em pequenas vesículas que são liberadas no citoplasma. As vesículas são então transportadas até as terminações das fibras nervosas pelo *fluxo axonal* do citoplasma do axônio, sendo transportadas numa velocidade lenta de apenas alguns centímetros por dia. Por fim, estas vesículas liberam seu conteúdo nos terminais neuronais em resposta a potenciais de ação da mesma forma que os neurotransmissores de molécula pequena. Entretanto, a vesícula sofre autólise e não é reutilizada.

Devido ao método laborioso de formação dos neuropeptídeos, quantidades bem menores destes são normal-

mente liberadas em relação às quantidades liberadas de neurotransmissores de pequena molécula. Isto é parcialmente compensado pelo fato de que os neuropeptídeos têm, geralmente, uma potência de mil vezes ou mais do que os neurotransmissores de molécula pequena. Outra característica importante dos neuropeptídeos é que estes, por vezes, provocam ações muito mais prolongadas. Algumas destas ações incluem o fechamento prolongado dos canais de cálcio, mudanças por longo tempo na maquinaria metabólica celular, alterações prolongadas na ativação ou desativação de genes específicos no núcleo celular e/ou mudanças por longo tempo no número de receptores excitatórios ou inibitórios. Alguns destes efeitos duram dias, mas outros possivelmente meses ou anos. O conhecimento sobre as funções dos neuropeptídeos está apenas começando a se desenvolver.

Eventos Elétricos durante a Excitação Neuronal

Os eventos elétricos na excitação neuronal têm sido estudados especialmente nos grandes neurônios motores dos cornos anteriores da medula espinhal. Portanto, os eventos descritos nas seções subseqüentes se referem essencialmente a estes neurônios. Excetuando-se as diferenças quantitativas, esses eventos se aplicam à maioria dos neurônios do sistema nervoso.

Potencial de Repouso da Membrana do Corpo Celular do Neurônio. A Figura 45-8 esquematiza o corpo celular do neurônio motor espinhal, indicando um *potencial de repouso da membrana* em torno de -65 milivolts. Este valor é menos negativo do que os -90 milivolts encontrados nas grandes fibras nervosas periféricas e nas fibras de músculo esquelético; a voltagem mais baixa é importante, porque permite o controle tanto positivo como negativo do grau de excitabilidade do neurônio. Ou seja, a diminuição da voltagem para um valor menos negativo torna a membrana do neurônio mais excitável, enquanto o aumento

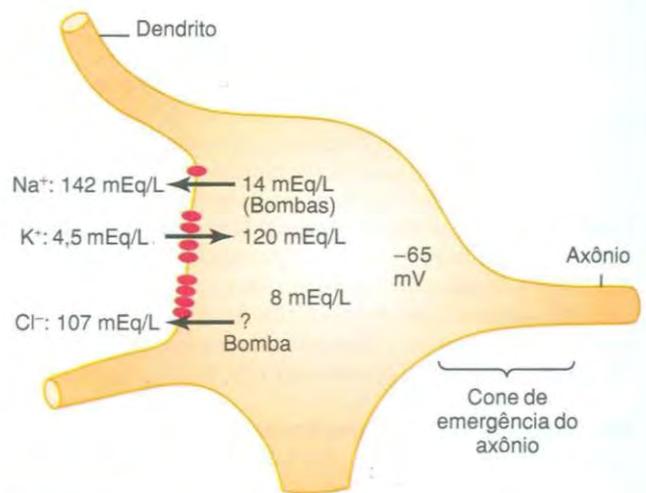


Figura 45-8

Distribuição dos íons sódio, potássio e cloreto através da membrana do corpo celular neuronal; origem do potencial de membrana intra-somal.

dessa voltagem para um valor mais negativo, torna o neurônio menos excitável. Esta é a base para as duas funções do neurônio — tanto excitação como inibição — como explicado em detalhe nas seções posteriores.

Concentrações Diferentes dos Íons através da Membrana do Corpo Celular do Neurônio. A Figura 45-8 também aponta as diferenças entre as concentrações de três íons, através da membrana do corpo celular do neurônio, que são os mais importantes para a função do neurônio: íons sódio, íons potássio e íons cloreto. Na parte superior da figura, a *concentração dos íons sódio* é mostrada como sendo *alta no líquido extracelular* (142 mEq/L), porém *baixa dentro do neurônio* (14 mEq/L). O gradiente de concentração de sódio é induzido por uma bomba de sódio poderosa, presente na membrana do corpo celular, que continuamente joga o sódio para fora do neurônio.

A figura também mostra que a *concentração do íon potássio é alta dentro do corpo celular do neurônio* (120 mEq/L), mas *baixa no líquido extracelular* (4,5 mEq/L). Isto evidencia que há uma bomba de potássio (a outra metade da bomba de Na^+/K^+) que bombeia potássio para o interior.

A Figura 45-8 mostra que o *íon cloreto* está em *alta concentração no líquido extracelular*, porém em *baixa concentração dentro do neurônio*. Também está mostrado que a membrana é altamente permeável aos íons cloreto e que deve haver uma bomba de cloreto fraca. Contudo, a razão principal para a baixa concentração de íons cloreto dentro do neurônio é o potencial de -65 milivolts da célula. Isto é, esta voltagem negativa repele os íons cloreto carregados negativamente, forçando-os para fora através dos poros até que a concentração seja bem menor dentro da membrana do que fora.

Relembraremos, neste ponto, o que aprendemos nos Capítulos 4 e 5 sobre a relação das diferenças de concentração iônica com os potenciais de membrana. Devemos lembrar que um potencial elétrico através da membrana celular pode se opor aos movimentos dos íons através da membrana, se o potencial tiver polaridade e magnitude apropriadas. Um potencial que se opõe *exatamente* ao movimento de um íon é chamado de *potencial de Nernst* para este íon; a equação para tal potencial é a seguinte:

$$\text{FEM (mV)} = \pm 61 \times \log \left(\frac{\text{concentração intracelular}}{\text{concentração extracelular}} \right)$$

onde FEM (força eletromotriz) é o potencial de Nernst, em milivolts, do lado *interno da membrana*. O potencial será negativo (–) para íons positivos, e positivo (+) para íons negativos.

Agora, pode-se calcular o potencial de Nernst que irá se opor de maneira exata ao movimento de cada um dos três íons separadamente: sódio, potássio e cloreto.

Para a diferença na concentração de sódio mostrada na Figura 45-8, que é de 142 mEq/L no exterior e de 14 mEq/L no interior, o potencial de membrana que irá se opor exatamente ao movimento dos íons sódio através dos canais de sódio é de $+61$ milivolts. Entretanto, o potencial de membrana real é de -65 milivolts, e não $+61$ milivolts. Portanto, aqueles íons sódio que vazam para o interior são imediatamente bombeados de volta para o exterior pela bomba de sódio, mantendo, assim, o potencial negativo de -65 milivolts dentro do neurônio.

Para os íons potássio, o gradiente de concentração é de 120 mEq/L dentro do neurônio e de 4,5 mEq/L fora do

neurônio. Estes valores resultam num potencial de Nernst de -86 milivolts no interior do neurônio, que é mais negativo do que os -65 milivolts que realmente existem. Portanto, por causa da alta concentração intracelular de potássio, há uma tendência resultante de os íons potássio se difundirem para fora do neurônio, mas ela é contrabalançada pelo bombeamento contínuo dos íons potássio para o interior da célula.

Finalmente, o gradiente do íon cloreto, com 107 mEq/L no meio extracelular e 8 mEq/L no meio intracelular, gera um potencial de Nernst de -70 milivolts no interior do neurônio, o que é apenas *ligeiramente* mais negativo do que o valor real medido de -65 milivolts. Portanto, os íons cloreto tendem a penetrar vagarosamente no interior do neurônio, mas esses poucos íons que penetram são jogados para fora, possivelmente por uma bomba de cloreto ativa.

Mantenha esses três potenciais de Nernst em mente e lembre-se das direções em que os diferentes íons tendem a se difundir, porque esta informação é importante para o entendimento tanto da excitação como da inibição neuronal, por ativação ou inativação dos canais iônicos nas sinapses.

Distribuição Uniforme do Potencial Elétrico Dentro do Corpo Celular. O interior do corpo celular do neurônio contém uma solução eletrolítica de alta condutividade, o *líquido intracelular* do neurônio. Além disso, o diâmetro do corpo celular do neurônio é grande (de 10 a 80 micrômetros), e, assim, não oferece quase nenhuma resistência à condução da corrente elétrica de uma região do interior do corpo celular a outra. Portanto, qualquer alteração no potencial, em qualquer parte do corpo celular, induz a uma alteração quase que exatamente igual no potencial em todos os outros pontos do corpo celular (isto é, enquanto o neurônio não estiver transmitindo um potencial de ação). Este é um princípio importante, porque ele tem um papel central na “somação” dos sinais que chegam no neurônio provenientes de múltiplas fontes, como veremos nas seções subseqüentes deste capítulo.

Efeito da Excitação Sináptica na Membrana Pós-sináptica — Potencial Excitatório Pós-sináptico. A Figura 45-9A mostra um neurônio em repouso com um terminal pré-sináptico não excitado fazendo sinapse sobre a sua superfície celular. O potencial de repouso da membrana, em qualquer ponto do corpo celular, é de -65 milivolts.

A Figura 45-9B exibe um terminal pré-sináptico que secretou um neurotransmissor excitatório na fenda sináptica, entre o terminal e a membrana do corpo celular do neurônio. Este neurotransmissor age em um receptor excitatório de membrana, *umentando a permeabilidade da membrana ao Na^+* . Devido ao grande gradiente de concentração e à acentuada negatividade elétrica dentro do neurônio, os íons sódio se difundem rapidamente para dentro da célula.

O rápido influxo dos íons sódio carregados positivamente para o interior da célula neutraliza parte da negatividade do potencial de repouso da membrana. Desta forma, na Figura 45-9B, o potencial de repouso da membrana aumentou em direção a um valor mais positivo, de -65 para -45 milivolts. Este aumento positivo na voltagem a partir do potencial normal da membrana em repouso — ou seja, para um valor menos negativo — é chamado de *potencial excitatório pós-sináptico* (ou PEPS), porque, se este potencial aumentar até o limiar na direção positiva, irá provocar um potencial de ação no neurônio pós-sináp-

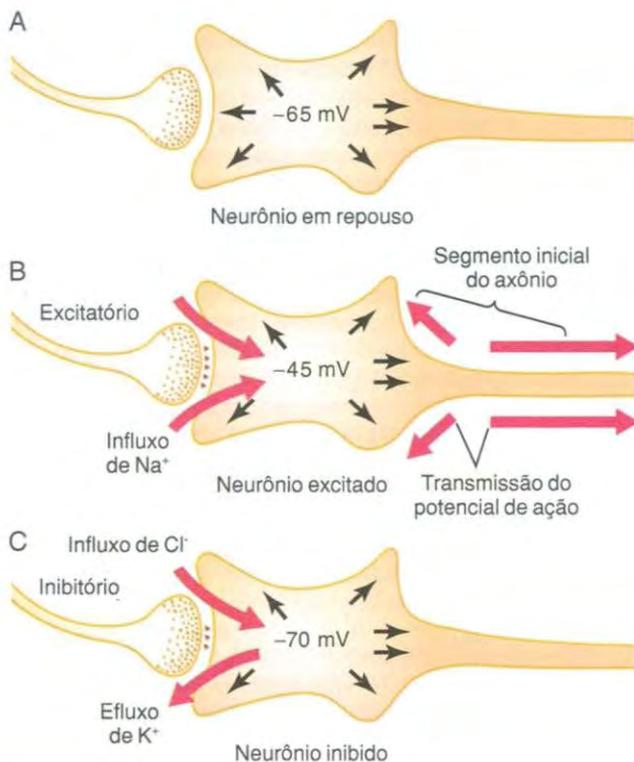


Figura 45-9

Três estados de um neurônio. A, *Neurônio em repouso*, com potencial intraneuronal normal de -65 milivolts. B, *Neurônio em um estado excitado*, com um potencial intraneuronal menos negativo (-45 milivolts), ocasionado pelo influxo de sódio. C, *Neurônio no estado inibido*, com um potencial intraneuronal mais negativo (-70 milivolts), ocasionado pelo efluxo do íon potássio, pelo influxo do íon cloreto, ou por ambos.

tico, desta forma excitando-o. (Neste caso, o PEPS é de $+20$ milivolts — isto é, 20 milivolts mais positivo do que o valor de repouso.)

Entretanto, é necessário fazer uma advertência neste ponto. A descarga de um único terminal pré-sináptico jamais induzirá um aumento do potencial neuronal de -65 milivolts diretamente para -45 milivolts. Um aumento desta magnitude requer uma descarga simultânea de vários terminais — de 40 a 80 para o neurônio motor comum — ao mesmo tempo ou em rápida sucessão. Isto ocorre através de um processo chamado *somação*, que é discutido em detalhe nas próximas seções.

Geração do Potencial de Ação no Segmento Inicial do Axônio que Deixa o Neurônio — Limiar de Excitação. Quando o PEPS aumenta o suficiente na direção positiva, há um valor no qual ele deflagra um potencial de ação no neurônio. Entretanto, o potencial de ação não se inicia nas regiões adjacentes às sinapses excitatórias. De fato, o potencial é deflagrado no segmento inicial do axônio, ponto em que o axônio sai do corpo celular. A principal razão para que o potencial de ação tenha origem nesta região é que o corpo celular, tem relativamente poucos canais para sódio dependentes de voltagem em sua membrana, o que torna difícil que o PEPS promova a abertura de uma certa quantidade de canais de sódio necessária para disparar o potencial de ação. Ao contrário, a mem-

brana do segmento inicial tem uma concentração sete vezes maior de canais para sódio dependentes de voltagem do que o corpo celular e, sendo assim, pode gerar um potencial de ação com muito mais facilidade do que este. O PEPS que irá induzir um potencial de ação no segmento inicial do axônio está entre $+10$ e $+20$ milivolts. Isto contrasta com os valores de $+30$ ou $+40$ milivolts (ou mais) necessários para que o mesmo ocorra no corpo celular.

Uma vez disparado um potencial de ação, ele se propaga periféricamente ao longo do axônio e, normalmente, também retrogradamente em direção ao corpo celular. Em alguns casos, o potencial se propaga também retrogradamente através dos dendritos, mas não em todos eles, porque os dendritos, assim como o corpo celular, têm poucos canais para sódio dependentes de voltagem e, deste modo, frequentemente não são capazes de gerar potenciais de ação. Assim, na Figura 45-9B, está apresentado um *limiar* para a excitação do neurônio em torno de -45 milivolts, que representa um PEPS de $+20$ milivolts — ou seja, 20 milivolts mais positivo do que o potencial de repouso normal do neurônio, de -65 milivolts.

Eventos Elétricos durante a Inibição Neuronal

Efeito das Sinapses Inibitórias sobre a Membrana Pós-sináptica — Potencial Inibitório Pós-sináptico. As sinapses inibitórias induzem principalmente a abertura de canais de cloreto, permitindo facilmente a passagem dos íons cloreto. Agora, para entendermos como as sinapses inibitórias inibem o neurônio pós-sináptico, devemos lembrar o que aprendemos do potencial de Nernst para os íons cloreto. O potencial de Nernst para os íons cloreto foi calculado como sendo em torno de -70 milivolts. Este potencial é mais negativo do que os -65 milivolts normalmente presentes do lado interno da membrana neuronal em repouso. Portanto, a abertura dos canais para cloreto irá permitir que os íons cloreto negativamente carregados se movam do líquido extracelular para o intracelular, o que tornará o potencial de membrana no interior do neurônio mais negativo que o normal, aproximando-se do valor de -70 milivolts.

A abertura dos canais para potássio irá permitir que os íons potássio carregados positivamente se dirijam para o exterior, o que tornará o potencial de membrana, no interior do neurônio, mais negativo do que o normal. Desta forma, tanto o influxo do cloreto quanto o efluxo do potássio aumentam o grau de negatividade intracelular, o que é chamado de *hiperpolarização*. Este fenômeno inibe o neurônio por estar o potencial de membrana ainda mais negativo do que o potencial intracelular normal. Assim, um aumento na negatividade para além do nível do potencial de membrana normal no estado de repouso é chamado de *potencial inibitório pós-sináptico (PIPS)*.

A Figura 45-9C mostra o efeito causado pela ativação das sinapses inibitórias no potencial de membrana, permitindo o influxo de cloreto para dentro da célula e/ou o efluxo de potássio para fora da célula, com o potencial de membrana diminuindo de um valor normal de -65 milivolts para um valor mais negativo de -70 milivolts. Tal potencial de membrana é 5 milivolts mais negativo do que o normal, e é, portanto, um PPSI de -5 milivolts, o qual inibe a transmissão do sinal neural através da sinapse.

Inibição Pré-sináptica

Além da inibição causada por sinapses inibitórias que operam na membrana neuronal, que é chamada de *inibição pós-sináptica*, outro tipo de inibição frequentemente ocorre nos terminais pré-sinápticos, antes mesmo que o sinal neural alcance a sinapse. Este tipo de inibição, chamada de *inibição pré-sináptica*, ocorre da seguinte maneira.

A inibição pré-sináptica é causada pela liberação de uma substância inibitória sobre os terminais nervosos pré-sinápticos, antes mesmo que estes terminais atinjam o neurônio pós-sináptico. Na maioria das vezes, o neurotransmissor inibitório é o GABA (ácido gama-aminobutírico). Este neurotransmissor tem um efeito específico, que é o de abrir canais aniônicos, permitindo a difusão de um grande número de íons cloreto no terminal nervoso. As cargas negativas desses íons inibem a transmissão sináptica, porque cancelam boa parte do efeito excitatório dos íons sódio carregados positivamente, que também entram nos terminais quando da chegada do potencial de ação.

A inibição pré-sináptica ocorre em muitas vias sensoriais no sistema nervoso. Na verdade, fibras nervosas sensoriais adjacentes, frequentemente, inibem mutuamente umas às outras, o que minimiza o espalhamento lateral e a mistura de sinais nos tratos sensoriais. Discutiremos a importância desses fenômenos de maneira mais aprofundada nos capítulos subsequentes.

Curso Temporal dos Potenciais Pós-sinápticos

Quando uma sinapse excitatória excita um neurônio motor, a membrana neuronal se torna altamente permeável aos íons sódio por um período de 1 a 2 milissegundos. Durante este curto espaço de tempo, uma quantidade suficiente de íons sódio difunde-se rapidamente para o interior do neurônio motor, aumentando seu potencial intraneuronal em alguns milivolts, e assim criando um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS), representado pelas curvas azuis e verdes da Figura 45-10. Este potencial, então lentamente, diminui nos 15 milissegundos subsequentes, porque este é o tempo necessário para que o

excesso de cargas positivas saia do neurônio excitado e também para que se restabeleça o potencial de repouso normal da membrana.

Um efeito exatamente oposto ocorre para um PIPS; ou seja, a sinapse inibitória aumenta a permeabilidade da membrana aos íons potássio ou cloreto, ou até mesmo a ambos, por um período de 1 a 2 milissegundos, o que provoca a diminuição do potencial de membrana para um valor mais negativo do que o normal, gerando, deste modo, um PIPS. Tal potencial também desaparece em aproximadamente 15 milissegundos.

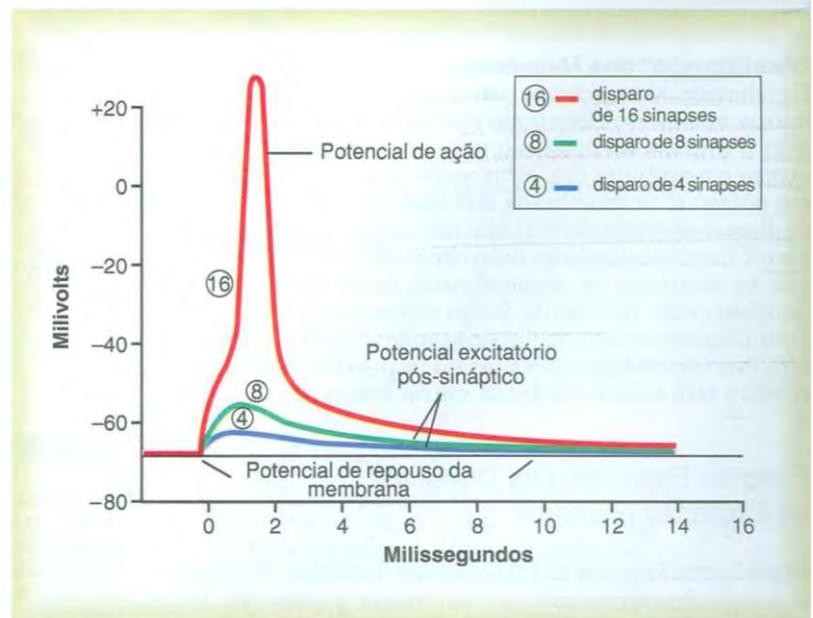
Outros tipos de substâncias transmissoras podem excitar ou inibir o neurônio pós-sináptico por períodos muito mais longos — por centenas de milissegundos ou até mesmo por segundos, minutos ou horas. Isto é especialmente verdadeiro para substâncias transmissoras da classe dos neuropeptídeos.

“Somação Espacial” nos Neurônios — Limiar de Disparo

A excitação de um único terminal pré-sináptico sobre a superfície de um neurônio quase nunca excita a célula. Isto se deve ao fato de que a quantidade de substância transmissora liberada por um único terminal é suficiente apenas para provocar PEPS, normalmente de valor não superior a uma faixa de 0,5 a 1 milivolts, em vez do potencial de 10 a 20 milivolts geralmente necessário para atingir o limiar de excitação. Entretanto, diversos terminais pré-sinápticos são normalmente estimulados ao mesmo tempo. Embora estes terminais estejam distribuídos por áreas amplas e distantes presentes no neurônio, seus efeitos ainda podem ser *somados*; ou seja, os potenciais podem se somar a outros até que a excitação neuronal ocorra. A razão para que isto ocorra é a seguinte: foi salientado anteriormente que uma alteração do potencial em qualquer ponto isolado do corpo celular mudará o potencial em qualquer local do corpo celular quase que exatamente do mesmo modo. Isto ocorre porque a condutividade elétrica dentro do grande corpo celular neuronal é muito alta. Portanto, para cada sinapse excitatória que

Figura 45-10

Representação de potenciais pós-sinápticos excitatórios, em que pode ser observado que o disparo simultâneo de apenas algumas sinapses não irá causar a somação dos potenciais de modo suficiente para gerar um potencial de ação, mas que o disparo simultâneo de muitas sinapses poderá elevar o potencial de somação até o limiar para a excitação e provocar, deste modo, o potencial de ação.



dispara simultaneamente, o potencial de membrana total se torna mais positivo em 0,5 a 1,0 milivolt. Quando o PEPS se torna grande o suficiente, o *limiar de disparo* será alcançado e o potencial de ação vai ser gerado espontaneamente, a partir do segmento inicial do axônio. Isto está demonstrado na Figura 45-10. O potencial pós-sináptico da parte inferior da figura é resultado da estimulação simultânea de quatro sinapses; o próximo potencial mais alto foi induzido pela estimulação de oito sinapses; finalmente, um PEPS ainda maior foi gerado pela estimulação de 16 sinapses. Neste último caso, o limiar de disparo foi alcançado e um potencial de ação foi então gerado no axônio.

Este efeito de somação dos potenciais pós-sinápticos simultâneos pela ativação de múltiplos terminais em áreas amplamente espaçadas na membrana neuronal é chamado de *somação espacial*.

“Somação Temporal”

Todas as vezes que um terminal pré-sináptico dispara, a substância transmissora liberada promove a abertura dos canais de membrana por milissegundo ou pouco mais. Porém, o potencial pós-sináptico modificado pode durar 15 milissegundos depois de os canais de membrana já terem se fechado. Portanto, uma segunda abertura dos mesmos canais pode aumentar o potencial pós-sináptico para um nível ainda maior. Além disso, quanto mais rápida a velocidade de estimulação, maior se torna o potencial pós-sináptico. Assim, descargas sucessivas de um único terminal pré-sináptico, se ocorrerem rápido o suficiente, podem ser adicionadas umas às outras; ou seja, podem se “somar”. A este tipo de somação chama-se *somação temporal*.

Somação Simultânea dos Potenciais Pós-sinápticos Inibitórios e Excitatórios. Se um PIPS está tendendo a promover o *decréscimo* do potencial de membrana para um valor mais negativo, enquanto um PEPS tende a *aumentar* o potencial ao mesmo tempo, estes dois efeitos podem se anular completa ou parcialmente. Assim, se um neurônio está sendo excitado por um PEPS, um sinal inibitório vindo de outra fonte pode, por vezes, reduzir o potencial pós-sináptico para um valor abaixo do limiar de excitação, deste modo desativando a atividade do neurônio.

“Facilitação” dos Neurônios

Geralmente, a somação do potencial pós-sináptico é excitatória, mas não se eleva tanto a ponto de alcançar o limiar para o disparo do neurônio pós-sináptico. Quando isto ocorre, o neurônio é dito estar sendo *facilitado*. Ou seja, o seu potencial de membrana está mais próximo do limiar de disparo do que o normal, mas não ainda no nível do disparo. Conseqüentemente, outro sinal excitatório que chegue no neurônio de alguma outra fonte pode, então, excitá-lo muito facilmente. Sinais difusos no sistema nervoso, freqüentemente, facilitam grandes grupos de neurônios, fazendo com que eles possam responder de maneira rápida e fácil a sinais vindos de outras fontes.

Funções Especiais dos Dendritos na Excitação Neuronal

Amplio Campo Espacial de Excitação dos Dendritos. Os dendritos de neurônios motores anteriores geralmente se estendem por 500 a 1.000 micrômetros em todas as dire-

ções, a partir do corpo celular. E esses dendritos podem receber sinais de uma ampla área espacial em torno do neurônio motor. Isto possibilita uma grande oportunidade para a somação de sinais de diversas fibras nervosas pré-sinápticas distintas.

E também importante ressaltar que, de 80% a 90% de todos os terminais pré-sinápticos do neurônio motor anterior terminam em dendritos, ao contrário de apenas 5% a 20% que terminam no corpo celular. Desta forma, o compartilhamento preponderante da excitação é fornecido por sinais transmitidos através dos dendritos.

A Maioria dos Dendritos não Pode Transmitir Potenciais de Ação — Mas Pode Transmitir Sinais no Mesmo Neurônio por Condução Eletrotônica.

A maioria dos dendritos não transmite potenciais de ação, porque tem relativamente poucos canais de sódio dependentes de voltagem em suas membranas e o seu limiar de excitação é alto demais para que ocorram potenciais de ação. No entanto, eles transmitem *correntes eletrotônicas* através dos dendritos, em direção ao corpo celular. A transmissão de corrente eletrotônica significa a propagação direta da corrente elétrica por condução iônica nos fluidos dos dendritos, mas sem a geração de potenciais de ação. A estimulação (ou inibição) do neurônio por esta corrente tem características especiais, como mostrado a seguir.

Decréscimo da Condução Eletrotônica nos Dendritos — Maior Efeito Excitatório (ou Inibitório) das Sinapses Localizadas nas Proximidades do Corpo Celular.

Na Figura 45-11 são mostradas múltiplas sinapses excitatórias e inibitórias estimulando os dendritos de um neurônio. Nos dois dendritos localizados à esquerda, estão representados os efeitos excitatórios que ocorrem próximos à extremidade; observe os níveis altos dos potenciais excitatórios

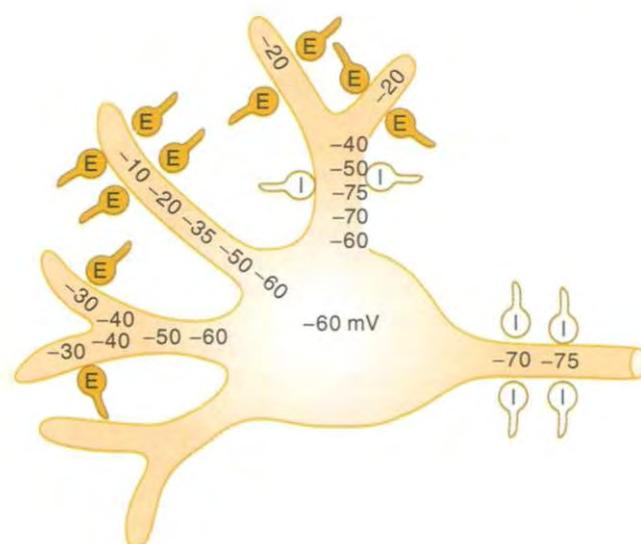


Figura 45-11

Estimulação de um neurônio por terminações pré-sinápticas localizadas em dendritos, onde se pode observar, especialmente, um decréscimo da condução de potenciais eletrotônicos excitatórios (E) nos dois dendritos, à esquerda, e a inibição (I) da excitação dendrítica no dendrito localizado na parte superior. Também está mostrado o efeito poderoso das sinapses inibitórias no segmento inicial do axônio.

pós-sinápticos nestas terminações — isto é, note os potenciais de membrana *menos negativos* nesses pontos. No entanto, grande parte do potencial pós-sináptico excitatório é perdida antes que o mesmo atinja o corpo celular. A razão para que isto ocorra é que os dendritos são longos e suas membranas são delgadas, e ao menos parcialmente permeáveis aos íons potássio e cloreto, provocando um “vazamento” da corrente elétrica. Portanto, antes que os potenciais excitatórios possam atingir o corpo celular, uma grande parte do potencial é perdida pelo vazamento através da membrana. Esta redução do potencial de membrana, à medida que se propaga eletrotonicamente através dos dendritos em direção ao corpo celular, é chamada de *condução decremental*.

Quanto mais longe a sinapse excitatória está do corpo celular do neurônio, maior será o decréscimo e menor será o sinal excitatório que chega ao corpo celular. Deste modo, aquelas sinapses que se localizam próximas ao corpo celular são, de longe, mais eficazes em causar excitação ou inibição no neurônio do que as que se encontram distantes do corpo celular.

Somação da Excitação e da Inibição nos Dendritos. Pode-se notar que o dendrito, localizado na parte superior da Figura 45-11, é estimulado por sinapses excitatórias e inibitórias. Na extremidade do dendrito há um forte potencial pós-sináptico excitatório, mas próximo ao corpo celular estão localizadas duas sinapses inibitórias agindo no mesmo dendrito. As sinapses inibitórias induzem uma voltagem hiperpolarizante que anula completamente o efeito excitatório e, de fato, transmite uma pequena quantidade de inibição por condução eletrotônica em direção ao corpo celular. Deste modo, os dendritos podem somar os potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios da mesma forma que o corpo celular. Também mostradas na figura estão algumas sinapses inibitórias localizadas diretamente no cone de implantação e no segmento inicial do axônio. Esta localização possibilita uma inibição especialmente poderosa porque tem efeito direto no aumento do

limiar para excitação no ponto exato onde o potencial de ação é normalmente gerado.

Relação entre Estado de Excitação do Neurônio e Frequência de Disparo

“**Estado Excitatório**”. O “estado excitatório” de um neurônio é definido como o impulso excitatório resultante da somação dos potenciais excitatórios e inibitórios de um neurônio. Se há um grau maior de excitação do que de inibição em um neurônio num dado instante, então se diz que este é um *estado excitatório*. Por outro lado, se há mais inibição do que excitação, então se fala em *estado inibitório*.

Quando o estado excitatório de um neurônio aumenta acima do limiar de excitação, o neurônio disparará repetitivamente durante o tempo em que o estado excitatório permanecer naquele nível. A Figura 45-12 mostra as respostas de três tipos de neurônios a vários níveis do estado excitatório. Note que o neurônio 1 tem um baixo limiar para excitação, enquanto o neurônio 3 tem um limiar alto. Note, também, que o neurônio 2 tem a menor frequência máxima de disparo, enquanto o neurônio 3 tem a frequência máxima.

Alguns neurônios do sistema nervoso central disparam continuamente porque mesmo o estado excitatório normal está acima do limiar. Suas frequências de disparo podem geralmente ser aumentadas ainda mais, pela elevação de seu estado excitatório. A frequência pode ser diminuída ou mesmo os disparos serem interrompidos, pela superposição de um estado inibitório no neurônio. Assim, neurônios diferentes respondem de modo diferente, têm diferentes limiares de excitação, e apresentam grandes diferenças nas frequências máximas de disparo. Com um pouco de imaginação, pode-se facilmente entender a importância de existirem diferentes neurônios com muitos tipos diferentes característicos de respostas para realizar o grande leque de funções do sistema nervoso.

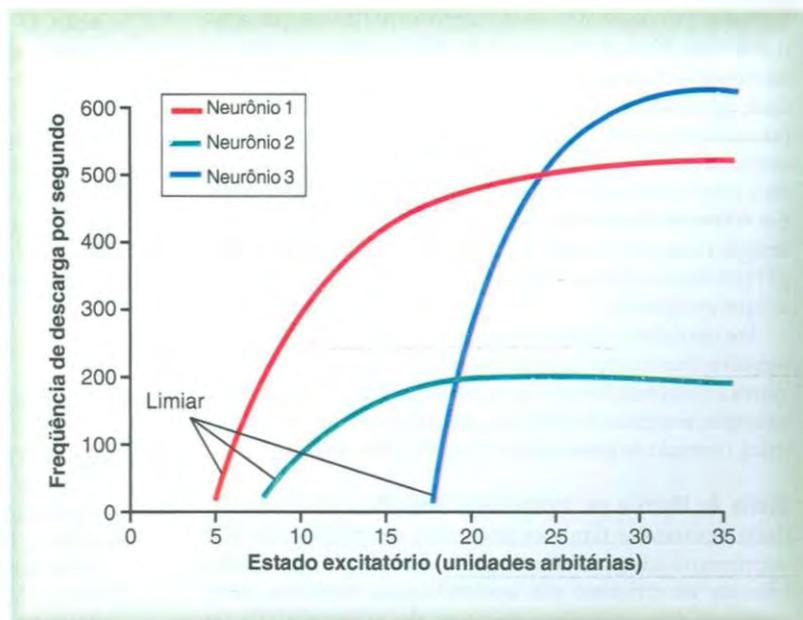


Figura 45-12

Respostas características de diferentes tipos de neurônios a diferentes níveis do estado excitatório.

* Algumas Características Especiais da Transmissão Sináptica

Fadiga da Transmissão Sináptica. Quando as sinapses excitatórias são repetidamente estimuladas numa velocidade alta, o número de descargas do neurônio pós-sináptico é inicialmente muito alto, mas a taxa de disparo começa a diminuir progressivamente nos próximos milissegundos ou segundos. Este fenômeno é chamado de *fadiga da transmissão sináptica*.

A fadiga é uma característica extremamente importante da função sináptica, porque quando certas áreas do sistema nervoso se tornam superexcitadas, a fadiga faz com que estas percam tal excesso de excitabilidade após algum tempo. Por exemplo, a fadiga é provavelmente o meio mais importante pelo qual o excesso de excitabilidade do cérebro durante uma convulsão epiléptica é finalmente superado e então o ataque cessa. Assim, o desenvolvimento da fadiga é um mecanismo protetor contra a atividade neuronal excessiva. Este ponto é discutido na descrição dos circuitos neuronais reverberantes, no Capítulo 46.

O mecanismo de fadiga consiste, principalmente, na exaustão total ou parcial dos estoques de substância transmissora nos terminais pré-sinápticos. Os terminais excitatórios em muitos neurônios podem armazenar neurotransmissores excitatórios suficientes para provocar apenas cerca de 10.000 potenciais de ação, e o neurotransmissor pode ser esgotado em uma estimulação de apenas poucos segundos ou minutos. Parte do processo de fadiga provavelmente resulta de outros dois fatores como: (1) a inativação progressiva de muitos dos receptores de membrana pós-sinápticos e (2) o lento desenvolvimento de concentrações anormais de íons dentro da célula neuronal *pós-sináptica*.

Efeito da Acidose ou da Alcalose na Transmissão Sináptica. A maioria dos neurônios é altamente responsiva a mudanças no pH do líquido intersticial que os circunda. *De maneira geral, a alcalose aumenta acentuadamente a excitabilidade neuronal.* Por exemplo, um aumento no pH do sangue arterial de uma faixa de 7,4 para 7,8 a 8,0 geralmente provoca convulsões epilépticas, devido ao aumento de excitabilidade de alguns ou de todos os neurônios cerebrais. Este fato pode ser demonstrado muito bem ao solicitar-se a um indivíduo predisposto a convulsões epilépticas que faça uma hiperventilação. A hiperventilação provoca a queda dos níveis de dióxido de carbono e portanto eleva o pH do sangue momentaneamente, porém mesmo a elevação do pH por este tempo curto pode muitas vezes precipitar um ataque epiléptico.

Por outro lado, *a acidose deprime a atividade neuronal de maneira drástica*; uma queda no pH de 7,4 para níveis inferiores a 7,0 normalmente provoca um estado comatoso. Por exemplo, nos casos de diabetes muito grave ou acidose urêmica, o estado de coma quase sempre se desenvolve.

Efeito da Hipoxia na Transmissão Sináptica. A excitabilidade neuronal é também altamente dependente de um suprimento adequado de oxigênio. A cessação na disponibilidade de oxigênio por apenas alguns segundos pode provocar uma completa ausência de excitabilidade de

alguns neurônios. Este fenômeno é observado quando o fluxo sanguíneo cerebral é temporariamente interrompido, porque, em questão de segundos (de 3 a 7), o indivíduo já entra no estado de inconsciência.

Efeito das Drogas sobre a Transmissão Sináptica. Diversas drogas aumentam a excitabilidade dos neurônios, e outras diminuem a excitabilidade. Por exemplo, *cafeína, teofilina e teobromina*, que são encontradas no café, chá e cacau, respectivamente, todas *aumentam* a excitabilidade neuronal, provavelmente por reduzirem o limiar de excitação dos neurônios.

A estricnina também é um dos mais bem conhecidos de todos os agentes que aumentam a excitabilidade dos neurônios. No entanto, ela não reduz o limiar de excitação do neurônio, mas *inibe a ação de algumas substâncias transmissoras inibitórias*, especialmente o efeito inibitório da glicina na medula espinhal. Assim, os efeitos dos neurotransmissores excitatórios tornam-se preponderantes e os neurônios tornam-se tão excitados que produzem rápidas descargas repetitivas, resultando em espasmos musculares tônicos graves.

A maioria dos anestésicos aumenta o limiar para excitação da membrana neuronal, e, assim, reduz a transmissão sináptica em muitos pontos do sistema nervoso. Devido ao fato de que uma grande parte dos anestésicos é especialmente lipossolúvel, tem sido afirmado que algumas destas substâncias podem mudar as características físicas das membranas neuronais, tornando-as menos responsivas a agentes excitatórios.

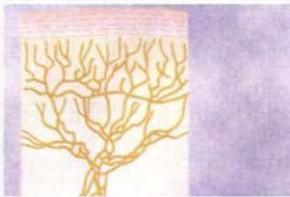
Retardo Sináptico. Durante a transmissão do sinal neuronal de um neurônio pré-sináptico para um neurônio pós-sináptico, uma certa quantidade de tempo é consumida no processo de (1) descarga da substância transmissora pelo terminal pré-sináptico, (2) difusão do neurotransmissor para a membrana neuronal pós-sináptica, (3) ação do neurotransmissor no receptor de membrana, (4) ação do receptor promovendo o aumento da permeabilidade da membrana, e (5) difusão do sódio para dentro do neurônio, aumentando o potencial pós-sináptico excitatório até um nível alto o suficiente para provocar um potencial de ação. O período *mínimo* de tempo requerido para que todos esses eventos ocorram, mesmo quando um grande número de sinapses excitatórias é estimulado simultaneamente, é em torno de 0,5 milissegundo. A este atraso chama-se de *retardo sináptico*. Os neurofisiologistas podem medir o tempo de retardo *mínimo* entre uma salva de impulsos aferentes em um conjunto de neurônios e os consequentes disparos eferentes. A partir da medida do tempo de retardo, pode ser estimado o número de neurônios em série presentes num circuito.

Referências

- Albright TD, Jessell TM, Kandell ER, Posner MI: Progress in the neural sciences in the century after Cajal (and the mysteries that remain). *Ann NY Acad Sci* 929:11, 2001.
Boehning D, Snyder SH: Novel neural modulators. *Annu Rev Neurosci* 26:105, 2003.
Brasnjo G, Otis TS: Glycine transporters not only take out the garbage, they recycle. *Neuron* 40:667, 2003.

- Cowley MA, Cone RD, Enriori P, et al: Electrophysiological actions of peripheral hormones on melanocortin neurons. *Ann NY Acad Sci* 994:175, 2003.
- Engelman HS, MacDermott AB: Presynaptic inotropic receptors and control of transmitter release. *Nat Rev Neurosci* 5:135, 2004.
- Girault JA, Greengard P: The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol* 61:641, 2004.
- Haines DE: *Fundamental Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- Haines DE, Lancon JA: *Review of Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 2003.
- Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294:1030, 2001.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Magee JC: Dendritic integration of excitatory synaptic input. *Nat Rev Neurosci* 1:181, 2000.
- Migliore M, Shepherd GM: Emerging rules for the distributions of active dendritic conductances. *Nat Rev Neurosci* 3:362, 2002.
- Muller D, Nikonenko I: Dynamic presynaptic varicosities: a role in activity-dependent synaptogenesis. *Trends Neurosci* 26:573, 2003.
- Nicholls DG, Budd SL: Mitochondria and neuronal survival. *Physiol Rev* 80:315, 2000.
- Nimchinsky EA, Sabatin BL, Svoboda K: Structure and function of dendritic spines. *Annu Rev Physiol* 64:313, 2002.
- Prast H, Philippu A: Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol* 64:51, 2001.
- Reid CA, Bekkers JM, Clements JD: Presynaptic Ca²⁺ channels: a functional patchwork. *Trends Neurosci* 26:683, 2003.
- Robinson RB, Siegelbaum SA: Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function. *Annu Rev Physiol* 65:453, 2003.
- Ruff RL: Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Ann NY Acad Sci* 998:1, 2003.
- Schmolesky MT, Weber JT, De Zeeuw CI, Hansel C: The making of a complex spike: ionic composition and plasticity. *Ann NY Acad Sci* 978:359, 2002.
- Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM, Silver RA: Tonically active GABA A receptors: modulating gain and maintaining the tone. *Trends Neurosci* 27:262, 2004.
- Stern JE: Nitric oxide and homeostatic control: an intercellular signaling molecule contributing to autonomic and neuroendocrine integration? *Prog Biophys Mol Biol* 84:197, 2004.
- Timofeev I, Steriade M: Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience* 123:299, 2004.
- Tsay D, Yuste RL: On the electrical function of dendritic spines. *Trends Neurosci* 27:77, 2004.
- West AR, Floresco SB, Charara A, et al: Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. *Ann NY Acad Sci* 1003:53, 2003.
- Williams SR, Stuart GJ: Role of dendritic synapse location in the control of action potential output. *Trends Neurosci* 26:147, 2003.
- Zucker RS, Regehr WG: Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 64:355, 2002.

Receptores Sensoriais e Circuitos Neurais para o Processamento das Informações



Informações para o sistema nervoso são fornecidas pelos receptores sensoriais que detectam estímulos como tato, som, luz, dor, frio e calor. O propósito deste capítulo é discutir os mecanismos básicos pelos quais estes receptores transformam os estímulos sensoriais em sinais neurais que são então conduzidos para o sistema nervoso central e por ele processados.

Tipos de Receptores Sensoriais e os Estímulos Sensoriais que Eles Detectam

A Tabela 46-1 lista e classifica a maioria dos receptores sensoriais do corpo. Esta tabela mostra que há cinco tipos básicos de receptores sensoriais: (1) *mecanorreceptores*, que detectam a compressão mecânica ou o estiramento do receptor ou dos tecidos adjacentes ao receptor; (2) *termorreceptores*, que detectam alterações de temperatura, alguns receptores detectam frio, outros detectam calor; (3) *nociceptores* (receptores da dor), que detectam danos que ocorrem nos tecidos, sejam danos físicos ou químicos; (4) *receptores eletromagnéticos*, que detectam a luz que incide na retina dos olhos; e (5) *quimiorreceptores*, que detectam o gosto na boca, o cheiro no nariz, o nível de oxigênio no sangue arterial, a osmolalidade dos líquidos corpóreos, a concentração de dióxido de carbono e talvez outros fatores que compõem a química do corpo.

Neste capítulo, nós discutimos a função de alguns tipos específicos de receptores, principalmente dos mecanorreceptores periféricos, para ilustrar alguns dos princípios pelos quais os receptores operam. Os outros receptores são discutidos nos capítulos que descrevem os sistemas sensoriais aos quais esses receptores estão associados. A Figura 46-1 mostra alguns dos tipos de mecanorreceptores encontrados na pele ou nos tecidos profundos do corpo.

Sensibilidade Diferencial dos Receptores

A primeira questão que deve ser respondida é, como dois tipos de receptores sensoriais detectam tipos diferentes de estímulos? A resposta é: por “sensibilidades diferenciadas”. Isto é, cada tipo de receptor é altamente sensível a um tipo de estímulo para o qual ele é especializado e, ao mesmo tempo, é praticamente insensível a outros tipos de estímulos sensoriais. Assim, os bastonetes e os cones na retina são altamente responsivos à luz, porém são quase completamente não-responsivos aos limites normais de calor, frio, pressão nos globos oculares ou alterações químicas no sangue. Os osmorreceptores dos núcleos supra-ópticos no hipotálamo detectam mínimas alterações na osmolalidade dos líquidos corporais, porém nunca se soube que respondam ao som. Finalmente, os receptores para dor na pele quase nunca são estimulados pelos estímulos habituais de tato ou pressão, porém tornam-se altamente ativos no momento em que os estímulos táteis se tornam graves o suficiente para lesar os tecidos.

Modalidade de Sensação — O Princípio das Vias “Rotuladas”

Cada um dos principais tipos de sensibilidade que podemos experimentar — dor, tato, visão, som e assim por diante — é chamado de *modalidade de sensação*. Assim, a despeito do fato de que experimentamos estas diferentes modalidades de sensação,

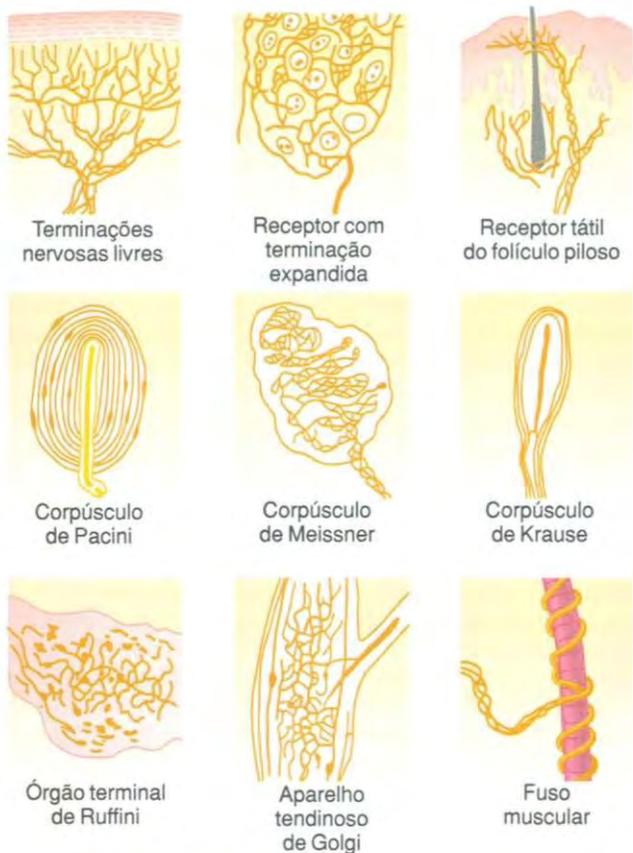


Figura 46-1

Vários tipos de terminações nervosas sensoriais somáticas.

as fibras nervosas transmitem apenas impulsos. Portanto, como as diferentes fibras nervosas transmitem as diferentes modalidades de sensação?

A resposta é que cada trato nervoso termina em uma área específica no sistema nervoso central, e o tipo de sensação percebida quando uma fibra nervosa é estimulada é determinado pela região no sistema nervoso para a qual as fibras se dirigem. Por exemplo, se uma fibra dolorosa for estimulada, o indivíduo percebe dor, a despeito do tipo de estímulo que excita a fibra. O estímulo pode ser elétrico, o superaquecimento da fibra, a compressão da fibra, ou estimulação da terminação nervosa dolorosa por lesão das células dos tecidos. Em todos estes casos, o indivíduo percebe dor. Da mesma forma, se uma fibra tátil for estimulada pela excitação elétrica de um receptor do tato ou de qualquer outra maneira, o indivíduo percebe o tato porque as fibras táteis dirigem-se a áreas encefálicas específicas para o tato. De maneira semelhante, as fibras provenientes da retina dos olhos terminam nas áreas encefálicas visuais; as fibras que se originam na cóclea terminam nas áreas encefálicas auditivas, e as fibras térmicas terminam nas áreas associadas à detecção de temperatura.

Esta especificidade das fibras nervosas para transmitir apenas uma modalidade de sensação é chamada de *princípio das vias rotuladas*.

Tabela 46-1

Classificação dos Receptores Sensoriais

I. Mecanorreceptores

Sensibilidades táteis da pele (epiderme e derme)

- Terminações nervosas livres
- Terminações expandidas
 - Discos de Merkel
 - Mais muitas outras variações
- Terminações espraçadas
- Terminações de Ruffini
- Terminações encapsuladas
 - Corpúsculos de Meissner
 - Corpúsculos de Krause
- Órgãos do folículo capilar

Sensibilidades do tecido profundo

- Terminações nervosas livres
- Terminações expandidas
- Terminações espraçadas
 - Terminações de Ruffini
- Terminações encapsuladas
 - Corpúsculos de Pacini
 - Mais algumas outras variações
- Terminações musculares
 - Fusos musculares
 - Receptores tendinosos de Golgi

Audição

- Receptores auditivos da cóclea

Equilíbrio

- Receptores vestibulares

Pressão arterial

- Barorreceptores dos seios carotídeos e da aorta

II. Termorreceptores

Frio

- Receptores para o frio

Calor

- Receptores para o calor

III. Nociceptores

Dor

- Terminações nervosas livres

IV. Receptores eletromagnéticos

Visão

- Bastonetes
- Cones

V. Quimiorreceptores

Paladar

- Receptores dos botões gustatórios

Olfato

- Receptores do epitélio olfatório

Oxigênio arterial

- Receptores dos corpos aórtico e carotídeo

Osmolalidade

- Neurônios dos núcleos supra-ópticos ou próximos deles

CO₂ plasmático

- Receptores da medula oblonga ou dos corpos aórtico e carotídeo

Glicose, aminoácidos, ácidos graxos plasmáticos

- Receptores do hipotálamo

Transdução dos Estímulos Sensoriais em Impulsos Nervosos

Correntes Elétricas Locais nas Terminações Nervosas — Potenciais Receptores

Todos os receptores sensoriais têm uma característica em comum. Qualquer que seja o tipo de estímulo que excite o receptor, seu efeito imediato é mudar o potencial elé-

trico da membrana do receptor. Esta alteração no potencial é chamada de *potencial receptor*.

Mecanismos dos Potenciais Receptores. Os diferentes receptores podem ser excitados de várias maneiras para causar um potencial receptor: (1) por deformação mecânica do receptor, que distende a membrana do receptor e abre os canais iônicos; (2) pela aplicação de uma substância química na membrana que também abre os canais iônicos; (3) pela alteração da temperatura da membrana, que altera a permeabilidade da membrana; ou (4) pelos efeitos da radiação eletromagnética, tal como a luz em um receptor visual da retina, que direta ou indiretamente altera as características da membrana do receptor e permite que os íons fluam através dos canais da membrana. Reconhece-se que estes quatro meios de excitar os receptores correspondem em geral aos diferentes tipos de receptores sensoriais conhecidos. Em todos os casos, a causa básica da alteração no potencial de membrana é uma alteração na permeabilidade da membrana do receptor que permite que os íons se difundam mais ou menos prontamente através da membrana, alterando desta forma o *potencial transmembrana*.

Amplitude Máxima do Potencial Receptor. A amplitude máxima da maioria dos potenciais receptores sensoriais é de cerca de 100 milivolts, porém este nível ocorre apenas com um estímulo sensorial de intensidade extremamente elevada. Esta é aproximadamente a mesma voltagem máxima registrada nos potenciais de ação e é também a alteração na voltagem verificada quando a membrana se torna maximamente permeável aos íons sódio.

Relação do Potencial Receptor com os Potenciais de Ação. Quando o potencial receptor se eleva acima do *limiar* para desencadear potenciais de ação na fibra nervosa conectada ao receptor, ocorrem então os potenciais de ação, como ilustrado na Figura 46-2. Observe também que

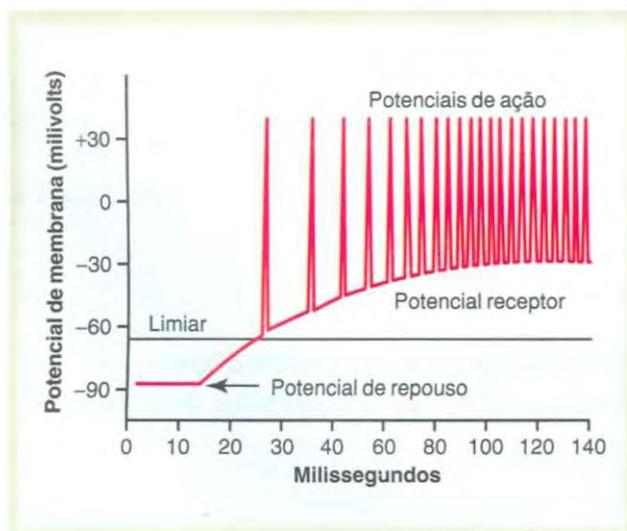


Figura 46-2

Relação típica entre o potencial receptor e os potenciais de ação quando o potencial receptor se eleva acima do nível limiar.

quanto mais o potencial receptor se eleva acima do limiar, maior se torna a *frequência dos potenciais de ação* na fibra aferente.

Potencial Receptor do Corpúsculo de Pacini — Um Exemplo da Função do Receptor

O estudante deve relembrar neste ponto a estrutura anatómica do corpúsculo de Pacini mostrada na Figura 46-1. Observe que o corpúsculo apresenta uma fibra nervosa que se estende por toda a sua região central. Circundando-a há múltiplas camadas capsulares concêntricas, de forma que uma pressão exercida em qualquer região externa do corpúsculo vai alongar, comprimir ou deformar de alguma maneira a fibra central.

Agora estude a Figura 46-3, que mostra apenas a fibra central do corpúsculo de Pacini e uma única das camadas formadoras da cápsula, depois da remoção das outras camadas. A terminação da fibra central dentro da cápsula é amielínica, porém a fibra se torna mielinizada (a bainha azul mostrada na figura) um pouco antes de deixar o corpúsculo e entrar em um nervo sensorial periférico.

A figura também mostra o mecanismo pelo qual um potencial receptor é produzido no corpúsculo de Pacini. Observe a pequena área da fibra terminal que foi deformada pela compressão do corpúsculo, e note que os canais iônicos se abrem na membrana permitindo que os íons sódio carregados positivamente se difundam para o interior da fibra. Isto cria um aumento na positividade no interior da fibra, que é o “potencial receptor”. Este potencial receptor, por sua vez, gera um fluxo de corrente, o chamado *circuito local*, mostrado pelas setas, que se distribui ao longo da fibra nervosa. Ao atingir o primeiro nó de Ranvier, que se situa no interior da cápsula do corpúsculo de Pacini, o fluxo de corrente local despolariza a membrana da fibra neste nó, o que então desencadeia os potenciais de ação típicos que são transmitidos ao longo da fibra nervosa para o sistema nervoso central.

Relação Entre Intensidade do Estímulo e Potencial Receptor. A Figura 46-4 mostra a alteração na amplitude do potencial receptor causada por compressão mecânica progressivamente mais forte (aumento da “força do estímulo”) aplicada experimentalmente na região central de

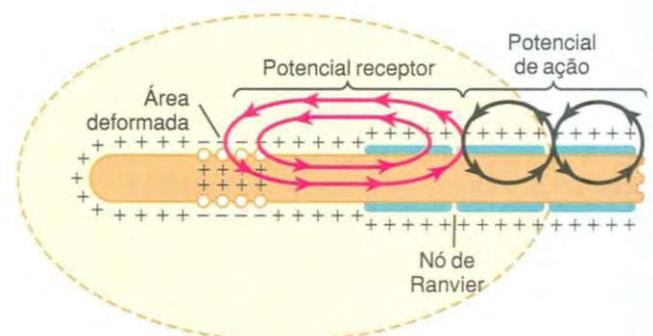
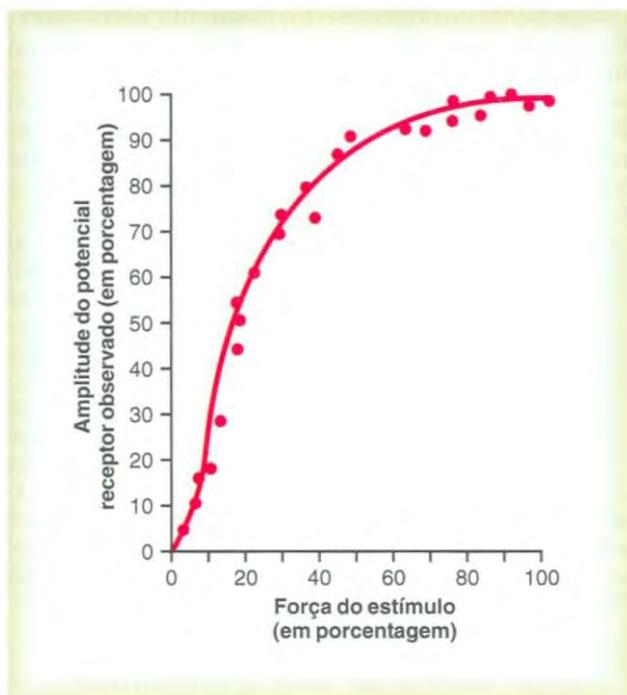


Figura 46-3

Excitação de uma fibra nervosa sensorial por um potencial receptor produzido em um corpúsculo de Pacini. (Modificada de Loewenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961.)


Figura 46-4

Relação entre a amplitude do potencial receptor e a força de um estímulo mecânico aplicado a um corpúsculo de Pacini. (Dados de Loëwenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961.)

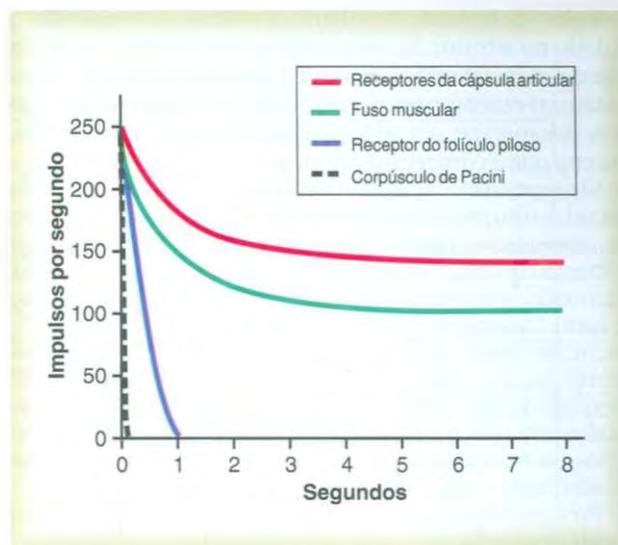
um corpúsculo de Pacini. Observe que, com intensidades de estimulação muito altas, a amplitude do potencial gerador aumenta rapidamente no início, e, a seguir, mais lentamente

Por sua vez, a *frequência dos potenciais de ação repetitivos*, transmitidos pelos receptores sensoriais aumenta quase que proporcionalmente ao aumento no potencial receptor. Colocando-se este princípio junto com os dados na Figura 46-4, pode-se ver que a estimulação muito intensa do receptor provoca progressivamente menos e menos aumentos adicionais no número de potenciais de ação. Este é um princípio extremamente importante que é aplicável a quase todos os receptores sensoriais. Ele permite que o receptor seja sensível a uma experiência sensorial muito fraca e ainda assim seja capaz de não atingir a frequência máxima de disparo até que a experiência sensorial seja extrema. Isto possibilita que o receptor tenha uma gama ampla de respostas, de muito fracas até muito intensas.

Adaptação dos Receptores

Outra característica de todos os receptores sensoriais é que eles se *adaptam* parcial ou completamente a qualquer estímulo constante depois de um certo período de tempo. Isto é, quando um estímulo sensorial contínuo é aplicado, o receptor responde inicialmente com alta frequência de impulsos seguida por uma frequência progressivamente menor e finalmente por uma frequência de potenciais de ação muito pequena ou em geral cessam os impulsos.

A Figura 46-5 mostra a adaptação típica de certos tipos de receptores. Observe que o corpúsculo de Pacini se


Figura 46-5

Adaptação dos diferentes tipos de receptores, mostrando a adaptação rápida de alguns receptores e a adaptação lenta de outros.

adapta muito rapidamente e que os receptores da base dos pêlos se adaptam em mais ou menos um segundo, enquanto alguns receptores da cápsula articular e do fuso muscular se adaptam lentamente.

Além do mais, alguns receptores sensoriais se adaptam numa magnitude maior que outros. Por exemplo, os corpúsculos de Pacini se adaptam até a “extinção” em alguns centésimos de segundo, e os receptores nas bases dos pêlos adaptam-se até a extinção em um segundo ou mais. É provável que todos os outros *mecanorreceptores*, acabem, mais cedo ou mais tarde, se adaptando quase que completamente, porém alguns necessitam de horas ou dias para fazê-lo, razão pela qual eles são chamados de receptores que “não se adaptam”. O tempo mais longo medido para a adaptação completa de um mecanorreceptor é de cerca de dois dias, que é o tempo de adaptação para muitos barorreceptores dos corpos carotídeos e aórticos. Ao contrário, alguns dos outros receptores que não os mecanorreceptores — os quimiorreceptores e os receptores para dor, por exemplo — provavelmente nunca se adaptam completamente.

Mecanismos pelos Quais os Receptores se Adaptam. Os mecanismos de adaptação do receptor são diferentes para cada tipo de receptor, da mesma maneira que o desenvolvimento de um potencial receptor é uma propriedade individual. Por exemplo, no olho, os bastonetes e cones adaptam-se modificando as concentrações de substâncias químicas sensíveis à luz (o que é discutido no Cap. 50).

No caso dos mecanorreceptores, o receptor estudado com maiores detalhes é o corpúsculo de Pacini. A adaptação ocorre neste receptor de duas maneiras. No primeiro caso, devido ao corpúsculo de Pacini apresentar uma estrutura viscoelástica, quando uma força de compressão é aplicada rapidamente de um lado do corpúsculo, esta força é instantaneamente transmitida pelo componente viscoso do corpúsculo, diretamente para o mesmo lado da fibra nervosa central, desencadeando assim um potencial

receptor. Entretanto, em alguns centésimos de segundo, o líquido no interior do corpúsculo se redistribui, de modo que o potencial receptor não é mais provocado. Assim, o potencial receptor aparece no início da compressão, porém desaparece em uma pequena fração de segundo, mesmo que a compressão continue.

O segundo mecanismo de adaptação do corpúsculo de Pacini, muito mais lento, resulta de um processo chamado de *acomodação*, que ocorre na própria fibra nervosa. Isto é, mesmo quando a fibra nervosa central continua a ser distorcida, a terminação da fibra nervosa gradualmente se torna "acomodada" ao estímulo. Isto resulta provavelmente da "inativação" progressiva dos canais de sódio na membrana da fibra nervosa, o que significa que o fluxo da corrente de sódio através dos canais faz com que eles gradualmente se fechem, um efeito que parece ocorrer em todos ou na maioria dos canais de sódio da membrana celular, como explicado no Capítulo 5.

Presumivelmente, estes mesmos dois mecanismos gerais de adaptação se aplicam a outros tipos de mecanorreceptores. Isto é, parte da adaptação resulta de reajustes na estrutura do próprio receptor, e parte de um tipo elétrico de acomodação na terminação nervosa.

Os Receptores de Adaptação Lenta Detectam Continuamente a Intensidade do Estímulo — Receptores "Tônicos". Os receptores de adaptação lenta continuam a transmitir impulsos para o sistema nervoso central durante todo o tempo em que o estímulo estiver presente (ou pelo menos por muitos minutos ou horas). Assim sendo, eles mantêm o sistema nervoso central informado constantemente sobre o estado do corpo e sua relação com o meio ambiente. Por exemplo, os impulsos dos fusos musculares e dos aparelhos tendinosos de Golgi possibilitam que o sistema nervoso esteja informado sobre o estado da contração muscular e da carga no tendão a cada instante.

Outros receptores de adaptação lenta incluem (1) receptores da mácula no aparelho vestibular, (2) receptores da dor, (3) barorreceptores do leito arterial e (4) quimiorreceptores dos corpos carotídeo e aórtico.

Como os receptores de adaptação lenta podem continuar a transmitir informações por muitas horas, eles são chamados de receptores *tônicos*.

Os Receptores de Adaptação Rápida Detectam Alterações na Intensidade do Estímulo — Os "Receptores de Transição de Estímulo", "Receptores de Movimento", ou "Receptores Fásicos". Os receptores que se adaptam rapidamente não podem ser usados para transmitir um sinal contínuo porque estes receptores são estimulados apenas quando a força do estímulo se altera. Ainda, eles reagem fortemente *enquanto uma alteração está acontecendo de fato*. Por isto, estes receptores são chamados de receptores de *transição do estímulo*, receptores de *movimento* ou receptores *fásicos*. Desta forma, no caso do corpúsculo de Pacini, uma pressão súbita aplicada nos tecidos excita este receptor por alguns milissegundos e, em seguida, esta excitação termina mesmo que a pressão continue. Porém, mais tarde, ele transmite um sinal novamente quando a pressão é liberada. Em outras palavras, o corpúsculo de Pacini é extremamente importante para informar ao sistema nervoso sobre as deformações teciduais rápidas, porém é inútil para a transmissão de informações sobre as condições constantes do corpo.

Importância dos Receptores Fásicos — Sua Função Preditiva. Se a velocidade com que ocorre alguma alteração

nas condições do organismo for conhecida, pode-se prever quais serão essas condições em alguns segundos ou até mesmo em alguns minutos mais tarde. Por exemplo, os receptores dos canais semicirculares no aparelho vestibular do ouvido interno detectam a velocidade com que a cabeça começa a mudar de direção quando alguém está correndo em uma curva. Usando esta informação, uma pessoa pode prever o quanto ela terá que virar nos próximos dois segundos e pode, assim, ajustar o movimento das pernas *antecipadamente* para evitar a perda do equilíbrio. Da mesma forma, os receptores localizados nas articulações ou próximos delas ajudam a detectar as velocidades dos movimentos de diferentes partes do corpo. Por exemplo, quando alguém está correndo, as informações dos receptores de adaptação rápida das articulações permitem ao sistema nervoso prever aonde os pés estarão durante frações precisas do próximo segundo. Desta forma, os sinais motores apropriados poderão ser transmitidos aos músculos das pernas para fazer as correções antecipatórias necessárias na sua posição para que a pessoa não caia. A perda desta função preditiva impossibilita uma pessoa de correr.

Fibras Nervosas Que Transmitem Diferentes Tipos de Sinais e Sua Classificação Fisiológica

Alguns sinais precisam ser transmitidos para ou do sistema nervoso central rapidamente; pois, de outra forma, a informação seria inútil. Como exemplo temos os sinais sensoriais que informam o sistema nervoso central sobre as posições momentâneas das pernas a cada fração de segundo durante uma corrida. No outro extremo, alguns tipos de informações sensoriais, como a informação sobre uma dor prolongada, não precisam ser transmitidos rapidamente, de modo que as fibras de condução lenta são suficientes. Como mostrado na Figura 46-6, as fibras nervosas apresentam diâmetros variando de 0,5 a 20 micrômetros — quanto maior o diâmetro, maior a velocidade de condução. A faixa de velocidades de condução está entre 0,5 e 120 m/s.

Classificação Geral das Fibras Nervosas. Está mostrado na Figura 46-6 uma "classificação geral" e uma "classificação dos nervos sensoriais" de diferentes tipos de fibras nervosas. Na classificação geral, as fibras estão divididas nos tipos A e C, e as fibras tipo A são ainda subdivididas em fibras α , β , γ e δ .

As fibras tipo A são as típicas fibras *mielinizadas* de tamanhos grande e médio dos nervos espinhais. As fibras tipo C são fibras nervosas finas e *amielínicas*, que conduzem impulsos a baixa velocidade. As fibras C constituem mais da metade das fibras sensoriais na maioria dos nervos periféricos, bem como em todas as fibras autônomas pós-ganglionares.

Os tamanhos, velocidades de condução e funções dos diferentes tipos de fibras nervosas são também apresentados na Figura 46-6. Observe que poucas fibras mielinizadas grandes podem transmitir impulsos com velocidades tão altas quanto 120 m/s, uma distância que é maior que um campo de futebol e que é percorrida em um segundo. Ao contrário, as fibras menores transmitem impulsos tão lentamente quanto 0,5 m/s, sendo necessários cerca de dois segundos para ir do dedão do pé até a medula espinhal.

Classificação Alternativa Usada pelos Fisiologistas Sensoriais. Certas técnicas de registro possibilitaram separar as

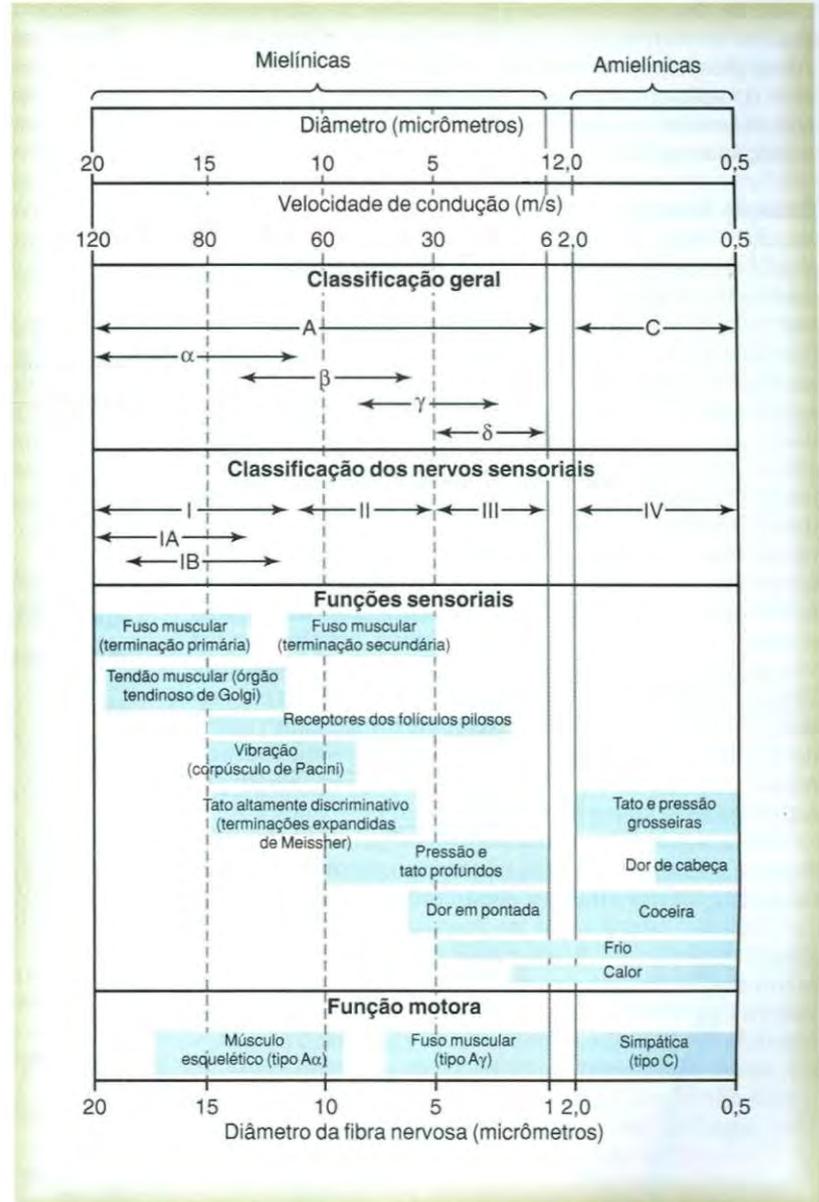


Figura 46-6

Classificações fisiológicas e funções das fibras nervosas.

fibras tipo A α em dois subgrupos, embora estas mesmas técnicas de registro não consigam distinguir facilmente entre fibras A β e A γ . Assim, a classificação seguinte é frequentemente usada pelos fisiologistas que estudam a sensibilidade:

Grupo Ia

Fibras das terminações anuloespirais dos fusos musculares (diâmetro médio de cerca de 17 micrômetros; estas são fibras tipo A α na classificação geral).

Grupo Ib

Fibras dos órgãos tendinosos de Golgi (diâmetro médio de cerca de 16 micrômetros; estas também são fibras tipo A α).

Grupo II

Fibras dos receptores táteis cutâneos mais discretos e das terminações secundárias dos fusos musculares (diâmetro médio de cerca de 8 micrômetros; estas são fibras tipos A β e A γ na classificação geral).

Grupo III

Fibras que conduzem a sensibilidade térmica, do tato grosseiro, e a sensibilidade dolorosa em picada (diâmetro médio de cerca de 3 micrômetros; estas são fibras tipo A δ na classificação geral).

Grupo IV

Fibras amielínicas de condução das sensações de dor, coceira, temperatura e tátil grosseira (diâmetros de 0,5 a 2 micrômetros; elas são fibras tipo C na classificação geral).

Transmissão de Sinais de Diferentes Intensidades nos Tratos Nervosos — Somação Espacial e Temporal

Uma das características de cada sinal que sempre têm que ser transmitidas é a intensidade — por exemplo, a intensi-

dade da dor. As diferentes graduações de intensidade podem ser transmitidas aumentando-se a quantidade de fibras paralelas envolvidas ou pelo aumento dos potenciais de ação em uma única fibra. Estes dois mecanismos são chamados respectivamente de *somação espacial* e *somação temporal*.

Somação Espacial. A Figura 46-7 mostra o fenômeno da *somação espacial*, em que o aumento da intensidade do sinal é transmitido usando progressivamente uma quantidade maior de fibras. Esta figura mostra uma região da pele inervada por um grande número de fibras para dor em paralelo. Cada uma destas se arboriza em centenas de pequenas *terminações nervosas livres* que atuam como receptores da dor. O conjunto de terminações de uma fibra dolorosa abrange geralmente uma área da pele bastante grande, com um diâmetro de 5 centímetros. Esta área é chamada de *campo receptor ou receptivo* daquela fibra. O número de terminações é grande no centro do campo, porém diminui em direção à periferia. Pode-se também observar que as terminações arborizadas de uma fibra se sobrepõem às terminações de outras fibras dolorosas. Assim, uma picada na pele habitualmente estimula terminações de várias fibras para dor simultaneamente. Quando a picada é no centro do campo receptor de uma fibra para dor em particular, o grau de estimulação daquela fibra é muito maior do que quando ela ocorre na periferia do campo, pois o número de terminações nervosas livres no centro do campo é muito maior do que na periferia.

Assim, a parte inferior da Figura 46-7 mostra três visões do corte transversal do feixe nervoso que conduz a sensibilidade daquela área da pele. À esquerda está o efeito de um

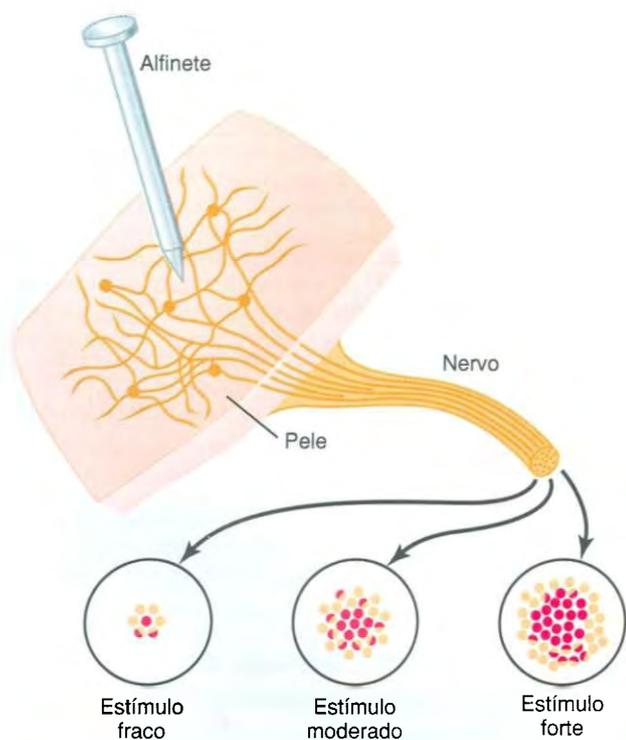


Figura 46-7

Padrão de estimulação das fibras nociceptivas em um nervo proveniente de uma área da pele espetada com um alfinete. Este é um exemplo de *somação espacial*.

estímulo de pequena intensidade, em que apenas uma única fibra nervosa no meio do feixe é estimulada fortemente (representada pela fibra de cor vermelha), enquanto várias fibras adjacentes são estimuladas fracamente (fibras com metade vermelha). As outras duas visões do corte transversal do nervo mostram o efeito de um estímulo moderado e de um estímulo intenso, em que progressivamente mais fibras são estimuladas. Assim, os sinais de intensidade maiores atingem mais e mais fibras. Este é o fenômeno da *somação espacial*.

Somação Temporal. Uma segunda maneira de transmitir sinais com intensidades crescentes é aumentando a *freqüência* dos impulsos nervosos em cada fibra, o que é chamado de *somação temporal*. A Figura 46-8 demonstra este fenômeno, mostrando na parte superior as alterações na intensidade do sinal e na parte inferior os impulsos transmitidos pela fibra nervosa.

Transmissão e Processamento dos Sinais em Agrupamentos Neurais

O sistema nervoso central é composto por milhares a milhões de agrupamentos neuronais; alguns destes contêm poucos neurônios, enquanto outros têm grandes quantidades de neurônios. Por exemplo, todo o córtex cerebral poderia ser considerado como um único grande agrupamento neuronal. Outros agrupamentos neuronais incluem os diferentes núcleos da base e os núcleos específicos no tálamo, cerebelo, mesencéfalo, ponte e medula oblonga. Também, toda a substância cinzenta dorsal da medula espinhal poderia ser considerada como um grande agrupamento de neurônios.

Cada agrupamento neuronal apresenta sua própria organização especial que faz com que ele processe os sinais

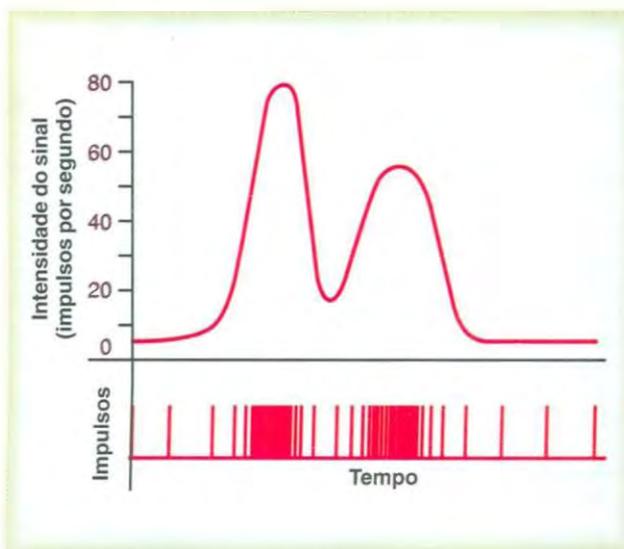


Figura 46-8

Tradução da intensidade do sinal em uma série de impulsos nervosos com freqüência modulada, mostrando a intensidade do sinal (*em cima*) e os impulsos nervosos separados (*embaixo*). Este é um exemplo de *somação temporal*.

de uma maneira própria e única, possibilitando assim que as associações entre os diversos agrupamentos realizem a multiplicidade de funções do sistema nervoso. Desta forma, a despeito de suas diferentes funções, os agrupamentos neuronais possuem também muitos princípios similares de funcionamento, descritos nas páginas seguintes.

Transmissão de Sinais Através de Agrupamentos Neurais

Organização dos Neurônios para a Transmissão de Sinais. A Figura 46-9 é um diagrama esquemático de vários neurônios em um agrupamento neuronal, mostrando as fibras “aférentes” à esquerda e as fibras “eferentes” à direita. Cada fibra aferente se ramifica centenas a milhares de vezes, gerando milhares de ou mais terminações que se distribuem em uma grande área dentro do agrupamento de neurônios fazendo sinapses com dendritos ou corpos celulares dos neurônios daquele agrupamento. Os dendritos geralmente também se arborizam e se espalham por centenas a milhares de micrômetros dentro do agrupamento neuronal.

A área neuronal estimulada por cada fibra nervosa aferente é chamada de *campo estimulatório*. Observe na Figura 46-9 que uma grande quantidade de terminais de cada fibra aferente se situa no neurônio mais próximo de seu “campo”, e que progressivamente menos terminais se situam nos neurônios mais distantes.

Estímulos Limiares e Sublimiares — Excitação ou Facilitação. Da discussão da função sináptica no Capítulo 45, lem-

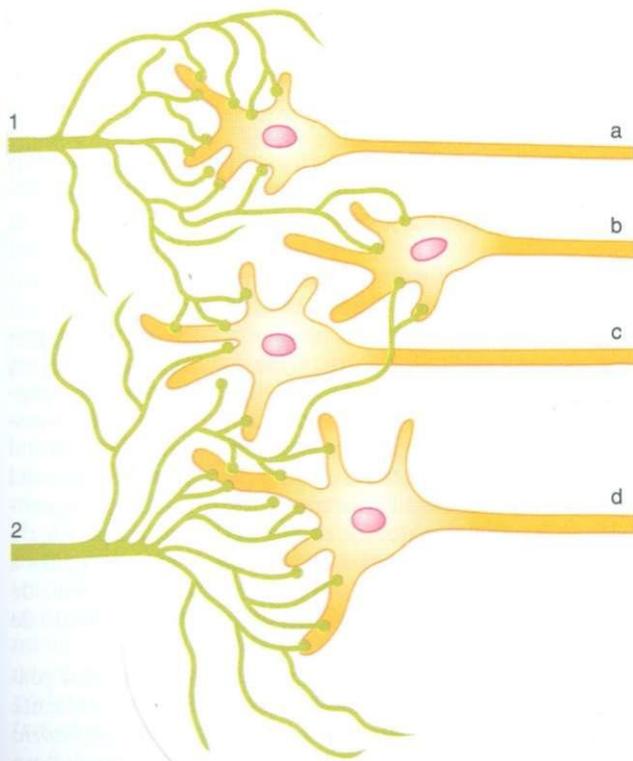


Figura 46-9

Organização básica de um agrupamento neuronal.

braremos que a descarga de um único terminal pré-sináptico excitatório quase nunca evoca um potencial de ação no neurônio pós-sináptico. Ao contrário, para induzir a excitação de um neurônio é necessário que um grande número de terminais aferentes o estimulem simultaneamente ou provoca descargas repetidas. Por exemplo, na Figura 46-9, vamos assumir que seis terminais têm que descarregar quase simultaneamente para excitar qualquer um dos neurônios. Se o estudante contar o número de terminais sobre cada um dos neurônios provenientes de cada fibra aferente, ele observará que a *fibra aferente 1* tem uma quantidade suficiente de terminações para induzir uma descarga do *neurônio a*. O estímulo da fibra aferente 1 neste neurônio é dito um *estímulo excitatório*; ele também é chamado de *estímulo supralimiar*, porque ele está acima do limite requerido para a excitação.

A fibra aferente 1 também contribui com terminais para os neurônios b e c, porém não são suficientes para induzir uma excitação. Apesar disso, a descarga desses terminais faz com que estes dois neurônios tenham maior probabilidade de serem excitados pelos sinais transmitidos por outras fibras nervosas aferentes. Assim, os estímulos para estes neurônios são ditos *sublimiares*, e os neurônios encontram-se em um estado *facilitado*.

De maneira semelhante, para a *fibra aferente 2*, o estímulo para o *neurônio d* é um estímulo supralimiar, e os estímulos para os *neurônios b e c* são estímulos sublimiares, porém facilitadores.

A Figura 46-9 representa uma versão altamente condensada de um agrupamento neuronal, porque cada fibra nervosa aferente contribui usualmente com um número bastante grande de ramificações terminais para centenas ou milhares de neurônios em seu “campo” de distribuição, como mostrado na Figura 46-10. Na porção central do campo desta figura, designado pela área circular, todos os neurônios são estimulados pela fibra aferente. Por isto, esta área é chamada de *zona de descarga* da fibra aferente, também chamada de *zona excitada* ou *zona limiar*. De cada lado, os neurônios estão facilitados mas não excitados, e estas áreas são chamadas de *zona facilitada*, também chamadas de *zona sublimiar*.

Inibição de um Agrupamento Neuronal. Temos que lembrar também que algumas das fibras aferentes inibem os neurônios, em vez de excitá-los. Isto é o oposto da facilitação, e todo o campo das terminações inibitórias é chamado de *zona inibitória*. O grau de inibição no centro desta zona é grande por causa do grande número de terminações no centro; ele se torna progressivamente menor em direção às suas bordas.

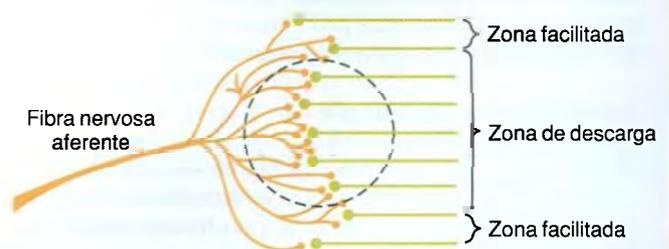


Figura 46-10

Zonas de “descarga” e “facilitada” de um agrupamento neuronal.

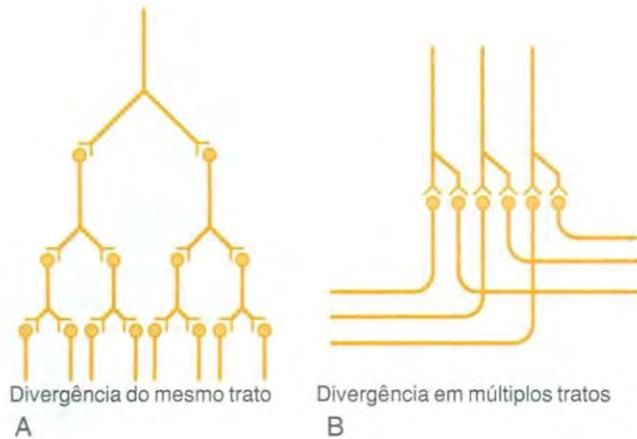


Figura 46-11

"Divergência" nas vias neuronais. A, Divergência dentro de uma via produzindo a "amplificação" do sinal. B, Divergência em múltiplos tratos, transmitindo o sinal para áreas diferentes.

Divergência dos Sinais que Passam Através dos Agrupamentos Neurais

Freqüentemente é importante que os sinais fracos que entram em um agrupamento neuronal promovam a excitação de um grande número de fibras nervosas que deixam esse agrupamento. Este fenômeno é chamado de *divergência*. Dois tipos principais de divergências ocorrem e apresentam propósitos inteiramente diferentes.

Um tipo de divergência *amplificadora* é mostrado na Figura 46-11A. Isto significa simplesmente que um sinal aferente se espalha para um número progressivamente maior de neurônios à medida que passa por ordens sucessivas de neurônios no seu trajeto. Este tipo de divergência é característico da via corticoespinhal quando do seu controle da musculatura esquelética, em que uma única grande célula piramidal no córtex motor é capaz, em condições altamente facilitadas, de excitar um número suficiente de neurônios motores que resultam na excitação de até 10.000 fibras musculares.

O segundo tipo de divergência, mostrado na Figura 46-11B, é a *divergência em múltiplos tratos*. Neste caso, o sinal é transmitido em duas direções a partir do agrupamento neuronal. Por exemplo, as informações ascendentes transmitidas pela medula espinhal até as colunas dorsais assumem dois trajetos no tronco cerebral: (1) para o cerebelo e (2) para o tálamo e para o córtex cerebral, através das regiões ventrais do encéfalo. Da mesma forma, no tálamo, quase todas as informações sensoriais são retransmitidas tanto para estruturas ainda mais profundas do tálamo quanto, ao mesmo tempo, para regiões discretas do córtex cerebral.

Convergência dos Sinais

Convergência significa que sinais de aferências múltiplas excitam um único neurônio. A Figura 46-12A mostra a *convergência a partir de uma única fonte*. Isto é, múltiplos terminais de um único trato de fibras aferentes terminam no mesmo neurônio. A importância disto é que os neurônios quase nunca são excitados pelo potencial de ação de uma única terminação aferente. Porém, potenciais de ação provenientes de múltiplos terminais convergindo sobre o

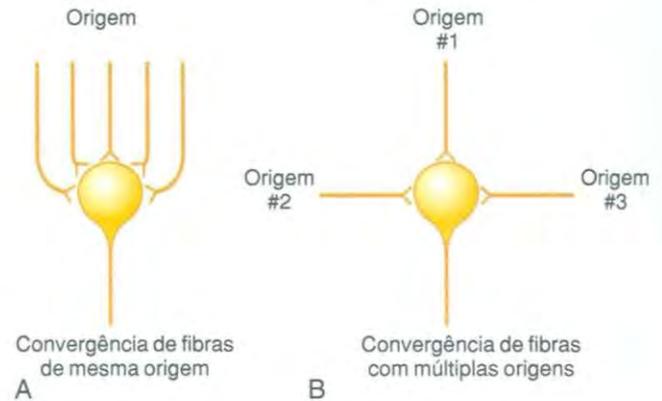


Figura 46-12

"Convergência" de múltiplas aferências em um único neurônio. A, Múltiplas fibras aferentes de mesma origem. B, Fibras aferentes que se originam de regiões diferentes.

neurônio fornecem a soma espacial suficiente para trazer o neurônio ao limiar necessário para a descarga.

A *convergência* pode também resultar de sinais aferentes (excitatórios ou inibitórios) de múltiplas fontes, como mostrado na Figura 46-12B. Por exemplo, os interneurônios da medula espinhal recebem sinais convergentes das (1) fibras nervosas periféricas que entram na medula, (2) fibras proprioespinhais que passam de um segmento da medula para outro, (3) fibras corticoespinhais do córtex cerebral, e (4) várias outras vias descendentes longas do encéfalo para a medula espinhal. Em seguida os sinais dos interneurônios convergem sobre os neurônios motores anteriores para controlar a função muscular.

Esta convergência possibilita a *somação* de informações de diferentes fontes, e a resposta resultante é o efeito somado de todos os diferentes tipos de informações. A convergência é uma das maneiras importantes pelas quais o sistema nervoso central correlaciona, soma e separa diferentes tipos de informações.

Circuito Neural com Sinais Eferentes Tanto Excitatórios Como Inibitórios

As vezes, um sinal aferente para um agrupamento neuronal gera um sinal excitatório eferente em uma direção e, ao mesmo tempo, um sinal inibitório em outra. Por exemplo, ao mesmo tempo em que um sinal excitatório é transmitido por um grupo de neurônios na medula espinhal gerando um movimento da perna para a frente, um sinal inibitório é transmitido por um grupo diferente de neurônios inibindo os músculos da parte de trás da perna, de maneira que eles não se oponham ao movimento para a frente. Este tipo de circuito é característico do controle de todos os pares de músculos antagonistas e é chamado de *circuito de inibição recíproca*.

A Figura 46-13 mostra a maneira como a inibição é realizada. A fibra aferente excita diretamente a via eferente excitatória, mas ela estimula um *interneurônio inibitório* (neurônio 2), que secreta uma substância transmissora diferente, inibindo a segunda via eferente daquele agrupamento. Este tipo de circuito é também importante para evitar a atividade excessiva em muitas partes do encéfalo.

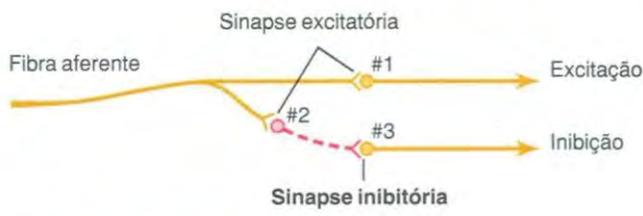


Figura 46-13
Circuito inibitório. O neurônio 2 é um neurônio inibitório.

Prolongamento de um Sinal por um Agrupamento Neuronal — “Pós-descarga”

Até então nós consideramos sinais que são meramente transmitidos através dos agrupamentos neuronais. Entretanto, em muitos casos, um sinal aferente para um agrupamento induz uma descarga eferente prolongada, chamada *pós-descarga*, com a duração de alguns milissegundos até muitos minutos depois que o sinal eferente tenha terminado. Os mecanismos mais importantes pelos quais a pós-descarga ocorre são os seguintes.

Pós-descarga Sináptica. Quando as sinapses excitatórias incidem nas superfícies dos dendritos ou do corpo celular de um neurônio, desenvolve-se um potencial elétrico pós-sináptico no neurônio que dura muitos milissegundos, especialmente quando algumas substâncias transmissoras de ação prolongada estão envolvidas. Enquanto este potencial permanece, ele pode continuar a excitar o neurônio, fazendo com que ele transmita uma seqüência contínua de impulsos eferentes, como foi explicado no Capítulo 45. Assim, como resultado somente deste mecanismo de “pós-descarga” sináptica, é possível que um único sinal aferente instantâneo gere um sinal eferente sustentado (uma série de descargas repetitivas) que dure por muitos milissegundos.

Circuito Reverberante (Oscilatório) como uma Causa de Prolongamento do Sinal. Um dos mais importantes circuitos em todo o sistema nervoso é o *circuito reverberante* ou *oscilatório*. Tais circuitos são causados por retroalimentação positiva dentro do circuito neuronal, em que um estímulo retorna excitando novamente uma aferência daquele circuito. Em consequência, uma vez estimulado, o circuito pode descarregar repetidamente por um longo período.

Muitas possíveis variações de circuitos reverberantes são mostradas na Figura 46-14. O mais simples, mostrado na Figura 46-14A, envolve apenas um único neurônio. Neste caso, o neurônio eferente simplesmente envia uma fibra nervosa colateral de volta aos seus próprios dendritos ou corpo celular, reforçando a estimulação deste mesmo neurônio. Embora este tipo de circuito provavelmente não seja importante, teoricamente, uma vez que o neurônio descarregue, os estímulos retroalimentadores poderiam manter o neurônio descarregando por um tempo mais prolongado.

A Figura 46-14B mostra alguns neurônios adicionais no circuito retroalimentador, o que causa um retardo mais longo entre a descarga inicial e o sinal de retroalimentação. A Figura 46-14C mostra um sistema ainda mais

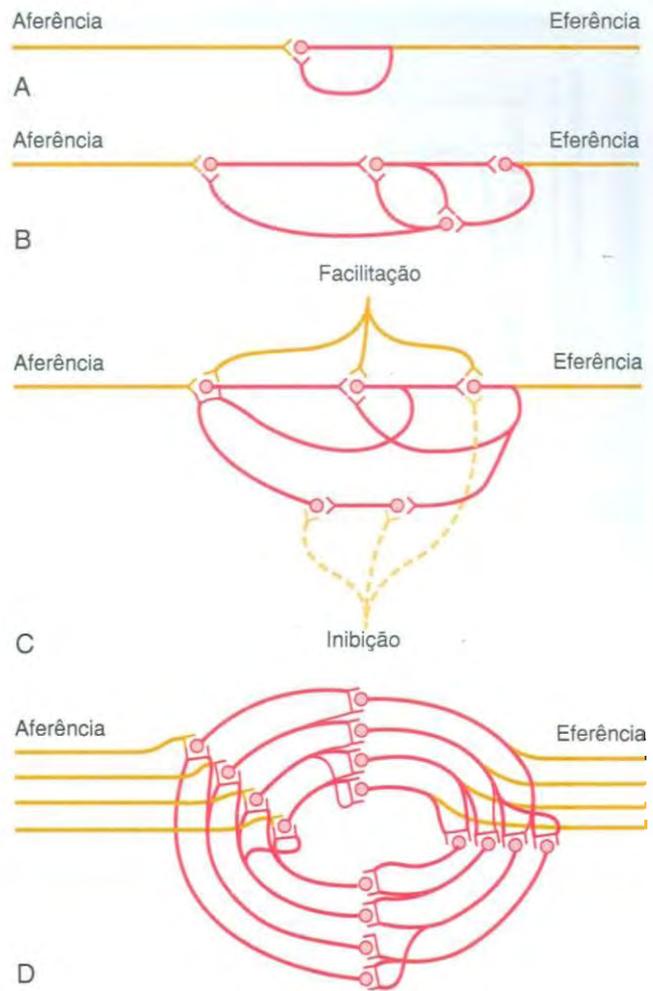


Figura 46-14
Circuitos reverberantes com complexidade crescente.

complexo no qual tanto as fibras facilitatórias quanto as inibitórias atuam no circuito reverberante. Um sinal facilitatório aumenta a intensidade e a freqüência da reverberação, enquanto um sinal inibitório reduz ou encerra a reverberação.

A Figura 46-14D mostra que a maioria das vias reverberantes é constituída por muitas fibras paralelas. Em cada estação celular, as terminações das fibras se espalham amplamente. Neste sistema, o sinal reverberante total pode ser forte ou fraco, dependendo da quantidade de fibras nervosas paralelas que estão momentaneamente envolvidas na reverberação.

Características do Prolongamento do Sinal em um Circuito Reverberante. A Figura 46-15 mostra os sinais eferentes de um circuito reverberante típico. O estímulo aferente pode durar apenas aproximadamente 1 milissegundo, e, ainda assim, os impulsos eferentes podem durar por muitos milissegundos ou até mesmo minutos. A figura demonstra que a intensidade do sinal eferente geralmente aumenta para um valor alto no início da reverberação e em seguida diminui até um valor crítico, no qual ele cessa rápida e completamente. A causa desta cessação súbita da reverberação é a fadiga das junções sinápticas

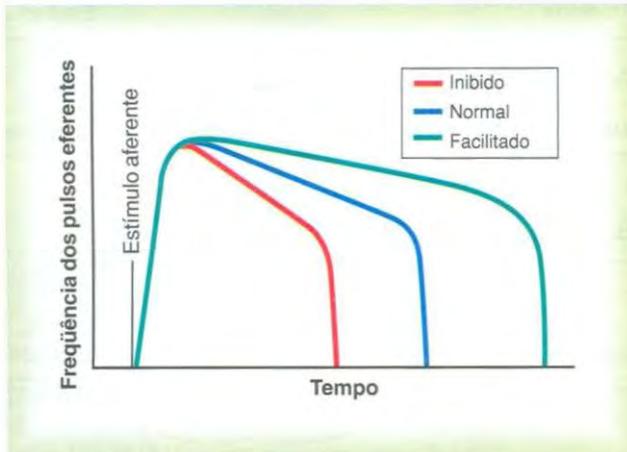


Figura 46-15

Padrão típico do sinal eferente de um circuito reverberante após um impulso aferente único, mostrando os efeitos da facilitação e da inibição.

no circuito. A fadiga além de um certo nível crítico reduz a estimulação do próximo neurônio no circuito abaixo do nível limiar, de modo que o circuito de retroalimentação é subitamente interrompido.

A duração do sinal total antes de seu término pode ser controlada por sinais de outras regiões do encéfalo que inibem ou facilitam o circuito. Quase exatamente esses mesmos sinais eferentes são registrados nos neurônios motores que excitam um músculo envolvido em um reflexo flexor que ocorre após um estímulo doloroso no pé (como mostrado adiante na Fig. 46-18).

Sinal Eferente Contínuo a partir de Alguns Circuitos Neuronais

Alguns circuitos neuronais emitem continuamente sinais eferentes, mesmo na ausência de sinais aferentes excitatórios. Pelo menos dois mecanismos podem causar este efeito: (1) descarga neuronal contínua intrínseca e (2) sinais reverberantes contínuos.

Descarga Contínua Causada por Excitabilidade Neuronal Intrínseca. Os neurônios, assim como outros tecidos excitáveis, descarregam repetidamente se o seu potencial de membrana aumenta acima de um certo nível limiar. Os potenciais de membrana de muitos neurônios normalmente são elevados o suficiente para fazer com que eles emitam impulsos continuamente. Isto ocorre especialmente em muitos neurônios do cerebelo, bem como na maioria dos interneurônios da medula espinhal. As frequências com que estas células emitem impulsos podem ser aumentadas pelos sinais excitatórios ou diminuídas pelos sinais inibitórios; os sinais inibitórios frequentemente podem diminuir a frequência de disparo até zero.

Sinais Contínuos Emitidos por Circuitos Reverberantes como uma Maneira de Transmitir Informações. Um circuito reverberante, em que a fadiga não é suficiente para impedir a reverberação, é uma fonte de impulsos contínuos. E os impulsos excitatórios que entram no circuito reverberante podem aumentar o sinal eferente, enquanto a inibição pode diminuir ou até mesmo extinguir o sinal.

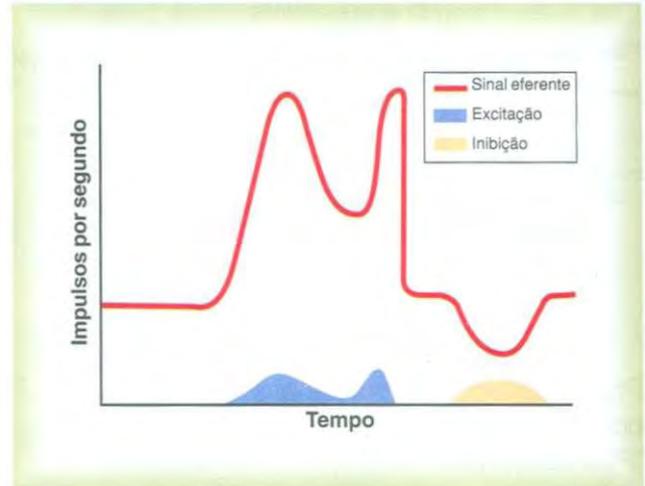


Figura 46-16

Sinais eferentes contínuos de um circuito reverberante ou de um grupo de neurônios com descarga intrínseca. Esta figura também mostra o efeito dos sinais aferentes excitatórios ou inibitórios.

A Figura 46-16 mostra um sinal eferente contínuo a partir de um grupo de neurônios. O grupo pode estar emitindo impulsos por causa da excitabilidade neuronal intrínseca ou como resultado da reverberação. Observe que um sinal aferente excitatório aumenta muito o sinal eferente, enquanto um sinal aferente inibitório diminui muito os sinais eferentes. Aqueles estudantes familiarizados com os radiotransmissores vão reconhecer isto como a transmissão de informações do tipo *onda portadora*. Isto é, os sinais de controle excitatório e inibitório não *induzem* o sinal eferente, porém eles *controlam* o seu nível de intensidade. Observe que este sistema de onda portadora possibilita tanto uma *diminuição* na intensidade do sinal como um aumento, mas, até aqui, os tipos de transmissão de informação que discutimos foram principalmente informações positivas, em vez de informações negativas. Este tipo de transmissão de informações é usado pelo sistema nervoso autônomo para controlar funções tais como tônus vascular, tônus intestinal, grau de constrição da íris do olho e frequência cardíaca. Isto é, o sinal excitatório para cada um destes sistemas pode ser aumentado ou diminuído por sinais aferentes acessórios para a via neuronal reverberante.

Sinais Eferentes Rítmicos

Muitos circuitos neuronais emitem sinais eferentes rítmicos — por exemplo, um sinal respiratório rítmico se origina nos centros respiratórios da medula oblonga e da ponte. Este sinal rítmico respiratório continua por toda a vida. Outros sinais rítmicos, como os que causam os movimentos de coçar da perna traseira de um cachorro ou os movimentos da marcha em qualquer animal, exigem estímulos aferentes para os respectivos circuitos, para que iniciem os sinais rítmicos.

Todos ou quase todos os sinais rítmicos que foram estudados experimentalmente mostraram ser resultados de circuitos reverberantes ou de uma sucessão de circuitos reverberantes seqüenciais que fornecem sinais excitatórios ou inibitórios de um agrupamento neuronal para o seguinte, em uma via circular.

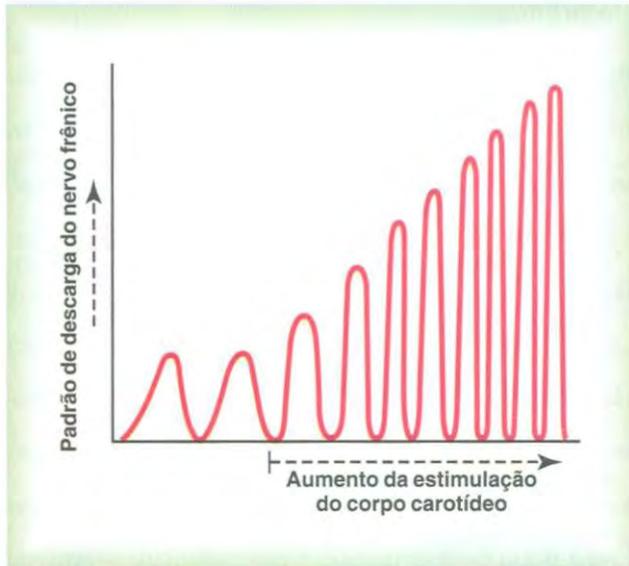


Figura 46-17

Sinal eferente rítmico gerado no centro respiratório pela somação de impulsos nervosos, mostrando que o aumento progressivo da estimulação do corpo carotídeo aumenta tanto a intensidade quanto a frequência do sinal do nervo frênico para o diafragma, aumentando assim a respiração.

Os sinais excitatórios ou inibitórios podem também aumentar ou diminuir a amplitude dos sinais eferentes rítmicos. A Figura 46-17, por exemplo, mostra alterações no sinal eferente respiratório no nervo frênico. Quando o corpo carotídeo é estimulado pela redução do oxigênio arterial, tanto a frequência quanto a amplitude do sinal eferente rítmico respiratório aumentam progressivamente.

Instabilidade e Estabilidade de Circuitos Neurais

Quase todas as regiões do encéfalo se conectam direta ou indiretamente com todas as outras regiões, e isto cria um problema sério. Se a primeira região excita a segunda, a segunda excita a terceira, a terceira excita a quarta, e assim por diante, até que finalmente o sinal excita novamente a primeira região, e fica claro que um sinal excitatório que chega em qualquer região do encéfalo desencadearia um ciclo contínuo de reexcitação de todas as regiões. Se isto ocorresse, o sistema nervoso seria inundado por uma massa de sinais reverberantes sem controle — sinais que não transmitiriam informação alguma, porém, ainda assim, consumiriam os circuitos encefálicos de forma que nenhum dos sinais contendo informações poderia ser transmitido. Um efeito como este ocorre em amplas áreas encefálicas durante as *convulsões epiléticas*. Como o sistema nervoso central impede que isto ocorra todo o tempo? A resposta repousa principalmente em dois mecanismos básicos que funcionam em todo o sistema nervoso central: (1) circuitos inibitórios e (2) fadiga das sinapses.

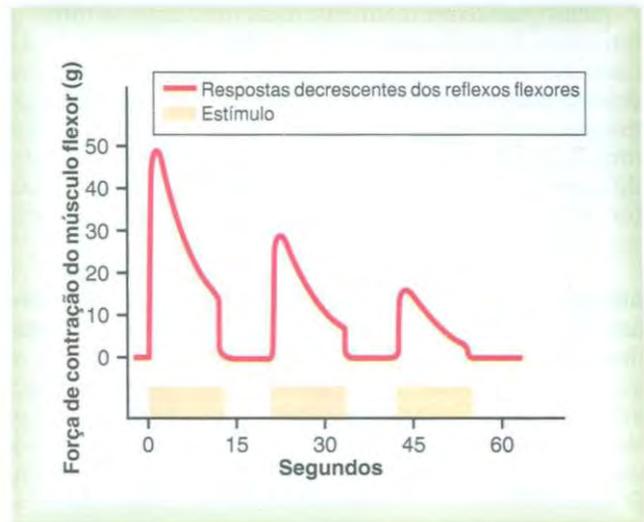


Figura 46-18

Reflexos flexores sucessivos, mostrando a fadiga da condução através da via envolvida neste reflexo.

Circuitos Inibitórios como um Mecanismo para a Estabilização da Função do Sistema Nervoso

Dois tipos de circuitos inibitórios em áreas encefálicas extensas ajudam a evitar a disseminação excessiva de sinais: (1) circuitos inibitórios de retroalimentação que retornam das terminações das vias de volta para os neurônios excitatórios iniciais das mesmas vias — estes circuitos ocorrem em praticamente todas as vias sensoriais e inibem tanto os neurônios aferentes como os interneurônios da via sensorial, quando as terminações sensoriais são excessivamente excitadas; e (2) alguns agrupamentos neuronais que exercem um controle inibitório grosseiro sobre amplas áreas do encéfalo — por exemplo, muitos dos núcleos da base exercem influências inibitórias sobre os sistemas de controle da motricidade.

Fadiga Sináptica como uma Maneira de Estabilizar o Sistema Nervoso

A fadiga sináptica significa simplesmente que a transmissão sináptica se torna progressivamente mais fraca quanto mais prolongado e mais intenso for o período de excitação. A Figura 46-18 mostra três registros sucessivos de um reflexo flexor, causados por infligir dor no coxim plantar da pata de um animal. Observe em cada registro que a força de contração “diminui” progressivamente; a maior parte deste efeito é causada pela *fadiga* das sinapses no circuito do reflexo flexor. Além disso, quanto mais curto o intervalo entre reflexos flexores sucessivos, menor a intensidade da resposta reflexa subsequente.

Ajuste Automático a Curto Prazo da Via de Sensibilização pelo Mecanismo de Fadiga. Vamos agora aplicar este fenômeno da fadiga a outras vias do sistema nervoso central.

Aquelas que são normalmente muito utilizadas se tornam fatigadas, de modo que há uma redução da sua sensibilidade. Ao contrário, aquelas que são subutilizadas ficam descansadas, e suas sensibilidades aumentam. Assim, a fadiga e a recuperação da fadiga constituem uma maneira importante a curto prazo de moderar as sensibilidades de diferentes circuitos do sistema nervoso. Isto ajuda a manter os circuitos operando em uma faixa de sensibilidade que permite uma funcionalidade efetiva.

Alterações a Longo Prazo na Sensibilidade Sináptica Causadas por Regulação Automática Negativa ou Positiva dos Receptores Sinápticos. As sensibilidades das sinapses a longo prazo podem ser tremendamente alteradas pelo aumento do número de receptores de proteínas nos sítios sinápticos quando houver hipoatividade, e pela redução do número de receptores quando houver hiperatividade. O mecanismo envolvido é o seguinte: receptores de proteínas estão sendo constantemente formados pelo sistema que compreende o complexo de Golgi e o retículo endoplasmático, e estão sendo constantemente inseridos na membrana sináptica do neurônio receptor. Entretanto, quando as sinapses são superutilizadas de forma que um excesso de substância transmissora se combine com os receptores de proteínas, muitos destes receptores são inativados e removidos da membrana sináptica.

E de fato muito oportuno que a regulação positiva e a regulação negativa dos receptores, bem como outros mecanismos de controle da sensibilidade sináptica, ajustem continuamente a sensibilidade de cada circuito para quase exatamente o nível necessário requerido para a função adequada. Pense por um momento como seria complicado se as sensibilidades de apenas alguns destes circuitos fossem anormalmente elevadas; poder-se-ia então esperar a ocorrência quase contínua de câimbras musculares, convulsões, distúrbios psicóticos, alucinações, tensão mental ou outros distúrbios nervosos. Porém, felizmente, os controles automáticos normalmente reajustam as sensibilidades dos circuitos para faixas controláveis de reatividade, sempre que os circuitos estejam muito ativos ou muito deprimidos.

Referências

- Buzsaki G: Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat Neurosci* 7:446, 2004.
- Baev KV: *Biological Neural Networks*. Boston: Birkhauser, 1998.
- Basar E: *Brain Function and Oscillations*. Berlin: Springer, 1998.
- Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptation in vertebrate photoreceptors. *Physiol Rev* 81:117, 2001.
- Gandevia SC: Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81:1725, 2001.
- Gebhart GF: Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 27:729, 2004.
- Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells. *Physiol Rev* 81:685, 2001.
- Ivry RB, Robertson LC: *The Two Sides of Perception*. Cambridge, MA: MIT Press, 1998.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Krupa B, Liu G: Does the fusion pore contribute to synaptic plasticity? *Trends Neurosci* 27:62, 2004.
- McLachlan EM: Transmission of signals through sympathetic ganglia—modulation, integration or simply distribution? *Acta Physiol Scand* 177:227, 2003.
- Mombaerts P: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat Rev Neurosci* 5:263, 2004.
- Palmer MJ, von Gersdorff H: Phasic transmitter release from tonic neurons. *Neuron* 35:600, 2002.
- Pearson KG: Neural adaptation in the generation of rhythmic behavior. *Annu Rev Physiol* 62:723, 2000.
- Renteria RC, Johnson J, Copenhagen DR: Need rods? Get glycine receptors and taurine. *Neuron* 41:839, 2004.
- Richerson GB, Wu Y: Dynamic equilibrium of neurotransmitter transporters: not just for reuptake anymore. *J Neurophysiol* 90:1363, 2003.
- Schwartz EA: Transport-mediated synapses in the retina. *Physiol Rev* 82:875, 2002.
- Shen K: Molecular mechanisms of target specificity during synapse formation. *Curr Opin Neurobiol* 14:83, 2004.
- Williams JT, Christie MJ, Manzoni O: Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 81:299, 2001.

Sensações Somáticas: I.

Organização Geral, as Sensações de Tato e de Posição Corporal



As sensações *somáticas* correspondem aos mecanismos neurais responsáveis pela aquisição de informações sensoriais do que se passa em todo o corpo. Essas formas de sensação, por serem gerais, contrastam com os chamados *sentidos especiais*, que são especificamente a visão, a audição, a olfação, o paladar e o equilíbrio.

*CLASSIFICAÇÃO DAS SENSACIONES SOMÁTICAS

As sensações somáticas podem ser classificadas em três tipos fisiológicos: (1) as *sensações somáticas mecanorreceptivas*, que incluem as sensações de *tato* e de *posição* do corpo, cujo estímulo é o deslocamento mecânico de algum tecido do corpo; (2) as *sensações termorreceptivas*, que detectam frio e calor; e (3) a *sensação à dor*, que é ativada por qualquer fator que lesione os tecidos.

Este capítulo trata das modalidades sensoriais mecanorreceptivas de tato e posição corporal. O Capítulo 48 discute as modalidades de sensação termorreceptiva e à dor. As modalidades sensoriais táteis incluem as sensações de tato, *pressão*, *vibração* e *cócegas*, e as modalidades sensoriais relacionadas à posição corporal incluem as sensações de *posição estática* e de *velocidade dos movimentos*.

Outras Classificações das Sensações Somáticas. As sensações somáticas são também frequentemente agrupadas em outras classes, como se segue.

Sensações exteroceptivas são aquelas provenientes da superfície do corpo. *Sensações proprioceptivas* são aquelas que se relacionam com o estado físico do corpo, incluindo as sensações de posição, as sensações provenientes dos tendões e dos músculos, as sensações de pressão na sola do pé e até mesmo a sensação de equilíbrio (que é frequentemente considerada como um sentido “especial” e não uma modalidade sensorial somática).

As *sensações viscerais* são as provenientes das vísceras; este termo refere-se usualmente às sensações provenientes dos órgãos internos.

As *sensações profundas* são aquelas provenientes dos tecidos profundos, tais como fâscias, músculos e ossos. Estas incluem principalmente a pressão “profunda”, a dor e a vibração.

Detecção e Transmissão das Sensações Táteis

Inter-relações Entre as Sensações de Tato, Pressão e Vibração. Embora o tato, a pressão e a vibração sejam frequentemente classificados como sensações distintas, todos eles são detectados pelos mesmos tipos de receptores. Há três diferenças principais entre eles: (1) a sensibilidade tátil resulta geralmente da estimulação dos receptores para o tato na pele ou nos tecidos imediatamente abaixo da pele; (2) a sensação de pressão resulta geralmente da deformação dos tecidos mais profundos; e (3) a sensação de vibração é resultado da ocorrência de sinais sensoriais repetitivos e rápidos, porém são usados alguns dos tipos de receptores para o tato e pressão.

Receptores Táteis. Há pelo menos seis tipos completamente diferentes de receptores táteis, mas existem outros muito mais similares a estes. Alguns foram mostrados

na Figura 46-1 do capítulo anterior; suas características especiais são as seguintes.

Primeira, algumas *terminações nervosas livres*, encontradas em toda a pele e em muitos outros tecidos, podem detectar tato e pressão. Por exemplo, mesmo um contato leve com a córnea do olho, que não contém outro tipo de terminação nervosa além das terminações nervosas livres, pode mesmo assim desencadear sensações de tato e de pressão.

Segunda, um receptor tátil com grande sensibilidade é o *corpúsculo de Meissner* (ilustrado na Fig. 46-1), uma terminação de uma fibra nervosa sensorial mielinizada grossa (tipo A β), alongada e encapsulada. Dentro da cápsula encontram-se muitos filamentos neurais ramificados. Estes corpúsculos estão presentes na pele glabra e são particularmente abundantes nas pontas dos dedos, nos lábios e em outras áreas da pele onde a capacidade de discriminar as localizações espaciais das sensações táteis está altamente desenvolvida. Os corpúsculos de Meissner se adaptam em uma fração de segundo depois de serem estimulados, o que significa que são particularmente sensíveis ao movimento de objetos na superfície da pele como também à vibração de baixa frequência.

Terceira, as pontas dos dedos e outras áreas que contêm um grande número de corpúsculos de Meissner também contêm um grande número de *receptores táteis com a terminação expandida*, e um destes tipos são os *discos de Merkel*, mostrados na Figura 47-1. A pele com pêlos também contém um número moderado de receptores com as terminações expandidas, diferentes dos corpúsculos de Meissner. Estes receptores diferem dos corpúsculos de Meissner porque transmitem um sinal inicialmente forte mas que se adapta parcialmente e, em seguida, um sinal mais fraco e contínuo que se adapta lentamente. Assim sendo, eles são responsáveis por detectar os sinais mantidos, o que possibilita que seja percebido o toque contínuo dos objetos sobre a pele.

Os *discos de Merkel* são frequentemente agrupados em um órgão receptor chamado *receptor em cúpula de Iggo*, que se projeta contra a parte inferior do epitélio da pele, como mostrado também na Figura 47-1. Isto provoca

uma protrusão externa neste ponto do epitélio, criando assim uma cúpula e se constituindo em um receptor extremamente sensível. Observe também que todo o conjunto dos discos de Merkel é inervado por uma única fibra nervosa mielinizada e grossa (tipo A β). Estes receptores, juntamente com os corpúsculos de Meissner discutidos anteriormente, desempenham papéis extremamente importantes na localização das sensações táteis em áreas específicas da superfície do corpo e na determinação da textura do estímulo.

Quarta, o leve movimento de qualquer pêlo do corpo estimula uma fibra nervosa conectada à base do pêlo. Assim, cada pêlo e sua fibra nervosa basal, chamada de *órgão terminal do pêlo*, são também um receptor tátil. Este receptor se adapta rapidamente e, assim como os corpúsculos de Meissner, detecta principalmente (a) o movimento de objetos na superfície do corpo ou (b) o contato inicial do objeto com o corpo.

Quinta, localizados nas camadas mais profundas da pele e também nos tecidos internos mais profundos estão muitos *órgãos terminais de Ruffini*, que são terminações encapsuladas multiramificadas, como mostrado na Figura 46-1. Estas terminações se adaptam muito lentamente e, portanto, são importantes para a sinalização dos estados contínuos de deformação dos tecidos, como os sinais de tato e de pressão intensos e prolongados. Elas também são encontradas nas cápsulas articulares e ajudam a sinalizar o grau de rotação articular.

Sexta, os *corpúsculos de Pacini*, que foram discutidos em detalhes no Capítulo 46, situam-se imediatamente abaixo da pele e profundamente nos tecidos da fáscia. Eles são estimulados apenas pela compressão local rápida dos tecidos, porque se adaptam em poucos centésimos de segundo. Desta forma, eles são particularmente importantes para a detecção da vibração tecidual ou de outras alterações rápidas no estado mecânico dos tecidos.

Transmissão dos Sinais Táteis nas Fibras Nervosas Periféricas. Quase todos os receptores sensoriais especializados, tais como os corpúsculos de Meissner, os receptores em

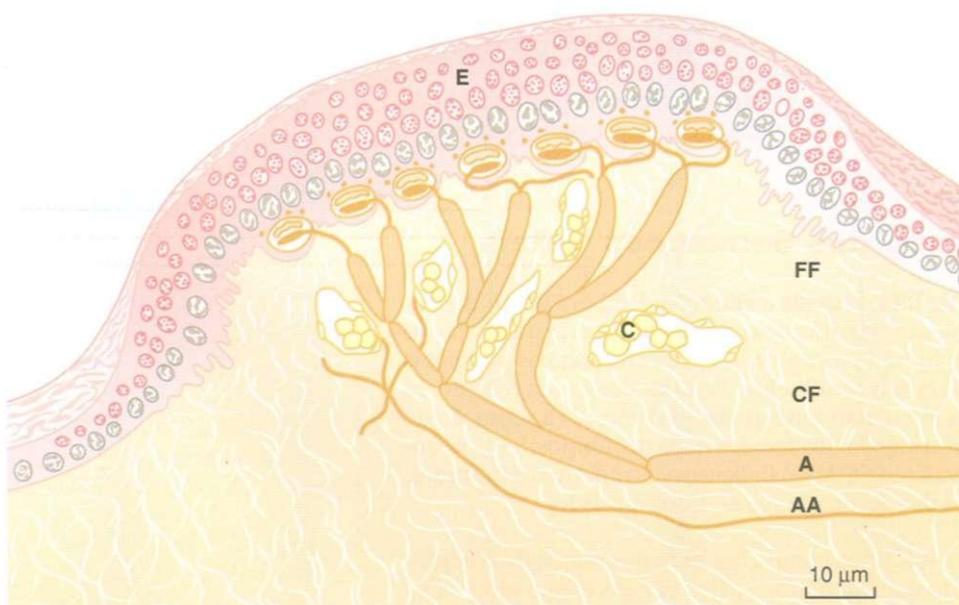


Figura 47-1

Receptor em cúpula de Iggo. Observe os múltiplos discos de Merkel conectados a uma única fibra nervosa mielinizada grossa e fazendo um forte contato com a superfície interna do epitélio. (De Iggo A, Muir AR: The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. J Physiol 200:763, 1969.)

cúpula de Iggo, os receptores dos pêlos, os corpúsculos de Pacini e as terminações de Ruffini, transmitem seus sinais por fibras nervosas do tipo A β que apresentam velocidades de condução variando de 30 a 70 m/s. Ao contrário, os receptores táteis que são terminações nervosas livres transmitem sinais principalmente por intermédio de fibras mielinizadas do tipo A δ que conduzem a velocidades de apenas 5 a 30 m/s.

Algumas terminações nervosas livres táteis transmitem seus sinais por intermédio de fibras amielínicas do tipo C com velocidades variando de menos de um metro até 2 m/s; estas terminações enviam sinais para a medula espinhal e para a parte inferior do tronco cerebral, provavelmente transmitindo principalmente a sensação de cócegas.

Assim, os tipos mais críticos de sinais sensoriais — aqueles que ajudam a determinar a localização precisa na pele, as mínimas graduações de intensidade, ou as alterações rápidas na intensidade do sinal sensorial — são todos transmitidos através das fibras de condução mais rápida. Ao contrário, os sinais mais grosseiros, tais como a pressão grosseira, o tato pouco localizado e, especialmente, a sensação de cócegas, são transmitidos por intermédio de fibras nervosas muito finas e muito mais lentas, que requerem menos espaço no feixe de fibras nervosas do que as fibras rápidas.

Detecção da Vibração

Todos os receptores táteis estão envolvidos na detecção da vibração, embora diferentes receptores detectem diferentes frequências de vibração. Os corpúsculos de Pacini podem detectar sinais vibratórios de 30 a 800 ciclos por segundo, porque respondem de modo extremamente rápido a deformações mínimas e rápidas dos tecidos, e eles também transmitem seus sinais por fibras nervosas do tipo A β , que podem transmitir até 1.000 impulsos por segundo. Vibrações de baixa frequência de 2 a 80 ciclos por segundo, ao contrário, estimulam outros receptores táteis, especialmente os corpúsculos de Meissner, que se adaptam menos rapidamente do que os corpúsculos de Pacini.

CÓCEGAS E PRURIDO

Os estudos neurofisiológicos demonstraram a existência de terminações nervosas livres mecanorreceptivas muito sensíveis e de adaptação rápida que desencadeiam apenas as sensações de cócegas e prurido (coceira). Além disso, estas terminações são encontradas quase exclusivamente nas camadas superficiais da pele, que é o único tecido do qual podem ser desencadeadas as sensações de cócegas e prurido. Estas sensações são transmitidas por fibras amielínicas muito finas do tipo C, semelhantes às que transmitem a dor contínua.

A sensação de coceira tem como propósito alertar-nos para os estímulos superficiais leves como uma pulga se arrastando sobre a pele ou um inseto prestes a picar, e os sinais desencadeados ativam o reflexo de coçar ou outras manobras que livram o hospedeiro do estímulo irritante. A coceira pode ser aliviada pelo coçar se isto remover o estímulo irritante ou se o coçar é forte o suficiente para

desencadear a dor. Acredita-se que os sinais de dor suprimam os sinais da coceira na medula espinhal por inibição lateral, como descrito no Capítulo 48.

Vias Sensoriais para a Transmissão dos Sinais Somáticos até o Sistema Nervoso Central

Quase todas as informações sensoriais dos segmentos somáticos do corpo entram na medula espinhal através das raízes dorsais dos nervos espinhais. Entretanto, do ponto de entrada na medula até o encéfalo, os sinais sensoriais são conduzidos através de uma de duas vias sensoriais alternativas: (1) o sistema da *coluna dorsal-lemnisco medial* ou (2) o *sistema ântero-lateral*. Estes dois sistemas se juntam novamente, parcialmente, no tálamo.

O sistema da coluna dorsal-lemnisco medial, como seu nome indica, transmite os sinais ascendentes até a medula oblonga principalmente pelas *colunas dorsais* da medula espinhal. Em seguida, depois que as vias fazem sinapse e cruzam para o lado oposto na medula oblonga, seguem pelo tronco cerebral até o tálamo através do *lemnisco medial*.

Por outro lado, as vias componentes do sistema ântero-lateral, imediatamente após entrarem na medula pelas raízes nervosas espinhais dorsais, fazem sinapse nos cornos dorsais da substância cinzenta medular, cruzando, em seguida, para o lado oposto da medula e ascendendo através das colunas anterior e lateral da medula espinhal. Elas terminam em todos os níveis do tronco cerebral e no tálamo.

O sistema da coluna dorsal-lemnisco medial é composto de fibras nervosas grossas e mielinizadas que transmitem os sinais ao encéfalo a velocidades de 30 a 110 m/s, enquanto o sistema ântero-lateral é composto por fibras mielinizadas mais finas que transmitem sinais a velocidades variando de alguns metros por segundo até 40 m/s.

Outra diferença entre os dois sistemas é que o sistema da coluna dorsal-lemnisco medial apresenta um alto grau de organização espacial das fibras nervosas com relação à sua origem, enquanto o sistema ântero-lateral tem uma organização espacial muito menor. Estas diferenças caracterizam imediatamente os tipos de informações sensoriais que podem ser transmitidas pelos dois sistemas. Isto é, a informação sensorial que tem que ser transmitida rapidamente e com fidelidades temporal e espacial, é transmitida principalmente pelo sistema da coluna dorsal-lemnisco medial; aquela que não precisa ser transmitida rapidamente ou com grande fidelidade espacial é transmitida principalmente pelo sistema ântero-lateral.

O sistema ântero-lateral apresenta uma capacidade especial que o sistema dorsal não possui: a capacidade de transmitir um amplo espectro de modalidades sensoriais — dor, calor, frio e as sensações táteis grosseiras; a maioria destas é discutida com detalhes no Capítulo 48. O sistema dorsal está limitado aos tipos discriminativos de modalidades sensoriais mecanorreceptivas.

Com esta diferença em mente, podemos agora listar os tipos de sensações transmitidas pelos dois sistemas.

Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial

1. Sensações táteis que requerem um alto grau de localização do estímulo
2. Sensações táteis que requerem a transmissão de gradações finas da intensidade
3. Sensações fásicas, tais como as sensibilidades vibratórias
4. Sensações que sinalizam movimento contra a pele
5. Sensações de posição das articulações
6. Sensações de pressão relacionadas à grande discriminação das intensidades da pressão

Sistema Ântero-lateral

1. Dor
2. Sensações térmicas, incluindo tanto a sensação de calor quanto a de frio
3. Sensações de tato e pressão grosseiras capazes apenas da localização grosseira na superfície do corpo
4. Sensações de cócegas e prurido
5. Sensações sexuais

Transmissão no Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial

Anatomia do Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial

Ao entrar na medula espinhal através das raízes dorsais dos nervos espinhais, as fibras mielinizadas grossas, trazendo informações de mecanorreceptores especializados, dividem-se, quase imediatamente, para formar um *ramo medial* e um *ramo lateral*, como mostrado pela fibra à direita entrando pela raiz espinhal na Figura 47-2. O ramo medial dirige-se, em primeiro lugar, medialmente e, em

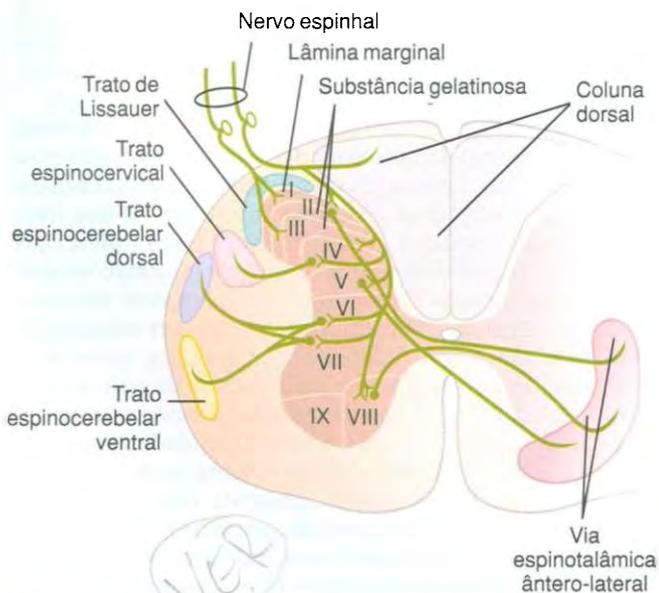


Figura 47-2

Corte transversal da medula espinhal mostrando a anatomia da substância cinzenta e os tratos sensoriais ascendentes nas colunas brancas da medula espinhal.

seguida, para cima, na coluna dorsal, por todo o trajeto até o encéfalo.

O ramo lateral entra no corno dorsal da substância cinzenta da medula espinhal e, em seguida, divide-se muitas vezes, dando origem aos terminais que fazem sinapse com neurônios locais nas porções intermediária e anterior da substância cinzenta da medula espinhal. Estes neurônios locais, por sua vez, apresentam três funções: (1) A maior parte deles origina fibras que penetram nas colunas dorsais da medula espinhal e, então, ascendem até o encéfalo. (2) Muitas destas fibras são muito curtas e terminam localmente na substância cinzenta da medula espinhal, e são responsáveis por desencadear os reflexos medulares locais, que são discutidos no Capítulo 54. (3) Outras dão origem aos tratos espinocerebelares, os quais discutiremos no Capítulo 56, em relação à função do cerebelo.

A Via da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial. Observe na Figura 47-3 que as fibras nervosas que entram nas colunas dorsais seguem sem interrupção até a porção dorsal da

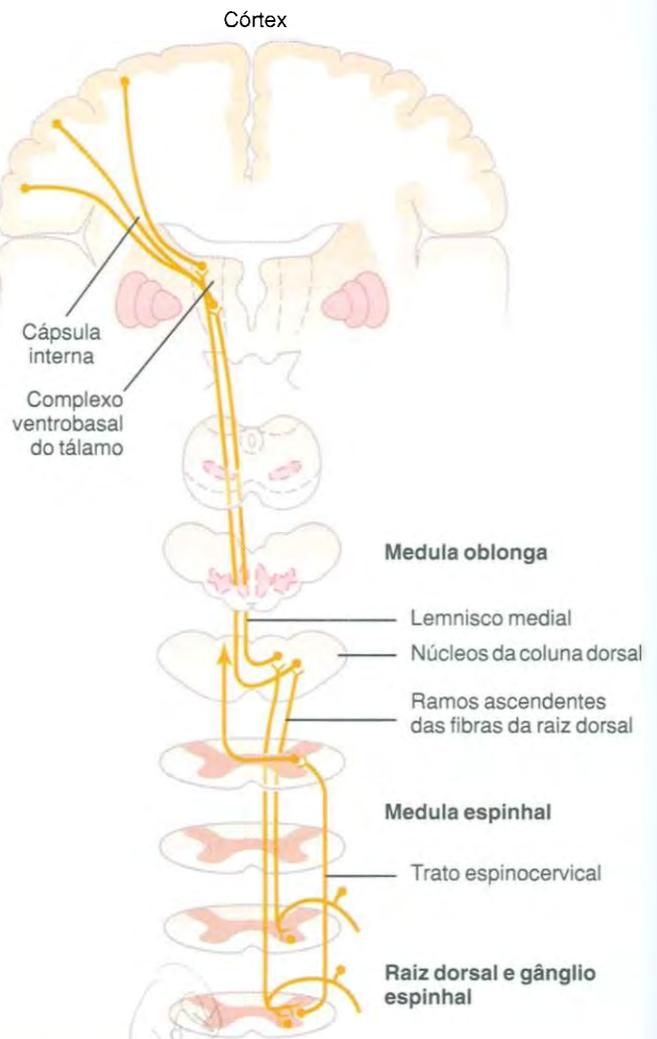


Figura 47-3

A via da coluna dorsal–lemnisco medial para a transmissão dos sinais táteis do tipo crítico. (Modificada de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders Co, 1959.)

medula oblonga, onde fazem sinapse com os núcleos da coluna dorsal (os núcleos grácil e cuneiforme). Destes núcleos se originam os neurônios de segunda ordem, os quais cruzam imediatamente para o lado oposto do tronco cerebral e ascendem através dos lemniscos mediais até o tálamo. Neste trajeto através do tronco cerebral, os lemniscos mediais recebem fibras adicionais provenientes dos núcleos sensoriais do nervo trigêmeo; estas fibras conduzem as mesmas informações sensoriais que as fibras da coluna dorsal, as primeiras provenientes da cabeça, e as últimas provenientes do corpo.

No tálamo, as fibras do lemnisco medial terminam numa área de retransmissão sensorial talâmica, chamada de complexo ventrobasal. Do complexo ventrobasal, fibras nervosas de terceira ordem se projetam, como mostrado na Figura 47-4, principalmente para o giro pós-central do córtex cerebral, que é chamado de área somatossensorial primária (como mostrado na Figura 47-6, estas fibras também se projetam para uma área menor no córtex parietal lateral chamado de área somatossensorial secundária.)

Orientação Espacial das Fibras Nervosas no Sistema da Coluna Dorsal-Lemnisco Medial

Um dos aspectos característicos do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial é que ele apresenta uma organização espacial precisa das fibras nervosas que provêm de diferentes partes do corpo e que se mantêm por todo o sistema. Por exemplo, nas colunas dorsais da medula espinhal, as fibras provenientes das partes inferiores do corpo assumem uma posição mais central na medula espinhal, enquanto as fibras provenientes de níveis segmentares progressivamente superiores formam camadas que se sucedem lateralmente.

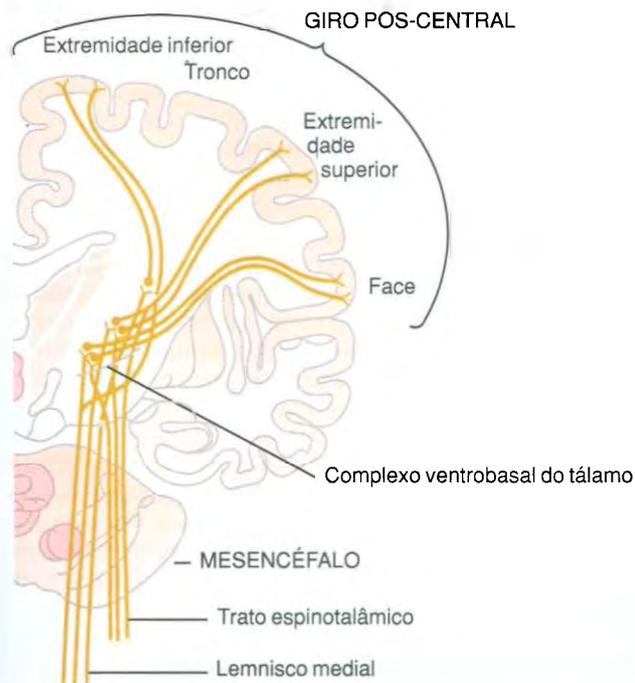


Figura 47-4

Projeção do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial através do tálamo para o córtex somatossensorial. (Modificada de Brodal A: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York: Oxford University Press, 1969, com permissão da Oxford University Press.)

No tálamo, essa orientação espacial distinta é mantida, estando a extremidade inferior do corpo representada pelas porções mais laterais do complexo ventrobasal e a cabeça e a face representadas pelas áreas mediais do complexo. Devido ao cruzamento dos lemniscos mediais na medula oblonga, o lado esquerdo do corpo está representado no lado direito do tálamo, e o lado direito do corpo no lado esquerdo do tálamo.

Córtex Somatossensorial

Antes de discutirmos o papel do córtex cerebral na sensação somática, nós precisamos ter uma orientação mais geral em relação às várias áreas do córtex. A Figura 47-5 é um mapa do córtex cerebral humano, mostrando que ele é dividido em cerca de 50 áreas distintas, chamadas áreas de Brodmann, com base em diferenças estruturais histológicas. Este mapa é importante porque praticamente todos os neurofisiologistas e neurologistas usam-no para se referir às diferentes áreas funcionais do córtex humano por meio de um número.

Observe na figura a grande fissura central (também chamada de sulco central) que se estende horizontalmente através do córtex. Em geral, os sinais sensoriais de todas as modalidades sensoriais terminam no córtex cerebral imediatamente posterior ao sulco central. E, geralmente, a metade anterior do lobo parietal está relacionada quase inteiramente com a recepção e interpretação dos sinais somatossensoriais. Mas a metade posterior dos lobos parietais fornece ainda maiores níveis de interpretação.

Os sinais visuais terminam no lobo occipital, e os sinais auditivos, no lobo temporal.

Ao contrário, aquela porção do córtex cerebral anterior ao sulco central e que constitui a metade posterior do lobo frontal é chamada de córtex motor, e está relacionada quase inteiramente ao controle das contrações musculares e dos movimentos corporais. Uma parte significativa deste controle motor ocorre em resposta aos sinais soma-

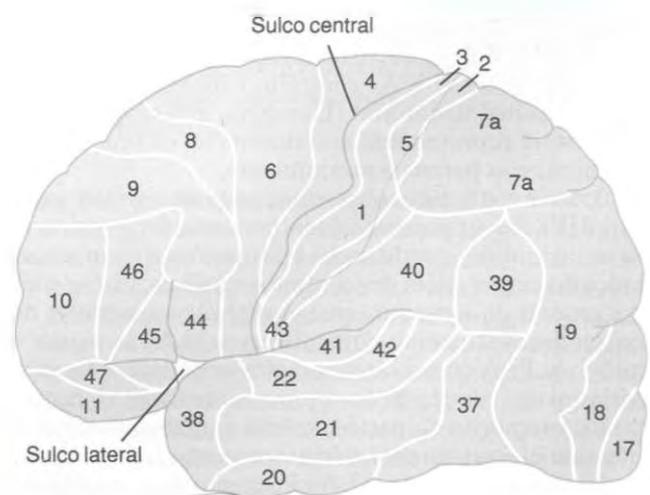


Figura 47-5

Áreas estruturalmente distintas, chamadas de áreas de Brodmann, do córtex cerebral humano. Observe especificamente as áreas 1, 2 e 3, que constituem a área somatossensorial primária I, e as áreas 5 e 7, que constituem a área de associação somatossensorial.

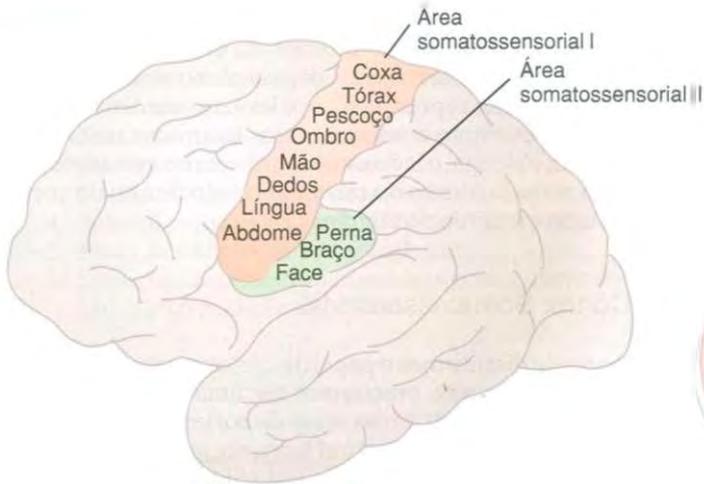


Figura 47-6

Doas áreas corticais somatossensoriais, áreas somatossensoriais I e II.

tossensoriais recebidos das porções sensoriais do córtex, os quais mantêm o córtex motor informado a cada instante sobre as posições e os movimentos das diferentes partes do corpo.

Áreas Somatossensoriais I e II. A Figura 47-6 mostra duas áreas sensoriais distintas no lobo parietal anterior chamadas de *área somatossensorial I* e *área somatossensorial II*. A razão para esta divisão é que em cada uma dessas áreas existe uma orientação espacial separada e distinta, representativa das diferentes partes do corpo. Entretanto, a área somatossensorial I é tão mais extensa e tão mais importante que a área somatossensorial II que, no uso popular, o termo “córtex somatossensorial” quase sempre significa área I.

A área somatossensorial I apresenta um alto grau de localização das diferentes partes do corpo, como mostrado pelos nomes de virtualmente todas as partes do corpo na Figura 47-6. Ao contrário, a localização é pobre na área somatossensorial II, embora, grosseiramente, a face esteja representada anteriormente, os braços centralmente e as pernas posteriormente.

Pouco é conhecido sobre a função da área somatossensorial II. Sabe-se que os sinais entram nesta área vindos do tronco cerebral, conduzindo informações de ambos os lados do corpo. Além disso, muitos sinais provêm secundariamente da área somatossensorial I, como também de outras áreas sensoriais corticais, como as áreas visuais e auditivas. Projeções da área somatossensorial I são necessárias para a função da área somatossensorial II. Entretanto, a remoção de partes da área somatossensorial II não tem efeito aparente sobre a resposta dos neurônios da área somatossensorial I. Assim, muito do que sabemos a respeito da sensação somática parece ser explicado pelas funções da área somatossensorial I.

Orientação Espacial dos Sinais Provenientes de Diferentes Partes do Corpo na Área Somatossensorial I. A área somatossensorial I situa-se imediatamente atrás da fissura cen-

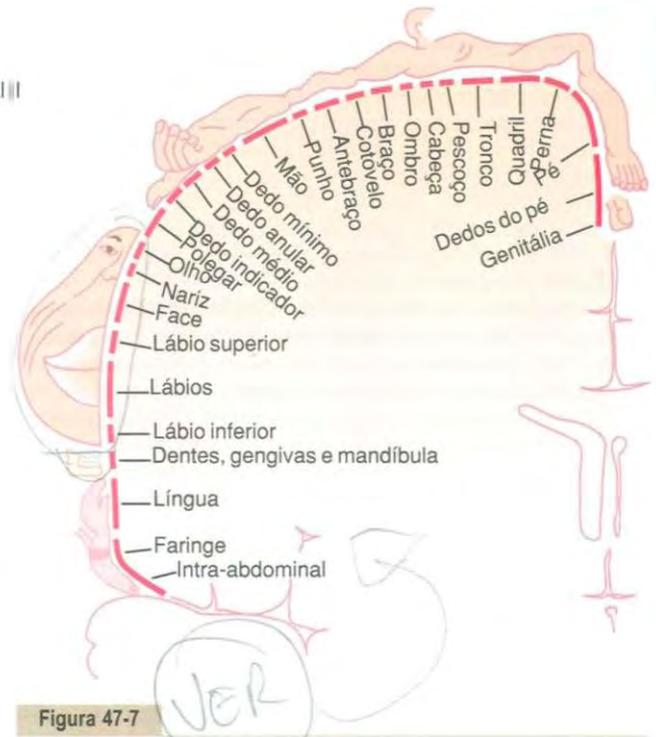


Figura 47-7

Representação das diferentes áreas do corpo na área somatossensorial I do córtex. (De Penfield W, Rasmussen T: *Cerebral Cortex of a Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Hafner, 1968.)

tral, localizada no giro pós-central do córtex cerebral humano (nas áreas de Brodmann 3, 1 e 2).

A Figura 47-7 mostra um corte transversal do encéfalo ao nível do giro pós-central, indicando as representações de diferentes partes do corpo em regiões distintas da área somatossensorial I. Observe, entretanto, que cada lado do córtex recebe quase exclusivamente informações sensoriais vindas do lado oposto do corpo.

Algumas áreas do corpo são representadas por grandes áreas no córtex somático — a área dos lábios é a maior de todas, seguida pela da face e do polegar — enquanto o tronco e a parte inferior do corpo são representados por áreas relativamente pequenas. Os tamanhos dessas áreas são diretamente proporcionais ao número de receptores sensoriais especializados em cada área periférica respectiva do corpo. Por exemplo, um grande número de terminações nervosas especializadas é encontrado nos lábios e no polegar, enquanto apenas poucas estão presentes na pele que recobre o tronco.

Observe também que a cabeça está representada na porção mais lateral da área somatossensorial I, e a parte inferior do corpo está representada medialmente.

Camadas do Córtex Somatossensorial e Suas Funções

O córtex cerebral contém *seis* camadas de neurônios, começando com a camada I próxima da superfície e estendendo-se progressivamente para regiões mais profundas até a camada VI, como mostrado na Figura 47-8. Como seria de se esperar, os neurônios das diversas camadas realizam funções diferentes. Algumas destas funções são:

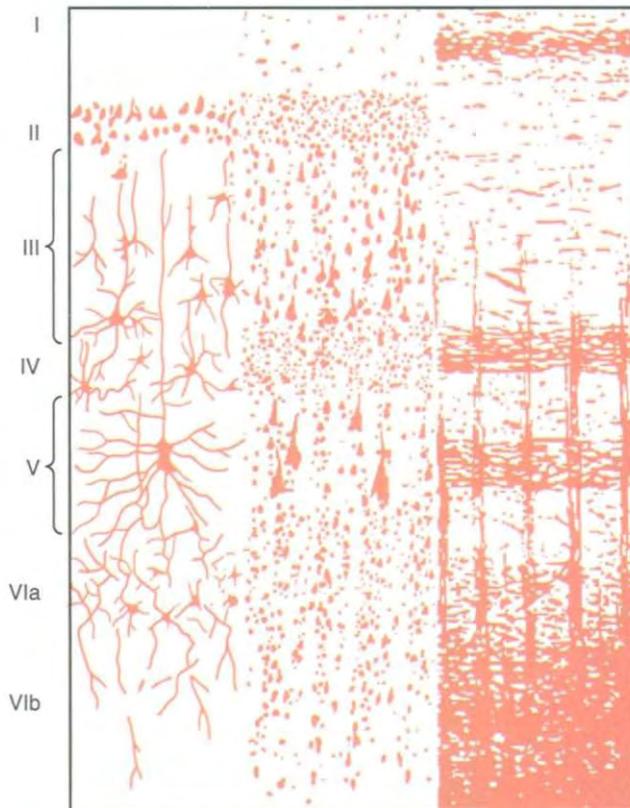


Figura 47-8

Estrutura do córtex cerebral, mostrando I, camada molecular; II, camada granular externa; III, camada de células piramidais pequenas; IV, camada granular interna; V, camada de células piramidais grandes; e VI, camada de células fusiformes ou polimórficas. (De Ranson SW, Clark SL [conforme Brodmann]: *Anatomy of the Nervous System*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1959.)

1. Os sinais sensoriais aferentes excitam inicialmente os neurônios da camada IV; em seguida, o sinal se espalha em direção à superfície do córtex e também em direção às camadas mais profundas.
2. As camadas I e II recebem sinais aferentes inespecíficos e difusos, provenientes dos centros subcorticais, que facilitam regiões específicas do córtex; este sistema é descrito no Capítulo 57. Estas aferências controlam principalmente o nível geral de excitabilidade das respectivas regiões estimuladas.
3. Os neurônios das camadas II e III enviam axônios para áreas relacionadas no lado oposto do córtex cerebral, através do *corpo caloso*.
4. Os neurônios das camadas V e VI enviam axônios para estruturas encefálicas subcorticais e medulares. Os neurônios da camada V são geralmente maiores e se projetam para áreas mais distantes, tais como os gânglios da base, tronco cerebral e medula espinhal, onde controlam a transmissão de sinais. A partir da camada VI, um número especialmente grande de axônios se projeta para o tálamo, fornecendo assim sinais a partir do córtex cerebral que interagem e ajudam a controlar os níveis de excitação dos sinais sensoriais aferentes que entram no tálamo.

O Córtex Sensorial É Organizado em Colunas Verticais de Neurônios; Cada Coluna Detecta um Ponto Sensorial Diferente sobre o Corpo e uma Modalidade Sensorial Específica

Funcionalmente, os neurônios do córtex somatossensorial estão arranjados em colunas verticais que se estendem por todas as seis camadas do córtex; cada coluna tem um diâmetro de 0,3 a 0,5 milímetro e contém aproximadamente 10.000 corpos celulares neuronais. Cada uma dessas colunas está relacionada a uma única modalidade sensorial específica, sendo que algumas colunas respondem aos receptores de estiramento das articulações, algumas a estimulação tátil dos pêlos, outras a pontos de pressão discretos sobre a pele, e assim por diante. Na camada IV, região cortical de chegada dos sinais sensoriais aferentes, as colunas de neurônios funcionam de modo quase inteiramente independente entre si. Em outros níveis, ocorrem interações entre diferentes colunas, iniciando a análise dos significados dos sinais sensoriais.

Nos 5 a 10 milímetros mais anteriores do giro pós-central, em uma região profunda no sulco central na área 3a de Brodmann, um percentual especialmente grande das colunas verticais responde aos receptores de estiramento dos músculos, dos tendões e das articulações. Muitos dos sinais destas colunas sensoriais distribuem-se, então, diretamente para o córtex motor localizado anteriormente, imediatamente à frente do sulco central. Estes sinais desempenham um papel importante no controle dos sinais motores eferentes que ativam as seqüências de contrações musculares.

A medida que se avança para regiões mais posteriores da área somatossensorial I, mais colunas verticais respondem aos receptores cutâneos de adaptação lenta, e ainda mais posteriormente, um número maior de colunas é sensível à pressão profunda.

Na porção mais posterior da área somatossensorial I, cerca de 6% das colunas verticais respondem apenas aos estímulos que se movem através da pele em uma direção particular. Assim, este representa um nível ainda mais complexo de interpretação dos sinais sensoriais, o qual se torna ainda mais elaborado na medida em que os sinais se distribuem para regiões mais posteriores, da área somatossensorial I para o córtex parietal, uma área chamada de *área de associação somatossensorial*, como discutiremos subseqüentemente.

Funções da Área Somatossensorial I

A excisão bilateral ampla da área somatossensorial I provoca a perda dos seguintes tipos de julgamento sensorial:

1. A pessoa é incapaz de localizar discretamente as diferentes sensações em diferentes partes do corpo. Entretanto, ela pode localizar estas sensações grosseiramente, como localizá-las em uma das mãos, em uma região do corpo ou em uma das pernas. Assim, fica claro que o tronco cerebral, o tálamo e algumas regiões do córtex cerebral, que normalmente não são consideradas como envolvidas com as sensações somáticas, podem realizar algum grau de localização.
2. A pessoa é incapaz de analisar diferentes graus de pressão sobre o corpo.
3. A pessoa é incapaz de avaliar o peso dos objetos.
4. A pessoa é incapaz de avaliar os contornos e as formas dos objetos. Isto é chamado de *estereognosia*.

5. A pessoa é incapaz de avaliar a textura dos materiais porque este tipo de julgamento depende de sensações altamente críticas causadas pelo movimento dos dedos sobre a superfície que está sendo avaliada.

Observe que nesta descrição nada foi dito a respeito da perda das sensibilidades dolorosa e térmica. Na ausência apenas da área somatossensorial I, a avaliação dessas modalidades de sensibilidade ainda está preservada, tanto em qualidade como em intensidade. Porém, as sensações são pouco localizadas, indicando que a *localização* da dor e da sensação térmica depende principalmente do mapa topográfico do corpo na área somatossensorial I.

Áreas de Associação Somatossensoriais

As áreas corticais 5 e 7 de Brodmann, localizadas no córtex parietal, atrás da área somatossensorial I (Fig. 47-5), desempenham papéis importantes na interpretação dos significados mais profundos da informação sensorial dentro as áreas somatossensoriais. Assim sendo, estas áreas são chamadas de *áreas de associação somatossensoriais*.

A estimulação elétrica de uma área de associação somatossensorial pode ocasionalmente fazer com que uma pessoa acordada experimente uma sensação corporal complexa, às vezes até mesmo a “sensação” de um objeto como uma faca ou uma bola. Portanto, parece claro que a área de associação somatossensorial combina informações provenientes de muitas regiões na área somatossensorial primária para interpretar o seu significado. O arranjo anômico dos tratos neuronais que entram na área de associação somatossensorial é adequado a esta função, porque esta área recebe sinais provenientes (1) da área somatossensorial I, (2) dos núcleos ventrobasais do tálamo, (3) de outras áreas do tálamo, (4) do córtex visual, e (5) do córtex auditivo.

Efeito da Remoção da Área de Associação Somatossensorial

— **Amorfossíntese.** Quando a área de associação somatossensorial é removida de um dos lados do cérebro, a pessoa perde a capacidade de reconhecer objetos e formas complexas percebidos no lado oposto do corpo. Além disso, ela perde a maioria das sensações da forma de seu próprio corpo ou de partes do corpo do lado oposto. De fato, a pessoa não percebe o lado oposto do corpo — isto é, ela esquece que ele está lá. Portanto, ela também esquece, frequentemente, de usar o outro lado para as funções motoras. Similarmente, ao perceber os objetos, a pessoa tende a reconhecer apenas um lado do objeto e esquece mesmo que o outro lado existe. Esta deficiência sensorial complexa é chamada de *amorfossíntese*.

Características Gerais da Transmissão e da Análise do Sinal no Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial

Circuito Neuronal Básico no Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial. A parte inferior da Figura 47-9 mostra a organização básica do circuito neuronal da via da coluna dorsal da medula espinhal, demonstrando que em cada estágio sináptico ocorre divergência. As curvas na parte superior da figura mostram que os neurônios corticais

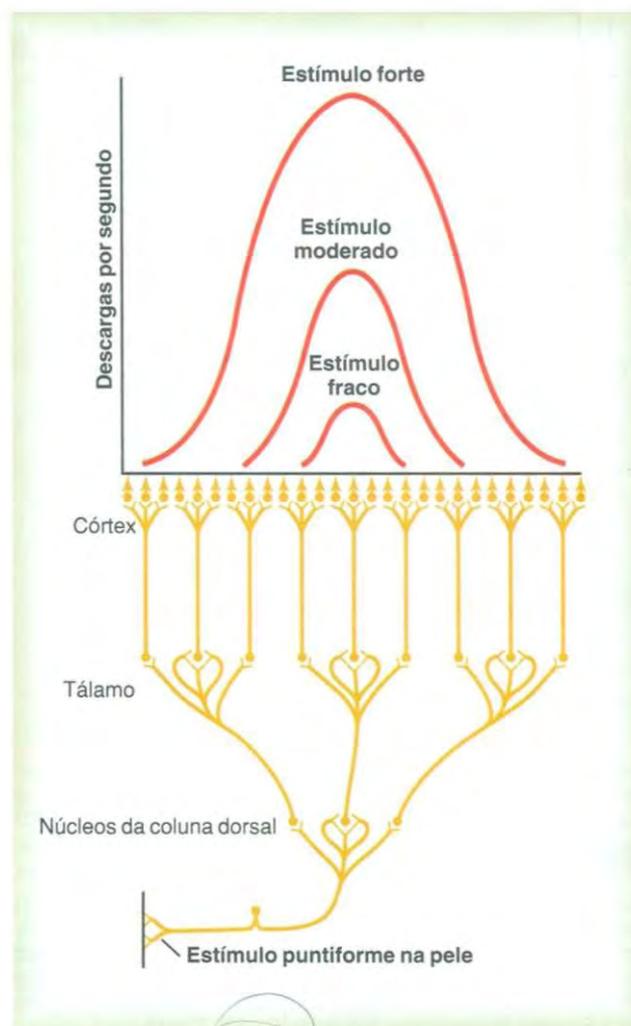


Figura 47-9

Transmissão do sinal de um estímulo puntiforme ao córtex cerebral.

que descarregam com maior intensidade são aqueles situados na parte central do “campo” cortical para cada respectivo receptor. Assim, um estímulo fraco provoca o disparo apenas dos neurônios mais centrais. Um estímulo mais forte faz com que mais neurônios disparem, porém aqueles no centro descarregam com uma frequência consideravelmente maior do que aqueles que estão mais distantes do centro.

Discriminação de Dois Pontos. Um método frequentemente usado para testar a discriminação tátil é determinar para uma certa pessoa a chamada capacidade discriminatória dos “dois pontos”. Nesse teste, duas agulhas são pressionadas levemente contra a pele ao mesmo tempo, e a pessoa relata se estão sendo percebidos dois pontos de estimulação ou apenas um ponto. Nas pontas dos dedos, uma pessoa pode distinguir dois pontos separados mesmo quando as agulhas estão tão próximas quanto 1 a 2 milímetros. Entretanto, nas costas, as agulhas usualmente têm que estar a uma distância de pelo menos 30 a 70 milímetros para que dois pontos separados possam ser detectados. A

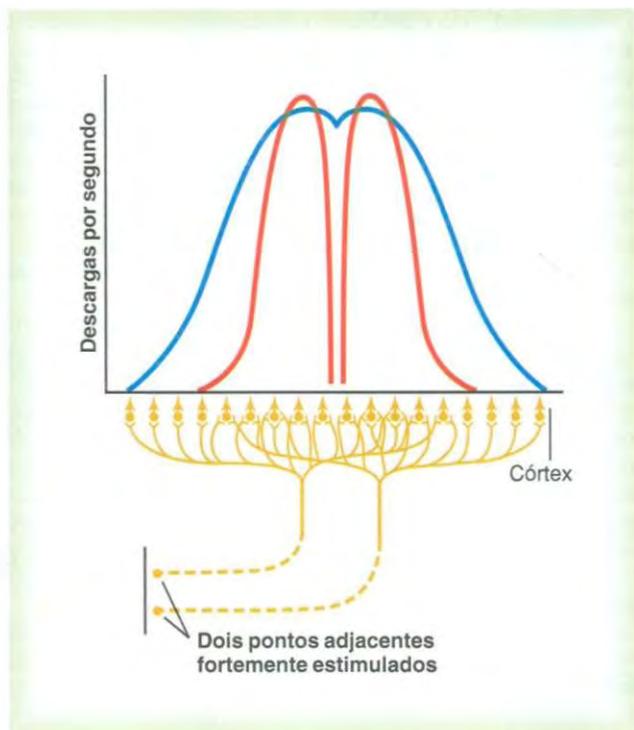


Figura 47-10

Transmissão de sinais para o córtex de dois estímulos pontiformes adjacentes. A curva azul representa o padrão de estimulação cortical sem a inibição "periférica" e as duas curvas vermelhas representam o padrão quando a inibição "periférica" não ocorre.

razão para esta diferença é o número diferente de receptores táteis especializados nas duas áreas.

A Figura 47-10 mostra o mecanismo pelo qual a via da coluna dorsal (assim como todas as outras vias sensoriais) transmite a informação sobre a discriminação de dois pontos. Esta figura mostra dois pontos adjacentes sobre a pele que são estimulados fortemente, bem como as áreas do córtex somatossensorial (grandemente aumentadas) que são excitadas pelos sinais provenientes desses dois pontos. A curva azul mostra o padrão espacial da excitação cortical quando ambos os pontos sobre a pele são estimulados simultaneamente. Observe que a zona de excitação resultante apresenta dois picos separados. Estes dois picos, separados por um vale, possibilitam que o córtex sensorial detecte a presença de dois pontos de estimulação, em vez de um único ponto. A capacidade do sistema sensorial de distinguir a estimulação de dois pontos é fortemente influenciada por outro mecanismo, a *inibição lateral*, como será explicado na próxima seção.

Efeito da Inibição Lateral (Também Chamada de Inibição Periférica) no Aumento do Grau de Contraste do Padrão Espacial Percebido. Como destacado no Capítulo 46, praticamente todas as vias sensoriais, quando excitadas, originam, simultaneamente, sinais *inibitórios* laterais; estes se difundem para os lados do sinal excitatório e inibem os neurônios adjacentes. Por exemplo, considere um neurônio excitado em um núcleo da coluna dorsal. Além do sinal excitatório central, vias laterais curtas transmitem sinais inibitórios para os neurônios circunjacentes. Isto é,

estes sinais são transmitidos através de interneurônios adicionais que liberam um neurotransmissor inibitório.

A importância da *inibição lateral* é que ela bloqueia a disseminação lateral dos sinais excitatórios e, portanto, aumenta o grau de contraste do padrão sensorial percebido no córtex cerebral.

No caso do sistema da coluna dorsal, os sinais inibitórios laterais ocorrem em todos os níveis sinápticos — por exemplo, (1) nos núcleos da coluna dorsal da medula oblonga, (2) nos núcleos ventrobaisais do tálamo, e (3) no próprio córtex cerebral. Em cada um destes níveis, a inibição lateral ajuda a bloquear a propagação lateral do sinal excitatório. Como resultado, os picos de excitação se destacam, e grande parte da estimulação difusa circundante é bloqueada. Este efeito está demonstrado pelas duas curvas vermelhas na Figura 47-10, em que ocorre a separação completa dos picos quando a intensidade da inibição lateral é grande.

Transmissão das Sensações com Mudanças Rápidas e Repetitivas. O sistema da coluna dorsal também é particularmente importante na transmissão de informações sensoriais que mudam rapidamente. Com base no registro dos potenciais de ação, este sistema pode reconhecer alterações dos estímulos que ocorram em um período tão curto quanto 1/400 de um segundo.

Sensação Vibratória. Os sinais vibratórios são repetidos rapidamente e podem ser detectados como vibrações de até 700 ciclos por segundo. Os sinais vibratórios de alta frequência se originam nos corpúsculos de Pacini na pele e nos tecidos mais profundos, porém os sinais de menor frequência (abaixo de 200 por segundo) podem também se originar nos corpúsculos de Meissner. Estes sinais são transmitidos apenas pela via da coluna dorsal. Por esta razão, a aplicação de vibrações (p. ex., com um "diapasão") em diferentes partes do corpo é uma ferramenta importante usada pelos neurologistas para testar a integridade funcional das colunas dorsais.

Interpretação da Intensidade do Estímulo Sensorial

A finalidade principal da maioria das estimulações sensoriais é informar aos centros superiores sobre o estado do corpo e do meio ambiente. Portanto, é importante que discutamos brevemente alguns dos princípios relacionados à transmissão da *intensidade do estímulo* sensorial aos níveis superiores do sistema nervoso.

A primeira questão que vem à mente é, como é possível para o sistema sensorial transmitir experiências sensoriais com intensidades que variam tremendamente? Por exemplo, o sistema auditivo pode detectar o sussurro mais fraco possível, porém pode também discernir os significados de um som explosivo, mesmo que as intensidades sonoras destas duas experiências variem mais de 10 bilhões de vezes; os olhos podem detectar imagens visuais com intensidades luminosas que variam tanto quanto meio milhão de vezes; e a pele pode detectar diferenças de pressões de 10.000 até 100.000 vezes.

Como uma explicação parcial para estes efeitos, a Figura 46-4 no capítulo anterior mostra a relação entre o potencial receptor produzido pelo corpúsculo de Pacini e a intensidade do estímulo sensorial. Nas estimulações de baixa intensidade, pequenas alterações na intensidade aumentam marcadamente o potencial, enquanto nas esti-

mulações de grande intensidade, os aumentos adicionais no potencial receptor são pequenos. Assim, o corpúsculo de Pacini é capaz de medir acuradamente alterações extremamente pequenas quando os estímulos são de baixa intensidade, porém com níveis altos de intensidade, a alteração no estímulo tem que ser muito maior para provocar a mesma quantidade de alteração no potencial receptor.

O mecanismo de transdução para a detecção sonora pela cóclea do ouvido representa um outro método para distinguir as graduações de intensidade dos estímulos. Quando um som estimula um ponto específico da membrana basal, o som fraco estimula apenas as células ciliadas no ponto da máxima vibração sonora. Porém, à medida que a intensidade sonora aumenta, muito mais células ciliadas serão estimuladas em todas as direções a partir do ponto de vibração máxima. Assim, os sinais são transmitidos por uma quantidade progressivamente maior de fibras nervosas, que é outro mecanismo pelo qual a intensidade do estímulo é transmitida ao sistema nervoso central. Este mecanismo, além do efeito direto da intensidade do estímulo sobre a frequência de impulsos em cada fibra nervosa, como também vários outros mecanismos, torna possível para alguns sistemas sensoriais operar com razoável fidelidade em níveis de intensidade de estímulo que variam milhões de vezes.

Importância da Recepção Sensorial em Uma Gama de Variação de Intensidades Tremendamente Ampla. Se não fosse pela ampla faixa de detecção de intensidade dos estímulos sensoriais que podemos experimentar, os vários sistemas sensoriais operariam mais frequentemente na faixa de detecção da intensidade incorreta. Isto é demonstrado pelas tentativas da maior parte das pessoas, quando fotografando com uma câmera, de ajustar a exposição luminosa sem usar um fotômetro. Avaliando intuitivamente a intensidade luminosa, a pessoa quase sempre expõe excessivamente o filme nos dias muito claros e subexpõe o filme no crepúsculo. Ainda, os próprios olhos das pessoas são capazes de discriminar com grande detalhe objetos na luz intensa do sol ou no crepúsculo; a câmera não consegue fazer isto sem uma manipulação muito especial por causa da estreita faixa crítica de intensidade luminosa necessária para a exposição adequada do filme.

Avaliação da Intensidade do Estímulo

Princípio de Weber-Fechner — Detecção da “Razão” da Força do Estímulo. Em meados dos anos de 1800, Weber inicialmente e em seguida Fechner propuseram o princípio de que *as graduações da força do estímulo são discriminadas aproximadamente na proporção do logaritmo da força do estímulo*. Isto é, uma pessoa que já sustente um peso de 30 gramas na sua mão pode detectar, no limite, um aumento adicional de um grama no peso. E, quando já sustenta 300 gramas, ela pode apenas detectar um aumento de 10 gramas no peso. Assim, neste caso, a razão da alteração na força do estímulo necessária para a detecção permanece essencialmente constante, cerca de 1 para 30, que é o que o princípio logarítmico significa. Para expressar isto matematicamente.

$$\text{Força do sinal interpretado} = \text{Log (Estímulo)} + \text{Constante}$$

Mais recentemente, tornou-se evidente que o princípio de Weber-Fechner é quantitativamente acurado apenas para as intensidades mais elevadas das experiências sensoriais

visuais, auditivas e cutâneas, e pouco se aplica à maioria dos outros tipos de experiências sensoriais. Apesar disso, é interessante lembrarmos o princípio de Weber-Fechner, porque ele enfatiza que quanto maior a intensidade sensorial experienciada, maior tem que ser a alteração adicional para que a mente a detecte.

Lei da Potência. Outra tentativa dos psicofisiologistas para encontrar uma boa relação matemática é a fórmula seguinte, conhecida como a lei da potência.

$$\text{Força do sinal interpretado} = K \cdot (\text{Estímulo} - k)^y$$

Nesta fórmula, o expoente y e as constantes K e k são diferentes para cada tipo de sensação.

Quando esta relação da lei da potência é colocada em um gráfico usando-se coordenadas logarítmicas duplas, como mostrado na Figura 47-11, e quando os valores quantitativos apropriados são encontrados para as constantes y , K e k , pode ser obtida uma relação linear entre a força do estímulo interpretado e a força real do estímulo em uma grande faixa, para quase qualquer tipo de percepção sensorial.

✧ Sensações de Posição

As *sensações de posição* são frequentemente também chamadas de *sensações proprioceptivas*. Elas podem ser divididas em dois subtipos: (1) *sensação de posição estática*, que significa a percepção consciente da orientação das diferentes partes do corpo relacionadas entre si, e (2) *sensação de velocidade do movimento*, também chamada de *cinestesia* ou *propriocepção dinâmica*.

Receptores da Sensação Posicional. A percepção da posição, tanto estática quanto dinâmica, depende do conhecimento dos graus de angulação de todas as articulações em



Figura 47-11

Demonstração gráfica da “lei da potência”, que expressa a relação entre a força real de um estímulo e a força com que a mente o interpreta. Observe que a lei da potência não se aplica às forças de estímulo muito fracas ou muito fortes.

todos os planos e de suas velocidades de mudança. Portanto, múltiplos tipos diferentes de receptores auxiliam a determinar a angulação articular e são usados em conjunto para a sensação de posição. São usados tanto receptores táteis cutâneos quanto receptores profundos próximos das articulações. No caso dos dedos, onde os receptores cutâneos existem em grande abundância, acredita-se que até metade do reconhecimento da posição seja detectada por eles. Ao contrário, na maioria das maiores articulações do corpo, os receptores profundos são mais importantes.

Para a determinação da angulação articular nas faixas médias do movimento, dentre os receptores mais importantes estão os *fusos musculares*. Eles também são extremamente importantes em auxiliar o controle do movimento muscular, como veremos no Capítulo 54. Quando o ângulo de uma articulação está mudando, alguns músculos são estirados enquanto outros não, e a informação sobre o estiramento final dos fusos é transmitida para o sistema computacional da medula espinhal e regiões superiores do sistema da coluna dorsal para a decifração das angulações articulares.

Nos extremos da angulação articular, o estiramento dos ligamentos e dos tecidos profundos em torno das articulações é um fator adicional importante na determinação da posição. Os tipos de terminações sensoriais usadas para isto são os corpúsculos de Pacini, as terminações de Ruffini e os receptores similares aos órgãos tendinosos de Golgi, encontrados nos tendões musculares.

Os corpúsculos de Pacini e os fusos musculares são especialmente adaptados para a detecção de altas velocidades de alterações. É provável que estes sejam os principais receptores responsáveis pela detecção da velocidade do movimento.

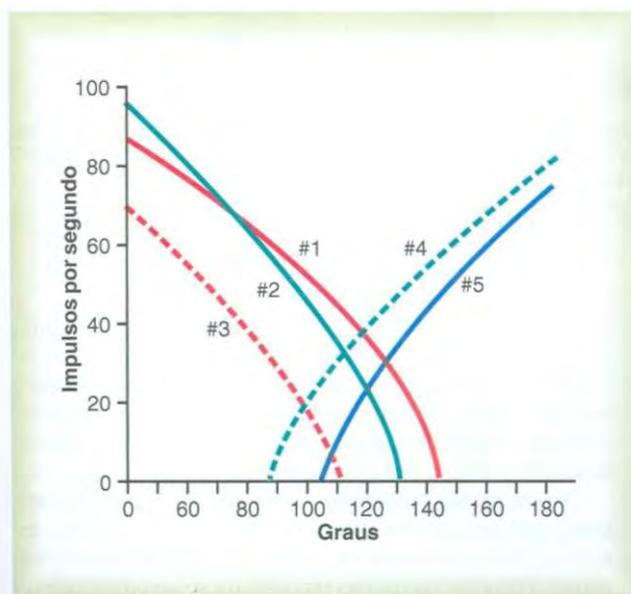


Figura 47-12

Respostas típicas de cinco neurônios talâmicos diferentes no complexo ventrobasal do tálamo quando o joelho é movimentado através de sua amplitude de movimentos. (Dados de Mountcastle VB, Poggio GF, Werner G: The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over the intensive continuum. *J Neurophysiol* 26:807, 1963.)

Processamento da Informação Sensorial de Posição na Via da Coluna Dorsal-Lemnisco Medial. Com referência à Figura 47-12, observa-se que os *neurônios talâmicos* que respondem à rotação articular pertencem a duas categorias: (1) aqueles maximamente estimulados quando a articulação está em rotação completa e (2) aqueles maximamente estimulados quando a articulação está em rotação mínima. Assim, os sinais dos receptores articulares individuais são usados para informar o sistema nervoso central o quanto cada articulação está girada.

Transmissão dos Sinais Sensoriais Menos Críticos na Via Ântero-lateral

A via ântero-lateral para a transmissão de sinais sensoriais da medula espinhal para o encéfalo, ao contrário da via da coluna dorsal, transmite sinais sensoriais que não necessitam de localização altamente discreta da fonte do sinal e que não requerem a discriminação de graduações finas da intensidade. Estes tipos de sinais incluem dor, calor, frio, tato grosseiro, cócegas, prurido, e sensações sexuais. No Capítulo 48, as sensações de dor e de temperatura serão discutidas especificamente.

Anatomia da Via Ântero-lateral

As *fibras ântero-laterais da medula espinhal* se originam principalmente nas lâminas I, IV, V e VI do corno dorsal (Fig. 47-2). Estas lâminas são o local em que muitas das fibras nervosas sensoriais da raiz dorsal terminam depois de entrar na medula espinhal.

Como mostrado na Figura 47-13, as fibras ântero-laterais cruzam imediatamente na *comissura anterior* da medula espinhal para as *colunas brancas anteriores e laterais* do lado oposto, onde ascendem em direção do encéfalo por intermédio dos *tratos espinotalâmicos anterior e lateral*.

A terminação superior dos dois tratos espinotalâmicos se dá principalmente em dois locais: (1) difusamente nos *núcleos reticulares do tronco cerebral* e (2) em dois complexos nucleares diferentes do tálamo, o *complexo ventrobasal* e os *núcleos intralaminares*. Em geral, os sinais táteis são transmitidos principalmente para o complexo ventrobasal, terminando em algum dos mesmos núcleos talâmicos onde os sinais táteis da coluna dorsal terminam. Daqui, os sinais são transmitidos para o córtex somatossensorial juntamente com os sinais das colunas dorsais.

Ao contrário, apenas uma pequena fração dos sinais de dor se projeta diretamente para o complexo ventrobasal do tálamo. Em vez disso, a maioria destes sinais termina nos núcleos reticulares do tronco cerebral de onde partem projeções para os núcleos intralaminares do tálamo, onde os sinais de dor são processados adicionalmente, como discutidos com detalhes no Capítulo 48.

Características da Transmissão na Via Ântero-lateral. Em geral, os mesmos princípios do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial se aplicam à transmissão na via ântero-lateral, exceto pelas seguintes diferenças: (1) as velocidades de transmissão são apenas de um terço à metade daquelas do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial, variando entre 8 e 40 m/s; (2) o grau de localização espacial dos sinais é pequeno; (3) as graduações de intensidades são também menos acuradas, sendo a maioria das

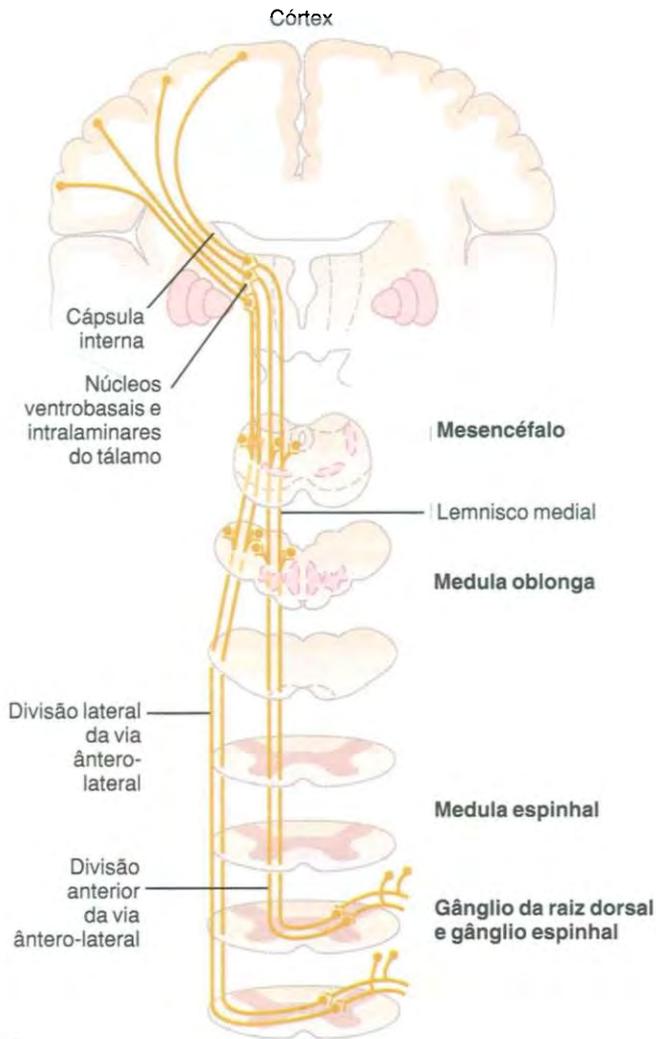


Figura 47-13

Divisões anterior e lateral da via sensorial ântero-lateral.

sensibilidades reconhecida em 10 a 20 graduações de força, em vez de tantas quantas 100 graduações no sistema da coluna dorsal; e (4) a capacidade de transmitir sinais que mudam rapidamente ou que se repetem rapidamente é pequena.

Assim, é evidente que o sistema ântero-lateral é um tipo de sistema de transmissão mais grosseiro que o sistema da coluna dorsal-lemnisco medial. Ainda assim, certas modalidades de sensações são transmitidas apenas por este sistema e não pelo sistema da coluna dorsal-lemnisco medial. Estas são as sensações de dor, temperatura, cócegas, coceira, e sexuais, além do tato grosseiro e da pressão.

Alguns Aspectos Especiais da Função Somatossensorial

Função do Tálamo na Sensação Somática

Quando o córtex somatossensorial de um ser humano é destruído, a pessoa perde a maioria das sensibilidades

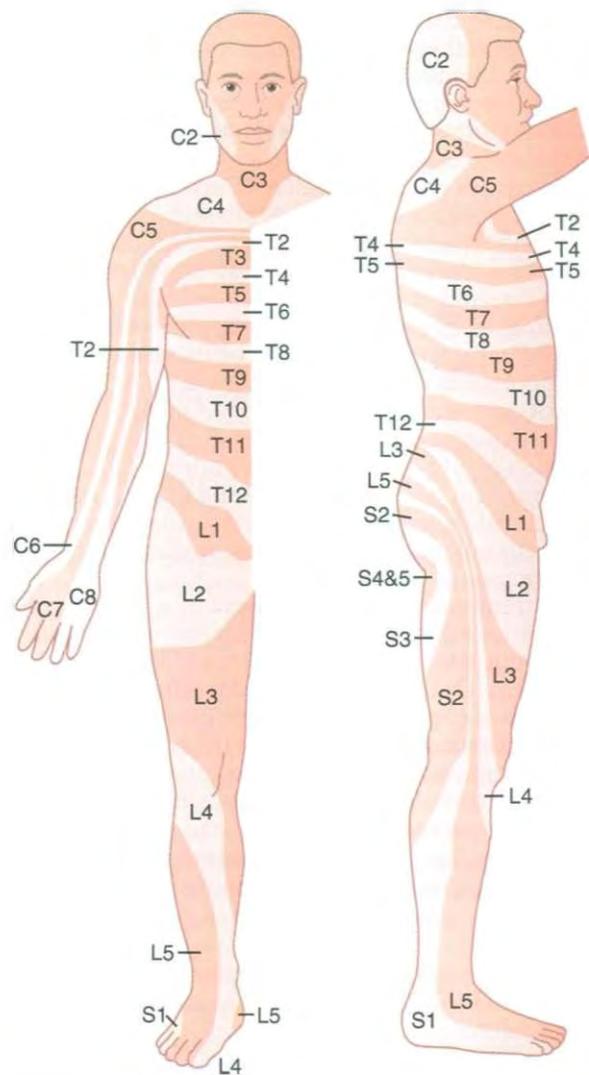


Figura 47-14

Dermátomos. (Modificada de Grinker RR, Sahs AL: Neurology, 6th ed. Springfield, IL: Charles Thomas, 1966. Cortesia de Charles C Thomas, Publisher, Ltd., Springfield, Illinois.)

táteis críticas, porém um leve grau de sensibilidade tátil grosseira retorna. Portanto, deve-se considerar que o tálamo (assim como outros centros inferiores) apresenta uma leve capacidade de discriminar a sensação tátil, ainda que ele normalmente funcione principalmente como retransmissor deste tipo de informação para o córtex.

Ao contrário, a perda do córtex somatossensorial tem um pequeno efeito na percepção da sensação dolorosa e apenas um moderado efeito sobre a percepção de temperatura. Portanto, há muitas razões para se acreditar que o tronco cerebral, o tálamo e outras regiões basais associadas do encéfalo desempenhem papéis dominantes na discriminação dessas sensações. É interessante que estas sensações apareceram muito precocemente no desenvolvimento filogenético dos animais, enquanto as sensações táteis críticas e o córtex somatossensorial desenvolveram-se mais tardiamente.

Controle Cortical da Sensibilidade Sensorial — Sinais “Corticífugos”

Além dos sinais somatossensoriais transmitidos da periferia para o encéfalo, sinais *corticífugos* são transmitidos na direção oposta do córtex cerebral para as estações retransmissoras sensoriais inferiores do tálamo, medula oblonga e medula espinhal; eles controlam a intensidade da sensibilidade da aferência sensorial.

Os sinais corticífugos são quase inteiramente inibitórios, de modo que, quando a intensidade da aferência sensorial se torna muito grande, os sinais corticífugos automaticamente diminuem a transmissão nos núcleos de retransmissão. Isto faz duas coisas: primeira, diminui a dispersão lateral dos sinais sensoriais nos neurônios adjacentes e, desta forma, aumenta o grau de precisão no padrão do sinal. Segunda, mantém o sistema sensorial operando em uma faixa de sensibilidade que não seja tão baixa a ponto de os sinais serem ineficientes, nem tão alta a ponto de o sistema receber informações além de sua capacidade de diferenciar os padrões sensoriais. Este princípio do controle da sensibilidade corticífuga é usado por todos os sistemas sensoriais, não apenas pelo sistema somático, como se explica nos capítulos subsequentes.

Campos Segmentares de Sensação — Os Dermátomos

Cada nervo espinhal inerva um “campo segmentar” da pele, chamado *dermátomo*. Os diferentes dermátomos estão representados na Figura 47-14. Nesta, eles são mostrados como se houvesse fronteiras distintas entre os dermátomos adjacentes, o que está longe da verdade, porque existem muitas superposições de segmento para segmento.

A figura mostra que a região anal do corpo se situa no dermátomo do segmento mais distal da medula, dermátomo S5. No embrião, esta é a região da cauda e a porção mais distal do corpo. As pernas se originam embriologicamente dos segmentos lombares e sacrais superiores (L2 até S3), em vez dos segmentos sacrais distais, o que é evidente no mapa de dermátomos. Pode-se usar um mapa de dermátomos como o mostrado na Figura 47-14 para determinar o nível na medula espinhal em que ocorreu uma lesão medular, quando as sensações periféricas estão alteradas pela lesão.

Referências

- Bosco G, Poppele RE: Proprioception from a spinocerebellar perspective. *Physiol Rev* 81:539, 2001.
- Chen R, Cohen LG, Hallett M: Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 111(4):761, 2002.
- Cohen YE, Andersen RA: A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci* 3:553, 2002.
- Craig AD: Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 26:1, 2003.
- Foeller E, Feldman DE: Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 14:89, 2004.
- Haines DE: *Fundamental Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- Haines DE, Lancon JA: *Review of Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 2003.
- Ivry RB, Spencer RM: The neural representation of time. *Curr Opin Neurobiol* 14:225, 2004.
- Janig W, Baron R: Complex regional pain syndrome: mystery explained? *Lancet Neurol* 2:687, 2003.
- Jeannerod M: The mechanism of self-recognition in humans. *Behav Brain Res* 142:1, 2003.
- Johnson KO: The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol* 11:455, 2001.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Lumb BM: Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. *News Physiol Sci* 19:22, 2004.
- Maravita A, Spence C, Driver J: Multisensory integration and the body schema: close to hand and within reach. *Curr Biol* 13:R531, 2003.
- Pears S, Jackson SR: Cognitive neuroscience: vision and touch are constant companions. *Curr Biol* 14:R349, 2004.
- Petersen CC: The barrel cortex — integrating molecular, cellular and systems physiology. *Pflugers Arch* 447:126, 2003.
- Pouget A, Deneve S, Duhamel JR: A computational perspective on the neural basis of multisensory spatial representations. *Nat Rev Neurosci* 3:741, 2002.
- Sommer MA: The role of the thalamus in motor control. *Curr Opin Neurobiol* 13:663, 2003.
- Suga N, Ma X: Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system. *Nat Rev Neurosci* 4:783, 2003.
- Thaut MH: Neural basis of rhythmic timing networks in the human brain. *Ann N Y Acad Sci* 999:364, 2003.

Sensações Somáticas: II. Dor, Cefaléia e Sensações Térmicas



Muitas, se não a maioria, das enfermidades do corpo causam dor. Além disso, a capacidade de diagnosticar diferentes doenças depende em grande parte do conhecimento médico das diferentes qualidades de dor. Por estes motivos, a primeira parte deste capítulo trata principalmente da dor e das bases fisiológicas de alguns fenômenos clínicos associados.

A Dor É um Mecanismo Protetor. A dor ocorre sempre que qualquer tecido é lesionado, fazendo com que o indivíduo reaja para remover o estímulo doloroso. Mesmo em atividades simples como o ato de sentar durante longos períodos sobre os ísquios pode causar destruição tecidual pela falta de fluxo sanguíneo para a pele comprimida pelo peso do corpo. Quando a pele fica dolorida como o resultado da isquemia, a pessoa normalmente transfere o peso de modo subconsciente. Mas uma pessoa que tenha perdido a sensação da dor, como após uma lesão da medula espinhal, não irá sentir esta dor e, conseqüentemente, não vai realizar o movimento de transferência do peso. Isto resultará em desarranjo e descamação total da pele nas áreas de pressão.

Tipos de Dor e Suas Qualidades — Dor Rápida e Dor Lenta

A dor é classificada em dois tipos principais: *dor rápida* e *dor lenta*. A dor rápida é sentida dentro de 0,1 segundo após a aplicação de um estímulo doloroso, enquanto a dor lenta começa somente após um segundo ou mais, aumentando lentamente durante vários segundos e algumas vezes durante minutos. Durante o curso deste capítulo, nós veremos que as vias de condução para estes dois tipos de dor são diferentes e que cada uma delas possui qualidades específicas.

A dor rápida também é descrita por meio de vários nomes alternativos, como *dor pontual*, *dor em agulhada*, *dor aguda* e *dor elétrica*. Este tipo de dor é sentido quando uma agulha é introduzida na pele, quando a pele é cortada por uma faca, ou quando a pele é agudamente queimada. Ela também é sentida quando a pele é submetida a um choque elétrico. A dor pontual-rápida não é sentida nos tecidos mais profundos do corpo.

A dor lenta também possui vários nomes, como *dor em queimação*, *dor persistente*, *dor pulsátil*, *dor nauseante* e *dor crônica*. Este tipo de dor geralmente está associado a *destruição tecidual*. Ela pode levar a um sofrimento prolongado e insuportável e pode ocorrer na pele e em quase todos os órgãos ou tecidos profundos.

Receptores para Dor e Sua Estimulação

Os Receptores para Dor São Terminações Nervosas Livres. Os receptores para dor na pele e em outros tecidos são terminações nervosas livres. Eles estão espalhados nas camadas superficiais da *pele*, bem como em certos tecidos internos como o *periósteo*, *paredes das artérias*, *superfícies articulares* e a *foice* e o *tentório* na abóbada craniana. A maioria dos outros tecidos profundos está esparsamente suprida com terminações nervosas para a dor; porém, lesões teciduais extensas podem-se somar e causar uma dor lenta e crônica na maioria destas áreas.

Três Tipos de Estímulos Excitam os Receptores para Dor — Mecânicos, Térmicos e Químicos. A dor pode ser desencadeada por vários tipos de estímulos. Eles são classificados como *estímulos dolorosos mecânicos, térmicos e químicos*. Em geral, a dor rápida é desencadeada por tipos de estímulos mecânicos e térmicos, enquanto a dor crônica pode ser desencadeada pelos três tipos de estímulo.

Algumas das substâncias que excitam o tipo químico de dor são: *bradicinina, serotonina, histamina, íons potássio, ácidos, acetilcolina e enzimas proteolíticas*. Além disso, as *prostaglandinas* e a *substância P* aumentam a sensibilidade das terminações nervosas, mas não excitam diretamente estas terminações. As substâncias químicas são especialmente importantes na estimulação do tipo de dor lenta e persistente que ocorre após lesão tecidual.

Natureza Não-adaptativa dos Receptores para Dor. Ao contrário da maioria dos outros receptores do corpo, os receptores para dor se adaptam muito pouco e algumas vezes não se adaptam. De fato, sob certas circunstâncias, a excitação das fibras dolorosas torna-se progressivamente maior na medida em que o estímulo persiste, especialmente para a dor lenta-persistente-nauseante. Este aumento da sensibilidade dos receptores para dor é chamado de *hiperalgesia*. Pode-se compreender prontamente a importância desta ausência de adaptação dos receptores para dor, pois isto possibilita que a pessoa esteja ciente da presença de um estímulo lesivo enquanto a dor persistir.

Velocidade da Lesão Tecidual como um Estímulo para a Dor

Uma pessoa comum começa a sentir dor quando a pele é aquecida acima de 45°C, como demonstrado na Figura 48-1. Esta também é a temperatura na qual os tecidos começam a ser lesionados pelo calor; na verdade, os tecidos são finalmente destruídos se a temperatura permanecer acima deste nível indefinidamente. Portanto, é evidente que a dor secundária ao calor está intimamente relacionada à *velocidade em que ocorre o dano aos tecidos* e não ao dano total que já ocorreu.

A intensidade da dor também está intimamente relacionada à *velocidade do dano tecidual* por causas diferentes do calor, como infecção bacteriana, isquemia dos tecidos, contusão dos tecidos e outras.

Importância Especial dos Estímulos Dolorosos Químicos durante a Lesão Tecidual. Extratos dos tecidos lesionados podem causar dor intensa quando são injetados sob a pele normal. A maior parte das substâncias químicas descritas anteriormente, que excitam os receptores químicos para dor, pode ser encontrada nestes extratos. A *bradicinina* é uma substância que parece induzir a dor de modo mais acentuado do que as outras substâncias. Muitos pesquisadores sugeriram que a bradicinina possa ser a principal responsável na indução da dor após um dano tecidual. Além disso, a intensidade da dor se correlaciona ao aumento local na concentração do íon potássio ou ao aumento na concentração de enzimas proteolíticas que atacam diretamente as terminações nervosas e estimulam a dor por tornar as membranas nervosas mais permeáveis aos íons.

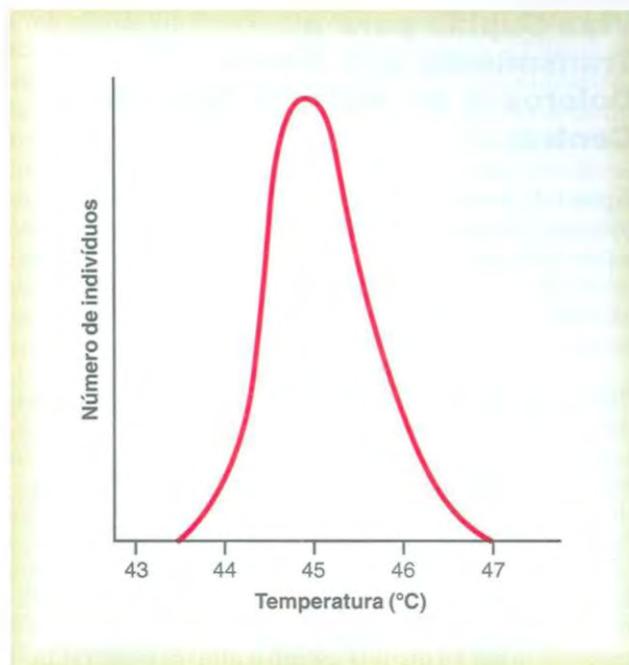


Figura 48-1

Curva de distribuição obtida de um grande número de pessoas demonstrando a temperatura cutânea mínima que desencadeia dor. (Modificada de Hardy DJ: Nature of pain. J Clin Epidemiol 4:22, 1956.)

Isquemia Tecidual como Causa da Dor. Quando o fluxo sanguíneo para um tecido é bloqueado, o tecido geralmente se torna muito dolorido em poucos minutos. Quanto maior for a velocidade do metabolismo deste tecido, mais rapidamente a dor aparece. Por exemplo, se um manguito de esfigmomanômetro for colocado ao redor do braço e for inflado até a interrupção do fluxo sanguíneo, o exercício dos músculos do antebraço algumas vezes pode causar dor em 15 a 20 segundos. Na ausência de exercício muscular, a dor pode não aparecer antes de 3 a 4 minutos, mesmo que o fluxo sanguíneo para o músculo permaneça zero.

Uma das causas sugeridas para a dor durante a isquemia é o acúmulo de grandes quantidades de ácido láctico nos tecidos, formadas em consequência do metabolismo anaeróbico (metabolismo sem oxigênio). Também é provável que outros agentes químicos, como a bradicinina e as enzimas proteolíticas, sejam formados nos tecidos por causa do dano celular, e que estes agentes, juntamente com o ácido láctico, estimulem as terminações nervosas para a dor.

Espasmo Muscular como Causa da Dor. O espasmo muscular também é uma causa comum de dor, sendo a base de muitas síndromes clínicas dolorosas. Esta dor provavelmente resulta em parte do efeito direto do espasmo muscular na estimulação de receptores para dor mecanossensíveis, mas também pode resultar de um efeito indireto do espasmo muscular comprimindo vasos sanguíneos e levando à isquemia. Além disso, o espasmo aumenta a velocidade do metabolismo do tecido muscular, tornando a isquemia relativa ainda maior e criando condições ideais para a liberação de substâncias químicas indutoras da dor.

Vias Duplas para a Transmissão dos Sinais Dolorosos ao Sistema Nervoso Central

Apesar de todos os receptores para dor serem terminações nervosas livres, estas terminações utilizam duas vias separadas para a transmissão de sinais dolorosos ao sistema nervoso central. As duas vias correspondem principalmente aos dois tipos de dor — uma *via para a dor pontual-rápida* e uma *via para a dor lenta-crônica*.

Fibras Dolorosas Periféricas — Fibras “Rápidas” e “Lentas”. Os sinais dolorosos pontuais-rápidos são desencadeados por estímulos mecânicos ou térmicos; eles são transmitidos nos nervos periféricos para a medula espinhal através de fibras A δ do tipo pequeno em velocidades entre 6 e 30 m/s. Inversamente, o tipo de dor lenta-crônica é desencadeado principalmente por estímulos dolorosos do tipo químico, mas algumas vezes por estímulos mecânicos ou térmicos persistentes. Esta dor lenta-crônica é transmitida para a medula espinhal através de fibras tipo C em velocidades entre 0,5 e 2 m/s.

Por causa deste sistema duplo de inervação para a dor, um estímulo doloroso súbito em geral causa uma sensação dolorosa “dupla”: uma dor pontual-rápida que é transmitida para o cérebro pela via de fibras A δ , seguida em um segundo ou mais por uma dor lenta que é transmitida pela via da fibra C. A dor pontual avisa a pessoa rapidamente sobre o perigo e, portanto, desempenha um importante papel na reação imediata do indivíduo para se afastar do estímulo doloroso. A dor lenta tende a aumentar com o passar do tempo. Esta sensação eventualmente produz um sofrimento intolerável de dor continuada e faz com que a pessoa continue tentando aliviar a causa da dor.

Ao entrarem na medula espinhal, oriundas das raízes espinhais dorsais, as fibras da dor terminam em neurônios-relé nos cornos dorsais. Aqui, novamente, existem dois sistemas para o processamento dos sinais dolorosos em seu caminho para o encéfalo, como demonstrado nas Figuras 48-2 e 48-3.

Vias Duplas para Dor na Medula Espinhal e no Tronco Cerebral — O Trato Neoespinotalâmico e o Trato Paleoespinotalâmico

(Ao entrar na medula espinhal, os sinais dolorosos tomam duas vias para o encéfalo, através (1) do *trato neoespinotalâmico* e (2) do *trato paleoespinotalâmico*.

Trato Neoespinotalâmico para Dor Rápida. As fibras dolorosas A δ do tipo rápido transmitem principalmente as dores mecânica e térmica agudas. Elas terminam principalmente na lâmina I (lâmina marginal) dos cornos dorsais, como demonstrado na Figura 48-2, e excitam os neurônios de segunda ordem do trato neoespinotalâmico. Estes neurônios dão origem a fibras longas que cruzam imediatamente para o lado oposto da medula espinhal através da comissura anterior e depois ascendem para o encéfalo nas colunas ântero-laterais.

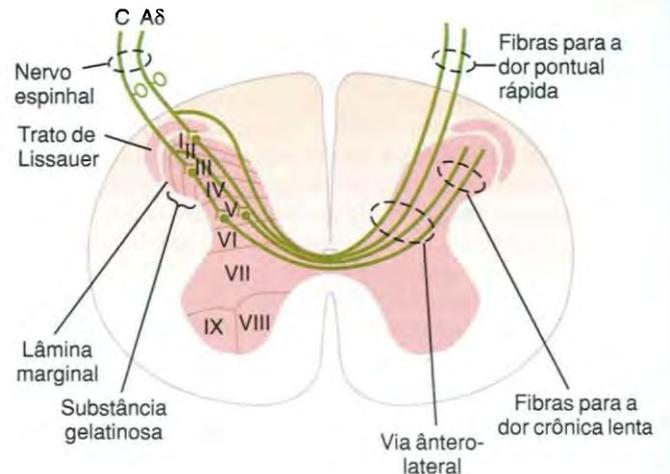


Figura 48-2

Transmissão dos sinais dolorosos “pontual-rápido” e “crônico-lento” para a medula espinhal e através dela em direção ao encéfalo.

Para: Áreas somatossensoriais

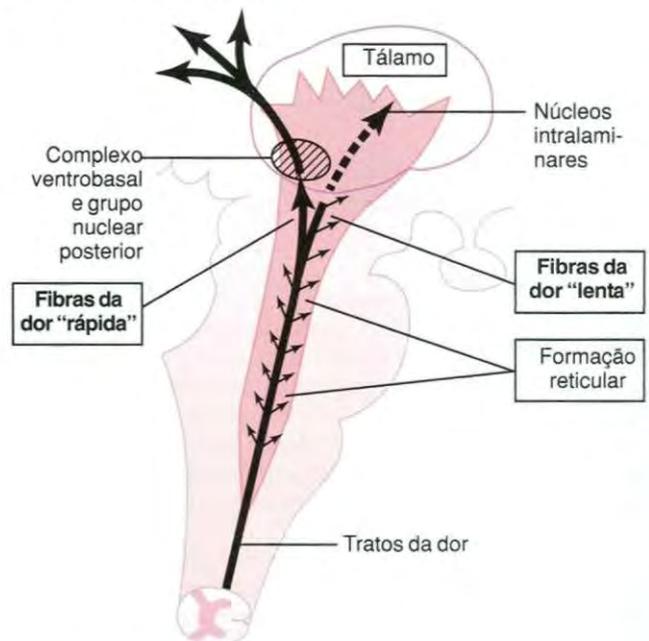


Figura 48-3

A transmissão dos sinais da dor para o tronco cerebral, tálamo e córtex cerebral por meio da *via da dor rápida* e da *via da dor lenta*.

Terminação do Trato Neoespinotalâmico no Tronco Cerebral e no Tálamo. Algumas fibras do trato neoespinotalâmico terminam nas áreas reticulares do tronco cerebral, mas a maioria segue até o tálamo sem interrupção, terminando no *complexo ventrobasal* juntamente com o trato da coluna dorsal-lemnisco medial para sensações táteis, como foi discutido no Capítulo 47. Algumas fibras também terminam no grupo nuclear posterior do tálamo.

Destas áreas talâmicas, os sinais são transmitidos para outras áreas basais do encéfalo, bem como para o córtex somatossensorial.

Capacidade do Sistema Nervoso Central em Localizar a Dor Rápida no Corpo. A dor pontual-rápida pode ser localizada com muito mais precisão nas diferentes partes do corpo que a dor crônica lenta. Entretanto, quando somente são estimulados os receptores para dor, sem a estimulação simultânea dos receptores táteis, mesmo a dor rápida pode ser mal localizada, em geral dentro de 10 centímetros da área estimulada. Quando os receptores táteis que excitam o sistema da coluna dorsal-lemnisco medial são estimulados simultaneamente, a localização pode ser quase exata.

Glutamato, o Provável Neurotransmissor das Fibras Dolorosas Rápidas do Tipo A δ . Acredita-se que o *glutamato* seja a substância neurotransmissora secretada nas terminações nervosas para a dor do tipo A δ da medula espinal. Este é um dos transmissores excitatórios mais amplamente utilizados no sistema nervoso central, em geral com uma duração de ação de somente alguns milissegundos.

Via Paleoespinalâmica para a Transmissão da Dor Crônica Lenta. A via paleoespinalâmica é um sistema muito mais antigo e transmite a dor principalmente oriunda das fibras periféricas crônicas lentas do tipo C, apesar de transmitir alguns sinais das fibras do tipo A δ também. Nesta via, as fibras periféricas terminam na medula espinal quase inteiramente nas lâminas II e III dos cornos dorsais, que em conjunto são denominadas de *substância gelatinosa*, como mostrada na Figura 48-2 pelas fibras da raiz dorsal do tipo C mais laterais. Em seguida, a maior parte dos sinais passa através de um ou mais neurônios de fibra curta dentro dos cornos dorsais propriamente ditos antes de entrar principalmente na lâmina V, também no corno dorsal. Aqui, os últimos neurônios nas séries dão origem a axônios longos que se unem principalmente às fibras da via de dor rápida, passando primeiro através da comissura anterior para o lado oposto da medula, depois para cima, na direção do encéfalo, pela via ântero-lateral.

Substância P, o Provável Neurotransmissor Crônico Lento das Terminações Nervosas do Tipo C. Experiências sugerem que os terminais de fibras para dor do tipo C que entram na medula espinal secretam tanto o neurotransmissor glutamato como a substância P. O glutamato atua instantaneamente e persiste somente por alguns milissegundos. A substância P é liberada muito mais lentamente, tendo sua concentração aumentada em um período de segundos ou mesmo minutos. De fato, foi sugerido que a sensação “dupla” de dor, sentida após uma agulhada, resulte parcialmente do fato de o neurotransmissor glutamato gerar uma sensação de dor rápida, enquanto o neurotransmissor substância P gera uma sensação mais duradoura. Apesar de detalhes ainda não conhecidos, parece claro que o glutamato é o neurotransmissor mais envolvido na transmissão da dor rápida para o sistema nervoso central, e a substância P está relacionada com a dor crônica lenta.

Projeção da Via Paleoespinalâmica (Sinais Dolorosos Crônicos Lentos) para o Tronco Cerebral e o Tálamo. A via paleoespinalâmica crônica lenta termina amplamente no tronco cerebral, na grande área sombreada demonstrada na Figura 48-3. Somente entre um décimo e um quarto das fibras passa até o tálamo. A maioria das fibras termina em uma dentre três áreas: (1) nos *núcleos reticulares* da medula oblonga, ponte e mesencéfalo; (2) na *área tectal* do mesencéfalo, profundamente, até os colículos superior e inferior; ou (3) na *região cinzenta periaquedutal*, que circunda o aqueduto de Sylvius. Estas regiões inferiores do encéfalo parecem ser importantes para os tipos de sofrimento de dor, pois os animais cujos cérebros foram seccionados acima do mesencéfalo para bloquear os sinais de dor que chegam ao cérebro ainda demonstram evidências inegáveis de sofrimento quando qualquer parte do corpo é traumatizada. A partir de áreas do tronco cerebral, vários neurônios de fibras curtas transmitem sinais ascendentes de dor através dos núcleos intralaminar e ventrolateral do tálamo e na direção de certas regiões do hipotálamo e outras regiões basais do encéfalo.

Capacidade muito Baixa do Sistema Nervoso em Localizar precisamente a Fonte de Dor Transmitida na Via Crônica Lenta. A localização da dor transmitida através da via paleoespinalâmica é pobre. Por exemplo, a dor crônica lenta geralmente só pode ser localizada em uma parte principal do corpo, como em um braço ou uma perna, mas não em um ponto específico do braço ou da perna. Isto se dá devido à conectividade multissináptica difusa desta via. Isto explica porque os pacientes em geral possuem sérias dificuldades em localizar a fonte de alguns tipos de dor crônica.

Função da Formação Reticular, Tálamo e Córtex Cerebral na Avaliação da Dor. A remoção completa das áreas somatossensoriais do córtex cerebral não destrói a capacidade de o animal perceber a dor. Portanto, é provável que os impulsos dolorosos que penetram na formação reticular do tronco cerebral, tálamo e outras regiões inferiores do encéfalo causem uma percepção consciente de dor. Isto não significa que o córtex cerebral não tenha relação com a avaliação normal da dor; o estímulo elétrico das áreas somatossensoriais corticais faz com que o ser humano perceba uma dor leve em cerca de 3% dos pontos estimulados. Entretanto, acredita-se que o córtex desempenhe um papel especialmente importante na interpretação da qualidade da dor, mesmo que a percepção da dor seja uma função principalmente dos centros inferiores.

Capacidade Especial dos Sinais Dolorosos em Desencadear uma Excitabilidade Encefálica Geral. A estimulação elétrica das *áreas reticulares do tronco cerebral* e dos *núcleos intralaminares do tálamo*, áreas onde terminam os estímulos da dor lenta, possui um forte efeito de alerta sobre a atividade neural de todo o encéfalo. De fato, estas duas áreas constituem parte do principal “sistema de alerta”, que será discutido no Capítulo 59. Isto explica porque é quase impossível para uma pessoa dormir nos casos de dor grave.

Interrupção Cirúrgica das Vias Dolorosas. Quando uma pessoa apresenta uma dor grave e intratável (algumas vezes resultante de um câncer de rápida disseminação), é necessário aliviar a dor. Para isto, as vias neurais da dor podem ser cortadas em um dentre vários pontos. Se a dor se localiza na parte inferior do corpo, uma *cordotomia* na região torácica da medula espinhal geralmente alivia a dor durante algumas semanas ou meses. Para isto, a medula espinhal no lado oposto ao da dor é parcialmente cortada em seu *quadrante ântero-lateral* para interromper a via sensorial ântero-lateral.

Entretanto, uma cordotomia nem sempre é bem-sucedida no alívio da dor, por dois motivos. Primeiro, muitas fibras dolorosas da parte superior do corpo não cruzam para o lado oposto da medula espinhal até que tenham atingido o encéfalo, de modo que a cordotomia não transecciona estas fibras. Segundo, a dor frequentemente retorna vários meses depois, parcialmente como resultado da sensibilização de outras vias que normalmente são muito fracas para serem eficientes (p. ex., vias esparsas na medula espinhal dorsolateral). Outro procedimento cirúrgico experimental para aliviar a dor é a cauterização de áreas dolorosas específicas nos núcleos intralaminares no tálamo, que geralmente alivia os tipos de dor crônica, mantendo intacta a avaliação da dor “aguda”, um importante mecanismo protetor.

Sistema de Supressão da Dor (“Analgesia”) no Encéfalo e na Medula Espinhal

O grau de reação de uma pessoa à dor varia tremendamente. Isto resulta parcialmente de uma capacidade do próprio encéfalo em suprimir as aferências de sinais dolorosos para o sistema nervoso através da ativação de um sistema de controle de dor chamado *sistema de analgesia*.

O sistema de analgesia é mostrado na Figura 48-4. Ele consiste em três grandes componentes: (1) As áreas *periventricular* e da *substância cinzenta periaquedutal* do mesencéfalo e região superior da ponte que circundam o aqueduto de Sylvius e porções do terceiro e do quarto ventrículos. Os neurônios destas áreas enviam sinais para (2) o *núcleo magno da rafe*, um fino núcleo da linha média localizado nas regiões inferior da ponte e superior da medula oblonga, e o *núcleo reticular paragigantocelular*, localizado lateralmente na medula oblonga. A partir destes núcleos, os sinais de segunda ordem são transmitidos através das colunas dorsolaterais da medula espinhal, para (3) um *complexo inibitório da dor localizado nos cornos dorsais da medula espinhal*. Neste ponto, os sinais de analgesia podem bloquear a dor antes de esta ser transmitida para o encéfalo.

A estimulação elétrica, tanto na área cinzenta periaquedutal quanto no núcleo magno da rafe, pode suprimir muitos sinais de dor fortes que entram através das raízes espinhais dorsais. Além disso, a estimulação de áreas encefálicas ainda mais altas que excitam a substância cinzenta periaquedutal também pode suprimir a dor. Algumas destas áreas são (1) os *núcleos periventriculares no hipotálamo*, localizados na região adjacente ao terceiro ventrículo, e (2) em menor grau, o *fascículo prosencefálico medial*, também no hipotálamo.

Vários neurotransmissores estão envolvidos no sistema de analgesia; em especial, destacam-se a *encefalina* e

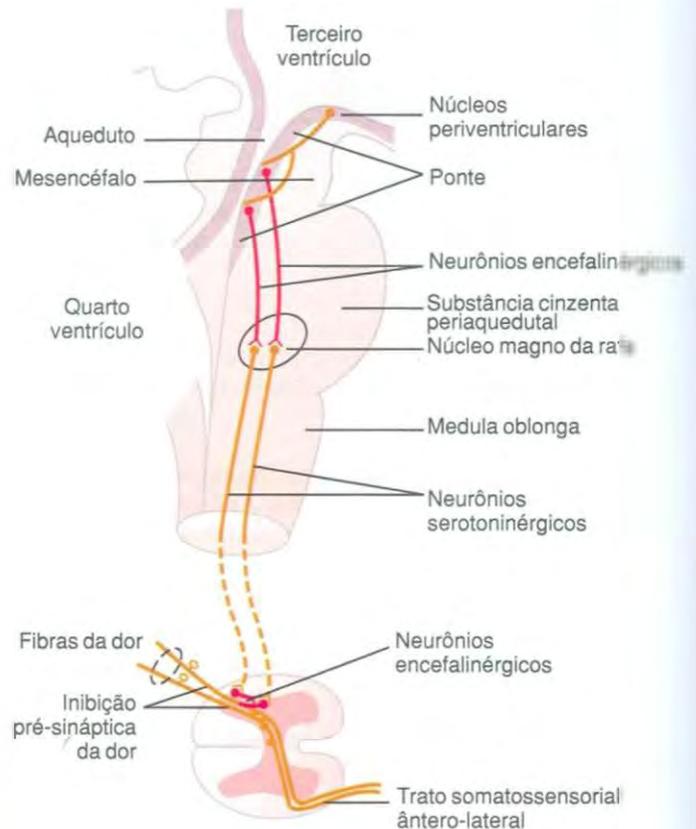


Figura 48-4

Sistema de analgesia encefálico e espinhal, mostrando (1) a inibição dos sinais dolorosos aferentes no nível medular e (2) a presença de *neurônios secretores de encefalina* que suprimem os sinais de dor tanto na medula espinhal quanto no tronco cerebral.

a *serotonina*. Muitas fibras nervosas derivadas dos núcleos periventriculares e da substância cinzenta periaquedutal secretam encefalina em suas terminações. Assim, como mostrado na Figura 48-4, as terminações de várias fibras no núcleo magno da rafe liberam encefalina quando estimuladas.

As fibras que se originam nesta área enviam sinais aos cornos dorsais da medula espinhal para a secreção de serotonina em suas terminações. A serotonina faz com que os neurônios locais da medula também secretem encefalina. Acredita-se que a encefalina cause as *inibições pré-sináptica* e *pós-sináptica* das fibras de dor aferentes dos tipos C e Aδ em suas sinapses nos cornos dorsais.

Assim, o sistema de analgesia pode bloquear os sinais dolorosos no ponto de entrada inicial para a medula espinhal. De fato, ele também pode bloquear muitos reflexos locais da medula espinhal que resultem de sinais dolorosos, especialmente os reflexos de retirada, descritos no Capítulo 54.

Sistema Opióide Encefálico — Endorfinas e Encefalinas

Há mais de 35 anos, foi descoberto que a injeção de diminutas quantidades de morfina, tanto no núcleo periventricular ao redor do terceiro ventrículo quanto na substância

cinzenta periaquedutal do tronco cerebral, causa um grau extremo de analgesia. Nos estudos subseqüentes, observou-se que os agentes semelhantes à morfina, principalmente os opióides, também atuam em vários outros pontos no sistema de analgesia, incluindo os cornos dorsais da medula espinal. Como muitas drogas que alteram a excitabilidade dos neurônios o fazem através da ação sobre os receptores sinápticos, foi considerado que os "receptores para morfina" do sistema da analgesia deveriam ser os receptores para algum tipo de neurotransmissor semelhante à morfina que fosse naturalmente secretado pelo sistema nervoso. Portanto, uma extensa pesquisa foi realizada à procura do opióide natural do sistema nervoso. Aproximadamente uma dúzia destas substâncias opióides é encontrada em diferentes pontos do sistema nervoso; todas elas são produtos da degradação de três grandes moléculas protéicas: *pró-opiomelanocortina*, *proencefalina* e *prodinorfina*. Entre as mais importantes destas substâncias opióides estão a β -endorfina, a *metencefalina*, a *leuencefalina* e a *dinorfina*.

As duas encefalinas são encontradas no tronco cerebral e na medula espinal, nas porções do sistema de analgesia descrito anteriormente, e a β -endorfina está presente tanto no hipotálamo como na hipófise. A dinorfina se encontra principalmente nas mesmas regiões em que ocorrem as encefalinas, mas em quantidades muito menores.

Assim, apesar dos detalhes sutis do sistema opióide do cérebro não serem compreendidos, a *ativação do sistema de analgesia* pelos sinais neurais que entram na substância cinzenta periaquedutal e na área periventricular, ou a *inativação das vias da dor* por drogas semelhantes à morfina, podem suprimir quase totalmente muitos sinais dolorosos provenientes dos nervos periféricos.

Inibição da Transmissão da Dor por Sinais Sensoriais Táteis Simultâneos

Outro evento importante na saga do controle da dor foi a descoberta de que a estimulação das grandes fibras sensoriais do tipo A β oriunda dos receptores táteis periféricos pode reduzir a transmissão dos sinais da dor oriundos da mesma área corporal. Isto presumivelmente resulta da inibição lateral local na medula espinal. Este fato explica porque as manobras simples como a massagem da pele próxima às áreas dolorosas geralmente são eficazes no alívio da dor. E provavelmente também explica porque linimentos geralmente são utilizados para aliviar a dor.

Este mecanismo e a excitação psicogênica simultânea do sistema de analgesia central provavelmente também são a base do alívio da dor obtido pela *acupuntura*.

Tratamento da Dor por Estimulação Elétrica

Vários procedimentos clínicos foram desenvolvidos para a supressão da dor através da estimulação elétrica. Eletrodos estimuladores são colocados em áreas selecionadas da pele ou, ocasionalmente, implantados sobre a medula espinal, supostamente para estimular as colunas sensoriais dorsais.

Em alguns pacientes, eletrodos podem ser colocados estereotaxicamente em núcleos intralaminares do tálamo apropriados ou nas áreas periventricular ou periaquedutal do diencefalo. O paciente pode controlar pessoalmente o grau de estimulação. Um alívio dramático já foi regis-

trado em alguns casos. Além disso, foi registrado que o alívio da dor pode durar até 24 horas após somente alguns minutos de estímulo.

Dor Referida

Freqüentemente uma pessoa sente dor em uma parte do corpo que fica distante do tecido causador da dor. Esta é a chamada *dor referida*. Por exemplo, a dor em um dos órgãos viscerais geralmente é referida a uma área na superfície do corpo. O conhecimento dos diferentes tipos de dor referida é importante no diagnóstico clínico, pois em várias doenças viscerais o único sinal clínico é a dor referida.

Mecanismo da Dor Referida. A Figura 48-5 mostra o provável mecanismo através do qual grande parte da dor é referida. Na figura, ramos das fibras para a dor viscerais fazem sinapse na medula espinal nos mesmos neurônios de segunda ordem (1 e 2) que recebem os sinais dolorosos da pele. Quando as fibras para a dor viscerais são estimuladas, os sinais dolorosos das vísceras são conduzidos através de pelo menos alguns dos mesmos neurônios que conduzem os sinais dolorosos da pele, e a pessoa tem a sensação de que as sensações se originam na pele propriamente dita.

Dor Visceral

No diagnóstico clínico, a dor oriunda de diferentes vísceras do abdome e do tórax é um dos poucos critérios que podem ser utilizados para o diagnóstico de inflamação visceral, doença visceral infecciosa e outros males viscerais. Geralmente, as vísceras possuem receptores sensoriais exclusivos para a dor. Além disso, a dor visceral difere da dor superficial em vários aspectos importantes.

Uma das diferenças mais importantes entre a dor superficial e a dor visceral é que danos viscerais altamente localizados raramente causam dor grave. Por exemplo, um cirurgião pode cortar as alças intestinais pela metade em um paciente consciente sem causar dor significativa. Inversamente, qualquer estímulo que cause uma *estimulação difusa das terminações nervosas para a dor* através de uma víscera, causa uma dor que pode ser grave. Por exemplo, a

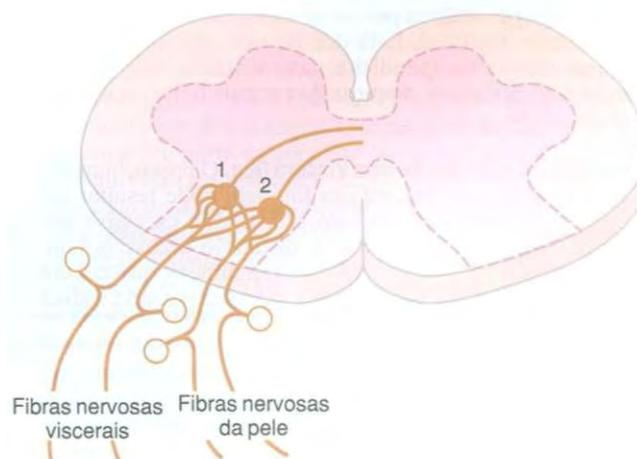


Figura 48-5

Mecanismo da dor referida e hiperalgesia referida.

isquemia causada pela oclusão do suprimento sanguíneo para uma grande área dos intestinos estimula várias fibras dolorosas difusas ao mesmo tempo, podendo resultar em dor extrema.

Causas da Dor Visceral Verdadeira

Qualquer estímulo que excite as terminações nervosas para a dor em áreas difusas das vísceras pode causar dor visceral. Estes estímulos incluem isquemia do tecido visceral, lesão química das superfícies das vísceras, espasmo da musculatura lisa de uma víscera oca, distensão excessiva de uma víscera oca e distensão do tecido conjuntivo que circunda ou está localizado dentro da víscera. Essencialmente, qualquer dor que se origine nas cavidades torácica ou abdominal é transmitida através de fibras pequenas do tipo C e, portanto, podem transmitir somente o tipo crônico-persistente de dor.

Isquemia. A isquemia causa dor visceral da mesma forma que causa dor em outros tecidos, presumivelmente devido à formação de produtos finais metabólicos ácidos ou produtos degenerativos dos tecidos como a bradicinina, enzimas proteolíticas ou outras que estimulem as terminações nervosas para dor.

Estímulos Químicos. Algumas vezes, substâncias nocivas escapam do trato gastrointestinal para a cavidade peritoneal. Por exemplo, o suco gástrico ácido proteolítico geralmente escapa através de uma úlcera gástrica ou duodenal rompida. Este suco causa uma digestão disseminada do peritônio visceral, estimulando amplas áreas de fibras dolorosas. A dor geralmente é excruciante e grave.

Espasmo de uma Víscera Oca. O espasmo de uma porção da alça intestinal, da vesícula biliar, do ducto biliar, do ureter ou de qualquer outra víscera oca pode causar dor, possivelmente pela estimulação mecânica das terminações nervosas da dor; ou o espasmo pode causar uma diminuição do fluxo sanguíneo para o músculo, combinado com o aumento das necessidades metabólicas do músculo para nutrientes, causando dor grave.

Em geral, a dor de uma víscera espástica ocorre na forma de *cólicas*, com a dor chegando a um alto grau de gravidade e depois diminuindo. Este processo continua de modo intermitente, uma vez a cada poucos minutos. Os ciclos intermitentes resultam de períodos de contração da musculatura lisa. Por exemplo, a cólica ocorre toda vez que uma onda peristáltica percorrer uma alça intestinal excessivamente excitável. Esta dor do tipo cólica freqüentemente ocorre na apendicite, gastroenterite, constipação, menstruação, parto, doenças da vesícula biliar ou obstrução ureteral.

Distensão Excessiva de uma Víscera Oca. O preenchimento excessivo de uma víscera oca também pode resultar em dor, presumivelmente devido à distensão excessiva dos tecidos propriamente ditos. A distensão excessiva também pode interromper os vasos sanguíneos que circundam a víscera ou que passam por sua parede, talvez promovendo uma dor isquêmica.

Vísceras Insensíveis. Poucas áreas viscerais são quase completamente insensíveis à dor de qualquer tipo. Estas incluem o parênquima do fígado e os alvéolos pulmonares. Por outro lado, a *cápsula* hepática é extremamente sensível tanto ao trauma direto quanto à sua distensão, e os *ductos biliares* também são sensíveis à dor. Nos pulmões, embora os alvéolos sejam insensíveis, tanto os *brônquios* quanto a *pleura parietal* são bastante sensíveis à dor.

"Dor Parietal" Causada por Doença Visceral

Quando uma doença afeta uma víscera, o processo doloroso geralmente se dissemina para o peritônio, pleura ou pericárdio parietal. Estas superfícies parietais, como a pele, são supridas com extensa inervação dolorosa oriunda dos nervos espinais periféricos. Portanto, a dor da parede parietal sobre uma víscera é freqüentemente aguda. Um exemplo pode enfatizar a diferença entre esta dor e uma dor visceral verdadeira: uma incisão através do peritônio *parietal* é muito dolorosa, enquanto uma incisão similar através do peritônio visceral ou da parede intestinal pode não ser muito dolorosa ou até mesmo ser indolor.

Localização da Dor Visceral — Vias de Transmissão da Dor "Visceral" e da Dor "Parietal"

A dor oriunda de diferentes vísceras freqüentemente é difícil de localizar, por inúmeras razões. Primeiro, o sistema nervoso do paciente não reconhece, a partir de uma experiência anterior, a existência dos diferentes órgãos internos; portanto, qualquer dor que se origine internamente pode apenas ser localizada imprecisamente. Segundo, as sensações do abdome e do tórax são transmitidas através de duas vias para o sistema nervoso central — a *via visceral verdadeira* e a *via parietal*. A dor visceral verdadeira é transmitida através das fibras sensoriais para dor nos feixes nervosos autônomos, e as sensações são *referidas* para áreas da superfície do corpo, geralmente longe do órgão doloroso. Inversamente, as sensações parietais são conduzidas *diretamente* para os nervos espinais locais a partir do peritônio parietal, pleura ou pericárdio, e estas sensações geralmente se *localizam diretamente sobre a área dolorosa*.

Localização da Dor Referida Transmitida através de Vias Viscerais. Quando a dor visceral é referida para a superfície do corpo, a pessoa geralmente a localiza no segmento dermatomal de origem do órgão visceral no embrião e não necessariamente no local atual daquele órgão visceral. Por exemplo, o coração se origina do dermatomo do pescoço e da região superior do tórax, de modo que as fibras para a dor visceral do coração cursam de modo ascendente ao longo dos nervos simpáticos sensoriais e entram na medula espinal entre os segmentos C-3 e T-5. Portanto, como mostrado na Figura 48-6, a dor cardíaca é referida ao lado do pescoço, sobre o ombro, sobre os músculos peitorais, ao longo do braço e a área subesternal da região superior do tórax. Estas são as áreas da superfície corporal que enviam suas próprias fibras nervosas somatossensoriais para os segmentos C-3 a T-5 da medula espinal. Geralmente, a dor se localiza no lado esquerdo, porque o lado esquerdo do coração está envolvido com maior freqüência na doença coronariana.

O estômago se origina aproximadamente entre o sétimo e o nono segmentos torácicos do embrião. Portanto, a dor do estômago é referida ao epigástrio anterior acima do umbigo, que é a área de superfície do corpo suprida pelos segmentos torácicos de sete a nove. A Figura 48-6 mostra várias outras áreas de superfície às quais a dor visceral de outros órgãos é referida, representando, em geral, as áreas no embrião das quais os respectivos órgãos se originaram.

Via Parietal para a Transmissão da Dor Abdominal e Torácica. A dor oriunda de vísceras freqüentemente se localiza em duas áreas na superfície do corpo ao mesmo tempo, por

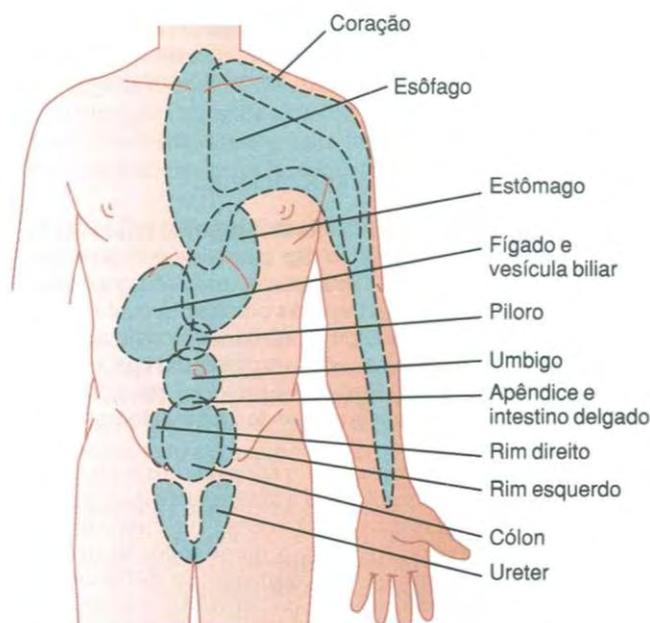


Figura 48-6

Áreas de superfície da dor referida oriunda de diferentes órgãos viscerais.

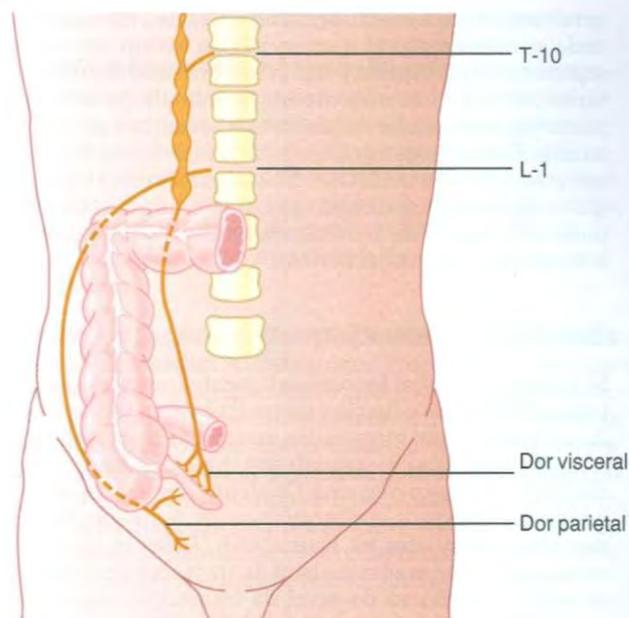


Figura 48-7

Transmissão visceral e parietal dos sinais dolorosos oriundos do apêndice.

causa da dupla transmissão da dor através da via visceral referida e da via parietal direta. Desta forma, a Figura 48-7 mostra a dupla transmissão oriunda de um apêndice inflamado. Os impulsos dolorosos passam inicialmente do apêndice através de fibras dolorosas viscerais localizadas nos fascículos nervosos simpáticos, seguindo para a medula espinal no nível de T-10 ou T-11; esta dor é referida para uma área ao redor do umbigo e é do tipo persistente e espasmódica. Os impulsos dolorosos geralmente se originam no peritônio parietal, onde o apêndice inflamado toca ou está aderido à parede abdominal. Eles causam uma dor do tipo pontual diretamente sobre o peritônio irritado no quadrante inferior direito do abdome.

Algumas Anormalidades Clínicas da Dor e Outras Sensações Somáticas

Hiperalgésia

Uma via nervosa para a dor algumas vezes se torna excessivamente excitável; esta hiperexcitação leva a uma *hiperalgésia*, que significa hipersensibilidade à dor. As possíveis causas da hiperalgésia são (1) sensibilidade excessiva dos receptores para dor propriamente ditos, que é chamada de *hiperalgésia primária*, e (2) facilitação da transmissão sensorial, que é chamada de *hiperalgésia secundária*.

Um exemplo de hiperalgésia primária é a sensibilidade extrema da pele queimada pelo sol, que resulta da sensibilização das terminações dolorosas da pele pelos produtos liberados dos tecidos que sofreram queimadura — talvez histamina, prostaglandinas ou outros. A hiperalgésia secundária frequentemente resulta de lesões na medula espinal ou no tálamo. Várias destas lesões serão discutidas nas seções subsequentes.

Herpes Zoster (Cobreiro)

Ocasionalmente, o *herpesvírus* infecta um gânglio da raiz dorsal. Isto causa dor grave no segmento dermatomal suprido pelo gânglio, desencadeando um tipo de dor segmentar que circunda em faixa o hemicorpo. A doença é chamada *herpes zoster* ou “cobreiro” devido às erupções cutâneas que geralmente surgem.

A causa da dor presumivelmente é a infecção pelo vírus dos neurônios para dor no gânglio da raiz dorsal. Além de causar dor, o vírus é conduzido pelo fluxo citoplasmático neuronal através dos axônios periféricos até suas origens cutâneas. Aqui, o vírus causa um exantema que forma vesículas em poucos dias, e todos estes fenômenos ocorrem dentro da área dermatomal suprida pela raiz dorsal infectada.

Tique Doloroso

Dor lancinante ocasionalmente ocorre em algumas pessoas sobre um dos lados da face na área de distribuição sensorial (ou parte da área) do quinto ou do nono nervo craniano; este fenômeno é chamado de *tique doloroso* (ou *neuralgia do trigêmeo* ou *neuralgia do glossofaríngeo*). A dor é semelhante a choques elétricos súbitos e pode aparecer durante apenas alguns segundos por vez ou ser quase contínua. Em geral, ela é desencadeada por áreas disparadoras excessivamente sensíveis na superfície da face, na boca ou dentro da orofaringe — quase sempre através de um estímulo mecanorreceptor em vez de um estímulo doloroso. Por exemplo, quando o paciente deglute um bolo alimentar e o alimento toca a tonsila, isto pode desencadear uma dor grave e lancinante na porção mandibular do quinto nervo.

A dor do tique doloroso geralmente pode ser bloqueada pelo corte cirúrgico do nervo periférico que inerva a área hipersensível. A porção sensorial do quinto nervo

geralmente é seccionada imediatamente dentro do crânio, onde as raízes motoras e sensoriais do quinto nervo se separam, de modo que as porções motoras, que são necessárias para vários movimentos da mandíbula, podem ser preservadas enquanto os elementos sensoriais são destruídos. Esta operação deixa o lado da face anestesiado, o que pode ser incômodo. Além disso, algumas vezes a cirurgia é mal sucedida, indicando que a lesão que causa a dor pode estar localizada no núcleo sensorial do tronco cerebral e não nos nervos periféricos.

Síndrome de Brown-Séquard

Se a medula espinhal for completamente transeccionada, todas as sensações e funções motoras distais ao segmento da transecção serão bloqueadas, mas se a medula espinhal for transeccionada em somente um dos lados, ocorrerá a *síndrome de Brown-Séquard*. Os efeitos desta transecção podem ser previstos conhecendo-se os tratos de fibras medulares mostrados na Figura 48-8. Todas as funções motoras são bloqueadas no lado da transecção em todos os segmentos abaixo do nível da transecção. Algumas modalidades de sensação são perdidas no lado transeccionado, e outras são perdidas no lado oposto. As sensações de dor, calor e frio — sensações transmitidas pela via espinotalâmica — são perdidas *no lado oposto do corpo* em todos os dermatômos que se localizam dois a seis segmentos abaixo do nível da transecção. Ao contrário, as sensações transmitidas somente nas colunas dorsal e dorsolateral — sensações de posição e cinestésicas, sensação de vibração, localização discreta e discriminação de dois pontos — são perdidas *no lado da transecção* em todos os dermatômos abaixo do nível da transecção. O “tato fino” discreto fica prejudicado no lado da transecção porque a principal via para a transmissão deste tipo de tato, a coluna dorsal, é transeccionada. Ou seja, as fibras da via da coluna dorsal não cruzam para o lado oposto até que atinjam a medula oblonga. O “tato grosseiro”, que é mal localizado, ainda persiste por causa da transmissão parcial no trato espinotalâmico do lado oposto.

Cefaléia

As cefaléias são um tipo de dor referida para a superfície da cabeça a partir de estruturas profundas da mesma.

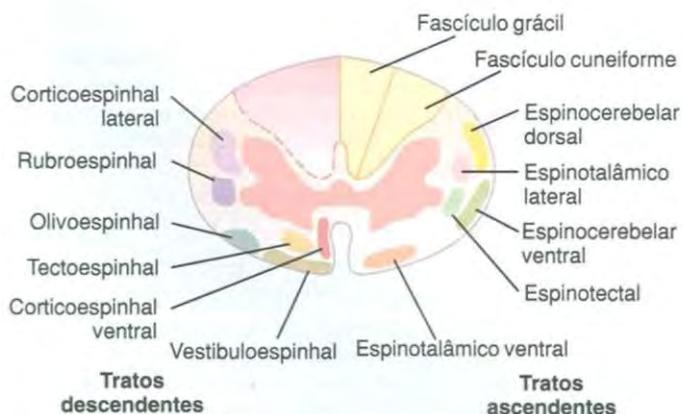


Figura 48-8

Secção transversal da medula espinhal, mostrando os principais tratos ascendentes no lado direito e os principais tratos descendentes no lado esquerdo.

Algumas cefaléias resultam de estímulos dolorosos provenientes de dentro do crânio, enquanto outras resultam de dores que se originam fora do crânio, como nos seios nasais.

Cefaléia de Origem Intracraniana

Áreas Sensíveis a Dor na Calota Craniana. Os tecidos encefálicos propriamente ditos são quase insensíveis à dor. Mesmo o corte ou a estimulação elétrica de áreas sensoriais do córtex cerebral apenas ocasionalmente causam dor; em vez disso, esta estimulação causa tipos incômodos de parestesias na área do corpo representada pela porção do córtex estimulado. Portanto, é provável que a principal causa da cefaléia não seja a lesão de uma região encefálica propriamente dita.

Ao contrário, a *distensão dos seios venosos em torno do encéfalo*, lesões do *tentório* ou a *distensão da dura na base do encéfalo* podem causar dor intensa que é reconhecida como uma cefaléia. Além disso, quase todos os tipos de estímulo traumatizante, esmagamento ou distensão dos *vasos sanguíneos das meninges* podem causar cefaléia. Uma estrutura especialmente sensível é a *artéria meníngea média*, e os neurocirurgiões são cuidadosos em anestésiar esta artéria, especialmente durante cirurgias cerebrais sob anestesia local.

Áreas da Cabeça onde a Cefaléia Intracraniana É Referida. A estimulação dos receptores para dor na calota craniana acima do tentório, incluindo a superfície superior do tentório propriamente dito, desencadeia impulsos dolorosos na porção cerebral do quinto nervo e, portanto, causa cefaléia referida na metade frontal da cabeça, nas áreas de superfície supridas por esta porção somatossensorial do quinto nervo craniano, como mostrado na Figura 48-9.

Inversamente, os impulsos dolorosos oriundos da região abaixo do tentório entram no sistema nervoso central, principalmente através dos nervos glossofaríngeo, vago e segundo nervo cervical, que também suprem o couro cabeludo acima, atrás e abaixo da orelha. O estímulo doloroso subtentorial causa “cefaléia occipital” referida na parte posterior da cabeça.

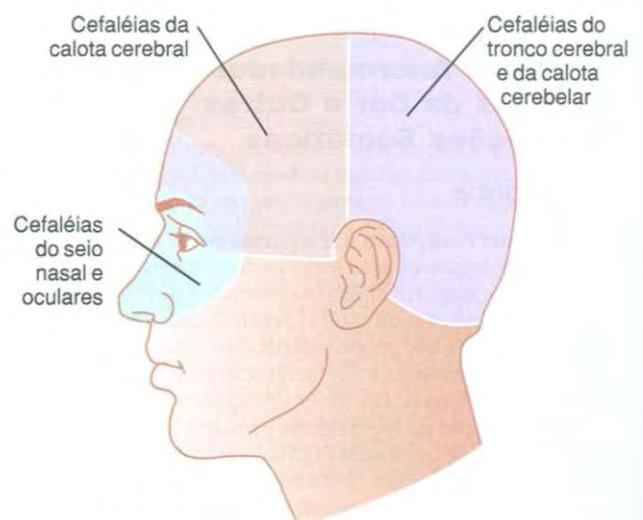


Figura 48-9

Áreas de cefaléias resultantes de diferentes causas.

Tipos de Cefaléia Intracraniana

Cefaléia da Meningite. Uma das mais graves cefaléias é a que resulta da meningite, que causa a inflamação de todas as meninges, incluindo as áreas sensoriais da dura e em torno dos seios venosos. Este intenso dano pode causar uma dor extrema referida sobre toda a cabeça.

Cefaléia Causada por Baixa Pressão do Líquido Cefalorraquidiano. A remoção de apenas 20 mililitros de líquido do canal espinhal, particularmente se a pessoa permanecer em pé, geralmente causa uma intensa cefaléia intracraniana. A remoção desta quantidade de líquido remove parte da flotação do encéfalo, que normalmente é proporcionada pelo líquido cefalorraquidiano. O peso do encéfalo distende e distorce as diversas superfícies durais, conseqüentemente desencadeando a dor que causa a cefaléia.

Enxaqueca. A enxaqueca é um tipo especial de cefaléia que se supõe ser conseqüência de fenômenos vasculares anormais, embora o mecanismo exato seja desconhecido. As enxaquecas geralmente começam com várias sensações prodrômicas, como náusea, perda da visão de uma parte do campo visual, aura visual e outros tipos de alucinações sensoriais. Geralmente, os sintomas prodrômicos começam entre 30 minutos a uma hora antes do início da enxaqueca. Qualquer teoria que explique a enxaqueca também deve explicar os sintomas prodrômicos.

Uma das teorias da causa da enxaqueca é que emoções ou tensões prolongadas causam um vasoespasma reflexo de algumas artérias da cabeça, incluindo as artérias que suprem o encéfalo. Teoricamente, o vasoespasma produz isquemia de porções do encéfalo, sendo responsável pelos sintomas prodrômicos. A seguir, como o resultado de uma intensa isquemia, algo acontece nas paredes vasculares, talvez a exaustão da contração da musculatura lisa, tornando os vasos sanguíneos flácidos e incapazes de manter o tônus vascular por 24 a 48 horas. A pressão arterial nos vasos faz com que eles se dilatam e pulsem intensamente, sendo postulado que a distensão excessiva das paredes das artérias — incluindo algumas artérias extracranianas, como a artéria temporal — causa a real dor da enxaqueca. Outras teorias da causa das enxaquecas incluem a depressão cortical disseminada, anormalidades psicológicas e vasoespasma causado pelo excesso de potássio local no líquido extracelular encefálico.

Pode haver uma predisposição genética para a enxaqueca, pois uma história familiar positiva para a enxaqueca é relatada entre 65 a 90% dos casos. A enxaqueca também ocorre duas vezes mais em mulheres que em homens.

Cefaléia Alcoólica. Já experimentada por muitas pessoas, esta cefaléia geralmente se segue a um abuso de álcool. É provável que o álcool, devido a seus efeitos tóxicos sobre os tecidos, irrite diretamente as meninges e cause dor intracraniana.

Cefaléia Causada por Constipação. A constipação causa cefaléia em muitas pessoas. Como a cefaléia relacionada à constipação pode ocorrer em pessoas cujos tratamentos sensoriais para dor na medula espinhal foram seccionados, sabemos que esta cefaléia não é causada por impulsos nervosos oriundos do cólon. Portanto, ela pode resultar da absorção de produtos tóxicos ou de alterações no sistema circulatório, resultante da perda de líquido no intestino.

Tipos de Cefaléia Extracraniana

Cefaléias Resultantes de Espasmo Muscular. A tensão emocional geralmente faz com que muitos músculos da cabeça, especialmente os músculos ligados ao couro cabeludo e os músculos cervicais ligados ao osso occipital, tornem-se espásticos, sendo postulado como uma das causas de cefaléia. A dor da espasticidade dos músculos da cabeça supostamente é referida nas áreas sobrejacentes da cabeça e gera o mesmo tipo de cefaléia que as lesões intracranianas.

Cefaléias Resultantes da Irritação Nasal e de Estruturas Nasais Acessórias. As membranas mucosas do nariz e dos seios nasais são sensíveis à dor, mas não tão intensamente. Porém, a infecção ou outros processos irritativos em áreas disseminadas das estruturas nasais geralmente se somam e causam cefaléias que são referidas atrás dos olhos ou, no caso de uma infecção do seio frontal, nas superfícies frontais da testa e do couro cabeludo, como mostrado na Figura 48-9. Além disso, a dor oriunda dos seios inferiores, como os seios maxilares, pode ser sentida na face.

Cefaléias Causadas por Distúrbios Visuais. A dificuldade em focalizar uma imagem claramente pode causar a contração excessiva dos músculos ciliares dos olhos com o intuito de conseguir uma visão nítida. Embora estes músculos sejam extremamente pequenos, acredita-se que a sua contração tônica possa causar a cefaléia retroorbital. Ainda, as tentativas excessivas de focalização podem resultar em um espasmo reflexo de vários músculos faciais e extra-oculares, o que pode ser uma possível causa da cefaléia.

Um segundo tipo de cefaléia que se origina nos olhos ocorre quando estes são expostos à irradiação excessiva oriunda dos raios solares, especialmente a luz ultravioleta. Olhar para o sol ou para o arco de uma solda mesmo durante alguns segundos pode resultar em uma cefaléia que dura de 24 a 48 horas. A cefaléia algumas vezes resulta da irritação “actínica” da conjuntiva e a dor é referida para a superfície da cabeça ou na região retroorbital. Entretanto, a focalização da luz intensa de um arco de solda ou do sol sobre a retina também pode levar à sua queimadura, esta pode ser a causa da cefaléia.

Sensações Térmicas

Receptores Térmicos e Sua Excitação

O ser humano pode perceber diferentes graduações de frio e calor: *frio congelante, gelado, frio, indiferente, morno, quente e muito quente.*

As graduações térmicas são discriminadas por pelo menos três tipos de receptores sensoriais: receptores para frio, receptores para calor e receptores para dor. Os receptores para dor são estimulados somente pelos graus extremos de calor ou de frio e, portanto, são responsáveis, juntamente com os receptores para frio e calor, pelas sensações de “frio congelante” e “calor extremo”.

Os receptores para frio e para calor se localizam imediatamente abaixo da pele em *pontos* separados discretos. Na maioria das áreas do corpo, existem entre três e 10 vezes mais pontos para frio que pontos para calor; o número dos pontos para frio, nas diferentes áreas do cor-

po, varia de 15 a 25 por centímetro quadrado nos lábios, de três a cinco por centímetro quadrado nos dedos da mão, a menos de um ponto por centímetro quadrado em algumas áreas amplas da superfície do tronco.

A existência de terminações nervosas distintas para o calor foi demonstrada por testes psicológicos, mas ainda não foram identificadas histologicamente. Supõe-se que elas sejam terminações nervosas livres, pois os sinais de calor são transmitidos principalmente através de fibras nervosas do tipo C, com velocidades de transmissão de somente 0,4 a 2 m/s.

Por outro lado, já foi identificado um receptor definitivo para o frio. Ele é um tipo especial de terminação nervosa mielinizada fina do tipo A δ que se ramifica diversas vezes, com suas pontas fazendo protrusão para as superfícies inferiores das células epidérmicas basais. Os sinais são transmitidos a partir destes receptores através de fibras nervosas do tipo A δ com velocidades de aproximadamente 20 m/s. Acredita-se que algumas sensações de frio também sejam transmitidas através de fibras nervosas do tipo C, o que sugere que algumas terminações nervosas livres também possam funcionar como receptores para o frio.

Estimulação dos Receptores Térmicos — Sensações de Gelado, Frio, Indiferente, Morno e Quente. A Figura 48-10 mostra os efeitos de diferentes temperaturas sobre as respostas dos quatro tipos de fibras nervosas: (1) uma fibra para dor estimulada pelo frio, (2) uma fibra para o frio, (3) uma fibra para o calor, e (4) uma fibra para a dor estimulada pelo calor. Observe especificamente que estas fibras respondem diferentemente em diferentes níveis de temperatura. Por exemplo, na região *muito* fria, somente as fibras para dor-frio são estimuladas (se a pele esfria ainda mais, quase congelando ou realmente congelando, estas fibras não podem mais ser estimuladas). Conforme as temperaturas se elevam para +10° ou 15°C, os impulsos para dor-frio são interrompidos, mas os receptores para frio começam a ser estimulados, atingindo um pico de esti-

mulação em 24°C e diminuindo levemente acima de 40°C. Acima dos 30°C, os receptores para calor começam a ser estimulados, mas estes também deixam de ser estimulados por volta dos 49°C. Finalmente, ao redor dos 45°C, as fibras para dor-calor começam a ser estimuladas pelo calor e, paradoxalmente, algumas das fibras para frio começam a ser novamente estimuladas, possivelmente por causa de lesões às terminações para o frio causadas pelo calor excessivo.

Pode-se compreender, a partir da Figura 48-10, que uma pessoa determina as diferentes gradações das sensações térmicas pelos graus relativos de estimulação das diferentes terminações. Também, pode-se compreender porque os graus extremos, tanto de frio quanto de calor podem ser dolorosos e porque ambas as sensações, quando intensas o suficiente, geram quase a mesma qualidade de sensação, — isto é, as sensações de frio congelante ou de calor abrasador são muito parecidas.

Efeitos Estimulatórios da Elevação e da Queda da Temperatura — Adaptação dos Receptores Térmicos. Quando um receptor para frio é subitamente submetido a uma queda abrupta na temperatura, inicialmente ele se torna fortemente estimulado, mas esta estimulação cai rapidamente durante os primeiros segundos e de modo progressivamente mais lento durante os próximos 30 minutos ou mais. Em outras palavras, o receptor “se adapta” em grande parte, mas nunca em 100%.

Assim, é evidente que as sensações térmicas respondem acentuadamente às *alterações na temperatura*, além de serem capazes de responder a estados constantes de temperatura. Isto significa que quando a temperatura da pele está caindo ativamente, uma pessoa sente muito mais frio do que quando a temperatura permanece fria no mesmo nível. Inversamente, se a temperatura está aumentando, a pessoa sente muito mais calor do que sentiria na mesma temperatura se ela fosse constante. A resposta às alterações de temperatura explica o extremo grau de calor que se sente quando se entra em uma banheira de água

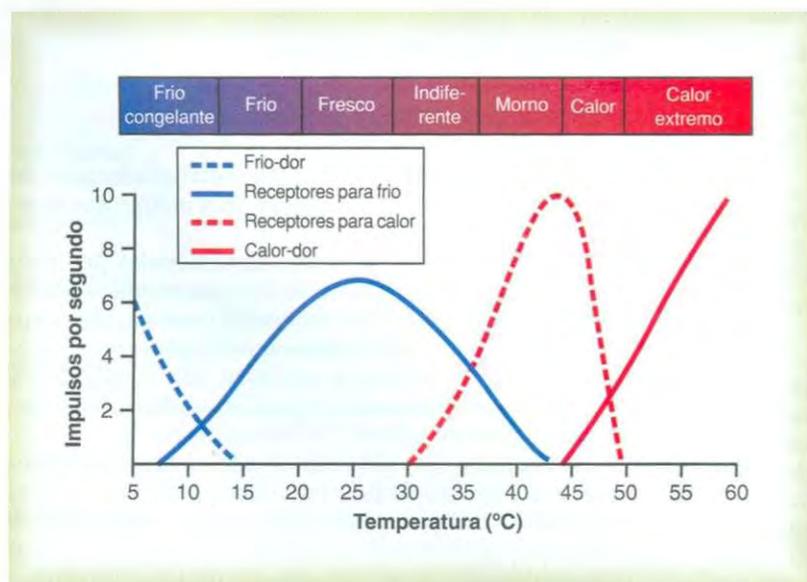


Figura 48-10

Freqüências de descarga em diferentes temperaturas cutâneas de uma fibra de frio-dor, uma fibra de frio, uma fibra de calor e uma fibra de calor-dor.

quente e o frio extremo quando se sai de uma sala aquecida para fora de casa em um dia frio.

Mecanismo da Estimulação dos Receptores Térmicos

Acredita-se que os receptores para frio e para calor sejam estimulados pelas alterações de suas taxas metabólicas e que estas resultam do fato de que a temperatura altera a velocidade das reações químicas intracelulares em mais de duas vezes a cada alteração de 10°C. Em outras palavras, a detecção térmica provavelmente resulta não dos efeitos físicos diretos do calor ou do frio sobre as terminações nervosas, mas sim da estimulação química das terminações modificadas pela temperatura.

Somação Espacial das Sensações Térmicas. Como o número de terminações para frio ou para calor em qualquer área da superfície do corpo é pequeno, é difícil avaliar as graduações de temperatura quando pequenas áreas da pele são estimuladas. Entretanto, quando uma grande área da pele é estimulada, os sinais térmicos de toda a área se somam. Por exemplo, mudanças rápidas na temperatura de até 0,01°C podem ser detectadas se elas afetarem toda a superfície do corpo de modo simultâneo. Inversamente, alterações de temperatura 100 vezes maiores podem não ser detectadas quando a área da pele afetada for de somente um centímetro quadrado.

Transmissão dos Sinais Térmicos no Sistema Nervoso

Em geral, os sinais térmicos são transmitidos nas vias paralelas às vias da dor. Ao entrar na medula espinhal, os sinais cursam por alguns segmentos de modo ascendente ou descendente no *trato de Lissauer*, terminando principalmente nas lâminas I, II e III dos cornos dorsais — como para a dor. Após um certo de processamento em um ou mais neurônios da medula espinhal, os sinais trafegam em longas fibras térmicas ascendentes que cruzam para o trato sensorial ântero-lateral oposto e terminam (1) em áreas reticulares do tronco cerebral e (2) no complexo ventrobasal do tálamo.

Alguns sinais térmicos também são retransmitidos para o córtex somatossensorial a partir do complexo ventrobasal. Ocasionalmente verifica-se, em estudos utilizando microeletrodos, que um neurônio na área somatossensorial primária é diretamente responsivo a um estímulo de frio ou de calor em uma área específica da pele. Entretanto,

a remoção de todo o giro cortical pós-central no ser humano reduz, mas não abole, a capacidade de distinguir as graduações da temperatura.

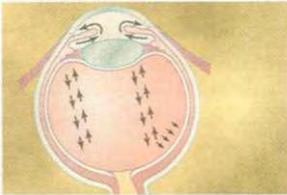
Referências

- Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S: Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 1000:40, 2004.
- Ballantyne JC, Mao J: Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 349:1943, 2003.
- Borsook D, Becerra L: Pain imaging: future applications to integrative clinical and basic neurobiology. *Adv Drug Deliv Rev* 55:967, 2003.
- Bromm B: Brain images of pain. *News Physiol Sci* 16:244, 2001.
- Bruera E, Kim HN: Cancer pain. *JAMA* 290:2476, 2003.
- Cervero F, Laird JM: Role of ion channels in mechanisms controlling gastrointestinal pain pathways. *Curr Opin Pharmacol* 3:608, 2003.
- Costigan M, Woolf CJ: No DREAM, no pain: closing the spinal gate. *Cell* 108:297, 2002.
- Gebhart GF: Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 27:729, 2004.
- Haines DE: *Fundamental Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- Haines DE, Lancon JA: *Review of Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 2003.
- Jordt SE, McKemy DD, Julius D: Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation. *Curr Opin Neurobiol* 13:487, 2003.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Kors EE, Vanmolkot KR, Haan J, et al: Recent findings in headache genetics. *Curr Opin Neurol* 17:283, 2004.
- Mendell JR, Sahenk Z: Clinical practice: painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 348:1243, 2003.
- Montell C: Thermosensation: hot findings make TRPNs very cool. *Curr Biol* 13:R476, 2003.
- Sanchez-del-Rio M, Reuter U: Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 17:289, 2004.
- Schaible HG, Ebersberger A, Von Banchet GS: Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 966:343, 2002.
- Silberstein SD: Migraine. *Lancet* 363:381, 2004.
- Vogt BA: Knocking out the DREAM to study pain. *N Engl J Med* 347:362, 2002.
- Watkins LR, Maier SF: Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev* 82:981, 2002.
- Zubrzycka M, Janecka A: Substance P: transmitter of nociception (minireview). *Endocr Regul* 34:195, 2000.

O Sistema Nervoso: B. Os Órgãos Especiais dos Sentidos

- 49. O Olho: I. Óptica da Visão
- 50. O Olho: II. Funções Receptora e Neural da Retina
- 51. O Olho: III. Neurofisiologia Central da Visão
- 52. O Sentido da Audição
- 53. Os Sentidos Químicos — Gustação e Olfacção

O Olho: I. Óptica da Visão



Princípios Físicos da Óptica

Antes que seja possível compreender o sistema óptico do olho, o aluno precisa primeiro se familiarizar com os princípios básicos da óptica, inclusive a física da refração da luz, focalização, profundidade de foco e assim por diante. É apresentada primeiramente uma breve revisão destes princípios físicos; depois, será discutida a óptica do olho.

Refração da Luz /

Índice Refrativo de uma Substância Transparente. Os raios de luz atravessam o ar numa velocidade de cerca de 300.000 km/s, mas caminham muito mais lentamente em sólidos transparentes e líquidos. O índice refrativo de uma substância transparente é a *razão* da velocidade da luz no ar para a velocidade na substância. O índice refrativo do próprio ar é 1,00. Deste modo, se a luz atravessa um tipo particular de vidro numa velocidade de 200.000 km/s, o índice refrativo deste vidro é 300.000 dividido por 200.000, ou 1,50.

Refração dos Raios de Luz em uma Interface entre Dois Meios com Diferentes Índices Refrativos. Quando os raios de luz componentes de um feixe luminoso (como mostra a Fig. 49-1A) atingem uma interface que é *perpendicular* ao feixe, eles entram no segundo meio sem se desviar de seu trajeto. O único efeito que ocorre é a diminuição da velocidade de transmissão e ondas de comprimento mais curtas, como é mostrado na figura, pelas distâncias mais curtas entre frentes de ondas.

Se os raios de luz atravessarem uma interface angulada, como mostrado na Figura 49-1B, eles se curvam se os índices refrativos dos dois meios forem diferentes entre si. Nesta figura em particular, os raios de luz estão saindo do ar, que tem um índice refrativo de 1,00, e estão entrando num bloco de vidro que tem um índice refrativo de 1,50. Quando o feixe atinge primeiro a interface angulada, a borda inferior do feixe entra no vidro à frente da borda superior. A frente da onda, na parte superior do feixe, continua seu trajeto numa velocidade de 300.000 km/s, enquanto a parte que entrou no vidro vai a uma velocidade de 200.000 km/s. Isto faz que a parte superior da frente da onda se mova à frente da parte inferior, de modo que a frente da onda já não é vertical, mas angulada para a direita. Como a *direção em que a luz trafega é sempre perpendicular ao plano da frente da onda*, a direção do caminho do feixe de luz se curva para baixo.

Esta curvatura dos raios de luz numa interface angulada é conhecida como *refração*. Observe particularmente que o grau de refração aumenta em função (1) da razão dos dois índices refrativos dos dois meios transparentes e (2) do grau de angulação entre a interface e a frente de onda que entra.

Aplicação dos Princípios Refrativos às Lentes

A Lente Convexa Focaliza os Raios Luminosos. A Figura 49-2 mostra raios de luz paralelos entrando numa lente convexa. Os raios de luz que atravessam o centro da lente atingem-na de maneira exatamente perpendicular à superfície e, portanto, atravessam a lente sem serem refratados. Em direção à borda da lente, contudo, os raios de luz atingem interface progressivamente mais angulada. Portanto, os raios externos se curvam cada vez mais em direção ao centro, o que é chamado *convergência* dos raios. Metade da curvatura ocorre quando os raios entram na lente, e metade, quando eles saem do lado oposto. (Neste momento, o aluno deve fazer uma pausa e analisar porque os raios se curvam em direção ao centro ao sair da lente.) Finalmente, se a lente tiver exatamente a curvatura apropriada, os raios de luz paralelos que atravessam cada parte da

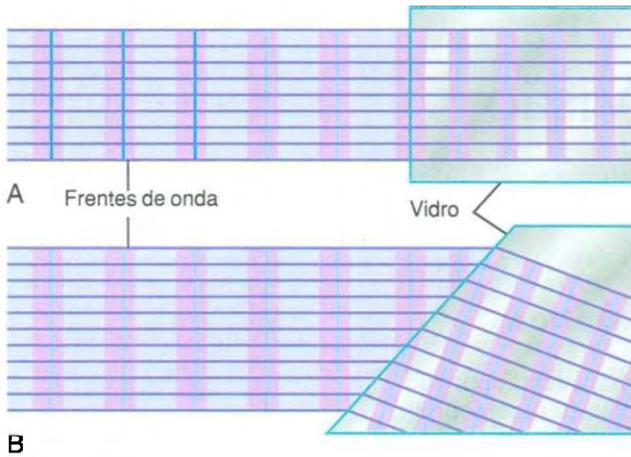


Figura 49-1

Raios de luz entrando numa superfície de vidro perpendicular a eles (A) e numa superfície de vidro angulada aos raios (B). Esta figura demonstra que a distância entre as ondas depois que entram no vidro é abreviada em cerca de dois terços daquela no ar. Também mostra que os raios de luz que atingem uma superfície de vidro angulada se curvam.

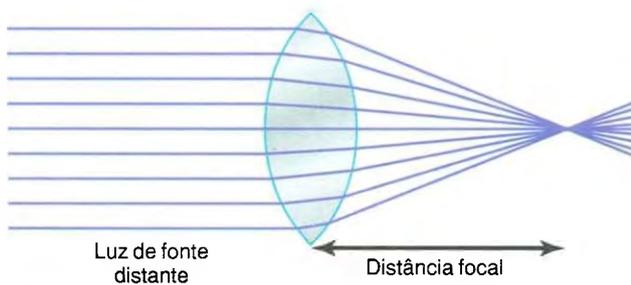


Figura 49-2

Curvatura dos raios de luz em cada superfície de uma lente esférica convexa, mostrando que os raios de luz paralelos são focalizados num *ponto focal*.

lente serão curvados exatamente o suficiente para que todos os raios atravessem num ponto único, que é chamado de *ponto focal*.

A Lente Côncava Diverge os Raios Luminosos. A Figura 49-3 mostra o efeito de uma lente côncava sobre os raios luminosos paralelos. Os raios que entram no centro da lente atingem uma interface que é perpendicular ao feixe e, portanto, não refratam. Os raios na borda da lente entram na lente à frente dos raios no centro. Este efeito é o oposto do que ocorre na lente convexa e faz com que os raios luminosos *divirjam* dos raios de luz que atravessam o centro da lente. Deste modo, a lente côncava *diverge* os raios luminosos, mas a lente convexa *converge* os raios de luz.

A Lente Cilíndrica Curva os Raios Luminosos somente em um Plano — Comparação com Lentes Esféricas. A Figura 49-4 mostra uma lente *esférica* convexa e uma lente *cilíndrica* convexa. Observe que a lente cilíndrica curva os raios de luz a partir dos dois lados da lente, mas não de cima para baixo. Isto significa que ocorre a curvatura em um plano, mas não no outro. Deste modo, raios de luz paralelos se curvam, formando uma *linha focal*. Inversamente, os raios

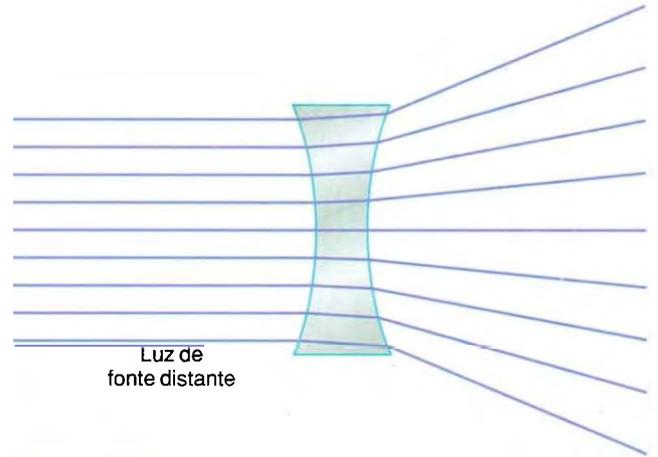


Figura 49-3

Curvatura dos raios de luz em cada superfície de uma lente esférica côncava, mostrando que os raios de luz paralelos *divirgem*.

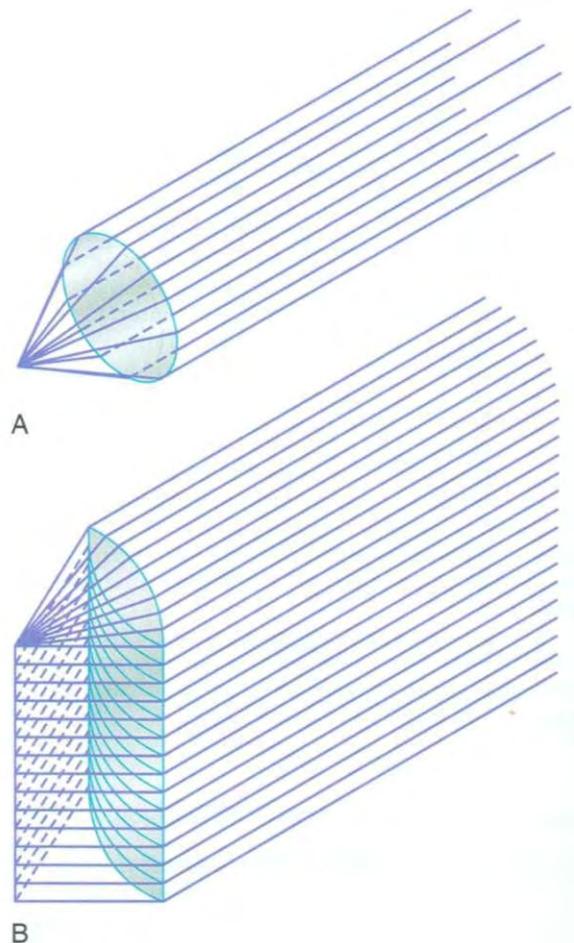


Figura 49-4

A, Foco em *ponto* de raios de luz paralelos através de uma lente convexa esférica.

B, Foco em *linha* de raios de luz paralelos através de uma lente convexa cilíndrica.

de luz que atravessam a lente esférica são refratados em todas as bordas da lente (em ambos os planos) em direção ao raio central, e todos os raios chegam a um *ponto focal*.

A lente cilíndrica é bem demonstrada por um tubo de ensaio cheio de água. Se o tubo de ensaio for colocado num feixe de luz solar e um pedaço de papel for trazido cada vez mais perto do lado oposto do tubo, será encontrada uma certa distância em que os raios de luz chegam a uma *linha focal*. A lente esférica é demonstrada por uma lupa comum. Se tal lente for colocada num feixe de luz solar e um pedaço de papel for trazido cada vez mais próximo da lente, os raios de luz invadirão um ponto focal comum numa distância apropriada.

As lentes cilíndricas *côncavas divergem* os raios de luz somente num plano da mesma maneira que as lentes cilíndricas convexas convergem os raios de luz em um plano.

A Combinação de Duas Lentes Cilíndricas em Ângulos Retos É Igual a uma Lente Esférica. A Figura 49-5B mostra duas lentes cilíndricas convexas em ângulos retos entre si. A lente cilíndrica vertical converge os raios de luz que atravessam os dois lados da lente, e a lente horizontal converge os raios superiores e inferiores. Deste modo, todos os raios de luz chegam a um foco em ponto único. Em outras palavras, duas lentes cilíndricas cruzadas em ângulos retos entre si realizam a mesma função que uma lente esférica do mesmo poder refrativo.

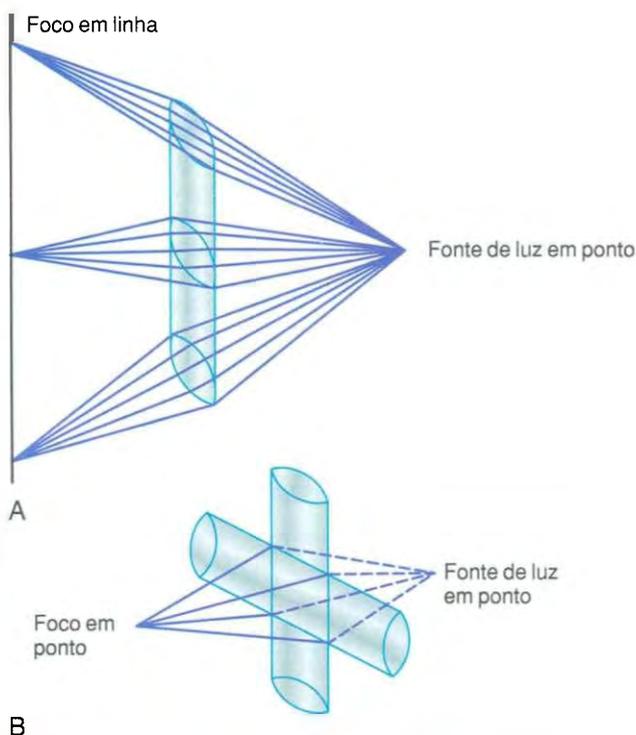


Figura 49-5

A, Focalização da luz de uma fonte em ponto para um foco em linha através de uma lente cilíndrica. B, Duas lentes convexas cilíndricas em ângulos retos entre si, demonstrando que uma lente converge raios de luz em um plano e a outra converge raios de luz no plano em ângulo reto. As duas lentes combinadas dão o mesmo foco em ponto que se obtém com uma lente convexe esférica única.

– Distância Focal de uma Lente

A distância além de uma lente convexe em que raios *paralelos* convergem para um ponto focal comum é chamada *distância focal da lente*. O diagrama no topo da Figura 49-6 demonstra esta focalização dos raios luminosos paralelos.

No diagrama do meio, os raios de luz que entram na lente convexe não são paralelos, mas são *divergentes* porque a origem da luz é uma fonte em ponto não muito distante da própria lente. Como estes raios estão divergindo para fora da fonte em ponto, pode ser visto, no diagrama, que eles não focalizam na mesma distância da lente em comparação com os raios paralelos. Em outras palavras, quando os raios de luz que já estão divergindo entram numa lente convexe, a distância de foco no outro lado da lente é maior em relação à lente do que a distância focal da lente para raios paralelos.

O diagrama inferior da Figura 49-6 mostra raios de luz que estão divergindo em direção a uma lente convexe que tem curvatura muito maior do que a das outras duas lentes na figura. Neste diagrama, a distância da lente em que os raios de luz chegam a um foco é exatamente a mesma que a da lente no primeiro diagrama, no qual a lente é menos convexe, mas os raios que entram nela são paralelos. Isto demonstra que tanto raios paralelos quanto raios divergentes podem ser focalizados na mesma distância além da lente, uma vez que a lente mude sua convexidade.

A relação da distância focal com a lente, a distância da fonte de luz em ponto e a distância do foco são expressas pela seguinte fórmula:

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

em que *f* é a distância focal da lente para raios paralelos, *a* é a distância da fonte de luz em ponto a partir da lente, e *b* é a distância do foco no outro lado da lente.

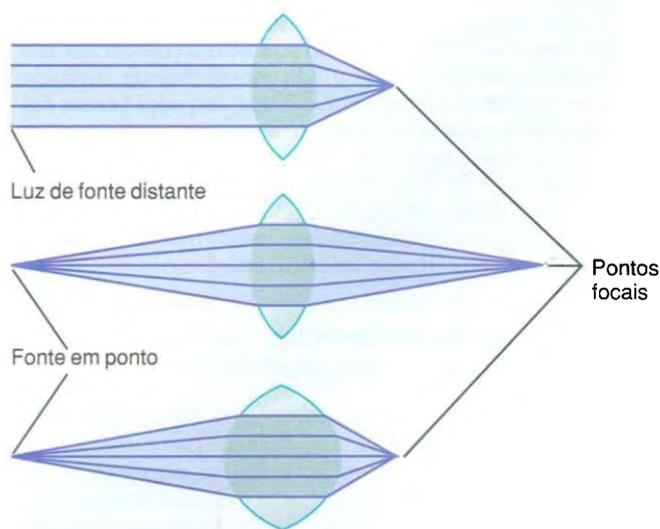


Figura 49-6

As duas lentes superiores desta figura têm a mesma distância focal, mas os raios de luz que entram na lente do topo são paralelos, enquanto os que entram na lente do meio são divergentes; mostra-se o efeito de raios paralelos *versus* raios divergentes sobre a distância focal. A lente inferior tem muito mais poder refrativo do que qualquer uma das duas outras lentes (i. e., tem uma distância focal muito mais curta), demonstrando que, quanto mais forte a lente, mais próximo da lente está o foco em ponto.

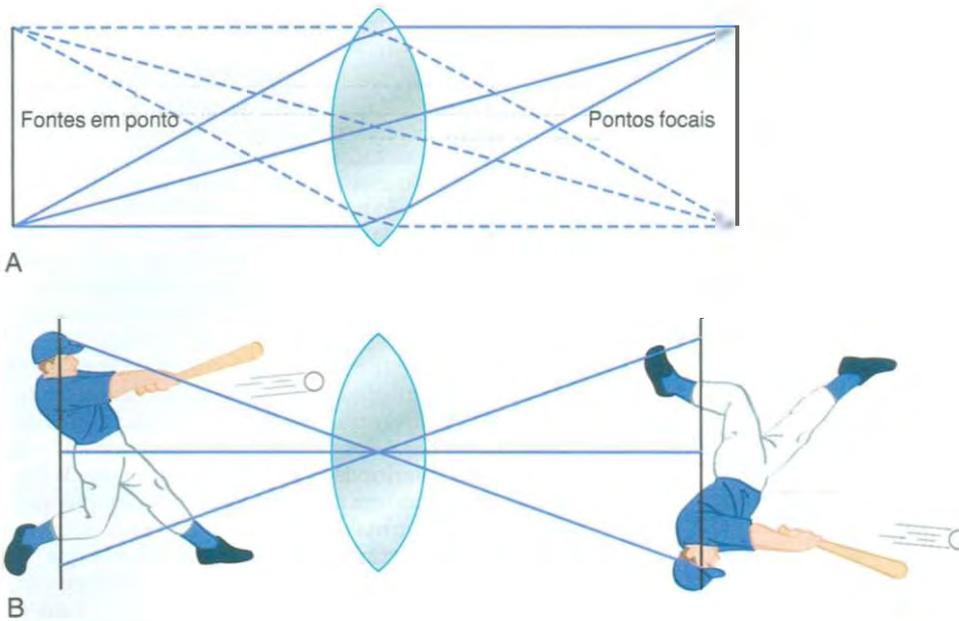


Figura 49-7

A, Duas fontes de luz em ponto focalizadas em dois pontos separados em lados opostos da lente. B, Formação de uma imagem através de uma lente esférica convexa.

Formação de uma Imagem por uma Lente Convexa

A Figura 49-7A mostra uma lente convexa com duas fontes de luz em ponto à esquerda. Como os raios de luz atravessam o centro de uma lente convexa sem ser refratados em nenhuma direção, os raios de luz de cada fonte de luz em ponto são mostrados chegando a um foco em ponto no lado oposto da lente *diretamente alinhados com a fonte em ponto e o centro da lente*.

Qualquer objeto em frente à lente, na realidade, é um mosaico de fontes luminosas em ponto. Alguns destes pontos são muito brilhantes, alguns são muito fracos e sua cor varia. Cada fonte de luz em ponto no objeto chega a um foco em ponto separado no lado oposto da lente, alinhado com o centro da lente. Se uma folha de papel branca for colocada na distância do foco em relação à lente, poderá ser vista uma imagem do objeto, conforme demonstrado na Figura 49-7B. No entanto, esta imagem está de cabeça para baixo com respeito ao objeto original, e as duas laterais da imagem ficam invertidas. Este é o método pelo qual a lente de uma câmera focaliza as imagens no filme.

Medida do Poder Refrativo de uma Lente — “Dioptria”

Quanto mais uma lente curvar os raios de luz, maior será seu “poder refrativo”. Este poder refrativo é medido em termos de *dioptrias*. O poder refrativo em dioptrias de uma lente convexa é igual a 1 metro dividido por sua distância focal. Deste modo, uma lente esférica que converge raios de luz paralelos para um ponto focal 1 metro além da lente tem um poder refrativo de +1 dioptria, como se mostra na Figura 49-8. Se a lente for capaz de curvar raios de luz paralelos duas vezes mais que uma lente com um poder de +1 dioptria, dir-se-á que tem uma força de +2 dioptrias, e os raios de luz chegam a um ponto focal 0,5 metro além da lente. Uma lente capaz de convergir raios de luz paralelos para um ponto focal apenas 10 cm (0,10 metro) além da lente tem um poder refrativo de +10 dioptrias.

O poder refrativo de lentes côncavas não pode ser afirmado em termos da distância focal além da lente porque os raios de luz divergem, e não formam um foco num ponto. No entanto, se uma lente côncava divergir os raios de luz na mesma taxa que uma lente convexa com 1 dioptria os converge, diz-se que a lente côncava tem uma força dióptrica de -1. Da mesma forma, se a lente côncava divergir os raios de luz tanto quanto uma lente de +10 dioptrias os converge, diz-se que a lente tem uma força de -10 dioptrias.

As lentes côncavas “neutralizam” o poder refrativo das lentes convexas. Deste modo, colocar uma lente côncava de 1 dioptria imediatamente em frente a uma lente convexa de 1 dioptria resulta num sistema de lentes com poder refrativo zero.

As forças das lentes cilíndricas são computadas da mesma maneira que as forças das lentes esféricas, exceto pelo fato de que o *eixo* da lente cilíndrica precisa ser afir-

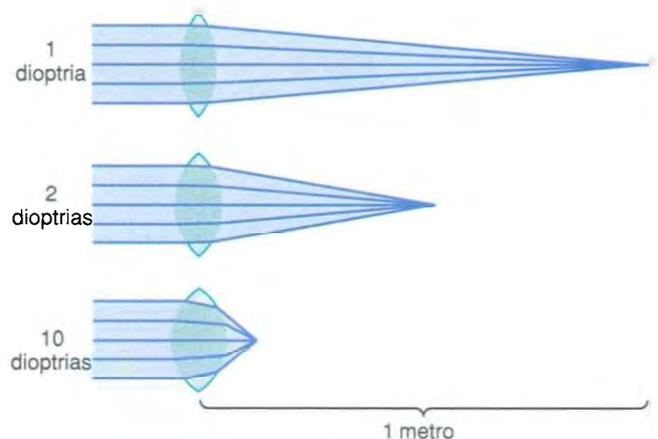


Figura 49-8

Efeito da força da lente sobre a distância focal.

mado além de sua força. Se uma lente cilíndrica focalizar raios de luz paralelos a um foco em linha 1 metro além da lente, terá uma força de +1 dioptria. Inversamente, se uma lente cilíndrica de um tipo côncavo *divergir* os raios de luz tanto quanto uma lente cilíndrica de +1 dioptria os *converge*, terá uma força de -1 dioptria. Se a linha focalizada for horizontal, será dito que seu eixo é de 0 grau. Se for vertical, seu eixo é de 90 graus.

Óptica do Olho

O Olho como Câmera

O olho, mostrado na Figura 49-9, é opticamente equivalente à câmera fotográfica comum. Tem um sistema de lentes, um sistema de abertura variável (a pupila) e uma retina que corresponde ao filme. O sistema de lentes do olho é composto por quatro interfaces refrativas: (1) a interface entre o ar e a superfície anterior da córnea, (2) a interface entre a superfície posterior da córnea e o humor aquoso, (3) a interface entre o humor aquoso e a superfície anterior do cristalino e (4) a interface entre a superfície posterior do cristalino e o humor vítreo. O índice de refração do ar é 1; o da córnea é 1,38; o do humor aquoso é 1,33; o do cristalino (em média) é 1,40; e o do humor vítreo é 1,34.

Olho Reduzido. Se todas as superfícies refrativas do olho forem algebricamente somadas e depois consideradas uma lente única, a óptica do olho normal poderá ser simplificada e representada esquematicamente como um "olho reduzido". Isto é útil em cálculos simples. No olho reduzido, considera-se que exista uma superfície refrativa única, estando seu ponto central 17 milímetros à frente da retina e tendo um poder refrativo total de 59 dioptrias quando o cristalino está acomodado para visão a distância.

Cerca de dois terços das 59 dioptrias de poder refrativo do olho são fornecidos pela superfície anterior da córnea (*não* pelo cristalino). A principal razão para isto é que o índice refrativo da córnea é acentuadamente diferente daquele do ar, enquanto o índice refrativo do cristalino não é bastante diferente dos índices do humor aquoso e do humor vítreo.

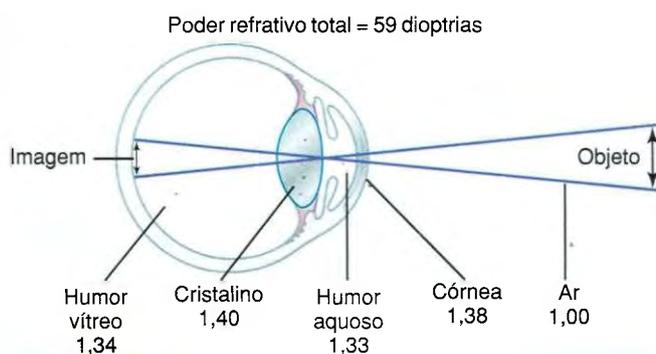


Figura 49-9

O olho como uma câmera. Os números são os índices refrativos.

O poder refrativo total do cristalino, que normalmente se situa no olho, cercado por líquido de cada lado, é de apenas 20 dioptrias, cerca de um terço do poder refrativo total do olho. Mas a importância do cristalino é que, em resposta a sinais nervosos vindos do cérebro, *sua curvatura pode aumentar* acentuadamente provocando a "acomodação visual", o que é discutido adiante neste capítulo.

Formação de uma Imagem na Retina. Da mesma maneira que uma lente de vidro pode focalizar uma imagem numa folha de papel, o sistema de lentes do olho pode focalizar uma imagem na retina. A imagem é invertida e reversa com respeito ao objeto. No entanto, a mente percebe os objetos na posição em pé apesar da orientação de cabeça para baixo na retina, porque o cérebro é treinado para considerar uma imagem invertida como normal.

Mecanismo de "Acomodação"

Nas crianças, o poder refrativo do cristalino pode aumentar voluntariamente de 20 dioptrias para cerca de 34 dioptrias; isto em uma "acomodação" de 14 dioptrias. Para fazer isto, a forma do cristalino é mudada de uma lente moderadamente convexa para uma lente muito convexa. O mecanismo é o seguinte.

Numa pessoa jovem, o cristalino é composto por uma cápsula elástica forte cheia de líquido viscoso, proteináceo, mas transparente. Quando o cristalino está num estado relaxado, sem tensão sobre sua cápsula, assumirá uma forma quase esférica, devido principalmente à retração elástica da sua cápsula. No entanto, como a Figura 49-10 mostra, cerca de 70 *ligamentos suspensores* fixam-se radialmente em torno do cristalino, puxando suas bordas em direção ao círculo externo do globo ocular. Estes ligamentos são constantemente tensionados por suas fixa-

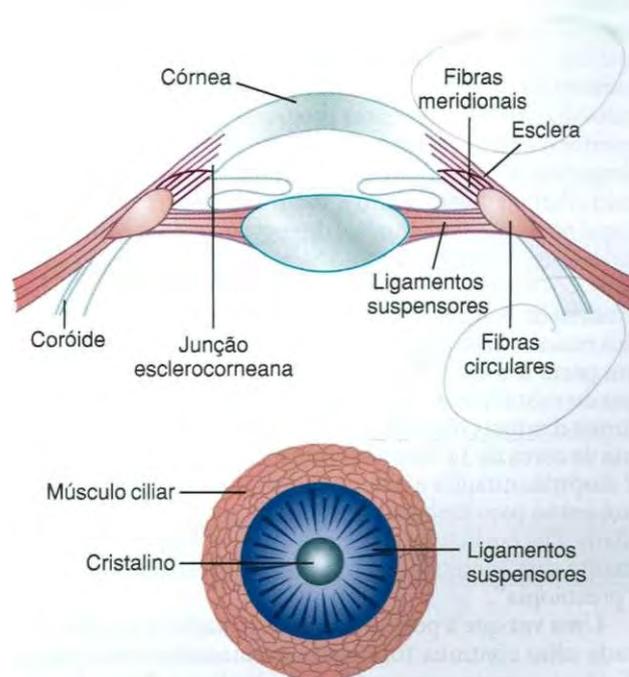


Figura 49-10

Mecanismo de acomodação (focalização).

ções na borda anterior da coróide e da retina. A tensão sobre os ligamentos faz com que o cristalino permaneça relativamente plano sob condições normais do olho.

No entanto, também localizado nas fixações laterais dos ligamentos do cristalino ao globo ocular, há o *músculo ciliar*, que tem ele próprio dois conjuntos separados de fibras de músculo liso — *fibras meridionais* e *fibras circulares*. As fibras radiais se estendem das extremidades periféricas dos ligamentos suspensores para a junção corneoescleral. Quando estas fibras musculares se contraem, as *inserções periféricas* dos ligamentos do cristalino são puxadas medialmente em direção às bordas da córnea, liberando, assim, a tensão dos ligamentos sobre o cristalino.

As fibras circulares se dispõem circularmente em toda a volta das fixações de ligamentos, de modo que, quando se contraem, ocorre uma ação semelhante à de um esfíncter, diminuindo o diâmetro do círculo das fixações com ligamentos; isto também permite aos ligamentos fazerem menos tração sobre a cápsula do cristalino.

Deste modo, a contração de qualquer um dos dois conjuntos de fibras musculares lisas no músculo ciliar relaxa os ligamentos com a cápsula do cristalino, e, portanto, o cristalino assume uma forma mais esférica, como a de um balão, devido à elasticidade natural da cápsula do cristalino.

A Acomodação É Controlada pela Inervação Parassimpática.

O músculo ciliar é controlado quase inteiramente por sinais do sistema nervoso parassimpático transmitidos ao olho através do terceiro par de nervos cranianos a partir do núcleo do terceiro par no tronco cerebral, como explicado no Capítulo 51. A estimulação dos nervos parassimpáticos contrai ambos os conjuntos de fibras do músculo ciliar, que relaxam os ligamentos do cristalino, deste modo permitindo que o cristalino fique mais bojudo e aumente seu poder refrativo. Com este aumento do poder refrativo, o olho focaliza objetos mais perto do que quando o olho tem menos poder refrativo. Conseqüentemente, à medida que um objeto distante se move em direção ao olho, o número de impulsos parassimpáticos que invade o músculo ciliar precisa aumentar progressivamente para o olho manter o objeto constantemente no foco. (A estimulação simpática tem um efeito adicional no relaxamento do músculo ciliar, mas este efeito é tão fraco que quase não tem papel no mecanismo normal de acomodação; a neurologia disto é discutida no Capítulo 51.)

Presbiopia. À medida que a pessoa envelhece, o cristalino fica maior e mais espesso e se torna muito menos elástico, em parte devido à desnaturação progressiva das proteínas do cristalino. A capacidade do cristalino de mudar de forma diminui com a idade. O poder de acomodação diminui de cerca de 14 dioptrias, numa criança, para menos de 2 dioptrias quando a pessoa chega aos 45 a 50 anos; diminui então para essencialmente 0 dioptria aos 70 anos de idade. Daí em diante, o cristalino permanece quase totalmente sem acomodação, uma condição conhecida como “presbiopia”.

Uma vez que a pessoa chegue ao estado de presbiopia, cada olho continua focalizado permanentemente numa distância quase constante; esta distância depende das características físicas dos olhos de cada pessoa. Os olhos já não conseguem se acomodar para visão próxima e distante. Para ver claramente a distância e perto, uma pessoa

mais velha precisa usar óculos bifocais, com o segmento superior focalizado para visão a distância e o segmento inferior focalizado para perto (p. ex., para leitura).

Diâmetro Pupilar

A principal função da íris é aumentar a quantidade de luz que entra no olho na escuridão e diminuir a quantidade de luz que entra no olho à luz do dia. Os reflexos para controlar este mecanismo são considerados na discussão da neurologia do olho no Capítulo 51.

A quantidade de luz que entra no olho através da pupila é proporcional à *área* da pupila ou ao *quadrado do diâmetro* da pupila. A pupila do olho humano pode diminuir até cerca de 1,5 milímetro e aumentar até 8 milímetros de diâmetro. A quantidade de luz que entra no olho pode mudar cerca de 30 vezes em decorrência de alterações da abertura pupilar.

A “Profundidade de Foco” do Sistema do Cristalino Aumenta com a Diminuição do Diâmetro Pupilar.

A Figura 49-11 mostra dois olhos que são muito parecidos, exceto pelos diâmetros das aberturas pupilares. No olho superior, a abertura pupilar é pequena, e no olho inferior, a abertura é grande. Em frente a cada um desses olhos há duas pequenas fontes de luz puntiformes; a luz de cada uma atravessa a abertura pupilar e é focalizada na retina. Conseqüentemente, em ambos os olhos, a retina vê duas manchas de luz em foco perfeito. Pelos diagramas, fica evidente, contudo, que, se a retina for movida para frente ou para trás até uma posição fora de foco, o tamanho de cada mancha não mudará muito no olho superior, mas, no olho inferior, o tamanho de cada mancha aumentará bastante, tornando-se um “círculo embaçado”. Em outras palavras, o sistema de lentes superior tem *profundidade de foco* muito maior que o sistema de lentes inferior. Quando um sistema de lentes tem grande profundidade de foco, a retina poderá ser deslocada consideravelmente do plano focal ou a força da lente poderá mudar consideravelmente em relação ao normal, e a imagem ainda permanecerá quase em foco nítido, enquanto quando um sistema de lentes tem uma

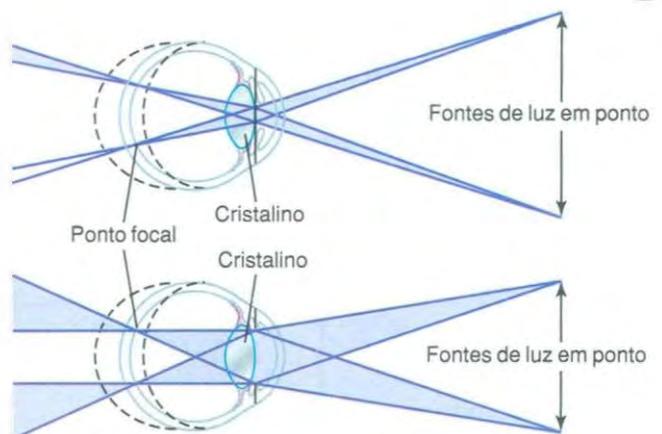


Figura 49-11

Efeito de aberturas pupilares pequenas (*em cima*) e grandes (*em baixo*) sobre a “profundidade de foco”.

profundidade de foco “rasa”, movimentar a retina só um pouquinho em relação ao plano focal causa um embaçamento extremo.

A maior profundidade de foco possível ocorre quando a pupila está extremamente pequena. A razão para isto é que, com uma abertura muito pequena, quase todos os raios atravessam o centro da lente, e os raios mais centrais sempre estão em foco, como foi explicado antes.

Erros de Refração

Emetropia (Visão Normal). Como a Figura 49-12 mostra, o olho é considerado normal ou “emetrópico” se raios de luz paralelos de *objetos distantes* estiverem em foco nítido na retina *quando o músculo ciliar estiver completamente relaxado*. Isto significa que o olho emetrópico pode ver todos os objetos distantes claramente com seu músculo ciliar relaxado. No entanto, para focalizar objetos próximos, o olho precisa contrair seu músculo ciliar e assim fornecer graus apropriados de acomodação.

Hipermetropia (Visão Boa para Longe). A hipermetropia, que também é chamada de “visão boa para longe”, geralmente se deve a um globo ocular que é curto demais ou, ocasionalmente, a um sistema de lentes fraco demais. Nesta condição, como se vê no painel médio da Figura 49-12, os raios de luz paralelos não são curvados suficientemente pelo sistema de lentes relaxado para chegar ao foco quando alcançam a retina. Para superar esta anormalidade, o músculo ciliar precisa se contrair para aumentar a força do cristalino. Pelo uso do mecanismo da acomodação, uma pessoa hipermetrope é capaz de focalizar objetos distantes na retina. Se a pessoa tiver usado somente uma pequena quantidade de força no músculo ciliar para acomodar para objetos distantes, ainda ficará com muito poder acomodativo, e

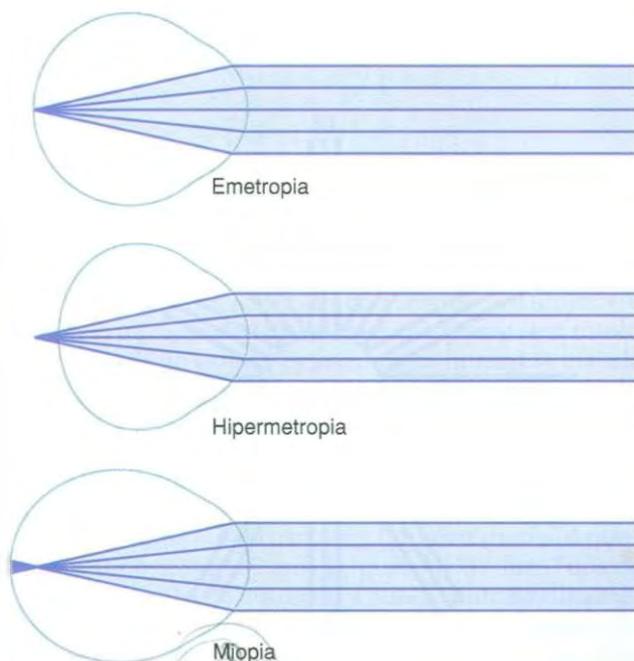


Figura 49-12

Raios de luz paralelos focalizam na retina na emetropia, atrás da retina na hipermetropia e em frente à retina na miopia.

os objetos cada vez mais próximos do olho também podem ser focalizados nitidamente até que o músculo ciliar se contraia no seu limite. Na idade avançada, quando o cristalino se torna “presbíope”, uma pessoa hipermetrope costuma não ser capaz de acomodar o cristalino o suficiente para focalizar até mesmo objetos distantes, e muitos menos ainda os objetos próximos.

Miopia (Visão Boa para Perto). Na miopia, ou “visão boa para perto”, quando o músculo ciliar está completamente relaxado, os raios de luz que vêm de objetos distantes são focalizados antes da retina, como se vê no painel inferior da Figura 49-12. Isto geralmente se deve a um globo ocular longo demais, mas pode resultar de demasiado poder refrativo no sistema de lentes do olho.

Não existe mecanismo pelo qual o olho possa diminuir a força de sua lente para menos do que aquela que existe quando o músculo ciliar está completamente relaxado. Uma pessoa míope não tem mecanismo pelo qual focaliza objetos distantes nitidamente na retina. No entanto, à medida que um objeto se aproxima do olho da pessoa, ele finalmente chega perto o suficiente para que a imagem possa ser focalizada. Depois, quando o objeto fica ainda mais próximo do olho, a pessoa pode usar o mecanismo de acomodação para manter a imagem focalizada claramente. Um míope tem um “ponto distante” para visão distinta definitivamente limitado.

Correção de Miopia e Hiperopia pelo Uso de Lentes. É necessário lembrar que os raios luminosos que atravessam uma lente côncava divergem. Se as superfícies refrativas do olho tiverem poder refrativo em demasia, como na *miopia*, este poder refrativo excessivo poderá ser neutralizado pela colocação, em frente ao olho, de uma lente esférica côncava, que divergirá os raios. Tal correção é demonstrada no diagrama superior da Figura 49-13.

Inversamente, numa pessoa que tenha *hiperopia* — isto é, alguém que tenha um sistema de lentes muito fraco —, a visão anormal poderá ser corrigida pelo acréscimo do poder refrativo, usando-se uma lente convexa em frente ao olho. Esta correção é demonstrada no diagrama inferior da Figura 49-13.

Geralmente se determina a força das lentes côncavas ou convexas necessária para visão clara através de “tentativa

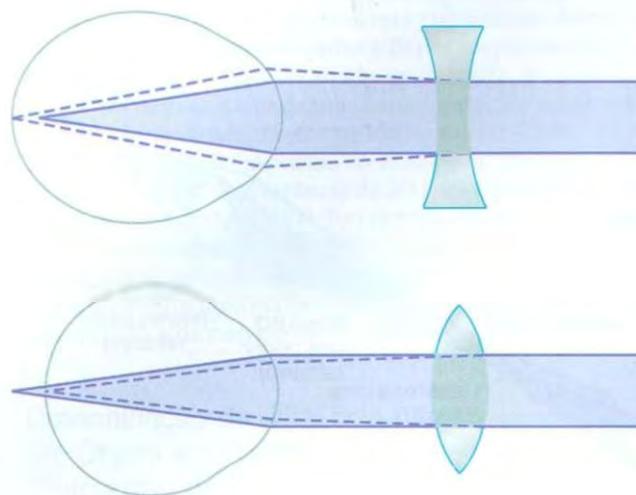


Figura 49-13

Correção de miopia com uma lente côncava e correção de hipermetropia com uma lente convexa.

e erro” — isto é, testando primeiro uma lente forte e depois uma lente mais forte ou mais fraca até que se consiga a melhor acuidade visual.

Astigmatismo

O astigmatismo é um erro refrativo do olho que faz com que a imagem visual num plano focalize numa distância diferente daquela do plano em ângulos retos. Isto resulta mais freqüentemente de uma curvatura da córnea grande demais em um plano do olho. Um exemplo de lente astigmática seria uma superfície de lente como a de um ovo colocado de lado à luz que chega. O grau de curvatura no plano pelo maior eixo do ovo não é tão grande quanto o grau de curvatura no plano pelo menor eixo.

Como a curvatura da lente astigmática ao longo de um plano é menor do que a curvatura ao longo do outro plano, os raios de luz que atingem as porções periféricas da lente em um plano não se curvam tanto quanto os raios que atingem as partes periféricas do outro plano. Isto é demonstrado na Figura 49-14, que mostra raios de luz originados de uma fonte em ponto e atravessando uma lente astigmática oblonga. Os raios de luz no plano vertical, indicados pelo plano BD, são muito refratados pela lente astigmata devido à maior curvatura na direção vertical do que na direção horizontal. Diferentemente, os raios de luz no plano horizontal, indicado pelo plano AC, não se curvam tanto quanto os raios de luz no plano vertical BD. Fica óbvio que os raios de luz que atravessam uma lente astigmática não chegam todos a um ponto focal comum, porque os raios de luz que atravessam um plano focalizam longe, à frente dos que atravessam o outro plano.

O poder de acomodação do olho pode não compensar jamais o astigmatismo porque, durante a acomodação, a curvatura do cristalino muda aproximadamente de maneira igual em ambos os planos; portanto, no astigmatismo, cada um dos dois planos exige um grau diferente de acomodação. Deste modo, sem o auxílio de óculos, uma pessoa com astigmatismo jamais vê num foco nítido.

Correção do Astigmatismo com uma Lente Cilíndrica. Pode-se considerar um olho astigmático como tendo um sistema de lentes composto por duas lentes cilíndricas de forças diferentes e colocadas em ângulo reto entre si. Para corrigir o astigmatismo, o procedimento habitual é encontrar,

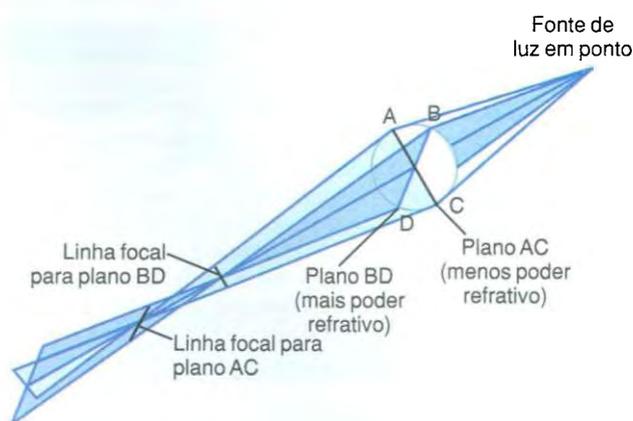


Figura 49-14

Astigmatismo, demonstrando que os raios de luz focalizam em uma distância focal em um plano focal (plano AC) e em outra distância focal no plano em ângulo reto (plano BD).

por tentativa e erro, uma lente esférica que corrija o foco em um dos dois planos do cristalino astigmático. Então se usa uma lente cilíndrica adicional para corrigir o restante de erro no plano restante. Para fazer isto, precisam ser determinados o eixo e a força da lente cilíndrica necessária.

Há vários métodos para determinar o eixo do componente cilíndrico anormal do sistema de lentes de um olho. Um desses métodos se baseia no uso de barras negras paralelas do tipo mostrado na Figura 49-15. Algumas dessas barras paralelas são verticais, algumas horizontais e algumas em vários ângulos com os eixos vertical e horizontal. Depois de colocar várias lentes esféricas à frente do olho astigmático, geralmente se encontra um conjunto de lentes que traz um foco nítido de um conjunto de barras paralelas, mas não corrige a falta de nitidez do conjunto de barras em ângulo reto com as barras nítidas. Pode ser mostrado, pelos princípios físicos da óptica discutidos anteriormente neste capítulo, que o eixo do componente cilíndrico *fora de foco* do sistema óptico é paralelo às barras que estão indistintas. Uma vez encontrado este eixo, o examinador tenta lentes cilíndricas positivas ou negativas progressivamente mais fortes e mais fracas, cujos eixos estejam colocados alinhados com as barras fora de foco até que o paciente veja todas as barras cruzadas com nitidez igual. Quando isto tiver sido efetuado, o examinador orienta o profissional de óptica a confeccionar uma lente especial, combinando a correção esférica e a correção cilíndrica no eixo apropriado.

Correção de Anormalidades Ópticas pelo Uso de Lentes de Contato

Lentes de contato de vidro ou de plástico podem ser introduzidas e se encaixar bem sobre a superfície anterior da córnea. Estas lentes são mantidas no lugar por uma camada fina de um líquido lacrimal que preenche o espaço entre a lente de contato e a superfície anterior do olho.

Uma característica especial das lentes de contato é que elas anulam quase inteiramente a refração que normalmente ocorre na superfície anterior da córnea. A razão para isto é que as lágrimas entre a lente de contato e a córnea têm um índice refrativo quase igual ao da córnea, de modo que

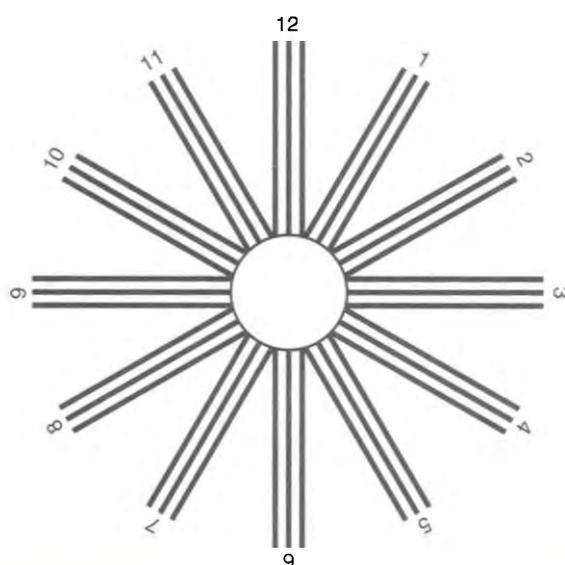


Figura 49-15

Quadro composto por barras negras paralelas em diferentes orientações angulares para determinar o eixo do astigmatismo.

a superfície anterior da córnea já não desempenha um papel significativo no sistema óptico do olho. Em lugar disso, a superfície externa da lente de contato desempenha o papel principal. Deste modo, a refração desta superfície da lente de contato é usada para substituir a refração habitual da córnea. Isto é especialmente importante em pessoas cujos erros refrativos oculares sejam causados por uma córnea de formato anormal, como aqueles que têm uma córnea de forma incomum, abaulada — uma patologia chamada *ceratocone*. Sem a lente de contato, a córnea abaulada causa uma anormalidade da visão tão intensa que dificilmente serão encontrados óculos que possam corrigir a visão satisfatoriamente; quando se usa uma lente de contato, entretanto, a refração da córnea é neutralizada, e a refração normal pela superfície externa da lente de contato é usada como substituta.

A lente de contato tem várias outras vantagens também, incluindo (1) a lente gira com o olho e promove um campo mais amplo de visão clara do que os óculos, e (2) as lentes de contato têm pouco efeito sobre o tamanho do objeto que a pessoa vê através delas, enquanto lentes colocadas a mais ou menos 1 cm do olho afetam o tamanho da imagem, além de corrigirem o foco.

Catarata

“Catarata” é uma anormalidade especialmente comum no olho e que ocorre principalmente em idosos. Uma catarata é uma área ou áreas nubladas ou opacas no cristalino. No primeiro estágio de formação da catarata, as proteínas em algumas das fibras do cristalino se desnaturam. Mais tarde, estas mesmas proteínas coagulam e formam áreas opacas no lugar das fibras protéicas transparentes.

Quando uma catarata obscurece a transmissão da luz tão intensamente que comprometa gravemente a visão, a patologia poderá ser corrigida por remoção cirúrgica do cristalino. Quando isto é feito, o olho perde uma grande parte de seu poder refrativo, que precisa ser substituído por uma lente convexa poderosa à frente do olho; geralmente, contudo, implanta-se uma lente plástica artificial no olho no lugar do cristalino removido.

Acuidade Visual

Teoricamente, a luz de uma fonte em ponto distante, quando focalizada na retina, deve ser infinitamente pequena. No entanto, como o sistema do cristalino do olho jamais é perfeito, tal mancha da retina comumente tem um diâmetro total de cerca de 11 micrômetros, mesmo com resolução máxima do sistema óptico do olho normal. A mancha é mais viva em seu centro e esmaece gradualmente em direção às bordas, como a Figura 49-16 mostra pelas imagens em dois pontos.

O diâmetro médio dos cones na *fóvea* da retina — a parte central da retina, onde a visão é mais altamente desenvolvida — é de cerca de 1,5 micrômetro, o que é um sétimo do diâmetro da mancha de luz. Todavia, como a mancha de luz tem um ponto central brilhante e bordas sombreadas, uma pessoa pode normalmente distinguir dois pontos separados se seus centros se situarem afastados até 2 micrômetros na retina, o que é discretamente maior que a largura de um cone da fóvea. Esta discriminação entre dois pontos também é mostrada na Figura 49-16.

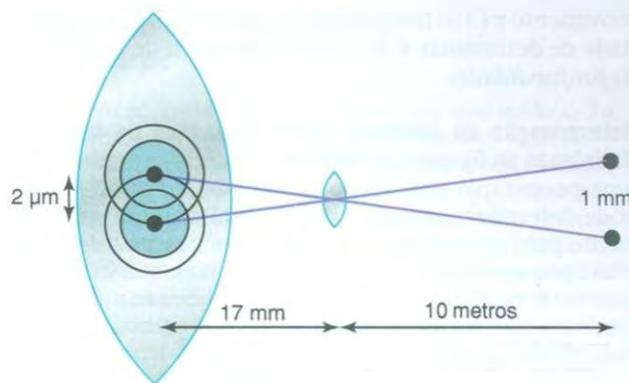


Figura 49-16

Acuidade visual máxima para duas fontes de luz em ponto.

A acuidade visual normal do olho humano para discriminar fontes luminosas em ponto é de cerca de 25 segundos de arco. Isto é, quando os raios de luz de dois pontos separados atingem o olho com um ângulo de pelo menos 25 segundos entre eles, geralmente poderão ser reconhecidos como dois pontos, em lugar de um só. Isto significa que uma pessoa com acuidade visual normal, olhando para duas manchas distintas e brilhantes a 10 metros de distância, mal pode distinguir as manchas como entidades separadas quando estas estão a 1,5 a 2 milímetros de distância uma da outra.

A fóvea tem menos de 0,5 milímetro (menos de 500 micrômetros) de diâmetro, o que significa que ocorre acuidade visual máxima em menos de dois graus do campo visual. Fora desta área da fóvea, a acuidade visual se torna cada vez pior, diminuindo mais que 10 vezes ao ficar mais próxima à periferia. Isto é causado pela conexão de um número cada vez maior de bastonetes e cones com uma única fibra aferente do nervo óptico nas partes fora da fóvea e mais periféricas da retina, conforme discutido no Capítulo 51.

Método Clínico para a Medição da Acuidade Visual. O quadro para testar os olhos geralmente consiste em letras de diferentes tamanhos, colocadas a 20 pés (6 metros) de distância da pessoa que está sendo examinada. Se a pessoa puder ver bem as letras de um tamanho que deve ser visto à distância de 20 pés, diz-se que ela tem visão 20/20 — isto é, visão normal. Se a pessoa só conseguir ver letras que deveriam ser vistas à distância de 200 pés (60 metros), diz-se que ela tem visão 20/200. Em outras palavras, o método clínico para expressar acuidade visual é usar uma fração matemática que expresse a proporção de duas distâncias, o que também é uma proporção da acuidade visual de uma pessoa para a de outra com acuidade visual normal.

Determinação da Distância de um Objeto em Relação ao Olho — “Percepção de Profundidade”

Uma pessoa normalmente percebe distância por três meios principais: (1) os tamanhos das imagens de objetos conhecidos na retina, (2) o fenômeno da paralaxe de

movimento e (3) o fenômeno da estereopsia. Esta capacidade de determinar a distância é chamada de *percepção de profundidade*.

Determinação da Distância pelos Tamanhos de Imagens Retinianas de Objetos Conhecidos. Se alguém souber que uma pessoa que está sendo vista tem 1,80 m de altura, pode determinar quanto a pessoa está distante simplesmente pelo tamanho da imagem dessa pessoa na retina. Não é preciso conscientemente pensar no tamanho, mas o cérebro aprendeu a calcular automaticamente, a partir do tamanho das imagens, as distâncias dos objetos quando as dimensões são conhecidas.

Determinação da Distância por Paralaxe de Movimento. Outro meio importante pelo qual os olhos determinam a distância é o da paralaxe de movimento. Se um indivíduo olhar a distância com os olhos completamente imóveis, não perceberá paralaxe de movimento, mas quando a pessoa movimentar a cabeça para um lado ou outro, as imagens dos objetos próximos se movimentam rapidamente pelas retinas, enquanto as imagens dos objetos distantes continuam quase completamente estáticas. Por exemplo, movimentando-se a cabeça 2,5 centímetros para o lado quando o objeto está apenas 2,5 centímetros à frente do olho, a imagem se movimenta quase todo o percurso através das retinas, enquanto a imagem de um objeto a 60 metros de distância dos olhos não se move perceptivelmente. Deste modo, usando este mecanismo de paralaxe de movimento, pode-se dizer as *distâncias relativas* de diferentes objetos, mesmo que seja usado apenas um olho.

Determinação de Distância por Estereopsia — Visão Binocular. Outro método pelo qual se percebe a paralaxe é o da “visão binocular”. Como um olho está a pouco mais de 5 centímetros de um lado do outro olho, as imagens nas duas retinas são diferentes entre si. Por exemplo, um objeto de 2,5 centímetros em frente ao nariz forma uma imagem no lado esquerdo da retina do olho esquerdo, mas no lado direito da retina do olho direito, enquanto um pequeno objeto 6 metros à frente do nariz tem sua imagem em pontos estreitamente correspondentes nos centros das duas retinas. Este tipo de paralaxe é demonstrado na Figura 49-17, que mostra as imagens de uma mancha vermelha e de um quadrado amarelo realmente invertidas nas duas retinas porque estão a distâncias diferentes em frente aos olhos. Isto dá um tipo de paralaxe que está presente o tempo todo quando ambos os olhos estão sendo usados. É quase inteiramente esta paralaxe binocular (ou *estereopsia*) que dá a uma pessoa com dois olhos uma capacidade muito maior para julgar distâncias relativas quando os objetos estão próximos do que uma pessoa que tenha apenas um olho. No entanto, a estereopsia praticamente é inútil para percepção de profundidade em distâncias além de 15 a 60 metros.

Oftalmoscópio

O oftalmoscópio é um instrumento através do qual um observador pode olhar o olho de outra pessoa e ver a retina com clareza. Embora o oftalmoscópio pareça ser um instrumento relativamente complicado, seus princípios são simples. Os componentes básicos são mostrados na Figura 49-18 e podem ser explicados da seguinte maneira.

Se uma mancha de luz forte está na retina de um *olho emetrópico*, os raios de luz desta mancha divergem em

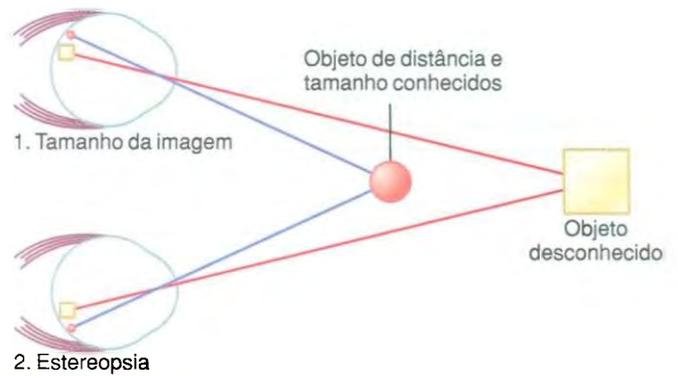


Figura 49-17

Percepção à distância (1) pelo tamanho da imagem na retina e (2) em decorrência de estereopsia.

direção ao sistema de lentes do olho. Depois de atravessar o sistema de lentes, ficam paralelos entre si porque a retina está localizada à distância de um comprimento focal atrás do sistema de lentes. Então, quando estes raios paralelos entram num olho emetrópico de outra pessoa, focalizam novamente um foco em ponto na retina da segunda pessoa, porque sua retina também está à distância de um comprimento focal atrás do cristalino. Qualquer mancha de luz na retina do olho observado projeta uma mancha focal na retina do olho que observa. Deste modo, se se fizer com que a retina de uma pessoa possa emitir luz, a imagem de sua retina será focalizada na retina do observador, uma vez que os dois olhos sejam emetrópicos e estejam simplesmente olhando um dentro do outro.

Para fazer um oftalmoscópio, é preciso apenas planejar um meio para iluminar a retina a ser examinada. Depois, a luz refletida daquela retina pode ser vista pelo observador simplesmente colocando os dois olhos próximos entre si. Para iluminar a retina do olho observado, coloca-se um espelho angulado ou um segmento de prisma em frente ao olho observado, de tal maneira, como é mostrado na Figura 49-18, que a luz da lâmpada seja refletida no olho observado. Deste modo, a retina é iluminada através da pupila, e o observador vê dentro da pupila do indivíduo observado olhando sobre a borda do espelho ou prisma, ou *através* de um prisma apropriadamente desenhado.

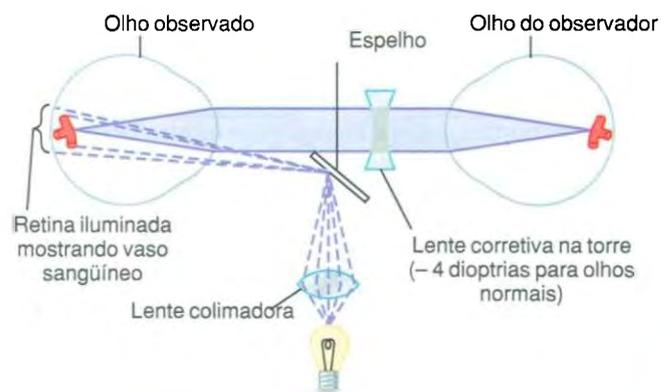


Figura 49-18

Sistema óptico do oftalmoscópio.

Fica claro que estes princípios se aplicam somente a pessoas com olhos completamente emetrópicos. Se o poder refrativo do olho observado ou do olho do observador for anormal, será necessário corrigir o poder refrativo para que o observador veja uma imagem nítida da retina observada. O oftalmoscópio habitual tem uma série de lentes muito pequenas montadas numa torre, de modo que a torre possa ser rodada de uma lente para outra até que seja feita a correção para refração anormal por escolha de uma lente de força apropriada. Em adultos jovens normais, ocorrem reflexos acomodativos naturais que causam um aumento aproximado de +2 dioptrias de força do cristalino de cada olho. Para corrigir isto, é necessário que a torre da lente seja rodada até a correção de aproximadamente -4 dioptrias.

Sistema de Líquidos do Olho — Líquido Intra-ocular

O olho está preenchido com um *líquido intra-ocular* que mantém pressão no globo ocular suficiente para conservá-lo distendido. A Figura 49-19 demonstra que este líquido pode ser dividido em duas partes — *humor aquoso*, que se situa à frente do cristalino, e *humor vítreo*, que fica entre a superfície posterior do cristalino e a retina. O humor aquoso é um líquido com fluxo livre, enquanto o humor vítreo, algumas vezes chamado de *corpo vítreo*, é massa gelatinosa que se mantém unida por uma rede fibrilar fina composta primariamente por moléculas de proteoglicanos bastante alongadas. Água e substâncias dissolvidas podem *difundir-se* lentamente no humor vítreo, mas há pouco *fluxo* de líquido.

O humor aquoso está continuamente sendo formado e reabsorvido. O equilíbrio entre formação e reabsorção de humor aquoso regula o volume total e a pressão do líquido intra-ocular.

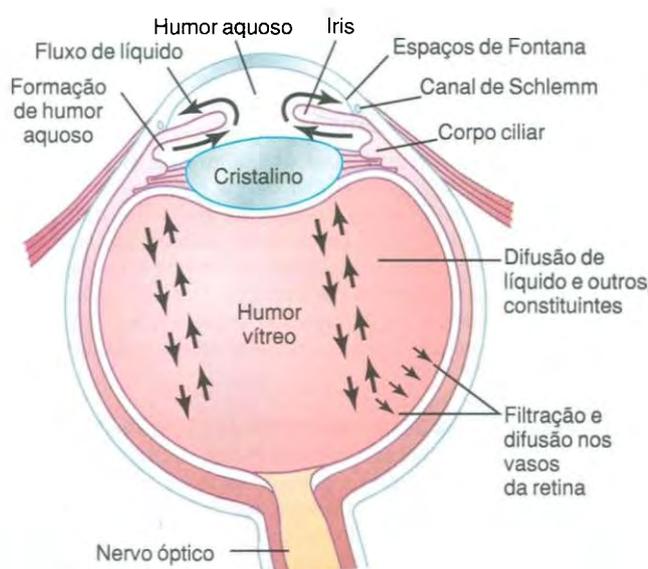


Figura 49-19

Formação e fluxo de líquido no olho.

Formação do Humor Aquoso pelo Corpo Ciliar

O humor aquoso é formado no olho *numa taxa média de 2 a 3 microlitros a cada minuto*. Essencialmente, todo ele é secretado pelos *processos ciliares*, que são pregas lineares que se projetam do *corpo ciliar* para o espaço atrás da íris, onde os ligamentos do cristalino e o músculo ciliar se fixam ao globo ocular. Um corte transversal desses processos ciliares é mostrado na Figura 49-20, e sua relação com as câmaras de líquido ocular pode ser vista na Figura 49-19. Devido à sua arquitetura em dobras, a área total dos processos ciliares é de cerca de 6 centímetros quadrados em cada olho — uma área grande, considerando-se o tamanho pequeno do corpo ciliar. As superfícies desses processos são cobertas por células epiteliais altamente secretoras, e, imediatamente abaixo delas, há uma área altamente vascular.

O humor aquoso é formado quase inteiramente como secreção ativa pelo epitélio dos processos ciliares. A secreção começa com o transporte ativo de íons sódio para os espaços entre as células epiteliais. Os íons sódio puxam íons cloreto e íons bicarbonato juntamente com eles para manter a neutralidade elétrica. Depois, todos estes íons, em conjunto, causam osmose de água dos capilares sanguíneos situados abaixo dos mesmos espaços intercelulares epiteliais, e a solução resultante banha os espaços dos processos ciliares na câmara anterior do olho. Ademais, vários nutrientes são transportados através do epitélio por transporte ativo ou difusão facilitada; eles incluem aminoácidos, ácido ascórbico e glicose.

Saída do Humor Aquoso do Olho

Depois que o humor aquoso é formado pelos processos ciliares, ele primeiramente flui, como é mostrado na Figura 49-19, *através da pupila e entra na câmara anterior do olho*. Daí, o líquido flui na direção *anterior ao cristalino* e entra no *ângulo entre a córnea e a íris*, e depois, através de uma tela de *trabéculas*, finalmente entra no *canal de Schlemm*,

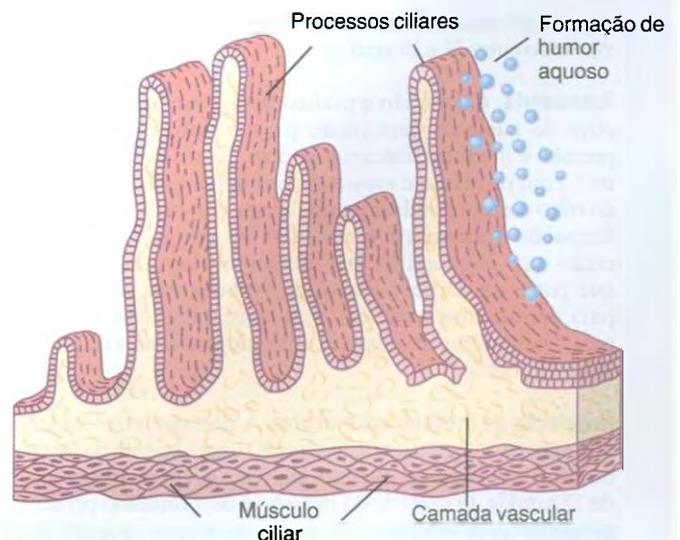


Figura 49-20

Anatomia dos processos ciliares. O humor aquoso é formado nas superfícies.

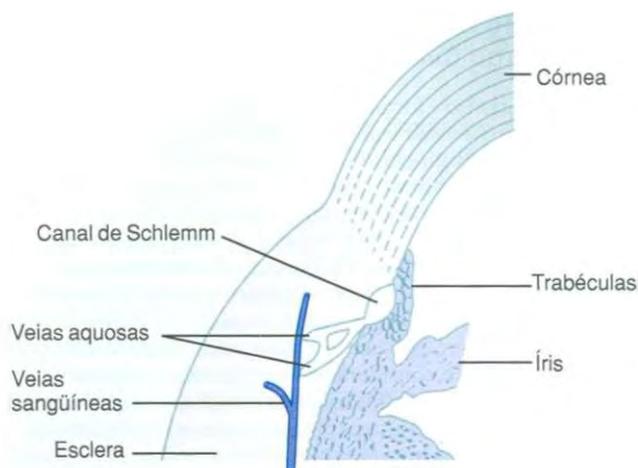


Figura 49-21

Anatomia do ângulo iridocorneo, mostrando o sistema para saída do humor aquoso do globo ocular indo para as veias conjuntivais.

que desemboca em veias extra-oculares. A Figura 49-21 demonstra as estruturas anatômicas neste ângulo iridocorneo, mostrando que os espaços entre as trabéculas se estendem em todo o trecho da câmara anterior ao canal de Schlemm. O canal de Schlemm é uma veia com parede fina que se estende circunferencialmente por todo o trajeto em torno do olho. Sua membrana endotelial é tão porosa que tanto grandes moléculas protéicas como pequeno material particulado do tamanho de hemácias podem passar da câmara anterior para o canal de Schlemm. Embora o canal de Schlemm realmente seja um vaso sanguíneo venoso, tanto humor aquoso normalmente se dirige a ele que o faz ficar cheio apenas de humor aquoso, e não de sangue. As pequenas veias que levam do canal de Schlemm às veias maiores do olho geralmente contêm apenas humor aquoso, e são chamadas de *veias aquosas*.

Pressão Intra-Ocular

A pressão intra-ocular normal média é de cerca de 15 mmHg, variando entre 12 e 20 mmHg.

Tonometria. Como não é prático passar uma agulha pelo olho do paciente para medir pressão intra-ocular, esta pressão é medida clinicamente pelo uso de um “tonômetro”, cujo princípio é mostrado na Figura 49-22. A córnea do olho é anestesiada com um anestésico local, e a plataforma do tonômetro é colocada na córnea. Aplica-se então uma pequena força a um êmbolo central, fazendo que parte da córnea, abaixo do êmbolo, seja deslocada para dentro. O grau de deslocamento é registrado numa escala do tonômetro, e isto é calibrado em termos de pressão intra-ocular.

Regulação da Pressão Intra-ocular. A pressão intra-ocular permanece constante no olho normal, geralmente na faixa de ± 2 mmHg de seu nível normal, que é, em média, cerca de 15 mmHg. O nível desta pressão é determinado principalmente pela resistência à saída do humor aquoso da câmara anterior para o canal de Schlemm. Esta resistência à saída resulta da rede de trabéculas através da qual o líquido precisa passar em seu caminho de ângulos laterais da câmara anterior para a parede do canal de Schlemm.

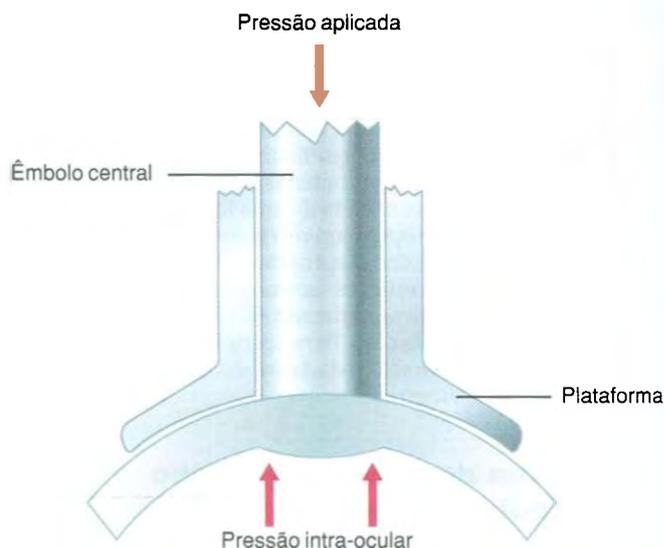


Figura 49-22

Princípios do tonômetro.

Estas trabéculas têm aberturas minúsculas de apenas 2 a 3 micrômetros. A taxa de fluxo do líquido para o canal aumenta acentuadamente quando a pressão se eleva. Com cerca de 15 mmHg no olho normal, a quantidade de líquido que sai do olho por meio do canal de Schlemm geralmente é, em média, 2,5 $\mu\text{L}/\text{min}$, sendo igual à entrada de líquido do corpo ciliar. A pressão normalmente continua aproximadamente neste nível de 15 mmHg.

Mecanismo para Limpeza dos Espaços Trabeculares e Líquido Intra-ocular. Quando grandes quantidades de debris estão presentes no humor aquoso, como ocorre após hemorragia no olho ou durante infecção intra-ocular, os debris provavelmente se acumulam nos espaços trabeculares que levam da câmara anterior ao canal de Schlemm; estes debris podem impedir a reabsorção adequada de líquido da câmara anterior, algumas vezes causando “glaucoma”, como será explicado subsequenteemente. No entanto, nas superfícies das placas trabeculares, há grande número de células fagocitárias. Imediatamente fora do canal de Schlemm, há uma camada de gel intersticial que contém grande número de células reticuloendoteliais que têm uma capacidade extremamente alta de englobar debris e digeri-los até se formarem substâncias com pequenas moléculas que podem então ser absorvidas. Deste modo, este sistema fagocitário mantém os espaços trabeculares limpos. A superfície da íris e outras superfícies do olho atrás da íris são cobertas por um epitélio capaz de fagocitar proteínas e pequenas partículas do humor aquoso, ajudando, assim, a manter um líquido claro.

“Glaucoma”, uma Causa Importante de Cegueira. O glaucoma é uma das causas mais comuns de cegueira. É uma doença do olho em que a pressão intra-ocular se torna patologicamente alta, algumas vezes elevando-se agudamente até 60 a 70 mmHg. Pressões acima de 25 a 30 mmHg podem causar perda de visão quando mantidas por longos períodos. Pressões extremamente altas podem causar cegueira em dias ou até horas. À medida que a pressão se eleva, os axônios no nervo óptico são comprimidos no ponto de saída do globo ocular no disco óptico. Acredita-

se que esta compressão bloqueie o fluxo axonal de citoplasma dos corpos celulares neuronais da retina nas fibras do nervo óptico que levam ao cérebro. O resultado é a falta de nutrição apropriada das fibras, o que finalmente causa morte das fibras envolvidas. É possível que a compressão da artéria da retina, que penetra no globo ocular pelo disco óptico, também se acrescente à lesão neuronal por redução da nutrição à retina.

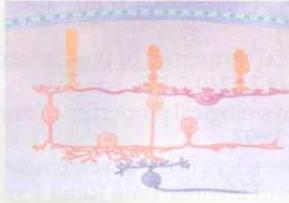
Na maioria dos casos de glaucoma, a pressão anormalmente alta resulta de aumento da resistência à saída de líquido através dos espaços trabeculares e para o canal de Schlemm na junção iridocórnea. Por exemplo, na inflamação aguda do olho, leucócitos e debris teciduais podem bloquear estes espaços trabeculares e causar um aumento agudo da pressão intra-ocular. Em condições crônicas, especialmente em indivíduos mais velhos, a oclusão fibrosa dos espaços trabeculares parece ser a provável culpada.

O glaucoma algumas vezes pode ser tratado por colocação, no olho, de colírio que contenha uma droga que se difunda para o globo ocular e reduza a secreção ou aumente a absorção do humor aquoso. Quando a terapia medicamentosa falhar, técnicas cirúrgicas para abrir os espaços das trabéculas ou para fazer canais que permitam que o líquido flua diretamente do espaço líquido do globo ocular para o espaço subconjuntival fora do globo ocular podem reduzir com eficácia a pressão.

Referências

- Buisseret P: Influence of extraocular muscle proprioception on vision. *Physiol Rev* 75:323, 1995.
- Congdon NG, Friedman DS, Lietman T: Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA* 290:2057, 2003.
- Corbett JJ: The bedside and office neuro-ophthalmology examination. *Semin Neurol* 23:63, 2003.
- Doane JF: Accommodating intraocular lenses. *Curr Opin Ophthalmol* 15:16, 2004.
- Farr AK, Guyton DL: Strabismus after retinal detachment surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 11:207, 2000.
- Gilmartin B: Myopia: precedents for research in the twenty-first century. *Clin Exp Ophthalmol* 32:305, 2004.
- Guyton DL: *Sights and Sounds in Ophthalmology: Ocular Motility and Binocular Vision*. St Louis: CV Mosby, 1989.
- Khaw PT, Shah P, Elkington AR: Glaucoma—1: diagnosis. *BMJ* 328:97, 2004.
- Krag S, Andreassen TT: Mechanical properties of the human lens capsule. *Prog Retin Eye Res* 22:749, 2003.
- Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ: Physiological properties of the normal lens. *Physiol Rev* 77:21, 1997.
- McBrien NA, Gentle A: Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog Retin Eye Res* 22:307, 2003.
- O'Shea J, Walsh V: Visual awareness: the eye fields have it? *Curr Biol* 14:R279, 2004.
- Schaeffel F, Simon P, Feldkaemper M, et al: Molecular biology of myopia. *Clin Exp Optom* 86:295, 2003.
- Schwartz K, Budenz D: Current management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 15:119, 2004.
- Smith G: The optical properties of the crystalline lens and their significance. *Clin Exp Optom* 86:3, 2003.
- Smith G, Atchison DA: *The Eye and Visual Optical Instruments*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.
- Weinreb RN, Khaw PT: Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 363:1711, 2004.

O Olho: II. Funções Receptora e Neural da Retina



A retina é a parte sensível à luz do olho e contém (1) os *cones*, que são responsáveis pela visão em cores, e (2) os *bastonetes*, que são responsáveis principalmente pela visão em preto-e-branco em condições de baixa luminosidade. Quando bastonetes e cones são excitados, os sinais são transmitidos primeiramente através de sucessivas camadas de neurônios na própria retina e, finalmente, propagam-se pelas fibras do nervo óptico,

e para o córtex cerebral. A finalidade deste capítulo é explicar os mecanismos pelos quais os bastonetes e cones detectam luz e cor e convertem a imagem visual em sinais no nervo óptico.

Anatomia e Função dos Elementos Estruturais da Retina

— **Camadas da Retina.** A Figura 50-1 mostra os componentes funcionais da retina, os quais se dispõem em camadas, de fora para dentro, da seguinte maneira: (1) camada pigmentar, (2) camada de bastonetes e cones que se projeta na camada pigmentar, (3) camada nuclear externa contendo os corpos celulares dos bastonetes e cones, (4) camada plexiforme externa, (5) camada nuclear interna, (6) camada plexiforme interna, (7) camada ganglionar, (8) camada de fibras do nervo óptico e (9) membrana limitante interna.

Depois que a luz atravessa o sistema de lentes do olho e então atravessa o humor vítreo, ela *entra na retina a partir de sua camada mais interna* (Figura 50-1), ou seja, atravessa primeiramente as células ganglionares e depois as camadas plexiforme e nuclear antes de finalmente chegar à camada de bastonetes e cones que delinea a borda externa da retina. Esta distância tem uma espessura de várias centenas de micrômetros; há uma diminuição da acuidade visual pelo fato de a luz atravessar esse tecido não-homogêneo. No entanto, na região central da fóvea da retina, conforme será discutido subsequente, as camadas internas são deslocadas lateralmente para diminuir esta perda de acuidade.

— **Região da Fóvea Retiniana e sua Importância para Visão Acurada.** A *fóvea* é uma área diminuta no centro da retina, mostrada na Figura 50-2, ocupando uma área total um pouco maior que 1 milímetro quadrado; é especialmente capaz de visão acurada e detalhada. A *fóvea central*, com apenas 0,3 milímetro de diâmetro, é composta quase inteiramente por cones; estes têm uma estrutura especial que auxilia na detecção de detalhes na imagem visual. Isto significa que os cones da fóvea têm corpos celulares especialmente longos e delgados, distinguindo-se dos cones muito maiores localizados mais periféricamente na retina. Igualmente, na região da fóvea, os vasos sanguíneos, células ganglionares, camadas nuclear interna e plexiforme são todos deslocadas para um lado, e não repousam diretamente sobre o topo dos cones. Isto permite que a luz passe sem impedimento até os cones.

— **Bastonetes e Cones.** A Figura 50-3 é uma representação diagramática dos componentes essenciais de um fotorreceptor (um bastonete ou um cone). Como é mostrado na Figura 50-4, o segmento externo do cone tem forma cônica. Em geral, os bastonetes são mais estreitos e mais longos do que os cones, mas nem sempre é este o caso. Nas partes periféricas da retina, os bastonetes têm de 2 a 5 micrômetros de diâmetro, enquanto os cones têm de 5 a 8 micrômetros de diâmetro; na parte central da retina, na fóvea, há bastonetes, e os cones são mais delgados e têm um diâmetro de apenas 1,5 micrômetro.

A direita na Figura 50-3, estão rotulados os principais segmentos funcionais de um bastonete ou de um cone: (1) o *segmento externo*, (2) o *segmento interno*, (3) o *núcleo* e

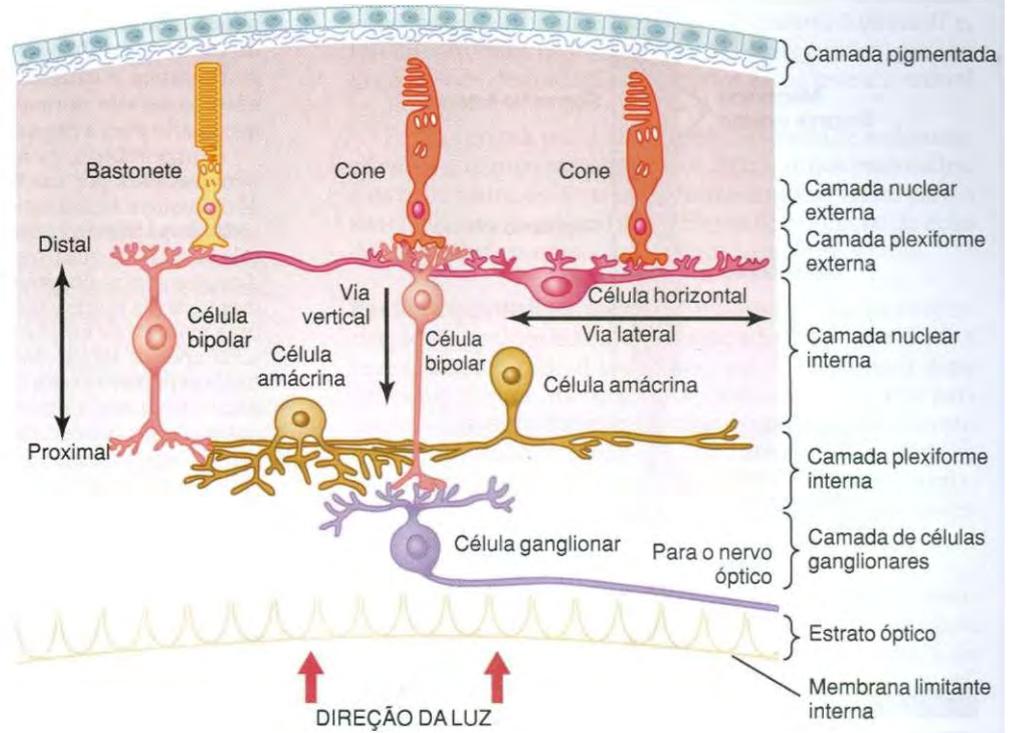


Figura 50-1

Camadas da retina.

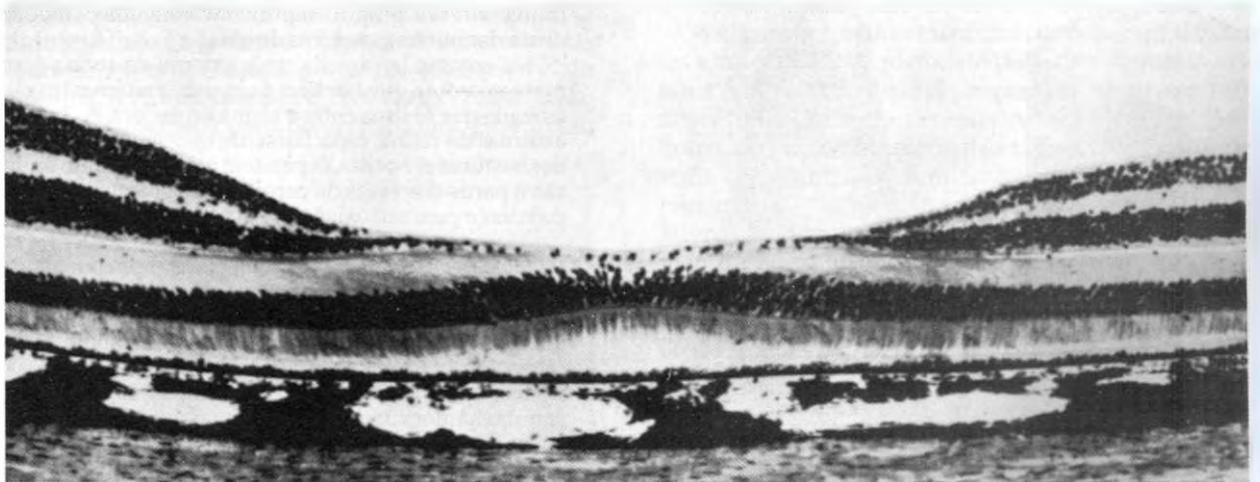


Figura 50-2

Fotomicrografia da mácula e da fóvea em seu centro. Observe que as camadas internas da retina são deslocadas lateralmente para diminuir a interferência na transmissão da luz. (De Fawcett DW: Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986; cortesia de H. Mizoguchi.)

(4) o *corpo sináptico*. A substância fotoquímica sensível à luz é encontrada no segmento externo. No caso dos bastonetes, a substância é a *rodopsina*; nos cones, é uma das três substâncias fotoquímicas “coloridas”, geralmente chamadas simplesmente de *pigmentos coloridos*, que funcionam quase exatamente do mesmo modo que a rodopsina, exceto por diferenças na sensibilidade espectral.

Observe nos *segmentos externos* dos bastonetes e cones, nas Figuras 50-3 e 50-4, o grande número de *discos*. Os discos são na realidade dobras da membrana celular. Há até 1.000 discos em cada bastonete ou cone.

A rodopsina e os pigmentos coloridos são proteínas conjugadas. Eles são incorporados às membranas dos discos sob a forma de proteínas transmembrana. As concentrações destes pigmentos fotossensíveis nos discos são tão grandes que os próprios pigmentos constituem cerca de 40% da massa inteira do segmento externo.

O *segmento interno* do bastonete ou do cone contém o citoplasma habitual com organelas citoplasmáticas. São particularmente importantes as mitocôndrias; como será explicado adiante, estas mitocôndrias desempenham o

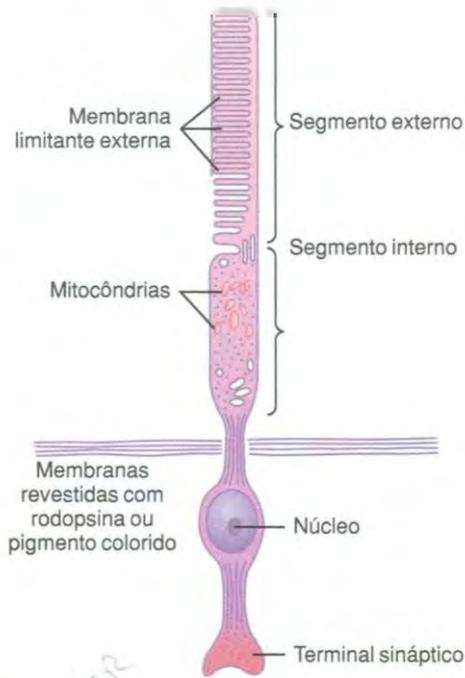


Figura 50-3

Desenho esquemático das partes funcionais dos bastonetes e cones.

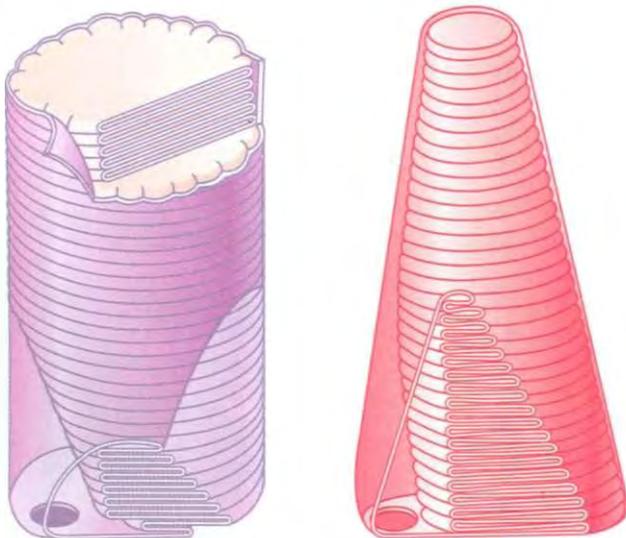


Figura 50-4

Estruturas membranosas dos segmentos externos de um bastonete (à esquerda) e um cone (à direita). (Cortesia do Dr. Richard Young.)

papel importante de fornecer energia para a função dos fotorreceptores.

O *corpo sináptico* é a parte do bastonete ou cone que se liga às células neuronais subsequentes, as *células horizontais e bipolares*, que representam os estágios seguintes da cadeia celular responsável pela visão.

↗ **Camada Pigmentar da Retina.** O pigmento negro *melanina* na camada pigmentar impede a reflexão da luz por todo o *globo ocular*; isto é extremamente importante para a visão

clara. Este pigmento realiza a mesma função no olho que a cor negra dentro do fole de uma câmera. Sem ele, os raios de luz seriam refletidos em todas as direções dentro do globo ocular e causariam iluminação difusa da retina, e não o contraste normal entre as manchas escura e clara necessário para a formação de imagens precisas.

A importância da melanina na camada pigmentar é bem ilustrada por sua ausência em *albinos*, pessoas que não possuem hereditariamente o pigmento melanina em todas as partes do corpo. Quando um albino entra numa sala clara, a luz que invade a retina é refletida em todas as direções dentro do globo ocular pelas superfícies sem pigmentação da retina e pela esclera subjacente, de modo que uma mancha de luz distinta única que normalmente excitaria apenas alguns bastonetes ou cones é refletida em todas as partes e excita muitos receptores. Portanto, a acuidade visual dos albinos, mesmo com a melhor correção óptica, quase nunca é melhor que 20/100 a 20/200, em lugar dos valores normais de 20/20.

A camada pigmentar também armazena grandes quantidades de *vitamina A*. Esta vitamina A difunde-se livremente pelas membranas celulares dos segmentos externos dos bastonetes e cones, os quais estão imersos, eles próprios, no pigmento. Mostraremos ainda que a vitamina A é uma precursora importante das substâncias fotossensíveis dos bastonetes e cones.

Suprimento Sangüíneo da Retina — A Artéria Central da Retina e a Coróide. O suprimento sangüíneo nutriente para as camadas internas da retina é derivado da artéria central da retina, que entra no globo ocular através do centro do nervo óptico e depois se divide para *suprir a superfície retiniana interna toda*. Deste modo, as camadas internas da retina têm seu próprio suprimento sangüíneo, independente das outras estruturas do olho.

No entanto, a camada mais externa da retina é aderente à *coróide*, que também é um tecido altamente vascularizado que se situa entre a retina e a esclera. As camadas externas da retina, especialmente os segmentos externos dos bastonetes e cones, dependem principalmente da difusão a partir dos vasos da coróide para sua nutrição, especialmente para seu oxigênio.

Descolamento da Retina. A retina neural ocasionalmente *se descola do epitélio pigmentar*. Em algumas circunstâncias, a causa de tal descolamento é lesão do globo ocular que permite que líquido ou sangue se acumule entre a retina neural e o epitélio pigmentar. O descolamento ocasionalmente é causado por contração das fibras de colágeno no humor vítreo, que puxa áreas da retina em direção ao interior do globo.

Em parte devido à difusão através do hiato de descolamento e em parte devido ao suprimento sangüíneo independente da retina neural através da artéria da retina, a retina descolada pode resistir à degeneração por dias e tornar-se funcional novamente se for cirurgicamente recolocada em sua relação normal com o epitélio pigmentar. Se não for recolocada logo, entretanto, a retina será destruída e será incapaz de funcionar mesmo que haja correção cirúrgica.

Fotoquímica da Visão

Bastonetes e cones contêm substâncias químicas que se decompõem com a exposição à luz e, no processo, excitam as fibras do nervo óptico. A substância química sensível à luz nos *bastonetes* é chamada *rodopsina*; as substâncias químicas fotossensíveis nos *cones*, os chamados *pigmentos dos cones* ou *pigmentos coloridos*, têm composições apenas discretamente diferentes daquelas da rodopsina.

Nesta seção, discutimos principalmente a fotoquímica da rodopsina, mas os mesmos princípios podem ser aplicados aos pigmentos dos cones.

Ciclo Visual Rodopsina-Retinal e Excitação dos Bastonetes

Rodopsina e sua Decomposição pela Energia Luminosa. O segmento externo do bastonete que se projeta na camada de pigmentos da retina tem uma concentração de cerca de 40% do pigmento fotossensível chamado *rodopsina* ou *púrpura visual*. Esta substância é uma combinação da proteína *escotopsina* e o pigmento carotenóide *retinal* (também chamado “retineno”). Além disso, o retinal é um tipo particular chamado 11-*cis* retinal. Esta forma *cis* do retinal é importante porque somente ela pode se ligar à escotopsina para sintetizar rodopsina.

Quando a energia luminosa é absorvida pela rodopsina, esta começa a se decompor numa fração muito pequena de segundo, como mostra a parte superior da Figura 50-5. A causa disto é a fotoativação de elétrons na parte retinal da rodopsina, o que leva à mudança instantânea da forma *cis* do retinal para uma forma *todo-trans* que ainda tem a mesma estrutura química que a forma *cis*, mas tem estrutura física diferente — uma molécula reta, e não uma molécula angulada. Como a orientação tridimensional dos locais reativos do retinal *todo-trans* já não se conforma à orientação dos locais reativos na proteína *escotopsina*, o retinal *todo-trans* começa a se afastar da escotopsina. O produto imediato é a *batorrodopsina*, que é uma combinação parcialmente degradada do retinal *todo-trans* e da escotopsina. A *batorrodopsina* é extremamente instável e cai em nanossegundos para *lumirrodopsina*. Este então

cai, em microssegundos, para *metarrodopsina I*, e depois, em cerca de um milissegundo, para *metarrodopsina II* e, finalmente, muito mais lentamente (em segundos) para os produtos de degradação completos *escotopsina* e retinal *todo-trans*.

E a *metarrodopsina II*, também chamada de *rodopsina ativada*, que provoca alterações elétricas nos bastonetes, e os bastonetes então transmitem a imagem visual para o sistema nervoso central sob a forma de potencial de ação do nervo óptico, como será discutido adiante.

Neoformação de Rodopsina. O primeiro estágio na neoformação de rodopsina, que é mostrado na Figura 50-5, é reconverter o retinal *todo-trans* em 11-*cis* retinal. Este processo requer energia metabólica e é catalisado pela enzima *retinal isomerase*. Uma vez formado o 11-*cis* retinal, ele automaticamente se recombina com a escotopsina para formar novamente a rodopsina, que, então, permanece estável até sua decomposição ser novamente desencadeada por absorção da energia luminosa.

Papel da Vitamina A para a Formação de Rodopsina. Observe, na Figura 50-5, que há uma segunda via química pela qual o retinal *todo-trans* pode ser convertido em 11-*cis* retinal. Isto se dá por conversão do retinal *todo-trans* primeiro em retinol *todo-trans*, que é uma forma de vitamina A. Depois, o retinol *todo-trans* é convertido em 11-*cis* retinol sob a influência da enzima *isomerase*. Finalmente, o 11-*cis* retinol é convertido em 11-*cis* retinal, que se combina com a escotopsina para formar a nova rodopsina.

A vitamina A está presente no citoplasma dos bastonetes e na camada de pigmento da retina. Portanto, a vitamina A normalmente está sempre disponível para formar novo retinal quando necessário. Inversamente, quando houver um excesso de retinal na retina, será convertido de volta em vitamina A, reduzindo, assim, a quantidade de pigmento fotossensível na retina. Veremos ainda que esta interconversão entre retinal e vitamina A é especialmente importante na adaptação a longo prazo da retina a diferentes intensidades luminosas.

Cegueira Noturna. Ocorre cegueira noturna em qualquer pessoa com deficiência grave de vitamina A. A razão simples para isto é que, sem vitamina A, as quantidades de retinal e rodopsina que podem ser formadas ficam intensamente diminuídas. Esta condição é chamada de *cegueira noturna* porque a quantidade de luz disponível à noite é pequena demais para permitir visão adequada em pessoas deficientes em vitamina A.

Para que a cegueira noturna ocorra, uma pessoa geralmente precisa permanecer numa dieta deficiente em vitamina A por meses, porque grandes quantidades de vitamina A normalmente são armazenadas no fígado e podem ficar disponíveis para os olhos. Uma vez desenvolvida a cegueira noturna, às vezes poderá ser revertida em menos de 1 hora através de injeção intravenosa de vitamina A.

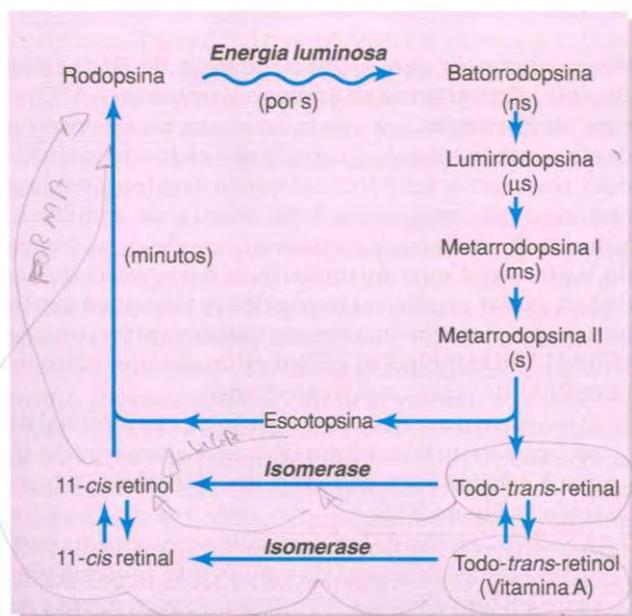


Figura 50-5

Ciclo visual de rodopsina-retinal no bastonete, mostrando a decomposição da rodopsina durante exposição à luz e subsequente neoformação lenta de rodopsina pelos processos químicos.

Excitação do Bastonete quando a Rodopsina É Ativada pela Luz
Potencial Receptor do Bastonete É Hiperpolarizante, Não Despolarizante. Quando o bastonete é exposto à luz, o potencial receptor resultante é diferente dos potenciais receptores em quase todos os outros receptores senso-

riais, isto é, a excitação do bastonete causa *aumento da negatividade* do potencial de membrana intrabastonetes, que é um estado de *hiperpolarização*, significando que há mais negatividade do que o normal *dentro* da membrana do bastonete. Isto é exatamente oposto à diminuição da negatividade (o processo de “despolarização”) que ocorre em quase todos os outros receptores sensoriais.

Mas como a ativação da rodopsina causa hiperpolarização? A resposta é que *quando a rodopsina se decompõe, diminui a condutância da membrana dos bastonetes para íons sódio no segmento externo do bastonete*. Isto causa hiperpolarização da membrana inteira do bastonete da maneira que será relatada a seguir.

A Figura 50-6 mostra o movimento dos íons sódio num circuito elétrico completo através dos segmentos interno e externo dos bastonetes. O segmento interno bombeia continuamente sódio de dentro para fora do bastonete, criando assim um potencial negativo no interior da célula. No entanto, o segmento externo do bastonete, onde estão localizados os discos fotorreceptores, é inteiramente diferente; aqui, a membrana do bastonete, no estado de *escuridão*, é muito permeável aos íons sódio. Portanto, íons sódio carregados positivamente difundem-se continuamente para o interior do bastonete e, assim, neutralizam grande parte da negatividade no interior da célula. Deste modo, *sob condições normais de escuridão, quando o bastonete não está excitado, há redução da eletronegatividade dentro da membrana do bastonete, medindo cerca de -40*

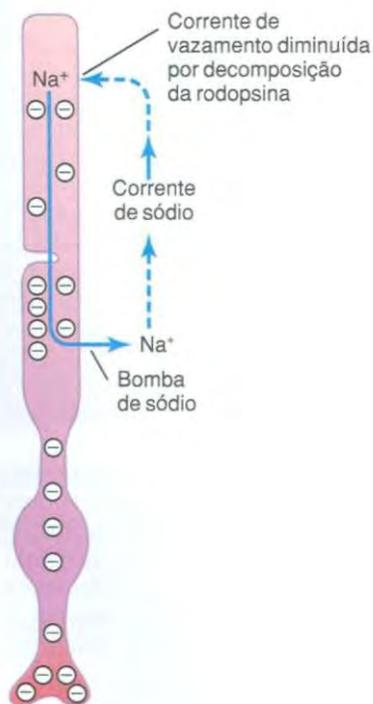


Figura 50-6

Base teórica para geração de um “potencial receptor com hiperpolarização” causado por decomposição da rodopsina, que *diminui o fluxo de íons sódio com cargas positivas para o segmento externo do bastonete*.

milivolts, e não os habituais -70 a -80 milivolts encontrados na maioria dos receptores sensoriais.

Depois, quando a rodopsina do segmento externo do bastonete é exposta à luz, ela começa a se decompor, e isto *diminui* a condutância de membrana do segmento externo para o interior do bastonete, embora os íons sódio continuem a ser bombeados para fora através da membrana do segmento interno. Deste modo, mais íons sódio agora saem do bastonete do que entram. Como eles são íons positivos, sua perda de dentro do bastonete cria aumento da negatividade dentro da membrana e, quanto maior a quantidade de energia luminosa que atinge o bastonete, maior se torna a eletronegatividade — isto é, maior será o grau de *hiperpolarização*. Na intensidade máxima de luz, o potencial de membrana se aproxima de -70 a -80 milivolts, o que está próximo do potencial de equilíbrio para os íons potássio através da membrana.

Duração do Potencial Receptor e Relação Logarítmica do Potencial Receptor com a Intensidade de Luz. Quando um pulso de luz de curta duração atinge a retina, a hiperpolarização transitória que ocorre nos bastonetes — isto é, o *potencial receptor* que ocorre — alcança um pico em cerca de 0,3 segundo e dura mais que um segundo. Nos cones, a alteração ocorre quatro vezes mais rapidamente que nos bastonetes. Uma imagem visual que invada os bastonetes da retina por apenas um milionésimo de segundo pode, algumas vezes, causar a sensação de ver a imagem por tempo mais longo que um segundo.

Outra característica do potencial receptor é ser ele aproximadamente proporcional ao logaritmo da intensidade da luz. Isto é extremamente importante, pois permite que os olhos discriminem intensidades de luz através de uma gama de variação milhares de vezes maior do que seria possível de outra forma.

Mecanismo pelo qual a Decomposição da Rodopsina Diminui a Condutância ao Sódio na Membrana — A “Cascata” de Excitação. Sob condições ideais, um único fóton de luz, a menor unidade quantal possível de energia luminosa, pode causar um potencial receptor mensurável num bastonete que seja equivalente a cerca de 1 milivolt. Somente 30 fótons de luz causarão metade da saturação do bastonete. Como quantidades tão pequenas de luz podem causar excitação tão grande? A resposta é que os fotorreceptores têm uma cascata química extremamente sensível que amplifica os efeitos estimulatórios cerca de um milhão de vezes, da seguinte forma:

1. O *fóton ativa um elétron* na porção de 11-*cis* retinal da rodopsina; isto leva à formação de *metarrodopsina II*, que é a forma ativa da rodopsina, já discutida e mostrada na Figura 50-5.
2. A *rodopsina ativada* funciona como uma enzima para ativar muitas moléculas de *transducina*, proteína presente em forma inativa nas membranas dos discos e na membrana celular do bastonete.
3. A *transducina ativada* ativa muito mais moléculas de *fosfodiesterase*.
4. A *fosfodiesterase ativada* é outra enzima; ela hidrolisa imediatamente muitas moléculas de *monofosfato cí-*

clíco de guanosina (GMPc), assim destruindo-as. Antes de ser destruído, o GMPc estava ligado à proteína do canal de sódio da membrana externa do bastonete de modo a mantê-lo “imobilizado” no estado aberto. Mas, na luz, quando a fosfodiesterase hidrolisa o GMPc, este remove a imobilização e permite que os canais de sódio se fechem. Várias centenas de canais se fecham para cada molécula originalmente ativada de rodopsina. Como o fluxo de sódio através de cada um destes canais tem sido extremamente rápido, o fluxo de mais de um milhão de íons sódio é bloqueado pelo fechamento dos canais antes que o canal se abra novamente. Esta diminuição de fluxo dos íons sódio é o que gera o potencial receptor do bastonete, como já discutido.

- Em cerca de um segundo, outra enzima, a *rodopsina-cinase*, que está sempre presente no bastonete, inativa a rodopsina ativada (a metarrodopsina II), e a cascata inteira reverte ao estado normal com canais de sódio abertos.

Deste modo, os bastonetes desenvolveram uma cascata química importante que amplifica o efeito de um único fóton de luz, causando o movimento de milhões de íons sódio. Isto explica a extrema sensibilidade dos bastonetes sob condições de baixa luminosidade.

Os cones são cerca de 30 a 300 vezes menos sensíveis que os bastonetes, mas, mesmo assim, permitem a visão colorida em qualquer intensidade de luz acima da penumbra extrema.

Fotoquímica da Visão em Cores pelos Cones

Foi destacado, no início desta discussão, que as substâncias fotoquímicas nos cones têm quase exatamente a mesma composição química que a da rodopsina nos bastonetes. A única diferença é que as porções protéicas, ou opsinas — chamadas de *fotopsinas* nos cones — são ligeiramente diferentes da escotopsina dos bastonetes. A parte *retinal* de todos os pigmentos visuais é exatamente a mesma nos cones e nos bastonetes. Os pigmentos sensíveis à cor dos cones, portanto, são combinações dos retinais e fotopsinas.

Na discussão sobre visão em cores, adiante neste capítulo, ficará evidente que somente um dos três tipos de pigmentos coloridos está presente em cada um dos diferentes cones, assim tornando os cones seletivamente sensíveis a diferentes cores: azul, verde ou vermelho. Estes pigmentos coloridos são chamados de, respectivamente, *pigmento sensível ao azul*, *pigmento sensível ao verde* e *pigmento sensível ao vermelho*. As características de absorção dos pigmentos nos três tipos de cones mostram absorvências de pico em comprimento de ondas luminosas de 445, 535 e 570 nanômetros, respectivamente. Estes também são os comprimentos de onda para sensibilidade máxima à luz para cada tipo de cone, o que começa a explicar como a retina diferencia as cores. As curvas aproximadas de absorção para estes três pigmentos são mostradas na Figura 50-7. Também é mostrada a curva de absorção para a rodopsina dos bastonetes, com um pico em 505 nanômetros.

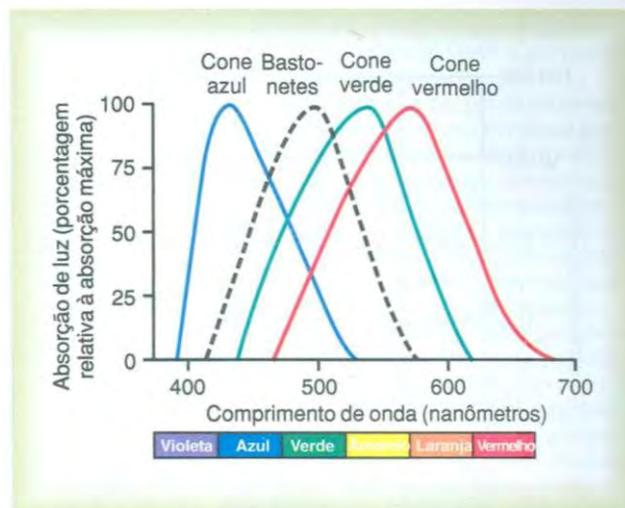


Figura 50-7

Absorção da luz pelo pigmento dos bastonetes e pelos pigmentos dos três cones receptivos a cores da retina humana. (Desenhada a partir de curvas registradas por Marks WB, Dobbelle WH, MacNichol EF Jr: Visual pigments of single primate cones. Science 143:1181, 1964, e por Brwn PK, Wald G: Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision. Science 144:45, 1964. © 1964 by de American Association for the Advancement of Science.)

Regulação Automática da Sensibilidade da Retina — Adaptação à Luz e ao Escuro

Adaptação à Luz e ao Escuro. Se uma pessoa está sob luz intensa há horas, grande parte das substâncias fotoquímicas nos bastonetes e cones terá sido reduzida a retinal e opsinas. Além disso, grande parte do retinal de bastonetes e cones terá sido convertida em vitamina A. Devido a estes dois efeitos, as concentrações de substâncias químicas fotossensíveis que permanecem nos bastonetes e cones são reduzidas consideravelmente, e a sensibilidade do olho à luz reduz-se de maneira correspondente. Este é o fenômeno chamado de *adaptação à luz*.

Inversamente, se uma pessoa permanece no escuro por um longo período, o retinal e as opsinas nos bastonetes e cones são convertidos de volta em pigmentos sensíveis à luz. Além disso, a vitamina A é convertida de volta em retinal para dar ainda mais pigmentos sensíveis à luz, sendo o limite final determinado pela quantidade de opsinas nos bastonetes e cones para se combinarem com o retinal. Este é o fenômeno chamado de *adaptação ao escuro*.

A Figura 50-8 mostra a evolução da adaptação ao escuro quando uma pessoa é exposta à escuridão total depois de ter sido exposta à luz forte por várias horas. Observe que a sensibilidade da retina é muito baixa na primeira entrada na escuridão, mas, em um minuto, a sensibilidade já aumentou 10 vezes — isto é, a retina pode responder à luz de um décimo da intensidade previamente necessária. Ao final de 20 minutos, a sensibilidade aumenta cerca de 6.000 vezes e, ao final de 40 minutos, cerca de 25.000 vezes.



Figura 50-8

Adaptação ao escuro, demonstrando a relação de adaptação dos cones à adaptação dos bastonetes.

A curva resultante da Figura 50-8 é chamada *curva de adaptação ao escuro*. Observe, contudo, a inflexão na curva. A primeira parte da curva é causada por adaptação dos cones, porque todos os eventos químicos da visão, inclusive a adaptação, ocorrem cerca de quatro vezes mais rapidamente nos cones que nos bastonetes. No entanto, os cones não chegam nem perto do mesmo grau de alteração de sensibilidade na escuridão que os bastonetes. Portanto, a despeito da adaptação rápida, os cones param de se adaptar depois de apenas alguns minutos, enquanto os bastonetes com adaptação mais lenta continuam a se adaptar por muitos minutos e até horas, aumentando sua sensibilidade tremendamente. Ademais, sensibilidade ainda maior dos bastonetes é causada por convergência de sinal neuronal de 100 ou mais bastonetes numa única célula ganglionar na retina; estes bastonetes se somam até aumentar sua sensibilidade, conforme será discutido posteriormente neste capítulo.

Outros Mecanismos de Adaptação à Luz e ao Escuro. Além da adaptação causada por alterações das concentrações de rodopsina ou substâncias fotoquímicas para cores, o olho tem dois outros mecanismos para adaptação à luz e ao escuro. O primeiro destes é uma *alteração do tamanho pupilar*, que é discutida no Capítulo 49. Isto pode causar adaptação de aproximadamente 30 vezes numa fração de segundo devido às alterações na quantidade de luz que passa pela abertura pupilar.

O outro mecanismo é a *adaptação neural*, que envolve os neurônios nos estágios sucessivos da cadeia visual na própria retina e no cérebro. Isto significa que, quando a intensidade de luz aumenta pela primeira vez, os sinais transmitidos pelas células bipolares, células horizontais, células amácrinas e células ganglionares são todos intensos. No entanto, a maioria destes sinais diminui rapidamente em diferentes estágios de transmissão no circuito neural. Embora o grau de adaptação seja de apenas algumas vezes

a mais, e não as muitas milhares de vezes que ocorrem durante a adaptação do sistema fotoquímico, ocorre adaptação neural numa fração de segundo, diferentemente dos muitos minutos a horas necessários para a adaptação completa pelas substâncias fotoquímicas.

✦ **Valor da Adaptação à Luz e ao Escuro na Visão.** Entre os limites de adaptação máxima ao escuro e adaptação máxima à luz, o olho pode mudar sua sensibilidade à luz em até 500.000 a um milhão de vezes, ajustando a sensibilidade automaticamente a alterações da iluminação.

Como o registro de imagens pela retina exige detecção de manchas escuras e claras na imagem, é essencial que a sensibilidade da retina sempre seja ajustada, de modo que os receptores respondam às áreas mais claras, mas não às mais escuras. Um exemplo de mau ajustamento da adaptação da retina ocorre quando uma pessoa sai de um cinema e entra num ambiente com luz solar. Então, até as manchas escuras das imagens parecem excessivamente claras e, em consequência disso, a imagem visual inteira fica muito branca, tendo pequeno contraste entre suas diferentes partes. Isto é visão insatisfatória, e continua assim até que a retina se tenha adaptado o suficiente para que as áreas mais escuras da imagem já não estimulem os receptores excessivamente.

Inversamente, quando uma pessoa entra pela primeira vez num ambiente escuro, a sensibilidade da retina geralmente é tão discreta que até as manchas claras da imagem não conseguem excitar a retina. Após a adaptação ao escuro, as manchas claras começam a ser registradas. Como exemplo dos extremos de adaptação à luz e ao escuro, a intensidade da luz solar é cerca de 10 bilhões de vezes à da luz das estrelas, e o olho pode funcionar tanto na luz do sol forte após a adaptação à luz quanto pode responder à luz das estrelas após a adaptação ao escuro.

Visão Colorida

Nas lesões precedentes, aprendemos que diferentes cones são sensíveis a diferentes cores da luz. Esta lesão é uma discussão dos mecanismos pelos quais a retina detecta as diferentes graduações de cores no espectro visual.

Mecanismo Tricromático de Detecção de Cores

Todas as teorias da visão em cores baseiam-se na observação bem conhecida de que o olho humano consegue detectar quase todas as graduações de cores quando somente luzes monocromáticas vermelhas, verdes e azuis são apropriadamente misturadas em diferentes combinações.

Sensibilidades Espectrais dos Três Tipos de Cones. Com base nos testes de visão em cores, as sensibilidades espectrais dos três tipos de cones, no ser humano, demonstraram ser essencialmente as mesmas que as curvas de absorção da luz para os três tipos de pigmentos encontrados nos cones. Estas curvas são mostradas na Figura 50-7 e de modo um pouco diferente na Figura 50-9. Elas podem explicar a maioria dos fenômenos da visão em cores.

Interpretação da Cor no Sistema Nervoso. Com referência à Figura 50-9, pode-se ver que uma luz monocromática la-

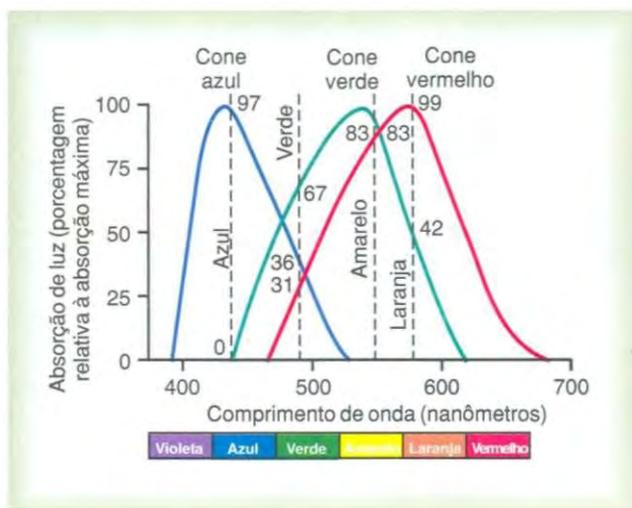


Figura 50-9

Demonstração do grau de estimulação dos diferentes cones sensíveis a cores por luzes monocromáticas de quatro cores: azul, verde, amarela e laranja.

ranja com um comprimento de onda de 580 nanômetros estimula os cones vermelhos até um valor de estímulo de cerca de 99 (99% da estimulação máxima num comprimento de onda ótimo); estimula os cones verdes até um valor de estímulo de cerca de 42, mas os cones azuis não são absolutamente estimulados. Deste modo, as proporções de estimulação dos três tipos de cones, neste caso, são 99:42:0. O sistema nervoso interpreta este conjunto de proporções como a sensação de laranja. Inversamente, uma luz monocromática azul com comprimento de onda de 450 nanômetros estimula os cones vermelhos até um valor de estímulo de 0, os cones verdes até um valor de estímulo de 0, e os cones azuis até um valor de estímulo de 97. Este conjunto de proporções — 0:0:97 — é interpretado pelo sistema nervoso como azul. Da mesma forma, as proporções 83:83:0 são interpretadas como amarelo, e 31:67:36 como verde.

Percepção da Luz Branca. A estimulação aproximadamente igual de cones vermelhos, verdes e azuis dá uma sensação de enxergar branco. Ainda assim, não há um comprimento de onda único correspondente ao branco; em lugar disso, o branco é uma combinação de todos os comprimentos de onda do espectro. Além disso, a percepção de branco pode ser obtida por estimulação da retina com uma combinação apropriada de apenas três cores escolhidas que estimulem os tipos respectivos de cones quase de maneira igual.

Cegueira para Cores

Cegueira para Vermelho-Verde. Quando um único grupo de cones receptivos à cor está faltando no olho, a pessoa é incapaz de distinguir algumas cores de outras. Por exemplo, pode-se ver, na Figura 50-9, que as cores verde, amarelo, laranja e vermelho, que são as cores entre os comprimentos de onda de 525 e 675 nanômetros, normalmente são distinguidas entre si pelos cones vermelhos e verdes. Se qualquer um destes dois cones estiver faltando, a pessoa não poderá usar este meca-

nismo para distinguir estas quatro cores; a pessoa é especialmente incapaz de distinguir vermelho de verde e, portanto, diz-se que tem *cegueira para vermelho-verde*.

A condição que leva uma pessoa a ter perda de cones vermelhos é chamada de *protanopia*; o espectro visual global dessa pessoa está encurtado de forma notável na extremidade dos comprimentos de onda longos como resultado da falta dos cones vermelhos. A condição que leva uma pessoa a não possuir cones verdes é chamada de *deuteranopia*; esta pessoa tem uma largura espectrovisual perfeitamente normal porque os cones vermelhos estão disponíveis para detectar comprimentos de onda longos da cor vermelha.

Cegueira para vermelho-verde é um distúrbio genético que ocorre quase exclusivamente no sexo masculino. Isto significa que os genes do cromossomo X feminino codificam para os respectivos cones. Ainda assim, a cegueira para cores quase nunca ocorre no sexo feminino, porque pelo menos um dos dois cromossomos X quase sempre tem um gene normal para cada tipo de cone. Como o gênero masculino só tem um cromossomo X, um gene que falte pode levar à cegueira para cores.

Como o cromossomo X no sexo masculino sempre é herdado da mãe, nunca do pai, a cegueira para cores é passada de mãe para filho, e se diz que a mãe é uma *portadora de cegueira para cores*; isto é verdadeiro em cerca de 8% de todas as mulheres.

Fraqueza para o Azul. Apenas raramente faltam os cones azuis, embora, algumas vezes, eles sejam sub-representados, o que é um estado geneticamente herdado que dá origem ao fenômeno chamado fraqueza para o azul.

Quadros para Teste de Cores. Um método rápido para determinar cegueira para cores se baseia no uso de quadros de manchas, como as mostradas na Figura 50-10. Estes quadros são dispostos com uma confusão de manchas de várias cores diferentes. No quadro superior, a pessoa com visão normal para cores lê “74”, enquanto a pessoa cega para cores vermelho-verde lê “21”. No quadro inferior, a pessoa com visão normal para cores lê “42”, enquanto a pessoa cega para o vermelho lê “2”, e a pessoa cega para o verde lê “4”.

Se estes quadros forem estudados enquanto, ao mesmo tempo, são observadas as curvas de sensibilidade espectral dos diferentes cones retratados na Figura 50-9, será possível compreender facilmente como as pessoas cegas para cores podem colocar ênfase excessiva em manchas de certas cores.

Função Neural da Retina

Circuito Neural da Retina

A Figura 50-1 mostra a tremenda complexidade da organização neural na retina. Para simplificar isto, a Figura 50-11 apresenta o básico das conexões neurais da retina, mostrando, à esquerda, o circuito na retina periférica e, à direita, o circuito na retina da fóvea. Os diferentes tipos celulares neuronais são os seguintes:

1. Os próprios fotorreceptores — os *bastonetes* e os *cones* — que transmitem sinais para a camada plexiforme externa, onde fazem sinapse com células bipolares e células horizontais
2. As *células horizontais*, que transmitem sinais horizontalmente na camada plexiforme externa a partir de bastonetes e cones para células bipolares
3. As *células bipolares*, que transmitem sinais verticalmente dos bastonetes, cones e células horizontais para

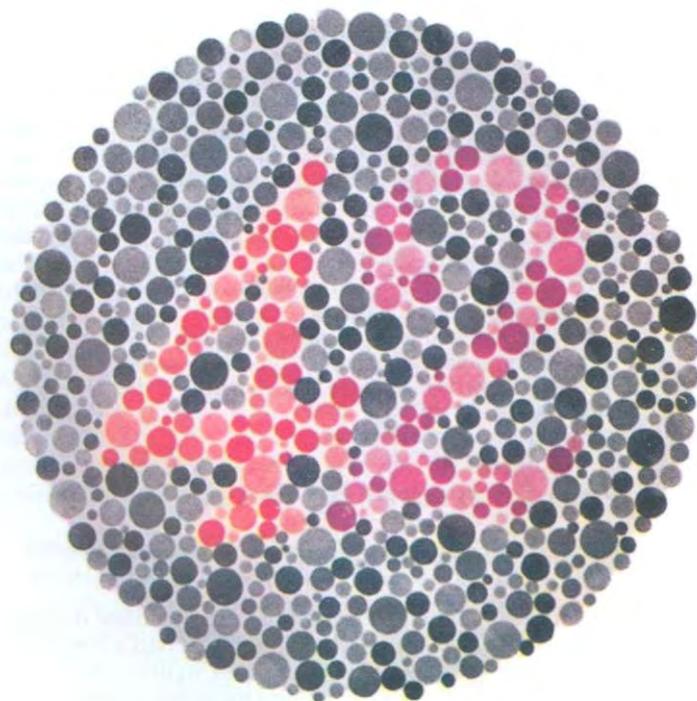
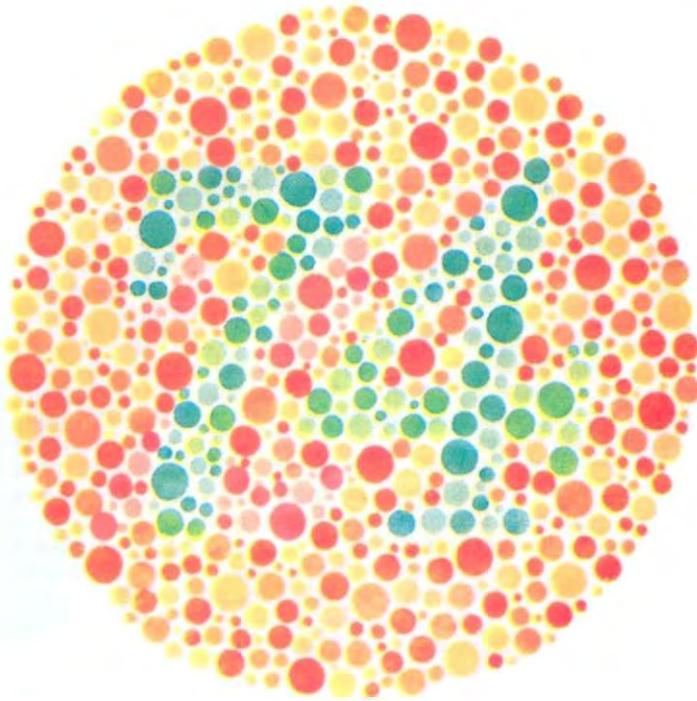


Figura 50-10

Dois quadros de Ishihara. *Superior*: Neste quadro, a pessoa normal lê "74", mas a pessoa cega para cores vermelho-verde lê "21". *Inferior*: Neste quadro, a pessoa cega para vermelho (protanopia) lê "2", mas a pessoa cega para verde (deteranopia) lê "4". A pessoa normal lê "42". (Reproduzida de Ishihara's Tests for Colour Blindness. Tokyo: Kanehara & Co., mas os testes para cegueira de cores não podem ser conduzidos com este material. Para testes precisos, devem ser usadas as placas originais.)

a camada plexiforme interna, onde fazem sinapse com as células ganglionares e células amácrinas

4. As *células amácrinas*, que transmitem sinais em duas direções, diretamente de células bipolares para as células ganglionares ou horizontalmente dentro da camada plexiforme interna a partir dos axônios das células bipolares para os dendritos das células ganglionares ou para outras células amácrinas

5. As *células ganglionares*, que transmitem sinais eferentes da retina através do nervo óptico para o cérebro

Um sexto tipo de célula neuronal na retina, não muito proeminente e não mostrado na figura, é a célula *plexiforme*. Esta célula transmite sinais na direção retrógrada a partir da camada plexiforme interna para a camada plexiforme externa. Estes sinais são inibitórios e acredita-se que controlem a propagação lateral de sinais visuais pelas células hori-

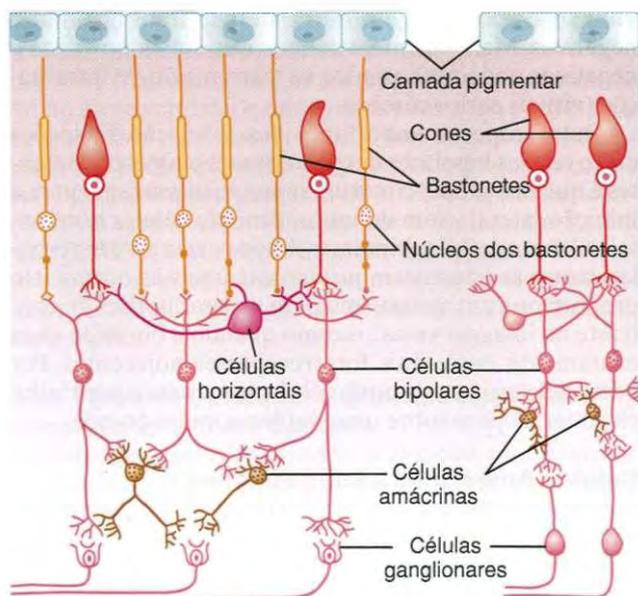


Figura 50-11

Organização neural da retina: área periférica à esquerda, área da fóvea à direita.

zontais na camada plexiforme externa. Seu papel pode ser ajudar a controlar o grau de contraste na imagem visual.

A Via Visual dos Cones às Células Ganglionares Funciona Diferentemente da Via dos Bastonetes. Como é verdade para muitos dos nossos outros sistemas sensoriais, a retina tem um tipo antigo de visão baseado na visão dos bastonetes e um tipo mais recente de visão baseado na visão dos cones. Os neurônios e fibras neurais que conduzem os sinais visuais para a visão dos cones são consideravelmente maiores do que os que conduzem os sinais visuais para a visão dos bastonetes, e os sinais são conduzidos para o cérebro duas a cinco vezes mais rapidamente. Igualmente, os circuitos para os dois sistemas são discretamente diferentes, como se verá a seguir.

A direita, na Figura 50-11, está a via visual da *porção da fóvea da retina*, representando o sistema mais recente e mais rápido dos cones. Este mostra três neurônios na via direta: (1) cones, (2) células bipolares e (3) células ganglionares. Ademais, as células horizontais transmitem sinais inibitórios lateralmente na camada plexiforme externa, e as células amácrinas transmitem sinais lateralmente na camada plexiforme interna.

À esquerda, na Figura 50-11, estão as conexões neurais para a retina periférica, onde estão presentes bastonetes e cones. São mostradas três células bipolares; a do meio entre elas liga-se somente a bastonetes, representando o tipo de sistema visual presente em muitos animais inferiores. A eferência da célula bipolar passa somente para as células amácrinas, que transmitem os sinais para as células ganglionares. Deste modo, para visão pura de bastonetes, há quatro neurônios na via visual direta: (1) bastonetes, (2) células bipolares, (3) células amácrinas e (4) células ganglionares. Igualmente, as células horizontais e amácrinas fornecem conectividade lateral.

As outras duas células bipolares mostradas no circuito da retina periférica da Figura 50-11, conectam-se com bas-

tonetes e cones; as eferências destas células bipolares passam tanto diretamente às células ganglionares quanto mediadamente pelas células amácrinas.

Neurotransmissores Liberados pelos Neurônios Retinianos. Nem todas as substâncias químicas neurotransmissoras usadas para transmissão sináptica na retina são inteiramente conhecidas. No entanto, bastonetes e cones liberam *glutamato* em suas sinapses com as células bipolares. Estudos histológicos e farmacológicos têm mostrado que há muitos tipos de células amácrinas secretando pelo menos oito tipos de substâncias transmissoras, incluindo *ácido gama-aminobutírico*, *glicina*, *dopamina*, *acetilcolina* e *indolamina*, todos os quais normalmente funcionam como transmissores inibitórios. Os neurotransmissores das células bipolares, horizontais e interplexiformes não são totalmente conhecidos, mas pelo menos algumas das células horizontais liberam transmissores inibitórios.

A Transmissão da Maioria dos Sinais Ocorre nos Neurônios da Retina por Condução Eletrotônica, Não por Potenciais de Ação. Os únicos neurônios da retina que sempre transmitem sinais visuais por meio de potenciais de ação são as células ganglionares, e elas enviam seus sinais para o sistema nervoso central através do nervo óptico. Ocasionalmente, potenciais de ação também têm sido registrados em células amácrinas, embora a importância destes potenciais de ação seja questionável. De outra forma, todos os neurônios da retina conduzem seus sinais visuais por *condução eletrotônica*, que pode ser explicada da maneira seguinte.

A condução eletrotônica significa fluxo direto de corrente elétrica, não potenciais de ação, no citoplasma neuronal e axônios nervosos desde o ponto de excitação em todo o trajeto até as sinapses de eferência. Até mesmo nos bastonetes e cones, a condução a partir de seus segmentos externos, onde são gerados os sinais visuais, até os terminais sinápticos é por condução eletrotônica. Isto significa que, quando ocorre a hiperpolarização em resposta à luz no segmento externo de um bastonete ou cone, quase o mesmo grau de hiperpolarização é conduzido por fluxo de corrente elétrica no citoplasma por todo o caminho até o terminal sináptico, não sendo necessário potencial de ação. Depois, quando o transmissor de um bastonete ou cone estimula uma célula bipolar ou célula horizontal, mais uma vez o sinal é transmitido da entrada para a saída por fluxo direto de corrente elétrica, não por potenciais de ação.

A importância da condução eletrotônica é que permite *condução graduada* da força do sinal. Deste modo, para os bastonetes e cones, a magnitude da hiperpolarização está diretamente relacionada à intensidade da iluminação; o sinal não é de tudo ou nada, como seria o caso para cada potencial de ação.

Inibição Lateral para Aumentar o Contraste Visual — Função das Células Horizontais

As células horizontais, mostradas na Figura 50-11, ligam-se lateralmente entre os terminais sinápticos dos bastonetes e cones, bem como se conectando aos dendritos das células bipolares. As saídas das células horizontais são *sempre inibitórias*. Portanto, esta conexão lateral proporciona o mesmo fenômeno de inibição lateral que é importante em todos os outros sistemas sensoriais — isto é, ajudar a assegurar a transmissão de padrões visuais com contraste visual apropriado. Este fenômeno é demonstrado na Figura 50-

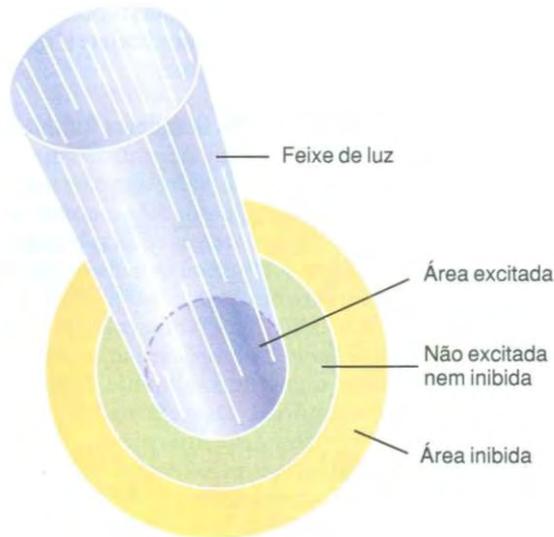


Figura 50-12

Excitação e inibição de uma área da retina, causadas por um pequeno feixe de luz, demonstrando o princípio da inibição lateral.

12, que mostra mancha diminuta de luz focalizada na retina. A via visual desde a área mais central onde a luz atinge é excitada, enquanto uma área ao lado é inibida. Em outras palavras, em lugar do sinal excitatório que se propaga amplamente na retina devido à propagação dendrítica e árvores axonais nas camadas plexiformes, a transmissão através das células horizontais interrompem isto pelo fenômeno da inibição lateral nas áreas circunjacentes. Isto é essencial para permitir alta precisão visual para transmitir bordas de contraste na imagem visual.

Algumas das células amácrinas provavelmente fornecem inibição lateral adicional na camada plexiforme interna da retina também e, portanto, aumentam o realce do contraste visual.

Excitação de Algumas Células Bipolares e Inibição de Outras — As Células Bipolares Despolarizantes e Hiperpolarizantes

Dois tipos de células bipolares são responsáveis por sinais opostos excitatórios e inibitórios na via visual: (1) a *célula bipolar despolarizante* e (2) a *célula bipolar hiperpolarizante*, isto é, algumas células bipolares despolarizam-se quando os bastonetes e cones são excitados, e outras hiperpolarizam-se.

Há duas possíveis explicações para esta diferença. Uma explicação é que as duas células bipolares são de tipos inteiramente diferentes — uma respondendo pela despolarização como resultado do neurotransmissor glutamato liberado pelos bastonetes e cones, e a outra respondendo pela hiperpolarização. A outra possibilidade é que uma das células bipolares receba excitação direta dos bastonetes e cones, enquanto a outra recebe seu sinal indiretamente através de uma célula horizontal. Como a célula horizontal é uma célula inibitória, isto reverteria a polaridade da resposta elétrica.

Independentemente do mecanismo para os dois tipos de respostas bipolares, a importância deste fenômeno é que ele permite que metade das células bipolares trans-

mita sinais positivos e a outra metade transmita sinais negativos. Mais adiante, veremos que sinais positivos e negativos podem ser usados na transmissão de informações visuais para o cérebro.

Outro aspecto importante desta relação recíproca entre células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes é que isto proporciona um segundo mecanismo para a inibição lateral, além do mecanismo de células horizontais. Como as células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes se encontram justapostas umas às outras, isto proporciona um mecanismo para separar bordas de contraste na imagem visual, mesmo quando a borda se situa exatamente entre dois fotorreceptores adjacentes. Por outro lado, o mecanismo de células horizontais para inibição lateral opera sobre uma distância muito grande.

Células Amácrinas e suas Funções

Foram identificados cerca de 30 tipos de células amácrinas por meios morfológicos ou histoquímicos. As funções de cerca de meia dúzia de tipos de células amácrinas foram caracterizadas, e todas elas são diferentes. Um tipo de célula amácrina faz parte da via direta para visão dos bastonetes — isto é, de bastonete para células bipolares para células amácrinas para células ganglionares.

Outro tipo de célula amácrina responde fortemente no início de um sinal visual contínuo, mas a resposta desaparece rapidamente.

Outras células amácrinas respondem fortemente no deslocamento de sinais visuais, mas, novamente, a resposta desaparece rapidamente.

Ainda outras células amácrinas respondem quando uma luz é acesa ou apagada, sinalizando simplesmente mudança de iluminação, independentemente da direção.

Ainda outro tipo de célula amácrina responde ao movimento de uma mancha através da retina numa direção específica; portanto, diz-se que estas células amácrinas são *sensíveis à direção*.

Num certo sentido, então, muitas ou a maioria das células amácrinas são compostas de interneurônios que ajudam a analisar os sinais visuais antes que eles sequer deixem a retina.

Células Ganglionares e Fibras do Nervo Óptico

Cada retina contém cerca de 100 milhões de bastonetes e três milhões de cones; ainda assim, o número de células ganglionares é de apenas cerca de 1,6 milhão. Deste modo, uma média de 60 bastonetes e dois cones convergem em cada célula ganglionar e na fibra do nervo óptico que conecta a célula ganglionar ao cérebro.

No entanto, existem grandes diferenças entre retina periférica e retina central. A medida em que se aproxima da fóvea, a partir da retina periférica, menos bastonetes e cones convergem em cada fibra óptica, e os bastonetes e cones também ficam mais delgados. Estes efeitos aumentam progressivamente a acuidade visual na retina central. No centro, na *fóvea central*, há somente cones mais delgados — cerca de 35.000 deles — e não há bastonetes. Igualmente, o número de fibras do nervo óptico que saem desta parte da retina é quase exatamente igual ao número de cones, como é mostrado à direita na Figura 50-11. Isto explica o alto grau

de acuidade visual na retina central, em comparação com a acuidade muito menor periféricamente.

Outra diferença entre as partes periférica e central da retina é a sensibilidade muito maior da retina periférica à luz fraca. Isto resulta, em parte, do fato de que os bastonetes são 30 a 300 vezes mais sensíveis à luz do que os cones, mas isto é ampliado pelo fato de até 200 bastonetes convergirem numa única fibra do nervo óptico nas partes mais periféricas da retina, de modo que os sinais dos bastonetes se somam para dar estimulação ainda mais intensa das células ganglionares periféricas e suas fibras do nervo óptico.

Três Tipos de Células Ganglionares da Retina e seus Respectivos Campos

Há três tipos distintos de células ganglionares, designadas células W, X e Y. Cada uma destas exerce uma função diferente.

Transmissão da Visão de Bastonetes pelas Células W. As células W, constituindo cerca de 40% de todas as células ganglionares, são pequenas, tendo um diâmetro inferior a 10 micrômetros, e transmitem sinais em suas fibras do nervo óptico à velocidade lenta de apenas 8 m/s. Estas células ganglionares recebem a maior parte de sua excitação de bastonetes, transmitida por meio de pequenas células bipolares e células amácrinas. Elas têm amplos campos na retina periférica porque os dendritos das células ganglionares se propagam amplamente na camada plexiforme interna, recebendo sinais das áreas amplas.

Com base na histologia, bem como em experimentos fisiológicos, as células W parecem ser especialmente sensíveis para detectar movimento direcional no campo da visão, e elas provavelmente são importantes para grande parte de nossa visão mais grosseira dos bastonetes sob condições de escuridão.

Transmissão da Imagem Visual e da Cor pelas Células X. As mais numerosas das células ganglionares são as células X, representando 55% do total. São de diâmetro médio, entre 10 e 15 micrômetros, e transmitem sinais em suas fibras do nervo óptico a cerca de 14 m/s.

As células X têm pequenos campos porque seus dendritos não se propagam amplamente na retina. Por causa disso, seus sinais representam localizações distintas na retina. Portanto, é principalmente através das células X que os detalhes finos da imagem visual são transmitidos. Igualmente, como toda célula X recebe aferência de pelo menos um cone, a transmissão das células X provavelmente é responsável por toda a visão colorida.

Função das Células Y para Transmitir Mudanças Instantâneas na Imagem Visual. As células Y são as maiores de todas, com até 35 micrômetros de diâmetro, e transmitem seus sinais ao cérebro a 50 m/s ou mais rápido. São as menos numerosas de todas as células ganglionares, representando apenas 5% do total. Além disso, têm amplos campos dendríticos, de modo que os sinais são captados por estas células a partir de áreas disseminadas na retina.

As células ganglionares Y respondem, como muitas das células amácrinas, a alterações rápidas na imagem visual — movimento rápido ou alteração rápida da intensidade luminosa — enviando descargas de sinais por apenas pequenas frações de segundo. Estas células ganglionares

presumivelmente notificam o sistema nervoso central quase instantaneamente quando ocorre um novo evento visual em qualquer parte do campo visual, mas sem especificar com grande precisão a localização do evento, a não ser dando indícios apropriados que fazem os olhos se moverem em direção à estimulação visual.

Excitação das Células Ganglionares

Potenciais de Ação Espontâneos e Contínuos nas Células Ganglionares. São os axônios das células ganglionares que formam as fibras longas do nervo óptico que se dirigem para o cérebro. Devido à distância envolvida, o método eletrotônico de condição empregado nos bastonetes, cones e células bipolares na retina já não é apropriado; portanto, as células ganglionares transmitem seus sinais por meio de potenciais de ação repetitivos. Além disso, mesmo quando não estimuladas, elas ainda transmitem impulsos contínuos com frequências que variam entre 5 e 40 por segundo. Os sinais resultantes da estimulação visual, por sua vez, são sobrepostos a estas descargas de fundo das células ganglionares.

Transmissão de Mudanças na Intensidade Luminosa — A Resposta Liga-Desliga. Como foi observado previamente, muitas células ganglionares são excitadas especificamente por *alterações* na intensidade luminosa. Isto é demonstrado pelos registros de impulsos nervosos na Figura 50-13. O painel superior mostra impulsos rápidos por uma fração de segundo quando uma luz é primeiramente acesa, mas diminui rapidamente na fração de segundo seguinte. O traçado inferior é de uma célula ganglionar localizada lateralmente à mancha de luz; esta célula é acentuadamente inibida quando a luz é acesa devido à inibição lateral. Depois, quando a luz é apagada, ocorrem os efeitos opostos. Deste modo, estes registros são chamados de respostas “liga-desliga” e “desliga-liga”, respectivamente. As direções opostas destas respostas à luz são causadas, respectivamente, pelas células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes, e a natureza transitória das respostas provavelmente é, pelo menos em parte, gerada pelas células amácrinas, muitas das quais têm, elas próprias, respostas transitórias semelhantes.

Esta capacidade de os olhos detectarem *mudanças* na intensidade da luz é fortemente desenvolvida tanto na



Figura 50-13

Respostas de uma célula ganglionar à luz em (1) uma área excitada por uma mancha de luz e (2) uma área adjacente à mancha excitada; a célula ganglionar, nesta área, é inibida pelo mecanismo de *inibição lateral*. (Modificada de Granit R. Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Mean, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Receptions. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955.)

retina periférica quanto na retina central. Por exemplo, um minúsculo mosquito voando no campo de visão é instantaneamente detectado. Inversamente, o mesmo mosquito pousado silenciosamente continua abaixo do limiar de detecção visual.

Transmissão de Sinais que Caracterizam Contrastes na Cena Visual — O Papel da Inibição Lateral

Muitas células ganglionares respondem principalmente às bordas de contraste na cena. Como este parece ser o meio principal pelo qual o padrão de uma cena é transmitido ao cérebro, vamos explicar como este processo ocorre.

Quando a luz é aplicada igualmente à retina inteira — isto é, quando todos os fotorreceptores são estimulados igualmente pela luz incidente —, o tipo de contraste da célula ganglionar não é estimulado nem inibido. A razão para isto é que os sinais transmitidos *diretamente* dos fotorreceptores através de células bipolares despolarizantes são excitatórios, enquanto os sinais transmitidos *lateralmente* através de células bipolares hiperpolarizantes, bem como através de células horizontais, são principalmente inibitórios. Deste modo, o sinal excitatório direto através de uma via provavelmente é neutralizado por sinais inibitórios através de vias laterais. Um circuito para isto é demonstrado na Figura 50-14, que mostra, no topo, três fotorreceptores. O receptor central excita uma célula bipolar despolarizante. Os dois receptores em cada lado são conectados à mesma célula bipolar através de células horizontais inibitórias que neutralizam o sinal excitatório direto se todos os três receptores forem estimulados simultaneamente pela luz.

Agora, vamos examinar o que acontece quando ocorre uma borda de contraste na cena visual. Com referência novamente à Figura 50-14, suponhamos que o fotorreceptor central seja estimulado por uma mancha de luz intensa, enquanto um dos dois receptores laterais esteja no escuro. A mancha brilhante de luz excita a via direta através da célula bipolar. O fato de que um dos fotorreceptores laterais esteja no escuro faz com que uma das células horizontais permaneça sem estímulo. Portanto, esta célula não inibe a célula bipolar, e isto permite excitação extra da célula bipolar. Deste modo, onde ocorrem contrastes visuais, os sinais através das vias direta e lateral acentuam um ao outro.

Resumindo, o mecanismo de inibição lateral funciona no olho do mesmo modo que funciona na maioria de outros sistemas sensoriais — proporciona detecção de contraste e realce.

Transmissão de Sinais Coloridos pelas Células Ganglionares

Uma única célula ganglionar pode ser estimulada por vários cones ou apenas por alguns. Quando todos os tipos de cones — o vermelho, o azul e o verde — estimulam a mesma célula ganglionar, o sinal transmitido através da célula ganglionar é o mesmo para qualquer cor do espectro. Portanto, o sinal advindo da célula ganglionar não tem papel na detecção de diferentes cores. Em lugar disso, é um sinal “branco”.

Inversamente, algumas das células ganglionares são excitadas por apenas um tipo de cor de cone, mas inibidas por um segundo tipo. Por exemplo, isto ocorre frequente-

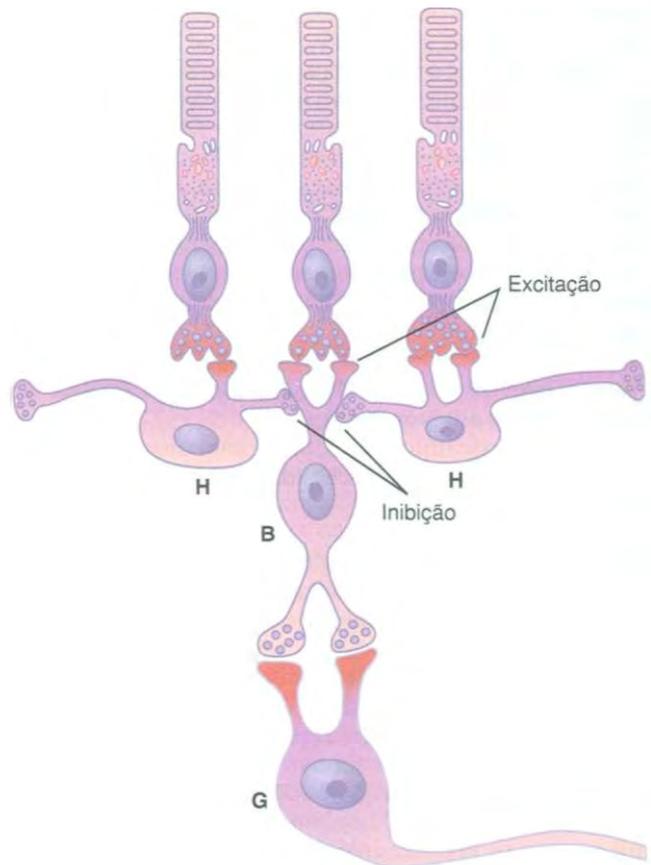


Figura 50-14

Disposição típica dos bastonetes, células horizontais (H), célula bipolar (B) e uma célula ganglionar (G) na retina, mostrando excitação nas sinapses entre os bastonetes e a célula bipolar e células horizontais, mas inibição das células horizontais para a célula bipolar.

mente para os cones vermelhos e verdes, com os vermelhos causando excitação e os verdes causando inibição ou vice-versa.

O mesmo tipo de efeito recíproco ocorre entre os cones azuis, por um lado, e uma combinação de cones vermelhos e verdes (ambos os quais são excitados pelo amarelo) por outro lado, dando uma relação excitação-inibição recíproca entre as cores azul e amarela.

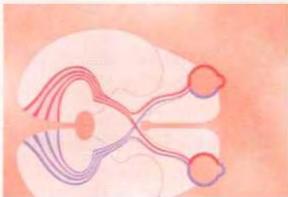
O mecanismo deste efeito oposto de cores é o seguinte: Um tipo de cone colorido excita a célula ganglionar pela via excitatória direta através de uma célula bipolar despolarizante, enquanto o outro tipo de cor inibe a célula ganglionar pela via inibitória indireta através de uma célula bipolar hiperpolarizante.

A importância destes mecanismos de contraste de cor é que eles representam um meio pelo qual a própria retina começa a diferenciar as cores. Deste modo, cada tipo de célula ganglionar de contraste de cor é excitada por uma cor, mas inibida pela cor “oponente”. Portanto, a análise de cor começa na retina e não é inteiramente uma função do cérebro.

Referências

- Arshavsky V: Like night and day: rods and cones have different pigment regeneration pathways. *Neuron* 36:1, 2002.
- Backharis W, Kliegl R, Werner JS: *Color Vision*. Berlin: Walter de Gruyter, 1998.
- Berger JW, Fine SL, Maguire MG: *Age-Related Macular Degeneration*. St Louis: Mosby, 1999.
- Berson DM: Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci* 26:314, 2003.
- Burr D, Ross J: Vision: the world through picket fences. *Curr Biol* 14:R381, 2004.
- Calkins DJ: Seeing with S cones. *Prog Retin Eye Res* 20:255, 2001.
- Dacey DM, Packer OS: Colour coding in the primate retina: diverse cell types and cone-specific circuitry. *Curr Opin Neurobiol* 13:421, 2003.
- Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptation in vertebrate photoreceptors. *Physiol Rev* 81:117, 2001.
- Garriga P, Manyosa J: The eye photoreceptor protein rhodopsin: structural implications for retinal disease. *FEBS Lett* 528:17, 2002.
- Gegenfurtner KR: Cortical mechanisms of colour vision. *Nat Rev Neurosci* 4:563, 2003.
- Gegenfurtner KR, Kiper DC: Color vision. *Annu Rev Neurosci* 26:181, 2003.
- Hardie RC: Phototransduction: shedding light on translocation. *Curr Biol* 13:R775, 2003.
- Hendee WA, Wells PNT: *The Perception of Visual Information*. New York: Springer, 1997.
- Kolb H, Nelson R, Ahnelt P, Cuenca N: Cellular organization of the vertebrate retina. *Prog Brain Res* 131:3, 2001.
- Masland RH: The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci* 4:877, 2001.
- Michaelides M, Hunt DM, Moore AT: The cone dysfunction syndromes. *Br J Ophthalmol* 88:291, 2004.
- Neitz M, Neitz J: Molecular genetics of color vision and color vision defects. *Arch Ophthalmol* 118:691, 2000.
- Schwartz EA: Transport-mediated synapses in the retina. *Physiol Rev* 82:875, 2002.
- Taylor WR, Vaney DI: New directions in retinal research. *Trends Neurosci* 26:379, 2003.
- Thompson DA, Gal A: Vitamin A metabolism in the retinal pigment epithelium: genes, mutations, and diseases. *Prog Retin Eye Res* 22:683, 2003.
- Zarbin MA: Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 122:598, 2004.

O Olho: III: Neurofisiologia Central da Visão



Vias Visuais

A Figura 51-1 mostra as principais vias visuais das duas retinas para o *córtex visual*. Os sinais visuais saem das retinas através dos *nervos ópticos*. No *quiasma óptico*, as fibras do nervo óptico das metades nasais das retinas cruzam para os lados opostos, onde se unem a fibras das retinas temporais opostas para formar os *tratos ópticos*. As fibras de cada trato óptico, por sua vez, fazem sinapse no *núcleo geniculado dorsolateral* do tálamo e, daí, as *fibras geniculocalcarinas* projetam-se, por meio da *radiação óptica* (também chamada de *trato geniculocalcarino*) para o *córtex visual primário* na área da fissura calcarina do lobo occipital medial.

As fibras visuais também se projetam para várias áreas mais antigas do cérebro: (1) da região do quiasma óptico para os *núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo*, com a função de controlar os ritmos circadianos que sincronizam as várias funções fisiológicas do organismo com a noite e o dia; (2) para os *núcleos pré-tectais* no mesencéfalo, para desencadear movimentos reflexos dos olhos para focalizar objetos de importância e para ativar o reflexo fotomotor; (3) para o *colículo superior*, para controlar movimentos direcionais rápidos dos dois olhos; e (4) para o *núcleo geniculado ventrolateral* do tálamo e regiões adjacentes, presumivelmente para ajudar a controlar algumas das funções comportamentais do corpo.

Deste modo, as vias visuais podem ser divididas aproximadamente em um *sistema antigo* para o mesencéfalo e áreas prosencefálicas basais e um *sistema novo* para a transmissão direta dos sinais visuais para o córtex visual, localizado nos lobos occipitais. Em seres humanos, o novo sistema é responsável pela percepção virtualmente de todos os aspectos de forma visual, cores, e outra visão consciente. Inversamente, em muitos animais primitivos, até mesmo a forma visual é detectada pelo sistema mais antigo, usando o colículo superior da mesma maneira que o córtex visual é usado nos mamíferos.

Função do Núcleo Geniculado Dorsolateral do Tálamo

As fibras do nervo óptico do sistema visual novo terminam no *núcleo geniculado dorsolateral*, estão localizadas na extremidade dorsal do tálamo, também chamado simplesmente de *corpo geniculado lateral*, como é mostrado na Figura 51-1. O núcleo geniculado dorsolateral exerce duas funções principais. Primeira, retransmite informações visuais do trato óptico para o *córtex visual* por meio da *radiação óptica* (também chamada de *trato geniculocalcarino*). Esta função de retransmissão é tão precisa que há uma transmissão ponto a ponto com alto grau de fidelidade espacial em todo o trajeto da retina ao córtex visual.

Deve ser lembrado que metade das fibras em cada trato óptico, depois de passar o quiasma óptico, é derivada de um olho e metade do outro olho, representando pontos correspondentes nas duas retinas. No entanto, os sinais dos dois olhos são mantidos separados no núcleo geniculado dorsolateral. Este núcleo é composto por seis camadas nucleares. As camadas II, III e V (de ventral a dorsal) recebem sinais da metade lateral da retina ipsilateral, enquanto as camadas I, IV e VI recebem sinais da metade medial da retina do olho contralateral. As áreas correspondentes das retinas dos dois olhos conectam-se a neurônios que estão sobrepostos entre si nas cama-

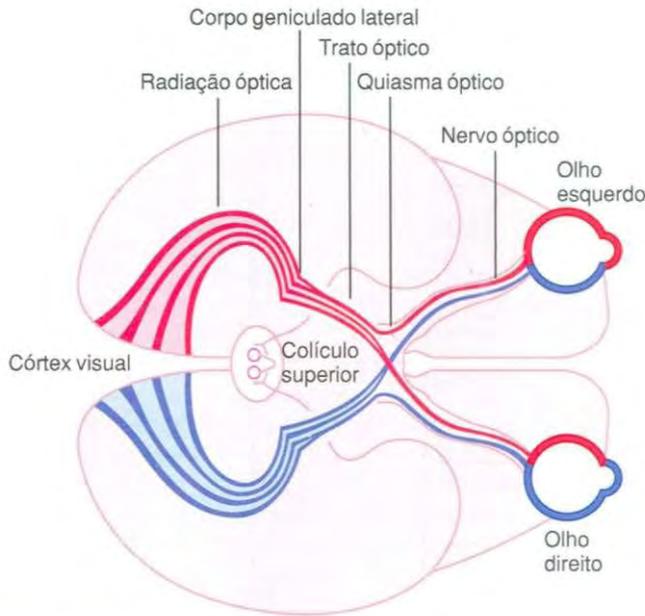


Figura 51-1

Vias visuais principais dos olhos ao córtex visual. (Modificada de Polyak SL: The Retina. Chicago: University of Chicago, 1941.)

das pares, e a transmissão paralela similar é preservada em todo o trajeto até o córtex visual.

• A segunda principal função do núcleo geniculado dorsolateral é “represar” a transmissão dos sinais para o córtex visual — isto é, controlar quanto do sinal é permitido passar para o córtex. O núcleo recebe sinais de controle de represamento de duas fontes principais: (1) *fibras cortico-fugais* de projeção direta do córtex visual primário para o núcleo geniculado lateral e (2) *áreas reticulares do mesencéfalo*. Ambos são inibitórios e, quando estimulados, podem desligar a transmissão através de partes selecionadas do núcleo geniculado dorsolateral. Supõe-se que estes dois circuitos de controle de represamento ajudam a destacar a informação visual que é permitida passar.

Finalmente, o núcleo geniculado dorsolateral se divide de outro modo: (1) Camadas I e II são chamadas *camadas magnocelulares* porque contêm neurônios grandes. Estes recebem suas aferências quase inteiramente das grandes células ganglionares Y da retina. Este sistema magnocelular fornece uma via *de condução rápida* para o córtex visual. No entanto, este sistema é cego para cores, transmitindo somente informações em preto-e-branco. Igualmente, sua transmissão ponto a ponto é insuficiente porque não há muitas células ganglionares Y, e seus dendritos se propagam amplamente na retina. (2) As camadas III a VI são chamadas de *fibras parvocelulares* porque contêm grande número de neurônios com tamanhos pequenos a médios. Estes neurônios recebem suas aferências quase inteiramente das células ganglionares do tipo X da retina, as quais transmitem cor e carregam informações espaciais precisas de ponto a ponto, mas somente numa velocidade moderada de condução, e não numa alta velocidade.

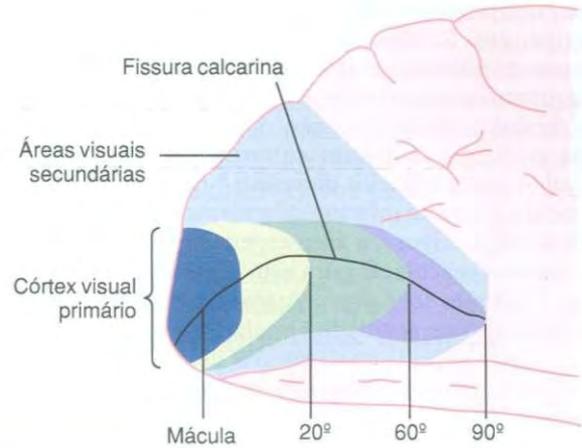


Figura 51-2

Córtex visual na área da fissura calcarina do córtex occipital medial.

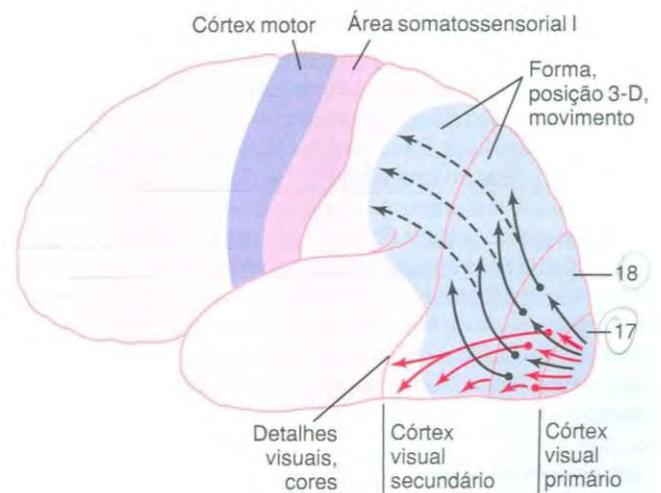


Figura 51-3

Transmissão de sinais visuais do córtex visual primário para as áreas visuais secundárias nas superfícies laterais dos córtices occipital e parietal. Observe que os sinais representando forma, posição tridimensional e movimento são transmitidos principalmente às partes superiores do lobo occipital e partes posteriores do lobo parietal. Contrastando, os sinais para detalhes visuais e cores são transmitidos principalmente à parte ântero-ventral do lobo occipital e parte ventral do lobo temporal posterior.

Organização e Função do Córtex Visual

As Figuras 51-2 e 51-3 mostram o *córtex visual* localizado primariamente no aspecto medial dos lobos occipitais. Como as representações corticais dos outros sistemas sensoriais, o córtex visual se divide em um *córtex visual primário* e em *áreas visuais secundárias*.

Córtex Visual Primário. O córtex visual primário (Fig. 51-2) situa-se na *área da fissura calcarina*, estendendo-se à frente a partir do *pólo occipital* na parte *medial* de cada

córtex occipital. Esta área é a região terminal dos sinais visuais diretos. Sinais da área macular da retina terminam próximo do pólo occipital, como é mostrado na Figura 51-2, enquanto os sinais da retina mais periférica terminam nos círculos da metade concêntrica anterior ao pólo, mas ainda ao longo da fissura calcarina no lobo occipital medial. A parte superior da retina é representada superiormente, e a parte inferior, inferiormente.

Observe, na figura, a área especialmente grande que representa a mácula. E para esta região que a fóvea da retina transmite seus sinais. A fóvea é responsável pelo grau mais alto de acuidade visual. Com base na área da retina, a fóvea tem várias centenas de vezes mais representação no córtex visual primário que a maioria das partes periféricas da retina.

O córtex visual primário também é chamado de *área visual I*. Ainda outro nome é o *córtex estriado*, porque esta área tem um aspecto macroscópico estriado.

Áreas Visuais Secundárias do Córtex. As áreas visuais secundárias, também chamadas de *áreas de associação visual*, situam-se lateral, anterior, superior e inferiormente ao córtex visual primário. A maioria destas áreas também se dobra para fora sobre as superfícies laterais dos córtices parietal e occipital, como é mostrado na Figura 51-3. Sinais secundários são transmitidos a estas áreas para análise dos significados visuais. Por exemplo, em todos os lados do córtex visual primário está a *área 18 de Brodmann* (Fig. 51-3), que é onde virtualmente são projetados todos os sinais do córtex visual primário. Portanto, a área 18 de Brodmann é chamada de *área visual II*, ou simplesmente V-2. As outras áreas visuais secundárias mais distantes têm designações específicas — V-3, V-4 e assim por diante — até mais de uma dúzia de áreas. A importância de todas estas áreas é que vários aspectos da imagem visual são progressivamente dissecados e analisados.

Estrutura em Camadas do Córtex Visual Primário

Como quase todas as outras partes do córtex cerebral, o córtex visual primário tem seis camadas distintas, como a Figura 51-4 mostra. Igualmente, como é verdade para os outros sistemas sensoriais, as fibras geniculocalcarinas terminam principalmente na camada IV. Mas esta camada também é organizada em subdivisões. Os sinais rapidamente conduzidos das células ganglionares Y da retina terminam na camada IV α , e daí eles são retransmitidos verticalmente tanto em direção à superfície cortical quanto em direção a níveis mais profundos.

Os sinais visuais das fibras ópticas de tamanho médio, derivadas das células ganglionares X na retina, também terminam na camada IV, mas em pontos diferentes dos sinais Y. Eles terminam nas camadas IV α e IV β , as partes mais superficial e mais profunda da camada IV, mostradas à direita na Figura 51-4. Daí, estes sinais são transmitidos verticalmente em direção à superfície do córtex e para camadas mais profundas. São estas vias ganglionares X que transmitem o tipo preciso ponto a ponto de visão, bem como a visão em cores.

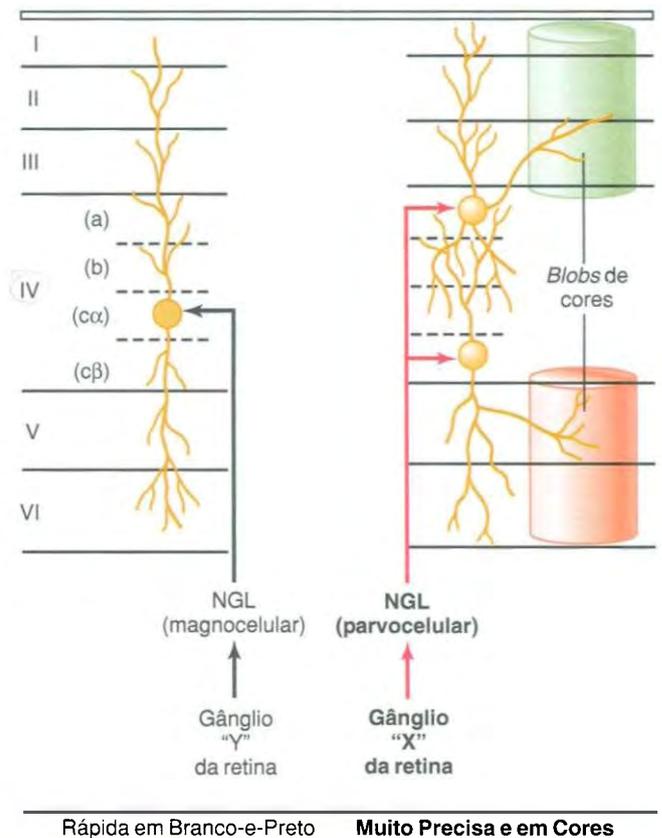


Figura 51-4

Seis camadas do córtex visual primário. As conexões mostradas no lado esquerdo da figura originam-se nas camadas magnocelulares do núcleo geniculado lateral (NGL) e transmitem rapidamente sinais visuais em branco-e-preto que mudam. As vias para a direita originam-se nas camadas parvocelulares (camadas III a VI) do NGL; elas transmitem sinais que retratam detalhes espaciais precisos, bem como cores. Observe especialmente as áreas do córtex visual chamadas "blobs de cores", que são necessárias para detecção de cores.

Colunas Neuronais Verticais no Córtex Visual. O córtex visual é organizado estruturalmente em vários milhões de colunas verticais de células neuronais, tendo cada coluna um diâmetro de 30 a 50 micrômetros. A mesma organização colunar vertical é encontrada em todo o córtex cerebral sensorial (e também nas regiões corticais motora e analítica). Cada coluna representa uma unidade funcional. Pode-se calcular aproximadamente que cada uma das colunas verticais visuais tenha talvez 1.000 ou mais neurônios.

Depois que os sinais ópticos terminam na camada IV, eles são processados a seguir quando se propagam ao longo de cada unidade de coluna vertical. Acredita-se que este processamento decifre em separado partes da informação visual em estações sucessivas ao longo da via. Os sinais que saem para as camadas I, II e III finalmente transmitem sinais para distâncias curtas lateralmente no córtex. Inversamente, os sinais que entram para as camadas V e VI excitam neurônios que transmitem sinais por distâncias muito maiores.

"Colunas (Blobs) de Cores" no Córtex Visual. Entremeadas entre as colunas visuais primárias, bem como entre as colunas de algumas das áreas visuais secundárias, estão áreas semelhantes a colunas especiais chamadas "blobs"

de cores. Elas recebem sinais laterais de colunas visuais adjacentes e são ativados especificamente por sinais coloridos. Portanto, presume-se que estes *blobs* sejam as áreas primárias para decifrar cores.

Interação de Sinais Visuais dos Dois Olhos em Separado.

Lembre-se de que os sinais visuais dos dois olhos em separado são retransmitidos através de camadas neuronais separadas no núcleo geniculado lateral. Estes sinais ainda continuam separados entre si quando chegam à camada IV do córtex visual primário. De fato, a camada IV é entrelaçada com faixas de colunas neuronais, tendo cada faixa 0,5 milímetro de largura; os sinais de um olho projetam-se para colunas alternadas (uma sim, uma não), alternando-se com sinais do vindos do outro olho. Esta área cortical decifra se as respectivas áreas das duas imagens visuais nos dois olhos em separado estão “sobrepostas” entre si — isto é, se os pontos correspondentes das duas retinas estão ajustados entre si. Por sua vez, a informação decifrada é usada para ajustar o olhar direcional dos dois olhos em separado de tal forma que suas imagens se fundam (sejam adequadamente “sobrepostas”). A informação observada sobre o grau de sobreposição das imagens dos dois olhos também permite a uma pessoa distinguir a distância de objetos pelo mecanismo de *estereopsia*.

Duas Vias Principais para Análise de Informação Visual — (1) A Via Rápida para “Posição” e “Movimento”; (2) A Via Colorida Precisa

A Figura 51-3 mostra que, depois de sair do córtex visual primário, a informação visual é analisada em duas vias principais nas áreas visuais secundárias.

1. Análise da Posição em Terceira Dimensão, Forma Grosseira e Movimento dos Objetos. Uma das vias analíticas, demonstrada na Figura 51-3 pelas setas negras, analisa as posições dos objetos visuais na terceira dimensão do espaço em torno do corpo. Esta via também analisa a forma física grosseira da cena visual, bem como o movimento na cena. Em outras palavras, esta via diz onde todos os objetos estão durante cada instante e se há movimento. Após sair do córtex visual primário, os sinais fluem, em geral, para a *área mediotemporal posterior* e para a ampla região do *córtex occipitoparietal*. Na borda anterior do córtex parietal, os sinais se sobrepõem com sinais das áreas de associação somática posteriores que analisam aspectos tridimensionais dos sinais somatossensoriais. Os sinais transmitidos nesta via de *posição-forma-movimento* são originados, principalmente, das grandes fibras ópticas das células ganglionares Y da retina, transmitindo sinais rápidos, mas retratando somente preto-e-branco, sem cores.

2. Análise dos Detalhes Visuais e da Cor. As setas vermelhas da Figura 51-3, passando do córtex visual primário para as áreas visuais secundárias das *regiões inferior, ventral e medial* dos córtices *occipital e temporal*, mostram a via

principal para análise dos detalhes visuais. Partes separadas desta via dissecam também especificamente as cores. Portanto, esta via é referente a características visuais tais como reconhecimento de letras, leitura, determinação da textura de superfícies, determinação de cores detalhadas dos objetos e deciframento, por meio de todas estas informações, de qual é o objeto e o seu significado.

Padrões Neurais de Estimulação durante Análise da Imagem Visual

Análise de Contrastes na Imagem Visual. Se uma pessoa olhar para uma parede em branco, somente alguns neurônios no córtex visual primário serão estimulados, independentemente de a iluminação da parede ser forte ou fraca. Portanto, precisa ser feita a pergunta: O que o córtex visual primário detecta? Para responder a isto, coloquemos agora, na parede, uma grande cruz sólida, como é mostrado à esquerda na Figura 51-5. A direita, mostra-se o padrão espacial da maioria dos neurônios excitados no córtex visual. *Observe que as áreas de máxima excitação ocorrem ao longo das bordas nítidas do padrão visual.* Deste modo, o sinal visual no córtex visual primário refere-se principalmente a *contrastantes* na cena visual, e não a áreas não-contrastantes. Vimos, no Capítulo 50, que isto é verdade para a maioria das células ganglionares da retina também porque receptores retinianos adjacentes, estimulados igualmente, inibem-se mutuamente. Mas em qualquer borda na cena visual onde haja mudança de escuridão para luz ou de luz para escuridão, não ocorre a inibição mútua, e a intensidade de estimulação da maioria dos neurônios é proporcional ao *gradiente de contraste* — isto é, quanto maior a nitidez de contraste e maior a diferença de intensidade entre as áreas claras e escuras, maior o grau de estimulação.

O Córtex Visual também Detecta Orientação de Linhas e Bordas — Células “Simples”. O córtex visual detecta não apenas a existência de linhas e bordas nas diferentes áreas da imagem da retina, mas também a direção de orientação de cada linha ou borda — isto é, se é vertical ou horizontal ou se se situa em um certo grau de inclinação. Acredita-se

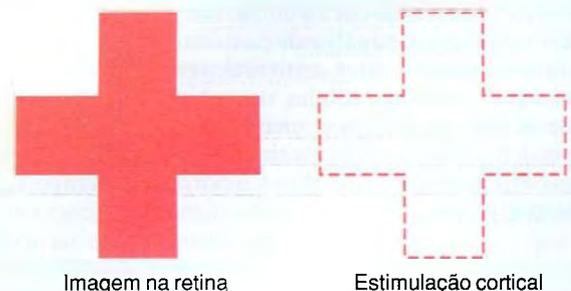


Figura 51-5

Padrão de excitação que ocorre no córtex visual em resposta a uma imagem na retina de uma cruz escura.

que isto resulte das organizações lineares de células que se inibem mutuamente e que excitam neurônios de segunda ordem quando ocorre a inibição ao longo de uma linha de células onde há uma borda de contraste. Deste modo, para cada uma de tais orientações de uma linha, são estimuladas células neuronais específicas. Uma linha orientada numa direção diferente excita um conjunto diferente de células. Estas células neuronais são chamadas de *células simples*. Elas são encontradas principalmente na camada IV do córtex visual primário.

Deteção de Orientação Linear quando uma Linha É Deslocada Lateral ou Verticalmente no Campo Visual — Células “Complexas”. A medida que o processamento do sinal visual progride ainda mais, afastando-se da camada IV, alguns neurônios respondem a linhas que são orientadas na mesma direção, mas não são específicas para posição. Isto significa que, mesmo que uma linha seja deslocada a distâncias moderadas lateral ou verticalmente no campo, os mesmos poucos neurônios ainda serão estimulados se a linha tiver a mesma direção. Estas células são chamadas de *células complexas*.

Deteção de Linhas de Comprimentos, Ângulos ou Outras Formas Específicas. Alguns neurônios situados nas camadas mais externas das colunas visuais do córtex primário, bem como os neurônios em algumas áreas visuais secundárias, são estimulados somente por linhas ou bordas de comprimentos específicos, por formas anguladas específicas ou por imagens que têm outras características. Isto significa que estes neurônios detectam ordens ainda mais superiores de informações da cena visual. Deste modo, à medida que se avança na via analítica do córtex visual, são decifradas cada vez mais características de cada cena visual.

Deteção de Cores

A cor é detectada do mesmo modo que as linhas: por meio de contraste de cores. Por exemplo, uma área vermelha costuma ser contrastada contra uma área verde, uma área azul, contra uma área vermelha, ou uma área verde contra uma área amarela. Todas estas cores também podem ser contrastadas contra uma área branca dentro da cena visual. De fato, acredita-se que este contraste contra o branco seja responsável principalmente pelo fenômeno chamado “constância de cores”; isto é, quando a cor de uma luz muda, a cor do “branco” muda com a luz, e a computação apropriada no cérebro permite que, por exemplo, o vermelho seja interpretado como vermelho, embora a luz tenha mudado de cor ao entrar nos olhos.

O mecanismo de análise de contraste de cores depende do fato de que as cores contrastantes, chamadas “cores oponentes”, excitam células neuronais específicas. Presume-se que os detalhes iniciais do contraste de cores sejam detectados por células simples, enquanto contrastes mais complexos sejam detectados por células complexas e hipercomplexas.

Efeito da Remoção do Córtex Visual Primário

A remoção do córtex visual primário no ser humano causa perda da visão consciente, isto é, cegueira. No entanto,

estudos psicológicos demonstram que tais “cegos” ainda podem, por vezes, reagir subconscientemente a alterações da intensidade luminosa, ao movimento na cena visual, ou, raramente, até a alguns aspectos grosseiros da visão. Estas reações incluem virar os olhos, virar a cabeça, e evitação. Acredita-se que esta visão seja mediada por vias neuronais que passam dos tratos ópticos principalmente para os colículos superiores e outras partes do sistema visual mais antigo.

Campos Visuais; Perimetria

O *campo visual* é a área visual vista por um olho num dado instante. A área vista no lado nasal é chamada de *campo visual nasal*, e a área vista na parte lateral é chamada de *campo visual temporal*.

Para diagnosticar cegueira em partes específicas da retina, faz-se o quadro do campo visual para cada olho por um processo chamado *perimetria*. Isto é feito pedindo-se ao indivíduo que olhe com um dos olhos fechados e o outro olhando em direção a um ponto central diretamente em frente ao olho. Depois, um pequeno ponto de luz ou um pequeno objeto é movido para trás e para frente em todas as áreas do campo visual, e o indivíduo indica quando a mancha de luz ou objeto pode ser visto e quando não pode. Deste modo, o campo visual para o olho esquerdo é colocado num gráfico semelhante ao mostrado na Figura 51-6. Em todos os gráficos de perimetria, encontra-se uma *mancha cega* causada por falta de bastonetes e cones na retina sobre o *disco óptico* cerca de 15 graus lateralmente ao ponto central da visão, como a figura mostra.

Anormalidades nos Campos Visuais. Ocasionalmente, são encontradas manchas cegas em partes do campo visual que não sejam a área do disco óptico. Tais manchas cegas são chamadas de *escotomas*; freqüentemente são causadas por lesão do nervo óptico, decorrente de glaucoma (excessiva pressão do líquido no globo ocular), por reações alérgicas na retina ou por patologias tóxicas, como intoxicação por chumbo ou uso excessivo de tabaco.

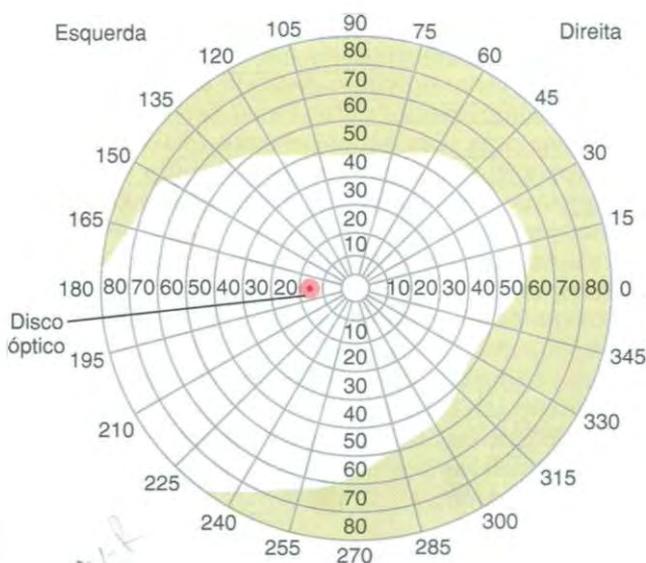


Figura 51-6

Quadro de perimetria, mostrando o campo visual para o olho esquerdo.

Ainda outra patologia que pode ser diagnosticada por perimetria é a *retinite pigmentosa*. Nesta doença, partes da retina degeneram, e o pigmento melanina excessivo se deposita nas áreas degeneradas. A retinite pigmentosa geralmente causa cegueira no campo periférico da visão primeiro e depois gradualmente invade as áreas centrais.

Efeitos de Lesões na Via Óptica sobre os Campos Visuais. A destruição de um *nervo óptico* inteiro causa cegueira do olho afetado.

A destruição do *quiasma óptico* impede o cruzamento de impulsos da metade nasal de cada retina para o trato óptico oposto. Portanto, a metade nasal de cada retina é cega, o que significa que cada pessoa é cega no campo visual temporal para cada olho *porque a imagem do campo visual é invertida na retina* pelo sistema óptico do olho; esta patologia é chamada de *hemianopsia bitemporal*. Tais lesões freqüentemente resultam de tumores da hipófise que pressionam para cima a partir da sela túrcica sobre a parte inferior do quiasma óptico.

A interrupção de um *trato óptico* desnerva a metade correspondente de cada retina no mesmo lado que a lesão; como resultado, nenhum dos olhos pode ver objetos no lado oposto da cabeça. Esta patologia é conhecida como *hemianopsia homônima*.

Movimentos Oculares e Seu Controle

Para fazer uso completo das capacidades visuais dos olhos, quase igualmente importante quanto a interpretação dos sinais visuais dos olhos é o sistema de controle visual para direcionamento dos olhos para o objeto a ser visto.

Controle Muscular dos Movimentos Oculares. Os movimentos oculares são controlados por três pares de músculos, mostrados na Figura 51-7: (1) os *retos medial e lateral*, (2) os *retos superior e inferior* e (3) os *oblíquos superior e infe-*

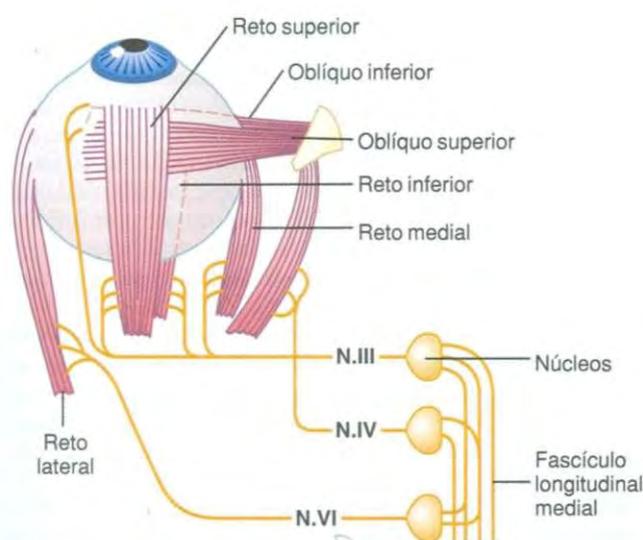


Figura 51-7

Músculos extra-oculares do olho e sua inervação.

rior. Os retos medial e lateral contraem-se para movimentar os olhos de lado a lado. Os retos superior e inferior contraem-se para movimentar os olhos para cima ou para baixo. Os músculos oblíquos funcionam principalmente para rodar os globos oculares e manter os campos visuais na posição vertical.

Vias Neurais para Controle dos Movimentos Oculares. A Figura 51-7 também mostra núcleos do tronco cerebral para o terceiro, o quarto e o sexto par de nervos cranianos e suas conexões com os nervos periféricos para os músculos oculares. São mostradas também interconexões entre os núcleos do tronco cerebral por meio do trato nervoso, chamado *fascículo longitudinal medial*. Cada um dos três conjuntos de músculos para cada olho é inervado *reciprocamente*, de modo que um músculo do par relaxa enquanto o outro se contrai.

A Figura 51-8 demonstra controle cortical do aparelho oculomotor, mostrando propagação de sinais das áreas visuais no córtex occipital, através de tratos occipitotectal e occipitocolicular para as áreas pré-tectal e do colículo superior no tronco cerebral. Das áreas pré-tectal e do colículo superior, os sinais de controle oculomotor passam para os núcleos do tronco cerebral dos nervos oculomotores. Sinais fortes também são transmitidos dos centros de controle do equilíbrio do corpo, no tronco cerebral, para o sistema oculomotor (dos núcleos vestibulares por meio do fascículo longitudinal medial).

Movimentos de Fixação dos Olhos

Talvez os movimentos mais importantes dos olhos sejam aqueles que fazem com que os olhos se “fixem” numa parte distinta do campo visual. Os movimentos de fixação são controlados por dois mecanismos neuronais. O primeiro destes permite que uma pessoa movimente os olhos voluntariamente para encontrar o objeto em que ela quer fixar a visão; este é o chamado *mecanismo de fixação voluntária*. O segundo é um mecanismo involuntário que mantém os olhos firmemente no objeto, uma vez tenha ele sido encontrado; este é o chamado *mecanismo de fixação involuntária*.

Os movimentos de fixação voluntária são controlados por um campo cortical localizado bilateralmente nas regiões corticais pré-motoras dos lobos frontais, como é mostrado na Figura 51-8. Disfunção bilateral ou destruição destas áreas torna difícil ou quase impossível para uma pessoa “destravar” os olhos de um ponto de fixação e movê-los para outro ponto. Geralmente é necessário piscar os olhos ou colocar uma das mãos sobre os olhos por um período curto de tempo, o que então permite que os olhos sejam movidos.

Inversamente, o mecanismo de fixação que faz com que os olhos “travem” no objeto de atenção uma vez encontrado é controlado por *áreas visuais secundárias no córtex occipital*, localizadas principalmente na parte anterior ao córtex visual primário. Quando esta área de fixação é destruída bilateralmente num animal, este tem dificuldade em manter seus olhos direcionados para um dado ponto de fixação ou pode se tornar totalmente incapaz de fazê-lo.

Resumindo, os campos oculares corticais occipitais “involuntários” posteriores automaticamente “travam”

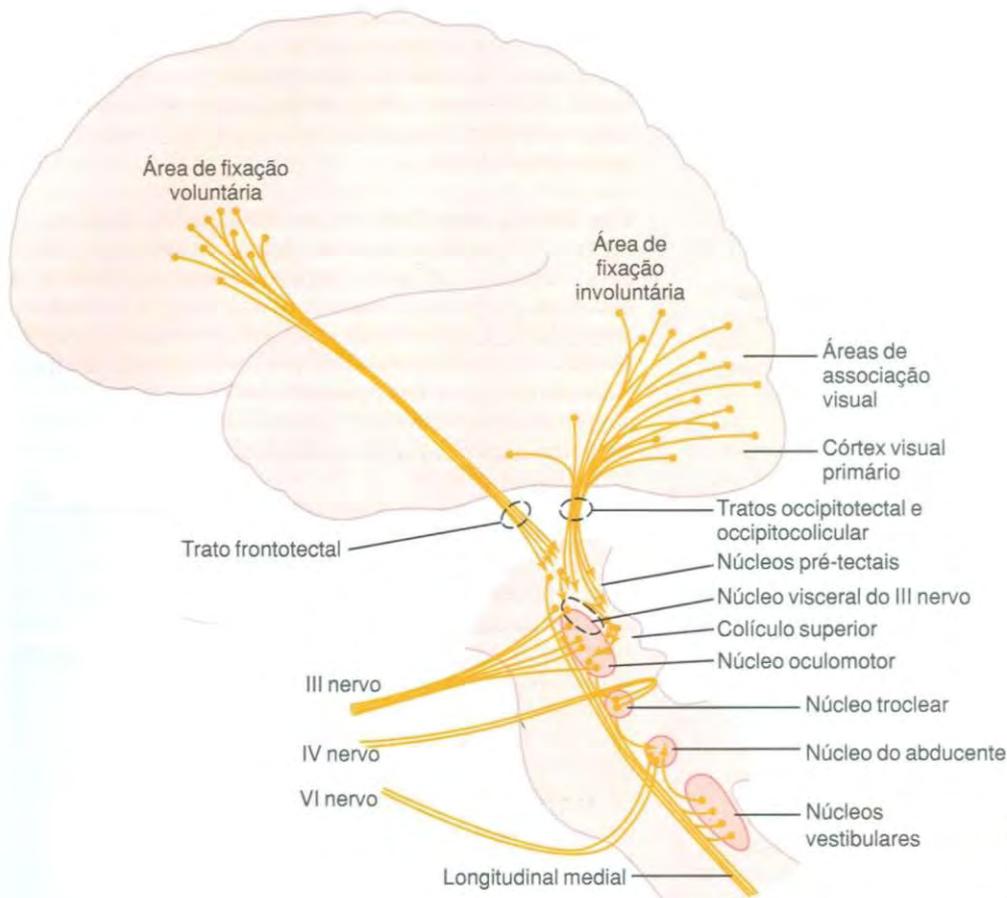


Figura 51-8

Vias neurais para controle do movimento conjugado dos olhos.

os olhos numa dada mancha do campo visual e, assim, impedem o movimento da imagem através das retinas. Para destravar esta fixação visual, precisam ser transmitidos sinais voluntários dos campos oculares “voluntários” corticais, localizados nos córtices frontais.

Mecanismo de Fixação de Trava Involuntária — O Papel dos Colículos Superiores. O tipo de trava involuntária de fixação discutida no tópico anterior decorre de um mecanismo de *feedback* negativo que impede que o objeto atenção saia da parte da fóvea da retina. Os olhos normalmente têm três tipos de movimentos contínuos, mas imperceptíveis: (1) um *tremor contínuo* numa velocidade de 30 a 80 ciclos por segundo, causado por contrações sucessivas das unidades motoras nos músculos oculares, (2) um *deslocamento lento* dos globos oculares em uma direção ou outra e (3) *movimentos rápidos* súbitos que são controlados pelo mecanismo de fixação involuntária.

Quando uma mancha de luz se fixa na região da fóvea da retina, os movimentos trêmulos fazem com que a mancha se mova para trás e para frente numa velocidade alta através dos cones, e os movimentos de deslocamento fazem com que a mancha se mova lentamente através dos cones. Toda vez que a mancha de luz se desvia até a margem da fóvea, ocorre uma reação reflexa súbita, produzindo um movimento rápido que desloca a mancha para longe desta margem e de volta ao centro da fóvea. Deste modo, uma resposta automática movimenta a imagem de volta ao ponto central da visão.

Estes movimentos de deslocamento lento e os mais rápidos são demonstrados na Figura 51-9, que mostra, por meio das linhas tracejadas, o deslocamento lento através da fóvea, e, pelas linhas sólidas, os movimentos rápidos que impedem a imagem de sair da região da fóvea. Esta capacidade de fixação involuntária é perdida principalmente quando são destruídos os colículos superiores.

Movimento Sacádico dos Olhos — Um Mecanismo para Fixação de Pontos Sucessivos. Quando uma cena visual está se movimentando continuamente diante dos olhos, tal quando uma pessoa está andando num carro, os olhos se fixam num destaque após o outro no campo visual, saltando de um para o próximo numa frequência de dois ou três saltos por segundo. Os saltos são chamados *sacadas*, e os movimentos são chamados *movimentos optocinéticos*. As sacadas ocorrem tão rapidamente que não mais que 10% do tempo total são gastos em movimentar os olhos, com 90% do tempo sendo empregados nos pontos de fixação. Igualmente, o cérebro suprime a imagem visual durante as sacadas, de modo que a pessoa não tem consciência dos movimentos de ponto a ponto.

Movimentos Sacádicos durante a Leitura. Durante o processo de leitura, uma pessoa geralmente faz vários movimentos sacádicos dos olhos para cada linha. Neste caso, a cena visual não está se movimentando diante dos olhos, mas os olhos são treinados para se movimentarem por meio de várias sacadas sucessivas através da cena

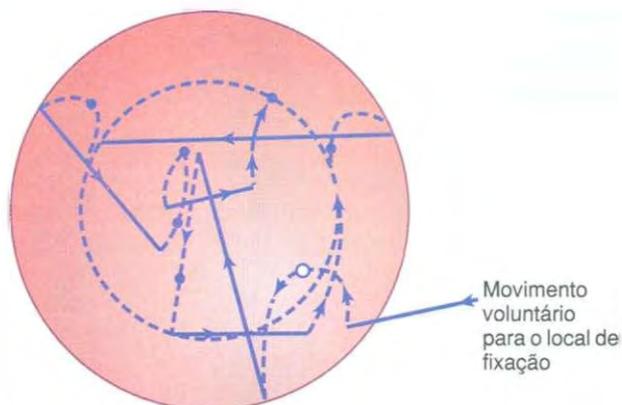


Figura 51-9

Movimentos de uma mancha na fóvea, mostrando súbitos movimentos “rápidos” do olho que movem a mancha de volta ao centro da fóvea sempre que ela se desloca para a margem da fóvea. (As linhas tracejadas representam movimentos lentos de vaguear, e as linhas sólidas representam movimentos rápidos súbitos.) (Modificada de Whitteridge D: Central control of the eye movements. In Field J, Magoun HW, Hall VE [eds]: Handbook of Physiology, vol 2, sec. 1. Washington, DC, American Physiological Society, 1960.)

visual para extrair as informações importantes. Ocorrem movimentos sacádicos semelhantes quando uma pessoa observa uma pintura, sendo que, no caso, os movimentos sacádicos ocorrem nas direções para cima, para os lados, para baixo e anguladas uma após a outra, de um destaque da pintura para outro e assim por diante.

Fixação em Objetos Móveis — “Movimento de Perseguição Visual”. Os olhos também podem permanecer fixos num objeto em movimento, o que é chamado de *movimento de perseguição visual*. Um mecanismo cortical altamente desenvolvido automaticamente detecta o trajeto do movimento de um objeto e depois rapidamente desenvolve um trajeto semelhante do movimento para os olhos. Por exemplo, se um objeto está se movendo para cima e para baixo em forma de onda numa frequência de várias vezes por segundo, os olhos, a princípio, podem ser incapazes de fixar-se nele. No entanto, depois de mais ou menos um segundo, os olhos começam a saltar por meio de sacadas aproximadamente no mesmo padrão de onda que o objeto. Então, depois de mais alguns segundos, os olhos desenvolvem progressivamente movimentos mais suaves e finalmente seguem o movimento em onda quase exatamente. Isto representa um alto grau de capacidade computacional subconsciente automática pelo sistema de perseguição para controle dos movimentos oculares.

Os Colículos Superiores São Principalmente Responsáveis pelos Movimentos Oculares e da Cabeça em Direção a um Estímulo Visual Perturbador

Mesmo depois que o córtex visual tenha sido destruído, uma perturbação visual súbita numa área lateral do campo visual costuma causar giro imediato dos olhos naquela direção. Isto não ocorre se os colículos superiores também tiverem sido destruídos. Para sustentar esta função, os vários pontos da retina são representados topograficamente nos colículos superiores do mesmo modo que no córtex visual primário, embora com menor precisão.

Mesmo assim, a principal direção de um lampejo de luz num campo periférico da retina é mapeada pelos colículos, sendo transmitidos sinais secundários para os núcleos oculomotores para que os olhos possam virar. Para ajudar neste movimento direcional dos olhos, os colículos superiores também têm mapas topológicos das sensações somáticas do corpo e de sinais acústicos auditivos.

As fibras do nervo óptico dos olhos aos colículos que são responsáveis por estes movimentos rápidos de orientação visual são ramos das fibras Y de condução rápida, com uma ramificação indo ao córtex visual e a outra aos colículos superiores. (Os colículos superiores e outras regiões do tronco cerebral também são fortemente supridos com sinais visuais transmitidos nas fibras tipo W do nervo óptico. Estas representam a via visual mais antiga, mas sua função ainda não está clara.)

Além de fazer com que os olhos se voltem para uma área de perturbação visual, os sinais são retransmitidos dos colículos superiores através do *fascículo longitudinal medial* para outros níveis do tronco cerebral para fazer com que a cabeça, como um todo, vire, e até o corpo todo se volte na direção do estímulo visual. Outros tipos de perturbações não-visuais, como os sons fortes ou até colisões do lado do corpo, causam giros semelhantes dos olhos, cabeça e corpo, mas somente se os colículos superiores estiverem intactos. Portanto, os colículos superiores desempenham um papel global na orientação dos olhos, cabeça e corpo com respeito aos distúrbios externos, quer sejam eles visuais, auditivos ou somáticos.

“Fusão” das Imagens Visuais dos Dois Olhos

Para tornar as percepções visuais mais significativas, as imagens visuais nos dois olhos normalmente se *fundem* entre si nos “pontos correspondentes” das duas retinas. O córtex visual desempenha um papel importante na fusão. Foi destacado anteriormente, no capítulo, que os pontos correspondentes das duas retinas transmitem sinais visuais para diferentes camadas neuronais do corpo geniculado lateral, e estes sinais, por sua vez, são retransmitidos para neurônios paralelos no córtex visual. Ocorrem interações entre estes neurônios corticais para causar *excitação de interferência* em neurônios específicos quando as duas imagens visuais não estão “em sobreposição” — isto é, não estão precisamente “fundidas”. Esta excitação presumivelmente fornece o sinal que é transmitido para o aparelho oculomotor para causar convergência ou divergência ou rotação dos olhos, para que a fusão possa ser restabelecida. Uma vez que pontos correspondentes das duas retinas estejam adequadamente alinhados, desaparece a excitação dos neurônios específicos “de interferência” no córtex visual.

Mecanismo Neural de Estereopsia para Julgar Distâncias dos Objetos Visuais

No Capítulo 49, foi destacado que, como os dois olhos estão a mais de 5 centímetros de distância, as imagens nas duas retinas não são exatamente as mesmas. Isto significa que o olho direito vê um pouco mais do lado direito do objeto, e o olho esquerdo, um pouco mais do lado esquerdo, e quanto mais próximos do objeto, maior a disparidade. Portanto, mesmo quando os dois olhos se fundem entre si, será impossível para todos os pontos correspondentes nas duas

imagens visuais estarem exatamente sobrepostos ao mesmo tempo. Além disso, quanto mais perto o objeto está dos olhos, menor o grau de sobreposição. Este grau de falta de sobreposição gera o mecanismo neural para a *estereopsia*, um mecanismo importante para julgar as distâncias dos objetos visuais até 200 pés (60 metros).

O mecanismo celular neuronal para estereopsia se baseia no fato de que algumas das vias de fibras das retinas para o córtex visual organizam-se considerando-se um a dois graus a cada lado da via central. Portanto, as imagens mediadas por algumas vias ópticas dos dois olhos estão exatamente em sobreposição para objetos a 2 metros de distância; enquanto outro grupo de vias está em sobreposição para objetos a 25 metros de distância. Deste modo, a distância é determinada dependendo de qual conjunto ou conjuntos de vias são excitados pela sobreposição ou não das imagens. Este fenômeno é chamado de *percepção de profundidade*, que é outro nome para estereopsia.

Estrabismo

O estrabismo, também chamado de *olho torto*, significa falta de fusão adequada do eixo visual dos olhos em uma ou mais das coordenadas visuais: horizontal, vertical ou rotacional. Os tipos básicos de estrabismo são mostrados na Figura 51-10: (1) *estrabismo horizontal*, (2) *estrabismo torcional* e (3) *estrabismo vertical*. Costumam ocorrer combinações de dois ou até de todos os três diferentes tipos de estrabismo.

O estrabismo costuma ser causado por um “ajuste” anormal do mecanismo de fusão do sistema visual. Isto significa que, nos primeiros esforços de uma criança com pouca idade para fixar os dois olhos no mesmo objeto, um dos olhos se fixa satisfatoriamente, enquanto ou outro deixa de fazê-lo, ou ambos se fixam satisfatoriamente, mas jamais simultaneamente. Logo, os padrões de movimentos conjugados dos olhos tornam-se anormalmente “ajustados” nas próprias vias de controle neuronal, de modo que as imagens dos olhos jamais se fundem.

Supressão da Imagem Visual de um Olho Reprimido. Em alguns pacientes com estrabismo, os olhos se alternam em fixar o objeto de atenção. Em outros pacientes, apenas um olho é usado o tempo todo, e o outro olho fica reprimido e jamais é usado para visão precisa. A acuidade visual do olho reprimido desenvolve-se apenas discretamente, algumas vezes permanecendo 20/400 ou menos. Se o olho dominante então ficar cego, a visão no olho reprimido poderá ser desenvolvida somente até uma certa extensão nos adultos, porém muito mais nas crianças pequenas. Isto demonstra que a acuidade visual é altamente dependente do desenvolvimento apropriado das conexões sinápticas do sistema nervoso central a partir dos olhos. De fato, até anatomicamente, o número de conexões neurais diminui nas áreas do córtex visual que normalmente receberiam sinais do olho reprimido.



Tipos básicos de estrabismo.

Controle Autônomo da Acomodação e da Abertura Pupilar

Nervos Autônomos dos Olhos. O olho é innervado por fibras nervosas parassimpáticas e simpáticas, como mostra a Figura 51-11. As fibras pré-ganglionares parassimpáticas originam-se no *núcleo de Edinger-Westphal* (a parte do núcleo visceral do terceiro par de nervo craniano) e depois passam no *terceiro nervo* até o *gânglio ciliar*, que se situa imediatamente atrás do olho. Aí, as fibras pré-ganglionares fazem sinapse com neurônios parassimpáticos pós-ganglionares, que, por sua vez, enviam fibras através dos *nervos ciliares* para o globo ocular. Estes nervos excitam (1) o músculo ciliar que controla o foco do cristalino e (2) o esfíncter da íris, que causa constrição da pupila.

A inervação simpática do olho se origina nas *células do corno intermediolateral* do primeiro segmento torácico da medula espinal. Daí, as fibras simpáticas entram na cadeia simpática e sobem para o *gânglio cervical superior*, onde fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares. As fibras simpáticas pós-ganglionares destes então se propagam ao longo das superfícies da artéria carótida e artérias sucessivamente menores até que cheguem ao olho. Ali, as fibras simpáticas innervam as fibras radiais da íris (que aumentam o diâmetro pupilar), bem como vários

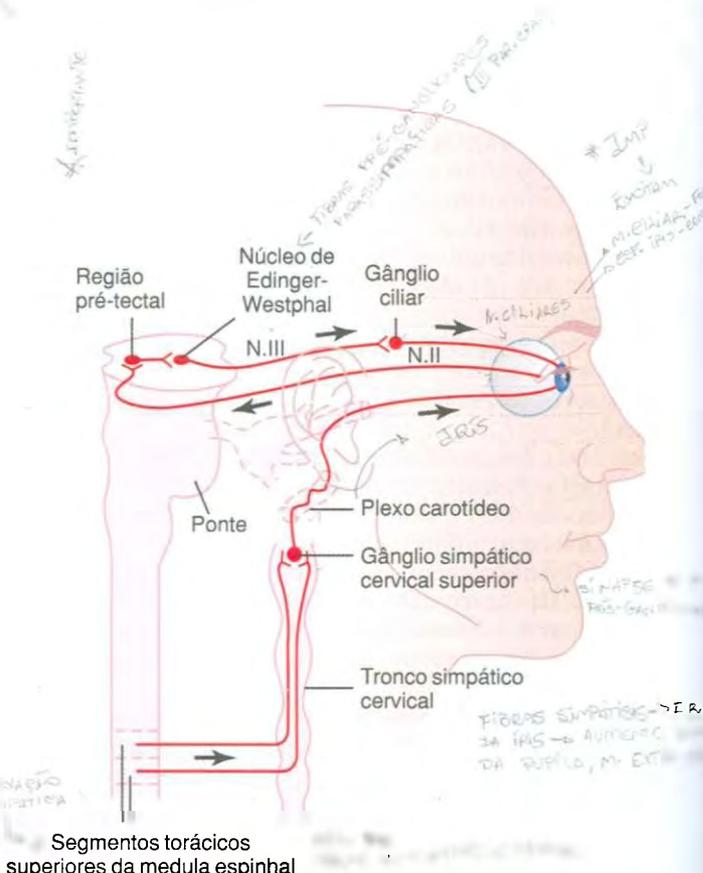


Figura 51-11

Inervação autônoma do olho, mostrando também o arco reflexo do reflexo da luz. (Modificada de Ranson SW, Clark SL: *Anatomy of the Nervous System: Its Development and Function*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

músculos extra-oculares do olho, que são discutidos subsequentemente em relação à síndrome de Horner.

Controle da Acomodação (Focalização dos Olhos)

O mecanismo de acomodação — isto é, o mecanismo que focaliza o sistema do cristalino do olho — é essencial para um alto grau de acuidade visual. A acomodação resulta da contração ou relaxamento do músculo ciliar do olho. A contração causa aumento do poder refrativo do cristalino, conforme explicado no Capítulo 49, e o relaxamento causa diminuição do poder. Como uma pessoa ajusta a acomodação para manter os olhos focalizados o tempo todo?

A acomodação do cristalino é regulada por um mecanismo de *feedback* negativo que automaticamente ajusta o poder refrativo do cristalino para obter o grau mais alto de acuidade visual. Quando os olhos focalizaram em algum objeto distante e precisam ser subitamente focalizar num objeto próximo, o cristalino normalmente se acomoda para melhor acuidade da visão em menos de um segundo. Embora o mecanismo de controle preciso que causa esta focalização rápida e precisa do olho ainda não esteja claro, algumas das características conhecidas estão a seguir.

Em primeiro lugar, quando os olhos subitamente mudam a distância do ponto de fixação, o cristalino muda seu poder de convergência na direção apropriada para obter um novo estado de foco numa fração de segundo. Em segundo lugar, diferentes tipos de indícios ajudam a mudar a força do cristalino na direção apropriada:

1. A *aberração cromática* parece ser importante. Isto significa que os raios de luz vermelha focalizam um pouco posteriormente aos raios de luz azul, porque o cristalino curva os raios azuis mais que os raios vermelhos. Os olhos parecem ser capazes de detectar quais destes dois tipos de raios estão no melhor foco, e este indício retransmite informações para o mecanismo de acomodação, modificando o poder de convergência do cristalino.
2. Quando os olhos se fixam num objeto próximo, eles precisam convergir. Os mecanismos neurais para *convergência causam um sinal simultâneo para regular a força do cristalino*.
3. *Como a fóvea se situa numa depressão escavada um pouco mais profunda que o restante da retina, a nitidez de foco na profundidade da fóvea é diferente da nitidez de foco nas margens.* Tem sido sugerido que isto também dá indícios sobre o modo pelo qual a força do cristalino precisa ser mudada.
4. Tem sido verificado que *o grau de acomodação do cristalino oscila discretamente* todo o tempo numa frequência até duas vezes por segundo. A imagem visual torna-se mais clara quando a oscilação do cristalino está mudando na direção apropriada e torna-se pior quando a força do cristalino está mudando na direção errada. Isto poderia dar um indício rápido quanto ao modo pelo qual a força do cristalino precisa mudar para proporcionar um foco apropriado.
 - As áreas corticais cerebrais que controlam a acomodação trabalham em estreita correlação, paralelas às que

controlam os movimentos de fixação dos olhos, com análise dos sinais visuais nas áreas corticais 18 e 19 de Brodmann e transmissão de sinais motores para o músculo ciliar através da área pré-tectal no tronco cerebral e depois através do núcleo de Edinger-Westphal, e, finalmente, por meio das fibras nervosas parassimpáticas para os olhos.

Controle do Diâmetro Pupilar

A estimulação dos nervos parassimpáticos também excita o músculo esfíncter da pupila, diminuindo assim a abertura pupilar; isto é chamado de *miose*. Inversamente, a estimulação dos nervos simpáticos excita as fibras radiais da íris e causa dilatação da pupila, a chamada *midríase*.

Reflexo Fotomotor. Quando a luz brilha nos olhos, as pupilas se contraem, uma reação chamada de *reflexo fotomotor*. A via neuronal para este reflexo é demonstrada pelos dois traços negros superiores na Figura 51-11. Quando a luz invade a retina, alguns dos impulsos resultantes passam dos nervos ópticos para os núcleos pré-tectais. Daí, impulsos secundários passam para o núcleo de Edinger-Westphal e, finalmente, voltam através dos nervos parassimpáticos para contração do esfíncter da íris. Inversamente, na escuridão, o reflexo torna-se inibido, o que resulta em dilatação da pupila.

A função do reflexo luminoso é ajudar o olho a adaptar-se de forma extremamente rápida às mudanças das condições de luminosidade, como explicado no Capítulo 50. Os limites do diâmetro pupilar são de cerca de 1,5 milímetro no lado pequeno e de 8 milímetros no lado grande. Portanto, como o brilho da luz na retina aumenta com o quadrado do diâmetro pupilar, a faixa de adaptação à luz e ao escuro que pode ser ocasionada pelo reflexo pupilar é de cerca de 30 para 1 — isto é, até 30 vezes mais mudanças na quantidade de luz que entra no olho.

Reflexos ou Reações Pupilares na Doença no Sistema Nervoso Central. Algumas doenças do sistema nervoso central danificam a transmissão nervosa dos sinais visuais das retinas para o núcleo de Edinger-Westphal, assim bloqueando, algumas vezes, os reflexos pupilares. Tais bloqueios frequentemente ocorrem como resultado de *sífilis do sistema nervoso central, alcoolismo, encefalite* e assim por diante. O bloqueio geralmente ocorre na região pré-tectal do tronco cerebral, embora possa resultar da destruição de algumas das pequenas fibras nos nervos ópticos.

As fibras nervosas finais na via que atravessa a área pré-tectal ao núcleo de Edinger-Westphal são principalmente do tipo inibitório. Quando seu efeito inibitório é perdido, o núcleo se torna cronicamente ativo, fazendo com que as pupilas continuem principalmente contraídas, além de falhar em responder à luz.

Ainda assim, as pupilas podem contrair-se um pouco mais se o núcleo de Edinger-Westphal for estimulado através de alguma outra via. Por exemplo, quando os olhos se fixam num objeto próximo, os sinais que causam acomodação do cristalino e aqueles que causam convergência dos dois olhos causam um grau leve de constrição pupilar ao mesmo tempo. Isto é chamado de *reação pupilar à acomodação*. Uma pupila que deixa de responder à luz, mas

continua respondendo à acomodação, sendo também de diâmetro reduzido (*pupila de Argyll Robertson*) é um sinal importante para diagnóstico de doença no sistema nervoso central — muitas vezes sífilis.

Síndrome de Horner. Os nervos simpáticos do olho são ocasionalmente interrompidos. A interrupção ocorre frequentemente na cadeia simpática cervical. Isto causa a patologia clínica chamada *síndrome de Horner*, que consiste nos seguintes efeitos: em primeiro lugar, devido às interrupções das fibras nervosas simpáticas para o músculo dilatador da pupila, a pupila continua persistentemente contraída apresentando um diâmetro menor do que a pupila do olho contralateral. Em segundo lugar, a pálpebra superior cai porque normalmente ela é mantida numa posição aberta durante as horas da vigília, em parte, por contração de fibras musculares lisas imersas na pálpebra superior e inervadas pelas fibras simpáticas. Portanto, a destruição dos nervos simpáticos torna impossível abrir a pálpebra superior de maneira muito ampla como normalmente. Em terceiro lugar, os vasos sanguíneos no lado correspondente da face e da cabeça tornam-se persistentemente dilatados. Em quarto lugar, a sudorese (que exige sinais dos nervos simpáticos) não pode ocorrer no lado da face e da cabeça afetado pela síndrome de Horner.

Referências

- Backharis W, Kliegl R, Werner JS: Color Vision. Berlin: Walter de Gruyter, 1998.
- Becker W, Reubel H, Mergner T: Current Oculomotor Research. New York: Plenum Press, 1999.
- Burr D: Eye movements: keeping vision stable. *Curr Biol* 14:R195, 2004.
- Buttner-Ennever JA, Eberhorn A, Horn AK: Motor and sensory innervation of extraocular eye muscles. *Ann N Y Acad Sci* 1004:40, 2003.
- Chalupa LM, Gunhan E: Development of on and off retinal pathways and retinogeniculate projections. *Prog Retin Eye Res* 23:31, 2004.
- Crawford JD, Martinez-Trujillo JC, Klier EM: Neural control of three-dimensional eye and head movements. *Curr Opin Neurobiol* 13:655, 2003.
- Dacey DM: Parallel pathways for spectral coding in primate retina. *Annu Rev Neurosci* 23:743, 2000.
- Demer JL: The orbital pulley system: a revolution in concepts of orbital anatomy. *Ann N Y Acad Sci* 956:17, 2002.
- Derrington AM, Webb BS: Visual system: how is the retina wired up to the cortex? *Curr Biol* 14:R14, 2004.
- Ferster D, Miller KD: Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:441, 2000.
- Hendee WA, Wells PNT: The Perception of Visual Information. New York: Springer, 1997.
- Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 80:953, 2000.
- Kastner S, Ungerleider LG: Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:315, 2000.
- Krauzlis RJ: Recasting the smooth pursuit eye movement system. *J Neurophysiol* 91:591, 2004.
- Leigh RJ, Lee DS: The Neurology of Eye Movements. New York: Oxford University Press, 1999.
- Mante V, Carandini M: Visual cortex: seeing motion. *Curr Biol* 13:R906, 2003.
- Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH: The role of fixational eye movements in visual perception. *Nat Rev Neurosci* 5:229, 2004.
- Munoz DP, Everling S: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* 5:218, 2004.
- Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Muri RM: Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 17:17, 2004.
- Treue S: Visual attention: the where, what, how and why of saliency. *Curr Opin Neurobiol* 13:428, 2003.
- van Wezel RJ, van der Smagt MJ: Motion processing: how low can you go? *Curr Biol* 13:R840, 2003.

O Sentido da Audição



Este capítulo descreve os mecanismos pelos quais a orelha recebe ondas sonoras, discrimina suas frequências e transmite informações auditivas para o sistema nervoso central, onde seu significado é decifrado.

✦ Membrana Timpânica e o Sistema Ossicular

A Condução Sonora da Membrana Timpânica para a Cóclea

A Figura 52-1 mostra a *membrana timpânica* (comumente chamada de *tímpano*) e os *ossículos*, que conduzem o som da membrana timpânica através da orelha média, chegando à *cóclea* (orelha interna). Fixado à membrana timpânica está o *cabo do martelo*. O martelo está ligado à *bigorna* por minúsculos ligamentos, de modo que, sempre que o martelo se move, a bigorna se move com ele. A extremidade oposta da bigorna articular-se com a base do *estribo*, e a *placa* do estribo se situa contra o *labirinto membranoso* da cóclea na abertura da *janela oval*.

A extremidade do cabo do martelo é fixada ao centro da membrana timpânica, e este ponto de fixação é constantemente puxado pelo *músculo tensor do tímpano*, que mantém a membrana timpânica tensionada. Isto permite que as vibrações do som em *qualquer* parte da membrana timpânica sejam transmitidas aos ossículos, o que não seria verdade se a membrana fosse frouxa.

Os ossículos da orelha média ficam suspensos por ligamentos, de tal modo que o martelo e a bigorna combinados atuam como alavanca única, tendo seu fulcro aproximadamente na borda da membrana timpânica.

A articulação da bigorna com o estribo faz que este empurre para frente a janela oval e o líquido coclear no outro lado da janela a cada vez que a membrana timpânica se move para dentro, e que puxe de volta o líquido todas as vezes que o martelo se movimenta para fora.

“Equalização de Impedâncias” pelo Sistema Ossicular. A amplitude de movimento da placa do estribo com cada vibração sonora tem apenas três quartos da amplitude do cabo do martelo. Portanto, o sistema de alavanca ossicular não aumenta a distância de movimento do estribo, como se acredita comumente. Em lugar disso, o sistema realmente reduz a distância, mas aumenta a *força* de movimento cerca de 1,3 vez. Ademais, a área de superfície da membrana timpânica tem cerca de 55 milímetros quadrados, enquanto a superfície do estribo tem, em média, 3,2 milímetros quadrados. Esta diferença de 17 vezes multiplicada por 1,3 vez, que é a amplificação proporcionada pelo sistema de alavancas, causa cerca de 22 vezes mais *força total* exercida sobre o líquido da cóclea em relação à que é exercida pelas ondas sonoras contra a membrana timpânica. Como o líquido tem inércia muito maior do que o ar, compreende-se facilmente que seja necessário aumentar a quantidade de força para que a vibração aérea seja transmitida para o líquido. Portanto, a membrana timpânica e o sistema ossicular proporcionam *equalização das impedâncias* entre as ondas sonoras no ar e as vibrações sonoras no líquido da cóclea. Na verdade, a equiparação de impedâncias é de cerca de 50% a 75% do perfeito para frequências sonoras entre 300 e 3.000 ciclos por segundo, o que permite a utilização da maior parte da energia das ondas sonoras que chegam.

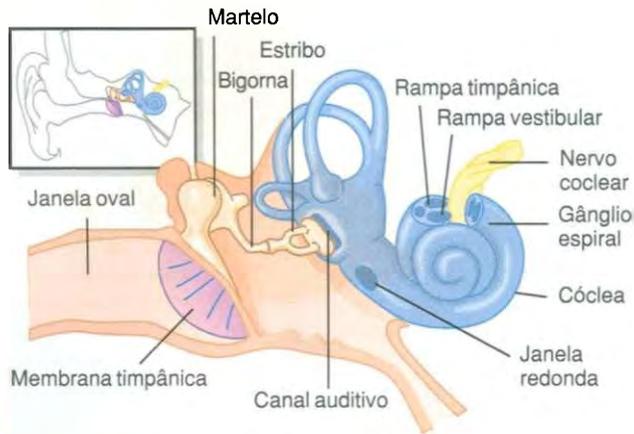


Figura 52-1

Membrana timpânica, sistema ossicular da orelha média e orelha interna.

Na ausência do sistema ossicular e da membrana timpânica, as ondas sonoras ainda podem trafegar diretamente através do ar da orelha média e entrar na cóclea na janela oval. No entanto, a sensibilidade para audição fica então 15 a 20 decibéis menor do que para a transmissão ossicular — equivalente a uma diminuição para um nível de voz quase imperceptível.

Atenuação do Som por Contração dos Músculos Tensor do Tímpano e Estapédio. Quando sons intensos são transmitidos através do sistema ossicular e daí para o sistema nervoso central, ocorre um reflexo depois de um período de latência de apenas 40 a 80 milissegundos, causando contração do *músculo estapédio* e, em menor grau, do *músculo tensor do tímpano*. O músculo tensor do tímpano puxa o cabo do martelo para dentro, enquanto o músculo estapédio puxa o estribo para fora. Estas duas forças se opõem entre si e assim fazem que o sistema ossicular inteiro desenvolva aumento de rigidez, reduzindo grandemente a condução ossicular de som com baixa frequência, principalmente frequências abaixo de 1.000 ciclos por segundo.

Este *reflexo de atenuação* pode reduzir a intensidade de transmissão do som com baixas frequências em 30 a 40 decibéis, o que é aproximadamente a mesma diferença entre uma voz intensa e um sussurro. Acredita-se que seja dupla a função deste mecanismo:

1. *Proteger* a cóclea de vibrações prejudiciais causadas por som excessivamente intenso.
2. *Mascarar* sons com baixa frequência em ambientes com som intenso. Isto geralmente remove uma grande porção do ruído de fundo e permite que uma pessoa se concentre em sons acima de 1.000 ciclos por segundo, onde é transmitida a maior parte da informação pertinente à comunicação vocal.

Outra função dos músculos tensor do tímpano e estapédio é diminuir a sensibilidade auditiva da pessoa à sua própria fala. Este efeito é ativado por sinais nervosos colaterais transmitidos a estes músculos ao mesmo tempo em que o cérebro ativa o mecanismo de voz.

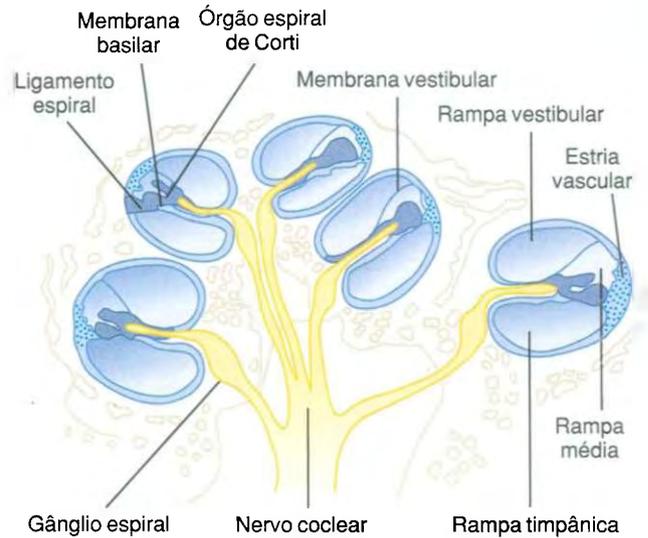


Figura 52-2

Cóclea. (Redesenhada de Gray H, Goss CM [eds]: Gray's Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1948.)

Transmissão do Som Através do Osso

Como a orelha interna, a *cóclea*, está mergulhada numa cavidade óssea no osso temporal, o chamado *labirinto ósseo*, as vibrações do crânio inteiro podem causar vibrações no líquido na própria cóclea. Portanto, sob condições apropriadas, um diapasão ou um vibrador eletrônico que seja colocado em qualquer protuberância óssea do crânio, mas especialmente no processo mastóide perto da orelha, faz que a pessoa ouça o som. No entanto, a energia disponível até nos sons intensos no ar não é suficiente para causar audição através da condução óssea, a menos que um aparelho de amplificação do som eletromecânico especial seja aplicado ao osso.

Cóclea

Anatomia Funcional da Cóclea

A cóclea é um sistema de tubos espiralados, mostrados na Figura 52-1 e, em corte transversal, nas Figuras 52-2 e 52-3. Ela consiste em três tubos espiralados lado a lado: (1) a *rampa vestibular*, (2) a *rampa média* e (3) a *rampa timpânica*. A rampa vestibular e a rampa média são separadas entre si pela *membrana de Reissner* (também chamada de *membrana vestibular*), mostrada na Figura 52-3; a rampa timpânica e a rampa média são separadas entre si pela *membrana basilar*. Na superfície da membrana basilar, situa-se o *órgão de Corti*, que contém uma série de células eletromecanicamente sensíveis, as *células ciliadas*. Elas constituem os órgãos receptores finais que geram impulsos nervosos em resposta às vibrações sonoras.

A Figura 52-4 esquematiza as partes funcionais de uma cóclea "retificada" tendo em vista a condução de vibrações sonoras. Em primeiro lugar, observe que está faltando a membrana de Reissner nesta figura. Esta membrana

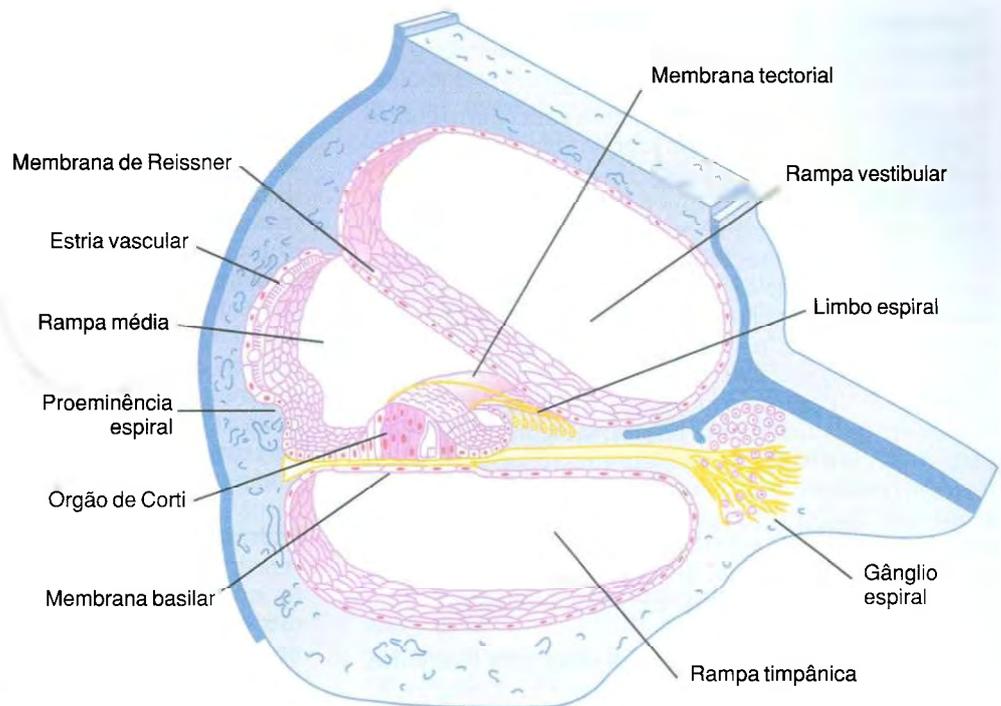


Figura 52-3

Corte através de uma das voltas da cóclea. (Desenhada por Sylvia Colard Keene. De Fawcett DW: Bloom & Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.)

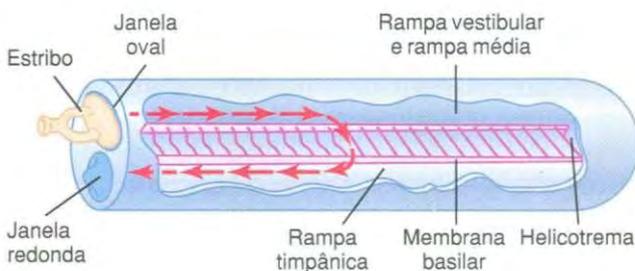


Figura 52-4

Movimento de líquido na cóclea após impulsão para a frente do estribo.

é tão fina e tão facilmente móvel que não obstrui a passagem de vibrações sonoras da rampa vestibular para a rampa média. Portanto, no que se refere à condução do som no líquido, a rampa vestibular e a rampa média são consideradas uma única câmara. (A importância da membrana de Reissner é manter um tipo especial de líquido na rampa média, o qual é necessário para a função normal das células ciliadas receptivas ao som, conforme discutido posteriormente no capítulo.)

As vibrações sonoras entram na rampa vestibular a partir da placa do estribo na janela oval. A placa cobre esta janela e conecta-se às bordas da janela por um ligamento anular frouxo, de modo que pode movimentar-se para dentro e para fora com as vibrações sonoras. O movimento para dentro faz com que o líquido se movimente para a frente na rampa vestibular e na rampa média, e o movimento para fora faz o líquido mover-se para trás.

Membrana Basilar e Ressonância na Cóclea. A membrana basilar é uma membrana fibrosa que separa a rampa média da rampa timpânica. Contém 20.000 a 30.000 *fibras basilares* que se projetam do centro ósseo da cóclea, o *modíolo*, em direção à parede externa. Estas fibras são estruturas rígidas, elásticas e em forma de palheta que se fixam em suas extremidades basais na estrutura óssea central da cóclea (o modíolo), mas não se fixam em suas extremidades distais, exceto se as extremidades distais estiverem imersas na membrana basilar frouxa. Como as fibras são rígidas e livres numa extremidade, podem vibrar como as palhetas de uma gaita.

Os *comprimentos* das fibras basilares *aumentam* progressivamente, começando na janela oval e indo da base da cóclea ao seu ápice, aumentando de um comprimento de cerca de 0,04 milímetro, próximo das janelas oval e redonda, a 0,5 milímetro na extremidade da cóclea (o “helicotrema”), um aumento de 12 vezes no comprimento.

Os *diâmetros* das fibras, contudo, *diminuem* da janela oval para o helicotrema, de modo que sua rigidez total diminui mais de 100 vezes. Como resultado, as fibras curtas e rígidas perto da janela oval da cóclea vibram melhor numa frequência muito alta, enquanto as fibras longas e flexíveis perto da extremidade da cóclea vibram melhor numa frequência baixa.

Deste modo, a *ressonância de alta frequência* da membrana basilar ocorre perto da base, onde as ondas sonoras entram na cóclea através da janela oval. Entretanto, a *ressonância de baixa frequência* ocorre perto do helicotrema, principalmente devido às fibras menos rígidas, mas também devido ao aumento de “carga” com massas extras de líquido que precisam vibrar ao longo dos túbulos cocleares.

Transmissão de Ondas Sonoras na Cóclea — “Propagação das Ondas”

Quando o pé do estribo se movimenta para dentro contra a janela *oval*, a janela *redonda* precisa ficar abaulada porque a cóclea é delimitada, em todos os lados, por paredes ósseas. O efeito inicial de uma onda sonora que entra na janela oval é fazer com que a membrana basilar, na base da cóclea, curve-se na direção da janela redonda. No entanto, a tensão elástica que se cria nas fibras basilares, quando elas se curvam em direção à janela redonda, inicia uma onda de líquido que “trafega” ao longo da membrana basilar em direção ao helicotrema, como a Figura 52-5 mostra. A Figura 52-5A mostra o movimento de uma onda de alta frequência pela membrana basilar; a Figura 52-5B, uma onda de média frequência; e a Figura 52-5C, uma onda com frequência muito baixa. O movimento da onda ao longo da membrana basilar é comparável ao movimento de uma onda de pressão ao longo das paredes arteriais, discutido no Capítulo 15; também é comparável a uma onda que trafega ao longo da superfície de um pequeno lago.

Padrão de Vibração da Membrana Basilar para Diferentes Frequências Sonoras. Observe, na Figura 52-5, os diferentes padrões de transmissão para ondas sonoras de diferentes frequências. Cada onda é relativamente fraca a princípio, mas se torna forte quando chega à parte da membrana basilar que tem frequência de ressonância natural igual à respectiva frequência do som. Neste ponto, a membrana basilar pode vibrar para frente e para trás com tal facilidade, que a energia na onda se dissipa. Conseqüentemente, a onda morre neste ponto e deixa de se propagar pela distância restante ao longo da membrana basilar. Deste modo, uma onda sonora de alta frequência tem um trajeto apenas por uma curta distância ao longo da membrana basilar antes que chegue a seu ponto de res-

sonância e morra, uma onda sonora com frequência média trafega cerca de meio caminho e então morre, e uma onda sonora com frequência muito baixa trafega a distância inteira ao longo da membrana.

Outra característica da propagação ondulatória é que as ondas trafegam rapidamente ao longo da parte inicial da membrana basilar, mas tornam-se progressivamente mais lentas quando se afastam em direção à cóclea. A causa disto é o alto coeficiente de elasticidade das fibras basilares perto da janela oval e um coeficiente progressivamente menor ao longo da membrana. Esta transmissão inicial rápida das ondas permite que os sons com alta frequência cheguem longe o suficiente na cóclea para se propagarem e se separarem na membrana basilar. Sem isto, todas as ondas de alta frequência se agrupariam mais ou menos no primeiro milímetro da membrana basilar, e suas frequências não poderiam ser discriminadas entre si.

Padrão de Amplitude da Vibração da Membrana Basilar.

As curvas tracejadas da Figura 52-6A mostram a posição de uma onda sonora na membrana basilar quando o estribo (a) está todo para dentro, (b) voltou à posição neutra, (c) está todo para fora e (d) voltou novamente ao ponto neutro, mas está indo para dentro. A área sombreada em torno destas diferentes ondas mostra o grau de vibração da membrana basilar durante um ciclo vibratório completo. Este é o *padrão de amplitude de vibração* da membrana basilar para esta frequência sonora em particular.

A Figura 52-6B mostra os padrões de amplitude de vibração para diferentes frequências, demonstrando que a amplitude máxima para o som a 8.000 ciclos por segundo

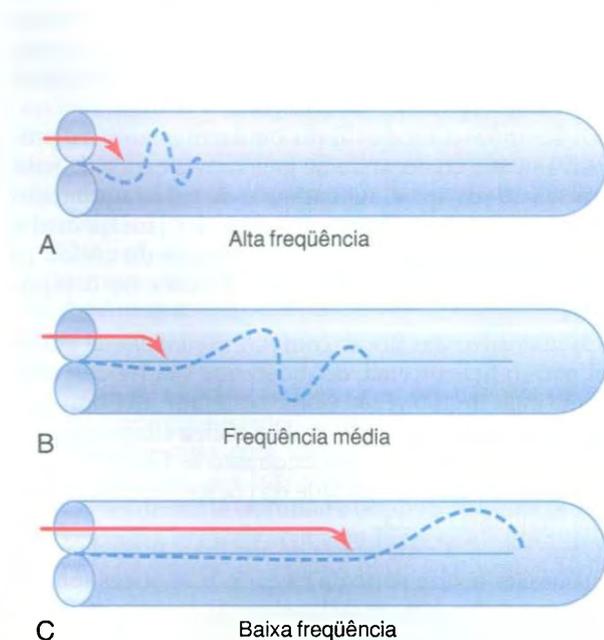


Figura 52-5

“Propagação das ondas” sonoras ao longo da membrana basilar para sons com alta, média e baixa frequências.

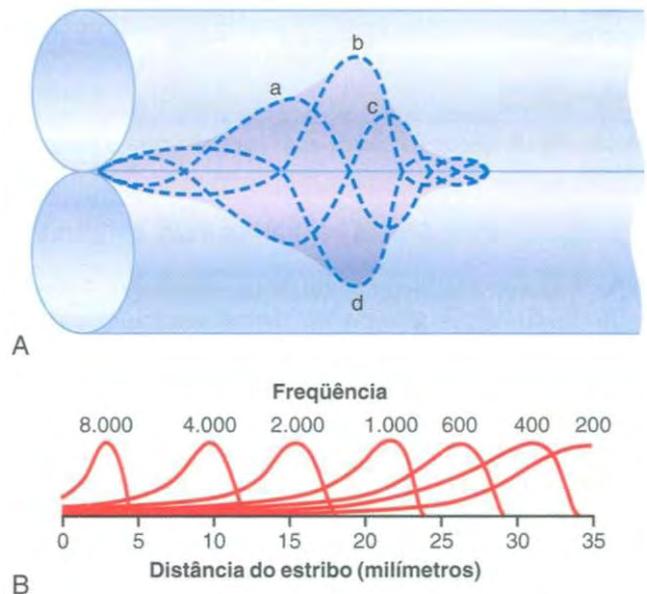


Figura 52-6

A, Padrão de amplitude de vibração da membrana basilar para um som de frequência média. B, Padrões de amplitude para sons de frequências entre 200 e 8.000 ciclos por segundo, mostrando os pontos de amplitude máxima na membrana basilar para as diferentes frequências.

ocorre perto da base da cóclea, enquanto a das frequências inferiores a 200 ciclos por segundo está na extremidade da membrana basilar perto do helicotrema, onde a rampa vestibular se abre na rampa timpânica.

O principal método pelo qual as frequências sonoras são discriminadas entre si baseia-se no “lugar” de estimulação máxima das fibras nervosas do órgão de Corti, que se situa na membrana basilar, como será explicado a seguir.

Função do Órgão de Corti

O órgão de Corti, mostrado nas Figuras 52-2, 52-3 e 52-7, é o órgão receptor que gera impulsos nervosos em resposta à vibração da membrana basilar. Observe que o órgão de Corti se situa na superfície das fibras basilares e da membrana basilar. Os receptores sensoriais reais no órgão de Corti são dois tipos especializados de células nervosas chamados de *células ciliadas* — fileira única de *células ciliadas internas*, em número de cerca de 3.500 e medindo cerca de 12 micrômetros de diâmetro, e três ou quatro fileiras de *células ciliadas externas*, em número de cerca de 12.000 e tendo diâmetros de apenas cerca de 8 micrômetros. As bases e lados das células ciliadas fazem sinapse com uma rede de terminações nervosas da cóclea. Entré 90 e 95% dessas terminações acabam nas células ciliadas internas, o que enfatiza sua importância especial para a detecção do som.

As fibras nervosas estimuladas pelas células ciliadas levam ao *gânglio espiral de Corti*, que se situa no modíolo (centro) da cóclea. As células neuronais do gânglio espiral enviam axônios — um total de cerca de 30.000 — para o *nervo coclear* e depois para o sistema nervoso central no nível da parte alta do bulbo. A relação do órgão de Corti com o gânglio espiral e com o nervo coclear é mostrada na Figura 52-2.

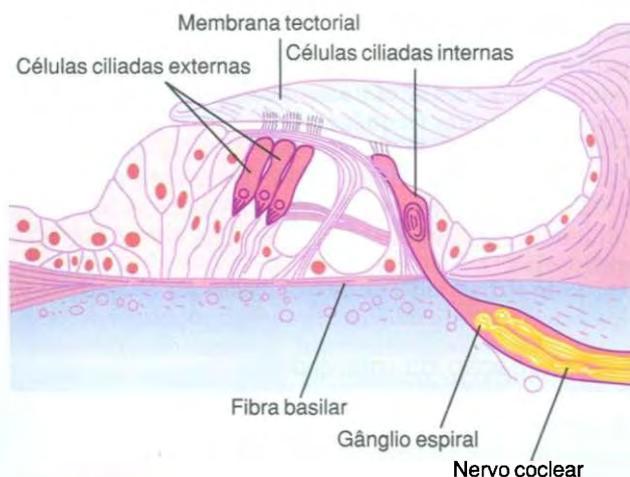


Figura 52-7

Órgão de Corti, mostrando especialmente as células ciliadas e a membrana tectorial pressionando contra os cílios que se projetam.

Excitação das Células Ciliadas. Observe, na Figura 52-7, que os minúsculos cílios, os *estereocílios*, projetam-se cranialmente a partir das células ciliadas e tocam ou emergem no revestimento em gel da superfície da *membrana tectorial*, a qual se situa acima dos estereocílios na rampa média. Estas células ciliadas são semelhantes às células ciliadas encontradas na mácula e nas cristas ampulares do aparelho vestibular, o que é discutido no Capítulo 55. A curvatura dos cílios em uma direção despolariza as células ciliadas, e a curvatura na direção oposta as hiperpolariza. Isto, por sua vez, excita as fibras nervosas auditivas que fazem sinapse com suas bases.

A Figura 52-8 mostra o mecanismo pelo qual a vibração da membrana basilar excita as terminações dos cílios. As extremidades externas das células ciliadas se fixam firmemente numa estrutura rígida composta por uma placa plana, chamada *lâmina reticular*, sustentada por *bastões de Corti* triangulares, que se fixam firmemente às fibras basilares. As fibras basilares, os bastões de Corti e a lâmina reticular se movimentam como uma unidade rígida.

O movimento para cima da fibra basilar provoca a rotação da lâmina reticular para cima e *para dentro* em direção ao modíolo. Depois, quando a lâmina reticular oscila para baixo, a lâmina reticular sofre uma distorção para baixo e *para fora*. O movimento para dentro e para fora faz com que os cílios das células ciliadas sofram uma distorção para a frente e para trás de encontro à membrana tectorial. Deste modo, as células ciliadas são excitadas sempre que a membrana basilar vibra.

Sinais Auditivos São Transmitidos Principalmente pelas Células Ciliadas Internas. Embora haja três a quatro vezes mais células ciliadas externas que internas, cerca de 90% das fibras nervosas auditivas são estimuladas pelas células internas, e não pelas externas. Ainda assim, apesar disso, se as células externas forem lesadas enquanto as células internas permanecerem inteiramente funcionais, ocorrerá uma grande perda auditiva. Portanto, tem sido proposto que as células ciliadas externas, de algum modo, controlam a sensibilidade das células ciliadas internas para diferentes tons, um fenômeno chamado de “afina-

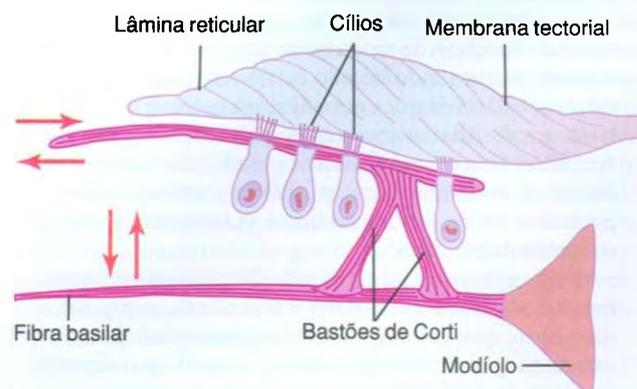


Figura 52-8

Estimulação das células ciliadas por movimento de vaivém dos cílios que se projetam no revestimento de gel da membrana tectorial.

ção” do sistema receptor. Em apoio a este conceito, um grande número de fibras nervosas retrógradas dirigem-se do tronco cerebral para as vizinhanças das células ciliadas externas. Estimular estas fibras nervosas pode realmente encurtar as células ciliadas externas e possivelmente também mudar seu grau de rigidez. Estes efeitos sugerem um mecanismo nervoso retrógrado para controlar a sensibilidade do aparelho auditivo a diferentes tons, ativado através das células ciliadas externas.

Potenciais Receptores das Células Ciliadas e Excitação das Fibras Nervosas Auditivas. Os estereocílios (os “cílios” que fazem protrusão a partir das extremidades das células ciliadas) são estruturas rígidas porque cada um tem uma estrutura protéica rígida. Cada célula ciliada tem cerca de 100 estereocílios em sua borda apical. Estes se tornam cada vez mais longos no lado da célula ciliada distante do modíolo, e os topos dos estereocílios mais curtos são fixados por finos filamentos aos lados posteriores de seus estereocílios adjacentes mais longos. Portanto, sempre que os cílios se curvam na direção dos mais longos, as pontas dos estereocílios menores são puxadas para fora da superfície da célula ciliada. Isto causa uma transdução mecânica que abre 200 a 300 canais condutores de cátions, permitindo que o movimento rápido de íons potássio com cargas positivas do líquido da rampa média circunjacente flua para dentro dos estereocílios, acarretando despolarização da membrana das células ciliadas.

Deste modo, quando as fibras basilares se curvam para a rampa vestibular, as células ciliadas se despolarizam, e, na direção oposta, elas se hiperpolarizam, gerando assim um potencial receptor alternante da célula ciliada. Isto, por sua vez, estimula as terminações do nervo coclear que fazem sinapse com as bases das células ciliadas. Acredita-se que um neurotransmissor de ação rápida seja liberado pelas células ciliadas nestas sinapses durante a despolarização. É possível que a substância transmissora seja o glutamato, mas não há certeza disto.

Potencial Endococlear. Para explicar ainda mais inteiramente os potenciais elétricos gerados pelas células ciliadas, precisamos explicar outro fenômeno elétrico, chamado *potencial endococlear*: a rampa média é preenchida com um líquido chamado *endolinfa*, enquanto a *perilinf*a é o líquido que está presente na rampa vestibular e na rampa timpânica. A rampa vestibular e a rampa timpânica se comunicam diretamente com espaço subaracnóide em torno do encéfalo, de modo que a composição da perilinf a é quase idêntica à do líquido cefalorraquidiano. Inversamente, a endolinfa que enche a rampa média é um líquido inteiramente diferente, secretado pela *estria vascular*, uma área altamente vascularizada na parede externa da rampa média. A endolinfa contém uma concentração alta de potássio e baixa de sódio, o que é exatamente oposto ao conteúdo da perilinf a.

Existe um potencial elétrico de cerca de +80 milivolts o tempo todo entre a endolinfa e a perilinf a, com positividade no interior da rampa média e negatividade fora. Este é chamado *potencial endococlear*, e é gerado por secreção contínua de íons potássio positivos para a rampa média através da estria vascular.

A importância do potencial endococlear é que os topos das células ciliadas se projetam através da lâmina reticular e são banhados pela endolinfa da rampa média, enquanto

a perilinf a banha os corpos das células ciliadas. Além disso, as células ciliadas têm um potencial intracelular negativo de -70 milivolts com respeito à perilinf a, mas -150 milivolts com respeito à endolinfa nas suas superfícies superiores, onde os cílios se projetam através da lâmina reticular e para a endolinfa. Acredita-se que este alto potencial elétrico nas pontas dos estereocílios sensibilize a célula num grau extra, aumentando assim sua capacidade de responder ao som mais discreto.

Determinação da Frequência do Som — O Princípio do “Lugar”

Das discussões anteriores neste capítulo, fica aparente que os sons com baixa frequência causam ativação máxima da membrana basilar perto do ápice da cóclea, e os sons de alta frequência ativam a membrana basilar perto da base da cóclea. Sons de frequência intermediária ativam a membrana em distâncias intermediárias entre os dois extremos. Além disso, há organização espacial das fibras nervosas na via coclear em todo o trajeto da cóclea ao córtex cerebral. O registro de sinais nos tratos auditivos do tronco cerebral e nos campos receptivos auditivos do córtex cerebral mostra que neurônios cerebrais específicos são ativados por frequências sonoras específicas. Portanto, o *principal* método usado pelo sistema nervoso para detectar diferentes frequências sonoras é determinar as posições ao longo da membrana basilar que são mais estimuladas. Isto é chamado o *princípio do lugar* para a determinação da frequência sonora.

Ainda assim, com referência novamente à Figura 52-6, é possível observar que a extremidade distal da membrana basilar no helicotrema é estimulada por todas as frequências sonoras abaixo de 200 ciclos por segundo. Portanto, tem sido difícil compreender, do princípio do lugar, como se pode diferenciar entre frequências sonoras baixas na faixa de 200, baixando até 20. Postula-se que estas frequências baixas sejam discriminadas principalmente pelo chamado *disparo em surto* ou *princípio da frequência*. Isto significa que sons com baixa frequência, de 20 a 1.500 a 2.000 ciclos por segundo, podem causar surtos de impulsos nervosos sincronizados nas mesmas frequências, e estes surtos são transmitidos pelo nervo coclear até os núcleos cocleares do cérebro. Ainda se sugere que os núcleos cocleares possam distinguir as diferentes frequências dos surtos. De fato, a destruição da metade apical inteira da cóclea, que destrói a membrana basilar, onde são normalmente detectados todos os sons com frequência mais baixa, não elimina totalmente a discriminação dos sons com frequência mais baixa.

Determinação da Intensidade

A intensidade é determinada pelo sistema auditivo pelo menos por três modos.

Em primeiro lugar, à medida que o som se torna mais intenso, a amplitude de vibração da membrana basilar e das células ciliadas também aumenta, de modo que as células ciliadas excitam as terminações nervosas em frequências mais rápidas.

Em segundo, à medida que a amplitude de vibração aumenta, faz com que cada vez mais e mais células ciliadas nas margens da porção ressonante da membrana basilar fiquem estimuladas, causando assim *somação espacial* dos impulsos — isto é, transmissão através de muitas fibras nervosas, e não através de apenas algumas.

Em terceiro, as células ciliadas externas não se tornam estimuladas significativamente até que a vibração da membrana basilar chegue a uma alta intensidade, e a estimulação destas células presumivelmente notifica ao sistema nervoso que o som é intenso.

Detecção de Alterações de Intensidade — A Lei da Potência.

Como destacado no Capítulo 46, uma pessoa interpreta mudanças de intensidade dos estímulos sensoriais aproximadamente em proporção a uma função de potência inversa da intensidade real. No caso do som, a sensação interpretada muda aproximadamente em proporção à raiz cúbica da intensidade real do som. Para expressar este outro modo, a orelha pode discriminar diferenças de intensidade de som do sussurro mais suave ao ruído mais intenso possível, representando um aumento de *aproximadamente um trilhão de vezes* da energia do som ou um milhão de vezes de aumento de amplitude de movimento da membrana basilar. Ainda assim, a orelha interpreta esta grande diferença de nível sonoro como uma alteração de aproximadamente 10.000 vezes. Deste modo, a escala de intensidade é bastante “comprimada” pelos mecanismos de percepção sonora do sistema auditivo. Isto permite a uma pessoa interpretar diferenças de intensidades sonoras numa faixa extremamente ampla — muito mais ampla do que seria possível se não fosse a compressão da escala de intensidade.

Unidade em Decibéis. Devido às extremas mudanças de intensidades sonoras que a orelha pode detectar e discriminar, as intensidades sonoras geralmente são expressas em termos do logaritmo de suas intensidades reais. Um aumento de 10 vezes da energia sonora é chamado *1 bel*, e *0,1 bel* é chamado *1 decibel*. Um decibel representa um aumento real de energia sonora de 1,26 vez.

Outra razão para usar o sistema de decibéis para expressar alterações de intensidade é que, na faixa habitual de intensidades sonoras para comunicação, o aparelho auditivo mal pode distinguir uma *alteração* de aproximadamente 1 decibel de intensidade sonora.

Limiar para Audição em Diferentes Freqüências. A Figura 52-9 mostra os limiares de pressão em que os sons de diferentes freqüências mal podem ser ouvidos pelo aparelho auditivo. Esta figura demonstra que um som de 3.000 ciclos por segundo pode ser ouvido mesmo quando sua intensidade não passa de 70 decibéis abaixo de 1 dina/cm² de nível de pressão sonora, o que é um decamilionésimo de microwatt por centímetro quadrado. Inversamente, um som com 100 ciclos por segundo pode ser detectado somente se sua intensidade for 10.000 vezes maior que isto.

Faixa de Freqüências da Audição. As freqüências sonoras que uma pessoa jovem pode ouvir ficam entre 20 e 20.000 ciclos por segundo. No entanto, com referência novamente à Figura 52-9, vemos que a faixa sonora depende, em grande extensão, da intensidade. Se a intensidade for de 60 decibéis abaixo de 1 dina/cm² de nível de pressão do

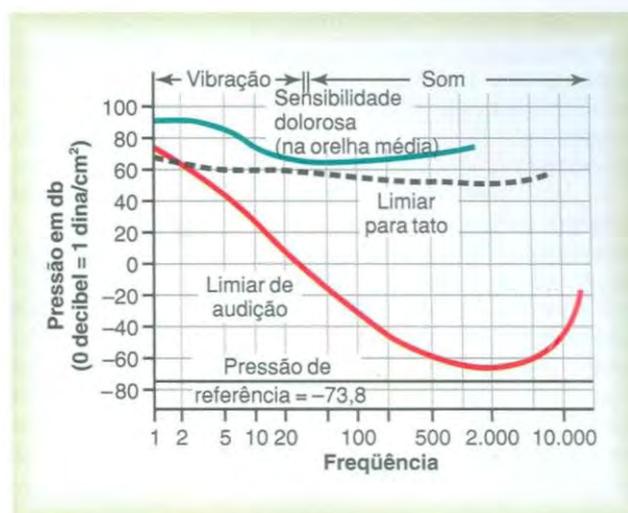


Figura 52-9

Relação do limiar de audição e da percepção somestésica (limiar de dor e tato) com o nível de energia sonora em cada freqüência.

som, a faixa sonora será de 500 a 5.000 ciclos por segundo; somente com sons intensos a faixa completa de 20 a 20.000 ciclos pode ser atingida. Na idade avançada, esta faixa de freqüências geralmente é encurtada para 50 a 8.000 ciclos por segundo ou menos, como será discutido posteriormente neste capítulo.

Mecanismos Auditivos Centrais

Vias Nervosas Auditivas

A Figura 52-10 ilustra as principais vias auditivas. Ela mostra que as fibras nervosas do *gânglio espiral de Corti* entram nos *núcleos cocleares dorsal e ventral*, localizados na parte superior do bulbo. Neste ponto, todas as fibras fazem sinapse, e neurônios de segunda ordem passam principalmente para o lado oposto do tronco cerebral para terminar no *núcleo olivar superior*. Algumas fibras de segunda ordem também se projetam para o núcleo olivar superior no mesmo lado. Do núcleo olivar superior, a via auditiva sobe através do *lemnisco lateral*. Algumas das fibras terminam no *núcleo do lemnisco lateral*, porém muitas se desviam deste núcleo e vão ao colículo inferior, onde todas ou quase todas as fibras auditivas fazem sinapse. Daí, a via passa ao *núcleo geniculado medial*, onde todas as fibras fazem sinapse. Finalmente, a via prossegue por meio da *radiação auditiva* até o *córtex auditivo*, localizado principalmente no giro superior do lobo temporal.

Devem ser observados vários pontos importantes. O primeiro é que sinais de ambas as orelhas são transmitidos através das vias de ambos os lados do cérebro, com uma preponderância de transmissão na via contralateral. Em pelo menos três lugares no tronco cerebral ocorre cruzamento entre as duas vias: (1) no corpo trapezoidal,

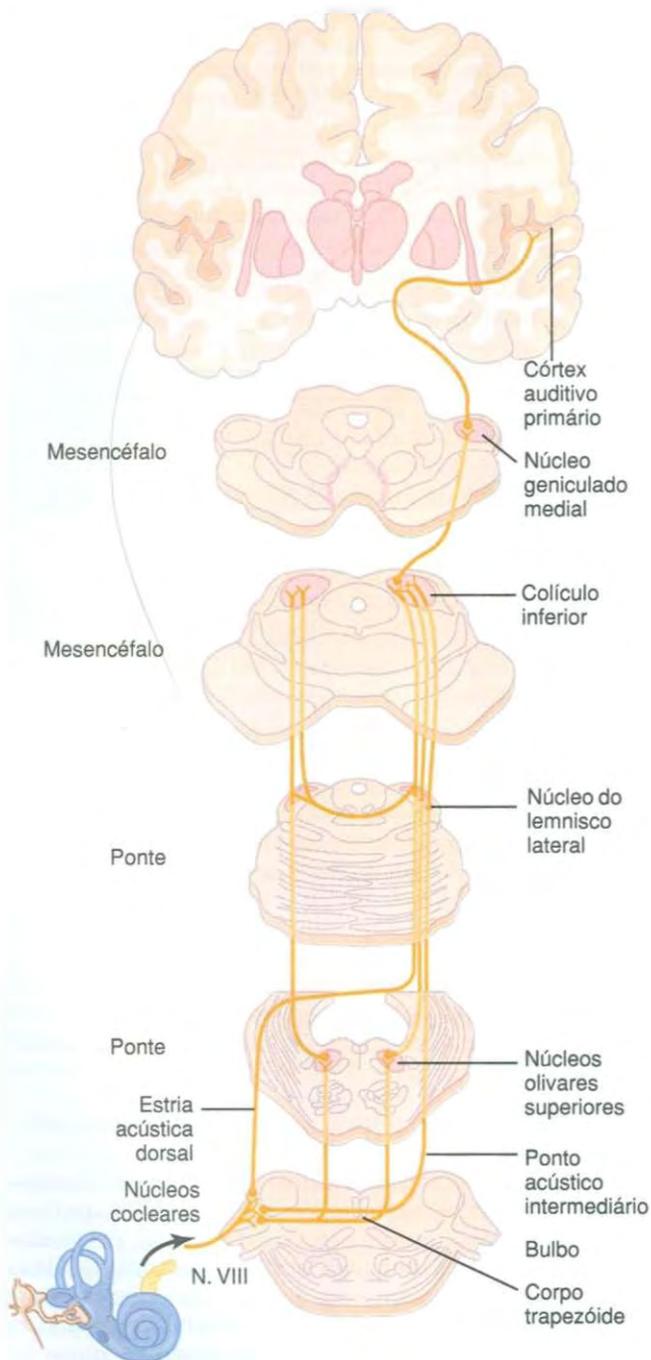


Figura 52-10

Vias neurais auditivas. (Modificada de Brodal A: The auditory system. In Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1981.)

(2) na comissura entre os dois núcleos do lemnisco lateral e (3) na comissura que liga os dois colículos inferiores.

O segundo é que muitas fibras colaterais dos tratos auditivos entram diretamente no *sistema reticular ativador do tronco cerebral*. Este sistema se projeta difusamente para cima no tronco cerebral e para baixo na medula espinhal e ativa o sistema nervoso inteiro em resposta a sons intensos. Outros colaterais vão ao *vermis do*

cerebelo, que também é ativado instantaneamente no evento de um ruído súbito.

O terceiro é que um alto grau de orientação espacial é mantido nos tratos de fibras da cóclea em todo o trajeto até o córtex. De fato, há *três padrões espaciais* para o término das diferentes frequências sonoras nos núcleos cocleares, *dois padrões* nos colículos inferiores, *um padrão preciso* para frequências de som distintas no córtex auditivo, e *pelo menos cinco outros padrões precisos* no córtex auditivo e áreas de associação auditiva.

Frequências de Descargas em Diferentes Níveis nas Vias Auditivas.

Fibras nervosas isoladas que entram nos núcleos cocleares a partir do nervo auditivo podem causar descargas em frequências de até pelo menos 1.000 por segundo, sendo esta frequência determinada principalmente pela intensidade do som. Em frequências sonoras de até 2.000 a 4.000 ciclos por segundo, impulsos do nervo auditivo costumam ser sincronizados com as ondas sonoras, mas não ocorrem necessariamente com todas as ondas.

Nos tratos auditivos do tronco cerebral, as descargas geralmente já não são sincronizadas com a frequência sonora, exceto em frequências sonoras abaixo de 200 ciclos por segundo. Acima do nível dos colículos inferiores, até esta sincronização é principalmente perdida. Estes achados demonstram que os sinais sonoros não são transmitidos inalterados diretamente do ouvido até níveis mais altos do cérebro; em lugar disso, as informações dos sinais sonoros começam a ser dissecadas a partir do tráfego de impulsos em níveis não superiores aos núcleos cocleares. Teremos mais a dizer sobre isto à frente, especialmente em relação à percepção da direção da qual vem o som.

- Função do Córtex Cerebral na Audição

A área de projeção de sinais auditivos para o córtex cerebral é mostrada na Figura 52-11, que demonstra que o córtex auditivo se situa principalmente no *plano supratemporal do giro temporal superior*, mas também se estende à *lateral do lobo temporal*, sobre grande parte do *córtex insular* e até à porção lateral do *opérculo parietal*.

A Figura 52-11 mostra duas subdivisões separadas: o *córtex auditivo primário* e o *córtex de associação auditiva* (também chamado de *córtex auditivo secundário*). O córtex auditivo primário é excitado diretamente por projeções do corpo geniculado medial, enquanto as áreas de associação auditivas são excitadas secundariamente por impulsos do córtex auditivo primário, bem como por algumas projeções das áreas de associação talâmicas adjacentes ao corpo geniculado medial.

Percepção das Frequências Sonoras no Córtex Auditivo Primário.

Pelo menos seis *mapas tonotópicos* foram encontrados no córtex auditivo primário e nas áreas de *associação auditivas*. Em cada um desses mapas, sons de alta frequência excitam neurônios numa extremidade do mapa, enquanto sons com baixa frequência excitam neurônios na extremidade oposta. Na maioria, os sons com baixa frequência estão localizados anteriormente, como a Figura 52-11 mostra, e os sons com alta frequência estão localizados posteriormente. Isto não é verdade para todos os mapas. A pergunta a se fazer é: Por que o córtex auditivo

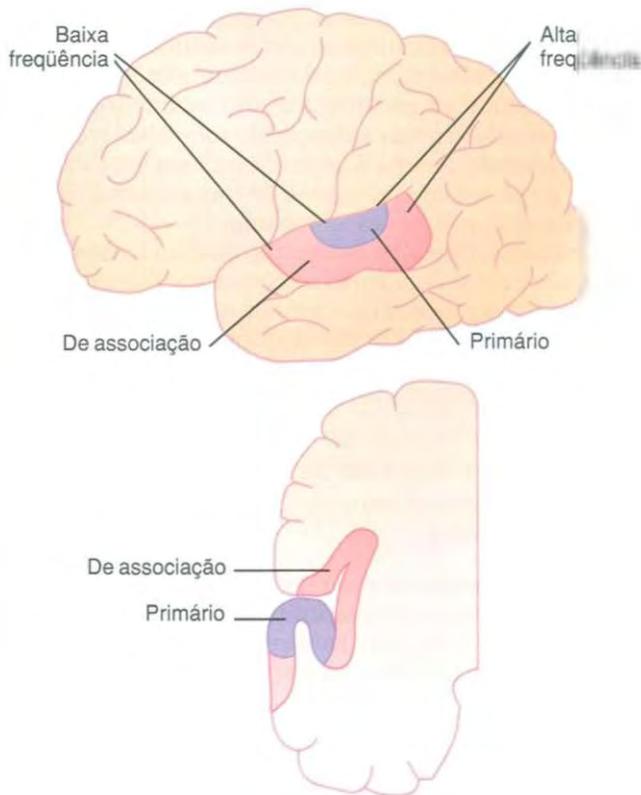


Figura 52-11

Córtex auditivo.

tem tantos mapas tonotópicos diferentes? A resposta, presumivelmente, é que cada uma das áreas separadas diseca alguma característica específica dos sons. Por exemplo, um dos grandes mapas no córtex auditivo primário discrimina quase inteiramente as próprias frequências sonoras e dá à pessoa a sensação psíquica de tons sonoros. Outro mapa provavelmente é usado para detectar de qual direção vem o som. Outras áreas corticais auditivas detectam qualidades especiais, como o início súbito de sons ou talvez modulações especiais, como ruído *versus* sons de frequências puras.

A faixa de frequências à qual cada neurônio individual responde no córtex auditivo é muito mais estreita do que nos núcleos cocleares e de retransmissão no tronco cerebral. Voltando à Figura 52-6B, observe que a membrana basilar perto da base da cóclea é estimulada por sons de todas as frequências, e nos núcleos cocleares, encontra-se esta mesma gama de representação sonora. Ainda assim, no momento em que a excitação chega ao córtex cerebral, a maioria dos neurônios responsivos ao som responde a apenas uma faixa estreita de frequências, e não a uma faixa ampla. Portanto, em algum ponto ao longo da via, mecanismos de processamento “focalizam” a resposta a frequências. Acredita-se que este efeito de focalizar seja causado principalmente pelo fenômeno da inibição lateral, que foi discutido no Capítulo 46 em relação aos mecanismos para transmitir informações nos nervos. Isto significa que a estimulação da cóclea em uma frequência,

inibe frequências sonoras em ambos os lados desta frequência primária; isto é causado por fibras colaterais que se ramificam da via primária de sinais e que exercem influências inibitórias sobre as vias adjacentes. O mesmo efeito tem sido demonstrado como sendo importante para focalização de padrões de imagens somestésicas, imagens visuais e outros tipos de sensações.

Muitos dos neurônios no córtex auditivo, *especialmente no córtex de associação auditiva*, não respondem apenas a frequências sonoras específicas na orelha. Acredita-se que estes neurônios “associem” diferentes frequências sonoras entre si ou associem informações sonoras a informações de outras áreas sensoriais do córtex. Na verdade, a parte parietal do córtex de associação auditiva se sobrepõe, em parte, à área somatossensorial II, o que poderia criar uma oportunidade fácil para a associação de informações auditivas com informações somatossensoriais.

Discriminação de “Padrões” Sonoros pelo Córtex Auditivo.

A remoção bilateral completa do córtex auditivo não impede um gato ou um macaco de detectar sons ou de reagir de maneira crua aos sons. No entanto, reduz bastante ou, algumas vezes, até abole a capacidade do animal de discriminar diferentes tons sonoros e especialmente *padrões de som*. Por exemplo, um animal que tenha sido treinado para reconhecer uma combinação ou seqüência de tons, um após o outro num padrão particular, perde esta capacidade quando o córtex auditivo é destruído; além disso, o animal não consegue reaprender este tipo de resposta. Portanto, o córtex auditivo é especialmente importante na discriminação de *padrões sonoros tonais e seqüenciais*.

A destruição dos córtices auditivos primários no ser humano reduz bastante a sensibilidade auditiva. A destruição de um lado apenas reduz discretamente a audição na orelha oposta; isto não causa surdez devido às muitas conexões cruzadas de lado a lado na via neural auditiva. No entanto, afeta realmente a capacidade que se tem de localizar a fonte de um som, porque são necessários sinais comparativos em ambos os córtices para a função de localização.

As lesões que afetam as áreas de associação auditivas, mas não o córtex auditivo primário, não diminuem a capacidade da pessoa de ouvir e diferenciar tons sonoros ou até de interpretar pelo menos padrões simples de som. No entanto, a pessoa costuma ficar incapaz de interpretar o *significado* do som ouvido. Por exemplo, lesões na parte posterior do giro temporal superior, que é a chamada área de Wernicke e é parte do córtex de associação auditiva, costumam tornar impossível para uma pessoa interpretar os significados das palavras faladas, embora ela as escute perfeitamente bem e possa repeti-las. Estas funções das áreas de associação auditivas e sua relação com as funções intelectuais globais do cérebro são discutidas com mais detalhes no Capítulo 57.

Determinação da Direção da Qual Vem o Som

Uma pessoa determina a direção horizontal da qual vem o som por dois meios principais: (1) o intervalo de tempo

entre a entrada do som em uma orelha e sua entrada na orelha oposta e (2) a diferença entre as intensidades de sons nas duas orelhas.

O primeiro mecanismo funciona melhor em frequências abaixo de 3.000 ciclos por segundo, e o segundo mecanismo opera melhor em frequências mais altas, porque a cabeça é uma barreira maior ao som nestas frequências. O mecanismo do intervalo de tempo discrimina a direção muito mais exatamente do que o mecanismo da intensidade, porque não depende de fatores alheios, mas somente do intervalo exato de tempo entre dois sinais acústicos. Se uma pessoa estiver olhando exatamente na direção da fonte de som, este chegará a ambas as orelhas exatamente no mesmo instante, enquanto, se a orelha direita estiver mais próxima do som que a esquerda, os sinais sonoros da orelha direita entrarão no cérebro à frente daqueles da orelha esquerda.

Os dois mecanismos mencionados não podem dizer se o som está emanando da parte da frente ou de trás da pessoa ou de cima ou de baixo. Esta discriminação é dada principalmente pelos *pavilhões auditivos* das duas orelhas. A forma do pavilhão auditivo muda a *qualidade* do som que entra na orelha, dependendo da direção da qual venha o som. Isto acontece por ênfase a frequências sonoras específicas de diferentes direções.

Mecanismos Neurais para Detectar a Direção do Som. A destruição do córtex auditivo em ambos os lados do cérebro, quer em seres humanos ou em mamíferos inferiores, causa perda de quase toda a capacidade de detectar a direção de onde vem o som. Ainda assim, análises neurais para este processo de detecção começam nos *núcleos olivares superiores* no tronco cerebral, embora sejam necessárias vias neurais em todo o trajeto destes núcleos ao córtex para interpretação dos sinais. Acredita-se que o mecanismo seja o que vem a seguir.

O núcleo olivar superior se divide em duas partes: (1) *núcleo olivar superior medial* e (2) *núcleo olivar superior lateral*. O núcleo lateral está relacionado à detecção da direção da qual o som está vindo, presumivelmente por simples comparação da *diferença de intensidades do som* que chega às duas orelhas e pelo envio de um sinal apropriado ao córtex auditivo para estimativa da direção.

O *núcleo olivar superior medial*, contudo, tem um mecanismo específico para *detectar o intervalo de tempo entre sinais acústicos que entram nas duas orelhas*. Este núcleo contém grande número de neurônios que têm dois dendritos principais, um projetando-se para a direita e outro para a esquerda. O sinal acústico da orelha direita invade o dendrito direito, e o final da orelha esquerda invade o dendrito esquerdo. A intensidade de excitação de cada neurônio é altamente sensível a um intervalo de tempo específico entre os dois sinais acústicos das duas orelhas. Os neurônios próximos de uma borda do núcleo respondem de maneira máxima a um intervalo de tempo curto, enquanto aqueles próximos da borda oposta respondem a um intervalo de tempo longo; aqueles intermediários respondem a intervalos de tempo intermediários. Deste modo, desenvolve-se um padrão espacial de estimulação neuronal no núcleo olivar superior medial, com o som diretamente à frente da cabeça estimulando um grupo de neurônios olivares de maneira máxima e sons de ângulos laterais diferentes estimulando outros grupos de

neurônios em lados opostos. Esta orientação espacial de sinais é então transmitida ao córtex auditivo, onde a direção do som é determinada pelo local de neurônios estimulados de maneira máxima. Acredita-se que todos estes sinais para determinar a direção do som sejam transmitidos através de uma via diferente e excitam um local diferente no córtex cerebral da via de transmissão e local de término para padrões tonais de som.

Esse mecanismo para detecção da direção do som indica novamente como informações específicas nos sinais sensoriais são dissecadas à medida que os sinais atravessam diferentes níveis de atividade neuronal. Neste caso, a "qualidade" da direção do som é separada da "qualidade" dos tons sonoros no nível dos núcleos olivares superiores.

Sinais Centrífugos do Sistema Nervoso Central para os Centros Auditivos Inferiores

Foram demonstradas vias retrógradas em cada nível do sistema nervoso auditivo, do córtex à cóclea na própria orelha. A via final é principalmente do núcleo olivar superior às células ciliadas do receptor sonoro no órgão de Corti.

Estas fibras retrógradas são inibitórias. Na verdade, a estimulação direta de pontos distintos no núcleo olivar demonstrou inibir áreas específicas do órgão de Corti, reduzindo suas sensibilidades sonoras em 15 a 20 decibéis. Pode-se compreender prontamente como isto poderia permitir a uma pessoa dirigir sua atenção para sons de qualidades particulares, rejeitando sons de outras qualidades. Isto é prontamente demonstrado quando se escuta um instrumento único numa orquestra sinfônica.

Anormalidades da Audição

Tipos de Surdez

A surdez se divide em dois tipos: (1) a causada por comprometimento da cóclea ou comprometimento do nervo auditivo, geralmente classificada como "surdez nervosa", e (2) a causada por comprometimento das estruturas físicas da orelha que conduzem o próprio som à cóclea, que é geralmente chamada de "surdez de condução".

Se a cóclea ou o nervo auditivo forem destruídos, a pessoa fica permanentemente surda. No entanto, se a cóclea e o nervo ainda ficarem intactos, mas o sistema tímpano-ossicular tiver sido destruído ou estiver anquilosado ("congelado" no lugar por fibrose ou calcificação), as ondas sonoras ainda poderão ser conduzidas à cóclea por meio de condução óssea de um gerador de sons aplicado ao crânio sobre a orelha.

Audiômetro. Para determinar a natureza das deficiências auditivas, usa-se o "audiômetro". É simplesmente um fone de ouvido conectado a um oscilador eletrônico capaz de emitir tons puros de baixas a altas frequências, sendo o instrumento calibrado para que o som com nível de intensidade zero em cada frequência seja a intensidade que mal possa ser ouvida pelo ouvido normal. Um controle de volume calibrado pode aumentar a intensidade acima do nível zero. Se a intensidade tiver de ser aumentada para 30

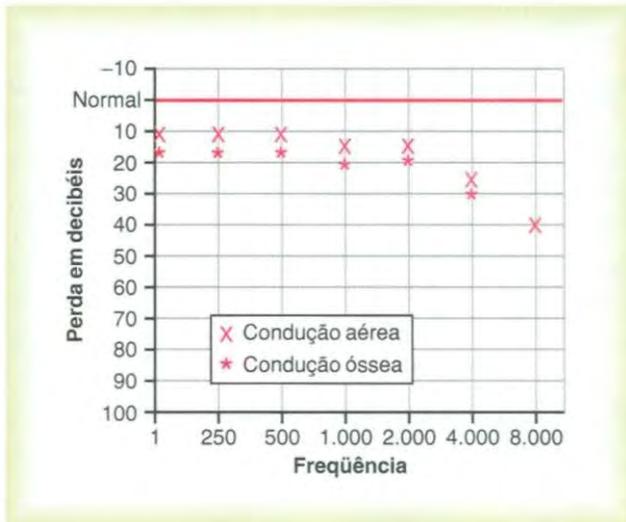


Figura 52-12

Audiograma do tipo de surdez nervosa na idade avançada.

decibéis acima do normal antes de ser ouvida, diz-se que a pessoa tem uma *perda auditiva* de 30 decibéis naquela frequência em particular.

Ao realizar um teste auditivo usando um audiômetro, testam-se cerca de oito a 10 frequências cobrindo o espectro auditivo, e a perda auditiva é determinada para cada uma destas frequências. O chamado *audiograma* é colocado num gráfico, o que é mostrado nas Figuras 52-12 e 52-13, mostrando a perda auditiva em cada uma das frequências no espectro auditivo. O audiômetro, além de ser equipado com um fone de ouvido para testar a condução aérea pela orelha, é equipado com um vibrador mecânico para testar a condução óssea do processo mastóide do crânio para a cóclea.

Audiograma na Surdez Nervosa. Na surdez nervosa — que inclui lesão da cóclea, do nervo auditivo ou dos circuitos no sistema nervoso central a partir da orelha — a pessoa tem diminuição ou perda total da capacidade de ouvir o som testado por condução aérea e condução óssea. A Figura 52-12 mostra um audiograma retratando a surdez nervosa parcial. Nesta figura, a surdez é principalmente para som de altas frequências. Tal surdez poderia ser causada por lesão da base da cóclea. Este tipo de surdez ocorre, em certo grau, em quase todas as pessoas com mais idade.

Outros padrões de surdez nervosa ocorrem frequentemente da seguinte maneira: (1) surdez para sons com baixa frequência causada por exposição excessiva e prolongada a sons muito intensos (banda de *rock* ou motor de avião), porque os sons com baixa frequência geralmente são mais intensos e mais prejudiciais ao órgão de Corti e (2) surdez para todas as frequências, causada por sensibilidade do órgão de Corti a drogas — em particular, sensibilidade a alguns antibióticos, tais como a estreptomomicina, canamicina e cloranfenicol.

Audiograma para Surdez de Condução da Orelha Média. Um tipo comum de surdez é causado por fibrose na orelha

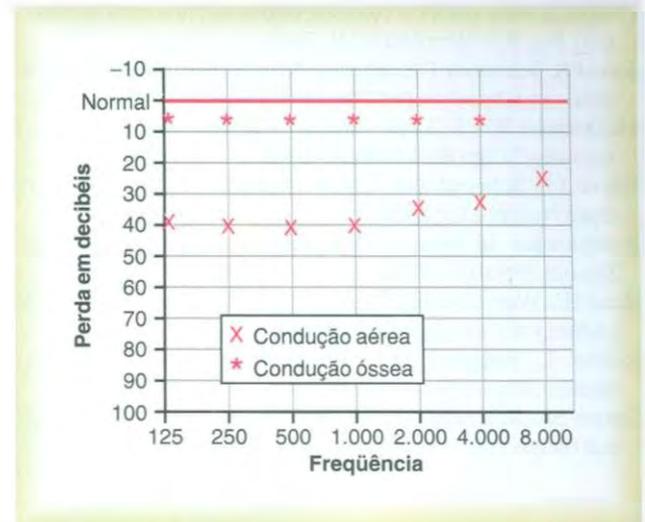


Figura 52-13

Audiograma de surdez de condução aérea decorrente de esclerose da orelha média.

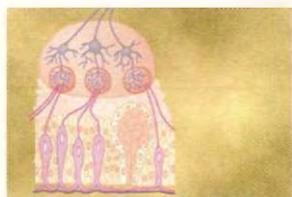
média após infecção repetida ou por fibrose que ocorre na doença hereditária chamada *otosclerose*. Em qualquer caso, as ondas sonoras não podem ser transmitidas facilmente através dos ossículos da membrana timpânica à janela oval. A Figura 52-13 mostra um audiograma de uma pessoa com “surdez de condução aérea da orelha média”. Neste caso, a condução óssea é essencialmente normal, mas a condução através do sistema ossicular está bastante deprimida em todas as frequências, principalmente nas frequências baixas. Em alguns casos de surdez de condução, a placa do estribo fica “anquilosada” por hipercrecimento ósseo até as bordas da janela oval. Neste caso, a pessoa torna-se totalmente surda para condução ossicular, mas pode readquirir audição quase normal pela remoção cirúrgica do estribo e sua substituição por uma diminuta prótese de Teflon ou de metal que transmite o som da bigorna para a janela oval.

Referências

- Brugge J: Central Auditory Processing and Neural Modeling. New York: Plenum Press, 1998.
- Eatock RA: Auditory physiology: listening with K⁺ channels. *Curr Biol* 13:R767, 2003.
- Fettiplace R, Ricci AJ: Adaptation in auditory hair cells. *Curr Opin Neurobiol* 13:446, 2003.
- Frolenkov GI, Belyantseva IA, Friedman TB, Griffith AJ: Genetic insights into the morphogenesis of inner ear hair cells. *Nat Rev Genet* 5:489, 2004.
- Geisler CD: From Sound to Synapse: Physiology of the Mammalian Ear. New York: Oxford University Press, 1998.
- Gillespie PG, Cyr JL: Myosin-1c, the hair cell's adaptation motor. *Annu Rev Physiol* 66:521, 2004.
- Griffiths TD, Warren JD, Scott SK, et al: Cortical processing of complex sound: a way forward? *Trends Neurosci* 27:181, 2004.

- Grothe B: New roles for synaptic inhibition in sound localization. *Nat Rev Neurosci* 4:540, 2003.
- Joris PX, Schreiner CE, Rees A: Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiol Rev* 84:541, 2004.
- McDermott BM Jr, Lopez-Schier H: Inner ear: Ca²⁺ you feel the noise? *Curr Biol* 14:R231, 2004.
- Minor LB, Schessel DA, Carey JP: Meniere's disease. *Curr Opin Neurol* 17:9, 2004.
- Rauschecker JP, Shannon RV: Sending sound to the brain. *Science* 295:1025, 2002.
- Read HL, Winer JA, Schreiner CE: Functional architecture of auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 12:433, 2002.
- Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 81:1305, 2001.
- Santos-Sacchi J: New tunes from Corti's organ: the outer hair cell boogie rules. *Curr Opin Neurobiol* 13:459, 2003.
- Schreiner CE, Read HL, Sutter ML: Modular organization of frequency integration in primary auditory cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:501, 2000.
- Scott SK, Johnsrude IS: The neuroanatomical and functional organization of speech perception. *Trends Neurosci* 26:100, 2003.
- Semple MN, Scott BH: Cortical mechanisms in hearing. *Curr Opin Neurobiol* 13:167, 2003.
- Suga N, Ma X: Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system. *Nat Rev Neurosci* 4:783, 2003.
- Syka J: Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev* 82:601, 2002.
- Trainor LJ, Shahin A, Roberts LE: Effects of musical training on the auditory cortex in children. *Ann N Y Acad Sci* 999:506, 2003.
- Weinberger NM: Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat Rev Neurosci* 5:279, 2004.

Os Sentidos Químicos — Gustação e Olfacção



Os sentidos da gustação e da olfacção permitem-nos separar os alimentos indesejáveis ou mesmo letais daqueles que nos dão prazer e que são nutritivos. O sentido da olfacção também permite que os animais reconheçam a proximidade de outros animais ou mesmo reconheçam certos indivíduos dentro um grupo de animais. Finalmente, ambos os sentidos estão fortemente ligados às funções emocionais e comportamentais primitivas do nosso sistema nervoso.

Sentido da Gustação

A gustação é principalmente uma função dos *botões gustatórios* presentes na boca, mas é comum a experiência de que a olfacção também contribui intensamente para a percepção do paladar. Além disso, a textura do alimento, detectada pelos sensores de tato da boca, e a presença de substâncias no alimento que estimulam as terminações dolorosas, tais como a pimenta, alteram sensivelmente a experiência do paladar. A importância do paladar reside no fato de que ele permite a um indivíduo selecionar substâncias específicas de acordo com os seus desejos, e, frequentemente, de acordo com as necessidades metabólicas dos tecidos corpóreos.

Sensações Primárias da Gustação

As identidades das substâncias químicas específicas que excitam os diferentes receptores gustatórios não são completamente conhecidas. Ainda assim, estudos psicofisiológicos e neurofisiológicos identificaram pelo menos 13 receptores químicos possíveis ou prováveis nas células gustatórias, como descrito a seguir: dois receptores para sódio, dois receptores para potássio, um receptor para cloreto, um receptor para adenosina, um receptor para inosina, dois receptores para doce, dois receptores para amargo, um receptor para glutamato e um receptor para o íon hidrogênio.

Para uma análise mais prática da gustação, as capacidades dos receptores gustatórios anteriormente mencionados foram agrupadas em cinco categorias gerais chamadas de sensações primárias da gustação. São elas: *azedo, salgado, doce, amargo e “umami”*.

Um indivíduo pode perceber centenas de diferentes gostos. Supõe-se que estes sejam combinações das sensações gustatórias elementares, da mesma forma que as cores que vemos são combinações das três cores primárias, como descrito no Capítulo 50.

Gosto Azedo. O gosto azedo é causado pelos ácidos, isto é, pela concentração do íon hidrogênio, e a intensidade desta sensação é aproximadamente proporcional ao *logaritmo da concentração do íon hidrogênio*. Isto é, quanto mais ácido o alimento, mais forte se torna a sensação de azedo.

Gosto Salgado. O gosto salgado é provocado por sais ionizados, principalmente pela concentração de íons sódio. A qualidade do gosto varia ligeiramente de um sal para outro, porque alguns sais provocam outras sensações gustatórias além do salgado. Os cátions dos sais, especialmente o sódio, são os principais responsáveis pelo gosto salgado, mas os ânions também contribuem, mesmo que em menor grau.

✓ **Gosto Doce.** O gosto doce não é induzido por uma única categoria de substâncias químicas. Alguns tipos de substâncias que provocam este gosto são: açúcares, glicóis,

Tabela 53-1

Índices Gustatórios Relativos de Diferentes Substâncias

Substâncias Azedas	Índice	Substâncias Amargas	Índice	Substâncias Doces	Índice	Substâncias Salgadas	Índice
Ácido clorídrico	1	Quinina	1	Sacarose	1	NaCl	1
Ácido fórmico	1,1	Brucina	11	1-Propóxi-2-amino-4-nitrobenzeno	5.000	NaF	2
Ácido cloroacético	0,9	Estricnina	3,1	Sacarina	675	CaCl ₂	1
Ácido acetilacético	0,85	Nicotina	1,3	Clorofórmio	40	NaBr	0,4
Ácido láctico	0,85	Feniltiouréia	0,9	Frutose	1,7	NaI	0,35
Ácido tartárico	0,7	Cafeína	0,4	Alanina	1,3	LiCl	0,4
Ácido málico	0,6	Veratrina	0,2	Glicose	0,8	NH ₄ Cl	2,5
Tartarato ácido de potássio	0,58	Pilocarpina	0,16	Maltose	0,45	KCl	0,6
Ácido acético	0,55	Atropina	0,13	Galactose	0,32		
Ácido cítrico	0,46	Cocaína	0,02	Lactose	0,3		
Ácido carbônico	0,06	Morfina	0,02				

De Pfaffman C: Handbook of Physiology, Sec I, Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, p. 507.

alcoóis, aldeídos, cetonas, amidos, ésteres, alguns aminoácidos, algumas proteínas pequenas, ácidos sulfônicos, ácidos halogenados, e sais inorgânicos de chumbo e berílio. Deve-se ressaltar que a maioria das substâncias que induzem o gosto doce é orgânica. E especialmente interessante o fato de que pequenas alterações na estrutura química, tais como a adição de um radical simples, podem freqüentemente mudar a substância de doce para amarga.

Gosto Amargo. O gosto amargo, assim como o gosto doce, não é induzido por um único tipo de agente químico. Neste caso, novamente, as substâncias que provocam o gosto amargo são quase que exclusivamente substâncias orgânicas. Duas classes particulares de substâncias destacam-se como indutoras das sensações de gosto amargo: (1) substâncias orgânicas de cadeia longa que contêm nitrogênio e (2) alcalóides. Os alcalóides incluem muitas das drogas utilizadas como medicamentos, como quinina, cafeína, estricnina e nicotina.

Algumas substâncias que inicialmente têm um gosto doce induzem no final um gosto amargo. Isto ocorre com a sacarina, o que torna o uso desta substância questionável para algumas pessoas.

O gosto amargo, quando ocorre em alta intensidade, faz com que, freqüentemente, a pessoa ou o animal rejeite o alimento. Esta é, sem dúvida, uma função importante da sensação de gosto amargo, porque muitas toxinas letais encontradas em plantas venenosas são alcalóides, e quase todas elas provocam um gosto amargo intenso, não raro seguido pela rejeição do alimento.

Gosto Umami. *Umami* é uma palavra japonesa (que significa “delicioso”) para designar uma sensação de gosto prazerosa que é qualitativamente diferente do azedo, do salgado, do doce ou do amargo. Umami é o gosto predominante dos alimentos que contêm L-glutamato, tais como caldos de carne e queijo amadurecido, e alguns fisiologistas o consideram como uma categoria separada, a quinta categoria de estímulo primário do paladar.

O receptor gustatório para o L-glutamato pode estar relacionado a um dos receptores sinápticos para o glutamato expressos nas sinapses neuronais do cérebro. Entre-

tanto, os mecanismos moleculares precisos responsáveis pelo gosto umami ainda não estão esclarecidos.

Limiar para o Gosto

O limiar para a estimulação do gosto azedo pelo ácido clorídrico é aproximadamente 0,0009 N; para a estimulação do gosto salgado pelo cloreto de sódio é 0,01 M; para o gosto doce pela sacarose é 0,01 M; e para o gosto amargo pela quinina é 0,000008 M. Deve-se ressaltar que a sensibilidade para o gosto amargo é muito maior do que para todos os outros gostos, o que era esperado, pois essa sensação tem uma função protetora importante contra muitas toxinas perigosas presentes nos alimentos.

A Tabela 53-1 mostra os índices relativos dos gostos (o inverso do limiar para o gosto) de diferentes substâncias. Nesta tabela, as intensidades de quatro sensações primárias de gosto estão relacionadas, respectivamente, às intensidades dos gostos de ácido clorídrico, quinina, sacarose e cloreto de sódio, aos quais foi atribuído arbitrariamente um índice de gosto 1.

“Cegueira” para o Gosto. Algumas pessoas são “cegas” para o gosto de certas substâncias, especialmente para diferentes tipos de compostos de tiouréia. Uma substância usada freqüentemente por psicólogos para demonstrar a insensibilidade ao gosto é a *feniltiocarbamida*, para a qual 15% a 30% da população exibe “cegueira”; a porcentagem exata depende do método do teste e da concentração da substância.

Botão Gustatório e sua Função

A Figura 53-1 mostra um botão gustatório, que tem um diâmetro de aproximadamente 1/30 milímetro e um comprimento de aproximadamente 1/16 milímetro. O botão gustatório é composto de aproximadamente 50 células epiteliais modificadas, algumas das quais são células de suporte chamadas de *células de sustentação* e outras são *células gustatórias*. As células gustatórias são continuamente substituídas pela divisão mitótica das células epiteliais que as envolvem, de modo que algumas células gustatórias são células jovens. Outras são células maduras que se encontram próximas ao centro do botão; estas rapi-

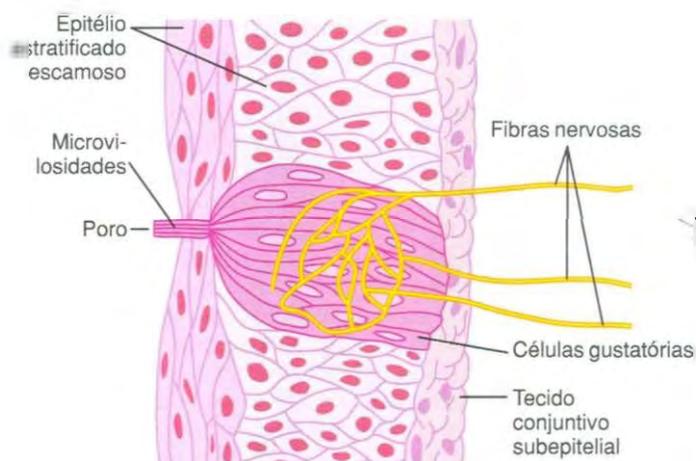


Figura 53-1

Botão gustatório.

damente se fragmentam e morrem. A expectativa de vida de cada célula gustativa é de aproximadamente 10 dias em mamíferos inferiores, mas é desconhecida em humanos.

As extremidades externas das células gustatórias estão arranjadas em torno de um *poro gustatório* minúsculo, mostrado na Figura 53-1. Do ápice de cada célula gustatória, muitas *microvilosidades*, ou *pêlos gustatórios*, projetam-se para fora, através do poro gustatório, aproximando-se da cavidade da boca. Estas microvilosidades provêm a superfície receptora para o gosto.

Entrelaçadas em torno dos corpos das células gustatórias encontra-se uma rede de ramificações dos terminais das *fibras nervosas gustatórias* que são estimuladas pelas células receptoras gustatórias. Algumas dessas fibras invaginam-se para dentro das pregas das membranas da célula gustatória. São encontradas muitas vesículas abaixo da membrana plasmática próxima das fibras. Acredita-se que essas vesículas contêm uma substância neurotransmissora, a qual é liberada através da membrana plasmática, excitando as terminações das fibras nervosas em resposta a um estímulo gustatório.

Localização dos Botões Gustatórios. Os botões gustatórios são encontrados em três tipos de papilas da língua, como descrito a seguir: (1) uma grande quantidade de botões gustatórios está localizada nas paredes dos sulcos que circundam as papilas circunvaladas, as quais formam uma linha em V na superfície posterior da língua. (2) Uma quantidade moderada de botões gustatórios localiza-se nas papilas fungiformes sobre a superfície plana anterior da língua. (3) Uma quantidade moderada de botões gustatórios encontra-se nas papilas foliáceas localizadas nas dobras ao longo das superfícies laterais da língua. Botões gustatórios adicionais estão localizados no palato, e alguns poucos nas papilas tonsilares, na epiglote, e mesmo no esôfago proximal. Os adultos possuem de 3.000 a 10.000 botões gustatórios, e as crianças possuem uma quantidade um pouco maior. Acima de 45 anos, muitos botões gustatórios degeneram, fazendo com que a sensação gustatória torne-se progressivamente menos crítica na idade adulta.

Especificidade dos Botões Gustatórios para um Estímulo Gustatório Primário. Estudos utilizando microeletrodos colocados em botões gustatórios isolados mostraram que cada botão gustatório freqüentemente *responde principalmente*

a um dos cinco estímulos gustatórios primários quando a substância identificada está em baixa concentração. No entanto, em altas concentrações, a maioria dos botões pode ser excitada por dois ou mais dos estímulos gustatórios primários, assim como por outros poucos estímulos gustatórios que não se encaixam nas categorias “primárias”.

Mecanismo de Estimulação dos Botões Gustatórios

Potencial Receptor. A membrana da célula gustatória, como a maioria das outras células sensoriais receptoras, é carregada negativamente no seu interior em relação ao exterior. A aplicação de uma substância nos pêlos gustatórios causa uma perda parcial deste potencial negativo — isto é, as células gustatórias tornam-se *despolarizadas*. Na maioria das vezes, a redução no potencial, dentro de uma faixa extensa, é aproximadamente proporcional ao logaritmo da concentração da substância estimulatória. Esta *alteração no potencial elétrico* da célula gustatória é chamada de *potencial receptor* para a gustação.

O mecanismo pelo qual a maioria das substâncias estimulatórias interage com as vilosidades gustatórias para iniciar o potencial receptor se dá através da ligação da substância a uma molécula receptora protéica localizada na superfície da célula receptora gustatória, próxima da membrana das vilosidades ou sobre as mesmas. Esta interação resulta na abertura de canais iônicos, os quais permitem a entrada dos íons sódio e hidrogênio carregados positivamente, despolarizando a célula, que é normalmente carregada negativamente. Então, a substância estimulatória é deslocada da vilosidade gustatória pela saliva, removendo, assim, o estímulo.

O tipo de receptor protéico em cada vilosidade gustatória determina o tipo de gosto que é percebido. Para os íons sódio e hidrogênio, que provocam as sensações gustatórias salgada e azeda, respectivamente, as proteínas receptoras abrem canais iônicos específicos nas membranas apicais das células gustatórias, ativando assim os receptores. Entretanto, para as sensações gustatórias doce e amarga, as porções das moléculas protéicas receptoras que projetam-se através da membrana apical ativam *substâncias transmissoras que são segundos mensageiros* dentro das células gustatórias, e esses segundos mensageiros produzem alterações químicas intracelulares que provocam os sinais do gosto.

Geração dos Impulsos Nervosos pelos Botões Gustatórios. Na primeira aplicação do estímulo gustatório, a freqüência de descarga das fibras nervosas que se originam nos botões gustatórios aumenta até o atingir o pico em uma fração de segundos, mas, então, adapta-se nos próximos poucos segundos, retornando a um nível mais baixo, constante, e assim permanecendo durante a vigência do estímulo. Assim, o nervo gustatório transmite um sinal forte e imediato e um sinal contínuo, mais fraco, que permanece durante todo o tempo em que o botão gustatório está exposto ao estímulo.

Transmissão dos Sinais Gustatórios para o Sistema Nervoso Central

A Figura 53-2 mostra as vias neuronais para a transmissão dos sinais gustatórios desde a língua e região da faringe até o sistema nervoso central. Impulsos gustatórios oriundos dos dois terços anteriores da língua passam inicialmente pelo *nervo lingual* e, então, através do ramo *corda*

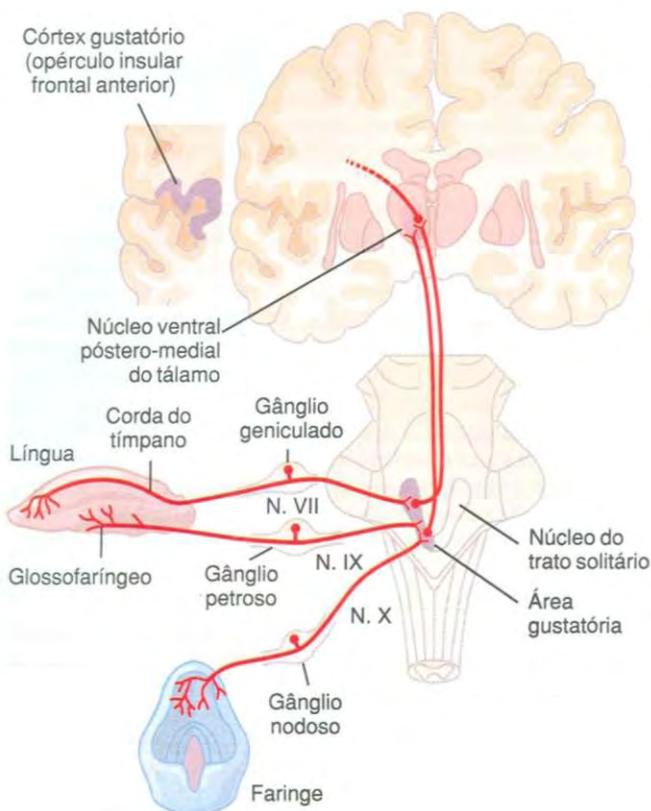


Figura 53-2

Transmissão dos sinais gustatórios para o sistema nervoso central.

do tímpano do nervo facial e, finalmente, pelo trato solitário no tronco cerebral. Sensações gustatórias que se originam das papilas circunvaladas, na parte posterior da língua, e de outras regiões posteriores da boca e garganta, são transmitidas através do *nervo glossofaringeo* para o *trato solitário*, mas em um nível mais posterior. Finalmente, poucos sinais gustatórios são transmitidos a partir da base da língua e de outras partes da região faríngea através do *nervo vago* para o *trato solitário*.

Todas as fibras gustatórias fazem sinapse nos *núcleos do trato solitário* no tronco cerebral. Estes núcleos contêm os neurônios de segunda ordem que se projetam para uma pequena área do *núcleo ventral pósteromedial do tálamo*, localizada ligeiramente medial às terminações talâmicas das regiões faciais do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial. Do tálamo, neurônios de terceira ordem projetam-se para a *extremidade inferior do giro pós-central no córtex cerebral parietal*, onde eles penetram na *fissura silviana* e na *área insular opercular*. Esta área situa-se um pouco mais lateral, ventral e rostral à área para os sinais táteis da língua na área somática cerebral I. Fica evidente, por essa descrição das vias gustatórias, que elas correm paralelamente às vias somatossensoriais da língua.

Reflexos Gustatórios Integrados no Tronco Cerebral. A partir do trato solitário, muitos sinais gustatórios são transmitidos através do tronco cerebral diretamente para os *núcleos salivares superior e inferior*, e essas áreas transmitem os sinais para as glândulas submandibular, sublingual

e parótidas, auxiliando no controle da secreção da saliva durante a ingestão e digestão dos alimentos.

Adaptação da Gustação. Todos estamos familiarizados com o fato de que as sensações gustatórias adaptam-se rapidamente, em geral quase completamente, em aproximadamente um minuto de estimulação contínua. Está claro, também, a partir de estudos eletrofisiológicos das fibras nervosas gustatórias, que a adaptação dos botões gustatórios é responsável por não mais do que metade desta resposta. Portanto, o grau final de adaptação que ocorre na sensação gustatória quase com certeza é de responsabilidade do sistema nervoso central, embora os mecanismos e os locais desta adaptação não sejam conhecidos. De qualquer maneira, é um mecanismo diferente daquele da maioria dos outros sistemas sensoriais, os quais se adaptam quase que exclusivamente ao nível dos receptores.

Preferência de Gosto e Controle da Dieta

Preferência de gosto significa simplesmente que um animal escolherá certos tipos de alimento preferencialmente a outros, e que o animal usa automaticamente essa preferência para auxiliá-lo a controlar a dieta que ele ingere. Além disso, as preferências de gosto geralmente mudam de acordo com as necessidades corpóreas para certas substâncias.

Os experimentos descritos a seguir demonstram essa capacidade que os animais têm de escolher o alimento de acordo com suas necessidades corpóreas. Primeiro, animais adrenalectomizados, com *depleção de sal*, selecionam, automaticamente, a ingestão de água com alta concentração de cloreto de sódio preferencialmente à água pura, e isto, quase sempre, é suficiente para suprir as necessidades corpóreas e prevenir a morte por depleção de sal. Segundo, um animal que recebeu injeções de quantidades excessivas de insulina desenvolve um estado de depleção de glicose sanguínea, e o animal escolhe, automaticamente, o alimento mais doce entre várias opções. Terceiro, animais paratireoidectomizados, com depleção de cálcio, escolhem, automaticamente, ingerir água com alta concentração de cloreto de cálcio.

Os mesmos fenômenos são observados também na vida diária. Por exemplo, os "bancos de sal" das regiões desérticas são conhecidos por atraírem animais de toda parte. Também os seres humanos rejeitam qualquer alimento que tenha uma sensação afetiva desagradável, o que na maioria das vezes os protege das substâncias indesejáveis.

O fenômeno da preferência gustatória resulta quase certamente de algum mecanismo localizado no sistema nervoso central e não de um mecanismo ligado aos receptores gustatórios, embora seja conhecido que os receptores freqüentemente tornam-se sensibilizados para um certo nutriente em deficiência. Uma razão importante para acreditar que a preferência gustatória é principalmente um fenômeno ligado ao sistema nervoso central é que a experiência prévia com gostos agradáveis e desagradáveis tem o papel mais importante na determinação das preferências gustatórias. Por exemplo, se um indivíduo fica doente logo após ingerir um certo tipo de alimento, geralmente ele desenvolve uma preferência gustatória negativa, ou *aversão gustatória*, para aquele alimento em particular; o mesmo efeito pode ser demonstrado para os animais inferiores.

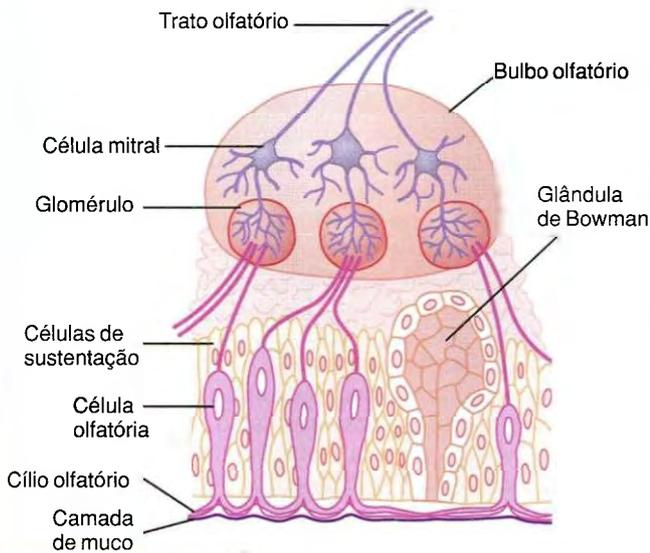


Figura 53-3

Organização da membrana olfatória e do bulbo olfatório e conexões com o trato olfatório.

Sentido da Olfacção

A olfacção é o menos conhecido de nossos sentidos. Isto é resultado, em parte, do fato de que o sentido da olfacção é um fenômeno subjetivo que não pode ser estudado facilmente nos animais inferiores. Outro problema complicador é que o sentido da olfacção é pouco desenvolvido nos seres humanos em comparação com os animais inferiores.

Membrana Olfatória

A membrana olfatória, cuja histologia está mostrada na Figura 53-3, situa-se na parte superior de cada narina. Medialmente, a membrana olfatória invagina-se ao longo da superfície do septo superior; lateralmente, ela dobra-se sobre a concha nasal superior e mesmo sobre uma pequena porção da superfície superior da concha nasal média. Em cada narina, a membrana olfatória tem uma área de superfície de aproximadamente 2,4 cm².

***Células Olfatórias.** As células receptoras para a sensação da olfacção são as *células olfatórias* (Fig. 53-3), que são realmente neurônios bipolares derivados originalmente do sistema nervoso central. Há aproximadamente 100 milhões de dessas células no epitélio olfatório, intercaladas entre as *células de sustentação*, como mostrado na Figura 53-3. A superfície apical das células olfatórias forma um botão, do qual se projetam de 4 a 25 *pêlos olfatórios* (também chamados *cílios olfatórios*), medindo 0,3 micrômetros de diâmetro e até 200 micrômetros de comprimento, para dentro do muco que recobre a superfície interna da cavidade nasal. Esses cílios olfatórios formam um emaranhado denso no muco, e são esses cílios que respondem aos odores presentes no ar e estimulam as células olfatórias, como será mais discutido a seguir. Entre as

células olfatórias na membrana olfatória encontram-se muitas pequenas *glândulas de Bowman*, que secretam muco na superfície da membrana olfatória.

Estimulação das Células Olfatórias

Mecanismo de Excitação das Células Olfatórias. A porção das células olfatórias que responde ao estímulo químico olfatório é o *cílio olfatório*. As substâncias odorantes, ao entrarem em contato com a superfície da membrana olfatória, inicialmente difundem-se no muco que recobre o cílio. Então, ligam-se às *proteínas receptoras* na membrana de cada cílio. Cada proteína receptora é, realmente, uma molécula longa que atravessa a membrana aproximadamente sete vezes, dobrando-se em direção ao seu interior e ao seu exterior. A molécula odorante liga-se à porção extracelular da proteína receptora. A porção intracelular da proteína receptora, no entanto, está acoplada a uma *proteína G*, a qual é formada por uma combinação de três subunidades. Quando o receptor é estimulado, a subunidade *alfa* se separa da proteína G e ativa, imediatamente, a *adenilil ciclase*, a qual está ligada à face intracelular da membrana ciliar próxima ao receptor. A adenilil ciclase ativada, por sua vez, converte muitas moléculas de *trifosfato de adenosina* em *monofosfato de adenosina cíclico* (AMPC). Finalmente, o AMPC ativa outra proteína de membrana próxima, um *canal iônico de sódio*, o qual se “abre”, permitindo que grandes quantidades de íon sódio atravessem a membrana em direção ao citoplasma da célula receptora. Os íons sódio aumentam o potencial elétrico intracelular, tornando-o mais positivo, e excitando, assim, o neurônio olfatório e transmitindo os potenciais de ação através do *nervo olfatório* para o sistema nervoso central.

A importância desse mecanismo de ativação dos nervos olfatórios reside no fato de que ele amplifica muito o efeito excitatório, mesmo de uma substância odorante fraca. Resumindo: (1) A ativação da proteína receptora pela substância odorante ativa o complexo da proteína G. (2) Esta, por sua vez, ativa muitas moléculas de adenilil ciclase, que se encontram do lado intracelular da membrana da célula olfatória. (3) Em conseqüência, muitas moléculas de AMPC são formadas. (4) Finalmente, o AMPC induz a abertura de um número muitas vezes maior de canais de sódio. Portanto, mesmo uma pequena concentração de uma substância odorante específica inicia um efeito cascata que abre uma quantidade extremamente grande de canais de sódio. Isso explica a sensibilidade extraordinária dos neurônios olfatórios a quantidades extremamente pequenas de substâncias odorantes.

Além do mecanismo químico básico pelo qual as células olfatórias são estimuladas, muitos fatores físicos afetam o grau de estimulação. Primeiro, apenas as substâncias voláteis que podem ser aspiradas para dentro das narinas podem ser percebidas pelo olfato. Segundo, a substância estimulante deve ser pelo menos um pouco hidrossolúvel, de modo que ela possa passar através do muco e atingir os cílios olfatórios. Terceiro, é útil que a substância seja pelo menos ligeiramente lipossolúvel, provavelmente porque constituintes lipídicos do cílio constituem uma barreira fraca para odorantes não-lipossolúveis.

Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação nas Células Olfatórias. O potencial de membrana intracelular das células olfatórias não estimuladas, medido por microeletrodos, é, em média, de -55 milivolts. Neste potencial, a maioria das células gera potenciais de ação contínuos com uma frequência muito baixa, variando de um a cada 20 segundos, até dois ou três por segundo.

A maioria das substâncias odorantes induz a *despolarização* da membrana da célula olfatória, reduzindo o potencial negativo da célula de um nível normal de -55 milivolts para -30 milivolts ou menos — isto é, tornando a voltagem mais positiva. Paralelamente, o número de potenciais de ação aumenta para 20 a 30 por minuto, que é uma frequência alta para as fibras do nervo olfatório.

Em uma ampla faixa, a frequência de impulsos do nervo olfatório é aproximadamente proporcional ao logaritmo da força do estímulo, o que demonstra que os receptores olfatórios obedecem aos princípios da transdução de modo semelhante aos outros receptores sensoriais.

Adaptação. Aproximadamente 50% dos receptores olfatórios adaptam-se em torno do primeiro segundo ou após a estimulação. Em seguida, eles se adaptam muito pouco e muito lentamente. Além disso, todos nós sabemos por experiência própria que as sensações de olfação se adaptam quase até a extinção em aproximadamente um minuto após entrar em um ambiente fortemente odorífero. Por causa disso, a adaptação psicológica é muito maior do que o grau de adaptação dos próprios receptores, e é quase certo que a maior parte da adaptação adicional ocorre no sistema nervoso central. Isto parece ser verdadeiro também para a adaptação das sensações gustatórias.

O mecanismo neuronal postulado para o fenômeno da adaptação é o seguinte: um grande número de fibras nervosas centrífugas trafega das regiões olfatórias do encéfalo, posteriormente, ao longo do trato olfatório e terminam próximas a células inibitórias especiais no bulbo olfatório, as *células granulares*. Tem sido postulado que, após o início de um estímulo olfatório, o sistema nervoso central desenvolve rapidamente uma forte retroalimentação inibitória de modo a suprimir a transmissão dos sinais olfatórios através do bulbo olfatório.

→ A Busca das Sensações Primárias da Olfração

No passado, a maioria dos fisiologistas estava convencida de que poucas sensações primárias discretas eram responsáveis por muitas sensações olfatórias, da mesma forma que a visão e o tato, que também dependem de poucas sensações primárias selecionadas. Com base em estudos psicológicos, tenta-se classificar essas sensações como:

1. Cânfora
2. Almiscarado
3. Floral
4. Hortelã
5. Etéreo
6. Irritante
7. Pútrido

E certo que esta lista não representa as verdadeiras sensações primárias olfatórias. Recentemente, vários indícios, incluindo estudos específicos dos genes que codificam as proteínas receptoras, sugerem a existência de pelo menos 100 sensações primárias olfatórias — em contraste

marcante com as somente três sensações primárias de cor detectadas pelos olhos e somente quatro ou cinco sensações primárias gustatórias detectadas pela língua. Outras evidências da existência de muitas sensações primárias olfatórias é que alguns indivíduos apresentam *cegueira olfatória* para substâncias isoladas; tal cegueira olfatória discreta foi identificada para mais de 50 substâncias diferentes. Presume-se que a cegueira olfatória para uma determinada substância represente a ausência da proteína receptora adequada nas células olfatórias para aquela substância particular.

“Natureza Afetiva da Olfração”. A olfação, mais ainda do que a gustação, tem a qualidade afetiva de ser *agradável* ou *desagradável*. Por isso, a olfação é, provavelmente, mais importante do que a gustação para a seleção dos alimentos. De fato, um indivíduo que previamente ingeriu um alimento que o desagradou, geralmente sente náuseas com o odor daquele alimento em uma segunda ocasião. Inversamente, um bom perfume pode causar estragos nas emoções humanas. Além disso, em alguns animais inferiores, os odores são os principais estimulantes dos impulsos sexuais.

Limiar para a Olfração. Uma das principais características da olfação é a quantidade-minuto do agente estimulante no ar que pode provocar uma sensação olfatória. Por exemplo, a substância *metilmercaptano* pode ser percebida quando apenas 25 trilionésimos de um grama estão presentes em cada mililitro de ar. Em razão deste limiar extremamente baixo, esta substância é misturada com gás natural para dar ao gás um odor que pode ser detectado mesmo quando pequenas quantidades de gás vazarem de um gasoduto.

Gradações de Intensidades da Olfração. Embora as concentrações limiarias das substâncias que evocam a olfação sejam extremamente baixas para muitas substâncias odorantes (se não a maioria), concentrações somente 10 a 50 vezes maiores que o limiar evocam a intensidade máxima da olfação. Isto contrasta com a maioria dos outros sistemas sensoriais, em que os limites de discriminação de intensidade são enormes — por exemplo, 500.000 para 1 no caso dos olhos e um trilhão para 1 no caso dos ouvidos. Esta diferença poderia ser explicada pelo fato de que a olfação está mais relacionada à detecção da presença ou ausência de substâncias odorantes do que à detecção quantitativa de suas intensidades.

→ Transmissão dos Sinais Olfatórios para o Sistema Nervoso Central

As porções olfatórias do encéfalo estão entre as primeiras estruturas cerebrais desenvolvidas nos animais primitivos, e muitas das estruturas restantes do encéfalo desenvolveram-se ao redor dessas estruturas olfatórias iniciais. De fato, parte do encéfalo que originalmente estava envolvida com a olfação mais tarde evoluiu, dando origem a estruturas encefálicas basais que controlam as emoções e outros aspectos do comportamento humano; este é o sistema chamado de *sistema límbico*, que será discutido no Capítulo 58.

Transmissão dos Sinais Olfatórios para o Bulbo Olfatório. O bulbo olfatório é mostrado na Figura 53-4. As fibras nervosas olfatórias que se projetam posteriormente a partir do bulbo são chamadas de *nervo cranial I* ou *trato olfatório*. Entretanto, na realidade, tanto o trato como o bulbo olfatórios são uma protuberância anterior do tecido cerebral da base do encéfalo; a dilatação bulbosa na sua terminação, o *bulbo olfatório*, reside sobre a *placa cribriforme*, que separa a cavidade encefálica da parte superior da cavidade nasal. A placa cribriforme tem várias perfurações pequenas através das quais uma mesma quantidade de pequenos nervos passa superiormente da membrana olfatória, na cavidade nasal, para entrar no bulbo olfatório, na cavidade craniana. A Figura 53-3 demonstra a estreita relação entre as *células olfatórias* na membrana olfatória e o bulbo olfatório, mostrando os axônios curtos das células olfatórias, os quais terminam em estruturas globulares múltiplas dentro do bulbo olfatório, chamadas *glomérulos*. Cada bulbo tem muitos milhares desses glomérulos, cada um dos quais recebe aproximadamente 25.000 terminações axonais provenientes das células olfatórias. Cada glomérulo, também, é sítio para terminações dendríticas de aproximadamente 25 *células mitrais* grandes e de cerca de 60 *células em tufo* pequenas, cujos corpos celulares residem no bulbo olfatório superior ao glomérulo. Esses dendritos fazem sinapses com os neurônios das células olfatórias, e as células mitrais e em tufo enviam axônios através do trato olfatório, transmitindo os sinais olfatórios para níveis superiores no sistema nervoso central.

Algumas pesquisas têm mostrado que glomérulos diferentes respondem a diferentes odores. É possível que glomérulos específicos sejam a verdadeira pista para a análise de diferentes sinais olfatórios transmitidos para o sistema nervoso central.

As Vias Olfatórias Muito Antigas, Menos Antigas e Recentes, para o Sistema Nervoso Central

O trato olfatório penetra no encéfalo na junção anterior entre o mesencéfalo e o prosencéfalo; aqui, o trato se divide em duas vias, como mostrado na Figura 53-4, uma passando medialmente para a *área olfatória medial* do tronco cerebral, e a outra passando lateralmente para a *área olfatória lateral*. A área olfatória medial representa um sistema olfatório muito antigo, enquanto a área olfatória lateral é a aferência para (1) um sistema olfatório menos antigo e (2) um sistema recente.

O Sistema Olfatório Muito Antigo — A Área Olfatória Medial.

A área olfatória medial consiste em um grupo de núcleos localizados na porção médio-basal do encéfalo, imediatamente anterior ao hipotálamo. Os mais conspícuos são os *núcleos septais*, localizados na linha média e que se projetam para o hipotálamo e outras partes primitivas do sistema límbico. Esta é a área encefálica mais relacionada ao comportamento básico (Cap. 58).

A importância da área olfatória medial é mais bem entendida quando se considera o que acontece com animais que tiveram suas áreas olfatórias laterais removidas, permanecendo somente o sistema medial. A resposta é que isto dificilmente afeta as respostas mais primitivas da olfação, tais como lambe os lábios, salivação e outras res-

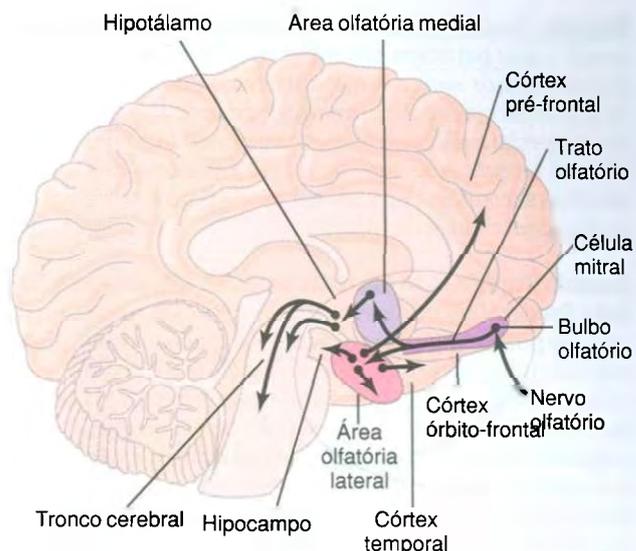


Figura 53-4 Conexões neurais do sistema olfatório.

postas relacionadas à alimentação provocadas pelo cheiro de comida ou por impulsos emocionais primitivos associados à olfação. Ao contrário, a remoção das áreas laterais abole os reflexos olfatórios condicionados mais complexos.

O Sistema Olfatório Menos Antigo — A Área Olfatória Lateral.

A área olfatória lateral é composta principalmente pelo *córtex pré-piriforme*, *córtex piriforme* e pela *porção cortical do núcleo amigdalóide*. A partir dessas áreas, as vias neurais penetram em quase todas as partes do sistema límbico, especialmente nas porções menos primitivas tais como hipocampo, que parece ser o mais importante para o aprendizado relacionado ao gostar ou não de certos alimentos, de acordo com a experiência prévia com estes alimentos. Por exemplo, acredita-se que esta área olfatória lateral e suas muitas conexões com o sistema límbico comportamental fazem com que um indivíduo desenvolva uma aversão absoluta a alimentos que tenham lhe causado náusea e vômito.

Um aspecto importante da área olfatória lateral é que muitas vias neurais dela provenientes também se projetam diretamente para uma *parte mais antiga do córtex cerebral*, chamada *paleocórtex*, na *porção ântero-medial do lobo temporal*. Esta é a única área de todo o córtex cerebral em que os sinais sensoriais passam diretamente para o córtex sem passar primeiro através tálamo.

A Via Recente. Foi identificada uma via olfatória mais recente que passa através do tálamo para o núcleo talâmico dorsomedial e, então, para o quadrante póstero-lateral do córtex órbito-frontal. Estudos com macacos indicam que esse sistema mais novo, provavelmente, auxilia na análise consciente do odor.

Resumo. Assim, parece ser um sistema olfatório *muito antigo* o que participa nos reflexos olfatórios básicos, um sistema *menos antigo* o que fornece o controle automático, mas parcialmente aprendido, da ingestão de alimentos e aversão a alimentos tóxicos e pouco saudáveis, e um sistema *recente*, que é comparável à maioria dos outros sistemas sensoriais corticais e é usado para a percepção e análise conscientes da olfação.

Controle Centrífugo da Atividade no Bulbo Olfatório pelo Sistema Nervoso Central. Muitas fibras nervosas que se originam nas porções olfatórias do encéfalo passam do encéfalo, pelo trato olfatório, em direção ao bulbo olfatório (*i.e.*, “centrífugamente” do encéfalo para a periferia). Estas terminam sobre uma grande quantidade de *células granulares* pequenas localizadas entre as células mitrais e células em tufo no bulbo olfatório. As células granulares enviam sinais inibitórios para as células mitrais e em tufo. Acredita-se que esta retroalimentação inibitória pode ser uma maneira de refinar a habilidade específica de os indivíduos distinguirem um odor de outro.

Referências

- Bermudez-Rattoni F: Molecular mechanisms of taste-recognition memory. *Nat Rev Neurosci* 5:209, 2004.
- Dohlman HG: G proteins and pheromone signaling. *Annu Rev Physiol* 64:129, 2002.
- Gibson AD, Garbers DL: Guanylyl cyclases as a family of putative odorant receptors. *Annu Rev Neurosci* 23:417, 2000.
- Herness MS, Gilbertson TA: Cellular mechanisms of taste transduction. *Annu Rev Physiol* 61:873, 1999.
- Levine AS, Kotz CM, Gosnell BA: Sugars and fats: the neurobiology of preference. *J Nutr* 133:831S, 2003.
- Lledo PM, Gheusi G: Olfactory processing in a changing brain. *Neuroreport* 14:1655, 2003.
- Lowe G: Electrical signaling in the olfactory bulb. *Curr Opin Neurobiol* 13:476, 2003.
- Margolske RF: Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. *J Biol Chem* 277:1, 2002.
- Matthews HR, Reisert J: Calcium, the two-faced messenger of olfactory transduction and adaptation. *Curr Opin Neurobiol* 13:469, 2003.
- Menini A, Lagostena L, Boccaccio A: Olfaction: from odorant molecules to the olfactory cortex. *News Physiol Sci* 19:101, 2004.
- Mombaerts P: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat Rev Neurosci* 5:263, 2004.
- Mombaerts P: Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor–one neuron hypothesis revisited. *Curr Opin Neurobiol* 14:31, 2004.
- Montmayeur JP, Matsunami H: Receptors for bitter and sweet taste. *Curr Opin Neurobiol* 12:366, 2002.
- Reed RR: The contribution of signaling pathways to olfactory organization and development. *Curr Opin Neurobiol* 13:482, 2003.
- Ronnett GV, Moon C: G proteins and olfactory signal transduction. *Annu Rev Physiol* 64:189, 2002.
- Sewards TV: Dual separate pathways for sensory and hedonic aspects of taste. *Brain Res Bull* 62:271, 2004.
- Smith DV, Margolske RF: Making sense of taste. *Sci Am* 284:32, 2001.

O Sistema Nervoso: C. Neurofisiologia Motora e Integrativa

54. Funções Motoras da Medula Espinhal;
os Reflexos Espinhais
55. Controle Cortical e do Tronco Cerebral sobre
a Função Motora
56. Contribuições do Cerebelo e dos Núcleos da
Base para o Controle Motor Global
57. Córtex Cerebral, Funções Intelectuais do
Cérebro, Aprendizado e Memória
58. Mecanismos Comportamentais e Motivacionais do Cérebro
— O Sistema Límbico e o Hipotálamo
59. Estados de Atividade Cerebral — Sono, Ondas
Cerebrais, Epilepsia, Psicoses
60. O Sistema Nervoso Autônomo e a
Medula Adrenal
61. Fluxo Sangüíneo Cerebral, Líquido Cefalorraquidiano
e Metabolismo Cerebral

Funções Motoras da Medula Espinhal; os Reflexos Espinhais



Já vimos que a informação sensorial é integrada em todos os níveis do sistema nervoso e gera respostas motoras apropriadas, que têm início na medula espinhal, com reflexos musculares relativamente simples, estendem-se para o tronco cerebral com respostas mais complexas, e, finalmente, estendem-se para o prosencéfalo, onde as habilidades musculares mais complexas são controladas.

Neste capítulo, discutimos o controle da função muscular pela medula espinhal. Sem os circuitos neuronais especiais da medula, mesmo os sistemas de controle motor mais complexos no encéfalo não poderiam gerar qualquer movimento muscular intencional. Como exemplo, não há nenhum circuito neuronal em qualquer parte do encéfalo que gere o movimento alternado das pernas, que é necessário para andar. De fato, os circuitos para esses movimentos estão na medula, e o encéfalo simplesmente envia sinais de *comando* para a medula espinhal iniciar o processo de andar.

Não depreciemos o papel do encéfalo, entretanto, pois este gera os programas que controlam as atividades seqüenciais da medula — promovendo movimentos finos quando estes são requeridos, inclinando o corpo para a frente durante a aceleração, mudando os movimentos de caminhada para corrida quando necessário, e monitorizando continuamente e controlando o equilíbrio. Tudo isso é executado através de sinais de “comando” e “analíticos” gerados no encéfalo. Mas também são requeridos muitos circuitos neuronais da medula espinhal, que são os objetos dos comandos. Estes circuitos são a base de quase todo o controle direto dos músculos.

Animal Espinhal e Animal Descerebrado. Dois tipos de preparações experimentais têm sido especialmente úteis no estudo da função da medula espinhal: (1) o *animal espinhal*, no qual a medula espinhal é transeccionada, geralmente nos níveis cervicais, de modo que a maior parte da medula permanece funcional, e (2) o *animal descerebrado*, no qual o tronco cerebral é transeccionado no nível médio ou inferior do mesencéfalo.

Imediatamente após a preparação do *animal espinhal*, a maioria das funções da medula espinhal abaixo da transecção fica gravemente diminuída. Após algumas horas, em ratos e gatos, ou em poucos dias a semanas, em macacos, a maior parte das funções intrínsecas retorna a um padrão quase normal e fornece uma preparação experimental adequada para a pesquisa.

No *animal descerebrado*, o tronco cerebral é transeccionado no nível mesencefálico, de médio a baixo, *bloqueando os sinais inibitórios normais* dos centros de controle superiores do encéfalo para os núcleos pontinos e vestibulares de controle muscular. Isto faz com que esses núcleos se tornem tonicamente ativos, transmitindo sinais facilitatórios para a maior parte dos circuitos de controle motor da medula espinhal. Como consequência, os reflexos motores espinhais tornam-se muito excitáveis e, portanto, fáceis de ativar mesmo pelos mais fracos sinais sensoriais aferentes para a medula espinhal. Usando esta preparação, podem-se estudar as funções motoras excitatórias intrínsecas à própria medula espinhal.

Organização das Funções Motoras da Medula Espinhal

A substância cinzenta da medula espinhal é a área integrativa para os reflexos espinhais. A Figura 54-1 mostra a organização típica da substância cinzenta medular em

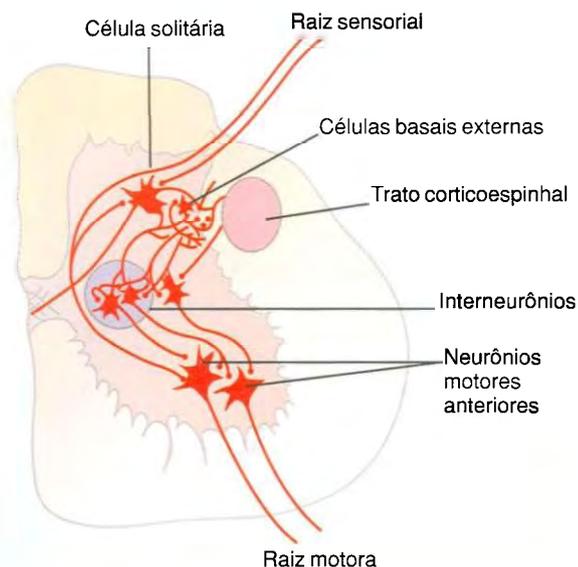


Figura 54-1

Conexões das fibras sensoriais periféricas e das fibras corticoespinhais com os interneurônios e neurônios motores anteriores da medula espinhal.

um determinado segmento da medula. Os sinais sensoriais entram na medula quase exclusivamente através das raízes sensoriais (posteriores). Após entrar na medula, cada sinal sensorial trafega por duas vias separadas: (1) um ramo do nervo sensorial termina quase imediatamente na substância cinzenta da medula e provoca os reflexos espinhais segmentares locais e outros efeitos locais. (2) Outro ramo transmite sinais para níveis superiores na própria medula e para o tronco cerebral, ou mesmo para o córtex cerebral, como descrito nos capítulos anteriores.

Cada segmento da medula espinhal (no nível de cada nervo espinhal) possui muitos milhões de neurônios em sua substância cinzenta. Exceto os neurônios-relé sensoriais, discutidos nos Capítulos 47 e 48, os outros neurônios são de dois tipos: (1) *neurônios motores anteriores* e (2) *interneurônios*.

Neurônios Motores Anteriores. Milhares de neurônios, 50 a 100% maiores que a maioria dos outros neurônios, estão localizados em cada segmento dos cornos anteriores da substância cinzenta medular e são chamados de *neurônios motores anteriores*. Eles dão origem às fibras nervosas que deixam a medula através das raízes ventrais e inervam diretamente as fibras musculares esqueléticas. Os neurônios são de dois tipos: *neurônios motores alfa* e *neurônios motores gama*.

Neurônios Motores Alfa. Os neurônios motores alfa dão origem às fibras nervosas motoras grandes do tipo A alfa ($A\alpha$), com aproximadamente 14 micrômetros de diâmetro; essas fibras se ramificam várias vezes após terem entrado no músculo e inervam as grandes fibras musculares esqueléticas. A estimulação de uma única fibra nervosa alfa excita de três a centenas de fibras musculares esqueléticas, e a este conjunto dá-se o nome de *unidade motora*. A transmissão de impulsos nervosos para os mús-

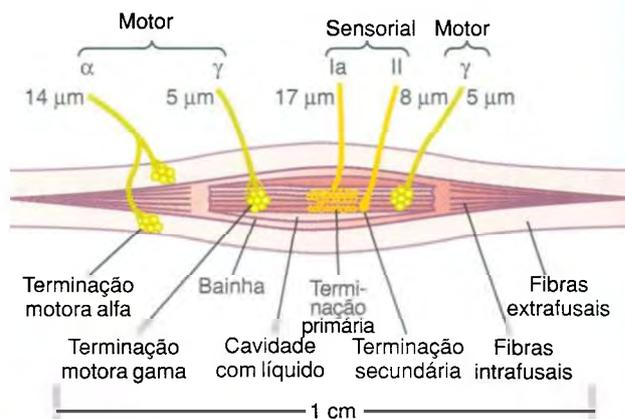


Figura 54-2

Fuso muscular, mostrando sua relação com as grandes fibras musculares esqueléticas extrafusais. Note também as inervações motora e sensorial do fuso muscular.

culos esqueléticos e sua estimulação para unidades motoras musculares foram discutidas nos Capítulos 6 e 7.

Neurônios Motores Gama. Ao lado dos neurônios motores alfa, que promovem a contração das fibras musculares esqueléticas, estão os *neurônios motores gama*, com aproximadamente metade do tamanho dos primeiros, e que se localizam nos cornos anteriores da medula espinhal. Esses neurônios motores gama transmitem impulsos através das fibras nervosas motoras muito menores do tipo A gama ($A\gamma$), com aproximadamente 5 micrômetros de diâmetro, que inervam as pequenas fibras musculares esqueléticas especiais, chamadas *fibras intrafusais*, mostradas na Figura 54-2. Essas fibras constituem o centro do *fuso muscular*, que auxilia no controle do “tônus” muscular básico, como discutido a seguir neste capítulo.

Interneurônios. Os interneurônios estão presentes em todas as áreas da substância cinzenta medular — nos cornos dorsais, nos cornos anteriores, e nas áreas intermediárias entre os primeiros, como mostrado na Figura 54-1. Essas células são aproximadamente 30 vezes mais numerosas do que os neurônios motores anteriores. Elas são pequenas e altamente excitáveis, exibindo frequentemente atividade espontânea e sendo capaz de disparar tão rapidamente quanto 1.500 vezes por segundo. Elas apresentam muitas interconexões entre si e muitas delas fazem sinapse diretamente com os neurônios motores anteriores, como mostrado na Figura 54-1. As conexões entre os interneurônios e os neurônios motores anteriores são responsáveis pela maioria das funções integrativas da medula espinhal, como será discutido no restante deste capítulo.

Essencialmente todos os diferentes tipos de circuitos neuronais descritos no Capítulo 46 são encontrados no conjunto dos interneurônios das células da medula espinhal, incluindo *divergência*, *convergência*, *descargas repetitivas* e outros tipos de circuitos. Neste capítulo, examinamos as muitas aplicações desses diferentes circuitos na realização dos atos reflexos específicos pela medula espinhal.

Somente poucos sinais sensoriais aferentes provenientes dos nervos espinhais ou sinais do encéfalo terminam diretamente sobre os neurônios motores anteriores. Em vez disso, quase todos esses sinais são transmitidos primeiramente para os interneurônios, onde são adequadamente

processados. Assim, na Figura 54-1, está representado o trato corticoespinal proveniente do encéfalo, terminando quase exclusivamente sobre os interneurônios espinhais, onde os sinais deste trato são combinados com sinais de outros tratos espinhais ou de nervos espinhais antes de, finalmente, convergir sobre os neurônios motores anteriores para controlar a função muscular.

Sistema Inibitório das Células de Renshaw. Também localizado nos cornos anteriores da medula espinhal, em estreita associação com os neurônios motores, encontra-se um grande número de neurônios pequenos chamados de *células de Renshaw*. Nas proximidades do corpo celular, saem ramos colaterais dos axônios dos neurônios motores anteriores, os quais se projetam para as células de Renshaw. Estas são *células inibitórias* que transmitem sinais inibitórios para os neurônios motores circunjacentes. Assim, a estimulação de cada neurônio motor tende a inibir os neurônios motores adjacentes, um efeito que é chamado de *inibição lateral*. Este efeito é importante pelo principal motivo descrito a seguir: o sistema motor usa esta inibição lateral para focalizar, ou ressaltar, seus sinais, da mesma forma que os sistemas sensoriais utilizam esse mesmo princípio — isto é, possibilitando uma transmissão não atenuada do sinal primário na direção desejada, enquanto suprime a tendência de os sinais se espalharem lateralmente.

Conexões Multissegmentares de um Nível da Medula Espinhal para Outros Níveis — Fibras Proprioespinhais

Mais da metade das fibras nervosas ascendentes e descendentes na medula espinhal são *fibras proprioespinhais*. Estas fibras trafegam de um segmento a outro da medula. Além disso, as fibras sensoriais entram na medula pelas raízes posteriores, bifurcam-se e enviam ramificações ascendentes e descendentes para a medula espinhal; algumas dessas ramificações transmitem sinais para apenas um ou dois segmentos, enquanto outras transmitem sinais para muitos segmentos. Essas fibras proprioespinhais ascendentes e descendentes são as vias utilizadas nos reflexos multissegmentares, descritos mais adiante neste capítulo, incluindo os reflexos que coordenam os movimentos simultâneos dos membros superiores e inferiores.

Receptores Sensoriais Musculares — Fusos Musculares e Órgãos Tendinosos de Golgi — E Suas Funções no Controle Muscular

O controle adequado da função muscular requer não apenas a excitação do músculo pelos neurônios motores anteriores da medula espinhal, mas também a retroalimentação contínua da informação sensorial de cada músculo para a medula espinhal, indicando o estado funcional de cada músculo em cada instante. Isto é, qual é o comprimento do músculo, qual é a tensão instantânea, e qual é a velocidade de mudança de seu comprimento ou tensão? Para fornecer estas informações, os músculos e seus tendões são supridos abundantemente com dois tipos especiais de receptores sensoriais: (1) os *fusos musculares* (Fig. 54-2), que estão distribuídos no ventre do músculo e enviam informações para o sistema nervoso sobre o comprimento do músculo ou a velocidade de mudança do comprimento, e (2) os *órgãos tendinosos de Golgi* (Fig. 54-7),

que estão localizados nos tendões musculares e transmitem informação sobre a tensão do tendão ou a velocidade de alteração na tensão do músculo.

Os sinais desses dois receptores são inteiramente ou quase inteiramente para o controle intrínseco do músculo. Eles operam quase completamente a um nível subconsciente. Mesmo assim, eles transmitem uma quantidade enorme de informação não somente para a medula espinhal mas também para o cerebelo, e mesmo para o córtex cerebral, auxiliando cada uma dessas regiões do sistema nervoso no controle da contração muscular.

Função Receptora do Fuso Muscular

Inervação Motora e Estrutura do Fuso Muscular. A organização do fuso muscular é apresentada na Figura 54-2. Cada fuso possui de 3 a 10 milímetros de comprimento. Ele é constituído de três a 12 *fibras intrafusais* muito pequenas que são pontiagudas em suas extremidades e ligadas ao glicócálice das fibras musculares esqueléticas *extrafusais* grandes e circunjacentes.

Cada fibra muscular intrafusar é uma fibra muscular esquelética muito pequena. Entretanto, a região central de cada uma dessas fibras — isto é, a área mediana entre as duas extremidades — tem poucos ou não possui filamentos de actina e miosina. Portanto, esta porção central não se contrai quando as extremidades se contraem. Em vez disso, ela funciona como um receptor sensorial, como descrito adiante. As porções terminais que se contraem são excitadas pelas pequenas *fibras nervosas motoras gama* que se originam dos pequenos neurônios motores tipo A gama, localizados no corno anterior da medula espinhal, como descrito anteriormente. Essas fibras nervosas motoras gama são também chamadas de *fibras eferentes gama*, em contraposição às grandes *fibras eferentes alfa* (fibras nervosas tipo A alfa) que inervam os músculos esqueléticos extrafusais.

Inervação Sensorial do Fuso Muscular. A porção receptora do fuso muscular é a porção central. Nesta região, as fibras musculares intrafusais não possuem os elementos contráteis actina e miosina. Como mostrado na Figura 54-2, e em mais detalhes na Figura 54-3, as fibras sensoriais originam-se nesta região. Elas são estimuladas pelo estiramento da região central do fuso. Pode-se observar facilmente que o receptor do fuso muscular pode ser excitado de duas maneiras:

1. Com o aumento do comprimento do músculo ocorre o estiramento da região central do fuso e, portanto, excita o receptor.
2. Mesmo que o comprimento do músculo não se altere, a contração das regiões terminais das fibras intrafusais do fuso provocam o estiramento da região central do fuso e, portanto, excitam o receptor.

São encontrados dois tipos de terminações sensoriais nesta região central do fuso muscular. São as *terminações ou receptores primários* e as *terminações ou receptores secundários*.

Receptores Primários. No centro da área receptora, uma fibra nervosa sensorial grande envolve a parte central de cada fibra intrafusar, formando a chamada *terminação ou receptor primário* ou *receptor anulospiral*. Esta fibra ner-

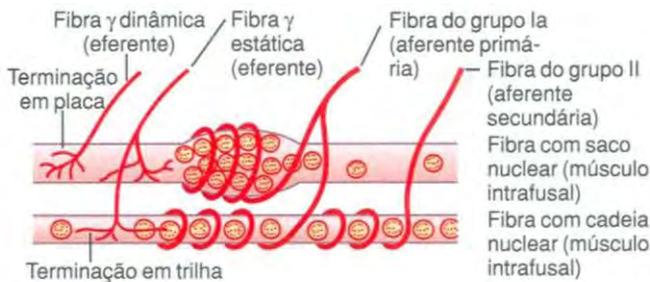


Figura 54-3

Detalhes das conexões neurais das fibras dos fusos musculares com saco nuclear e cadeia nuclear. (Modificada de Stein RB: *Peripheral control of movement. Physiol Rev* 54:225, 1974.)

vosa é uma fibra tipo Ia, com aproximadamente 17 micrômetros de diâmetro, e ela transmite sinais sensoriais para a medula espinhal a uma velocidade de 70 a 120 m/s, tão rápida como qualquer tipo de fibra nervosa encontrada em nosso corpo.

Receptores Secundários. Geralmente, uma fibra nervosa sensorial menor (algumas vezes são duas fibras) — fibras tipo II com um diâmetro médio de 8 micrômetros — inerva a região receptora em um ou em ambos os lados da terminação primária, como mostrado nas Figuras 54-2 e 54-3. Esta terminação sensorial é chamada de *terminação ou receptor secundário*; às vezes ela envolve as fibras intrafusais do mesmo modo que as fibras tipo Ia, mas geralmente ela se espalha como os ramos de um arbusto.

Divisão das Fibras Intrafusais em Fibras com Cadeia Nuclear e Fibras com Saco Nuclear — Respostas Estáticas e Dinâmicas do Fuso Muscular. Há também dois tipos de fibras intrafusais no fuso muscular: (1) *fibras musculares com saco nuclear* (de uma a três em cada fuso), nas quais muitos núcleos da fibra muscular estão reunidos em “sacos” expandidos na região central da área receptora, como está mostrado pelas fibras na parte superior da Figura 54-3, e (2) *fibras com cadeia nuclear* (de três a nove), que têm metade do diâmetro e metade do comprimento das fibras com saco nuclear e têm os núcleos alinhados em uma cadeia através da área receptora, como mostrado pelas fibras na parte inferior da figura. As terminações nervosas sensoriais primárias (fibra sensorial de 17 micrômetros) são excitadas tanto pelas fibras intrafusais com saco nuclear quanto pelas fibras com cadeia nuclear. Ao contrário, as terminações secundárias (fibra sensorial de 8 micrômetros) são geralmente excitadas somente pelas fibras com cadeia nuclear. Essas relações estão apresentadas na Figura 54-3.

Resposta das Terminações Primárias e Secundárias ao Comprimento do Receptor — Resposta “Estática”. Quando a região receptora do fuso muscular é estirada *lentamente*, o número de impulsos transmitidos por ambas às terminações, primária e secundária, aumenta quase na proporção direta em relação ao grau de estiramento, e as terminações continuam a transmitir esses impulsos por vários minutos. Este efeito é chamado de

resposta estática dos receptores do fuso, significando simplesmente que ambas as terminações, primária e secundária, continuam a transmitir seus sinais por no mínimo vários minutos se o fuso muscular permanecer estirado.

Resposta da Terminação Primária (Mas não da Terminação Secundária) à Velocidade de Mudança do Comprimento do Receptor — Resposta “Dinâmica”. Quando o comprimento do fuso aumenta rapidamente, a terminação primária (mas não a terminação secundária) é estimulada forte e seletivamente. Este estímulo da terminação primária é chamado de *resposta dinâmica*, o que significa que a terminação primária responde muito ativamente à rápida *velocidade de alteração* no comprimento do fuso. Mesmo quando o comprimento de um fuso aumenta somente uma fração de micrômetro, se este aumento ocorre em uma quantidade enorme de excesso de impulsos para as grandes fibras sensoriais de 17 micrômetros, *mas somente enquanto o comprimento está realmente aumentando*. Tão logo o comprimento pare de aumentar, esta frequência de descarga de impulsos extra retorna ao nível muito menor da resposta estática que está ainda presente no sinal.

Ao contrário, quando o fuso encurta, ocorrem sinais sensoriais exatamente opostos. Assim, as terminações primárias enviam sinais extremamente fortes, positivos ou negativos, para a medula espinhal, para informá-la de qualquer alteração no comprimento do fuso muscular.

Controle da Intensidade das Respostas Estática e Dinâmica pelos Neurônios Motores Gama. Os neurônios motores gama que inervam os fusos musculares podem ser divididos em dois tipos: gama-dinâmico (gama-d) e gama-estático (gama-e). O primeiro excita principalmente as fibras intrafusais com saco nuclear, e o segundo excita principalmente as fibras intrafusais com cadeia nuclear. Quando as fibras gama-d excitam as fibras com saco nuclear, a resposta dinâmica do fuso muscular torna-se tremendamente aumentada, enquanto a resposta estática dificilmente é afetada. Ao contrário, a estimulação das fibras gama-e, que excitam as fibras com cadeia nuclear, aumenta a resposta estática, enquanto tem pouca influência sobre a resposta dinâmica. Os parágrafos subseqüentes ilustram que esses dois tipos de respostas dos fusos musculares são importantes em diferentes tipos de controle muscular.

Descarga Contínua dos Fusos Musculares sob Condições Normais. Normalmente, em particular, quando há algum grau de excitação gama, os fusos musculares emitem impulsos nervosos sensoriais continuamente. O estiramento dos fusos musculares aumenta a frequência de disparos, enquanto o encurtamento do fuso reduz a frequência de disparos. Assim, os fusos podem enviar para a medula espinhal tanto *sinais positivos* — isto é, quantidades aumentadas de impulsos indicando o estiramento do músculo — quanto *sinais negativos* — quantidades abaixo do normal de impulsos indicando que o músculo não está estirado.

Reflexo de Estiramento Muscular

A manifestação mais simples da função do fuso muscular é o *reflexo de estiramento muscular*. Sempre que um mús-

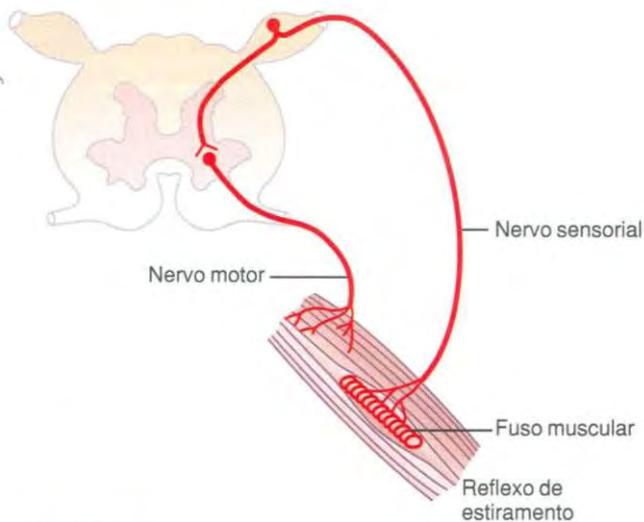


Figura 54-4

Circuito neuronal do reflexo de estiramento.

culo é estendido rapidamente, a excitação dos fusos causa a contração reflexa das fibras musculares esqueléticas grandes (extrafusais) do próprio músculo estirado e também dos músculos sinérgicos estreitamente relacionados.

Circuitos Neurais do Reflexo de Estiramento. A Figura 54-4 demonstra o circuito básico do reflexo de estiramento do fusso muscular, mostrando uma fibra nervosa proprioceptiva tipo Ia originando-se em um fusso muscular e entrando pela raiz dorsal da medula espinhal. Uma ramificação desta fibra, então, segue diretamente para o corno anterior da substância cinzenta da medula e faz sinapse diretamente com os neurônios motores anteriores, que enviam fibras nervosas motoras para o mesmo músculo de onde as fibras do fusso muscular se originaram. Assim, esta é uma *via monossináptica* que possibilita que um sinal reflexo retorne ao músculo, com o menor atraso possível, após a excitação do fusso. A maioria das fibras tipo II do fusso muscular termina em interneurônios múltiplos na substância cinzenta da medula espinhal, e estes transmitem sinais, com um retardo, para os neurônios motores anteriores, ou se prestam a outras funções.

Reflexo de Estiramento Dinâmico e Reflexos de Estiramento Estático. O reflexo de estiramento pode ser dividido em dois componentes: o reflexo de estiramento dinâmico e o reflexo de estiramento estático. O *reflexo de estiramento dinâmico* é provocado por um sinal dinâmico potente transmitido a partir das terminações sensoriais primárias dos fusos musculares, causados pelo estiramento ou encurtamento rápidos. Isto é, quando o músculo é rapidamente estirado ou encurtado, um sinal forte é transmitido para a medula espinhal; isto produz uma contração reflexa forte e instantânea (ou redução da contração) do mesmo músculo do qual o sinal teve origem. Assim, o reflexo se opõe às alterações rápidas no comprimento do músculo.

O reflexo de estiramento dinâmico termina em uma fração de segundo após o músculo ter sido estendido (ou encurtado) para seu novo comprimento, mas, então, um reflexo de estiramento estático mais fraco continua por um período prolongado. Este reflexo é provocado pelos

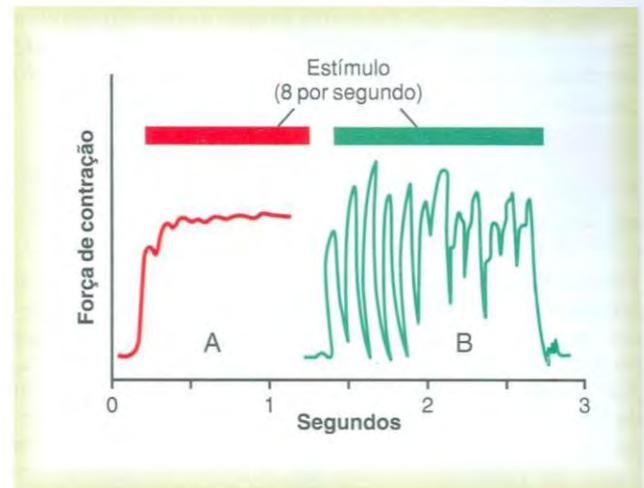


Figura 54-5

Contração muscular provocada por um sinal da medula espinhal sob duas condições: curva A, em um músculo normal, e curva B, em um músculo cujos fusos musculares foram desnervados pela secção das raízes posteriores da medula espinhal há 82 dias. Note o efeito alisador do reflexo do fusso muscular na curva A. (Modificada de Creed RS, et al: Reflex Activity of the Spinal Cord. New York: Oxford University Press, 1932.)

sinais dos receptores estáticos contínuos transmitidos por ambas as terminações, primária e secundária. A importância desse reflexo de estiramento estático reside no fato de ele manter o grau de contração muscular razoavelmente constante, exceto quando o sistema nervoso de uma pessoa determina que seja diferente.

Função de "Amortecimento" dos Reflexos de Estiramento Dinâmico e Estático

Uma função especialmente importante do reflexo de estiramento é a sua capacidade de prevenir oscilações ou sacudidas dos movimentos do corpo. Esta é uma função de *amortecimento* ou alisamento, como explicado no parágrafo seguinte.

Mecanismos de Amortecimento no Alisamento da Contração Muscular. Os sinais da medula espinhal são transmitidos para um músculo, geralmente, em uma forma não-alisada, aumentando em intensidade em poucos milissegundos, em seguida diminuindo em intensidade, e então mudando para outro nível de intensidade, e assim por diante. Quando o sistema do fusso muscular não está funcionando satisfatoriamente, a contração muscular é brusca durante o curso de tal sinal. Este efeito está demonstrado na Figura 54-5. Na curva A, o reflexo do fusso muscular do músculo excitado está intacto. Note que a contração é relativamente suave, mesmo que o nervo motor que inerva o músculo seja excitado a uma baixa frequência de apenas oito sinais por segundo. A curva B ilustra o mesmo experimento em um animal cujos nervos sensoriais do fusso muscular foram seccionados há três meses. Note que a contração muscular não é alisada. Assim, a curva A demonstra graficamente a capacidade do mecanismo de amortecimento em suavizar as contrações musculares,

mesmo que os sinais aferentes primários para o sistema motor possam ser eles mesmos bruscos. Este efeito pode ser chamado também de uma função de *pró-mediação do sinal* do reflexo do fuso muscular.

Função do Fuso Muscular na Atividade Motora Voluntária

Para enfatizar a importância do sistema eferente gama, é importante reconhecer que 31% de todas as fibras nervosas motoras para o músculo são fibras motoras eferentes do tipo A gama finas, em vez de fibras motoras tipo A alfa. Sempre que os sinais são transmitidos do córtex motor ou de qualquer outra área do encéfalo para os neurônios motores alfa, na maioria das vezes os neurônios motores gama são estimulados simultaneamente, um efeito chamado de *co-ativação* dos neurônios motores alfa e gama. Este faz com que tanto as fibras músculo-esqueléticas extrafusais como as fibras músculo-esqueléticas intrafusais do fuso muscular se contraíam ao mesmo tempo.

Os propósitos de contrair as fibras musculares intrafusais ao mesmo tempo que as fibras músculo-esqueléticas extrafusais são dois: primeiro, para impedir a alteração do comprimento da porção receptora do fuso muscular durante o curso de uma contração muscular. Portanto, a co-ativação impede que o reflexo do fuso muscular se oponha à contração muscular. Segundo, para manter adequada a função de amortecimento do fuso muscular, independente de qualquer alteração no comprimento do músculo. Por exemplo, se o fuso muscular não contraísse e relaxasse juntamente com as fibras musculares extrafusais, a porção receptora do fuso poderia algumas vezes ficar flácida e outras superestirada, e, em nenhuma das condições, operando sob condições ideais para a função do fuso.

Áreas Encefálicas Envolvidas no Controle do Sistema Motor Gama

O sistema eferente gama é estimulado especificamente por sinais provenientes da *região facilitatória bulborreticular* do tronco cerebral e, secundariamente, por impulsos transmitidos para a área bulborreticular a partir do (1) *cerebelo*, (2) *gânglios da base* e (3) *córtex cerebral*.

Pouco se sabe sobre os mecanismos precisos de controle do sistema eferente gama. Entretanto, como a área facilitatória bulborreticular está particularmente relacionada às contrações antigravitacionais, e como os músculos antigravitacionais têm uma densidade especialmente alta de fusos musculares, é dada ênfase à importância do mecanismo eferente gama no amortecimento dos movimentos de diferentes partes do corpo durante a caminhada e a corrida.

Sistema do Fuso Muscular Estabiliza a Posição do Corpo durante uma Ação Tensa

Uma das funções mais importantes do sistema do fuso muscular é estabilizar a posição do corpo durante qualquer ação motora tensa. Para isso, a região facilitatória bulborreticular e as áreas relacionadas do tronco cerebral transmitem sinais excitatórios através das fibras nervosas gama para as fibras musculares intrafusais dos fusos musculares. Isto encurta as terminações dos fusos e estira as regiões receptoras centrais, aumentando assim seu sinal de saída. Entretanto, se os fusos de ambos os lados de cada articulação são ativados ao mesmo tempo, a excitação reflexa dos

músculos esqueléticos de ambos os lados da articulação também aumenta, produzindo músculos tensos e firmes, opostos de cada lado da articulação. O resultado final é que a posição da articulação torna-se fortemente estabilizada, e qualquer força que tenda a mover a articulação de sua posição atual é antagonizada pelos reflexos de estiramento altamente sensibilizados que operam em ambos os lados da articulação.

Em qualquer momento que um indivíduo necessite realizar uma função muscular que requeira um posicionamento extremamente delicado e exato, a excitação dos fusos musculares apropriados pelos sinais provenientes da região facilitatória bulborreticular do tronco cerebral estabiliza as posições das principais articulações. Isto auxilia bastante na realização dos movimentos voluntários detalhados adicionais (dos dedos ou de outras partes do corpo) necessários para os procedimentos motores complexos.

Aplicações Clínicas do Reflexo de Estiramento

Quase todas as vezes que um médico realiza um exame físico em um paciente, ele provoca reflexos de estiramento múltiplos. O objetivo é determinar quanto de excitação basal, ou "tônus", o encéfalo está enviando para a medula espinhal. Este reflexo é provocado como descrito a seguir.

Reflexo Patelar e Outros Reflexos de Estiramento. Clinicamente, um método usado para determinar a sensibilidade dos reflexos de estiramento é provocar o reflexo patelar e outros abalos musculares. O reflexo patelar pode ser induzido batendo-se no tendão patelar com um martelo de reflexo; isto instantaneamente estira o músculo quadríceps e ativa o *reflexo de estiramento dinâmico*, que faz com que a perna "se lance" para frente. A parte superior da Figura 54-6 mostra um miograma do músculo quadríceps registrado durante um reflexo patelar.

Reflexos semelhantes podem ser obtidos a partir de quase todos os músculos do corpo, batendo-se no tendão do músculo ou no ventre do próprio músculo. Em outras palavras, o estiramento rápido do fuso muscular é tudo que se necessita para induzir um reflexo de estiramento dinâmico.

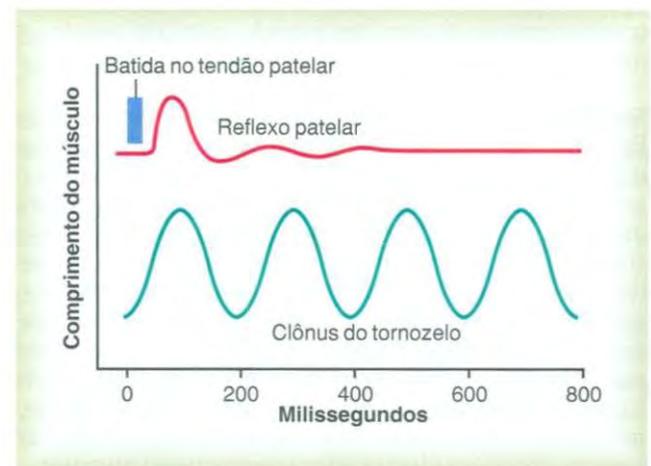


Figura 54-6

Miogramas registrados no músculo quadríceps durante a indução do reflexo patelar (*acima*) e do músculo gastrocnêmio durante o clônus do tornozelo (*abaixo*).

Os abalos musculares são usados pelos neurologistas para avaliar o grau de facilitação dos centros da medula espinhal. Quando uma grande quantidade de impulsos facilitatórios está sendo transmitida de regiões superiores do sistema nervoso central para a medula, os abalos musculares resultantes dos reflexos pesquisados são muito exagerados. Ao contrário, se os impulsos facilitatórios estão deprimidos ou abolidos, os abalos musculares estarão consideravelmente enfraquecidos ou ausentes. Esses reflexos são mais utilizados para a determinação da presença ou ausência de espasticidade muscular causada por lesões das áreas motoras encefálicas ou por doenças que excitam a área facilitatória bulborreticular do tronco cerebral. Habitualmente, grandes *lesões nas áreas motoras corticais*, mas não nas áreas inferiores de controle motor (especialmente lesões provocadas por derrames ou tumores cerebrais), provocam reflexos de estiramento musculares muito exagerados nos músculos do lado oposto do corpo.

Clônus — Oscilações dos Abalos Musculares. Em certas condições, os abalos musculares podem oscilar, um fenômeno chamado de *clônus* muscular (ver miograma inferior na Fig. 54-6). A oscilação pode ser particularmente bem explicada em relação ao clônus do tornozelo, como descrito a seguir.

Se uma pessoa está de pé na ponta dos dedos e cai rapidamente para a frente estirando os músculos gastrocnêmios, são gerados impulsos para o reflexo de estiramento, os quais são transmitidos dos fusos musculares para a medula espinhal. Estes impulsos excitam reflexamente o músculo estirado, que levanta o corpo novamente. Após uma fração de segundos, a contração reflexa do músculo extingue-se e o corpo cai novamente, estirando, assim, os fusos pela segunda vez. Novamente, um reflexo de estiramento dinâmico levanta o corpo, mas este também se extingue após uma fração de segundos, e o corpo cai uma vez mais, iniciando um novo ciclo. Deste modo, o reflexo de estiramento do músculo gastrocnêmio continua a oscilar, geralmente por longos períodos; isto é o clônus.

O clônus geralmente ocorre apenas quando o reflexo de estiramento está muito sensibilizado pelos impulsos facilitatórios provenientes do cérebro. Por exemplo, em um animal descerebrado, em que os reflexos de estiramento estão muito facilitados, o clônus se desenvolve rapidamente. Para determinar o grau de facilitação da medula espinhal, os neurologistas testam os pacientes quanto ao estado de clônus, estirando rapidamente um músculo e aplicando uma força de estiramento constante a ele. Se ocorrer o clônus, é certo que o grau de facilitação está alto.

Reflexo Tendinoso de Golgi

Órgão Tendinoso de Golgi Auxilia no Controle da Tensão Muscular. O órgão tendinoso de Golgi, mostrado na Figura 54-7, é um receptor sensorial encapsulado através do qual passam as fibras tendinosas musculares. Aproximadamente 10 a 15 fibras musculares estão geralmente conectadas a cada órgão tendinoso de Golgi, e o órgão é estimulado quando este pequeno feixe de fibras musculares é “tensionado” pela contração ou pelo estiramento do músculo. Assim, a principal diferença entre a excitação do órgão tendinoso de Golgi e a do fuso muscular é que o fuso detecta o comprimento do músculo e as alterações no comprimento do músculo, enquanto o órgão tendinoso detecta a tensão do músculo refletida no próprio tendão.

O órgão tendinoso, como o receptor primário do fuso muscular, tem tanto uma *resposta dinâmica* quanto uma *resposta estática*, respondendo intensamente quando a tensão no músculo aumenta rapidamente (resposta dinâ-

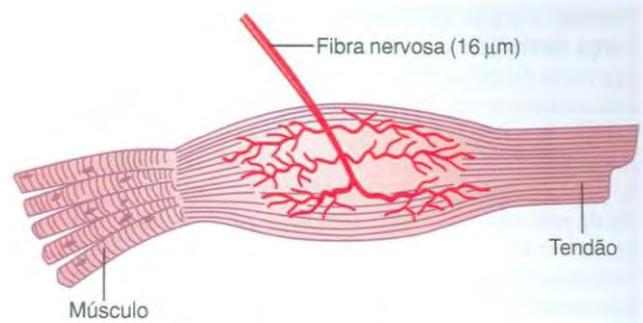


Figura 54-7
Órgão tendinoso de Golgi.

mica), mas diminuindo, em uma fração de segundos, para um nível mais inferior de disparo do estado de repouso, que é quase diretamente proporcional à tensão no músculo (resposta estática). Assim, os órgãos tendinosos de Golgi informam instantaneamente o sistema nervoso sobre o grau de tensão de cada pequeno segmento de cada músculo.

Transmissão de Impulsos do Órgão Tendinoso para o Sistema Nervoso Central. Os sinais do órgão tendinoso são transmitidos através de fibras nervosas tipo Ib, de condução rápida e grande diâmetro, de aproximadamente 16 micrômetros, apenas ligeiramente menores que aquelas das terminações primárias do fuso muscular. Essas fibras, como aquelas das terminações primárias do fuso, transmitem sinais para áreas da medula espinhal, e também, após fazer sinapse no corno dorsal da medula espinhal, através das vias de fibras longas, tais como os tratos espinocerebelares, para o cerebelo, e, através de outros tratos, para o córtex cerebral. O sinal local da medula espinhal excita um único interneurônio *inibitório* que inibe o neurônio motor anterior. Este circuito local inibe diretamente o próprio músculo sem afetar os músculos adjacentes. A relação entre os sinais para o encéfalo e a função do cerebelo e outras partes do encéfalo no controle muscular é discutida no Capítulo 56.

Natureza Inibitória do Reflexo Tendinoso e Sua Importância

Quando os órgãos tendinosos de Golgi de um tendão muscular são estimulados por um aumento da tensão em um músculo relacionado, os sinais são transmitidos para a medula espinhal produzindo os efeitos reflexos no respectivo músculo. Este reflexo é inteiramente *inibitório*. Assim, esse reflexo fornece um mecanismo de *retroalimentação negativa* que previne o desenvolvimento de uma tensão excessiva no músculo.

Quando a tensão no músculo e, portanto, no tendão, torna-se extrema, o efeito inibitório do órgão tendinoso pode ser tão grande que leva a uma reação rápida na medula espinhal que causa um relaxamento instantâneo de todo o músculo. Este efeito é chamado de *reação de alongamento*; provavelmente, este é um mecanismo de proteção para prevenir o rompimento do músculo ou a separação do tendão de seus ligamentos ao osso. Sabemos, por exemplo, que a estimulação elétrica direta dos músculos no laboratório, que não pode ser antagonizada por este reflexo negativo, pode ocasionalmente produzir tais efeitos destrutivos.

Possível Função do Reflexo Tendinoso na Equalização da Força Contrátil entre as Fibras Musculares. Outra função provável do reflexo tendinoso de Golgi é equalizar as forças contráteis das diversas fibras musculares. Isto é, aquelas fibras que exercem um excesso de tensão tornam-se inibidas pelo reflexo, enquanto aquelas que exercem muito pouca tensão tornam-se mais excitadas devido à ausência da inibição reflexa. Isto faz com que a carga do músculo se distribua por todas as fibras e previne a lesão em áreas isoladas do músculo, onde uma quantidade pequena de fibras poderia ser sobrecarregada.

Função dos Fusos Musculares e dos Órgãos Tendinosos de Golgi em Associação com o Controle Motor pelos Centros Encefálicos Superiores

Embora tenhamos enfatizado a função dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos de Golgi no controle da função motora pela medula espinhal, esses dois órgãos sensoriais também informam os centros de controle motor superiores das alterações instantâneas que ocorrem nos músculos. Por exemplo, o trato espinocerebelar dorsal conduz informação instantânea dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos de Golgi diretamente para o cerebelo com velocidades de condução próximas de 120 m/s, a condução mais rápida verificada em qualquer lugar do encéfalo e da medula espinhal. Vias adicionais transmitem informações semelhantes para as regiões reticulares do tronco cerebral e, em menor extensão, para todas as áreas motoras do córtex cerebral. Como discutido nos Capítulos 55 e 56, a informação desses receptores é fundamental para o controle, por retroalimentação, dos sinais motores que se originam em todas essas áreas.

Reflexo Flexor e Reflexos de Retirada

No animal espinhal ou descerebrado, quase todos os tipos de estímulos sensoriais cutâneos de um membro provavelmente causarão a contração dos músculos flexores daquele membro, com a retirada do membro do objeto estimulador. Este é chamado de *reflexo flexor*.

O reflexo flexor, na sua forma clássica, é provocado mais fortemente pela estimulação das terminações para dor, tais como uma alfinetada, calor, ferimento, e por esta razão ele é também chamado de *reflexo nociceptivo*, ou simplesmente de *reflexo à dor*. A estimulação dos receptores para tato pode também provocar um reflexo flexor mais fraco e menos prolongado.

Se alguma parte do corpo, exceto os membros, é estimulada dolorosamente aquela parte, de modo semelhante, será *retirada do estímulo*, mas o reflexo pode não se restringir aos músculos flexores, embora seja basicamente o mesmo tipo de reflexo. Portanto, os vários padrões desses reflexos em diferentes áreas do corpo são chamados de *reflexos de retirada*.

Mecanismo Neuronal do Reflexo Flexor. A parte esquerda da Figura 54-8 mostra as vias neuronais para o reflexo fle-

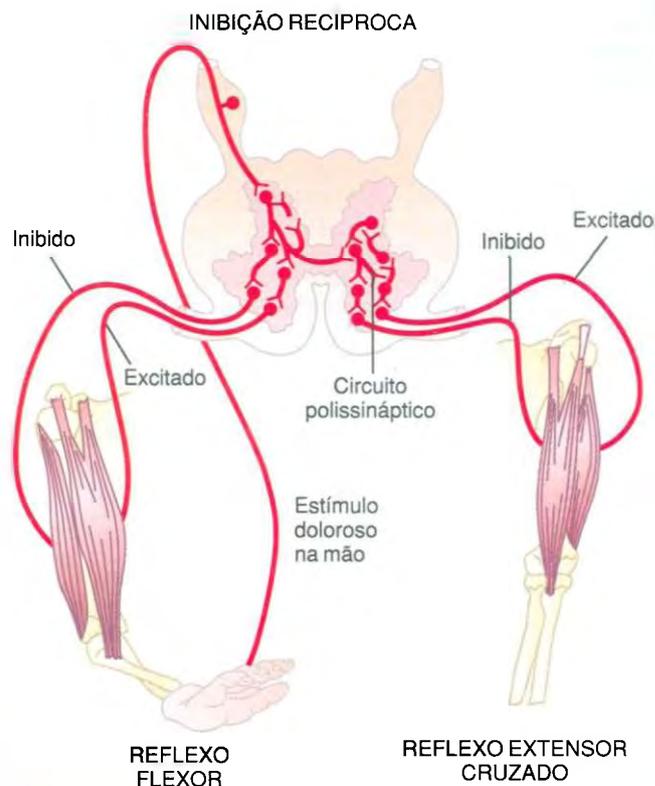


Figura 54-8

Reflexo flexor, reflexo extensor cruzado e inibição recíproca.

xor. Neste caso, um estímulo doloroso foi aplicado na mão; como resultado, os músculos flexores do braço tornaram-se excitados, retirando, assim, a mão do estímulo doloroso.

As vias que provocam o reflexo flexor não passam diretamente para os neurônios motores anteriores, mas passam primeiro pelo conjunto de interneurônios da medula espinhal, e, somente secundariamente, para os neurônios motores. O circuito mais curto possível é uma via de três ou quatro neurônios; entretanto, a maioria dos sinais do reflexo trafega por muitos neurônios e envolve os seguintes tipos básicos de circuitos: (1) circuitos divergentes para propagar o reflexo para os músculos necessários para a retirada; (2) circuitos para a inibição dos músculos antagonistas, chamados de *circuitos de inibição recíproca*; e (3) circuitos que promovem a *pós-descarga*, com a duração de muitas frações de segundo após o estímulo ter terminado.

A Figura 54-9 mostra um miograma típico de um músculo flexor durante um reflexo flexor. O reflexo flexor aparece em poucos milissegundos após o nervo relacionado à dor ter sido estimulado. Então, nos próximos poucos segundos, o reflexo começa a entrar em *fadiga*, o que é característico de quase todos os reflexos integrativos complexos da medula espinhal. Finalmente, após o estímulo ter terminado, a contração do músculo retorna ao nível basal, mas, devido à *pós-descarga*, leva muitos milissegundos para que isso ocorra. A duração da *pós-descarga* depende da intensidade do estímulo sensorial que provocou o reflexo; um estímulo tátil fraco quase não provoca *pós-descarga*, enquanto um estímulo doloroso forte provoca uma *pós-descarga* que pode durar por um segundo ou mais.

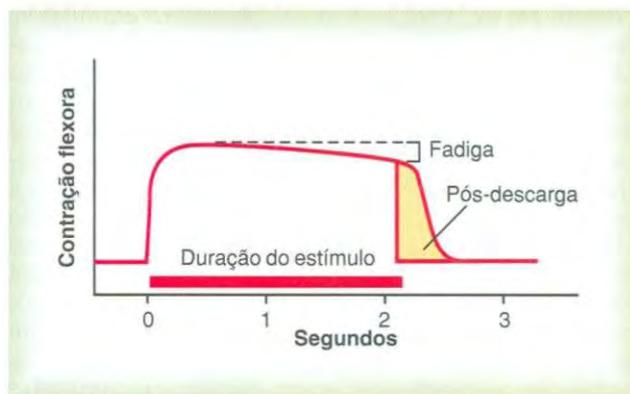


Figura 54-9

Miograma do reflexo flexor mostrando o início rápido do reflexo, um intervalo de fadiga, e, finalmente, a pós-descarga que ocorre após o término do estímulo.

A pós-descarga que ocorre no reflexo flexor resulta, quase certamente, de ambos os tipos de circuitos de descargas repetitivas, como discutido no Capítulo 46. Estudos eletrofisiológicos indicam que a pós-descarga imediata, com a duração de 6 a 8 milissegundos, é resultado do disparo repetitivo dos interneurônios excitados. A pós-descarga que ocorre após um estímulo doloroso forte, também, quase certamente é resultado das vias recorrentes que iniciam a oscilação nos circuitos de interneurônios reverberantes. Estes, por sua vez, transmitem impulsos para os neurônios motores anteriores, algumas vezes por vários segundos após o sinal sensorial ter terminado.

Assim, o reflexo flexor é organizado apropriadamente para retirar a parte do corpo irritada ou dolorida do estímulo. Além disso, devido à pós-descarga, o reflexo pode manter a parte irritada distante do estímulo por 0,1 a 3 segundos após a irritação ter terminado. Durante este tempo, outros reflexos e ações do sistema nervoso central podem mover todo o corpo para longe do estímulo doloroso.

Padrão de Retirada. O padrão de retirada do reflexo flexor provocado depende do nervo sensorial que é estimulado. Assim, o estímulo doloroso na face interna do braço provoca a contração dos músculos flexores do braço e também a contração dos músculos abdutores, empurrando o braço para fora. Em outras palavras, os centros integrativos da medula espinhal induzem a contração daqueles músculos que podem mais efetivamente remover a parte dolorida do corpo para longe do objeto que causa dor. Embora este princípio, chamado de princípio do “sinal local”, aplique-se a qualquer parte do corpo, ele é especialmente aplicável aos membros devido aos seus reflexos flexores altamente desenvolvidos.

Reflexo Extensor Cruzado

Aproximadamente 0,2 a 0,5 segundo após um estímulo provocar um reflexo flexor em um membro, o membro oposto começa a se estender. Isto é chamado de *reflexo extensor cruzado*. A extensão do membro oposto pode

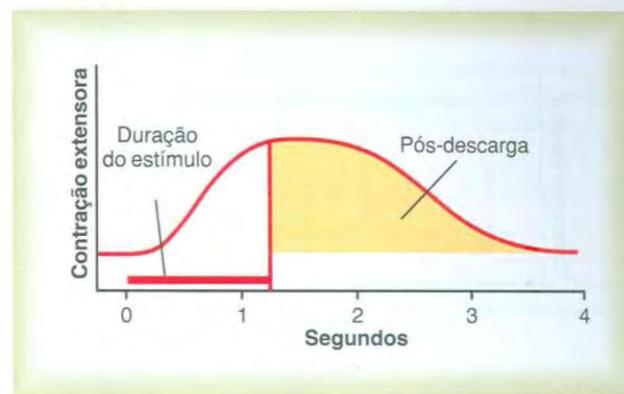


Figura 54-10

Miograma de um reflexo extensor cruzado mostrando o início lento, mas a pós-descarga prolongada.

empurrar todo o corpo para longe do objeto que causa o estímulo doloroso no membro retirado.

Mecanismo Neuronal do Reflexo Extensor Cruzado. A parte direita da Figura 54-8 mostra o circuito neuronal responsável pelo reflexo extensor cruzado, demonstrando que os sinais dos nervos sensoriais cruzam para o lado oposto da medula espinhal para excitar os músculos extensores. Uma vez que o reflexo extensor cruzado geralmente não se inicia antes de 200 a 500 milissegundos após o início do estímulo doloroso inicial, certamente muitos interneurônios estão envolvidos no circuito entre os neurônios sensoriais aferentes e os neurônios motores do lado oposto da medula, responsáveis pela extensão cruzada. Após a remoção do estímulo doloroso, o reflexo extensor cruzado tem um período mais longo de pós-descarga do que o reflexo flexor. Novamente, presume-se que essa pós-descarga prolongada seja o resultado de circuitos reverberantes entre interneurônios.

A Figura 54-10 mostra um miograma típico registrado de um músculo envolvido em um reflexo extensor cruzado. Isto demonstra a latência relativamente longa antes de o reflexo se iniciar e a longa pós-descarga no final do estímulo. A pós-descarga prolongada auxilia na manutenção da área dolorida do corpo afastada do objeto que causou a dor até que outras reações do sistema nervoso afastem todo o corpo do estímulo.

Inibição Recíproca e Inervação Recíproca

Nos parágrafos anteriores, salientamos muitas vezes que a excitação de um grupo de músculos está geralmente associada à inibição de outro grupo. Por exemplo, quando um reflexo de estiramento excita um músculo, este com frequência inibe simultaneamente os músculos antagonistas. Este é o fenômeno de *inibição recíproca* e o circuito neuronal responsável por esta relação recíproca é chamado de *inervação recíproca*. Da mesma forma, existem frequentemente relações recíprocas entre os músculos dos dois

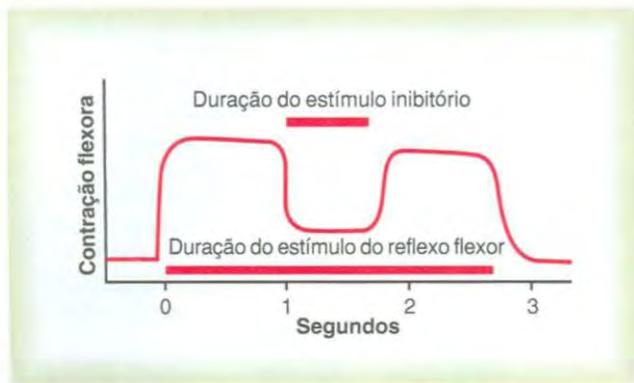


Figura 54-11

Miograma de um reflexo flexor mostrando a inibição recíproca causada por um estímulo inibitório a partir de um reflexo flexor mais forte no lado oposto do corpo.

lados do corpo, como exemplificado pelos reflexos dos músculos extensor e flexor, descritos anteriormente.

A Figura 54-11 mostra um exemplo típico de inibição recíproca. Neste caso, um reflexo flexor moderado mas prolongado é provocado a partir de um membro do corpo; enquanto este reflexo está ainda sendo provocado, um reflexo flexor mais forte é induzido no membro equivalente do lado oposto do corpo. Este reflexo mais forte envia sinais inibitórios recíprocos para o primeiro membro e reduz seu grau de flexão. Finalmente, a remoção do reflexo mais forte permite que o reflexo original reassuma sua intensidade prévia.

Reflexos Posturais e Locomoção

Reflexos Posturais e Locomotores da Medula Espinhal

Reação de Suporte Positivo ou Sustentação Positiva. A pressão no coxim plantar da pata de um animal descerebrado faz com que o membro se estenda contra a pressão aplicada no pé. De fato, este reflexo é tão forte que, se um animal, meses após a transecção da medula espinhal — isto é, quando os reflexos se tornam exagerados — é colocado sobre seus pés, o reflexo é em geral suficiente para enrijecer os membros de modo a suportar o peso do corpo. Este reflexo é chamado de *reação de suporte positivo* ou *reação de sustentação positiva*.

Essa reação de suporte positivo envolve um circuito complexo nos interneurônios semelhante aos circuitos responsáveis pelos reflexos flexor e extensor cruzado. O local da pressão no coxim do pé determina a direção na qual o membro irá se estender; a pressão de um lado causa a extensão naquela direção, um efeito chamado de *reação magnética*. Esta auxilia a impedir que o animal caia daquele lado.

Reflexos Espinhais de “Endireitamento”. Quando um animal espinhal é deitado sobre um dos lados do corpo, ele fará movimentos não coordenados tentando assumir a

postura em pé. Este é chamado de *reflexo espinhal de endireitamento*. Tal reflexo demonstra que alguns reflexos relativamente complexos associados à postura são integrados na medula espinhal. De fato, um animal com a medula torácica transecionada e bem cicatrizada entre os níveis que dão origem à inervação dos membros anteriores e a dos membros posteriores, pode-se endireitar a partir da posição deitada e pode mesmo andar usando tanto suas patas posteriores quanto as anteriores. No caso de um gambá com uma transecção semelhante da medula torácica, os movimentos de andar dos membros posteriores são apenas um pouco diferentes daqueles de um gambá normal — a diferença é que os movimentos de andar dos membros posteriores não são sincronizados com os dos membros anteriores.

Movimentos de Andar e de Marcha Movimentos de Marcha Rítmicos de um Único Membro.

Movimentos de marcha rítmicos são observados frequentemente nos membros de animais espinhalizados. De fato, mesmo quando a porção lombar da medula espinhal é separada do restante da medula e uma secção longitudinal central é feita abaixo para bloquear as conexões neuronais entre os dois lados da mesma e entre os dois membros, cada membro inferior pode ainda realizar funções de marcha individuais. A flexão para frente do membro é seguida, em aproximadamente um segundo, por uma extensão para trás. Então, ocorre a flexão novamente, e o ciclo é repetido muitas vezes.

Esta oscilação para trás e para frente entre os músculos flexores e extensores pode ocorrer mesmo após os nervos sensoriais terem sido cortados, e isto parece resultar principalmente dos circuitos de inibição mutuamente recíprocos dentro da matriz da medula espinhal, oscilando entre os neurônios que controlam os músculos agonistas e antagonistas.

Os sinais sensoriais dos coxins plantares e dos sensores de posição em torno das articulações têm um papel importante no controle da pressão do pé e na frequência da marcha quando é permitido que o pé ande sobre uma superfície. Realmente, o mecanismo espinhal para o controle da marcha pode ser mesmo mais complexo. Por exemplo, se o topo do pé encontra uma obstrução durante um impulso para a frente, este parará por um tempo; então, numa seqüência rápida, o pé será erguido mais alto e seguirá para a frente para ser colocado sobre a obstrução. Este é o *reflexo de tropeço*. Assim, a medula espinhal é um controlador inteligente do andar.

Movimentos de Marcha Recíprocos dos Membros Opostos.

Se a medula espinhal lombar não for seccionada medialmente no sentido longitudinal, toda vez que a marcha ocorrer com um membro projetando-se para frente, o membro oposto geralmente se moverá para trás. Este efeito é resultado da inervação recíproca entre os dois membros.

Movimentos de Marcha em Diagonal dos Quatro Membros —

Reflexo da Marcha. Se um animal espinhalizado bem cicatrizado (com transecção espinhal cervical acima da área dos membros anteriores na medula) é segurado acima do chão e suas pernas ficam pendentes, como mostrado na Figura 54-12, o estiramento dos membros pode, ocasio-

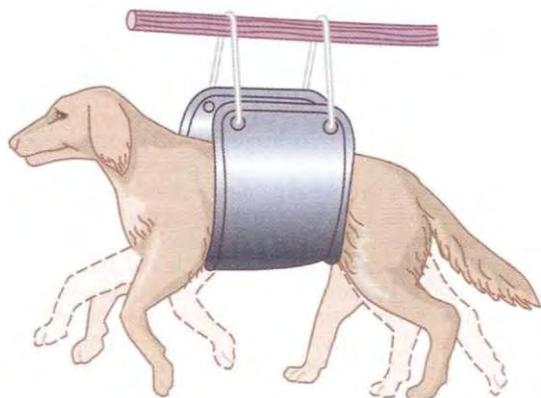


Figura 54-12

Movimentos diagonais de marcha exibidos por um animal espinhalizado.

nalmente, provocar os reflexos de marcha envolvendo os quatro membros. Em geral, a marcha ocorre diagonalmente entre os membros anteriores e posteriores. Esta resposta diagonal é outra manifestação da inervação recíproca, neste caso envolvendo os membros anteriores e os posteriores. Esse andar com os quatro membros é chamado de *reflexo da marcha*.

Reflexo de Galope. Outro tipo de reflexo que se desenvolve ocasionalmente em um animal espinhalizado é o reflexo de galope, em que ambos os membros anteriores se movem para trás e, em harmonia, os membros posteriores movem-se para frente. Isto ocorre geralmente quando estímulos de pressão ou de estiramento quase iguais são aplicados aos membros de ambos os lados do corpo ao mesmo tempo; estímulos diferentes provocam o reflexo de andar diagonal. Isto está de acordo com o padrão normal de andar e galopar, pois no andar somente um membro anterior e um membro posterior são estimulados ao mesmo tempo, o que predispõe o animal a continuar andando. Ao contrário, quando o animal bate no chão durante o galope, ambos os membros anteriores e ambos os membros posteriores são estimulados quase igualmente, o que predispõe o animal a manter o galope e, portanto, continuar o padrão de movimento.

Reflexo de Coçar

Um reflexo espinhal especialmente importante em alguns animais é o reflexo de coçar, que é deflagrado pela *sensação de coceira ou cócega*. Ele envolve duas funções: (1) a *sensação de posição* que possibilita que a pata encontre o local exato da irritação sobre a superfície do corpo, e (2) o *movimento de vaivém de coçar*.

A *sensação de posição* do reflexo de coçar é uma função muito desenvolvida. Se uma pulga está se movendo em um local bem anterior, como o ombro de um animal espinhalizado, a pata anterior pode ainda encontrar esta posição, embora 19 músculos no membro devam ser contraídos simultaneamente em um padrão preciso para trazer a pata até a posição da pulga. Para tornar o reflexo ainda mais complexo, quando a pulga cruza a linha média, a primeira pata pára de coçar e a pata oposta co-

meça o movimento de vaivém de coçar, e eventualmente encontra a pulga.

O *movimento de vaivém de coçar*, da mesma forma que os movimentos de marcha da locomoção, envolve os circuitos de inervação recíproca que causam a oscilação.

Reflexos Espinhais que Provocam Espasmo Muscular

Nos seres humanos, o espasmo muscular local é observado frequentemente. Na maioria, se não em todos os casos, a causa do espasmo local é a dor localizada.

Espasmo Muscular Resultante de um Osso Quebrado. Um tipo de espasmo clinicamente importante ocorre nos músculos que envolvem um osso quebrado. Ele resulta de impulsos dolorosos iniciados nas bordas quebradas do osso, o que faz com que os músculos que envolvem a área se contraíam tonicamente. A injeção de um anestésico local nas bordas do osso, aliviando a dor, abrandam o espasmo; uma anestesia geral profunda, tal como a anestesia com éter, também alivia o espasmo. Geralmente, um desses dois procedimentos anestésicos é necessário até que o espasmo possa ser superado suficientemente para que as duas extremidades do osso retornem à sua posição apropriada.

Espasmo do Músculo Abdominal na Peritonite. Outro tipo de espasmo local causado por reflexos espinhais é o espasmo abdominal que resulta da irritação do peritônio parietal pela peritonite. Neste caso, também, o alívio da dor provocado pela peritonite permite que o músculo espástico relaxe. O mesmo tipo de espasmo ocorre geralmente durante as operações cirúrgicas; por exemplo, durante as cirurgias abdominais, impulsos das sensações de dor no peritônio parietal geralmente fazem com que os músculos abdominais se contraíam fortemente, algumas vezes empurrando os intestinos através do corte cirúrgico. Por isso, a anestesia profunda é geralmente necessária para as cirurgias intra-abdominais.

Cãibra Muscular. Outro tipo ainda de espasmo local é a típica cãibra muscular. Estudos eletromiográficos indicam que as causas de alguns tipos de cãibras musculares, como descritos a seguir, são: qualquer fator irritante local ou anormalidade metabólica de um músculo, como frio intenso, ausência de fluxo sanguíneo, ou excesso de exercício, pode provocar dor ou outros sinais sensoriais transmitidos do músculo para a medula espinhal, que, por sua vez, causa a contração do músculo por retroalimentação reflexa. Acredita-se que a contração estimule adicionalmente os mesmos receptores sensoriais, o que faz com que a medula espinhal aumente a intensidade da contração. Assim, desenvolve-se uma retroalimentação positiva, de modo que uma pequena irritação inicial induz mais e mais contração até que resulte em uma cãibra muscular plena.

Reflexos Autônomos da Medula Espinhal

Muitos tipos de reflexos autônomos segmentares são integrados na medula espinhal, a maioria dos quais está discutida em outros capítulos. Resumidamente, estes incluem: (1) alterações do tônus vascular resultante de alterações do aquecimento local da pele (Cap. 73); (2) transpiração, que resulta do aquecimento localizado na superfície do corpo (Cap. 73); (3) reflexos intestino-intestinais, que controlam algumas funções motoras do intestino (Cap. 62); (4) reflexos peritônio-intestinais que inibem a motilidade gastrointestinal em resposta a uma irritação peritoneal (Cap. 66); e (5) reflexos de evacuação do cólon (Cap. 63)

ou do esvaziamento da bexiga urinária (Cap. 31). Além desses, todos os reflexos segmentares podem algumas vezes ser deflagrados simultaneamente na forma do assim chamado *reflexo em massa*, descrito a seguir.

Reflexo em Massa. Em um animal espinhalizado ou no ser humano, a medula espinhal algumas vezes torna-se rápida e excessivamente ativa, provocando uma descarga maciça em grandes porções da medula espinhal. O estímulo mais comum que causa este evento é uma dor forte na pele ou o enchimento excessivo de uma víscera, tal como uma distensão excessiva da bexiga ou do intestino. Independente do tipo de estímulo, o reflexo resultante, chamado *reflexo em massa*, envolve grandes porções ou mesmo toda a medula espinhal. Os efeitos são (1) uma parte muito importante dos músculos esqueléticos do corpo apresenta um forte espasmo flexor; (2) haverá evacuação do cólon e esvaziamento vesical; (3) a pressão arterial aumenta geralmente para valores máximos, chegando à pressão sistólica, algumas vezes, a valores bem acima de 200 mm Hg.; e (4) grandes áreas do corpo irrompem em uma sudorese intensa.

Devido ao fato de que o reflexo em massa pode durar por minutos, ele provavelmente resulta da ativação de um grande número de circuitos reverberantes que excitam grandes áreas da medula espinhal em conjunto. Isto se assemelha aos mecanismos de convulsões epiléticas, que envolvem circuitos reverberantes existentes no encéfalo em vez de na medula espinhal.

Transecção da Medula Espinhal e Choque Espinhal

Quando a medula espinhal é abruptamente transecionada nos níveis cervicais altos, de início, praticamente todas as funções da medula espinhal, incluindo os reflexos espinhais, tornam-se imediatamente diminuídas, a um ponto de quase total silêncio, uma reação chamada de *choque espinhal*. A razão para que isto ocorra é que a atividade normal dos neurônios da medula espinhal depende, em grande parte, da excitação tônica contínua pelas descargas das fibras nervosas que entram na medula provenientes dos centros superiores, em particular as descargas transmitidas através dos tratos reticuloespinhal, vestibuloespinhal e corticoespinhal.

Os neurônios espinhais retomam sua excitabilidade após algumas horas ou algumas semanas. Esta parece ser uma característica natural dos neurônios em qualquer parte do sistema nervoso — isto é, após a perda de sua fonte de impulsos excitatórios, eles aumentam sua própria excitabilidade, compensando ainda que parcialmente a perda. Na maioria dos não-primatas, a excitabilidade dos centros espinhais retorna praticamente ao normal em aproximadamente algumas horas ou até um dia, mas, nos seres humanos, o retorno geralmente é atrasado por muitas semanas e ocasionalmente nunca ocorre; por outro lado, algumas vezes, a recuperação é excessiva, resultando em hiperexcitabilidade de algumas ou de todas as funções da medula espinhal.

Algumas das funções espinhais especificamente afetadas durante ou após o choque espinhal são as seguintes:

1. No início do choque espinhal, a pressão arterial cai instantânea e drasticamente — às vezes a pressões tão baixas como 40 mmHg — demonstrando assim que a atividade do sistema nervoso simpático torna-se quase completamente bloqueada. A pressão arterial geralmente retorna ao normal em poucos dias, mesmo nos seres humanos.
2. Todos os reflexos musculares esqueléticos de integração espinhal são bloqueados durante os estágios iniciais do choque espinhal. Em animais inferiores, são necessárias algumas horas ou alguns dias para que esses reflexos retornem ao normal; nos seres humanos,

às vezes, são necessários de duas semanas a alguns meses. Tanto em animais como nos seres humanos, alguns reflexos acabam tornando-se hiperexcitáveis, particularmente se apenas algumas poucas vias excitatórias descendentes permanecerem intactas, enquanto o restante da medula foi transecionado. Os primeiros reflexos a retornar são os reflexos de estiramento, seguidos pelos reflexos progressivamente mais complexos: reflexos flexores, reflexos antigravitacionais posturais e remanescentes dos reflexos de marcha.

3. Os reflexos sacrais para o controle da evacuação do cólon e esvaziamento da bexiga são suprimidos nos seres humanos nas primeiras semanas após a transecção da medula, mas, na maioria dos casos, eles acabam retornando. Esses efeitos são discutidos nos Capítulos 31 e 66.

Referências

- Buffelli M, Busetto G, Bidoia C, et al: Activity-dependent synaptic competition at mammalian neuromuscular junctions. *News Physiol Sci* 19:85, 2004.
- Chen HH, Hippenmeyer S, Arber S, Frank E: Development of the monosynaptic stretch reflex circuit. *Curr Opin Neurobiol* 13:96, 2003.
- Dietz V: Proprioception and locomotor disorders. *Nat Rev Neurosci* 3:781, 2002.
- Dietz V: Spinal cord pattern generators for locomotion. *Clin Neurophysiol* 114:1379, 2003.
- Dobkin BH, Havton LA: Basic advances and new avenues in therapy of spinal cord injury. *Annu Rev Med* 55:255, 2004.
- Duysens J, Clarac F, Cruse H: Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects. *Physiol Rev* 80:83, 2000.
- Garwicz M: Spinal reflexes provide motor error signals to cerebellar modules—relevance for motor coordination. *Brain Res Brain Res Rev* 40:152, 2002.
- Glover JC: Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord. *Physiol Rev* 80:615, 2000.
- Grillner S: The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nat Rev Neurosci* 4:573, 2003.
- Grillner S: Muscle twitches during sleep shape the precise muscles of the withdrawal reflex. *Trends Neurosci* 27:169, 2004.
- Guthrie S: Neuronal development: putting motor neurons in their place. *Curr Biol* 14:R166, 2004.
- Haines DE: *Fundamental Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- Haines DE, Lancon JA: *Review of Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 2003.
- Helms AW, Johnson JE: Specification of dorsal spinal cord interneurons. *Curr Opin Neurobiol* 13:42, 2003.
- Jankowska E: Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. *J Physiol* 533:31, 2001.
- Jankowska E, Hammar I: Spinal interneurons: how can studies in animals contribute to the understanding of spinal interneuronal systems in man? *Brain Res Brain Res Rev* 40:19, 2002.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Marder E, Bucher D: Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Curr Biol* 11:R986, 2001.
- Marder E, Prinz AA: Current compensation in neuronal homeostasis. *Neuron* 37:2, 2003.
- Pearson KG: Generating the walking gait: role of sensory feedback. *Prog Brain Res* 143:123, 2004.
- Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol Rev* 80:767, 2000.
- Rossignol S, Bouyer L, Barthelemy D, et al: Recovery of locomotion in the cat following spinal cord lesions. *Brain Res Brain Res Rev* 40:257, 2002.

Controle Cortical e do Tronco Cerebral sobre a Função Motora



Neste capítulo, discutimos o controle dos movimentos corporais pelo córtex cerebral e pelo tronco cerebral.

A maioria dos movimentos “voluntários” iniciados pelo córtex cerebral é obtida quando o córtex ativa “padrões” de função armazenados nas áreas cerebrais inferiores — medula, tronco cerebral, núcleos da base e cerebelo. Estes centros inferiores, por sua vez, enviam sinais de controle específicos aos músculos.

Para alguns tipos de movimentos, contudo, o córtex tem quase uma via direta dirigida para os neurônios motores anteriores da medula, sobrepondo-se a alguns centros no caminho. Isto é especialmente verdade para o controle de movimentos finos e com a destreza das mãos e dos dedos. Este capítulo e o Capítulo 56 explicam o interrelacionamento entre diferentes áreas motoras do cérebro e da medula espinhal para proporcionar a síntese global da função motora voluntária.

CÓRTEX MOTOR E TRATO CORTICOESPINHAL

A Figura 55-1 mostra algumas áreas funcionais do córtex cerebral. Anteriormente ao sulco cortical central, ocupando aproximadamente o terço posterior dos lobos frontais, está o *córtex motor*. Posteriormente ao sulco central, há o *córtex somatosensorial* (área discutida com detalhes em capítulos anteriores), que envia ao córtex motor muitos dos sinais que iniciam as atividades motoras.

O próprio córtex motor é dividido em três subáreas, cada uma das quais tem sua própria representação topográfica de grupos musculares e funções motoras específicas: (1) o *córtex motor primário*, (2) a *área pré-motora*, e (3) a *área motora suplementar*.

↳ Córtex Motor Primário

O *córtex motor primário*, mostrado na Figura 55-1, situa-se na primeira convolução dos lobos frontais, anteriormente ao sulco central. Começa lateralmente na fissura lateral cerebral, estende-se superiormente à parte mais alta do hemisfério cerebral, e então mergulha profundamente na fissura longitudinal. (Esta área é a mesma que a área 4 na classificação de Brodmann das áreas corticais cerebrais, mostradas na Fig. 47-5).

A Figura 55-1 relaciona representações topográficas aproximadas das diferentes áreas musculares do corpo no córtex motor primário, começando com a região da face e da boca, perto da fissura de Sylvius; o braço e a área da mão, na parte média do córtex motor primário; o tronco, perto do ápice do cérebro; e as áreas da perna e do pé, na parte do córtex motor primário que mergulha na fissura longitudinal. Esta organização topográfica está mostrada mais esquematicamente na Figura 55-2, que mostra os graus de representação das diferentes áreas musculares, mapeadas por Penfield e Rasmussen. Este mapeamento foi feito por estimulação elétrica das diferentes áreas do córtex motor em indivíduos humanos que foram submetidos a neurocirurgias. Observe que mais da metade do córtex motor primário inteiro está relacionada ao controle dos músculos das mãos e dos músculos da fala. A estimulação puntiforme nestas áreas motoras das mãos e da fala causa, em raras ocasiões, contração de um único músculo; mais frequentemente, a estimulação contrai um grupo

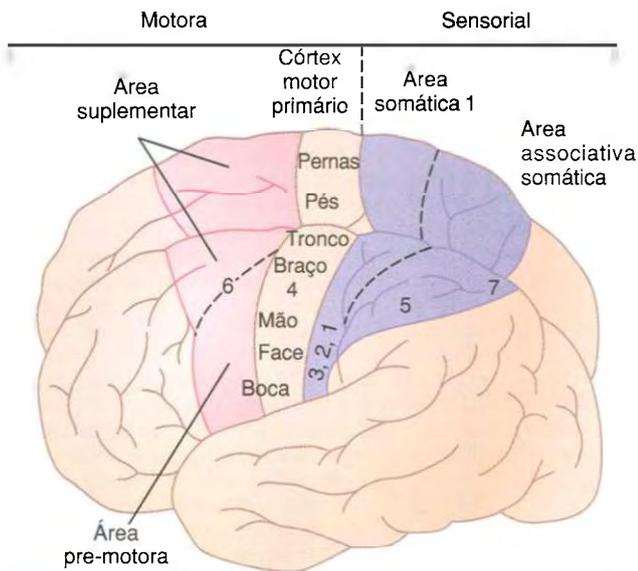


Figura 55-1

Áreas funcionais motoras e somatosensoriais do córtex cerebral. Os números 4, 5, 6 e 7 são as áreas corticais de Brodmann, como é explicado no Capítulo 47.

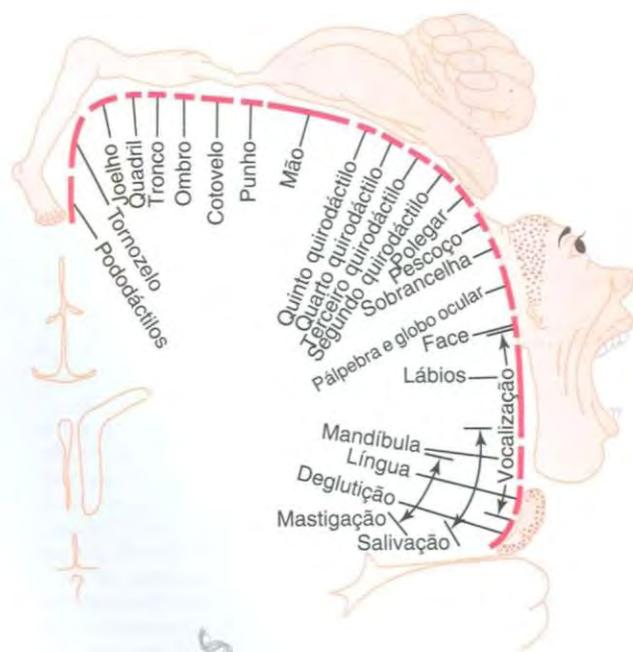


Figura 55-2

Grau de representação dos diferentes músculos do corpo no córtex motor. (Redesenhada de Penfield W, Rasmussen T; *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Havner, 1969.)

de músculos. Para expressar isto de outro modo, a excitação de um único neurônio do córtex motor geralmente excita um movimento específico, e não um músculo específico. Para fazer isto, excita um “padrão” de músculos separados, cada um dos quais contribui com sua própria direção e força de movimento muscular.

Área Pré-motora

A área pré-motora, também mostrada na Figura 55-1, situa-se de 1 a 3 centímetros anteriormente ao córtex motor primário, estendendo-se inferiormente para dentro da fissura de Sylvius e superiormente na fissura longitudinal, onde tem contato com a área motora suplementar, a qual tem funções semelhantes às da área pré-motora. A organização topográfica do córtex pré-motor é aproximadamente a mesma que a do córtex motor primário, com as áreas da boca e da face localizadas mais lateralmente; à medida que se vai em direção cranial, são encontradas as áreas da mão, do braço, do tronco e da perna.

Os sinais neurais gerados na área pré-motora causam “padrões” muito mais complexos de movimento do que os padrões discretos gerados no córtex motor primário. Por exemplo, o padrão pode ser a posição dos ombros e braços, de modo que as mãos estejam orientadas apropriadamente para realizar tarefas específicas. Para obter estes resultados, a parte mais anterior da área pré-motora desenvolve primeiro uma “imagem motora” do movimento muscular total que deve ser realizado. Depois, no córtex pré-motor posterior, esta imagem excita cada padrão de atividade muscular sucessivo necessário para obter a imagem. Esta parte posterior do córtex pré-motor envia seus sinais diretamente ao córtex motor primário para excitar músculos específicos ou, mais frequentemente, por meio dos núcleos da base e do tálamo de volta ao córtex motor primário. Deste modo, o córtex pré-motor, os núcleos da base, o tálamo e o córtex motor primário constituem um sistema global complexo para o controle de padrões complexos de atividade muscular coordenada.

Área Motora Suplementar

A área motora suplementar ainda tem outra organização topográfica para controle da função motora. Ele situa-se principalmente na fissura longitudinal, mas se estende por alguns centímetros até o córtex frontal superior. As contrações desencadeadas pela estimulação desta área costumam ser bilaterais, e não unilaterais. Por exemplo, a sua estimulação frequentemente leva a movimentos bilaterais de agarrar com ambas as mãos simultaneamente; estes movimentos talvez sejam rudimentos das funções manuais necessárias para escalar lugares. Em geral, esta área funciona em conjunto com a área pré-motora para gerar movimentos responsáveis pela postura geral do corpo todo, movimentos de fixação de diferentes segmentos do corpo, movimentos de posição da cabeça e dos olhos, e assim por diante, como base para o controle motor mais fino dos braços e das mãos pela área pré-motora e o córtex motor primário.

Algumas Áreas Especializadas de Controle Motor Encontradas no Córtex Motor Humano

Os neurocirurgiões encontraram algumas regiões motoras altamente especializadas do córtex cerebral humano (mostradas na Fig. 55-3) que controlam funções motoras

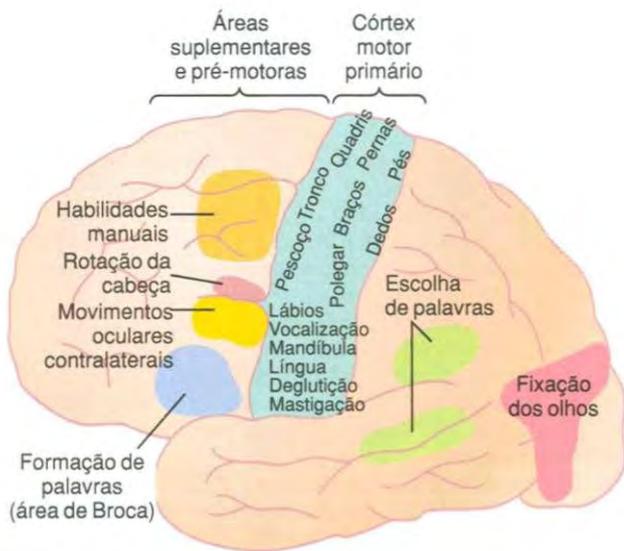


Figura 55-3

Representação dos diferentes músculos do corpo no córtex motor e localização de outras áreas corticais responsáveis por tipos específicos de movimentos motores.

específicas. Estas regiões são localizadas por estimulação elétrica ou por observação de perda da função motora quando ocorrem lesões destrutivas em áreas corticais específicas. Algumas das regiões mais importantes são as seguintes.

Área de Broca e a Fala. A Figura 55-3 mostra uma área pré-motora rotulada de “formação das palavras”, situada imediatamente anterior ao córtex motor primário e imediatamente acima da fissura lateral cerebral. Esta região é chamada de *área de Broca*. A sua lesão não impede uma pessoa de vocalizar, mas torna impossível para o indivíduo falar palavras inteiras, falando não mais que expressões vocais isoladas sem coordenação ou uma palavra simples ocasional, como “não” ou “sim”. Uma área cortical estreitamente associada também causa função respiratória apropriada, de modo que a ativação respiratória das cordas vocais possa ocorrer simultaneamente com os movimentos da boca e da língua durante a fala. Deste modo, as atividades neuronais pré-motoras relacionadas à fala são altamente complexas.

Campo de Movimentos Oculares “Voluntários”. Na área pré-motora imediatamente acima da área de Broca, há um local para controle dos movimentos oculares voluntários. A lesão desta área impede um indivíduo de movimentar *voluntariamente* os olhos em direção a diferentes objetos. Em lugar disso, os olhos tendem a travar involuntariamente em objetos específicos, um efeito controlado por sinais do córtex visual occipital, conforme explicado no Capítulo 51. Esta área frontal também controla os movimentos das pálpebras, como o piscar.

Área de Rotação da Cabeça. Um pouco mais acima na área de associação motora, a estimulação elétrica desencadeia rotação da cabeça. Esta área se associa estreitamente ao

campo de movimentos oculares; ela direciona a cabeça em direção a diferentes objetos.

Área para Habilidades Manuais. Na área pré-motora imediatamente anterior à área do córtex motor primário relacionada às mãos e dedos, há uma região que os neurocirurgiões identificaram como importante para “habilidades manuais”. Isto significa que, quando tumores ou outras lesões causam destruição nesta área, os movimentos manuais ficam sem coordenação e sem propósito, uma patologia chamada de *apraxia motora*.

Transmissão de Sinais do Córtex Motor para os Músculos

Os sinais motores são transmitidos diretamente do córtex para a medula espinhal através do *trato corticoespinhal* e indiretamente através de múltiplas vias acessórias que envolvem os *núcleos da base*, *cerebelo* e vários *núcleos do tronco cerebral*. Em geral, as vias diretas estão mais relacionadas aos movimentos discretos e detalhados, especialmente dos segmentos distais das extremidades, particularmente das mãos e dos dedos.

Trato Corticoespinhal (Piramidal)

A via de saída mais importante do córtex motor é o *trato corticoespinhal*, também chamado de *trato piramidal*, mostrado na Figura 55-4. O trato corticoespinhal se origina, em cerca de 30% das vezes, do córtex motor primário, em 30% das áreas motoras suplementares e da área pré-motora, e em 40% das áreas somatossensoriais posteriores ao sulco central.

Depois de sair do córtex, ele atravessa o ramo posterior da cápsula interna (entre o núcleo caudado e o putame dos núcleos da base) e depois desce pelo tronco cerebral, formando as *pirâmides da medula oblonga*. A maior parte das fibras piramidais então cruza na parte inferior do bulbo para o lado oposto e desce pelos *tratos corticoespinhais laterais* da medula espinhal, finalmente terminando principalmente nos interneurônios das regiões intermediárias da substância cinzenta da medula; algumas fibras terminam em neurônios sensoriais de segunda ordem no corno dorsal, e pouquíssimas terminam diretamente nos neurônios motores anteriores que causam a contração muscular.

Algumas das fibras não atravessam para o lado oposto no bulbo, mas passam ipsilateralmente, formando os *tratos corticoespinhais ventrais* da medula espinhal. Muitas, senão todas as fibras desse trato, acabam, finalmente, cruzando para o lado oposto da medula, seja em regiões cervicais, seja na região torácica alta. Estas fibras podem estar relacionadas ao controle de movimentos posturais bilaterais pelo córtex motor suplementar.

As fibras mais impressionantes no trato piramidal são uma população de grandes fibras mielinizadas com diâmetro médio de 16 micrômetros. Estas fibras originam-se de *células piramidais gigantes*, as chamadas *células de Betz*, que são encontradas apenas no córtex motor primário. As células de Betz têm cerca de 60 micrômetros de diâmetro, e suas fibras transmitem impulsos nervosos para a medula espinhal numa velocidade de cerca de 70 m/s, a velocidade mais rápida de transmissão de qualquer sinal do cérebro à

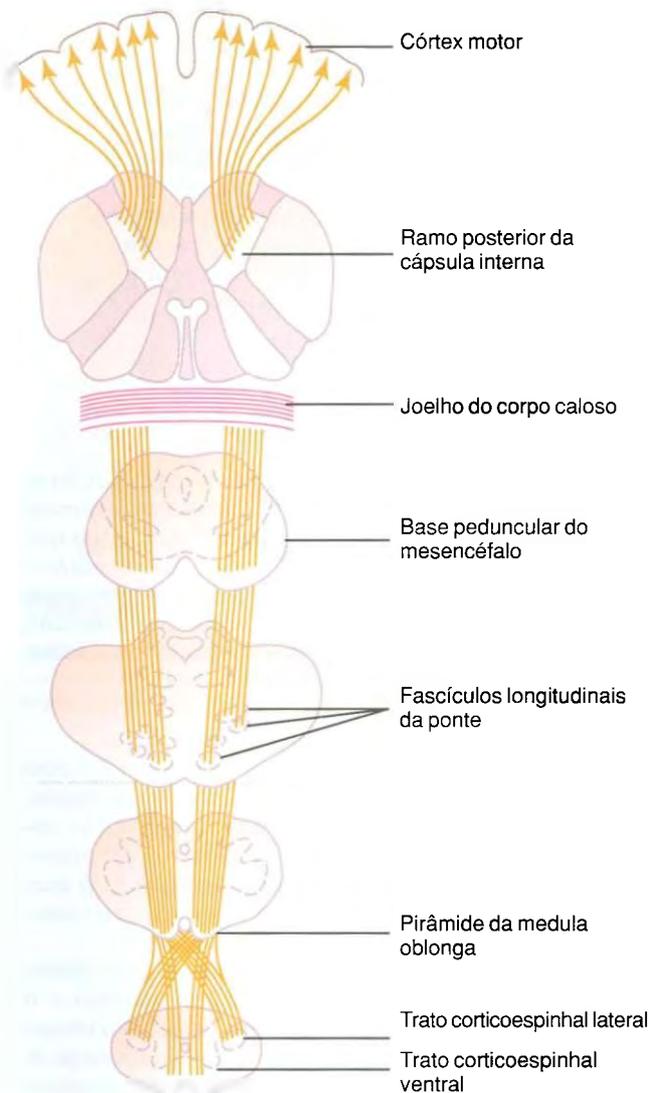


Figura 55-4

Trato piramidal. (Modificada de Tanson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

medula. Há cerca de 34.000 destas grandes fibras de células de Betz em cada trato corticoespinhal. O número total de fibras, em cada trato corticoespinhal, é de mais de um milhão, de modo que estas grandes fibras representam apenas 3% do total. Os outros 97% são principalmente fibras com menos de 4 micrômetros de diâmetro que conduzem sinais tônicos de base para as áreas motoras da medula.

Outras Vias de Fibras Provenientes do Córtex Motor

O córtex motor dá origem a um grande número de fibras adicionais principalmente pequenas, que vão para regiões subcorticais telencefálicas e do tronco cerebral, incluindo os seguintes:

1. Os axônios das células de Betz gigantes enviam colaterais curtos de volta ao próprio córtex. Acredita-se que estes colaterais inibam regiões adjacentes do córtex quando as células de Betz descarregam, tornando, assim, mais "nítidos", os limites do sinal excitatório.
2. Um grande número de fibras dirige-se do córtex motor para o *núcleo caudado* e o *putame*. Daí, vias adicionais se estendem ao tronco cerebral e medula espinal, con-

forme discutido no próximo capítulo, principalmente para controlar as contrações dos músculos posturais do corpo.

3. Um número moderado de fibras motoras passa para os *núcleos rubros* do mesencéfalo. A partir destes, fibras adicionais descem para a medula espinal através do *trato rubroespinhal*.
4. Um número moderado de fibras motoras se desvia para a *substância reticular* e os *núcleos vestibulares* do tronco cerebral; daí, sinais vão para a medula por meio dos *tratos reticuloespinhal* e *vestibuloespinhal*, e outros vão para o cerebelo por meio dos *tratos reticulocerebelar* e *vestibulocerebelar*.
5. Um grande número de fibras motoras faz sinapse em núcleos da ponte, os quais dão origem às *fibras pontocerebelares* que carregam sinais para os hemisférios cerebelares.
6. Colaterais também terminam nos *núcleos olivares inferiores*, e, daí, *fibras olivocerebelares* secundárias transmitem sinais para múltiplas áreas do cerebelo.

Deste modo, os núcleos da base, o tronco cerebral e o cerebelo recebem fortes sinais motores do sistema corticoespinhal todas as vezes que um sinal é transmitido à medula espinal para causar uma atividade motora.

Vias de Fibras Aferentes ao Córtex Motor

As funções do córtex motor são controladas principalmente por sinais neurais do sistema somatossensorial, mas também, em certo grau, de outros sistemas sensoriais, como a audição e a visão. Uma vez recebida a informação sensorial, o córtex motor opera em associação com os núcleos da base e o cerebelo para dar seguimento apropriado ao curso da ação motora. As mais importantes vias aferentes ao córtex motor são as seguintes:

1. Fibras subcorticais de regiões adjacentes do córtex cerebral, especialmente de (a) áreas somatossensoriais do córtex parietal, (b) áreas adjacentes do córtex frontal anteriores ao córtex motor e (c) córtices visual e auditivo.
2. Fibras subcorticais que chegam através do corpo caloso provenientes do hemisfério cerebral oposto. Estas fibras conectam áreas correspondentes dos córtices nos dois lados do cérebro (áreas homotópicas).
3. Fibras somatossensoriais que chegam diretamente do complexo ventrobasal do tálamo. Estas retransmitem principalmente sinais táteis cutâneos e sinais articulares e musculares da periferia do corpo.
4. Tratos dos núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo que, por sua vez, recebem sinais do cerebelo e dos núcleos da base. Estes tratos fornecem os sinais necessários para a coordenação entre as funções de controle motor do córtex motor, núcleos da base e cerebelo.
5. Fibras dos núcleos intralaminares do tálamo. Estas fibras controlam o nível geral de excitabilidade do córtex motor do mesmo modo que controlam o nível geral de excitabilidade da maioria das outras regiões do córtex cerebral.

O Núcleo Rubro como uma Via Alternativa para Transmitir Sinais Corticais para a Medula Espinal

{ O *núcleo rubro*, localizado no mesencéfalo, funciona em estreita associação com o trato corticoespinhal. Como

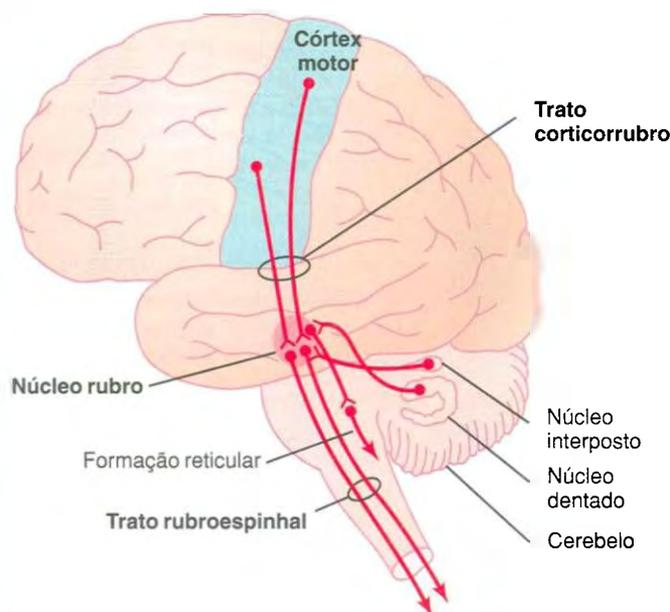


Figura 55-5

Via corticorrubroespinhal para controle motor, mostrando também a relação desta via com o cerebelo.

mostrado na Figura 55-5, ele recebe um grande número de fibras diretas do córtex motor primário através do *trato corticorrubral*, bem como colaterais do trato corticoespinhal, quando este atravessa o mesencéfalo. Estas fibras fazem sinapse na porção mais inferior do núcleo rubro, a *parte magno celular*, que contém grandes neurônios com tamanho semelhante ao das células de Betz no córtex motor. Estes grandes neurônios então dão origem ao *trato rubroespinhal*, que atravessa para o lado oposto na parte inferior do tronco cerebral e segue um trajeto imediatamente adjacente e anterior ao trato corticoespinhal, entrando nas colunas laterais da medula espinhal.

As fibras rubroespinhais terminam principalmente nos interneurônios das áreas intermediárias da substância cinzenta da medula, juntamente com fibras corticoespinhais, mas algumas das fibras rubroespinhais terminam diretamente nos neurônios motores do corno anterior, juntamente com algumas fibras corticoespinhais. O núcleo rubro também tem conexões estreitas com o cerebelo, semelhantes às conexões entre o córtex motor e o cerebelo.

Função do Sistema Corticorrubroespinhal. A parte magno celular do núcleo rubro tem uma representação somatográfica de todos os músculos do corpo, assim como acontece com o córtex motor. Portanto, a estimulação de um único ponto nesta parte do núcleo rubro causa contração de um músculo isolado ou de um pequeno grupo de músculos. No entanto, a precisão de representação dos diferentes músculos é muito menos desenvolvida neles do que no córtex motor. Isto é especialmente verdade em seres humanos, que têm núcleos rubros relativamente pequenos.

A via corticorrubroespinhal serve como rota acessória para transmissão de sinais relativamente discretos do córtex motor para a medula espinhal. Quando as fibras corticoespinhais são destruídas, mas a via corticorrubroespinhal fica intacta, ainda podem ocorrer alguns movimentos dis-

cretos, exceto os movimentos para controle fino dos dedos e mãos, que ficam consideravelmente comprometidos. Os movimentos do punho ainda podem ser funcionais, o que não é o caso quando a via corticorrubroespinhal também é bloqueada.

Dessa forma, a via através do núcleo rubro para a medula espinhal se associa ao sistema corticoespinhal. Além disso, o trato rubroespinhal se situa nas colunas laterais da medula espinhal, juntamente com o trato corticoespinhal lateral, e termina nos interneurônios e neurônios motores que controlam os músculos mais distais das extremidades. Portanto, os tratos corticoespinhais e rubroespinhais são chamados de *sistema motor lateral da medula*, distinguindo-se de um sistema vestibuloreticuloespinhal, que se situa principalmente na parte medial da medula e é chamado de *sistema motor medial da medula*, conforme será ainda discutido neste capítulo.

Sistema "Extrapiramidal"

O termo *sistema motor extrapiramidal* é usado amplamente nos círculos clínicos para denotar todas as partes do cérebro e do tronco cerebral que contribuem para o controle motor, mas não fazem parte do sistema corticoespinhal-piramidal direto. Eles incluem vias através dos núcleos da base, a formação reticular do tronco cerebral, os núcleos vestibulares e, muitas vezes, o núcleo rubro. Este é um grupo tão completamente inclusivo e diverso de áreas de controle motoras que é difícil atribuir funções neurofisiológicas específicas ao chamado sistema extrapiramidal como um todo. Por esta razão, o termo "extrapiramidal" está sendo cada vez menos usado clinicamente e fisiologicamente.

Excitação das Áreas de Controle Motor da Medula Espinhal pelo Córtex Motor Primário e o Núcleo Rubro

Disposição Colunar Vertical dos Neurônios no Córtex Motor.

Nos Capítulos 47 e 51, destacamos que as células no córtex somatossensorial e no córtex visual são organizadas em *colunas verticais de células*. De maneira semelhante, as células do córtex motor são organizadas em colunas verticais com uma fração de milímetro de diâmetro, com milhares de neurônios em cada coluna.

Cada coluna de células funciona como uma unidade, geralmente estimulando um grupo de músculos sinérgicos, mas algumas vezes estimulando apenas um músculo. Igualmente, cada coluna tem seis camadas de células distintas, como ocorre em quase todo o córtex cerebral. As células piramidais que dão origem às fibras corticoespinhais se situam todas na quinta camada de células a partir da superfície cortical. Inversamente, os sinais das aferências entram todos por meio das camadas 2, 3 e 4. E a sexta camada dá origem principalmente a fibras que se comunicam com outras regiões do próprio córtex cerebral.

Função de cada Coluna de Neurônios. Os neurônios de cada coluna operam como um sistema de processamento integrativo, usando informações de múltiplas fontes de aferências para determinar a resposta de saída da coluna. Ademais, cada coluna pode funcionar como um sistema

de amplificação para estimular grande número de fibras piramidais para o mesmo músculo ou para músculos sinérgicos simultaneamente. Isto é importante, porque a estimulação de uma única célula piramidal quase nunca consegue excitar um músculo. Geralmente, 50 a 100 células piramidais precisam ser excitadas simultaneamente ou numa sucessão rápida para se obter uma contração muscular definitiva.

Sinais Dinâmicos e Estáticos Transmitidos pelos Neurônios Piramidais. Se um sinal forte for enviado a um músculo para causar contração rápida inicial, então um sinal contínuo muito mais fraco pode manter a contração por longos períodos daí em diante. Esta é a maneira habitual pela qual a excitação causa contrações musculares. Para fazer isto, cada coluna de células excita duas populações de neurônios de células piramidais, uma chamada de *neurônios dinâmicos*, e a outra, de *neurônios estáticos*. Os neurônios dinâmicos são excessivamente excitados por um curto período no começo de uma contração, causando o *desenvolvimento de força* rápido inicial. Depois, os neurônios estáticos descarregam numa taxa muito mais lenta, mas continuam a disparar nesta faixa lenta para *manter a força* de contração enquanto for necessária a contração.

Os neurônios do núcleo rubro têm características dinâmicas e estáticas semelhantes, exceto que uma porcentagem maior de neurônios dinâmicos se encontra no núcleo rubro e uma porcentagem maior de neurônios estáticos está no córtex motor primário. Isto pode estar relacionado ao fato de que o núcleo rubro está aliado estreitamente ao cerebelo, e este desempenha um papel importante no início rápido da contração muscular, como explicado no próximo capítulo.

A Retroalimentação Somatossensorial para o Córtex Motor Ajuda a Controlar a Precisão da Contração Muscular

Quando os sinais neurais do córtex motor causam uma contração muscular, sinais somatossensoriais retornam todo o caminho da região ativada do corpo para os neurônios no córtex motor que estejam iniciando a ação. A maioria destes sinais somatossensoriais se origina em (1) fusos musculares, (2) órgãos tendinosos dos tendões musculares ou (3) receptores táteis da pele que recobre os músculos. Estes sinais somáticos costumam causar aumento da retroalimentação positiva da contração muscular pelos seguintes modos: no caso dos fusos musculares, se as fibras fusimotoras musculares nos fusos se contraírem mais que as grandes fibras músculo-esqueléticas, as partes centrais dos fusos ficarão estiradas e, portanto, excitadas. Sinais destes fusos então retornam rapidamente às células piramidais no córtex motor para advertir que as grandes fibras musculares não se contraíram o suficiente. As células piramidais excitam ainda mais o músculo, ajudando sua contração a alcançar a contração dos fusos musculares. No caso dos receptores táteis, se a contração muscular causar compressão da pele contra um objeto, como a compressão dos dedos em torno de um objeto que é agarrado, os sinais dos receptores da pele poderão, se necessário, causar ainda mais excitação dos músculos e, portanto, aumentar a rigidez do aperto de mão.

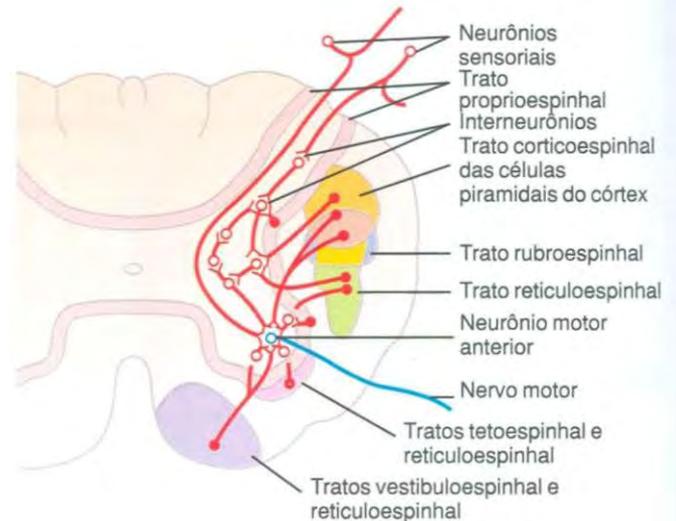


Figura 55-6

Convergência de diferentes vias de controle motor nos neurônios motores anteriores.

Estimulação dos Neurônios Motores Espinhais

A Figura 55-6 mostra um corte transversal de um segmento da medula espinhal, demonstrando: (1) múltiplos tratos de controle motor e sensitivomotor que entram no segmento medular e (2) um neurônio motor anterior representativo no meio da substância cinzenta do corno anterior. O trato corticoespinhal e o trato rubroespinhal se situam nas partes dorsais das colunas brancas laterais. Suas fibras terminam principalmente em interneurônios na área intermediária da substância cinzenta medular.

Na intumescência cervical da medula, onde as mãos e os dedos são representados, grande número de fibras corticoespinhais e rubroespinhais também termina diretamente nos neurônios motores anteriores, permitindo deste modo uma via direta do cérebro para ativar a contração muscular. Isto corrobora o fato de que o córtex motor primário tem um grau extremamente alto de representação para controle fino de ações da mão, dos dedos e do polegar.

Padrões de Movimento Desencadeados pelos Centros da Medula Espinhal.

Do Capítulo 54, deve ser lembrado que a medula espinhal pode fornecer certos padrões reflexos específicos de movimento em resposta à estimulação sensorial. Muitos destes padrões também são importantes quando os neurônios motores anteriores da medula são excitados por sinais cerebrais. Por exemplo, o reflexo de estiramento é funcional em todas as vezes, ajudando a abafar qualquer oscilação dos movimentos motores iniciados no cérebro e provavelmente também fornecendo pelo menos parte da força motora necessária para causar contrações musculares quando as fibras intrafusais dos fusos musculares se contraem mais do que as grandes fibras músculo-esqueléticas o fazem, assim desencadeando a estimulação reflexa do músculo, "servo-assistida", além da estimulação direta pelas fibras corticoespinhais.

Igualmente, quando um sinal cerebral excita um músculo, geralmente não é necessário transmitir um sinal

inverso para relaxar o músculo antagonista ao mesmo tempo; isto é obtido pelo circuito de *inervação recíproca* que está presente sempre na medula para coordenar a função dos pares de músculos antagonistas.

Finalmente, outros mecanismos reflexos medulares, como o de retirada, o de andar, o da marcha, o de coçar e os mecanismos posturais, podem ser ativados por sinais de “comando” de estruturas cerebrais. Deste modo, sinais de comando simples do cérebro podem iniciar muitas atividades motoras normais, particularmente para funções como andar e atingir diferentes atitudes posturais do corpo.

Efeito das Lesões no Córtex Motor ou na Via Corticoespinhal — o “Acidente Vascular Cerebral”

O sistema de controle motor pode ser lesado pela anormalidade comum chamada de “acidente vascular cerebral” ou, popularmente, “derrame”. Isto é causado por uma ruptura de vaso que sangra no cérebro ou por trombose de uma das artérias principais que irrigam o cérebro. Em qualquer dos casos, o resultado é a perda da irrigação para o córtex ou para o trato corticoespinhal, no ponto em que atravessa a cápsula interna entre o núcleo caudado e o putame. Da mesma maneira, foram realizados experimentos em animais para remover seletivamente diferentes partes do córtex motor.

Remoção do Córtex Motor Primário (Área Piramidal). A remoção de uma parte do córtex motor primário — a área que contém as células piramidais gigantes de Betz — causa graus variáveis de paralisia dos músculos representados. Se o núcleo caudado subjacente e as áreas motoras pré-motora e motoras suplementares adjacentes não forem lesados, ainda poderão ocorrer movimentos posturais grosseiros e “fixação” de extremidades, mas há *perda do controle voluntário de movimentos discretos dos segmentos distais das extremidades, especialmente das mãos e dos dedos*. Isto não significa que os músculos das mãos e dos dedos, em si mesmos, não possam se contrair; em lugar disso, a *capacidade de controlar os movimentos finos é que se perde*. A partir destas observações, pode-se concluir que a área piramidal é essencial para o início voluntário dos movimentos finamente controlados, especialmente das mãos e dos dedos.

Espasticidade Muscular Causada por Lesões que Atinjam Grandes Áreas Adjacentes do Córtex Motor. O córtex motor primário normalmente exerce um efeito estimulador tônico e contínuo sobre os neurônios motores da medula espinhal; quando este efeito estimulador é removido, acontece uma *hipotonia*. A maioria das lesões do córtex motor, especialmente as causadas por um *AVC*, envolve não apenas o córtex motor primário, mas também partes adjacentes do cérebro, como os núcleos da base. Nestes casos, quase invariavelmente ocorre *espasmo muscular* nas áreas musculares afligidas no *lado oposto* do corpo (porque as vias motoras cruzam para o lado oposto). Este espasmo resulta principalmente da lesão de vias acessórias das partes não-piramidais do córtex motor. Estas vias normalmente inibem os núcleos motores vestibulares e reticulares do tronco cerebral. Quando estes núcleos perdem seu estado de inibição (*i. e.*, são “desinibidos”), tornam-se espontaneamente ativos e causam tônus espástico excessivo nos músculos envolvidos, como ainda discutiremos de maneira mais completa neste capítulo. Isto é a espasticidade que normalmente acompanha um “AVC” em um ser humano.

Papel do Tronco Cerebral no Controle da Função Motora

O tronco cerebral é formado pelo *bulbo, ponte e mesencéfalo*. Em um certo sentido, ele é uma extensão da medula espinhal na cavidade craniana, porque contém núcleos motores e sensoriais que realizam as funções motoras e sensoriais da face e da cabeça do mesmo modo que a medula espinhal é responsável por estas funções para regiões do pescoço para baixo. Mas por outro lado, o tronco cerebral é diretamente responsável por muitas funções especiais de controle, como as seguintes:

1. Controle da respiração
2. Controle do sistema cardiovascular
3. Controle parcial da função gastrointestinal
4. Controle de muitos movimentos estereotipados do corpo
5. Controle do equilíbrio
6. Controle dos movimentos oculares

Finalmente, o tronco cerebral serve como uma estação de passagem para “sinais de comando” de centros neurais superiores. Nas seções a seguir, discutimos o papel do tronco cerebral no controle do movimento corporal total e no equilíbrio. Especialmente importante para estas finalidades são os *núcleos reticulares* e os *núcleos vestibulares* do tronco cerebral.

Sustentação do Corpo contra Gravidade — Papéis dos Núcleos Reticulares e Vestibulares

A Figura 55-7 mostra as localizações dos núcleos reticulares e vestibulares no tronco cerebral.

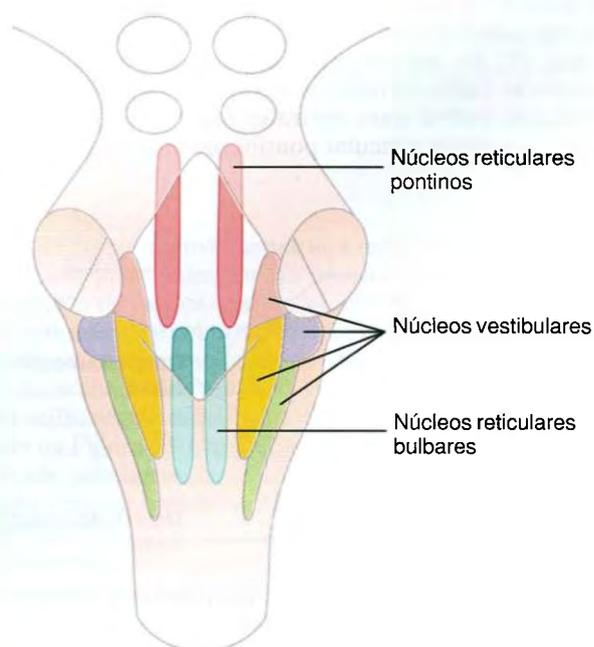


Figura 55-7

Localizações dos núcleos reticulares e vestibulares no tronco cerebral.

Antagonismo Excitatório-Inibitório entre Núcleos Reticulares Pontinos e Bulbares

Os núcleos reticulares se dividem em dois grupos principais: (1) *núcleos reticulares pontinos*, localizados um pouco posterior e lateralmente à ponte e estendendo-se ao mesencéfalo e (2) *núcleos reticulares bulbares*, que se estendem através do bulbo inteiro, situando-se ventral e medialmente perto da linha média. Estes dois grupos de núcleos funcionam principalmente de maneira antagonista entre si, com os pontinos excitando os músculos antigravitários, e os bulbares relaxando os mesmos músculos.

Sistema Reticular Pontino. Os núcleos reticulares pontinos transmitem sinais excitatórios descendentes para a medula espinhal através do *trato reticuloespinhal pontino* na coluna anterior da medula, como mostrado na Figura 55-8. As fibras desta via terminam nos neurônios motores anteriores mediais responsáveis pela excitação dos músculos axiais do corpo, os quais sustentam o corpo contra a gravidade — isto é, os músculos da coluna vertebral (paravertebrais) e os músculos extensores das extremidades.

Os núcleos reticulares pontinos têm alto grau de excitabilidade natural. Ademais, recebem fortes sinais excitatórios dos núcleos vestibulares, bem como dos núcleos profundos do cerebelo. Portanto, quando o sistema excitatório pontino fica sem oposição pelo sistema reticular bulbar, provoca uma excitação tão poderosa dos músculos antigravitários em todo o corpo, que animais quadrúpedes, quando colocados numa posição em pé, sustentam o corpo contra a gravidade sem qualquer sinal de níveis mais altos do cérebro.

Sistema Reticular Bulbar. Os núcleos reticulares bulbares transmitem sinais *inibitórios* aos mesmos neurônios motores anteriores antigravitários por meio de um trato diferente, o *trato reticuloespinhal bulbar*, localizado na coluna lateral da medula, como também é mostrado na Figura 55-8. Os núcleos reticulares bulbares recebem fortes colaterais de aferência: (1) do trato corticoespinhal, (2) do trato rubroespinhal e (3) de outras vias motoras. Estas normalmente ativam o sistema inibitório reticular bulbar para contrabalançar os sinais excitatórios do sistema reticular pontino, de modo que, sob con-

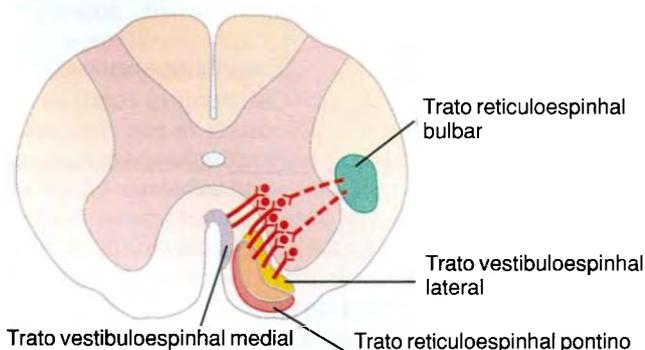


Figura 55-8

Tratos vestibuloespinhal e reticuloespinhal descendo a medula espinhal para excitar (*linhas sólidas*) ou inibir (*linhas tracejadas*) os neurônios motores anteriores que controlam a musculatura axial do corpo.

dições normais, os músculos corporais não estejam anormalmente tensos.

Ainda assim, alguns sinais de áreas superiores do encéfalo podem “desinibir” o sistema bulbar quando se deseja excitar o sistema pontino para que o indivíduo fique em pé. Em outras ocasiões, a excitação do sistema reticular bulbar pode inibir músculos antigravitários em certas partes do corpo para permitir que estas partes realizem atividades motoras especiais. Os núcleos reticulares excitatórios e inibitórios constituem um sistema controlável que é manipulado por sinais motores do córtex cerebral e de outras partes, provocando contrações musculares de base necessárias para ficar em pé contra a gravidade e para inibir grupos de músculos apropriados, conforme necessário, para que outras funções possam ser realizadas.

Papel dos Núcleos Vestibulares em Excitar os Músculos Antigravitários

Todos os *núcleos vestibulares*, mostrados na Figura 55-7, funcionam em associação aos núcleos reticulares pontinos para controlar os músculos antigravitários. Os núcleos vestibulares transmitem fortes sinais excitatórios para os músculos antigravitários por meio dos *tratos vestibuloespinhais lateral e medial* nas colunas anteriores da medula espinhal, como é mostrado na Figura 55-8. Sem esta sustentação dos núcleos vestibulares, o sistema reticular pontino perderia grande parte de sua excitação dos músculos antigravitários axiais.

O papel específico dos núcleos vestibulares, contudo, é controlar *seletivamente* os sinais excitatórios para os diferentes músculos antigravitários para manter o equilíbrio em resposta a sinais do sistema vestibular. Discutimos isto mais completamente adiante neste capítulo.

O Animal Descerebrado Desenvolve Rigidez Espástica

Quando o tronco cerebral de um animal é seccionado abaixo do nível médio do mesencéfalo, mas os sistemas reticulares da ponte e do bulbo, bem como o sistema vestibular, são deixados intactos, o animal desenvolve uma patologia chamada *rigidez de descerebração*. Esta rigidez não ocorre em todos os músculos do corpo, mas ocorre nos músculos antigravitários — os músculos do pescoço e do tronco e os extensores das patas.

A causa da rigidez de descerebração é o bloqueio da aferência, normalmente intensa, para os núcleos reticulares bulbares a partir do córtex cerebral, dos núcleos rubros e dos núcleos da base. Na falta desta aferência, o sistema inibidor reticular bulbar se torna sem função; ocorre hiperatividade completa do sistema excitatório pontino e desenvolve-se rigidez. Veremos ainda que ocorrem outras causas de rigidez em outras doenças neuromotoras, especialmente lesões dos núcleos da base.

Sensações Vestibulares e Manutenção do Equilíbrio

Sistema Vestibular

O sistema vestibular, mostrado na Figura 55-9, é o órgão sensorial para detectar sensações de equilíbrio. Ele está encerrado num sistema de tubos e câmaras ósseas localizado na parte petrosa do osso temporal, o chamado *labi-*

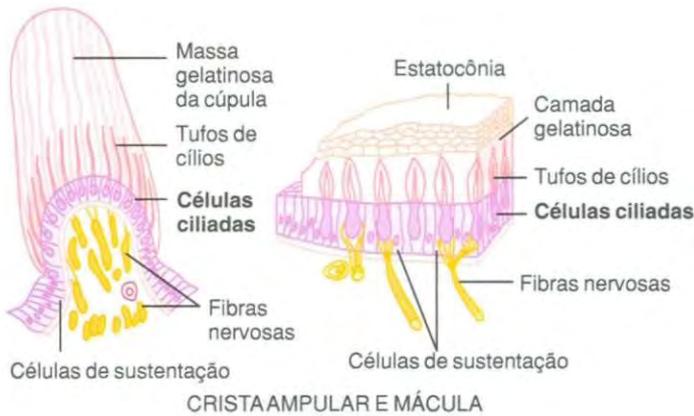
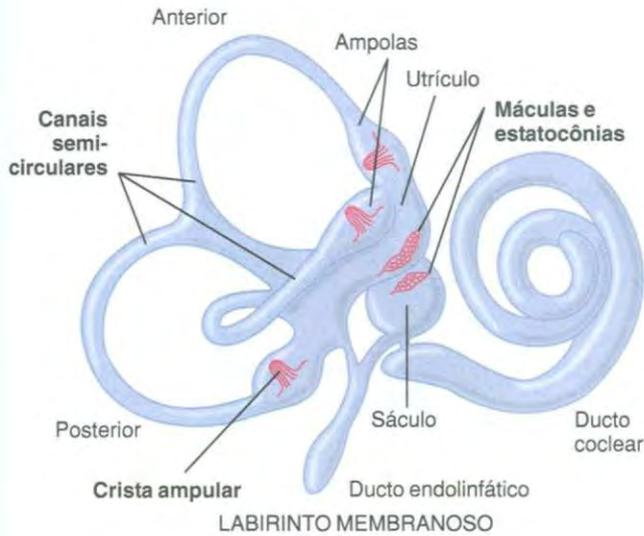


Figura 55-9

Labirinto membranoso e organização da crista ampular e a mácula.

rinto ósseo. Dentro deste sistema estão tubos e câmaras membranosos, no chamado *labirinto membranoso*. Este é a parte funcional do sistema vestibular.

A parte superior da Figura 55-9 mostra o labirinto membranoso. Ele é composto principalmente pela *cóclea* (ducto coclear); três *canais semicirculares*; e duas grandes câmaras, o *utrículo* e o *sáculo*. A cóclea é o principal órgão sensorial para audição (Cap. 52) e tem pouco a ver com o equilíbrio. No entanto, os *canais semicirculares*, o *utrículo* e o *sáculo* são todos parte integrante do mecanismo de equilíbrio.

“Máculas” — Órgãos Sensoriais do Utrículo e do Sáculo para Detectar a Orientação da Cabeça com Respeito à Gravidade.

Localizada na superfície interna de cada utrículo e sáculo, mostrada no diagrama superior da Figura 55-9, há uma pequena área sensorial discretamente sobre 2 milímetros de diâmetro, a chamada *mácula*. A *mácula do utrículo* se situa principalmente no *plano horizontal* na superfície inferior do utrículo e desempenha um papel importante em determinar a orientação da cabeça quando esta fica

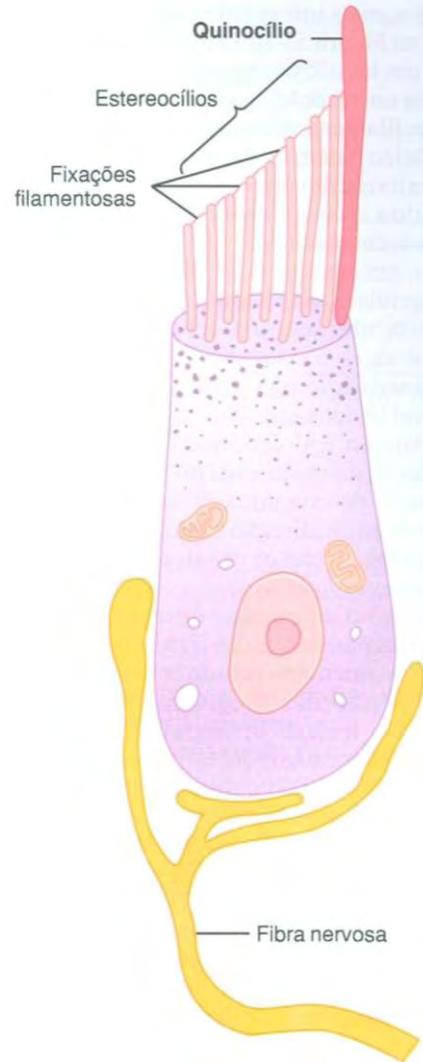


Figura 55-10

Célula ciliada do aparelho do equilíbrio e suas sinapses com o nervo vestibular.

em posição ereta. Inversamente, a *mácula do sáculo* está localizada principalmente no *plano vertical* e sinaliza a orientação da cabeça quando o indivíduo está deitado.

Cada mácula é coberta por uma camada gelatinosa, na qual ficam imersos muitos pequenos cristais de carbonato de cálcio chamados *estatocônias*. Estão também na mácula milhares de *células ciliadas*, uma das quais é mostrada na Figura 55-10; estas projetam *cílios* para cima na camada gelatinosa. As bases e lados das células ciliadas fazem sinapse com as terminações sensoriais do *nervo vestibular*.

As estatocônias calcificadas têm uma *gravidade específica* duas a três vezes acima da gravidade específica do líquido e tecidos circunjacentes. O peso das estatocônias curva os cílios na direção da tração gravitacional.

Sensibilidade Direcional das Células Ciliadas — Quincílio.

Cada célula ciliada tem 50 a 70 pequenos cílios chamados

estereocílios, mais um grande cílio, o *quinocílio*, como é mostrado na Figura 55-10. O quinocílio sempre está localizado de um lado, e os estereocílios se tornam cada vez mais curtos em direção ao outro lado da célula. Diminutas ligações filamentosas quase invisíveis até ao microscópio eletrônico unem a ponta de cada estereocílio ao próximo estereocílio mais longo e, finalmente, ao quinocílio. Devido a estas conexões, quando os estereocílios e o quinocílio se curvam na direção do quinocílio, os filamentos puxam, em seqüência, os estereocílios, afastando-os do corpo celular. Isto abre várias centenas de canais na membrana celular neuronal em torno das bases dos estereocílios, e estes canais são capazes de conduzir um grande número de íons positivos. Portanto, há um influxo considerável de íons positivos para o interior da célula a partir de líquido endolinfático circunjacente, causando *despolarização da membrana do receptor*. Inversamente, a deformação do conjunto de estereocílios na direção oposta (de volta em direção ao quinocílio) reduz a tensão nas fixações; isto fecha os canais iônicos, causando assim *hiperpolarização do receptor*.

Sob condições de repouso normais, as fibras nervosas que saem das células ciliadas transmitem continuamente impulsos nervosos numa taxa de cerca de 100 por segundo. Quando os estereocílios se curvam em direção ao quinocílio, aumenta o tráfego de impulsos, muitas vezes para várias centenas por segundo; inversamente, a deformação dos cílios para longe do quinocílio diminui o tráfego de impulsos, muitas vezes inibindo-o completamente. Portanto, à medida que muda a orientação da cabeça no espaço e o peso das estatocônias distorce os cílios, são transmitidos sinais apropriados para o sistema nervoso central controlar o equilíbrio.

Em cada mácula, cada uma das células ciliadas é orientada numa direção diferente para que algumas delas sejam estimuladas quando se deformam para trás, enquanto outras são estimuladas quando se deformam para um lado e assim por diante. Portanto, ocorre um padrão diferente de excitação nas fibras nervosas maculares para cada orientação da cabeça no campo gravitacional. E este “padrão” que notifica o sistema nervoso central sobre a orientação da cabeça no espaço.

Ductos Semicirculares. Os três ductos semicirculares em cada órgão vestibular, conhecidos como *ductos semicirculares anterior, posterior e lateral (horizontal)*, ficam dispostos em ângulos retos entre si, de modo que representem todos os três planos no espaço. Quando a cabeça é curvada para frente cerca de 30 graus, os ductos semicirculares laterais ficam aproximadamente horizontais com respeito à superfície da Terra; os ductos anteriores estão nos planos verticais que se projetam *para frente e 45 graus para fora*, enquanto os ductos posteriores estão nos planos verticais que se projetam *para trás e 45 graus para fora*.

Cada ducto semicircular tem um alargamento numa de suas extremidades chamado *ampola*, e os ductos e a ampola ficam cheios de um líquido chamado *endolinfa*. O fluxo deste líquido através de um dos ductos e através de sua ampola excita o órgão sensorial da ampola da seguinte maneira: a Figura 55-11 mostra, em cada ampola, uma pequena crista chamada *crista ampular*. Na parte superior desta crista, há massa de tecido gelatinoso frouxo, a *cúpula*. Quando a cabeça de um indivíduo começa a girar em qualquer direção, a inércia do líquido em um ou mais

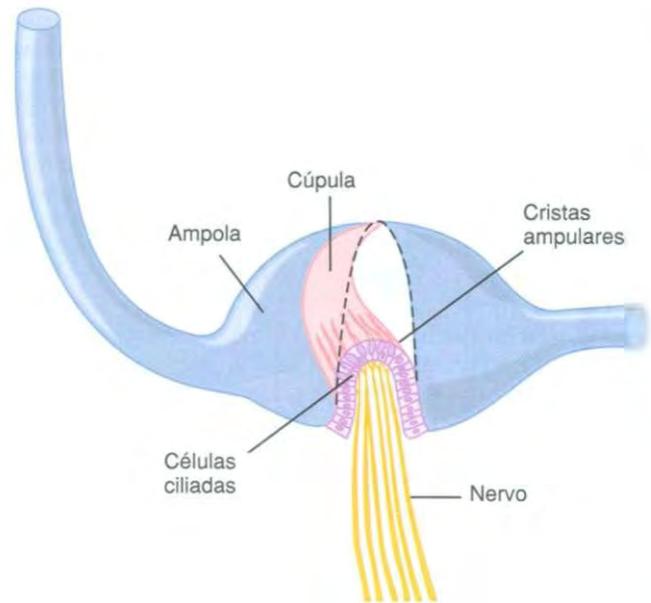


Figura 55-11

Movimento da cúpula e dos cílios imersos no início da rotação.

dos ductos semicirculares faz com que o líquido permaneça estacionário enquanto o ducto semicircular gira com a cabeça. Isto faz com que o líquido flua do ducto e atravesse a ampola, deformando a cúpula para um lado, conforme demonstrado pela posição da cúpula colorida na Figura 55-11. A rotação da cabeça na direção oposta faz com que a cúpula se deforme para o lado oposto.

Na cúpula, projetam-se centenas de cílios das células ciliadas localizadas na crista ampular. Os quinocílios destas células ciliadas são todos orientados na mesma direção da cúpula, e a deformação da cúpula naquela direção causa despolarização das células ciliadas, enquanto a deformação na direção oposta hiperpolariza as células. Depois, a partir das células ciliadas, são enviados sinais apropriados por meio do *nervo vestibular* para notificar o sistema nervoso central sobre uma *mudança de rotação* da cabeça e da *velocidade de mudança* em cada um dos três planos do espaço.

Função do Utrículo e do Sáculo na Manutenção do Equilíbrio Estático

É especialmente importante que as células ciliadas estejam todas orientadas em direções diferentes nas máculas dos utrículos e sáculos para que, com diferentes posições da cabeça, diferentes células ciliadas fiquem estimuladas. Os “padrões” de estimulação das diferentes células ciliadas notificam o sistema nervoso central sobre a posição da cabeça com respeito à tração da gravidade. Por sua vez, os sistemas nervosos vestibular, cerebelar e motor reticular excitam os músculos posturais apropriados para manter o equilíbrio.

Este sistema de utrículo e sáculo funciona de maneira extremamente eficaz para manter o equilíbrio quando a cabeça está na posição quase vertical. Na verdade, uma pessoa pode determinar não mais que meio grau de desequilíbrio quando o corpo se inclina da posição ereta precisa.

Deteção de Aceleração Linear pelas Máculas do Utrículo e do Sáculo. Quando o corpo subitamente é empurrado para frente — isto é, quando o corpo se acelera — as estatocônias, que têm inércia de massa maior do que o líquido circunjacente, caem para trás nos cílios das células ciliadas e é enviada informação de desequilíbrio para os centros nervosos, fazendo com que o indivíduo sinta como se estivesse caindo para trás. Isto automaticamente faz com que o indivíduo se incline para frente até que o desvio anterior das estatocônias resultante iguale exatamente a tendência de as estatocônias caírem para trás devido à aceleração. Neste ponto, o sistema nervoso sente um estado de equilíbrio apropriado e não inclina mais o corpo para frente. Deste modo, as máculas operam para manter o equilíbrio durante a aceleração linear exatamente da mesma maneira que operam durante o equilíbrio estático.

As máculas *não* operam para a deteção de *velocidade* linear. Quando corredores começam a correr, precisam se inclinar para frente para impedir uma queda para trás devido à *aceleração* inicial, mas, uma vez atingida a velocidade de corrida, se eles estivessem correndo no vácuo, não teriam de se inclinar para frente. Quando correm no ar, inclinam-se para frente para manter o equilíbrio somente devido à resistência do ar contra seus corpos; neste caso, não são as máculas que os fazem se inclinar, mas a pressão do ar atuando sobre os receptores de pressão na pele, o que inicia ajustes apropriados do equilíbrio para impedir quedas.

Deteção da Rotação da Cabeça pelos Ductos Semicirculares

Quando a cabeça subitamente começa a girar em qualquer direção (a chamada *aceleração angular*), a endolinfa, nos ductos semicirculares, devido à sua inércia, tende a continuar estacionária enquanto os ductos semicirculares giram. Isto causa fluxo relativo do líquido nos ductos na direção oposta à rotação da cabeça.

A Figura 55-12 mostra um sinal de descarga típico de uma célula ciliada na crista ampular quando um animal é rodado por 40 segundos, demonstrando que (1) mesmo quando a cúpula está em sua posição de repouso, a célula ciliada emite uma descarga tônica de cerca de 100 impulsos por segundo; (2) quando o animal começa a rodar, as células ciliadas se deformam para um lado, e a frequência de descargas aumenta grandemente; e (3) com rotação contínua, o excesso de descarga da célula ciliada gradualmente retorna de volta ao nível de repouso durante os segundos seguintes.

A razão para esta adaptação do receptor é que, durante os primeiros segundos de rotação, vencida a resistência inercial ao fluxo de líquido no ducto semicircular e após a deformação da cúpula, a endolinfa começa a rodar tão rapidamente quanto o próprio canal semicircular; depois, em mais 5 a 20 segundos, a cúpula lentamente

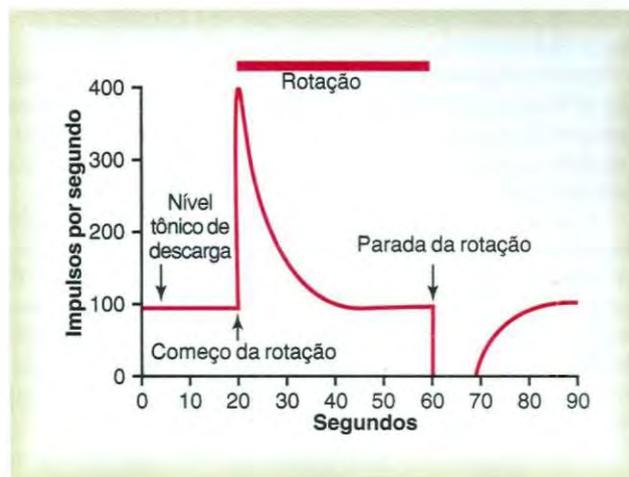


Figura 55-12

Resposta de uma célula ciliada quando um canal semicircular é estimulado primeiro pelo início da rotação da cabeça e depois pela parada da rotação.

retorna à sua posição de repouso no meio da ampola devido à sua própria retração elástica.

Quando a rotação subitamente pára, têm lugar exatamente os efeitos opostos: a endolinfa continua a girar, enquanto o ducto semicircular pára. Neste momento, a cúpula se deforma na direção oposta, fazendo com que a célula ciliada pare inteiramente de descarregar. Depois de alguns segundos, a endolinfa pára de se movimentar e a cúpula gradualmente retorna à sua posição de repouso, assim permitindo que a descarga das células ciliadas retorne ao seu nível tônico normal, como mostrado à direita na Figura 55-12. Deste modo, o ducto semicircular transmite um sinal de uma polaridade quando a cabeça *começa* a girar e de polaridade oposta quando ele *pára* de girar.

Função “Preditiva” do Sistema de Ductos Semicirculares na Manutenção do Equilíbrio.

Como os ductos semicirculares não detectam que o corpo está fora de equilíbrio na direção para frente, na direção lateral ou na direção para trás, poder-se-ia perguntar: Qual é a função dos ductos semicirculares na manutenção do equilíbrio? Tudo o que eles detectam é que a cabeça do indivíduo está *começando* ou *parando* de girar numa direção ou noutra. Portanto, a função dos ductos semicirculares não é manter o equilíbrio estático ou manter o equilíbrio durante movimentos direcionais ou rotacionais constantes. Ainda assim, a perda de função dos ductos semicirculares realmente faz com que um indivíduo tenha pouco equilíbrio quando tenta realizar movimentos corporais *com mudanças intrincadas rápidas*.

Podemos explicar melhor a função dos ductos semicirculares pela seguinte ilustração: se uma pessoa está correndo para frente rapidamente e depois começa subitamente a virar para um lado, *ela sairá do equilíbrio uma fração de segundo mais tarde*, a menos que sejam feitas correções apropriadas *antecipadamente*. Mas as máculas do utrículo e do sáculo não podem detectar se ela está fora de equilíbrio até *depois* que isto tenha ocorrido. Os ductos semicirculares, contudo, já terão detectado que a pessoa está virando, e esta informação pode facilmente notificar o sistema nervoso central do fato de que a pessoa *sairá* do equilíbrio na pró-

xima fração de segundo, a menos que seja feita alguma *correção antecipatória*.

Em outras palavras, o mecanismo do ducto circular *pre-diz* se o desequilíbrio vai ocorrer, e, assim, faz com que os centros do equilíbrio realizem ajustes preventivos antecipatórios apropriados. Deste modo, a pessoa não precisa sair do equilíbrio antes de começar a corrigir a situação.

A remoção dos lobos floculonodulares do cerebelo impede a detecção normal de sinais do ducto semicircular, mas tem pouco efeito em detectar sinais maculares. É especialmente interessante que o cerebelo sirva como órgão “preditivo” para movimentos corporais mais rápidos, bem como para aqueles que relacionados ao equilíbrio. Estas outras funções do cerebelo são discutidas no capítulo seguinte.

Mecanismos Vestibulares para Estabilizar os Olhos

Quando um indivíduo muda sua direção de movimento rapidamente ou mesmo inclina a cabeça para o lado, para frente ou para trás, seria impossível manter uma imagem estável nas retinas, a menos que ele tivesse algum mecanismo de controle automático para estabilizar a direção do olhar. Ademais, os olhos seriam de pouco uso para detectar uma imagem, a menos que eles permanecessem “fixos” em cada objeto por tempo suficiente para conseguir-se uma imagem clara. Felizmente, a cada vez que a cabeça é rodada subitamente, sinais dos ductos semicirculares fazem com que os olhos rodem numa direção igual e oposta à rotação da cabeça. Isto resulta de reflexos transmitidos pelos *núcleos vestibulares* e pelo *fascículo longitudinal medial* aos *núcleos oculomotores*. Estes reflexos são descritos no Capítulo 51.

Outros Fatores Relacionados ao Equilíbrio

Proprioceptores do Pescoço. O sistema vestibular detecta a orientação e o movimento *apenas da cabeça*. Portanto, é essencial que os centros nervosos também recebam informações apropriadas sobre a orientação da cabeça com respeito ao corpo. Esta informação é transmitida dos proprioceptores do pescoço e corpo diretamente aos núcleos vestibulares e reticulares no tronco cerebral e indiretamente por meio do cerebelo.

Entre as informações proprioceptivas mais importantes necessárias para manter o equilíbrio está aquela transmitida por *receptores articulares do pescoço*. Quando a cabeça está inclinada numa direção por curvatura do pescoço, impulsos dos proprioceptores cervicais impedem os sinais originados no aparelho vestibular de dar à pessoa um senso de desequilíbrio. Eles fazem isto por transmissão de sinais que se opõem exatamente aos sinais transmitidos do sistema vestibular. No entanto, *quando o corpo inteiro se inclina numa direção*, os impulsos do aparelho vestibular *não recebem oposição* dos sinais dos proprioceptores do pescoço; portanto, neste caso, a pessoa realmente percebe uma mudança do estado de equilíbrio do corpo inteiro.

Informações Proprioceptivas e Exteroceptivas de Outras Partes do Corpo. As informações proprioceptivas de outras partes do corpo que não o pescoço também são importantes na manutenção do equilíbrio. Por exemplo, as sensações de pressão das plantas dos pés dizem à pessoa (1) se o

peso está distribuído igualmente entre os dois pés e (2) se o peso nos pés é mais para frente ou para trás.

Informações exteroceptivas são especialmente necessárias para a manutenção do equilíbrio quando uma pessoa está correndo. A pressão do ar contra a parte da frente do corpo sinaliza que a força está se opondo ao corpo numa direção diferente daquela causada pela tração gravitacional; como resultado, a pessoa se inclina para frente para se opor a isto.

A Importância das Informações Visuais na Manutenção do Equilíbrio. Depois da destruição do aparelho vestibular e até após a perda da maior parte das informações proprioceptivas do corpo, um indivíduo ainda pode usar os mecanismos visuais de maneira razoavelmente eficaz para manter o equilíbrio. Até mesmo um movimento linear ou rotacional discreto do corpo muda instantaneamente as imagens visuais na retina, e estas informações são retransmitidas aos centros do equilíbrio. Algumas pessoas com destruição bilateral do aparelho vestibular têm equilíbrio quase normal enquanto seus olhos estão abertos e todos os movimentos são realizados lentamente. Mas quando o movimento é rápido ou quando os olhos estão fechados, o equilíbrio é imediatamente perdido.

Conexões Neurais do Sistema Vestibular com o Sistema Nervoso Central

A Figura 55-13 mostra a conexão do nervo vestibular no tronco baixo. A maior parte das fibras nervosas vestibulares termina no tronco cerebral nos *núcleos vestibulares*, que estão localizados aproximadamente na junção do bulbo e da ponte. Algumas fibras passam diretamente aos núcleos reticulares do tronco cerebral sem fazer sinapse e também aos núcleos fastigiais cerebelares e lobos uvular e floculonodular. As fibras que terminam nos núcleos vestibulares do tronco cerebral fazem sinapse com neurônios de segunda ordem, os quais também enviam fibras para o cerebelo, tratos vestibuloespinhais, fascículo longitudinal medial e outras áreas do tronco cerebral, particularmente os núcleos reticulares.

A via primária para os reflexos do equilíbrio começa nos nervos vestibulares, onde os nervos são excitados pelo

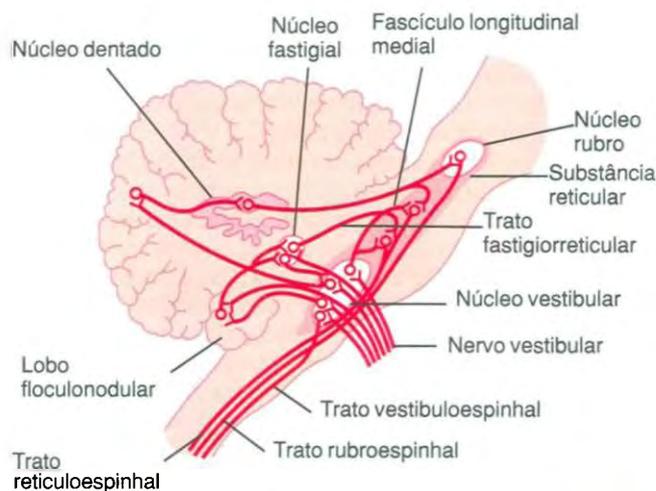


Figura 55-13

Conexões dos nervos vestibulares, através dos núcleos vestibulares (a grande área branca oval), com outras áreas do sistema nervoso central.

sistema vestibular. A via então passa para os núcleos vestibulares e cerebelo. A seguir, são enviados sinais para os núcleos reticulares do tronco cerebral, bem como para a medula espinhal por meio dos tratos vestibuloespinhais e reticuloespinhais. Os sinais para a medula controlam a inter-relação entre facilitação e inibição dos muitos músculos antigravitários, deste modo controlando automaticamente o equilíbrio.

Os lobos *floculonodulares* do cerebelo estão especialmente ligados a sinais de equilíbrio dinâmico dos ductos semicirculares. De fato, a destruição destes lobos resulta quase exatamente nos mesmos sintomas clínicos que a destruição dos próprios ductos semicirculares. Isto significa que a lesão grave de qualquer dos lobos ou dos ductos causa perda do equilíbrio dinâmico durante *alterações rápidas da direção do movimento*, mas não perturba intensamente o equilíbrio sob condições estáticas. Acredita-se que a *úvula* do cerebelo desempenhe um importante papel semelhante no equilíbrio estático.

Sinais transmitidos cranialmente para o tronco cerebral e provenientes de ambos os núcleos vestibulares e do cerebelo por meio do *fascículo longitudinal medial* causam movimentos corretivos dos olhos a cada vez que a cabeça gira, de modo que os olhos continuam fixados num objeto visual específico. Os sinais também ascendem (seja através deste mesmo trato ou através de tratos reticulares) para o córtex cerebral, terminando num centro cortical primário para o equilíbrio, localizado no lobo parietal profundamente na fissura cerebral lateral, no lado oposto da fissura a partir da área auditiva do giro temporal superior. Estes sinais informam à psique sobre as condições de equilíbrio do corpo.

Funções dos Núcleos do Tronco Cerebral no Controle de Movimentos Estereotipados e Subconscientes

Raramente, nasce um bebê sem estruturas cerebrais acima da região mesencefálica, uma patologia chamada *anencefalia*. Alguns destes bebês são mantidos vivos por muitos meses. Eles são capazes de realizar movimentos estereotipados para alimentar-se, como sugar, fazer a expulsão da boca de alimento desagradável ao paladar e levar as mãos à boca para sugar os dedos. Ademais, eles podem bocejar e esticar-se. Podem chorar e seguir objetos com movimentos dos olhos e da cabeça. Igualmente, pres-

sionar as partes anteriores e superiores de suas pernas faz com que eles realizem esforço para assumir a posição sentada. Está claro que muitas das funções motoras estereotipadas do ser humano são integradas no tronco cerebral.

Referências

- Alitto HJ, Usrey WM: Corticothalamic feedback and sensory processing. *Curr Opin Neurobiol* 13:440, 2003.
- Angelaki DE, Dickman JD: Gravity or translation: central processing of vestibular signals to detect motion or tilt. *J Vestib Res* 13:245, 2003.
- Barmack NH: Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Res Bull* 60:511, 2003.
- Blake DT, Byl NN, Merzenich MM: Representation of the hand in the cerebral cortex. *Behav Brain Res* 135:179, 2002.
- Boyle R: Vestibulospinal control of reflex and voluntary head movement. *Ann NY Acad Sci* 942:364, 2001.
- Cullen KE, Roy JE: Signal processing in the vestibular system during active versus passive head movements. *J Neurophysiol* 91:1919, 2004.
- Garwicz M: Spinal reflexes provide motor error signals to cerebellar modules—relevance for motor coordination. *Brain Res Brain Res Rev* 40:152, 2002.
- Johansen-Berg H: Motor physiology: a brain of two halves. *Curr Biol* 13:R802, 2003.
- Raineteau O, Schwab ME: Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci* 2:263, 2001.
- Raphael Y, Altschuler RA: Structure and innervation of the cochlea. *Brain Res Bull* 60:397, 2003.
- Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 81:1305, 2001.
- Salenius S, Hari R: Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Curr Opin Neurobiol* 13:678, 2003.
- Sanes JN: Neocortical mechanisms in motor learning. *Curr Opin Neurobiol* 13:225, 2003.
- Schieber MH: Motor control: basic units of cortical output? *Curr Biol* 14:R353, 2004.
- Scott SH: The role of primary motor cortex in goal-directed movements: insights from neurophysiological studies on non-human primates. *Curr Opin Neurobiol* 13:671, 2003.
- Umiltà MA: Frontal cortex: goal-relatedness and the cortical motor system. *Curr Biol* 14:R204, 2004.
- Yates BJ, Miller AD, Lucot JB: Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. *Brain Res Bull* 47:395, 1998.

Contribuições do Cerebelo e dos Núcleos da Base para o Controle Motor Global



A parte das áreas no córtex cerebral que estimulam a contração muscular, duas outras estruturas cerebrais também são essenciais para a função motora normal. São o *cerebelo* e os *núcleos ou gânglios da base*. Ainda assim, nenhuma das duas pode controlar a função muscular por si só. Em lugar disso, *elas sempre funcionam em associação com outros sistemas de controle motor*.

Basicamente, o *cerebelo* desempenha papéis importantes no ritmo das atividades motoras e na progressão homogênea rápida de um movimento muscular para o seguinte. Ele também ajuda a controlar a intensidade da contração muscular quando a carga muscular muda, bem como controlar o necessário inter-relacionamento instantâneo entre grupos musculares agonistas e antagonistas.

Os *gânglios da base* ajudam a *planejar e controlar padrões complexos de movimento muscular*, controlando as intensidades relativas dos movimentos separados, as direções dos movimentos e o seqüenciamento de múltiplos movimentos sucessivos e paralelos com o objetivo de atingir metas motoras específicas e complexas. Este capítulo explica os mecanismos de função básicos do cerebelo e dos núcleos da base e discute os mecanismos globais do sistema nervoso central para conseguir a coordenação complexa do total da atividade motora.

O Cerebelo e suas Funções Motoras

O cerebelo, ilustrado nas Figuras 56-1 e 56-2, há muito é chamado de *área silenciosa* do cérebro, principalmente porque a excitação elétrica do cerebelo não causa qualquer sensação consciente e raramente causa qualquer movimento motor. A remoção do cerebelo, contudo, realmente faz com que os movimentos corporais fiquem altamente anormais. O cerebelo é especialmente vital durante atividades musculares rápidas, como correr, digitar, tocar piano e até conversar. A perda desta área do sistema nervoso central pode causar o desaparecimento quase total da coordenação motora destas atividades, embora sua perda não cause paralisia de nenhum músculo.

Mas como é que o cerebelo pode ser tão importante quando não tem capacidade direta de causar contração muscular? A resposta é que ele auxilia na *seqüência das atividades motoras*, assim como é seu papel, também, *monitorar e fazer ajustes corretivos nas atividades motoras corporais enquanto estão sendo executadas, de modo que elas estejam de acordo com os programas motores elaborados pelo córtex motor cerebral e outras partes do sistema nervoso central*.

O cerebelo recebe, a partir das áreas de controle motor cerebrais, informações continuamente atualizadas sobre a seqüência de contrações musculares desejada; recebe, também, continuamente, informações sensoriais das partes periféricas do corpo, informando sobre as mudanças seqüenciais da situação de cada parte do corpo — sua posição, velocidade de movimento, forças que atuam sobre ela e assim por diante. O cerebelo então *compara* os movimentos reais, como retratados pelas informações sensoriais periféricas, com os movimentos originalmente programados pelo sistema motor. Se houver discrepância entre as duas informações, então sinais corretivos subconscientes instantâneos são transmitidos de volta para as estruturas envolvidas no controle motor com o objetivo de aumentar ou diminuir os níveis de ativação de músculos específicos.

O cerebelo também auxilia o córtex cerebral no planejamento do próximo movimento seqüencial uma fração de segundo antes, enquanto o movimento do

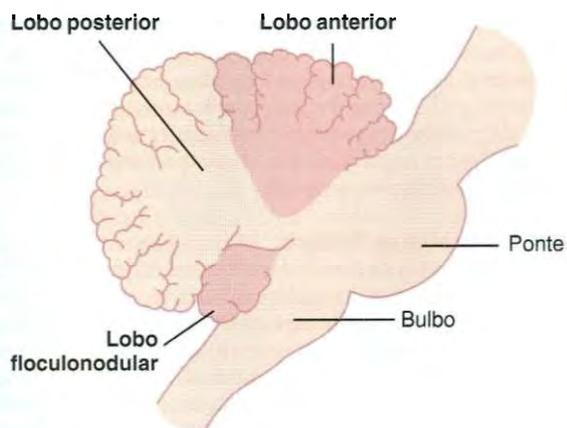


Figura 56-1

Lobos anatômicos do cerebelo, vistos da parte lateral.

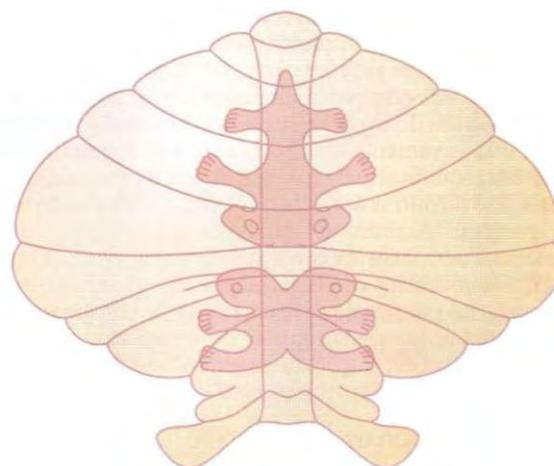


Figura 56-3

Áreas de projeção somatossensoriais no córtex cerebelar.

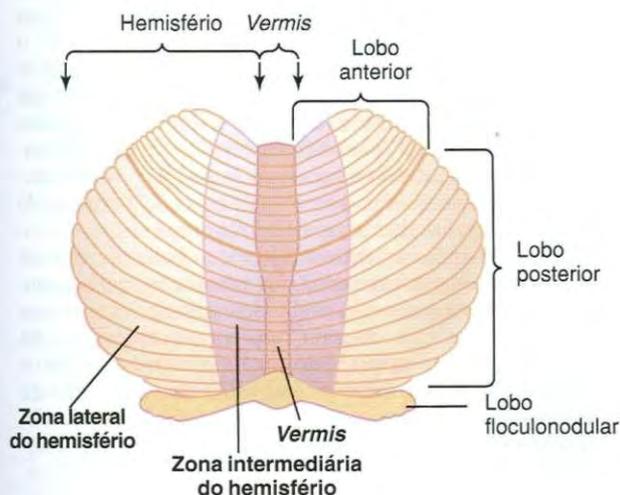


Figura 56-2

Partes funcionais do cerebelo, vistas da projeção pósterio-inferior, com a parte mais inferior do cerebelo rebatida para fora.

momento ainda está sendo executado, ajudando assim a pessoa a progredir homogeneamente de um movimento para o próximo. Igualmente, ele aprende com seus erros — isto é, se um movimento não ocorre exatamente como planejado, o circuito cerebelar aprende a fazer um movimento mais forte ou mais fraco na próxima vez. Para fazer isto, *ocorrem alterações da excitabilidade de neurônios cerebelares apropriados, assim trazendo contrações musculares subseqüentes à melhor correspondência com os movimentos pretendidos.*

Áreas Anatômicas Funcionais do Cerebelo

Anatomicamente, o cerebelo se divide em três lobos por duas fissuras profundas, como é mostrado nas Figuras 56-1 e 56-2: (1) o *lobo anterior*, (2) o *lobo posterior* e (3) o *lobo floculonodular*. O lobo floculonodular é a mais antiga de todas as partes do cerebelo; ele desenvolveu-se juntamente com (e funciona com) o sistema vestibular no con-

trole do equilíbrio do corpo, conforme discutido no Capítulo 55.

Divisões Funcionais Longitudinais dos Lobos Anterior e Posterior. De um ponto de vista funcional, os lobos anterior e posterior são organizados não por lobos, mas ao longo do eixo longitudinal, conforme demonstrado na Figura 56-2, que mostra um corte posterior do cerebelo humano depois que a extremidade inferior do cerebelo posterior foi rebatida a partir de sua posição normalmente escondida. Observe, abaixo do centro do cerebelo, uma faixa estreita chamada *vermis*, separada do restante do cerebelo por sulcos rasos. Nesta área, está localizada a maior parte das funções de controle cerebelar para movimentos musculares do *corpo axial, pescoço, ombros e quadris.*

A cada lado do *vermis*, há um grande *hemisfério cerebelar* fazendo protrusão lateral, e cada um destes hemisférios se divide em uma *zona intermediária* e uma *zona lateral*.

A zona intermediária do hemisfério relaciona-se com o controle das contrações musculares nas partes distais das extremidades superiores e inferiores, especialmente as mãos e os dedos e os pés e artelhos.

A zona lateral do hemisfério opera num nível muito mais remoto porque esta área se une ao córtex cerebral no planejamento global de movimentos motores seqüenciais. Sem esta zona lateral, a maioria das atividades motoras individualizadas do corpo perde seu ritmo e seqüenciamento apropriados e, portanto, fica sem coordenação, como discutiremos mais à frente.

Representação Topográfica do Corpo no Vermis e nas Zonas Intermediárias. Da mesma maneira que ocorre com o córtex sensorial cerebral, o córtex motor, os núcleos da base, os núcleos rubros e a formação reticular, as diferentes partes do corpo estão topograficamente representadas, também, no *vermis* e nas zonas intermediárias do cerebelo. A Figura 56-3 mostra essas duas representações. Observe que as partes axiais do corpo se situam na parte vermiana do cerebelo, enquanto as extremidades e as regiões faciais se situam nas zonas intermediárias. Estas representações recebem sinais neurais aferentes de todas as respectivas partes do corpo, bem como de áreas motoras topograficamente correspondentes do córtex cerebral e do tronco encefálico. Por sua vez, estas enviam sinais motores para as mesmas áreas topográficas respectivas do

córtex motor cerebral, bem como para áreas topográficas do núcleo rubro e formação reticular no tronco encefálico.

Observe que as grandes partes laterais dos hemisférios cerebelares *não* têm representações topográficas do corpo. Estas áreas do cerebelo recebem seus sinais aferentes quase exclusivamente do córtex cerebral, especialmente das áreas pré-motoras do córtex frontal e da área somatossensorial e de outras áreas de associação sensorial do córtex parietal. Acredita-se que esta associação neuroanatômica com o córtex cerebral permita às porções laterais dos hemisférios cerebelares desempenhar importantes papéis no planejamento e coordenação das atividades musculares seqüenciais *rápidas* do corpo que ocorrem uma após outra em frações de segundo.

Circuitos Neurais do Cerebelo

O córtex cerebelar humano é realmente uma grande lâmina dobrada com cerca de 17 centímetros de largura por 120 centímetros de comprimento, com as dobras realizadas transversalmente, como é mostrado nas Figuras 56-2 e 56-3. Cada dobra é chamada de folha. Situados profundamente sob o córtex cerebelar estão os *núcleos cerebelares profundos*.

Vias Aferentes para o Cerebelo

Vias Aferentes de Outras Partes do Encéfalo. As vias básicas de aferência para o cerebelo são mostradas na Figura 56-4. Uma via aferente extensa e importante é a *via corticopontocerebelar*, que se origina nos *córtices motor e pré-motor cerebrais* e também no *córtex somatossensorial cerebral*. Esta passa, por meio dos *núcleos pontinos* e *tratos pontocerebelares*, principalmente para as divisões laterais dos hemisférios cerebelares contralaterais relativamente às áreas cerebrais.

Além disso, tratos aferentes importantes se originam a cada lado do tronco encefálico; eles incluem: (1) um *trato olivocerebelar* importante que, originando-se na *oliva inferior*, dirige-se para todas as partes do cerebelo e é ativado na sua origem na *oliva inferior* por fibras do *córtex motor cerebral*, dos *gânglios da base*, de várias regiões da *formação reticular* e da *medula espinhal*; (2) *fibras vestibulocerebelares*, algumas das quais se originam diretamente

no próprio aparelho vestibular e outras são originadas nos núcleos vestibulares do tronco encefálico — quase todas elas terminam no *lobo floclunodular* e *núcleo fastigial* do cerebelo; e (3) *fibras reticulocerebelares*, que se originam em diferentes porções da formação reticular do tronco encefálico e terminam nas áreas medianas cerebelares (principalmente no *vermis*).

Vias Aferentes da Periferia. O cerebelo também recebe importantes sinais sensoriais diretamente das partes periféricas do corpo, principalmente através de quatro tratos de cada lado da medula espinhal, dois dos quais estão localizados dorsalmente e dois ventralmente. Os dois tratos mais importantes são mostrados na Figura 56-5: o *trato espinocerebelar dorsal* e o *trato espinocerebelar ventral*. O trato dorsal entra no cerebelo através do pedúnculo cerebelar inferior e termina no *vermis* e na zona intermediária do cerebelo no mesmo lado de sua origem. O trato ventral entra no cerebelo através do pedúnculo cerebelar superior, mas termina em ambos os lados do cerebelo.

Os sinais transmitidos nos tratos espinocerebelares dorsais vêm principalmente dos fusos musculares e, em menor grau, de outros receptores somáticos em todo o corpo, como os órgãos tendinosos de Golgi, grandes receptores táteis da pele e receptores articulares. Todos estes sinais notificam o cerebelo sobre as condições momentâneas de: (1) contração muscular, (2) grau de tensão sobre os tendões musculares, (3) posições e velocidades de movimento das diferentes partes do corpo e (4) forças que agem sobre a superfície do corpo.

Inversamente, os tratos espinocerebelares ventrais recebem menos informações dos receptores periféricos. Em lugar disso, eles são excitados principalmente por sinais motores que chegam aos cornos anteriores da medula espinhal vindos (1) do encéfalo através dos tratos corticoespinhal e rubroespinhal e (2) dos geradores de padrão motor interno na própria medula. Deste modo, esta via ventral de fibras diz ao cerebelo quais sinais moto-

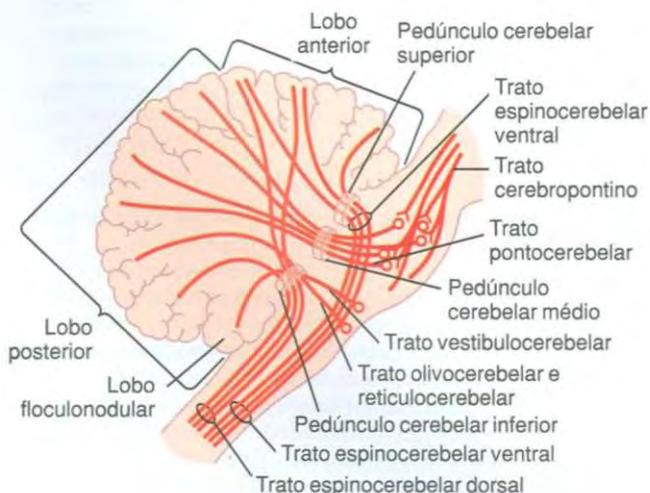


Figura 56-4

Tratos aferentes principais para o cerebelo.

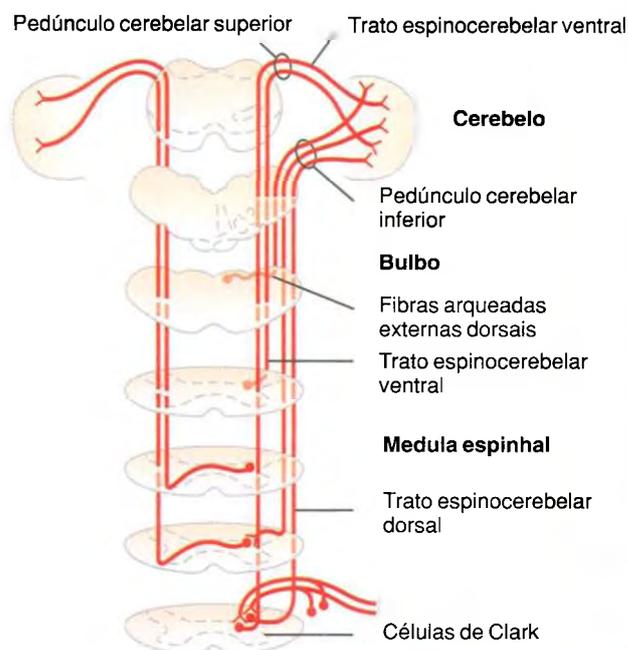


Figura 56-5

Tratos espinocerebelares.

res chegaram aos cornos anteriores; esta informação levada ao cerebelo é chamada de *cópia da eferência*, ou seja, de todo o comando exercido sobre o corno anterior da medula espinhal.

As vias espinocerebelares podem transmitir impulsos em velocidades de até 120 m/s, que é a condução mais rápida em qualquer via no sistema nervoso central. Esta condução extremamente rápida é importante para notificação instantânea do cerebelo sobre alterações das ações musculares periféricas.

Além dos sinais dos tratos espinocerebelares, os sinais são transmitidos ao cerebelo a partir da periferia do corpo através do sistema da coluna dorsal para os núcleos da coluna dorsal do bulbo e depois retransmitidos ao cerebelo. Da mesma forma, sinais são transmitidos pela medula espinhal através da *via espinoreticular* para a formação reticular do tronco encefálico e também através da *via espinolivaria* para o núcleo olivar inferior. Então os sinais são retransmitidos de ambas estas áreas para o cerebelo. Deste modo, o cerebelo continuamente colhe informações sobre os movimentos e posições de todas as partes do corpo, embora esteja operando num nível subconsciente.

Sinais Eferentes Cerebelares

Núcleos Cerebelares Profundos e Vias Eferentes. Localizados profundamente na massa cerebelar a cada lado estão três *núcleos cerebelares profundos* — o *dentado*, o *interpósito* e o *fastigial*. (Os *núcleos vestibulares* no bulbo também funcionam, em alguns aspectos, como se fossem núcleos cerebelares profundos devido às suas conexões diretas com o córtex do lobo floculonodular.) Todos os núcleos cerebelares profundos recebem sinais de duas fontes: (1) do córtex cerebelar e (2) dos tratos sensoriais profundos aferentes para o cerebelo.

A cada vez em que um sinal chega ao cerebelo, ele se divide e segue em duas direções: (1) diretamente para um dos núcleos profundos cerebelares e (2) para uma área correspondente do córtex cerebelar que recobre o núcleo profundo. Depois, uma fração de segundo mais tarde, o córtex cerebelar retransmite um sinal de saída *inibitório* para o núcleo profundo. Deste modo, todos os sinais de entrada para o cerebelo finalmente terminam nos núcleos profundos sob a forma de sinais excitatórios iniciais seguidos, uma fração de segundo mais tarde, por sinais *inibitórios*. Dos núcleos profundos, os sinais de saída partem do cerebelo e são distribuídos para outras partes do sistema nervoso central.

O plano geral das grandes vias eferentes que levam os sinais eferentes do cerebelo é mostrado na Figura 56-6 e consiste no seguinte:

1. A via que se origina nas *estruturas medianas do cerebelo* (o *vermis*) e depois passa através dos *núcleos fastigiais*, dirige-se para as regiões *bulbares* e *pontinas do tronco encefálico*. Este circuito funciona em estreita associação com as estruturas envolvidas com o equilíbrio e os núcleos vestibulares do tronco encefálico para controlar o equilíbrio, e também em associação com a formação reticular do tronco encefálico para controlar as atitudes posturais do corpo. Isto foi discutido com detalhes no Capítulo 55 em relação ao equilíbrio.
2. A via que se origina em: (1) a zona intermediária do hemisfério cerebelar e depois passa através (2) do núcleo interpósito para (3) os núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo e então para (4) o córtex cerebral, para (5) várias estruturas da linha média do tálamo e então para (6) os núcleos da base e (7) o núcleo rubro e a formação reticular da parte alta do tronco encefálico. Este circuito complexo ajuda a coordenar principal-

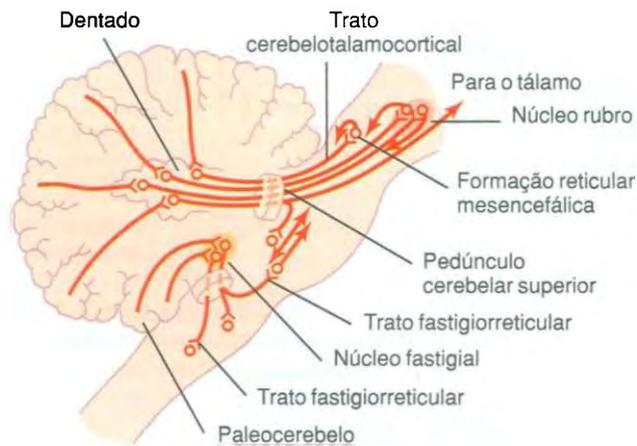


Figura 56-6

Principais tratos eferentes do cerebelo.

mente as contrações recíprocas de músculos agonistas e antagonistas nas partes periféricas das extremidades, especialmente nas mãos, dedos e polegares.

3. A via que começa no córtex cerebelar da zona lateral do hemisfério cerebelar e então passa ao núcleo dentado, a seguir aos núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo e, finalmente, ao córtex cerebral. Esta via desempenha um importante papel em ajudar a coordenar atividades motoras sequenciais iniciadas pelo córtex cerebral.

Unidade Funcional do Córtex Cerebelar — As Células de Purkinje e as Células Nucleares Profundas

O cerebelo tem cerca de 30 milhões de unidades funcionais quase idênticas, uma das quais é mostrada à esquerda na Figura 56-7. Esta unidade funcional é centralizada numa única *célula de Purkinje* muito grande (30 milhões das quais estão no córtex cerebelar) e numa *célula nuclear profunda* correspondente.

Na parte superior e à direita na Figura 56-7, são mostradas as três grandes camadas do córtex cerebelar: a *camada molecular*, a *camada de células de Purkinje* e a *camada de células granulosas*. Abaixo destas camadas corticais, no centro da massa cerebelar, estão os núcleos cerebelares profundos que enviam sinais de saída para outras partes do sistema nervoso.

Circuito Neuronal da Unidade Funcional. Também é mostrado na metade esquerda da Figura 56-7 o circuito neuronal da unidade funcional, que é repetido, com pouca variação, 30 milhões de vezes no cerebelo. A saída da unidade funcional se dá a partir de uma *célula nuclear profunda*. Esta célula está continuamente sob influências excitatórias e inibitórias. As influências excitatórias originam-se de conexões diretas com fibras aferentes que entram no cerebelo a partir do sistema nervoso central ou da periferia. A influência inibitória origina-se inteiramente da célula de Purkinje no córtex cerebelar.

As aferências para o cerebelo estão divididas, principalmente, em dois tipos de fibras, uma chamada *fibra em trepadeira* e a outra chamada *fibra musgosa*.

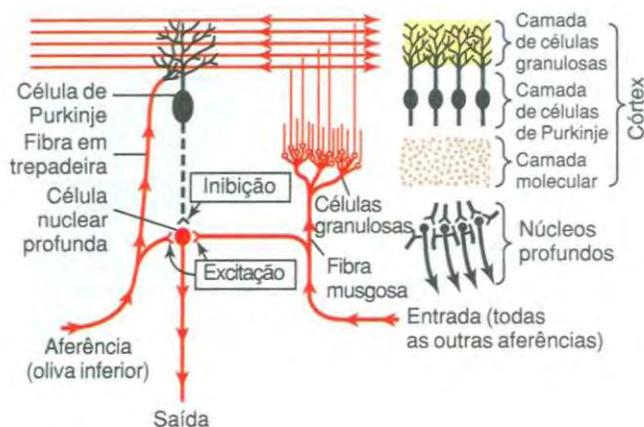


Figura 56-7

O lado esquerdo desta figura mostra o circuito neuronal básico do cerebelo, com neurônios excitatórios mostrados em vermelho, e a célula de Purkinje (um neurônio inibitório) mostrada em negro. À direita, mostra-se a relação física dos núcleos cerebelares profundos com o córtex cerebelar e suas três camadas.

As fibras em trepadeira *originam-se, todas, das olivas inferiores do bulbo*. Há uma fibra em trepadeira para cerca de 5 a 10 células de Purkinje. Depois de enviar ramos para várias células nucleares profundas, a fibra em trepadeira continua todo o trajeto até camadas externas do córtex cerebelar, onde faz cerca de 300 sinapses com o corpo celular e os dendritos de cada célula de Purkinje. Esta fibra em trepadeira se distingue pelo fato de que um único impulso nela sempre causará, em cada célula de Purkinje, um único potencial de ação, característico e prolongado (até um segundo), começando com uma espícula poderosa seguida por um conjunto de espículas secundárias mais fracas. Este potencial de ação característico é chamado de *espícula complexa*.

As fibras musgosas são todas as outras fibras que entram no cerebelo, originadas, portanto, de múltiplas fontes: de porções prosencefálicas, do tronco cerebral e da medula espinhal. Estas fibras também enviam colaterais para excitar as células nucleares profundas. Depois, prosseguem para a camada de células granulosas do córtex, onde fazem sinapses com centenas a milhares de *células granulosas*. Por sua vez, as células granulosas enviam axônios muito pequenos, com menos de 1 micrômetro de diâmetro, até a camada molecular na superfície externa do córtex cerebelar. Aqui, os axônios se dividem em dois ramos que se estendem 1 a 2 milímetros em cada direção paralelamente às folhas. Há muitos milhões destas *fibras nervosas paralelas* porque há cerca de 500 a 1.000 células granulosas para cada célula de Purkinje. E nesta camada molecular que os dendritos das células de Purkinje se projetam, e 80.000 a 200.000 das fibras paralelas fazem sinapse com cada célula de Purkinje.

A aferência da fibra musgosa para a célula de Purkinje é bem diferente da aferência de fibra em trepadeira porque suas conexões sinápticas são fracas, de modo que grande número de fibras musgosas precisa ser estimulado simultaneamente para excitar a célula de Purkinje. Além disso, a ativação geralmente assume a forma de um potencial de ação da célula de Purkinje com duração curta e muito mais fraco, a chamada *espícula simples*, diferente do potencial de ação complexo e prolongado causado pela aferência da fibra em trepadeira.

As Células de Purkinje e as Células Nucleares Profundas Disparam Continuamente sob Condições Normais de Repouso.

Uma característica das células de Purkinje e das células nucleares profundas é que, normalmente, ambas disparam continuamente; a célula de Purkinje dispara cerca de 50 a 100 potenciais de ação por segundo, e as células nucleares profundas a taxas muito mais altas. Além disso, a atividade de saída de ambas as células pode ser modulada tanto positivamente quanto negativamente.

Equilíbrio entre Excitação e Inibição nos Núcleos Cerebelares Profundos.

Com referência novamente ao circuito da Figura 56-7, deve-se observar que a estimulação direta das células nucleares profundas pelas fibras em trepadeira e musgosas provoca sua excitação. Ao contrário, sinais que chegam das células de Purkinje as inibem. Normalmente, o equilíbrio entre estes dois efeitos é um tanto favorável à excitação, de modo que, sob condições de repouso, a eferência da célula nuclear profunda continua relativamente constante num nível moderado de excitação contínua.

Na execução de um movimento motor rápido, o sinal iniciador a partir do córtex motor cerebral ou do tronco encefálico a princípio aumenta bastante a excitação das células nucleares profundas. Depois, alguns milissegundos mais tarde, chegam sinais inibitórios de *feedback* provenientes do circuito das células de Purkinje. Deste modo, há primeiro um sinal de excitação rápida enviado pelas células nucleares profundas para a via de saída motora para aumentar o movimento, mas isto é seguido, numa pequena fração de segundo, por um sinal inibitório. Este sinal inibitório se assemelha a um sinal de *feedback* negativo de "circuito de retardo", do tipo que é eficaz em produzir *amortecimento*. Isto significa que, quando o sistema motor está excitado, ocorre um sinal de *feedback* negativo após um curto retardo para impedir que o movimento muscular ultrapasse a dimensão programada. Se assim não fosse, ocorreria uma oscilação do movimento.

Outras Células Inibitórias no Cerebelo. Além das células nucleares profundas, das células granulosas e das células de Purkinje, dois outros tipos de neurônios são encontrados no cerebelo: as *células em cesto* e as *células estreladas*. Ambas são células inibitórias com axônios curtos. As células em cesto e as células estreladas estão localizadas na camada molecular do córtex cerebelar, situando-se entre pequenas fibras paralelas e estimuladas por elas. Estas células, por sua vez, enviam seus axônios em ângulos retos com as fibras paralelas e causam *inibição lateral* das células de Purkinje adjacentes, focalizando, assim, o sinal, da mesma maneira que a inibição lateral aumenta o contraste entre sinais em muitos outros circuitos neurais do sistema nervoso.

Sinais Eferentes do Tipo Liga/Desliga e Desliga/Liga do Cerebelo

A função típica do cerebelo é ajudar a emitir sinais rápidos de ligar para os músculos agonistas e sinais de desligar recíprocos simultâneos para os músculos antagonistas no início de um movimento. Depois, quando se aproxima o término do movimento, o cerebelo é responsável principalmente por dar o ritmo e executar sinais de desligar para os agonistas e de ligar para os antagonistas. Embora não sejam inteiramente conhecidos os detalhes exatos,

pode-se especular, a partir do circuito cerebelar básico da Figura 56-7, como isto poderia funcionar.

Suponhamos que o padrão de liga/desliga de contração de agonistas/antagonistas, no início do movimento, comece com sinais do córtex cerebral. Estes sinais passam por vias não-cerebelares do tronco cerebral e da medula espinhal indo diretamente para o músculo agonista para começar a contração.

Ao mesmo tempo, sinais paralelos são enviados por meio das fibras musgosas da ponte para o cerebelo. Um ramo de cada fibra musgosa vai diretamente para células nucleares profundas no núcleo dentado ou em outros núcleos cerebelares profundos; isto instantaneamente envia um sinal excitatório de volta para o sistema motor corticoespinhal cerebral, seja por meio de sinais de retorno através do tálamo para o córtex cerebral ou por meio de circuito neuronal no tronco encefálico para sustentar o sinal de contração muscular que já tinha sido começado pelo córtex cerebral. Como consequência, o sinal de ligar, depois de alguns milissegundos, torna-se ainda mais poderoso do que era no início, pois se torna a soma de sinais corticais e cerebelares. Este suporte cerebelar torna o início da contração muscular muito mais forte do que seria se o cerebelo não existisse. Este é o efeito normal quando o cerebelo está intacto, mas, na ausência do cerebelo, falta o sinal de suporte extra secundário.

Agora, o que causa o sinal de desligar para os músculos agonistas ao término do movimento? Lembre-se de que todas as fibras musgosas têm um segundo ramo que transmite sinais por meio das células granulosas para o córtex cerebelar e, finalmente, por meio de fibras “paralelas”, para as células de Purkinje. As células de Purkinje, por sua vez, *inibem* as células nucleares profundas. Esta via é constituída por algumas das menores fibras nervosas de condução mais lenta no sistema nervoso: isto é, as fibras paralelas da camada molecular cortical cerebelar, que têm diâmetros de apenas uma fração de milímetro. Igualmente, os sinais dessas fibras são fracos, de modo que exigem um período finito de tempo para acumular excitação suficiente nos dendritos da célula de Purkinje para estimulá-la. Mas uma vez estimulada a célula de Purkinje, esta envia, por sua vez, um forte *sinal inibitório* para a mesma célula nuclear profunda que originalmente havia ajudado a iniciar o movimento. Portanto, esta inibição secundária ajuda a *desligar* o movimento após um curto intervalo de tempo.

Deste modo, pode-se ver como o circuito cerebelar completo poderia causar uma contração do músculo agonista que se liga rapidamente no começo de um movimento e, ainda assim, também causar um desligamento *no tempo preciso* da contração do mesmo agonista depois de um dado período de tempo.

Agora, vamos especular sobre o circuito para os músculos antagonistas. O mais importante é lembrar-se que, em toda a medula espinhal, há inervação recíproca entre agonistas e antagonistas para praticamente todos os movimentos que a medula pode iniciar. Portanto, estes circuitos fazem parte da base para o desligamento dos antagonistas no início do movimento e depois para o seu ligamento no término do movimento, refletindo o que quer que ocorra nos músculos agonistas. Mas é preciso lembrar-se também que o cerebelo contém vários outros tipos de células inibitórias além das células de Purkinje. As funções de algumas destas ainda precisam ser determinadas; elas poderiam

também desempenhar papéis na inibição inicial dos músculos antagonistas no início de um movimento e subsequente excitação ao final de um movimento.

Todos estes mecanismos ainda são, em parte, uma especulação. São apresentados aqui especialmente para ilustrar modos pelos quais o cerebelo poderia causar sinais intensificados de ligar e desligar, controlando os músculos agonistas e antagonistas e controlando também a temporização entre eles.

As Células de Purkinje “Aprendem” a Corrigir Erros Motores — O Papel das Fibras em Trepadeira

O grau em que o cerebelo sustenta o início e o término das contrações musculares, bem como a temporização das contrações, precisam ser aprendidos pelo cerebelo. Tipicamente, quando uma pessoa realiza, pela primeira vez, um novo ato motor, o grau de realce motor pelo cerebelo, no início da contração, e a temporização das contrações são quase sempre incorretos para o desempenho preciso do movimento. Mas, depois de o ato ter sido realizado muitas vezes, os eventos individuais se tornam cada vez mais precisos, algumas vezes exigindo apenas alguns movimentos antes de ser obtido o resultado desejado, mas, em outras vezes, exigindo centenas de movimentos.

Como ocorrem estes ajustes? A resposta exata não é conhecida, embora se saiba que níveis de sensibilidade dos próprios circuitos cerebelares se adaptem progressivamente durante o processo de treinamento. Especialmente, altera-se a sensibilidade das células de Purkinje em responder à excitação das células granulosas. Além disso, esta mudança de sensibilidade é ocasionada por sinais das fibras em trepadeira que entram no cerebelo a partir do complexo olivar inferior.

Sob condições de repouso, as fibras em trepadeira disparam cerca de uma vez por segundo. Mas, a cada vez que elas disparam, causam despolarização extrema da árvore dendrítica inteira da célula de Purkinje, durando até um segundo. Durante este tempo, a célula de Purkinje dispara com uma espícula de saída forte inicial, seguida por uma série de espículas decrescentes. Quando uma pessoa realiza um novo movimento pela primeira vez, os sinais de *feedback* do músculo e dos proprioceptores articulares geralmente sinalizaram para o cerebelo quanto o movimento real deixou de ser correspondente ao movimento pretendido. E os sinais das fibras em trepadeira, de algum modo, alteram a sensibilidade de longo prazo das células de Purkinje. Acredita-se que durante um período de tempo, esta alteração de sensibilidade, juntamente com outras possíveis funções de “aprendizagem” do cerebelo, fazem com que a temporização e outros aspectos do controle cerebelar dos movimentos se aproximem da perfeição. Quando isto tiver sido obtido, as fibras em trepadeira já não precisam enviar sinais de “erro” para o cerebelo para causar alterações adicionais.

Função do Cerebelo no Controle Motor Global

O sistema nervoso usa o cerebelo para coordenar as funções de controle motor em três níveis, que são os seguintes:

1. O *vestibulocerebelo*. Este consiste principalmente em pequenos lobos floculonodulares (que se situam sob o

- cerebelo posterior) e porções adjacentes do *vermis*. Proporciona circuitos neurais para a maioria dos movimentos associados ao equilíbrio do corpo.
2. O *espinocerebelo*. Este consiste na maior parte do *vermis* do cerebelo posterior e anterior mais as zonas intermediárias adjacentes em ambos os lados do *vermis*. Fornece os circuitos responsáveis, principalmente, pela coordenação dos movimentos das partes distais das extremidades, especialmente as mãos e os dedos.
 3. O *cerebrocerebelo*. Formado pela grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares, situadas lateralmente às zonas intermediárias. Recebe praticamente toda a sua aferência dos córtices motor cerebral e pré-motores adjacentes e do córtex somatossensorial. Transmite suas informações de saída na direção cranial de volta ao prosencéfalo, funcionando em um modo de *feedback* com o sistema sensoriomotor cortical para planejar movimentos voluntários seqüenciais do corpo e das extremidades, planejamento este que ocorre décimos de segundo antecipadamente aos movimentos reais. Isto é chamado de desenvolvimento de "imagens motoras" dos movimentos a serem realizados.

Vestibulocerebelo — Sua Função em Associação ao Tronco Cerebral e Medula Espinhal para Controlar o Equilíbrio e os Movimentos Posturais

O vestibulocerebelo origina-se filogeneticamente mais ou menos ao mesmo tempo em que se desenvolve o aparelho vestibular do ouvido interno. Além disso, como foi discutido no Capítulo 55, a perda dos lobos floclonodulares e de partes adjacentes do *vermis* do cerebelo, que constituem o vestibulocerebelo, causa extremo distúrbio do equilíbrio e dos movimentos posturais.

Precisamos, ainda, fazer a pergunta sobre qual papel o vestibulocerebelo desempenha no equilíbrio que não possa ser desempenhado por outra maquinaria neuronal do tronco cerebral? Um indício é o fato de que, em pessoas com disfunção vestibulocerebelar, o equilíbrio é muito mais perturbado *durante o desempenho de movimentos rápidos* do que durante a estase, especialmente quando estes movimentos envolvem *alterações de direção* do movimento e estimulam os canais semicirculares. Isto sugere que o vestibulocerebelo seja especialmente importante para controlar o equilíbrio entre contrações musculares de agonistas e antagonistas da coluna, quadris e ombros durante *alterações rápidas* das posições corporais, conforme exigido pelo sistema vestibular.

Um dos maiores problemas para controlar o equilíbrio é a quantidade de tempo necessária para transmitir sinais de posição e sinais de velocidade do movimento das diferentes partes do corpo para o cérebro. Mesmo quando são usadas as vias de condução mais rápida, até 120 m/s nos tratos aferentes espinocerebelares, o atraso de transmissão dos pés ao cérebro ainda é de 15 a 20 milissegundos. Os pés de uma pessoa que corre rapidamente podem se movimentar até 25 centímetros durante esse tempo. Portanto, jamais é possível que sinais de retorno das partes periféricas do corpo cheguem ao cérebro ao mesmo tempo em que os movimentos realmente ocorrem. Como, então, é possível que o cérebro saiba quando parar um movimento e realizar o ato seqüencial a seguir, especialmente quando os movimentos são realizados rapida-

mente? A resposta é que os sinais da periferia dizem ao cérebro com que rapidez e em que direções as partes do corpo estão se movimentando. É então função do vestibulocerebelo *calcular antecipadamente*, a partir destas velocidades e direções, onde as diferentes partes estarão durante os próximos milissegundos. Os resultados destes cálculos são a chave para a progressão do cérebro para o próximo movimento seqüencial.

Deste modo, durante o controle do equilíbrio, supõe-se que a informação da periferia do corpo e do sistema vestibular seja usada num circuito de controle por *feedback* típico para fornecer *correção antecipatória* dos sinais motores posturais necessários para manter o equilíbrio, mesmo durante a movimentação extremamente rápida, incluindo mudar rapidamente as direções do movimento.

Espinocerebelo — Controle por Feedback dos Movimentos Distais das Extremidades por Meio do Córtex Cerebelar Intermediário e do Núcleo Interpósito

Como é mostrado na Figura 56-8, a zona intermediária de cada hemisfério cerebelar recebe dois tipos de informações quando um movimento é realizado: (1) informação do córtex motor cerebral e do núcleo rubro do mesencéfalo, dizendo ao cerebelo o *plano seqüencial de movimento pretendido* para as próximas frações de segundo, e (2) informações de *feedback* das partes periféricas do corpo, especialmente dos proprioceptores distais das

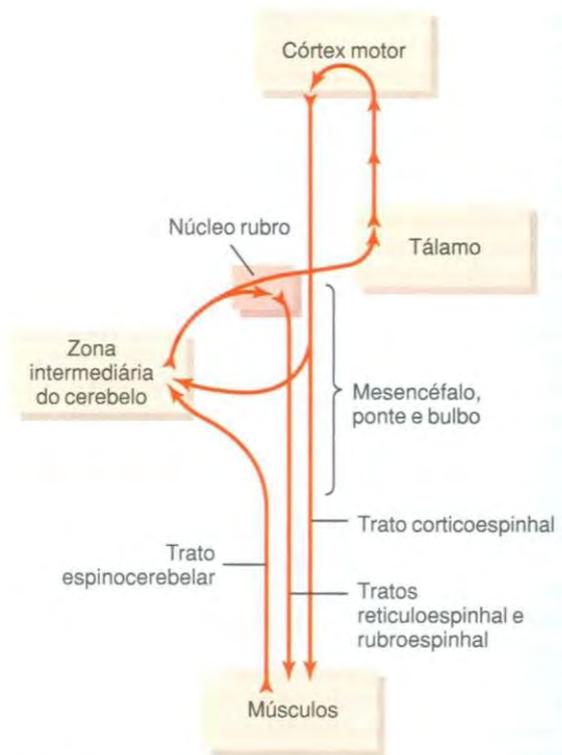


Figura 56-8

Controle cerebral e cerebelar dos movimentos voluntários, envolvendo, especialmente, a zona intermediária do cerebelo.

extremidades, dizendo ao cerebelo quais *movimentos reais* resultam.

Depois de a zona intermediária do cerebelo ter comparado os movimentos pretendidos com os movimentos reais, as células nucleares profundas do núcleo interpósito enviam sinais de saída *corretivos* (1) de volta ao *córtex motor cerebral* através de núcleos de retransmissão no *tálamo* e (2) para a *porção magnoelular* (a parte inferior) do *núcleo rubro*, o que dá origem ao *trato rubroespinal*. O trato rubroespinal, por sua vez, une-se ao trato corticoespinal para inervar os neurônios motores mais laterais nos cornos anteriores da substância cinzenta da medula espinal, os neurônios que controlam as partes distais das extremidades, particularmente as mãos e os dedos.

Esta parte do sistema de controle motor cerebelar proporciona movimentos coordenados e homogêneos dos músculos agonistas e antagonistas das extremidades distais para realizar movimentos padronizados agudos com finalidade. O cerebelo parece comparar as “intenções” dos níveis mais altos do sistema de controle motor, transmitidas à zona cerebelar intermediária através do trato corticopontocerebelar, com o “desempenho” realizado pelas partes respectivas do corpo, como transmitido de volta ao cerebelo a partir da periferia. De fato, o trato espinocerebelar ventral até transmite de volta ao cerebelo uma cópia de “eferência” dos sinais de controle motor reais que chegam aos neurônios motores e isto também é integrado aos sinais que chegam dos fusos musculares e outros órgãos sensitivos proprioceptores, transmitidos principalmente no trato espinocerebelar dorsal. Já aprendemos que sinais comparadores semelhantes também vão ao complexo olivar inferior; se os sinais não se compararem favoravelmente, o sistema de células olivares-de Purkinje, junto possivelmente com outros mecanismos de aprendizagem cerebelar, finalmente corrige os movimentos até que eles desempenhem a função desejada.

Função do Cerebelo para Impedir Movimentos com Ultrapassagem do Alvo e para “Amortecer” Movimentos. Quase todos os movimentos do corpo são “pendulares”. Por exemplo, quando um braço é movido, desenvolve-se um momento, e este momento precisa ser superado antes que o movimento possa ser parado. Devido ao momento, todos os movimentos pendulares têm uma tendência a *passar do alvo*. Se isto ocorrer numa pessoa cujo cerebelo tenha sido destruído, os centros conscientes do telencéfalo finalmente reconhecerão isto e iniciarão um movimento na direção oposta, tentando trazer o braço para a posição pretendida. Mas o braço, em virtude de seu momento, ultrapassa o alvo uma vez mais na direção oposta, e, novamente, precisam ser instituídos sinais corretivos apropriados. Deste modo, o braço oscila para frente e para trás, passando o ponto pretendido por vários ciclos antes de finalmente se fixar em sua marca. Este efeito é chamado de *tremor de ação* ou *tremor intencional*.

Mas, se o cerebelo estiver intacto, se tiver aprendido apropriadamente, sinais subconscientes param o movimento precisamente no ponto pretendido, assim impedindo a ultrapassagem do alvo, bem como o tremor. *Esta é a característica básica de um sistema de amortecimento*. Todos os sistemas de controle que regulam elementos pendulares que têm inércia precisam ter circuitos de amortecimento embutidos nos mecanismos. Para o con-

trole motor pelo sistema nervoso, o cerebelo fornece a maior parte desta função amortecedora.

Controle Cerebelar dos Movimentos Balísticos. A maioria dos movimentos rápidos do corpo, tais como os movimentos dos dedos ao digitar, ocorre tão rapidamente que não é possível receber informações originadas do *feedback*, seja da periferia para o cerebelo ou do cerebelo de volta ao córtex motor, antes que os movimentos estejam terminados. Estes movimentos são chamados de *movimentos balísticos*, significando que o movimento inteiro é pré-planejado e colocado em execução para percorrer uma distância específica e depois parar. Outro exemplo importante é dos movimentos sacádicos dos olhos, nos quais os olhos pulam de uma posição para a seguinte ao ler ou quando miram pontos sucessivos ao longo de uma estrada à medida que a pessoa se move num carro.

Pode-se entender muito sobre a função do cerebelo ao estudar as alterações que ocorrem nestes movimentos balísticos quando o cerebelo é removido. Ocorrem três alterações principais: (1) os movimentos têm desenvolvimento lento e não têm a onda de início extra que o cerebelo geralmente proporciona, (2) a força desenvolvida é fraca e (3) há uma demora para desligar os movimentos, permitindo, em geral, que eles passem bem além do alvo pretendido. Portanto, na ausência do circuito cerebelar, o córtex motor tem de trabalhar mais para iniciar os movimentos balísticos e novamente trabalhar muito e ocupar um tempo extra de função para cessar o movimento. Deste modo, perde-se o automatismo dos movimentos balísticos.

Se for considerado, mais uma vez, o circuito do cerebelo como descrito antes, é possível ver que este é organizado de uma bela maneira para realizar esta função bifásica, primeiramente excitatória e depois inibitória, exigida para movimentos balísticos rápidos pré-planejados. Também se vê que os circuitos de temporização do córtex cerebelar são fundamentais para esta capacidade particular do cerebelo.

Cerebrocerebelo — Função da Grande Zona Lateral do Hemisfério Cerebelar para Planejar, Sequenciar e Temporizar os Movimentos Complexos

Nos seres humanos, as zonas laterais dos dois hemisférios cerebelares são altamente desenvolvidas e bastante aumentadas de volume. Isto se dá juntamente com as capacidades humanas de planejar e realizar padrões sequenciais intrincados de movimento, especialmente com as mãos e dedos, e de falar. Ainda assim, grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares não recebem aferências diretas que trazem informações das partes periféricas do corpo. Igualmente, quase toda a comunicação entre estas áreas cerebelares laterais e o córtex cerebral não é com o próprio córtex motor primário, mas, em lugar disso, com a *área pré-motora* e *áreas somatossensorial primária e de associação*.

Mesmo assim, a destruição das zonas laterais dos hemisférios cerebelares, juntamente com seus núcleos profundos, os núcleos dentados, pode levar a extrema falta de coordenação dos movimentos complexos intencionais das mãos, dedos e pés e do aparelho fonador. Isto tem sido

difícil de compreender devido à falta de comunicação direta entre esta parte do cerebelo e o córtex motor primário. No entanto, estudos experimentais sugerem que estas partes do cerebelo se relacionam a dois outros aspectos importantes, mas indiretos do controle motor: (1) o planejamento de movimentos seqüenciais e (2) a “temporização” dos movimentos seqüenciais.

Planejamento de Movimentos Seqüenciais. O planejamento de movimentos seqüenciais exige que as zonas laterais dos hemisférios se comuniquem com as partes pré-motora e sensorial do córtex cerebral e exige uma via de mão dupla de comunicação entre estas áreas do córtex cerebral e áreas correspondentes dos núcleos da base. Parece que o “plano” de movimentos seqüenciais realmente começa nas áreas sensorial e pré-motora do córtex cerebral e, daí, o plano é transmitido para as zonas laterais dos hemisférios cerebelares. Depois, em meio a grande parte do tráfego bilateral entre o cerebelo e o córtex cerebral, sinais motores apropriados proporcionam transição de uma seqüência de movimentos para a seguinte.

Uma observação extremamente interessante que apóia este ponto de vista é que muitos neurônios nos núcleos dentados cerebelares exibem o padrão de atividade para o movimento seqüencial que ainda está por vir enquanto o movimento presente ainda está ocorrendo. Deste modo, as zonas cerebelares laterais parecem estar envolvidas não com qual movimento está acontecendo num dado momento, mas com *o que acontecerá durante o próximo movimento seqüencial* numa fração de segundo ou talvez até segundos mais tarde.

Resumindo, uma das características mais importantes da função motora normal é a capacidade de uma pessoa de progredir homogeneamente de um movimento para o seguinte em sucessão organizada. Na ausência das grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares, esta capacidade é seriamente perturbada para movimentos rápidos.

Temporização. Outra função importante das zonas laterais dos hemisférios cerebelares é temporizar apropriadamente cada sucessão de movimentos. Na ausência destas zonas cerebelares, perde-se a capacidade subconsciente de prever, antecipadamente, que distâncias as diferentes partes do corpo se movimentarão num dado intervalo de tempo. Sem esta capacidade de programar, a pessoa fica incapaz de determinar quando precisa começar a próxima fase do movimento seqüencial. Como resultado, o movimento que se sucede pode começar cedo demais ou, mais provavelmente, tarde demais. Portanto, lesões nas zonas laterais do cerebelo fazem com que movimentos complexos (como os necessários para escrever, correr ou até conversar) fiquem sem coordenação e não possuam capacidade para progredir em seqüência organizada de um movimento para o próximo. Diz-se que tais lesões cerebelares causam *falha na progressão suave dos movimentos*.

Funções Preditivas Extramotoras do Cerebrocerebelo. O cerebrocerebelo (os grandes lobos laterais) também ajuda a “temporizar” eventos que não os movimentos do corpo. Por exemplo, as taxas de progressão de fenômenos auditivos e visuais podem ser preditas pelo cérebro, mas ambas exigem participação cerebelar. Como exemplo,

uma pessoa pode prever, pela alteração da cena visual, com que rapidez pode se aproximar de um objeto. Um experimento impressionante que demonstra a importância do cerebelo nesta capacidade são os efeitos da remoção das grandes partes laterais do cerebelo em macacos. Esses animais ocasionalmente arremetem contra a parede de um corredor, e, literalmente isto afeta seus cérebros, porque não são capazes de prever quando chegam à parede.

Estamos apenas começando a aprender sobre estas funções preditivas extramotoras do cerebelo. É bem possível que o cerebelo forneça uma “base temporal”, talvez usando circuitos de retardo, com a qual os sinais de outras partes do sistema nervoso central possam ser comparados; costuma-se afirmar que o cerebelo é particularmente útil para interpretar *relações temporoespaciais que mudam rapidamente* nas informações sensoriais.

Anormalidades Clínicas do Cerebelo

Uma característica importante das anormalidades cerebelares clínicas é que a destruição de pequenas partes do córtex cerebelar lateral quase nunca causa anormalidades detectáveis da função motora. De fato, vários meses depois de até metade do córtex cerebelar lateral de um dos lados ter sido removida, mantidos os núcleos cerebelares profundos intactos, as funções motoras do animal parecerão quase normais *desde que o animal realize todos os movimentos lentamente*. Deste modo, as partes restantes do sistema de controle motor são capazes de compensar tremendamente a perda de partes do cerebelo.

Portanto, para causar disfunção grave e contínua do cerebelo, a lesão cerebelar geralmente precisará envolver um ou mais dos núcleos cerebelares profundos — *o dentado, o interpósito* ou *o fastigial*.

Dismetria e Ataxia. Dois dos mais importantes sintomas de doença cerebelar são a *dismetria* e a *ataxia*. Como assinalado anteriormente, na ausência do cerebelo, o sistema de controle motor subconsciente não consegue prever até onde os movimentos irão. Portanto, os movimentos normalmente passam da marca pretendida; depois, a parte consciente do cérebro compensa excessivamente na direção oposta para o movimento compensatório que se sucede. Este efeito é chamado *dismetria*, e resulta em movimentos sem coordenação que são chamados *ataxia*. A *dismetria* e a *ataxia* também podem resultar de *lesões nos tratos espinocerebelares*, pois as informações de *feedback* das partes do corpo que se movimentam para o cerebelo são essenciais para a programação do término de movimento do cerebelo.

Passar do Ponto. *Passar do ponto* significa que, na ausência do cerebelo, uma pessoa comumente movimenta a mão ou outra parte móvel do corpo consideravelmente além do ponto de intenção. Isto resulta do fato de que, normalmente, o cerebelo inicia a maior parte dos sinais motores que terminam um movimento depois que ele é começado; se o cerebelo não estiver à disposição para fazer isto, o movimento normalmente irá além da marca pretendida. Portanto, *passar do ponto* é, de fato, uma manifestação de *dismetria*.

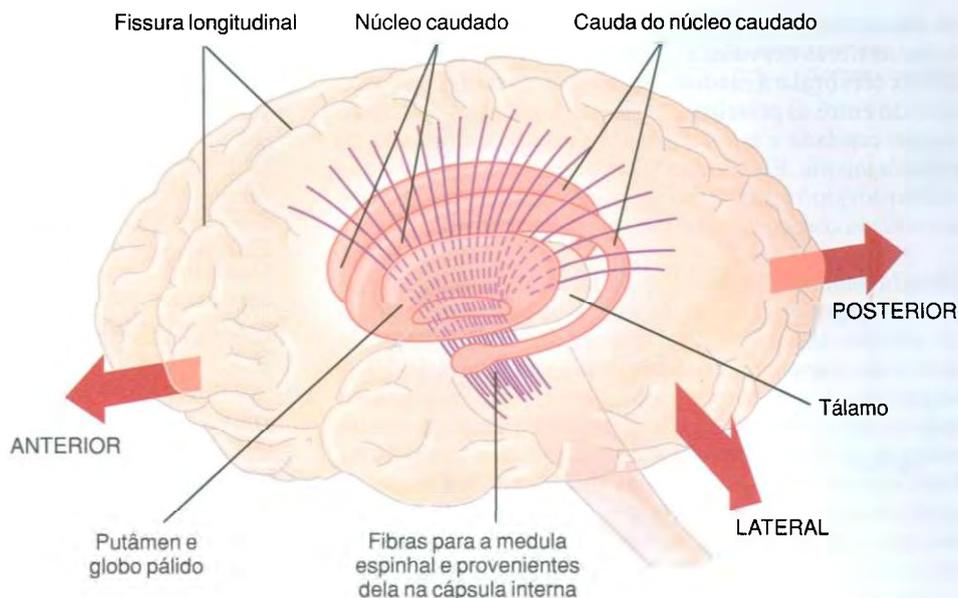


Figura 56-9

Relações anatômicas dos gânglios da base com o córtex cerebral e o tálamo, mostradas em corte tridimensional. (Redesenhada de Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992.)

Deficiências de Progressão

Disdiadococinesia. Quando o sistema de controle motor deixa de prever onde as diferentes partes do corpo estarão num dado momento, “perde-se” a percepção das partes durante movimentos rápidos. Como resultado, o movimento que se sucede pode começar cedo demais ou tarde demais, de modo que não ocorra “progressão do movimento” de forma organizada. É possível demonstrar isto prontamente pedindo-se a um paciente com lesão cerebelar para bater com a mão espalmada ora para cima, ora para baixo, no colo em velocidade rápida. O paciente rapidamente “perde” toda a percepção da posição instantânea da mão durante qualquer parte do movimento. Como resultado, ocorre uma série de movimentos fracionados e atrapalhados, em lugar dos movimentos coordenados normais de pronação e supinação. Isto é chamado *disdiadococinesia*.

Disartria. Outro exemplo em que ocorre falha de progressão é ao falar, porque a formação de palavras depende de uma sucessão rápida e organizada de movimentos musculares individuais na laringe, boca e sistema respiratório. A falta de coordenação entre estes e a incapacidade de ajustar antecipadamente a intensidade do som ou a duração de cada som sucessivo causa vocalização confusa, com algumas sílabas com grande intensidade, algumas fracas, algumas mantidas por longos intervalos, algumas mantidas por curtos intervalos e uma fala resultante que costuma ser ininteligível. Isto é chamado *disartria*.

Tremor Intencional. Quando uma pessoa que tenha perdido o cerebelo realiza um ato voluntário, os movimentos tendem a oscilar, especialmente quando se aproximam da marca pretendida, primeiro ultrapassando-a e depois vibrando para trás e para frente várias vezes antes de se estabelecer na marca. Esta reação é chamada *tremor intencional* ou *tremor de ação* e resulta de ultrapassagem cerebelar do alvo e falha do sistema cerebelar em “amortecer” os movimentos.

Nistagmo Cerebelar. O *nistagmo cerebelar* é o tremor do globo ocular que ocorre geralmente quando se tenta fixar os olhos numa cena num dos lados do campo visual. Este tipo de fixação visual excêntrica resulta em movimentos rápidos e trêmulos dos olhos, e não fixos, sendo outra manifestação de falha do amortecimento pelo cerebelo. Ocorre especialmente quando os lobos floclonodulares do cerebelo estão lesados; neste caso, também se associa à perda de equilíbrio devido à disfunção das vias provenientes dos ductos semicirculares que passam pelo cerebelo floclonodular.

Hipotonia. A perda dos núcleos cerebelares profundos, particularmente dos núcleos dentado e interpósito, causa diminuição do tônus da musculatura corporal periférica no lado da lesão cerebelar. A hipotonia resulta de perda da facilitação cerebelar do córtex motor e dos núcleos motores do tronco cerebral por sinais tônicos provenientes de núcleos cerebelares profundos.

Gânglios da Base — Suas Funções Motoras

Os núcleos da base, como o cerebelo, constituem outro sistema motor acessório que funciona geralmente não por si mesmo, mas em estreita associação com o córtex cerebral e com o sistema de controle motor corticoespinhal. De fato, os núcleos da base recebem a maior parte de seus sinais de aferência do próprio córtex cerebral e também retornam quase todos os seus sinais de eferência ao córtex.

A Figura 56-9 mostra as relações anatômicas dos núcleos da base com outras estruturas do sistema nervoso central. A cada lado do encéfalo, estes núcleos consistem em *núcleo caudado*, *putâmen*, *globo pálido*, *substância negra* e *núcleo subtalâmico*. Estão localizados principalmente em posição lateral ao tálamo e em torno dele, ocupando uma grande parte das regiões interiores de ambos

os hemisférios cerebrais. Observe também que quase todas as fibras nervosas motoras e sensoriais que ligam o córtex cerebral e a medula espinhal atravessam o espaço situado entre as principais massas dos gânglios da base, o *núcleo caudado* e o *putâmen*. Este espaço é chamado de *cápsula interna*. Ela é importante para nossa presente discussão devido à íntima associação entre os gânglios da base e o sistema corticoespinhal em relação ao controle motor.

Circuito Neuronal dos Gânglios da Base. As conexões anatômicas entre os gânglios da base e os outros elementos do sistema nervoso central envolvidas com o controle motor são complexas, como mostrado na Figura 56-10. À esquerda, vê-se o córtex motor, o tálamo e os circuitos associados do tronco cerebral e cerebelares. À direita estão os principais circuitos do sistema dos gânglios da base, mostrando as tremendas interconexões entre os próprios núcleos pertencentes aos gânglios da base além das numerosas vias de conexão entre as outras regiões motoras do cérebro e os gânglios da base.

Nas duas seções a seguir, estaremos concentrados especialmente em dois circuitos principais, o *circuito do putâmen* e o *circuito do caudado*.

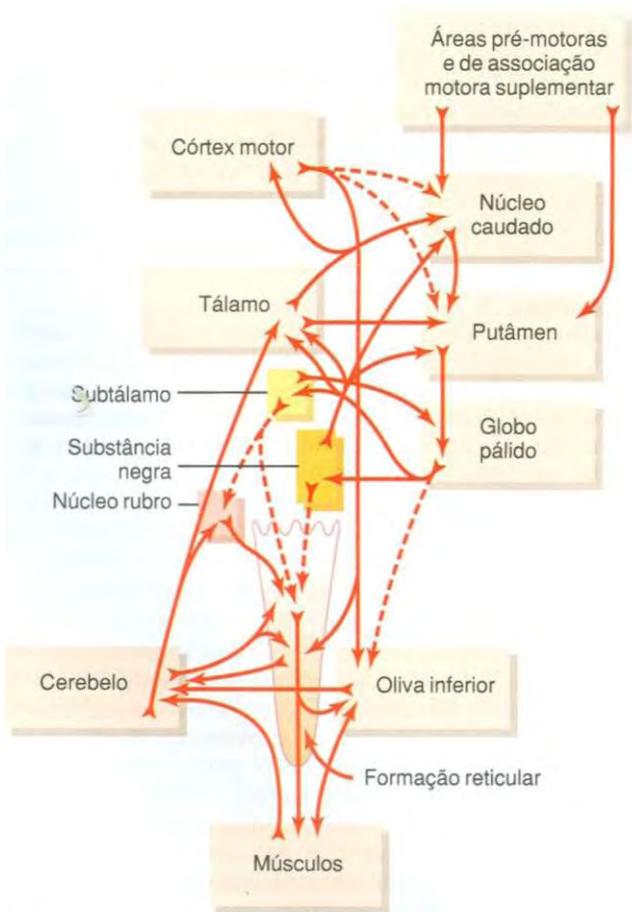


Figura 56-10

Relação dos circuitos dos gânglios da base com o sistema corticoespinhal para controle dos movimentos.

Função dos Gânglios da Base para Executar Padrões de Atividade Motora — Os Circuitos do Putâmen

Um dos principais papéis dos gânglios da base no controle motor é funcionar associadamente ao sistema corticoespinhal para controlar *padrões complexos de atividade motora*. Um exemplo é escrever as letras do alfabeto. Quando há lesão grave dos gânglios da base, o sistema cortical de controle motor já não pode executar estes padrões. Em lugar disso, a escrita se torna grosseira, como se a pessoa estivesse aprendendo a escrever.

Outros padrões motores que exigem a integridade dos gânglios da base são cortar papel com tesoura, bater pregos, arremessar uma bola de basquete através de um aro, passar uma bola de futebol, arremessar uma bola de beisebol, os movimentos de tirar sujeira com uma pá, a maioria dos aspectos da vocalização, movimentos controlados dos olhos e virtualmente qualquer outro dos nossos movimentos que mostram destreza, a maioria deles realizada de maneira subconsciente.

Vias Neurais dos Circuitos do Putâmen. A Figura 56-11 mostra as principais vias através dos gânglios da base para executar padrões aprendidos de movimento. Elas começam principalmente nas áreas pré-motora e suplementar do córtex motor e nas áreas somatossensoriais do córtex sensorial. Passam a seguir para o putâmen (evitando, na sua maioria, o núcleo caudado) e depois para a parte interna do globo pálido, a seguir para os núcleos de retransmissão ventral-anterior e ventrolateral do tálamo e, finalmente, retornam ao córtex motor primário e às partes das áreas pré-motora e suplementares estreitamente associadas ao córtex motor primário. Deste modo, *os circuitos do putâmen têm suas aferências principalmente a partir daquelas*

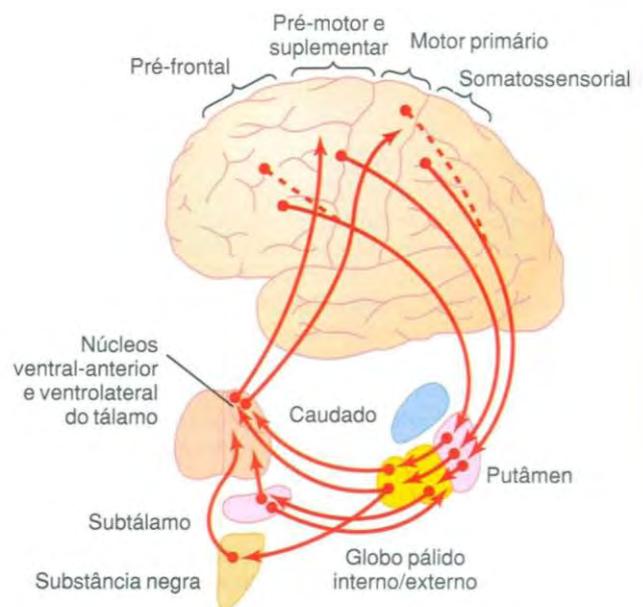


Figura 56-11

Circuito do putâmen através dos gânglios da base para a execução subconsciente de padrões aprendidos de movimento.

partes do cérebro adjacentes ao córtex motor primário, mas não muito provenientes do próprio córtex motor primário. Depois, suas eferências realmente voltam principalmente para o córtex motor primário, ou para os córtices pré-motor e suplementar estreitamente associados. Funcionando em estreita associação com este circuito primário do putâmen, há circuitos subsidiários que passam do putâmen através do globo pálido externo, ao subtálamo e à substância negra — finalmente retornando ao córtex motor por meio do tálamo.

Função Anormal no Circuito do Putâmen: Atetose, Hemibalismo e Coréia. Como o circuito do putâmen funciona para ajudar a executar padrões de movimento? A resposta não é bem conhecida. No entanto, quando uma parte do circuito é lesada ou bloqueada, certos padrões de movimento ficam intensamente anormais. Por exemplo, lesões no globo pálido freqüentemente levam a movimentos de contorção espontâneos e muitas vezes contínuos de uma das mãos, um braço, do pescoço ou da face — movimentos chamados de *atetose*.

Uma lesão no subtálamo costuma levar a movimentos súbitos e em bloco de uma extremidade inteira, patologia chamada de *hemibalismo*.

Múltiplas pequenas lesões no putâmen levam a movimentos rápidos e abruptos de curta extensão nas mãos, face e outras partes do corpo, chamados de *coréia*.

Lesões na substância negra levam à doença comum e extremamente grave de rigidez, acinesia e tremores, conhecida como *doença de Parkinson*, que discutiremos com mais detalhes posteriormente.

Papel dos Gânglios da Base para o Controle Cognitivo de Sequências de Padrões Motores — O Circuito do Caudado

O termo *cognição* significa os processos cerebrais envolvidos com o pensamento e a razão, usando tanto aferências sensoriais quanto informações já armazenadas na memória. A maior parte de nossas ações motoras ocorre como consequência de pensamentos gerados na mente, processo chamado *controle cognitivo da atividade motora*. O núcleo caudado desempenha papel importante neste controle cognitivo da atividade motora.

As conexões neurais entre o núcleo caudado e o sistema de controle motor corticoespinhal, mostradas na Figura 56-12, são um tanto diferentes daquelas do circuito do putâmen. Parte da razão para isto é que o núcleo caudado, mostrado na Figura 56-9, subjaz, anatomicamente, a todos os lobos do telencéfalo, começando anteriormente nos lobos frontais, depois atravessando posteriormente os lobos parietal e occipital e, finalmente, se curvando para frente novamente como a letra “C” nos lobos temporais. Além disso, o núcleo caudado recebe grandes quantidades de suas aferências das áreas de associação do córtex cerebral que estão, anatomicamente, sobre ele, principalmente áreas que também integram os diferentes tipos de informações sensoriais e motoras em padrões de pensamento utilizáveis.

Depois que os sinais passam do córtex cerebral para o núcleo caudado, eles são, a seguir, transmitidos para o

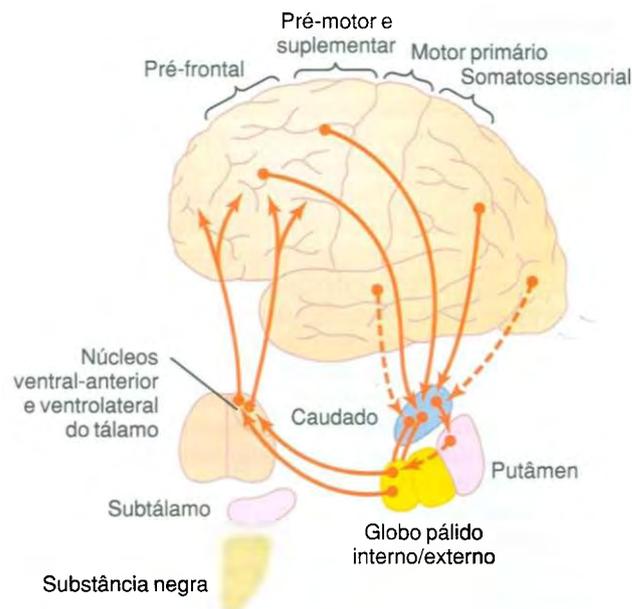


Figura 56-12

Circuito do caudado através dos gânglios da base para planejamento cognitivo de padrões motores sequenciais e paralelos para atingir objetivos conscientes específicos.

globo pálido interno e depois para os núcleos de retransmissão do tálamo ventral-anterior e ventrolateral, e, finalmente, voltam às áreas motoras pré-frontais, pré-motoras e suplementares do córtex cerebral, mas com quase nenhum dos sinais que retornam passando diretamente ao córtex motor primário. Em lugar disso, os sinais que retornam vão para aquelas regiões motoras acessórias pré-motoras e suplementares que são responsáveis pela organização de padrões sequenciais de movimento durante 5 segundos ou mais, em vez de promover movimentos musculares individuais.

Um bom exemplo disto seria uma pessoa que vê um leão se aproximando e depois responde instantânea e automaticamente assim: (1) afastando-se do leão, (2) começando a correr e (3) até tentando subir numa árvore. Sem as funções cognitivas, a pessoa pode não ter os conhecimentos instintivos, sem pensar por muito tempo, mas responde rápida e apropriadamente. Deste modo, o controle cognitivo da atividade motora determina subconscientemente, e em segundos, quais padrões de movimento serão usados juntos para atingir um objetivo complexo que poderia, ele mesmo, durar muitos segundos.

Função dos Gânglios da Base para Mudar a Temporização e para Graduar a Intensidade dos Movimentos

Duas importantes capacidades do cérebro para controlar o movimento são: (1) determinar com que rapidez o movimento deve ser realizado e (2) controlar qual a dimensão do movimento. Por exemplo, uma pessoa pode escrever a letra “a” lenta ou rapidamente. Igualmente, ela pode escrever um “a” pequeno num pedaço de papel ou um “a”

grande numa lousa. Independentemente da escolha, as características proporcionais da letra continuam quase as mesmas.

Nos pacientes com lesões graves dos gânglios da base, estas funções de temporização e gradação são precárias; de fato, algumas vezes sequer existem. Aqui novamente, os gânglios da base não funcionam isoladamente; funcionam em estreita associação ao córtex cerebral. Uma área cortical especialmente importante é o córtex parietal posterior, que é o local das coordenadas espaciais para controle motor de todas as partes do corpo, bem como para a relação do corpo e suas partes com tudo o que está em torno. A Figura 56-13 mostra o modo pelo qual uma pessoa que não possui o córtex parietal posterior esquerdo poderia desenhar a face de outro ser humano, dando proporções apropriadas para o lado direito da face, mas quase ignorando o lado esquerdo (que está em seu campo direito de visão). Igualmente, tal pessoa tentará sempre evitar usar o braço direito, a mão direita ou outras partes de seu hemi-corpo direito para o desempenho de tarefas, quase desconhecendo que estas partes de seu corpo existem.

Como o circuito do caudado do sistema dos gânglios da base funciona principalmente com áreas de associação do córtex cerebral, tais como o córtex parietal posterior, presumivelmente a temporização e a gradação dos movimentos são funções deste circuito de controle motor cognitivo do caudado. No entanto, nossos conhecimentos sobre a função nos gânglios da base ainda são tão impre-



Figura 56-13

Desenho típico que poderia ser feito por uma pessoa que tenha lesão grave do córtex parietal esquerdo, onde são armazenadas as coordenadas espaciais do campo direito de visão.

cisos que grande parte do que é conjecturado nas últimas seções é dedução analítica, e não fato comprovado.

Funções de Substâncias Neurotransmissoras Específicas no Sistema de Gânglios da Base

A Figura 56-14 demonstra o inter-relacionamento de vários neurotransmissores específicos que sabidamente funcionam dentro dos gânglios da base, mostrando (1) vias que contêm *dopamina* a partir da substância negra para o núcleo caudado e o putâmen, (2) vias que contêm o *ácido gama-aminobutírico (GABA)* a partir do núcleo caudado e putâmen para o globo pálido e substância negra, (3) vias que contêm *acetilcolina* do córtex para o núcleo caudado e putâmen e (4) múltiplas vias gerais do tronco cerebral que secretam *norepinefrina*, *serotonina*, *encefalina* e vários outros neurotransmissores nos diversos núcleos dos gânglios da base, bem como em outras partes do telencéfalo. Além de tudo já mencionado, há *múltiplas vias que fornecem glutamato como neurotransmissor*, responsáveis pela maioria dos sinais excitatórios (não mostrados na figura) que equilibram o grande número de sinais inibitórios transmitidos especialmente pelos transmissores inibitórios dopamina, GABA e serotonina. Teremos mais a dizer sobre alguns destes neurotransmissores e sistemas hormonais em seções subseqüentes, quando discutirmos doenças associadas aos gânglios da base, bem como em capítulos subseqüentes, quando discutirmos comportamento, sono, vigília e funções do sistema nervoso autônomo.

No presente, deve ser lembrado que o neurotransmissor GABA sempre funciona como agente inibitório. Portanto, os neurônios gabaérgicos nas alças de *feedback* do córtex através dos gânglios da base e depois de volta ao

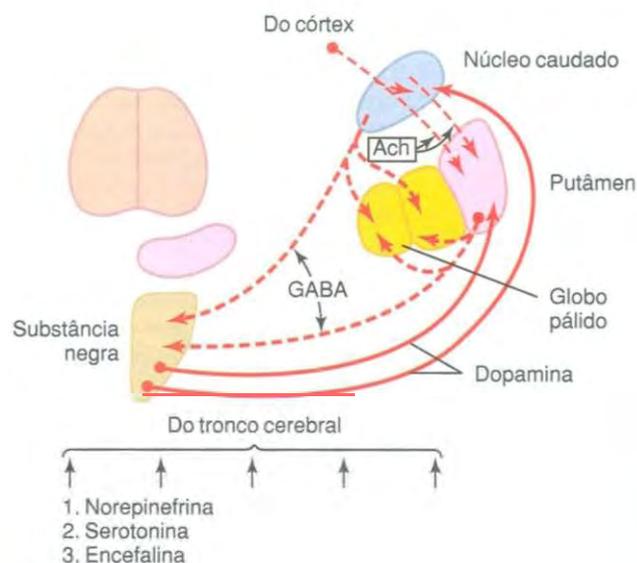


Figura 56-14

Vias neuronais que secretam diferentes tipos de substâncias neurotransmissoras nos gânglios da base. ACh, acetilcolina; GABA, ácido gama-aminobutírico.

córtex tornam praticamente todas estas *alças de feedback negativas*, ao invés de alças de *feedback* positivas, emprestando assim estabilidade aos sistemas de controle motor. A dopamina também funciona como neurotransmissor inibitório na maior parte do encéfalo, de tal modo que ela também funciona indubitavelmente como estabilizador sob algumas condições.

Síndromes Clínicas Decorrentes de Lesão dos Gânglios da Base

À parte da *atetose* e do *hemibalismo*, que já foram mencionados em relação a lesões no globo pálido e núcleo subtalâmico, duas outras doenças importantes resultam de lesões em estruturas dos gânglios da base. Estas são a doença de Parkinson e a doença de Huntington.

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson, também conhecida como *paralisia agitante*, decorre da destruição generalizada daquela parte da substância negra (a *pars compacta*) que envia fibras nervosas secretoras de dopamina para o núcleo caudado e o putâmen. A doença se caracteriza por: (1) rigidez de grande parte da musculatura do corpo; (2) tremor involuntário das áreas envolvidas mesmo quando a pessoa está em repouso, numa frequência fixada de 3 a 6 ciclos por segundo e (3) dificuldade intensa de iniciar movimentos, a chamada acinesia.

As causas desses efeitos motores anormais são desconhecidas. No entanto, a dopamina liberada no núcleo caudado e no putâmen é um transmissor inibitório; portanto, a destruição dos neurônios dopaminérgicos na substância negra do paciente parkinsoniano teoricamente permitiria que o núcleo caudado e o putâmen ficassem manifestamente ativos e possivelmente causaria saída contínua de sinais excitatórios para o sistema de controle motor corticoespinhal. Estes sinais poderiam excitar manifestamente muitos ou todos os músculos do corpo, levando assim à *rigidez*.

Alguns dos circuitos de *feedback* poderiam facilmente *oscilar* devido a um aumento considerável do ganho na alça de *feedback* após a perda de sua inibição, levando ao *tremor* da doença de Parkinson. Este tremor é bem diferente daquele da doença cerebelar porque ocorre durante todas as horas de vigília e, portanto, é um *tremor involuntário*, distinguindo-se do tremor cerebelar, que ocorre apenas quando a pessoa realiza intencionalmente movimentos iniciados e, portanto, é chamado de *tremor intencional*.

A *acinesia* que ocorre na doença de Parkinson costuma ser mais perturbadora para o paciente do que os sintomas de rigidez muscular e tremor porque, para realizar até o mais simples movimento no parkinsonismo grave, a pessoa precisa exercer o mais alto grau de concentração. O esforço mental, até mesmo a angústia mental, que é necessário para fazer os movimentos desejados, costuma estar no limite da força de vontade do paciente. Depois, quando os movimentos ocorrem, geralmente são rígidos e em *staccato*, e não contínuos. A causa desta acinesia ainda é especulativa. No entanto, a secreção de dopamina no sistema límbico, especialmente no *núcleo accumbens*, costuma diminuir juntamente com seu decréscimo nos núcleos da base. Foi sugerido que isto pode reduzir o impulso psíquico para atividade motora tão grandemente que a acinesia acontece.

Tratamento com L-Dopa. A administração da droga *L-dopa* a pacientes com doença de Parkinson geralmente abrandam muitos dos sintomas, especialmente a rigidez e a

acinesia. Acredita-se que a razão para isto seja porque a *L-dopa* é convertida, no cérebro, em dopamina, e a dopamina então restaura o equilíbrio normal entre a inibição e a excitação no núcleo caudado e putâmen. A própria administração de dopamina não tem o mesmo efeito, porque a dopamina tem uma estrutura química que não permitirá que ela atravesse a barreira hematoencefálica, embora a estrutura discretamente diferente da *L-dopa* permita sua passagem.

Tratamento com L-Deprenil. Outro tratamento para doença de Parkinson é a droga *L-deprenil*. Esta inibe a monoamina oxidase, que é responsável pela destruição da maior parte da dopamina depois de ser secretada. Portanto, qualquer dopamina que seja liberada permanece nos tecidos dos gânglios da base por um período mais longo de tempo. Ademais, por razões não compreendidas, este tratamento ajuda a tornar mais lenta a destruição dos neurônios secretores de dopamina na substância negra. Portanto, combinações apropriadas de *L-dopa*, juntamente com terapia com *L-deprenil*, geralmente propiciam um tratamento muito melhor do que o uso de uma destas drogas exclusivamente.

Tratamento com Células Dopaminérgicas Fetais Transplantadas. O transplante de células secretoras de dopamina (células obtidas do cérebro de fetos abortados) feito diretamente nos núcleos caudados e putâmens tem sido usado com um certo sucesso por curto prazo para tratar a doença de Parkinson. No entanto, as células não vivem por mais que alguns meses. Se pudesse ser conseguida a persistência, talvez este se tornasse o tratamento do futuro.

Tratamento por Destruição de Parte do Circuito de Feedback nos Gânglios da Base. Como os sinais anormais dos gânglios da base para o córtex motor causam a maioria das anormalidades na doença de Parkinson, têm sido feitas muitas tentativas para tratar estes pacientes através do bloqueio destes sinais cirurgicamente. Por alguns anos, eram feitas lesões cirúrgicas nos núcleos ventrolateral e ventral-anterior do tálamo, o que bloqueava parte do circuito de *feedback* dos gânglios da base para o córtex; foram obtidos graus variáveis de sucesso — bem como, algumas vezes, dano neurológico grave. Em macacos com doença de Parkinson, têm sido feitas lesões no núcleo subtalâmico, algumas vezes com resultados surpreendentemente bons.

Doença de Huntington (Coréia de Huntington)

A doença de Huntington é um distúrbio hereditário que geralmente começa a causar sintomas com 30 a 40 anos de idade. Caracteriza-se, a princípio, por movimentos rápidos em músculos individuais e depois movimentos graves progressivos de distorção do corpo inteiro. Ademais, desenvolve-se demência grave juntamente com as disfunções motoras.

Acredita-se que os movimentos anormais da doença de Huntington sejam causados pela perda da maior parte dos corpos celulares dos neurônios secretores de GABA no núcleo caudado e no putâmen e de neurônios secretores de acetilcolina em muitas partes do cérebro. Os terminais de axônios dos neurônios gabaérgicos normalmente inibem partes do globo pálido e da substância negra. Acredita-se que esta perda de inibição permita períodos espontâneos de atividade no globo pálido e na substância negra que causam os movimentos coréicos.

A demência da doença de Huntington provavelmente não resulta da perda de neurônios gabaérgicos, mas da

perda de neurônios colinérgicos, talvez especialmente em áreas do córtex cerebral.

Foi encontrado o gene anormal que causa a doença de Huntington; ele tem um códon de repetição de muitas vezes, CAG, que codifica para múltiplos aminoácidos *glutamina* extras na estrutura molecular de uma proteína celular neuronal anormal chamada *huntingtina*, que causa os sintomas. Agora a questão para maior esforço de pesquisa é como esta proteína causa os efeitos da doença.

Integração entre as Partes do Sistema Total de Controle Motor

Finalmente, precisamos resumir o melhor que pudermos sobre o que se sabe a respeito do controle global dos movimentos. Para isto, vamos primeiro fazer uma sinopse dos diferentes níveis de controle.

Nível Espinhal

São programados, na medula espinhal, padrões locais de movimento para todas as áreas musculares do corpo — por exemplo, reflexos de retirada programados que afastam qualquer parte do corpo de uma fonte de dor. A medula também é o local de padrões complexos de movimentos rítmicos, como os movimentos alternados das extremidades para andar, mais movimentos recíprocos nos lados opostos do corpo ou das patas traseiras contra as dianteiras em animais de quatro patas.

Todos estes programas da medula podem ser postos em ação por níveis mais altos de controle motor ou podem ser inibidos enquanto níveis mais altos assumem o controle.

Nível Rombencefálico

A ponte e o bulbo são responsáveis por duas funções importantes para o controle motor geral do corpo: (1) manutenção do tônus axial do corpo, tendo por finalidade a postura em pé e (2) modificação contínua dos graus de tônus nos diferentes músculos em resposta às informações do sistema vestibular com a finalidade de manter o equilíbrio corporal.

Nível do Córtex Motor

O sistema do córtex motor fornece a maior parte dos sinais motores ativadores para a medula espinhal. Funciona, em parte, exercendo comandos seqüenciais e paralelos que colocam em movimento vários padrões medulares de ação motora. Também pode mudar as intensidades dos diferentes padrões ou modificar sua programação ou outras características. Quando necessário, o sistema corticoespinhal pode passar por cima dos padrões medulares, substituindo-os por padrões de níveis mais altos do tronco cerebral ou do córtex cerebral. Os padrões corticais geralmente são complexos; igualmente, eles podem ser “aprendidos”, enquanto os padrões medulares são determinados principalmente pela herança genética e se diz que são “rígidos”.

Funções Associadas do Cerebelo. O cerebelo funciona com todos os níveis de controle muscular. Funciona com a medula espinhal, especialmente para aumentar o reflexo de estiramento, de modo que, quando um músculo, ao se contrair, encontra uma carga inesperadamente pesada, um longo sinal de reflexo de estiramento transmitido através do cerebelo e de volta novamente à medula aumenta fortemente o efeito de resistir a cargas do reflexo básico de estiramento.

Ao nível do tronco cerebral, o cerebelo contribui com os movimentos posturais do corpo — especialmente os movimentos rápidos necessários pelo sistema de equilíbrio — não-fragmentados e contínuos e sem oscilações anormais.

Ao nível do córtex cerebral, o cerebelo opera associadamente com as estruturas corticais, contribuindo com muitas funções motoras acessórias, especialmente fornecendo força motora extra para iniciar a contração muscular rapidamente no início de um movimento. Perto do final de cada movimento, o *cerebelo* ativa os músculos antagonistas exatamente no mesmo momento e com a força apropriada para fazer cessar o movimento quando a meta deste é atingida. Além disso, há uma boa evidência fisiológica de que todos os aspectos deste padrão de liga/desliga pelo cerebelo possam ser aprendidos com a experiência.

O cerebelo funciona com o córtex cerebral ainda noutro nível de controle motor: ajuda a programar, antecipadamente, as contrações musculares necessárias para a progressão suave de um movimento rápido presente numa direção para o movimento rápido seguinte em outra direção, tudo isto ocorrendo numa fração de segundo. O circuito neural para isto passa do córtex cerebral para as grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares e depois volta ao córtex cerebral.

O cerebelo funciona principalmente quando os movimentos musculares têm de ser rápidos. Sem o cerebelo, ainda podem ocorrer movimentos lentos e calculados, mas é difícil que o sistema corticoespinhal realize plenamente movimentos intencionais rápidos e mutáveis dirigidos a um alvo em particular ou ainda progrida suavemente de um movimento rápido para o seguinte.

Funções Associadas dos Gânglios da Base. Os núcleos da base são essenciais para o controle motor de modo inteiramente diferente daquele do cerebelo. Suas funções mais importantes são: (1) ajudar o córtex a executar *padrões de movimento aprendidos* mais subconscientes e (2) ajudar a planejar múltiplos padrões paralelos e seqüenciais de movimento que a mente precisa reunir para efetuar uma tarefa pretendida.

Os tipos de padrões motores que exigem a integridade dos gânglios da base incluem aqueles para escrever todas as diferentes letras do alfabeto, para atirar uma bola e para digitar. Igualmente, os gânglios da base são necessários para modificar estes padrões para escrever de forma pequena ou muito grande, deste modo controlando as dimensões dos padrões.

Ainda num nível de controle mais alto, há um circuito combinado cerebral e dos gânglios da base, começando nos processos de pensamento do telencéfalo para fornecer etapas seqüenciais globais que respondam a cada situação nova, como, por exemplo, planejar a resposta motora imediata de uma pessoa a algo que a atinja na face

ou uma resposta seqüencial de alguém a um abraço carinhoso inesperado.

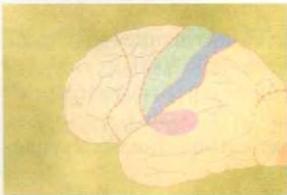
O Que nos Impulsiona para a Ação?

O que é que nos desperta da inatividade e nos coloca em movimento? Estamos começando a aprender sobre sistemas de motivação do sistema nervoso central. Basicamente, o encéfalo tem um centro mais antigo localizado abaixo, anteriormente e lateralmente ao tálamo — incluindo o hipotálamo, a amígdala, o hipocampo, a região septal anterior ao hipotálamo e ao tálamo e até mesmo regiões mais antigas do tálamo e do próprio córtex cerebral — todas as quais funcionam em conjunto para iniciar a maioria das atividades motoras e outras atividades funcionais do sistema nervoso central. Estas áreas são chamadas coletivamente de *sistema límbico*. Discutimos este sistema com detalhes no Capítulo 58.

Referências

- Albin RL: Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. *Curr Opin Neurol* 16:507, 2003.
- Barnham KJ, Masters CL, Bush AI: Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov* 3:205, 2004.
- Brooks VB, Thach WT: Cerebellar control of posture and movement. In: *Handbook of Physiology*. Sec. 1, Vol. II. Bethesda: American Physiological Society, 1981, p 877.
- DeKosky ST, Marek K: Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science* 302:830, 2003.
- de Zeeuw CI, Strata P, Voogd J: *The Cerebellum: From Structure to Control*. Amsterdam: Elsevier, 1997.
- Elble RJ: Origins of tremor. *Lancet* 355:1113, 2000.
- Garwicz M, Ekerot C-F, Jorntell H: Organizational principles of cerebellar neuronal circuitry. *News Physiol Sci* 13:199, 1998.
- Gibson AR, Horn KM, Pong M: Inhibitory control of olivary discharge. *Ann N Y Acad Sci* 978:219, 2002.
- Goodale MA, Westwood DA: An evolving view of dual vision: separate but interacting cortical pathways for perception and action. *Curr Opin Neurobiol* 14:257-264, 2004.
- Ito M: Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 81:1143, 2001.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neuroscience*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Keifer J, Houk JC: Motor function of the cerebellorubrospinal system. *Physiol Rev* 74:509, 1994.
- Li JY, Plomann M, Brundin P: Huntington's disease: a synaptopathy? *Trends Mol Med* 9:414, 2003.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, et al: The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 62(1 Suppl 1):S17, 2004.
- Ohyama T, Medina JF, Nores WL, Mauk MD: Trying to understand the cerebellum well enough to build one. *Ann N Y Acad Sci* 978:425, 2002.
- Olanow CW: The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Annu Rev Med* 55:41, 2004.
- Samii A, Nutt JG, Ransom BR: Parkinson's disease. *Lancet* 363:1783, 2004.
- Schweighofer N, Doya K, Kuroda S: Cerebellar aminergic neuromodulation: towards a functional understanding. *Brain Res Brain Res Rev* 44:103, 2004.
- Sethi KD: Tremor. *Curr Opin Neurol* 16:481, 2003.

Córtex Cerebral, Funções Intelectuais do Cérebro, Aprendizado e Memória



É irônico que de todas as partes que conhecemos do cérebro, nós sabemos menos sobre as funções do córtex cerebral, apesar de este ser, de longe, a maior porção do sistema nervoso. Entretanto, sabemos os efeitos do dano ou da estimulação específica nas diversas porções do córtex. Na primeira parte deste capítulo, são discutidos os fatos conhecidos sobre as funções corticais; então, teorias básicas dos mecanismos neuronais

envolvidos em processos de memória, análise de informações sensoriais, entre outros, serão apresentadas resumidamente.

Anatomia Fisiológica do Córtex Cerebral

A parte funcional do córtex cerebral é uma camada fina de neurônios que cobre a superfície de todas as circunvoluções do cérebro. Esta camada tem apenas de 2 a 5 milímetros de espessura, com uma área total de aproximadamente um quarto de um metro quadrado. O córtex cerebral total contém aproximadamente 100 bilhões de neurônios.

A Figura 57-1 mostra a estrutura histológica típica da superfície neuronal do córtex cerebral, com suas camadas sucessivas de diferentes tipos de neurônios. A maioria dos neurônios é de três tipos: (1) *granulares* (também chamados de *estrelados*), (2) *fusiformes* e (3) *piramidais*, estes assim chamados por causa de seu formato piramidal característico.

Os neurônios *granulares* geralmente têm axônios curtos e, conseqüentemente, funcionam principalmente como interneurônios que transmitem sinais neurais apenas por curtas distâncias dentro do próprio córtex. Alguns são excitatórios, liberando principalmente o neurotransmissor excitatório *glutamato*; outros são inibitórios e liberam principalmente o neurotransmissor inibitório ácido *gama-aminobutírico* (GABA). As áreas sensoriais do córtex, bem como as áreas associativas entre as áreas sensoriais e motoras, têm grandes concentrações dessas células granulares, sugerindo um alto grau de processamento intracortical de sinais sensoriais que chegam dentro das áreas sensoriais e associativas.

As células *piramidais* e *fusiformes* dão origem a quase todas as fibras que saem do córtex. As células piramidais são maiores e mais numerosas do que as células fusiformes. Elas são a fonte das fibras nervosas grossas e longas que se projetam para a medula espinal. Elas dão origem também à maioria dos grandes feixes de fibras de associação subcorticais que interligam as grandes partes do cérebro.

No lado direito da Figura 57-1 está mostrada a organização típica das fibras nervosas dentro das diferentes camadas do córtex cerebral. Note particularmente o grande número de *fibras horizontais* que se estende entre áreas adjacentes do córtex, mas observe também as *fibras verticais* que se estendem para e do córtex para estruturas subcorticais, sendo que algumas se projetam para a medula espinal ou para regiões distantes do córtex cerebral através de longos feixes de associação.

As funções das camadas específicas do córtex cerebral são discutidas nos Capítulos 47 e 51. Para efeito de revisão, vamos recapitular que a maioria das aferências sensoriais específicas termina na camada cortical IV. A maioria dos sinais eferentes sai do córtex através de neurônios localizados nas camadas V e VI; as fibras bem grossas que se dirigem para o tronco cerebral e a medula espinal originam-se na camada V; e o grande número de fibras para o tálamo origina-se na camada VI. As camadas I, II e III realizam a maioria das funções de associação intracorticais, especialmente com um

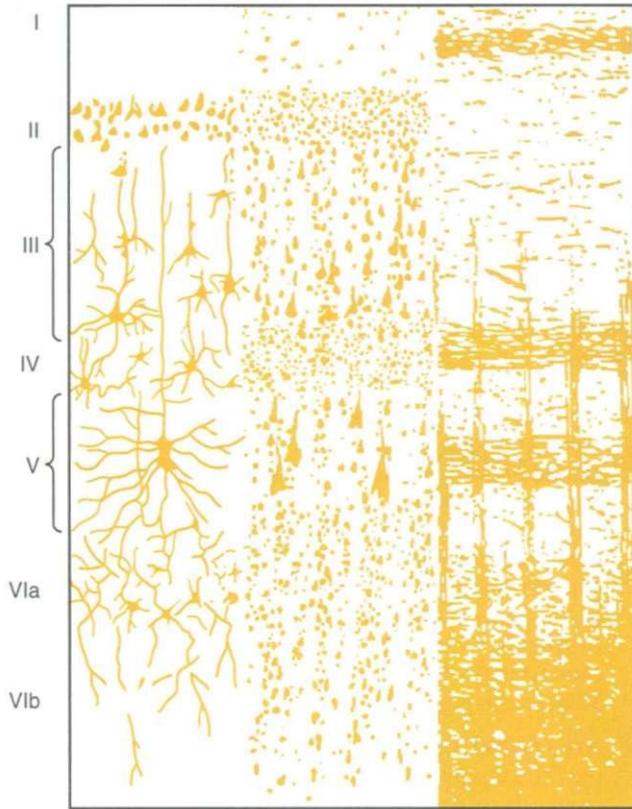


Figura 57-1

Estrutura do córtex cerebral, mostrando: I, camada molecular; II, camada granulosa externa; III, camada de células piramidais; IV, camada granulosa interna; V, camada de células piramidais gigantes; e VI, camada de células fusiformes ou polimórficas. (Redesenhada de Ranson SW, Clark SL [segundo Brodmann]: *Anatomy of the Nervous System*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1959.)

grande número de neurônios nas camadas II e III fazendo conexões horizontais curtas com áreas corticais adjacentes.

Relações Anatômicas e Funcionais do Córtex Cerebral com o Tálamo e Outros Centros Subcorticais. Todas as áreas do córtex cerebral têm extensas conexões eferentes e aferentes com estruturas mais profundas do cérebro. É especialmente importante enfatizar a relação entre o córtex cerebral e o tálamo. Quando o tálamo é danificado juntamente com o córtex, a perda da função cerebral é de longe maior do que quando apenas o córtex é danificado, pois a excitação talâmica do córtex é necessária para quase toda atividade cortical.

A Figura 57-2 mostra as áreas do córtex cerebral que se conectam com partes específicas do tálamo. Estas conexões agem nas duas direções, tanto do tálamo para o córtex, e depois do córtex para a mesma região do tálamo. Além disso, quando as conexões talâmicas são cortadas, as funções da área cortical correspondente ficam quase completamente perdidas. Conseqüentemente, o córtex opera em próxima associação com o tálamo e pode ser quase considerado anatômica e funcionalmente como uma unidade com o tálamo: por esta razão, o tálamo e o córtex juntos são algumas vezes chamados de *sistema talamocortical*. Quase todas as vias dos receptores sensoriais e órgãos sensoriais para o córtex passam através do tálamo, sendo uma exceção algumas vias sensoriais do olfato.

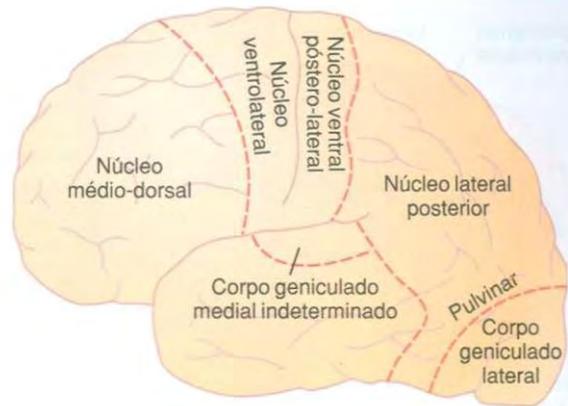


Figura 57-2

Áreas do córtex cerebral que se conectam com porções específicas do tálamo.



Figura 57-3

Áreas funcionais do córtex cerebral humano como determinado pela estimulação elétrica do córtex durante operações neurocirúrgicas e por exames neurológicos de pacientes com regiões corticais danificadas. (Redesenhada de Penfield W, Rasmussen T: *Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Hafner Co, 1968.)

Funções de Áreas Corticais Específicas

Estudos em seres humanos realizados por neurocirurgiões, neurologistas e neuropatologistas mostraram que diferentes áreas corticais cerebrais têm funções diferenciadas. A Figura 57-3 é um mapa de algumas destas funções como determinadas por Penfield e Rasmussen através da estimulação elétrica do córtex em pacientes acordados ou durante exame neurológico dos pacientes após a remoção de partes do córtex. Os pacientes que sofreram estimulação elétrica contaram seus pensamentos evocados pela estimulação e algumas vezes eles apresentaram movimentos. Ocasionalmente, eles espontaneamente emitiram sons ou mesmo uma palavra ou apresentaram algum sinal associado à estimulação.

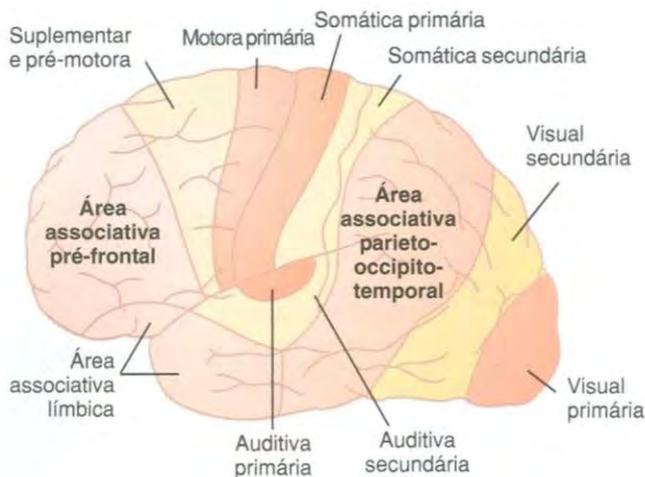


Figura 57-4

Localizações das principais áreas associativas do córtex cerebral, bem como as áreas motoras e sensoriais primárias e secundárias.

O uso de várias informações encontradas em diversas fontes na literatura, permite-nos construir um mapa mais geral, como mostrado na Figura 57-4. Esta figura mostra as principais áreas primária e secundária pré-motoras e áreas motoras suplementares do córtex, bem como as principais áreas primária e secundária sensoriais para sensação somática, visão e audição, todas discutidas em capítulos anteriores. As áreas motoras primárias mantêm conexões diretas com grupamentos musculares específicos com o objetivo de causar movimentos musculares discretos. As áreas sensoriais primárias detectam sensações específicas — visual, auditiva ou somática — transmitidas dos órgãos sensoriais periféricos diretamente para o cérebro.

As áreas secundárias integram e dão um significado aos sinais recebidos das áreas primárias. Por exemplo, as áreas motora suplementar e pré-motora funcionam juntamente com o córtex motor primário e gânglios da base para fornecer “padrões” de atividade motora. Do lado sensorial, as áreas sensoriais secundárias, localizadas a poucos centímetros das áreas primárias, começam a analisar os significados dos sinais sensoriais específicos, como (1) interpretação do formato ou textura de um objeto em uma das mãos; (2) interpretação de cor, intensidade da luz, direção das linhas e ângulos e outros aspectos da visão; e (3) interpretações dos significados dos tons sonoros e seqüência de sons nos sinais auditivos.

Áreas Associativas

A Figura 57-4 também mostra grandes áreas do córtex cerebral que não se encaixam nas rígidas categorias de áreas motoras e sensoriais primárias ou secundárias. Estas áreas são chamadas de *áreas associativas*, porque elas recebem e analisam sinais simultaneamente de múltiplas regiões, tanto dos córtices motores e sensoriais, quanto das estruturas subcorticais. No entanto, até mesmo as áreas associativas têm suas especializações. As áreas associativas mais importantes são (1) a *área associa-*

tiva parieto-occipitotemporal, (2) a *área associativa pré-frontal* e (3) a *área associativa límbica*. A seguir estão as explicações das funções destas áreas.

Área Associativa Parieto-occipitotemporal. Esta área associativa está na região cortical de transição parieto-occipital, limitada anteriormente pelo córtex somatossensorial, posteriormente pelo córtex visual e lateralmente pelo córtex auditivo. Como seria de se esperar, ela fornece altos graus de interpretação para os sinais de todas as áreas sensoriais adjacentes. Entretanto, mesmo a área associativa parieto-occipitotemporal tem suas próprias subáreas funcionais, que estão mostradas na Figura 57-5.

1. Análise das Coordenadas Espaciais do Corpo.

Uma área que se inicia no córtex parietal posterior e estende-se até o córtex occipital é capaz de realizar uma análise contínua das coordenadas espaciais de todas as partes do corpo, bem como do seu entorno. Esta área recebe informação sensorial visual do córtex occipital situado posteriormente e simultaneamente informação somatossensorial do córtex parietal situado anteriormente. Com todas estas informações, essa região é capaz de calcular as coordenadas visuais, auditivas e das adjacências corporais.

2. Área para Compreensão da Linguagem. A principal área envolvida com a compreensão da linguagem, chamada de *área de Wernicke*, localiza-se atrás do córtex auditivo primário, na parte posterior do giro superior do lobo temporal. Nós discutiremos esta área com muito mais detalhes posteriormente; esta é a região mais importante de todo o cérebro envolvida com a função intelectual superior, uma vez que quase todas as funções intelectuais são baseadas na linguagem.

3. Área para o Processamento Inicial da Linguagem Visual (Leitura). Posteriormente à área de compreensão da linguagem, localizada principalmente na região ântero-lateral do lobo occipital, está a área associativa visual que supre de informação visual, na forma de palavras lidas de um livro, a área de Wernicke, a área de compreensão da linguagem. Esta área, chamada de *giro angular*, é necessária para dar significado às palavras percebidas visualmente. Na sua ausência, uma pessoa pode ainda ter uma excelente compreensão da linguagem através da audição, mas não através da leitura.

4. Área para Nomeação de Objetos. Na parte mais lateral da região anterior do lobo occipital e da região posterior do lobo temporal está uma área responsável pela nomeação dos objetos. Estes nomes são aprendidos principalmente através da audição, enquanto as naturezas físicas dos objetos são aprendidas principalmente através da visão. Por sua vez, os nomes são essenciais para a compreensão das linguagens visual e auditiva (*funções realizadas pela área de Wernicke* localizada imediatamente superior à região auditiva de “nomeação” e anteriormente à área de processamento da palavra visual).

Área Associativa Pré-frontal. No Capítulo 56, aprendemos que a área associativa pré-frontal funciona em estreita associação com o córtex motor para planejar padrões complexos e seqüências de movimentos. Para ajudar nesta fun-

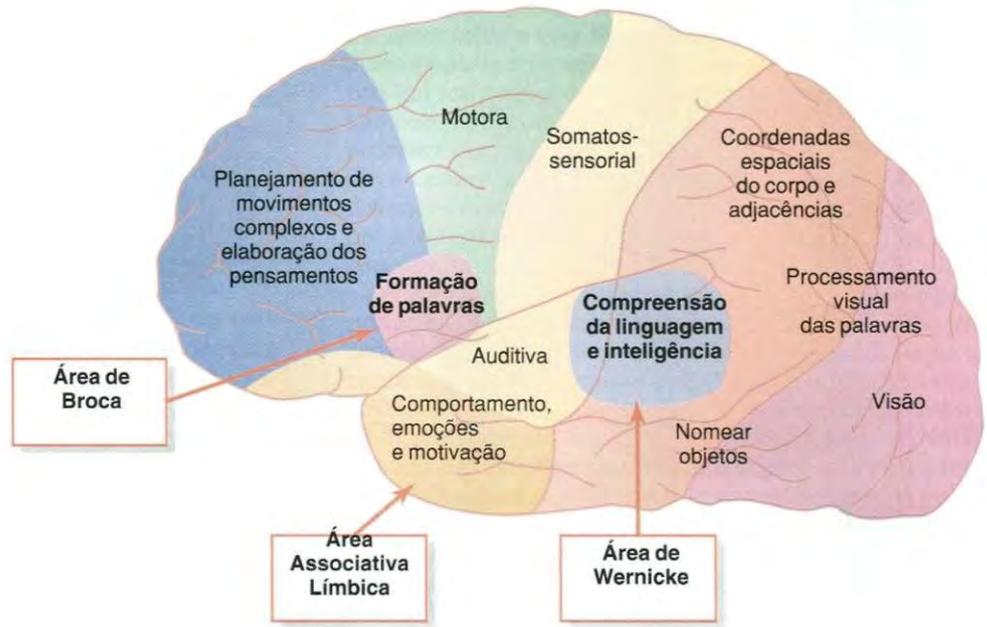


Figura 57-5

Mapa das áreas funcionais específicas no córtex cerebral, mostrando especialmente as áreas de Wernicke e de Broca para compreensão da linguagem e produção da fala, as quais, em 95% de todas as pessoas, estão localizadas no hemisfério esquerdo.

ção, ele recebe muitas informações através de um maciço feixe subcortical de fibras nervosas que conectam a área associativa parieto-occipitotemporal com a área associativa pré-frontal. Através desse feixe, o córtex pré-frontal recebe muitas informações sensoriais pré-analisadas, especialmente informações sobre as coordenadas espaciais do corpo que são necessárias para o planejamento de movimentos efetivos. A maior parte das eferências da área pré-frontal para o sistema de controle motor passa através da porção do caudado envolvida com o circuito de *feedback* gânglios da base-tálamo, responsável por muitos dos componentes paralelos e seqüenciais do movimento.

A *área associativa pré-frontal* é também *essencial por levar a cabo os processos "mentais" da razão*. Isto presumivelmente resulta de algumas das mesmas habilidades do córtex pré-frontal que o permitem planejar as atividades motoras. Ele parece ser capaz de processar tanto informação não-motora quanto motora de áreas disseminadas do cérebro e, conseqüentemente, alcança tipos de pensamentos não-motores bem como tipos motores. De fato, a área associativa pré-frontal é freqüentemente descrita simplesmente como sendo importante para a *elaboração dos pensamentos* e é dita armazenar em curto prazo as "memórias de trabalho" que são usadas para combinar novos pensamentos enquanto eles estão sendo processados no cérebro.

— **Área de Broca.** Uma região especial no córtex frontal, chamada de *área de Broca*, contém um *circuito neural necessário para a formação da palavra*. Esta área, mostrada na Figura 57-5, está localizada parcialmente no córtex pré-frontal póstero-lateralmente e parcialmente na área pré-motora. E lá onde há o planejamento dos padrões motores para a expressão de palavras individuais ou, até mesmo, onde frases curtas são iniciadas e executadas. Esta área também trabalha em associação estreita com o centro de Wernicke de compreensão da linguagem

no córtex associativo temporal, como discutiremos adiante neste capítulo.

Uma descoberta especialmente interessante é a seguinte: quando uma pessoa já aprendeu uma linguagem e então aprende uma nova linguagem, a área no cérebro onde a nova linguagem é armazenada é levemente removida do local onde foi armazenada a primeira linguagem. Se ambas as linguagens forem aprendidas simultaneamente, elas são armazenadas juntas na mesma área do cérebro.

— **Área Associativa Límbica.** As Figuras 57-4 e 57-5 mostram ainda outra área associativa chamada de *área associativa límbica*. Esta área está presente no pólo anterior do lobo temporal, na porção ventral do lobo frontal, e no giro cingulado profundamente na fissura longitudinal na superfície medial de cada hemisfério cerebral. Ela se ocupa primariamente com *comportamento, emoções e motivação*. Nós vamos aprender no Capítulo 58 que o córtex límbico é parte de um sistema muito mais extenso, o *sistema límbico*, que inclui uma rede complexa de estruturas neuronais nas regiões médio-basais do cérebro. Este sistema límbico é responsável pela maioria dos impulsos emocionais que ativam outras áreas do encéfalo, e fornece comando motivacional para o próprio processo de aprendizado.

Área para Reconhecimento de Faces

Um tipo interessante de anormalidade cerebral chamada de *prosofenosia* é a incapacidade de reconhecer faces. Isto ocorre em pessoas que têm dano extenso nas superfícies inferiores mediais de ambos os lobos occipitais, conjuntamente com as superfícies médio-ventrais dos lobos temporais, como mostrado na Figura 57-6. A perda destas áreas de reconhecimento facial, muito estranhamente, resulta em outras pequenas anormalidades das funções cerebrais.

Pode-se perguntar por que uma parte tão grande do córtex cerebral deve ser reservada para a simples tarefa

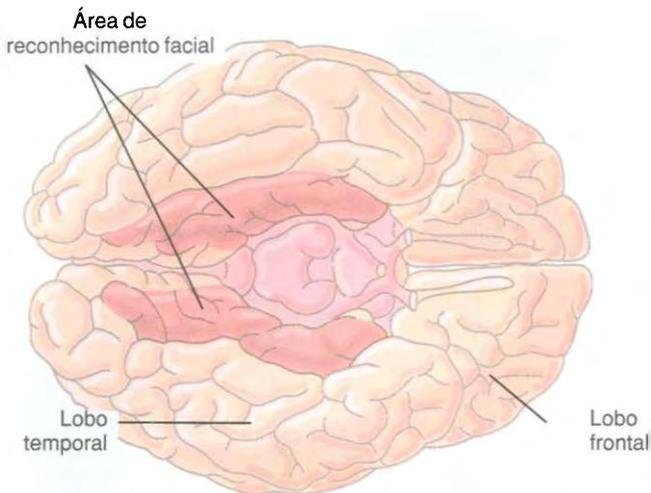


Figura 57-6

Áreas de reconhecimento facial localizadas na face inferior do cérebro na região medial dos lobos occipital e temporal. (Redesenhada de Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241: 180, 1979. © 1979 by Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados.)

de reconhecimento facial. A maioria de nossas tarefas diárias envolve associações com outras pessoas, e assim pode-se perceber a importância desta função intelectual.

A porção occipital desta área de função de reconhecimento facial é contígua com a do córtex visual, e a porção temporal está em estreita associação com o sistema límbico, que está envolvido com emoções, ativação cerebral e controla a resposta comportamental ao ambiente, como está descrito no Capítulo 58.

Função Interpretativa Abrangente da Região Pósterio-superior do Lobo Temporal — “Área de Wernicke” (Área Interpretativa Geral)

As áreas associativas somática, visual e auditiva juntam-se, todas, na parte mais posterior do lobo temporal superior, como mostrado na Figura 57-7, região em que os lobos temporal, parietal e occipital se unem. Este local de confluência das diferentes áreas interpretativas sensoriais é altamente desenvolvido, particularmente no lado dominante do cérebro — o lado esquerdo em quase todas as pessoas destras — e tem o papel mais importante do que qualquer outra parte do córtex cerebral, em participar das mais abrangentes funções superiores, que nós chamamos de *inteligência*. Em função disso, esta região tem sido chamada por diferentes nomes sugestivos de uma área que tem importância quase global: *área interpretativa geral*, *área gnóstica*, *área do conhecimento*, *área associativa terciária* e assim por diante. Ela é mais bem conhecida como *área de Wernicke* em homenagem ao neurologista que primeiro descreveu seu especial significado nos processos intelectuais.

Após graves danos na área de Wernicke, uma pessoa pode ouvir perfeitamente bem e até mesmo reconhecer diferentes palavras, mas ainda assim será incapaz de agru-

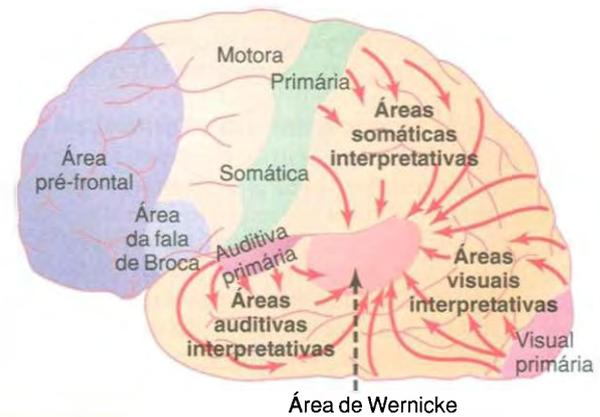


Figura 57-7

Organização das áreas associativas somática, auditiva e visual de acordo com seu mecanismo geral de interpretação das experiências sensoriais. Todas estas vias alimentam a área de Wernicke, localizada na porção pósterio-superior do lobo temporal. Note também a área pré-frontal e a área da fala de Broca no lobo frontal.

par estas palavras em um pensamento coerente. De forma análoga, a pessoa pode ser capaz de ler palavras de páginas impressas, mas será incapaz de reconhecer o pensamento contido nelas.

A estimulação elétrica na área de Wernicke de uma pessoa consciente ocasionalmente causa a formação de pensamentos altamente complexos. Isto é particularmente verdadeiro quando o eletrodo estimulatório é colocado dentro do cérebro profundo o suficiente para se aproximar das áreas correspondentes que se conectam ao tálamo. Os tipos de pensamentos que podem ser experimentados incluem cenas visuais complicadas da infância, alucinações auditivas na forma de uma peça musical específica, ou até mesmo uma frase dita por outra pessoa. Por esta razão, acredita-se que a ativação da área de Wernicke pode reativar padrões complicados de memória que envolvem mais de uma modalidade sensorial, mesmo que a maioria das memórias individuais seja guardada em outros lugares. Esta crença está de acordo com a importância da área de Wernicke em interpretar os significados complicados dos diferentes padrões das experiências sensoriais.

Giro Angular — Interpretação da Informação Visual. O *giro angular* é a porção mais inferior do lobo parietal posterior que se localiza imediatamente atrás da área de Wernicke, fundindo-se, posteriormente, às áreas visuais do lobo occipital. Se esta região for destruída enquanto a área de Wernicke permanecer intacta no lobo temporal, o indivíduo pode ainda experimentar experiências auditivas, mas o fluxo de experiências visuais que passam pela área de Wernicke, vindas do córtex visual, está, na maioria das vezes, bloqueado. Conseqüentemente, a pessoa pode ser capaz de ver as palavras e até mesmo saber que são palavras, mas não será capaz de interpretar seus significados. Esta condição é chamada de *dislexia*, ou *cegueira de palavras*.

Vamos enfatizar novamente a importância global da área de Wernicke para o processamento da maioria das funções intelectuais do cérebro. A perda desta área em um adulto geralmente leva a uma vida posterior em um estado de quase demência.

Conceito de Hemisfério Dominante

As funções interpretativas gerais da área de Wernicke e do giro angular, bem como as funções das áreas de fala e controle motor, são geralmente muito mais desenvolvidas em um hemisfério cerebral do que no outro. Em função disto, este hemisfério é chamado de *hemisfério dominante*. Em aproximadamente 95% das pessoas, o hemisfério esquerdo é o dominante.

Mesmo ao nascimento, a área do córtex que constituirá no futuro a área de Wernicke já é aproximadamente 50% maior no hemisfério esquerdo do que no direito em mais da metade dos neonatos. Conseqüentemente, é fácil entender porque o lado esquerdo do cérebro pode se tornar dominante sobre o direito. Entretanto, se por alguma razão este lado esquerdo for danificado ou removido em idade precoce, o lado oposto do cérebro será geralmente capaz de desenvolver características dominantes.

Uma teoria que pode explicar a capacidade de um hemisfério dominar o outro é a que se segue.

Aparentemente, a atenção “mental” parece ser direcionada a um pensamento principal por vez. Presumivelmente, devido ao fato de o lobo temporal posterior esquerdo ao nascimento ser levemente maior que o direito, o lado esquerdo normalmente começa a ser usado mais intensamente que o direito. Daí em diante, devido à tendência de se direcionar a atenção à região mais desenvolvida, a taxa de aprendizado no hemisfério cerebral que foi usada primeiro aumenta rapidamente, enquanto no lado oposto, menos usado, o aprendizado permanece pequeno. Conseqüentemente, o lado esquerdo se torna dominante sobre o direito.

Em aproximadamente 95% das pessoas, o lobo temporal esquerdo e o giro angular se tornam dominantes, e nos outros 5%, ambos os lados se desenvolvem simultaneamente tendo função dupla, ou, mais raramente, o lado direito sozinho se torna mais desenvolvido, com dominância completa.

Como discutido posteriormente neste capítulo, a área pré-motora da fala (área de Broca), localizada bem lateralmente na região intermediária do lobo frontal, é também geralmente dominante no lado esquerdo do cérebro. Esta área da fala é responsável pela formação das palavras por excitar simultaneamente os músculos laríngeos, músculos respiratórios e músculos da boca.

As áreas motoras para o controle das mãos são também dominantes no lado esquerdo do cérebro em aproximadamente 9 entre 10 pessoas, tornando-as, assim, destros.

Embora as áreas interpretativas do lobo temporal e giro angular, bem como muitas áreas motoras, sejam em geral altamente desenvolvidas apenas no hemisfério esquerdo, estas áreas recebem informações sensoriais de ambos os hemisférios e são capazes também de controlar atividades motoras em ambos hemisférios. Para esta finalidade, elas usam principalmente vias no *corpo caloso* para comunicação entre os dois hemisférios. Esta organização unitária com alimentação cruzada evita interferência entre os dois lados do cérebro; tal interferência poderia criar conflitos entre processos mentais e respostas motoras.

Papel da Linguagem na Função da Área de Wernicke e nas Funções Intelectuais

A maior parte de nossas experiências sensoriais é convertida em seu equivalente lingüístico antes de ser armazenada nas áreas de memória do cérebro e antes de ser processada para outros propósitos intelectuais. Por exemplo, quando nós lemos um livro, não guardamos as imagens das palavras impressas, mas, em vez disso, armazenamos as próprias palavras ou os pensamentos transmitidos por elas, muitas vezes em forma de linguagem.

A área sensorial do hemisfério dominante para a interpretação da linguagem é a área de Wernicke, e está em estreita associação com as áreas auditivas primária e secundária do lobo temporal. Esta relação próxima provavelmente resulta do fato de que a primeira introdução da linguagem é através da audição. Tardiamente na vida, quando a percepção visual da linguagem através da leitura se desenvolve, a informação visual transmitida pelas palavras escritas é então presumivelmente canalizada através do giro angular, uma área associativa visual, para a já desenvolvida área de interpretação da linguagem de Wernicke no lobo temporal dominante.

Funções do Córtex Parieto-occipitotemporal no Hemisfério Não-dominante

Quando a área de Wernicke no hemisfério dominante de uma pessoa adulta é destruída, ela normalmente perde quase todas as funções intelectuais associadas à linguagem ou simbolismo visual, como a capacidade de ler, a capacidade de realizar operações matemáticas, e até mesmo a capacidade de decifrar problemas lógicos. No entanto, muitos outros tipos de capacidades interpretativas, algumas das quais usam o lobo temporal e o giro angular do hemisfério oposto, são mantidas.

Estudos psicológicos em pacientes com danos no hemisfério não-dominante sugeriram que este hemisfério pode ser especialmente importante para entender e interpretar música, experiências visuais não-verbais (especialmente padrões visuais), relações espaciais entre a pessoa e seus arredores, o significado da “linguagem corporal” e entonações da voz, e, provavelmente, muitas experiências somáticas relacionadas ao uso dos membros e mãos. Então, mesmo embora nós falemos do hemisfério “dominante”, isto se refere primariamente às funções intelectuais baseadas na linguagem; o hemisfério chamado de não-dominante pode realmente ser dominante para outros tipos de inteligência.

Funções Intelectuais Superiores das Áreas Associativas Pré-frontais

Por muitos anos, acreditava-se que o córtex pré-frontal era o local da “inteligência superior” do ser humano, principalmente porque a maior diferença entre os cérebros de macacos e seres humanos é a proeminente área pré-frontal nos humanos. Entretanto, os esforços para mostrar que o córtex pré-frontal é mais importante em funções inte-

lectuais superiores do que outras porções do cérebro ainda não obtiveram sucesso. Certamente, a destruição da área de compreensão da linguagem na parte superior do lobo temporal (área de Wernicke) e o giro angular adjacente no hemisfério dominante causa muito mais dano ao intelecto do que a destruição das áreas pré-frontais. As áreas pré-frontais têm, entretanto, funções intelectuais próprias menos definidas, mas nem por isso menos importantes. Estas funções podem ser mais bem explicadas pela descrição do que ocorre com os pacientes nos quais as áreas pré-frontais se tornaram não-funcionantes, como se segue.

Décadas atrás, antes do advento de drogas modernas para tratar condições psiquiátricas, foi descoberto que alguns pacientes poderiam receber alívio significativo de depressão psicótica grave pelo dano das conexões neurais entre as áreas pré-frontais e o restante do cérebro, procedimento este chamado de *lobotomia pré-frontal*. Ele é feito pela introdução de uma lâmina fina sem corte através de uma pequena abertura na região látero-frontal do crânio em cada lado da cabeça, para seccionar o tecido cerebral, de cima a baixo, na parte posterior do lobo pré-frontal. Estudos subsequentes nestes pacientes mostraram as seguintes alterações mentais:

1. Os pacientes perderam sua capacidade de resolver problemas complexos.
2. Eles se tornaram incapazes de encadear tarefas seqüenciais para atingir objetivos complexos.
3. Eles se tornaram incapazes de aprender a fazer diversas tarefas paralelas ao mesmo tempo.
4. Seu nível de agressividade estava geralmente reduzido, algumas vezes de forma pronunciada, e, em geral, eles perderam sua ambição.
5. Suas respostas sociais eram geralmente inapropriadas para a ocasião, freqüentemente incluindo perda da moral e das restrições ao sexo e às excreções.
6. Os pacientes ainda podiam conversar e compreender a linguagem, mas eram incapazes de acompanhar longas linhas de raciocínio e seu humor variava rapidamente da doçura para a raiva, de estar de bem com a vida a atitudes de loucura.
7. Os pacientes ainda podiam realizar a maioria dos padrões usuais da função motora que eles já realizavam anteriormente, mas, geralmente, sem propósito.

A partir dessas informações, vamos tentar agregar de forma coerente as funções da área associativa pré-frontal.

Diminuição da Agressividade e Respostas Sociais Inadequadas. Estas duas características provavelmente resultam de perda das partes ventrais dos lobos frontais na face inferior do cérebro. Como explicado anteriormente e mostrado nas Figuras 57-4 e 57-5, esta área é parte do córtex associativo límbico, mais do que do córtex pré-frontal associativo. Esta área límbica ajuda a controlar o comportamento, o que será discutido em detalhes no Capítulo 58.

Incapacidade de Progredir em Direção a uma Meta ou de Elaborar Pensamentos Seqüenciais. Nós aprendemos anteriormente neste capítulo que a área associativa pré-frontal tem a habilidade de reunir informações das mais variadas regiões neurais e usá-las para conseguir alcançar padrões de raciocínios mais profundos para atingir certos objetivos, seja através de atos motores, seja através

de encadeamentos lógicos para atingir objetivos analíticos intelectuais.

Embora pessoas sem córtices pré-frontais possam ainda pensar, elas não são capazes de elaborar pensamentos coerentes organizados em uma seqüência lógica por mais do que poucos segundos ou um minuto no máximo. Uma das conseqüências é que a pessoa sem os córtices pré-frontais *distrai-se facilmente de seu tema central de pensamento*, enquanto pessoas com córtices pré-frontais funcionantes conseguem dirigir a si mesmas no sentido de completar seus pensamentos, apesar das distrações.

Elaboração do Pensamento, Prognósticos e Desempenho das Funções Intelectuais Superiores pelas Áreas Pré-frontais — O Conceito de “Memória de Trabalho”. Outra função que tem sido associada às áreas pré-frontais por psicólogos e neurologistas é a *elaboração de pensamentos*. Isto significa simplesmente um aumento na profundidade e abstração dos diferentes pensamentos organizados a partir de múltiplas fontes de informação. Testes psicológicos já mostraram que animais lobectomizados, quando em contato com diversos fragmentos sucessivos de informações sensoriais, não são capazes de seguir a seqüência mesmo como memória temporária, provavelmente porque eles são tão facilmente distraídos que não podem manter as informações por tempo suficiente para que ocorra o armazenamento da memória.

Esta capacidade da área pré-frontal de manter presentes, simultaneamente, diversos fragmentos de informação seqüencialmente apresentados, e levar ao resgate desta informação instantaneamente assim que ela for necessária para pensamentos subsequentes, é chamada de “memória de trabalho”. Isto pode muito bem explicar muitas funções cerebrais que habitualmente associamos à inteligência superior. De fato, estudos mostraram que as áreas pré-frontais são divididas em segmentos separados para armazenar tipos diferentes de memória temporária como, por exemplo, uma área para armazenar a forma de um objeto ou uma parte do corpo e outra para armazenar movimento.

Combinando todos esses fragmentos temporários de memória de trabalho, nós temos as capacidades de (1) fazer prognósticos; (2) planejar o futuro; (3) retardar uma ação em resposta a sinais sensoriais que chegam de tal forma que a informação sensorial pode ser avaliada até se decidir a melhor forma de resposta; (4) considerar as conseqüências de ações motoras antes que sejam feitas; (5) resolver problemas complicados matemáticos, legais ou filosóficos; (6) correlacionar todas as vias de informações no diagnóstico de doenças raras; e (7) controlar nossas atitudes de acordo com leis morais.

Função do Cérebro na Comunicação — a Linguagem Aferente e Linguagem Eferente

Uma das diferenças mais importantes entre seres humanos e animais inferiores é a facilidade com que os seres humanos se comunicam entre si. Além disso, como testes neurológicos podem facilmente avaliar a capacidade de uma pessoa de se comunicar com outras, sabemos mais sobre os sistemas sensoriais e motores relacionados à

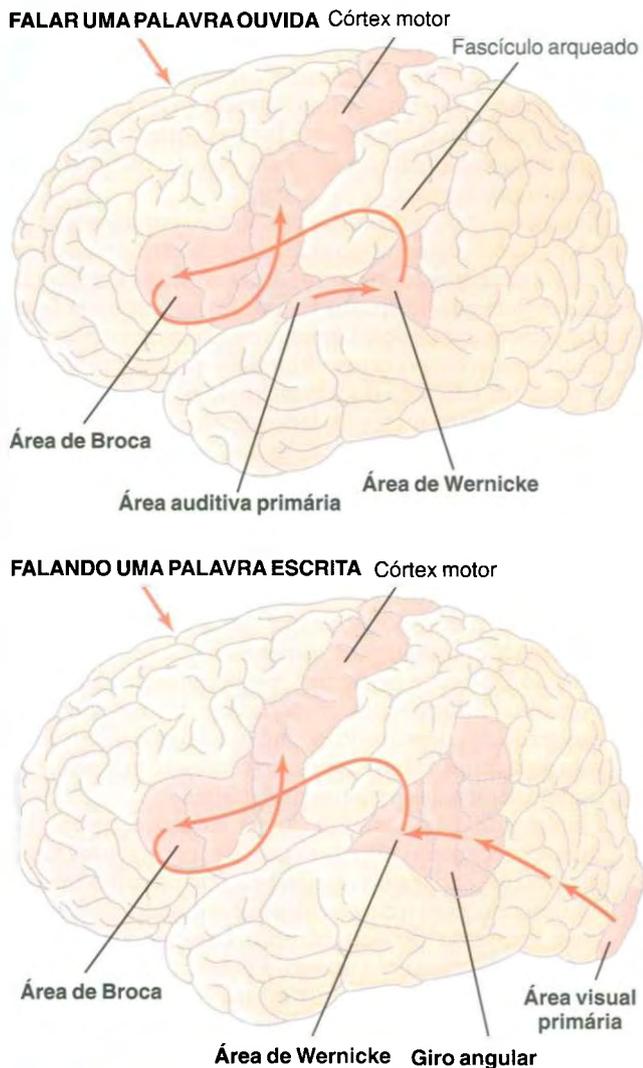


Figura 57-8

Vias neurais (acima) necessárias para a percepção da palavra ouvida e, então falar a mesma palavra e (abaixo) percepção da palavra escrita e então falar a mesma palavra. (Redesenhada de Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241: 180, 1979. © 1979 by Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados.)

comunicação do que sobre qualquer outro segmento funcional do córtex cerebral. Por isso, revisaremos, com a ajuda dos mapas anatômicos neurais na Figura 57-8, a função do córtex na comunicação. A partir disto, poder-se-á ver imediatamente como os princípios da análise sensorial e do controle motor se aplicam a esta arte.

Há dois aspectos da comunicação: primeiro, o *aspecto sensorial*, “aspectos aferentes da linguagem”, envolvendo os ouvidos e olhos, e, segundo, o *aspecto motor*, “aspectos eferentes da linguagem”, envolvendo a vocalização e seu controle.

Aspectos Sensoriais da Comunicação. Nós notamos previamente neste capítulo que a destruição de porções das *áreas associativas auditivas* ou *visuais* do córtex pode resultar em incapacidade de entender a palavra falada ou

escrita. Estes efeitos são chamados, respectivamente, de *afasia receptiva auditiva* e *afasia receptiva visual*, ou, mais comumente, de *surdez de palavras* e *cegueira de palavras* (esta também chamada de *dislexia*).

Afasia de Wernicke e Afasia Global. Algumas pessoas são capazes de entender tanto a palavra falada quanto a palavra escrita, mas são *incapazes de interpretar o pensamento* que é expresso. Isto resulta, mais freqüentemente, quando a *área de Wernicke* na *parte posterior do giro temporal superior no hemisfério dominante* for danificada ou destruída. Conseqüentemente, este tipo de afasia é chamado de *afasia de Wernicke*.

Quando a lesão na área de Wernicke for ampla e estender-se (1) para trás na região do giro angular, (2) inferiormente nas áreas mais inferiores do lobo temporal e (3) superiormente na borda superior da fissura sylviana, o indivíduo tem maior probabilidade de ficar quase totalmente incapacitado para a compreensão da linguagem ou comunicação, e conseqüentemente isto é chamado de *afasia global*.

Aspectos Motores da Comunicação. Os processos mentais da fala envolvem dois estágios principais: (1) formação dos pensamentos que serão expressos, bem como a escolha das palavras que serão usadas, e então (2) controle motor da vocalização e o ato de vocalizar em si mesmo.

A formação de pensamentos e mesmo a escolha da maioria das palavras são funções das áreas associativas sensoriais do cérebro. Novamente, é a área de Wernicke na parte posterior do giro temporal superior que é a mais importante para a expressão desta capacidade. Conseqüentemente, uma pessoa tanto com afasia de Wernicke quanto com afasia global é incapaz de formular os pensamentos que devem ser comunicados. Ou, se a lesão é menos grave, a pessoa pode ser capaz de formular os pensamentos, mas é incapaz de organizá-los em seqüências apropriadas de palavras para expressar este pensamento. A pessoa, algumas vezes, é até fluente com as palavras, mas estas são confusas e desorganizadas.

A Perda da Área de Broca Causa Afasia Motora. Algumas vezes, uma pessoa é capaz de decidir o que ela quer dizer, mas não consegue fazer com que o sistema vocal emita palavras em vez de ruídos. Este efeito, chamado de *afasia motora*, resulta de danos na *área de fala de Broca*, a qual se localiza na região *pré-frontal* e *pré-motora* facial do córtex cerebral — situada, em aproximadamente 95% das vezes, no hemisfério esquerdo, como mostrado nas Figuras 57-5 e 57-8. Conseqüentemente, os *padrões motores sutis* para o controle da laringe, lábios, boca, sistema respiratório e outros músculos acessórios da fala são todos iniciados por esta área.

Articulação. Finalmente, nós temos o ato da articulação, que significa os movimentos musculares da boca, língua, laringe, cordas vocais, e assim por diante, que são responsáveis pelas entonações, ordenação e mudanças rápidas nas intensidades dos sons seqüenciais. As *regiões facial e laríngea do córtex motor* ativam estes músculos, e o *cerebelo*, os *gânglios da base* e o *córtex sensorial* ajudam a controlar a seqüência e as intensidades das contrações musculares, fazendo amplo uso dos mecanismos de *feedback* do cerebelo e dos gânglios da base, descritos nos

Capítulos 55 e 56. A destruição de qualquer uma destas regiões pode causar tanto uma incapacidade parcial quanto total de falar claramente.

Resumo. A Figura 57-8 mostra duas vias principais para a comunicação. A metade superior da figura mostra a via envolvida com a audição e a fala. Esta seqüência é a seguinte: (1) recepção, na área auditiva primária, dos sinais sonoros que codificam as palavras; (2) interpretação das palavras na área de Wernicke; (3) determinação, também na área de Wernicke, dos pensamentos e palavras a serem ditos; (4) transmissão dos sinais da área de Wernicke para a área de Broca através do *fascículo arqueado*; (5) ativação dos programas de habilidades motoras na área de Broca para controlar a formação de palavras; e (6) transmissão de sinais apropriados ao córtex motor para controlar os músculos da fala.

A figura inferior mostra os passos comparáveis quando se lê e depois se fala como resposta. A área receptiva inicial para as palavras lidas fica na área visual primária em vez de na área auditiva primária. Depois a informação passa por estágios iniciais de interpretação na *região do giro angular* e finalmente chega ao nível de compreensão plena na área de Wernicke. A partir daqui, a seqüência é a mesma como quando se fala respondendo a uma palavra falada.

Função do Corpo Caloso e da Comissura Anterior para Transferir Pensamentos, Memórias, Treinamento e Outras Informações entre os Dois Hemisférios Cerebrais

As fibras do *corpo caloso* fornecem conexões neurais bidirecionais abundantes entre a maioria das áreas corticais homólogas dos dois hemisférios cerebrais. As exceções são as porções anteriores dos lobos temporais; estas áreas temporais, incluindo em particular a *amígdala*, são interconectadas por fibras que passam pela *comissura anterior*.

Por causa do número espantoso de fibras no corpo caloso, presumiu-se desde o começo que esta estrutura maciça devia ter alguma função importante na correlação das atividades dos dois hemisférios cerebrais. Entretanto, quando o corpo caloso era destruído em animais de laboratório, inicialmente era difícil discernir déficits na função cerebral. Por isto, durante muito tempo, a função do corpo caloso permaneceu um mistério.

Experimentos psicológicos corretamente planejados agora mostram funções extremamente importantes para o corpo caloso e a comissura anterior. Estas funções são mais bem explicadas pela descrição de um dos experimentos: um macaco é primeiro preparado seccionando-se seu corpo caloso e dividindo o quiasma óptico longitudinalmente, de forma que sinais de cada um dos olhos restringem-se ao hemisfério cerebral do mesmo lado. Depois ensina-se ao macaco a reconhecer diferentes objetos com o olho direito, enquanto o olho esquerdo está coberto. No próximo passo, o olho direito é coberto e testa-se o macaco para determinar se seu olho esquerdo pode reco-

nhecer os mesmos objetos. A resposta a este experimento é que o olho esquerdo *não pode* reconhecer estes objetos. Entretanto, ao repetir o mesmo experimento em outro macaco com o quiasma óptico cortado, mas com o corpo caloso intacto, invariavelmente foi visto que o reconhecimento por um hemisfério cerebral gera reconhecimento no hemisfério oposto.

Uma das funções do corpo caloso e da comissura anterior é, portanto, disponibilizar informação armazenada no córtex de um hemisfério para as áreas corticais correspondentes do hemisfério oposto. Exemplos importantes de tal cooperação entre os dois hemisférios são os seguintes.

1. Seccionar o corpo caloso bloqueia a transferência de informação da área de Wernicke do hemisfério dominante ao córtex motor do lado oposto do cérebro. Portanto, as funções intelectuais da área de Wernicke, localizada no hemisfério esquerdo, perdem o controle sobre o córtex motor direito que inicia funções motoras voluntárias da mão e do braço esquerdos, mesmo que os movimentos subconscientes comuns da mão e do braço esquerdos sejam normais.
2. Seccionar o corpo caloso impede a transferência de informações somáticas e visuais do hemisfério direito à área de Wernicke no hemisfério dominante esquerdo. Portanto, informações somáticas e visuais do lado esquerdo do corpo frequentemente deixam de chegar a esta área interpretativa geral do cérebro e, por isso, não podem ser usadas para tomar decisões.
3. Finalmente, pessoas cujo corpo caloso é completamente seccionado têm duas porções conscientes completamente separadas no cérebro. Por exemplo, em um adolescente com o corpo caloso seccionado, somente o lado esquerdo do seu cérebro conseguia entender tanto a palavra escrita quanto a palavra falada, porque o lado esquerdo era o hemisfério dominante. Por outro lado, o lado direito do cérebro conseguia entender a palavra escrita, mas não a palavra falada. Além disso, o córtex direito conseguia provocar uma resposta de ação motora à palavra escrita sem que o córtex esquerdo jamais soubesse porque a resposta foi feita.

O efeito foi bem diferente quando uma resposta emocional foi evocada do lado direito do cérebro: neste caso, uma resposta emocional subconsciente ocorria também do lado esquerdo do cérebro. Sem dúvida, isto ocorria porque as áreas de emoções dos dois lados do cérebro, os córtices temporais anteriores e áreas adjacentes, ainda estavam se comunicando entre si através da comissura anterior que não tinha sido seccionada. Por exemplo, quando o comando “beije” era escrito para o lado direito do cérebro ver, o adolescente imediatamente e com toda emoção, disse: “De jeito nenhum!”. Esta resposta necessitava da função da área de Wernicke e das áreas motoras da fala do hemisfério esquerdo, porque estas áreas do lado esquerdo eram necessárias para pronunciar as palavras “De jeito nenhum!”, mas quando questionado porque ele disse isto, o garoto não sabia explicar. Portanto, as duas metades do cérebro têm capacidades independentes de consciência, armazenamento de memórias, comunicação e controle de atividades motoras. O corpo caloso, que é necessário para os dois lados agirem de forma cooperativa ao nível subconsciente superficial, e a comissura anterior têm um papel adicional importante de unificar as respostas emocionais dos dois lados do cérebro.

Pensamentos, Consciência e Memória

Nosso problema mais difícil ao discutir consciência, pensamentos, memória e aprendizagem é que não conhecemos os mecanismos neurais de um pensamento e sabemos pouco sobre os mecanismos da memória. Sabemos que a destruição de grandes porções do córtex cerebral não impede uma pessoa de ter pensamentos, mas reduz sim a *profundidade* dos pensamentos e, também, o *grau* de consciência do ambiente.

Cada pensamento certamente envolve simultaneamente sinais em diversas porções do córtex cerebral, tálamo, sistema límbico e formação reticular do tronco cerebral. Alguns pensamentos menos elaborados provavelmente dependem quase que exclusivamente dos centros inferiores; o pensamento de dor é provavelmente um bom exemplo, porque a estimulação elétrica do córtex humano raramente provoca qualquer coisa além de dor leve, enquanto a estimulação de certas áreas do hipotálamo, amígdala e mesencéfalo pode causar dor excruciante. Por outro lado, um tipo de padrão de pensamento que requer grande participação do córtex cerebral é o da visão, porque a perda do córtex visual causa incapacidade completa de se perceber formas ou cores.

Nós podemos formular uma definição provisória de um pensamento em termos de atividade neural, como a seguinte: um pensamento resulta de um “padrão” de estimulação de diversas partes do sistema nervoso ao mesmo tempo, provavelmente envolvendo de forma mais importante o córtex cerebral, o tálamo, o sistema límbico e a formação reticular do tronco cerebral. Isto é chamado de *teoria holística* dos pensamentos. As áreas estimuladas do sistema límbico, tálamo e formação reticular, acredita-se, determinam a natureza geral dos pensamentos, dando suas qualidades como prazer, desprazer, dor, conforto, modalidades brutas sensoriais, localização grosseira de partes do corpo e outras características gerais. Entretanto, áreas específicas estimuladas do córtex cerebral determinam características discretas dos pensamentos, como (1) localização específica das sensações na superfície do corpo e de objetos nos campos visuais, (2) a sensação da textura da seda, (3) reconhecimento visual do padrão retangular de uma parede de blocos de concreto e (4) outras características individuais que entram na percepção individual em um instante. A *consciência* pode ser talvez descrita como nosso fluxo contínuo de alerta tanto de nossos arredores quanto de nossos pensamentos sequenciais.

Memória — Papéis da Facilitação Sináptica e Inibição Sináptica

Fisiologicamente, memórias são armazenadas no cérebro pela mudança da sensibilidade básica da transmissão sináptica entre neurônios como resultado da atividade neural prévia. As vias novas ou facilitadas são chamadas de *traços de memória*. Eles são importantes porque uma vez que os traços são estabelecidos, eles podem ser seletivamente ativados pelos processos mentais para reproduzir as memórias.

Experimentos em animais inferiores demonstraram que os traços de memória podem ocorrer em todos os níveis do sistema nervoso. Mesmo reflexos da medula espinhal podem mudar pelo menos levemente em resposta à ativação repetida da medula espinhal, e estas mudanças no reflexo são partes de um processo de memória. Além disso, memórias de longo prazo também podem resultar de condução sináptica alterada em centros subcorticais. Entretanto, a maioria das memórias que nós habitualmente associamos a processos intelectuais está baseada em traços mnemônicos estabelecidos no córtex cerebral.

Memória Positiva e Negativa — “Sensibilização” ou “Habituação” da Transmissão Sináptica. Embora muitas vezes interpretemos as memórias como sendo recordações *positivas* de pensamentos ou experiências passadas, provavelmente a maior parte das nossas memórias são memórias *negativas*, não positivas. Isto é, nosso cérebro é inundado com informação sensorial de todos os nossos sentidos. Se as nossas mentes tentassem lembrar de toda esta informação, a capacidade de memória do nosso cérebro seria excedida em minutos. Felizmente, o cérebro tem a capacidade de aprender a ignorar informação sem conseqüências. Isto resulta da *inibição* das vias sinápticas para este tipo de informação; o efeito resultante chama-se *habituação*. Este é um tipo de memória *negativa*.

Por outro lado, para a informação que entra no cérebro e que causa conseqüências importantes tais como dor ou prazer, o cérebro tem uma capacidade automática diferente de realçar e armazenar os traços mnemônicos. Isto é a memória *positiva*. Ela resulta da *facilitação* das vias sinápticas e o processo se chama *sensibilização da memória*. Mais tarde aprenderemos que áreas especiais nas regiões límbicas basais do cérebro determinam se uma informação é importante ou não e tomam a decisão subconsciente de armazenar a informação como um traço de memória *sensibilizada* ou suprimi-la.

Classificação das Memórias. Sabemos que algumas memórias duram somente alguns segundos, enquanto outras duram por horas, dias, meses ou anos. Para poder discutilas vamos usar uma classificação comum de memórias que as divide em (1) *memória de curto prazo*, que inclui memórias que duram por segundos ou no máximo minutos se não forem convertidas em memórias de longo prazo; (2) *memórias de prazo intermediário*, que duram por dias a semanas, mas então desaparecem; e (3) *memória de longo prazo*, que, uma vez armazenada, pode ser recordada até anos ou mesmo uma vida inteira mais tarde.

Além dessa classificação geral de memórias, também discutimos anteriormente (em conexão com os lobos pré-frontais) outro tipo de memória chamada de “memória de trabalho”, que inclui principalmente a memória de curto prazo, a qual é usada durante um raciocínio intelectual, mas é finalizada conforme cada passo do problema for resolvido.

Memórias são freqüentemente classificadas segundo o tipo de informação que é armazenada. Uma destas classificações divide as memórias em *memória declarativa* e *memória de habilidades*, como a seguir:

1. *Memória declarativa* significa basicamente memória dos vários detalhes de um pensamento integrado como, por exemplo, memória de uma experiência

importante que inclui (1) memória do ambiente, (2) memória de relações temporais, (3) memória de causas da experiência, (4) memória do significado da experiência e (5) memória das deduções que ficaram na mente do indivíduo.

2. *Memória de habilidades* é frequentemente associada a atividades motoras do corpo de uma pessoa, tais como todas as habilidades desenvolvidas para bater numa bola de tênis, incluindo memórias automáticas para (1) avistar a bola, (2) calcular a relação e a velocidade da bola com a raquete e (3) deduzir rapidamente os movimentos do corpo e dos braços e da raquete necessários para bater na bola como desejado — todas estas atividades instantaneamente com base na aprendizagem anterior do jogo de tênis — então, continua-se o próximo lance do jogo enquanto se esquecem os detalhes do lance prévio.

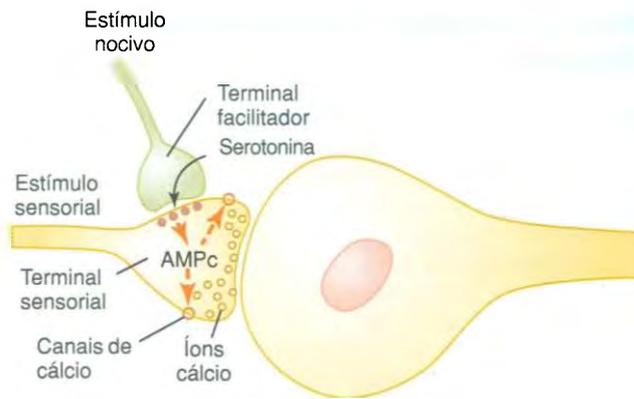


Figura 57-9

Sistema de memória que foi descoberto no molusco marinho *Aplysia*.

Memória de Curto Prazo

Memória de curto prazo é ilustrada pela memória que se tem de 7 a 10 dígitos num número de telefone (ou 7 a 10 outros fatos distintos) por alguns segundos até alguns minutos de cada vez, mas dura somente enquanto a pessoa continua a pensar nos números ou fatos.

Muitos fisiologistas sugeriram que esta memória de curto prazo seja causada por atividade neural contínua resultando de sinais neurais que se propagam em círculos num traço de memória temporária num *circuito de neurônios reverberantes*. Ainda não foi possível provar esta teoria. Outra explicação possível para a memória de curto prazo é a *facilitação* ou *inibição pré-sináptica*. Isto ocorre em sinapses que ficam em fibras nervosas terminais imediatamente antes que estas formem sinapses com o neurônio subsequente. As substâncias neurotransmissoras liberadas em tais terminais frequentemente causam *facilitação* ou *inibição* que duram segundos ou até vários minutos. Circuitos deste tipo poderiam levar à memória de curto prazo.

Memória de Prazo Intermediário

As memórias de prazo intermediário podem durar por muitos minutos ou até semanas. Serão eventualmente perdidas se os traços de memória não forem ativados o suficiente para se tornarem mais permanentes; então são classificadas como memórias de longo prazo. Experimentos em animais primitivos mostraram que memórias do tipo prazo intermediário podem resultar de mudanças temporárias químicas ou físicas, ou ambas, tanto nos terminais pré-sinápticos quanto nas membranas pós-sinápticas, mudanças estas que podem persistir por alguns minutos a várias semanas. Estes mecanismos são tão importantes que merecem uma descrição especial.

Memória baseada em Mudanças Químicas no Terminal Pré-sináptico ou na Membrana Neuronal Pós-sináptica

A Figura 57-9 mostra um mecanismo de memória estudado especialmente por Kandel e seus colegas que pode

causar memórias que duram desde alguns minutos até três semanas na *Aplysia*, grande lesma do mar. Nesta figura, há dois terminais sinápticos. Um terminal vem de um neurônio sensorial e termina diretamente na superfície do neurônio que deve ser estimulado; este se chama *terminal sensorial*. O outro terminal é uma *terminação pré-sináptica* que fica na superfície do terminal sensorial e é chamado de *terminal facilitador*. Quando o terminal sensorial é estimulado repetidamente, mas sem estimulação do terminal facilitador, a transmissão do sinal inicialmente é grande, mas se torna cada vez menos intensa com a estimulação repetida até a transmissão quase desaparecer. Este fenômeno é a *habituação*, como explicado anteriormente. É um tipo de memória *negativa* que faz o circuito neuronal perder sua resposta a eventos repetidos que são insignificantes.

Por outro lado, se um estímulo nocivo excitar o terminal facilitador no mesmo momento em que o terminal sensorial for estimulado, então, em vez de o sinal transmitido ao neurônio pós-sináptico se tornar cada vez mais fraco, a facilitação de transmissão se tornará cada vez mais forte; e permanecerá forte por minutos, horas, dias ou, com treino mais intenso, até cerca de três semanas mesmo sem estimulação adicional do terminal facilitador. Desta forma, o estímulo nocivo faz com que as vias de memória através do terminal sensorial se tornem *facilitadas* pelos dias e semanas seguintes. É especialmente interessante que mesmo depois de a habituação ocorrer, esta via poderá ser reconvertida para uma via facilitada com apenas alguns estímulos nocivos.

Mecanismo Molecular da Memória Intermediária

Mecanismo para a Habituação. Ao nível molecular, o efeito de habituação no terminal sensorial resulta do fechamento progressivo de canais de cálcio na membrana terminal, apesar de a causa do fechamento dos canais de cálcio não ser completamente conhecida. De qualquer forma, quantidades muito menores que as normais de íons cálcio podem difundir-se para dentro do terminal habituado, e, em conseqüência, muito menos neurotransmissor é liberado do terminal sensorial, já que a entrada de cálcio é o estímulo principal para a liberação do neurotransmissor (como foi discutido no Cap. 45).

Mecanismo para Facilitação. No caso da facilitação, acredita-se que pelo menos parte do mecanismo molecular seja o seguinte:

1. Estimulação do terminal pré-sináptico facilitador no mesmo momento em que o terminal sensorial estimulado causa a liberação de *serotonina* na sinapse facilitadora na superfície do terminal sensorial.
2. A serotonina age em *receptores serotoninérgicos* na membrana do terminal sensorial, e estes receptores ativam a enzima *adenil ciclase* do lado interno da membrana. E, finalmente, a adenil ciclase causa a formação de *monofosfato de adenosina cíclico (AMPC)* também dentro do terminal sensorial pré-sináptico.
3. O AMPC ativa uma *proteína quinase* que causa a fosforilação de uma proteína que, por sua vez, é parte dos canais de potássio na membrana do terminal sináptico sensorial; isto, por sua vez, bloqueia a condutância de potássio pelos canais. O bloqueio pode durar minutos ou até algumas semanas.
4. A falta de condutância de potássio leva a um potencial de ação bastante prolongado na terminação sináptica, uma vez que a saída íons potássio do terminal é necessária para uma recuperação rápida do potencial de ação.
5. O potencial de ação prolongado leva a uma ativação prolongada dos canais de cálcio, permitindo a entrada de grandes quantidades de íons cálcio no terminal sináptico sensorial. Estes íons cálcio levam a uma liberação muito aumentada de neurotransmissor pela sinapse, facilitando, desta forma, pronunciadamente, a transmissão sináptica para o neurônio seguinte.

Assim, de forma muito indireta, o efeito associativo de estimular o terminal facilitador no mesmo momento em que o terminal sensorial é estimulado leva a um aumento prolongado da sensibilidade excitatória do terminal sensorial, e isto estabelece o traço de memória. Estudos de Byrne e colegas, também no mesmo animal *Aplysia*, sugeriram mais um outro mecanismo de memória sináptica. Os estudos deles mostraram que estímulos de fontes separadas agindo em um único neurônio, se houver condições apropriadas, podem levar a mudanças em longo prazo nas *propriedades de membrana do neurônio pós-sináptico*, em vez de na membrana neuronal pré-sináptica, mas levam essencialmente aos mesmos efeitos de memória.

Memória de Longo Prazo

Não há uma demarcação óbvia entre as formas mais prolongadas da memória de prazo intermediário e a verdadeira memória de longo prazo. Entretanto, geralmente se acredita que a memória de longo prazo resulta de *mudanças estruturais* reais, em vez de mudanças somente químicas nas sinapses, e estas realçam ou suprimem a condução dos sinais. Mais uma vez, vamos lembrar experimentos em animais primitivos (nos quais os sistemas nervosos são muito fáceis de estudar) e que ajudaram imensamente a compreensão de possíveis mecanismos da memória de longo prazo.

Mudanças Estruturais que Ocorrem nas Sinapses durante o Desenvolvimento da Memória de Longo Prazo

Imagens de microscopia eletrônica feitas em animais invertebrados mostraram múltiplas mudanças da estrutura física em muitas sinapses durante o desenvolvimento dos traços de memória de longo prazo. As mudanças estruturais não ocorrerão se for administrada uma droga que bloqueie a produção de proteína a partir do DNA no neurônio pré-sináptico; e nem se desenvolverá o traço de memória permanente. Portanto, parece que o desenvolvimento da verdadeira memória de longo prazo depende da reestruturação física das próprias sinapses de uma forma que mude sua sensibilidade para transmitir os sinais neurais.

As mais importantes entre as mudanças estruturais físicas que ocorrem são as seguintes:

1. Aumento dos locais onde vesículas liberam a substância neurotransmissora.
2. Aumento do número de vesículas transmissoras.
3. Aumento do número de terminais pré-sinápticos.
4. Mudanças nas estruturas dos espinhos dendríticos que permitem a transmissão de sinais mais fortes.

Assim, de várias formas diferentes, a capacidade estrutural das sinapses de transmitir sinais parece aumentar enquanto se estabelecem traços da verdadeira memória de longo prazo.

O Número de Neurônios e Suas Conectividades Muitas Vezes Mudam significativamente durante a Aprendizagem

Durante as primeiras poucas semanas, meses e talvez até aproximadamente o primeiro ano de vida, muitas regiões do cérebro produzem um grande excesso de neurônios, e os neurônios emitem muitas ramificações axonais para fazer conexões com outros neurônios. Se os novos axônios não conseguirem se conectar aos neurônios, células musculares ou células glandulares subseqüentes apropriados, os novos axônios desaparecerão dentro de poucas semanas. Desta forma, o número de conexões neuronais é determinado por *fatores de crescimento neurais* específicos retrogradamente liberados pelas células estimuladas. Além disso, quando não houver conectividade suficiente, o neurônio inteiro que está emitindo as ramificações axônicas pode desaparecer.

Portanto, logo no primeiro ano de vida há um princípio de “use-o ou perca-o” que regula o número final de neurônios e suas conectividades nas partes respectivas do sistema nervoso humano. Este é um tipo de aprendizagem. Por exemplo, se um olho de um animal recém-nascido for coberto durante muitas semanas após o nascimento, neurônios em faixas alternadas do córtex cerebral visual — neurônios normalmente conectados ao olho coberto — irão degenerar, e o olho coberto permanecerá parcial ou totalmente cego pelo resto da vida. Até recentemente, acreditava-se que os processos de “aprendizagem” em humanos e animais adultos usavam os mecanismos da modificação dos números dos neurônios nos circuitos da memória; entretanto, pesquisas recentes sugerem que mesmo adultos usam este mecanismo pelo menos até certo grau.

Consolidação da Memória

Para a conversão da memória de curto prazo para a memória de longo prazo que pode ser evocada semanas

ou anos depois, ela precisa ser “consolidada”, isto é, a memória de curto prazo, se ativada repetidamente, iniciará mudanças químicas, físicas e anatômicas nas sinapses que são responsáveis pela memória de longo prazo. Este processo requer 5 a 10 minutos para uma consolidação mínima e uma hora ou mais para uma consolidação forte. Por exemplo, se uma forte impressão sensorial é feita no cérebro, mas é seguida dentro de mais ou menos um minuto por uma convulsão induzida eletricamente, a experiência sensorial não será lembrada. Da mesma forma, uma concussão cerebral, a aplicação repentina de anestesia geral profunda ou qualquer outro efeito que bloqueie temporariamente a função cerebral dinâmica podem impedir a consolidação da memória.

A consolidação e o tempo necessário para ela ocorrer podem provavelmente ser explicados pelo fenômeno de repetição da memória de curto prazo, como explicado a seguir.

A Repetição Aumenta a Transferência da Memória de Curto Prazo para a Memória de Longo Prazo. Estudos psicológicos mostraram que a repetição da mesma informação várias vezes na mente acelera e potencializa o grau de transferência da memória de curto prazo para a memória de longo prazo, e, assim, acelera e aumenta a consolidação. O cérebro tem uma tendência natural de repetir as informações novas, especialmente, as que atraíam a atenção. Portanto, ao longo de um certo período de tempo, as características importantes das experiências sensoriais se tornam progressivamente cada vez mais fixadas nos bancos de memória. Isto explica porque uma pessoa pode lembrar pequenas quantidades de informação estudadas profundamente muito melhor do que grandes quantidades de informação estudadas superficialmente. Também explica porque uma pessoa bem acordada pode consolidar memórias muito melhor do que uma pessoa num estado de fadiga mental.

Novas Memórias São Codificadas durante a Consolidação. Uma das características mais importantes da consolidação é que novas memórias são *codificadas* em diferentes classes de informação. Durante este processo, tipos semelhantes de informação são retirados dos arquivos de armazenagem de memórias e usados para ajudar a processar a nova informação. O novo e o velho são comparados a respeito de semelhanças e diferenças, e parte do processo de armazenagem consiste em armazenar a informação sobre estas semelhanças e diferenças, e não em armazenar a nova informação não processada. Assim, durante a consolidação, as novas memórias não são armazenadas aleatoriamente no cérebro, mas sim em associação direta com outras memórias do mesmo tipo. Isto torna-se necessário para se poder “procurar” posteriormente a informação requerida na memória armazenada.

O Papel de Regiões Específicas do Cérebro no Processo de Memorização

O Hipocampo Promove a Armazenagem de Memórias — Amnésia Anterógrada após Lesões do Hipocampo. O hipocampo é a porção mais medial do córtex do lobo temporal, onde ele primeiro se dobra medialmente sob o hemisfério cerebral e depois para cima em direção à

superfície inferior e medial do ventrículo lateral. Em alguns pacientes, os dois hipocampos foram retirados para tratar epilepsia. Este procedimento não afetou seriamente a memória do indivíduo para a informação armazenada antes da retirada dos hipocampos. Entretanto, depois da retirada, estas pessoas praticamente não têm mais capacidade de armazenar *formas verbais e simbólicas* de memórias (formas declarativas de memória) na memória de longo prazo, ou até na memória intermediária que dure mais do que alguns minutos. Por isso, estas pessoas são incapazes de estabelecer novas memórias de longo prazo daqueles tipos de informação que são a base da inteligência. Isto se chama *amnésia anterógrada*.

Mas porque os hipocampos são tão importantes para ajudar no processo de armazenamento de novas memórias? A resposta mais provável é que os hipocampos figuram entre as vias de saída mais importantes das áreas de “recompensa” e “punição” do sistema límbico, como explicado no Capítulo 58. Estímulos sensoriais ou pensamentos que causam dor ou aversão excitam os *centros límbicos de punição*, e os estímulos que causam prazer, felicidade ou uma sensação de recompensa excitam os *centros límbicos de recompensa*. Todos eles juntos fornecem o humor básico e as motivações da pessoa. Entre estas motivações está a força motriz do cérebro para lembrar aquelas experiências e pensamentos que são agradáveis ou desagradáveis. Especialmente os hipocampos e, num grau menor, os núcleos médio-dorsais do tálamo, outra estrutura límbica, mostraram-se especialmente importantes para tomar a decisão de quais dos nossos pensamentos são importantes o suficiente numa base de recompensa ou punição para serem dignos da memória.

Amnésia Retrógrada — Incapacidade de Recordar Memórias do Passado. Quando ocorre a amnésia retrógrada, o grau de amnésia para eventos recentes tende a ser muito maior do que para eventos do passado distante. A razão desta diferença é provavelmente porque as memórias distantes foram repetidas tantas vezes que os traços de memória foram profundamente entranhados, e elementos destas memórias estão armazenados em áreas muito difundidas do cérebro.

Em algumas pessoas que tiveram lesões hipocampais, algum grau de amnésia retrógrada ocorre juntamente com a amnésia anterógrada, o que sugere que estes dois tipos de amnésia sejam, pelo menos em parte, relacionados, e que lesões hipocampais possam causar ambos. Entretanto, danos em algumas áreas talâmicas podem levar especificamente à amnésia retrógrada sem causar amnésia anterógrada significativa. Uma possível explicação para isto é que o tálamo pode ter um papel em ajudar a pessoa a “procurar” nos armazéns da memória e assim “ler” as memórias. Isto é, o processo de memória não só necessita da armazenagem das memórias, mas também de uma capacidade de procurar e encontrar a memória posteriormente. A possível função do tálamo neste processo é discutida mais amplamente no Capítulo 58.

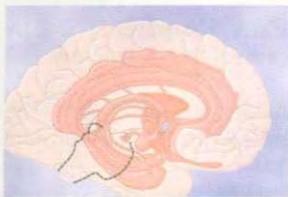
Os Hipocampos não São Importantes para o Aprendizado Reflexivo. Pessoas com lesões hipocampais geralmente não têm dificuldades de aprender habilidades motoras que não envolvam verbalização ou formas simbólicas de inteligência. Por exemplo, estas pessoas podem ainda aprender as habilidades de agilidade manual e física

necessárias em muitos esportes. Este tipo de aprendizagem se chama *aprendizagem de habilidades* ou *aprendizado reflexivo*; ela depende da repetição física das tarefas necessárias muitas vezes, e não da repetição simbólica na mente.

Referências

- Baddeley A: Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4:829, 2003.
- Blank T, Nijholt I, Spiess J: Molecular determinants mediating effects of acute stress on hippocampus-dependent synaptic plasticity and learning. *Mol Neurobiol* 29:131, 2004.
- Bookheimer S: Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci* 25:151, 2002.
- Conlon R, Hobson JA: *Understanding the Human Mind*. New York: John Wiley, 1999.
- Dash PK, Hebert AE, Runyan JD: A unified theory for systems and cellular memory consolidation. *Brain Res Brain Res Rev* 45:30, 2004.
- Dick P, Katsuyuki S: The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. *Curr Opin Neurobiol* 14:163, 2004.
- Dudai Y: The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 55:51, 2004.
- Ehrlich YM: *Molecular and Cellular Mechanisms of Neuronal Plasticity*. New York: Plenum Press, 1998.
- Guillery RW: Branching thalamic afferents link action and perception. *J Neurophysiol* 90:539, 2003.
- Haines DE: *Fundamental Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- Hamann S, Canli T: Individual differences in emotion processing. *Curr Opin Neurobiol* 14:233, 2004.
- Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294:1030, 2001.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
- LeDoux JE: Emotion, memory and the brain: the neural routes underlying the formation of memories about primitive emotional experiences, such as fear, have been traced. *Sci Am June*: 50, 1994.
- Leuner B, Shors TJ: New spines, new memories. *Mol Neurobiol* 29:117, 2004.
- Lynch MA: Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 84:87, 2004.
- Miller BL, Cummings JL: *The Human Frontal Lobes*. New York: Guilford Press, 1998.
- Nakazawa K, McHugh TJ, Wilson MA, Tonegawa S: NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nat Rev Neurosci* 5:361, 2004.
- Phelps EA: Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 14:198, 2004.
- Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 83:803, 2003.
- Shors TJ: Memory traces of trace memories: neurogenesis, synaptogenesis and awareness. *Trends Neurosci* 27:250, 2004.
- Wixted JT: The psychology and neuroscience of forgetting. *Annu Rev Psychol* 55:235, 2004.

Mecanismos Comportamentais e Motivacionais do Cérebro — O Sistema Límbico e o Hipotálamo



O controle do comportamento é a função de todo o sistema nervoso. Até mesmo o ciclo de vigília-sono discutido no Capítulo 59 é um dos nossos padrões comportamentais mais importantes.

Neste capítulo, nós tratamos primeiro com os mecanismos que controlam os níveis de atividade nas diferentes partes do cérebro. A seguir, discutimos as causas dos impulsos motivacionais, especialmente o controle

motivacional do processo de aprendizado e os sentimentos de prazer e punição. Estas funções do sistema nervoso central são realizadas principalmente pelas regiões basais do encéfalo, que, juntas, são chamadas de forma vaga de *sistema límbico*, significando o sistema que “margeia” o tronco cerebral.

Sistemas de Ativação e Motivação do Cérebro

Sem transmissão contínua dos sinais nervosos do tronco cerebral para o prosencéfalo, este fica inutilizável. De fato, compressão grave do tronco cerebral na junção entre o mesencéfalo e o prosencéfalo, algumas vezes resultante de um tumor da glândula pineal, geralmente provoca no indivíduo um coma incurável pelo resto da sua vida.

Os sinais neurais no tronco cerebral ativam os hemisférios cerebrais de duas formas: (1) por estimular diretamente o nível basal de atividade neuronal em amplas áreas do cérebro e (2) por ativar sistemas neuro-hormonais que liberam substâncias neurotransmissoras específicas facilitadoras ou inibidoras semelhantes a hormônios em áreas selecionadas do cérebro.

Controle da Atividade Cerebral por Sinais Excitatórios Contínuos do Tronco Cerebral

Área Reticular Excitatória do Tronco Cerebral

A Figura 58-1 mostra o sistema geral para o controle dos níveis de atividade cerebral. O componente motriz central deste sistema é uma área excitatória localizada na *substância reticular da ponte e do mesencéfalo*. Esta área é também conhecida pelo nome de *área facilitadora bulborreticular*. Nós também discutimos esta área no Capítulo 55, porque é a mesma área reticular do tronco cerebral que transmite sinais facilitatórios *descendentes para a medula espinhal* com a finalidade de manter o tônus dos músculos antigravitários e controlar os níveis de atividade dos reflexos medulares. Além destes sinais descendentes, esta área também envia uma profusão de sinais na direção ascendente. A maioria destes vai primeiro para o tálamo, onde eles excitam um grupamento distinto de neurônios que transmitem sinais nervosos a todas as regiões do córtex cerebral, bem como a múltiplas áreas subcorticais.

Os sinais que passam através do tálamo são de dois tipos. Um tipo são potenciais de ação rapidamente transmitidos que excitam o prosencéfalo por apenas alguns milissegundos. Eles são originados de corpos neuronais grandes que se localizam por toda a área reticular do tronco cerebral. Suas terminações nervosas liberam a substância neurotransmissora *acetilcolina*, a qual serve como agente excitatório, durando por apenas alguns milissegundos antes de ser destruída.

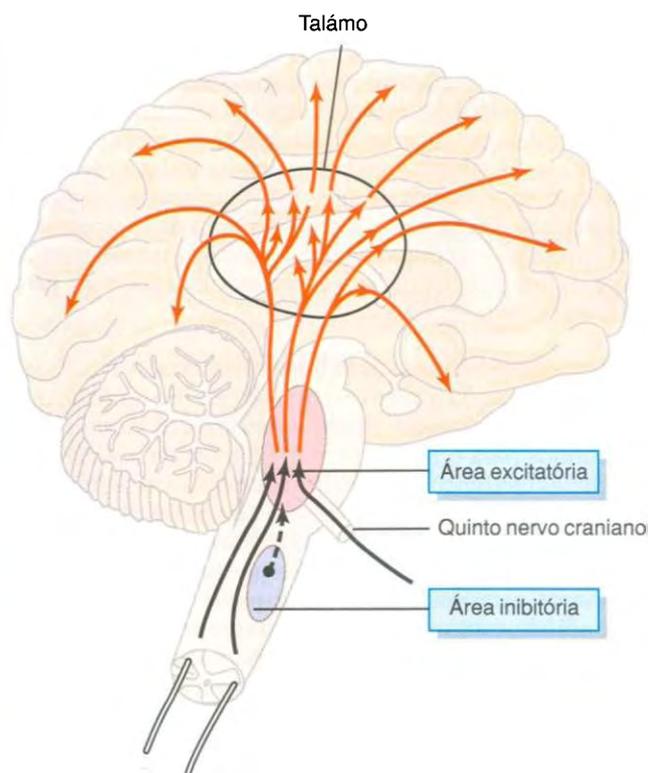


Figura 58-1

Sistema excitatório-ativador do cérebro. Também está mostrada uma área inibitória no bulbo que pode inibir ou diminuir o sistema ativador.

O segundo tipo de sinal excitatório origina-se de um grande número de pequenos neurônios disseminados por toda área reticular excitatória do tronco cerebral. Novamente, a maioria destes dirige-se para o tálamo, mas desta vez através de fibras pequenas de condução lenta que fazem sinapse principalmente no núcleo intralaminar do tálamo e no núcleo reticular sobre a superfície do tálamo. Dali, pequenas fibras projetam-se para todo o córtex cerebral. O efeito excitatório causado por este sistema de fibras pode aumentar progressivamente por diversos segundos a minutos ou mais, o que sugere que seus sinais são especialmente importantes para controlar a longo prazo o nível de excitabilidade basal do cérebro.

Ativação da Área Excitatória por Sinais Sensoriais Periféricos. O nível de atividade da área excitatória no tronco cerebral, e conseqüentemente o nível de atividade em todo o encéfalo, é determinado em forte grau pelo número e tipo de sinais sensoriais vindos da periferia. Sinais de dor, em particular, aumentam a atividade nesta área excitatória e, conseqüentemente, excitam fortemente o cérebro para ter atenção.

A importância dos sinais sensoriais em ativar a área excitatória é demonstrada pelo efeito de se seccionar o tronco cerebral acima do ponto de entrada do quinto nervo craniano na ponte. Estes são os nervos mais altos que entram no encéfalo, transmitindo um número signifi-

cativo de sinais somatossensoriais para o cérebro. Quando todos estes sinais sensoriais são perdidos, o nível de atividade na área excitatória cerebral diminui abruptamente e o cérebro prossegue instantaneamente para um estado de atividade muito reduzida, que se aproxima de um estado de coma permanente. Mas quando o tronco cerebral é seccionado *abaixo* do quinto nervo, o qual leva muitos sinais sensoriais das regiões facial e oral, o coma é evitado.

Atividade Aumentada da Área Excitatória Causada por Sinais de Feedback que Retornam do Córtex Cerebral. Não apenas sinais excitatórios dirigem-se para o córtex cerebral a partir da área excitatória bulborreticular do tronco cerebral, mas sinais de *feedback* também retornam do córtex cerebral para a mesma área. Portanto, a qualquer momento que o córtex cerebral se torne ativado tanto por processos oriundos de atividade mental quanto por processos motores, sinais são enviados pelo córtex para a área excitatória do tronco cerebral, a qual, por sua vez, manda ainda mais sinais excitatórios para o córtex. Isto ajuda a manter o nível de excitabilidade do córtex cerebral ou até a aumentá-lo. Existe um mecanismo geral de *feedback positivo* que permite a qualquer atividade que se inicie no córtex cerebral gerar ainda mais atividade, levando então a um estado de mente “acordada”.

O Tálamo É um Centro Distribuidor que Controla a Atividade em Regiões Específicas do Córtex. Como evidenciado no Capítulo 57 e mostrado na Figura 57-2, quase toda área do córtex cerebral se conecta com sua área altamente específica no tálamo. Portanto, a estimulação elétrica de um ponto específico no tálamo geralmente ativa sua própria região específica no córtex. Além disso, sinais reverberam regularmente nas duas direções entre o tálamo e o córtex cerebral, o tálamo excitando o córtex e o córtex excitando o tálamo através das fibras de retorno. Já foi sugerido que o processo de pensamento estabelece memórias de longo prazo pela ativação deste sinais de reverberação de ida e volta.

Será que o tálamo pode, também, funcionar para evocar memórias específicas do córtex ou para ativar processos específicos de pensamentos? Provas ainda estão faltando, mas o tálamo tem circuitos neuronais apropriados para estes objetivos.

Uma Área Reticular Inibitória Localizada no Tronco Cerebral Inferior

A Figura 58-1 mostra outra área ainda que é importante para o controle da atividade cerebral. É a *área reticular inibitória*, localizada medial e ventralmente no bulbo. No Capítulo 55, aprendemos que esta área pode inibir a área reticular facilitadora da parte superior do tronco cerebral e, conseqüentemente, diminuir a atividade nas porções prosencefálicas também. Um dos mecanismos para isto é excitar *neurônios serotoninérgicos*; estes, por sua vez, liberam o neurotransmissor *serotonina* em pontos cruciais do cérebro; nós discutiremos isto com mais detalhes posteriormente.

Controle Neuro-hormonal da Atividade Cerebral

Além do controle direto da atividade cerebral por transmissão específica de sinais neurais do tronco cerebral para as regiões corticais, ainda outro mecanismo fisiológico é muito usado para controlar a atividade cerebral. É a secreção de *agentes hormonais neurotransmissores excitatórios ou inibitórios* na própria substância do cérebro. Estes neuro-hormônios geralmente persistem por minutos a horas e, conseqüentemente, fornecem longos períodos de controle, em vez de apenas ativação ou inibição instantâneas.

A Figura 58-2 mostra três sistemas neuro-hormonais que foram mapeados em detalhes no cérebro de rato: (1) um sistema da norepinefrina, (2) um sistema da dopamina e (3) um sistema da serotonina. Comumente a norepinefrina

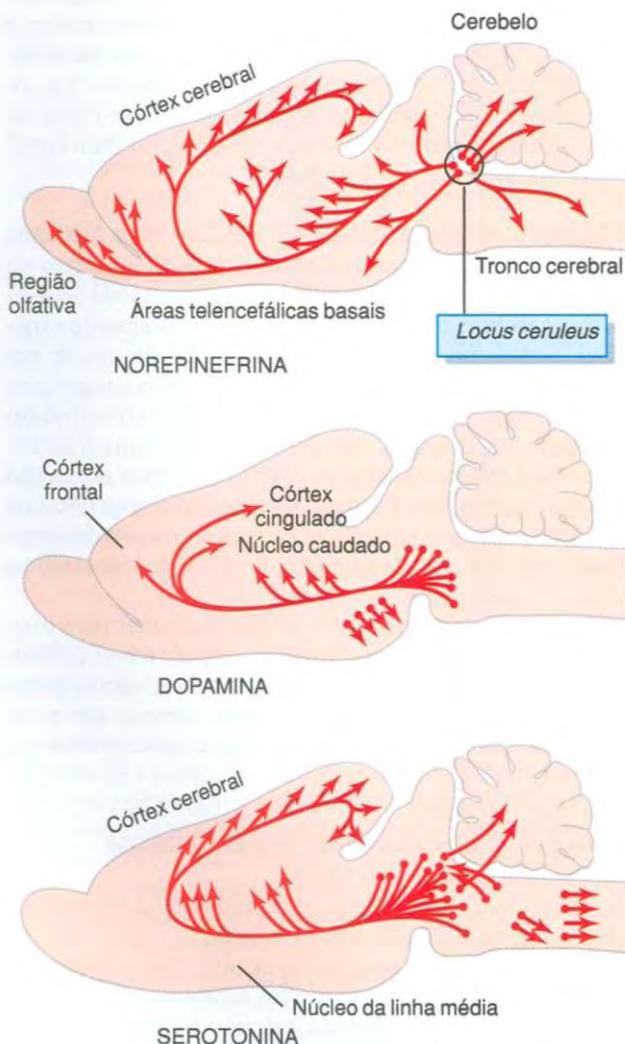


Figura 58-2:

Três sistemas neuro-hormonais que foram mapeados no cérebro de rato: um sistema noradrenérgico, um sistema dopaminérgico e um sistema serotoninérgico. (Adaptada de Kelly, segundo Cooper, Bloom e Roth, in Kandel ER, Schwartz JH: Principles of Neural Science, 2nd ed., New York: Elsevier, 1985.)

funciona como um hormônio excitatório, enquanto a serotonina é inibitória e a dopamina é excitatória em algumas áreas, mas inibitória em outras. Como seria esperado, estes três sistemas têm diferentes efeitos nos níveis de excitabilidade em diferentes partes do cérebro. O sistema da norepinefrina se dissemina para praticamente todas as áreas do encéfalo, enquanto os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico são direcionados a regiões muito mais específicas do encéfalo — o dopaminérgico principalmente para as regiões dos gânglios da base e o serotoninérgico mais para estruturas na linha média.

Sistemas Neuro-hormonais no Cérebro Humano. A Figura 58-3 mostra áreas do tronco cerebral no cérebro humano que ativam quatro sistemas neuro-hormonais, os mesmos três discutidos para o rato, e outro, o sistema da acetilcolina. Algumas das funções específicas destes são as seguintes:

1. O locus ceruleus e o sistema da norepinefrina. O locus ceruleus é uma pequena área localizada bilateral e posteriormente na junção entre a ponte e o mesencéfalo. Fibras nervosas desta área espalham-se por todo o encéfalo, como mostrado para o rato no topo da Figura 58-2, liberando norepinefrina. A norepinefrina geralmente excita o cérebro a aumentar sua atividade. Entretanto, ela tem efeito inibitório em algumas áreas cerebrais por causa de receptores inibitórios em certas sinapses neuronais. No Capítulo 59, nós veremos que este sistema provavelmente participa de um importante papel nos sonhos, levando a um tipo de sono chamado de sono com movimentos rápidos oculares (*sono REM*).
2. A substância negra e o sistema dopaminérgico. A substância negra é discutida no Capítulo 56 em relação aos gânglios da base. Ela se localiza anteriormente na parte superior do mesencéfalo, e seus neurônios projetam-

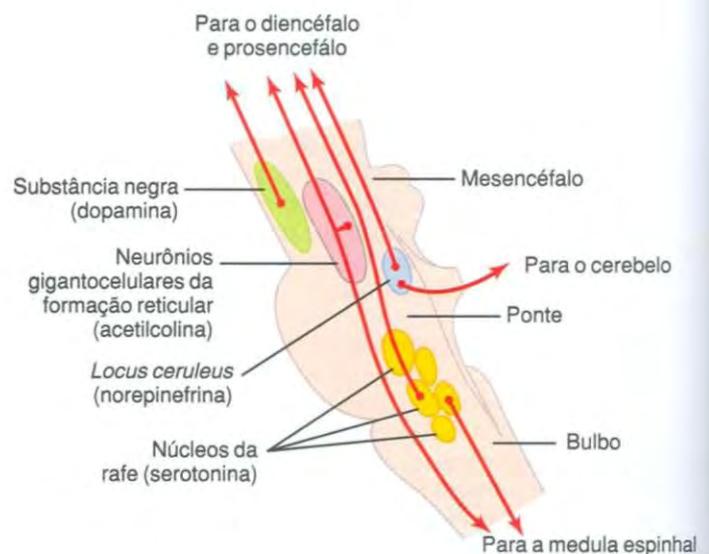


Figura 58-3

Múltiplos centros no tronco cerebral, cujos neurônios liberam diferentes substâncias transmissoras (especificadas entre parênteses). Estes neurônios mandam sinais de controle para o diencefalo e prosencefalo e para a medula espinhal.

se principalmente para o núcleo caudado e o putâmen do prosencéfalo, onde liberam *dopamina*. Outros neurônios localizados nas regiões adjacentes também secretam dopamina, mas enviam suas projeções para áreas mais ventrais do encéfalo, especialmente para o hipotálamo e o sistema límbico. Acredita-se que a dopamina aja como um transmissor inibitório nos gânglios da base, mas em algumas regiões ela é possivelmente excitatória. Também lembre, do Capítulo 56, que a destruição dos neurônios dopaminérgicos na substância negra é a causa básica da doença de Parkinson.

3. *Os núcleos da rafe e o sistema serotoninérgico.* Na linha média da ponte e do bulbo, existem diversos núcleos estreitos chamados de núcleos da rafe. Muitos dos neurônios nestes núcleos liberam *serotonina*. Eles enviam fibras para o diencefalo e algumas fibras para o córtex cerebral; ainda, outras fibras descem para a medula espinhal. A serotonina liberada nas terminações nervosas da medula tem a capacidade de suprimir a dor, o que já foi discutido no Capítulo 48. A serotonina liberada no diencefalo e no prosencéfalo quase certamente desempenha um papel inibitório essencial para indução do sono normal, como discutiremos no Capítulo 59.
4. *Os neurônios gigantocelulares da área reticular excitatória e o sistema colinérgico.* Anteriormente, discutimos os neurônios gigantocelulares (*células gigantes*) na área reticular excitatória da ponte e do mesencéfalo. As fibras destas células grandes se dividem imediatamente em dois ramos, um que se dirige para cima, para níveis superiores do cérebro, e outra que se dirige para baixo através de tratos reticuloespinhais para a medula espinhal. A substância neuro-hormonal liberada em suas extremidades é *acetilcolina*. Na maioria dos lugares, a acetilcolina funciona como um neurotransmissor excitatório. A ativação destes neurônios colinérgicos leva a um sistema nervoso abruptamente desperto e excitado.

Outros Neurotransmissores e Substâncias Neuro-hormonais Secretados no Cérebro. Sem descrever suas funções, a seguir há uma lista de outras substâncias neuro-hormonais que funcionam tanto em sinapses específicas quanto pela sua liberação nos fluidos do cérebro: encefalinas, ácido gama-aminobutírico, glutamato, vasopressina, hormônio adrenocorticotrópico, epinefrina, histamina, endorfinas, angiotensina II e neurotensina. Então, existem diversos sistemas neuro-hormonais no cérebro, e a ativação de cada um tem seu próprio papel em controlar uma qualidade diferente de função cerebral.

Sistema Límbico

A palavra “límbico” significa “borda”. Originalmente, o termo “límbico” era usado para descrever as estruturas da borda ao redor das regiões basais do prosencéfalo, mas como nós aprendemos mais sobre as funções do sistema límbico, o termo *sistema límbico* foi expandido para significar todo o circuito neuronal que controla o comportamento emocional e as forças motivacionais.

Uma parte importante do sistema límbico é o *hipotálamo*, com suas estruturas relacionadas. Além de seu papel no controle comportamental, estas áreas controlam muitas condições internas do corpo, como a temperatura corporal, osmolaridade dos fluidos corporais, e os desejos de comer e beber e o controle do peso corporal. Estas funções do meio interno são coletivamente chamadas de *funções vegetativas* do cérebro, e seu controle está intimamente relacionado ao comportamento.

Anatomia Funcional do Sistema Límbico; Posição-chave do Hipotálamo

A Figura 58-4 mostra as estruturas anatômicas do sistema límbico, demonstrando que elas são um complexo interconectado de elementos da região basal do cérebro. Localizado no meio de todos estes elementos, está o extremamente pequeno *hipotálamo*, o qual, de um ponto de vista fisiológico, é um dos elementos centrais do sistema límbico. A Figura 58-5 ilustra esquematicamente esta posição-chave do hipotálamo no sistema límbico e mostra, rodeando-o, outras estruturas subcorticais do sistema límbico, incluindo a *área septal*, a *área paraolfatória*, o *núcleo anterior do tálamo*, *partes dos gânglios da base*, o *hipocampo* e a *amígdala*.

E ao redor das áreas límbicas subcorticais está o *córtex límbico*, composto de um anel de córtex cerebral em cada um dos hemisférios cerebrais, (1) começando na *área orbitofrontal* na superfície ventral do lobo frontal, (2) se estendendo para cima no giro *subcaloso*, (3) então de cima do corpo caloso para a região medial do hemisfério cerebral no giro *cingulado* e, finalmente, (4) passando atrás do corpo caloso e para baixo na superfície ventromedial do lobo temporal para o giro *para-hipocampal* e para o *unco*.

Conseqüentemente, nas superfícies medial e ventral de cada hemisfério cerebral existe um anel, principalmente de *paleocórtex*, que envolve um grupo de estruturas profundas intimamente associadas ao comportamento geral e emoções. Por sua vez, este anel de córtex límbico funciona como uma via de mão dupla de comunicação e associação entre o *neocórtex* e as estruturas límbicas inferiores.

Muitas das funções comportamentais provocadas pelo hipotálamo e por outras estruturas límbicas são também mediadas através dos núcleos reticulares do tronco cerebral e seus núcleos associados. Isto foi evidenciado no Capítulo 55, bem como anteriormente neste capítulo, de que a estimulação de porções excitatórias desta formação reticular pode causar altos graus de excitabilidade cerebral enquanto também aumenta a excitabilidade da maioria das sinapses da medula espinhal. No Capítulo 60, nós veremos que a maioria dos sinais hipotalâmicos para o controle do sistema nervoso autônomo também é transmitida através dos núcleos sinápticos localizados no tronco cerebral.

Uma rota importante de comunicação entre o sistema límbico e o tronco cerebral é o *fascículo prosencefálico medial*, que se estende das regiões septal e orbitofrontal do córtex cerebral para baixo através da região média do

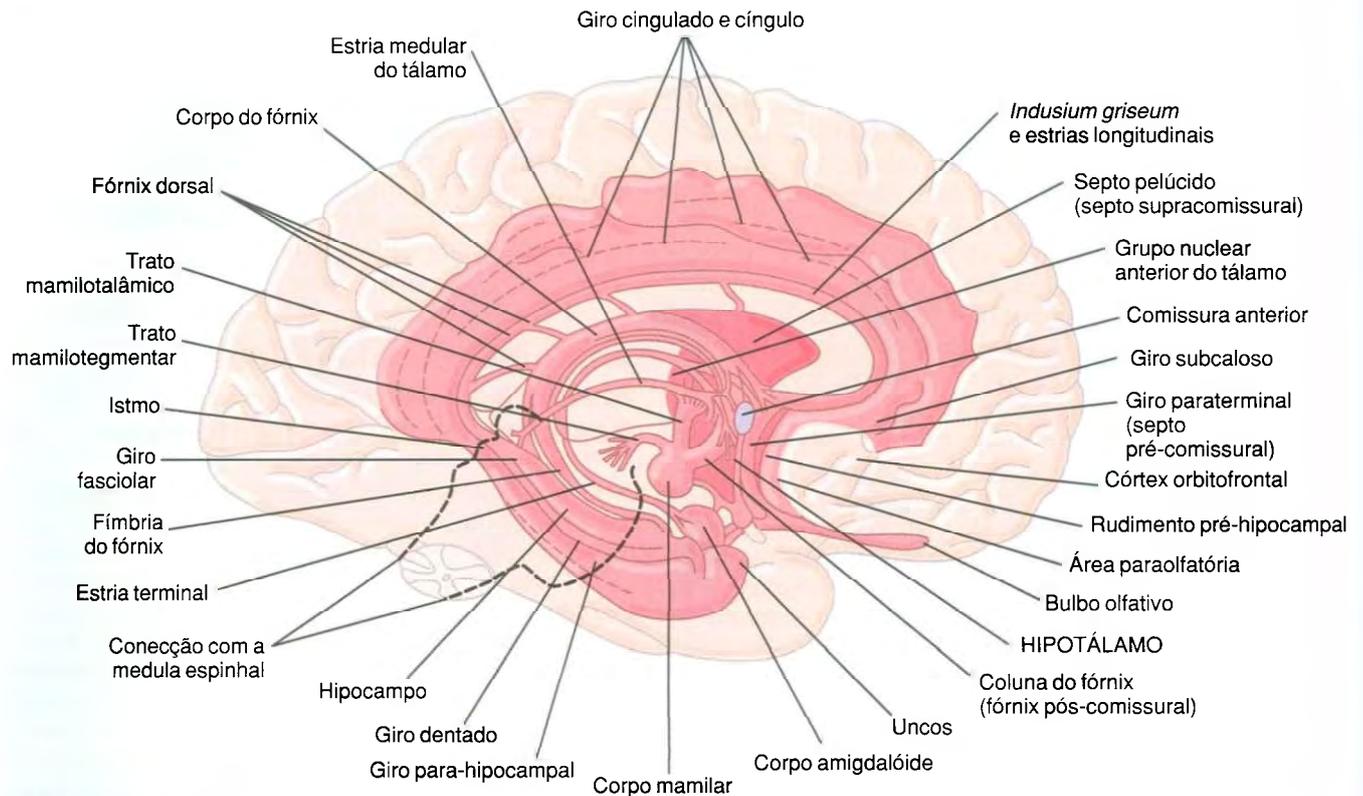


Figura 58-4

Anatomia do sistema límbico, mostrado na área rosa-escura. (Redesenhada de Warnick R, Williams PL: Gray's Anatomy, 35th Br. ed., London: Longman Group Ltd, 1973.)

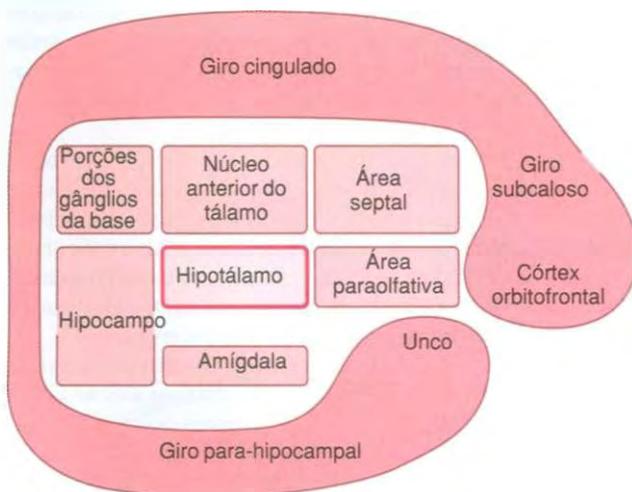


Figura 58-5

Sistema límbico, mostrando a posição-chave do hipotálamo.

hipotálamo para a formação reticular do tronco cerebral. Este feixe carrega fibras em ambas as direções, formando um sistema troncular de comunicação. A segunda rota de comunicação é através de vias curtas entre a formação reticular do tronco cerebral, tálamo, hipotálamo e a maioria das outras áreas contíguas da parte basal do encéfalo.

Hipotálamo, a Principal Região para Controle do Sistema Límbico

O hipotálamo, apesar do seu tamanho muito pequeno, de somente alguns centímetros cúbicos, possui caminhos bidirecionais de comunicação com todos os níveis do sistema límbico. Por outro lado, ele e as estruturas intimamente conectadas a ele emitem sinais em três direções: (1) para trás e descendente até o tronco cerebral, principalmente para as áreas reticulares do mesencéfalo, ponte e bulbo e destas áreas para os nervos periféricos do sistema nervoso autônomo; (2) ascendente em direção a muitas áreas superiores do diencéfalo e prosencéfalo, especialmente para a parte anterior do tálamo e porções límbicas do córtex cerebral; e (3) para o infundíbulo hipotalâmico, para controlar total ou parcialmente a maioria das funções secretórias tanto da hipófise anterior quanto da posterior.

Conseqüentemente, o hipotálamo, que representa menos do que 1% da massa encefálica, é uma das estruturas de controle mais importantes do sistema límbico. Ele controla a maioria das funções vegetativas e endócrinas do corpo, bem como muitos aspectos do comportamento emocional. Vamos discutir primeiro o controle das funções vegetativas e endócrinas e, então, retornar para as funções comportamentais do hipotálamo para ver como elas operam conjuntamente.

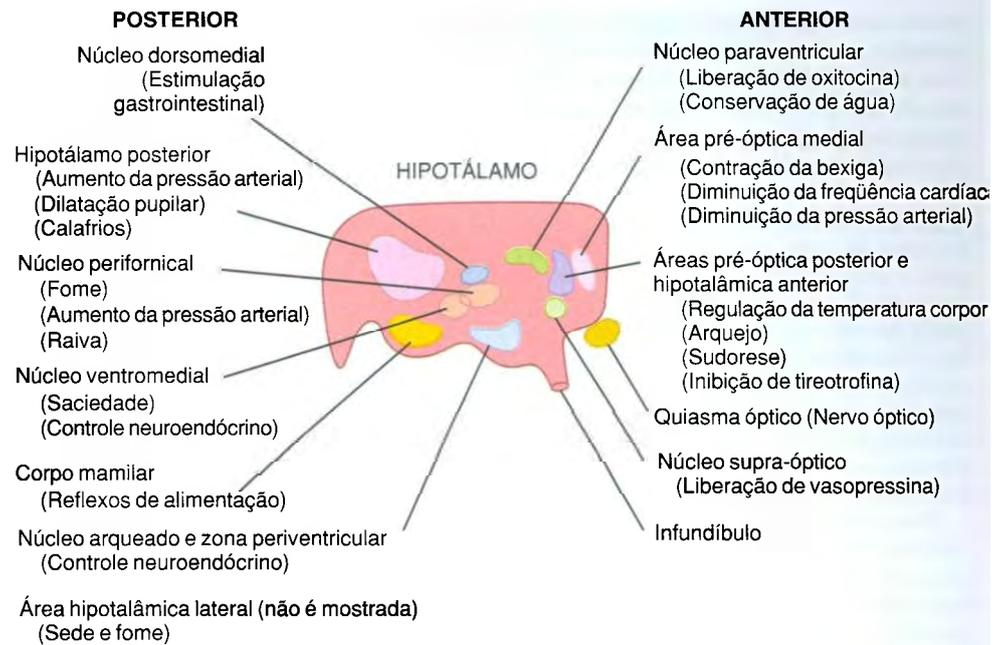


Figura 58-6

Centros de controle do hipotálamo (corte sagital).

Controle das Funções Vegetativas e Endócrinas pelo Hipotálamo

Os diferentes mecanismos hipotalâmicos para o controle das múltiplas funções do corpo são tão importantes que eles serão discutidos em múltiplos capítulos ao longo de todo esse livro. Por exemplo, o papel do hipotálamo na regulação da pressão arterial é discutido no Capítulo 18, na sede e conservação da água no Capítulo 29, na regulação da temperatura no Capítulo 73, e no controle endócrino no Capítulo 75. Para ilustrar a organização do hipotálamo como unidade funcional, vamos resumir as suas funções vegetativas e endócrinas mais importantes.

As Figuras 58-6 e 58-7 mostram cortes sagital e coronal aumentados do hipotálamo, que representa apenas uma pequena área na Figura 58-4. Despenda alguns minutos estudando estes diagramas, especialmente para ver na Figura 58-6 as múltiplas atividades que são excitadas ou inibidas quando os respectivos núcleos hipotalâmicos são estimulados. Além dos centros mostrados na Figura 58-6, uma grande *área hipotalâmica lateral* (mostrada na Fig. 58-7) está presente em cada lado do hipotálamo. As áreas laterais são especialmente importantes no controle da sede, da fome e de muitos dos impulsos emocionais.

Uma palavra de precaução deve ser dita ao estudar estes diagramas, porque as áreas que causam as atividades específicas não são localizadas tão acuradamente como sugerido nas Figuras. Também não é conhecido se os efeitos mostrados nas figuras resultam da estimulação de um núcleo de controle específico ou se eles resultam meramente da ativação de tratos de fibras que saem dele ou do controle de núcleos localizados em outros lugares. Com esta cautela em mente, nós podemos dar a seguinte descrição geral das funções vegetativas e de controle do hipotálamo.

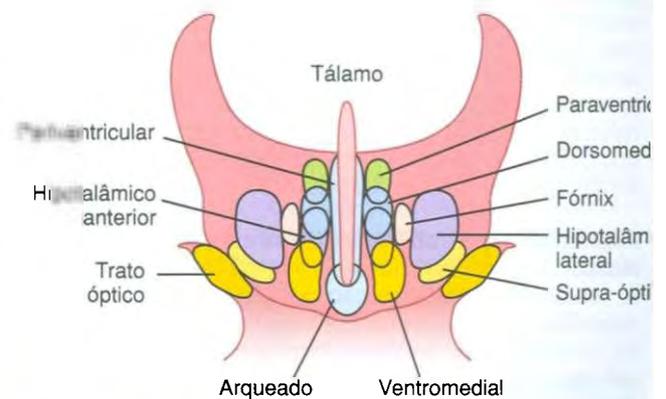


Figura 58-7

Corte coronal do hipotálamo, mostrando as posições mediolaterais dos respectivos núcleos hipotalâmicos.

Regulação Cardiovascular. A estimulação de diferentes áreas através do hipotálamo pode causar todo tipo de efeito neurogênico conhecido no sistema cardiovascular, incluindo aumento da pressão arterial, diminuição da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca e diminuição da frequência cardíaca. Em geral, a estimulação nas regiões *posterior* e *lateral do hipotálamo* aumenta a pressão arterial e frequência cardíaca, enquanto a estimulação da *área pré-óptica* geralmente tem efeitos opostos, causando uma diminuição tanto na frequência cardíaca quanto na pressão arterial. Estes efeitos são transmitidos principalmente através de centros específicos de controle cardiovascular nas regiões reticulares da ponte e do bulbo.

Regulação da Temperatura Corporal. A porção anterior do hipotálamo, especialmente a *área pré-óptica*, está relacionada com a regulação da temperatura corporal. Um au-

mento na temperatura do sangue que flui por esta área aumenta a atividade dos neurônios sensíveis a temperatura, enquanto um decréscimo na temperatura diminui sua atividade. Por sua vez, estes neurônios controlam os mecanismos para aumentar ou diminuir a temperatura corporal, como discutido no Capítulo 73.

Regulação da Água Corporal. O hipotálamo regula a água corporal de duas maneiras: (1) por criar a sensação de sede, o que faz o animal ou pessoa beber água e (2) pelo controle da excreção de água na urina. Uma área chamada de *centro da sede* está localizada na região lateral do hipotálamo. Quando os eletrólitos do fluido tanto neste centro quanto em áreas próximas se tornam muito concentrados, o animal desenvolve um desejo intenso de beber água; ele irá procurar a fonte mais próxima de água e beber o suficiente para retornar a concentração de eletrólitos do centro da sede ao normal.

O controle da excreção renal de água é realizado principalmente no *núcleo supra-óptico*. Quando os fluidos corporais se tornam muito concentrados, os neurônios destas áreas se tornam estimulados. Fibras nervosas destes neurônios se projetam para baixo através do infundíbulo do hipotálamo para a hipófise posterior, onde as terminações nervosas secretam o *hormônio antidiurético* (também chamado de *vasopressina*). Este hormônio é então lançado na circulação e transportado para os rins, onde age nos ductos coletores dos rins para aumentar a reabsorção de água. Isto diminui a perda de água na urina, mas permite a excreção contínua de eletrólitos, consequentemente diminuindo a concentração dos fluidos corporais de volta ao normal. Estas funções foram apresentadas no Capítulo 28.

Regulação da Contratilidade Uterina e Ejeção do Leite pelas Mamas. A estimulação dos *núcleos paraventriculares* causa um aumento da secreção do hormônio *oxitocina* por suas células neuronais. Isto, por sua vez, causa um aumento na contratilidade do útero, bem como a contração das células mioepiteliais circunjacentes aos alvéolos das mamas, o que então leva os alvéolos a esvaziar seu leite pelos mamilos.

Ao final da gravidez, quantidades especialmente grandes de oxitocina são secretadas, e esta secreção ajuda a promover as contrações do parto que expõem o bebê. Além disso, toda vez que o bebê sugar a mama da mãe, um sinal reflexo do mamilo para o hipotálamo anterior também causará a liberação de oxitocina, e esta agora realiza a função necessária de contrair os ductos da mama, expelindo o leite através dos mamilos de tal forma que o bebê possa se alimentar. Estas funções estão descritas no Capítulo 82.

Regulação Gastrointestinal e da Alimentação. A estimulação de diversas áreas do hipotálamo leva um animal a experimentar fome extrema, um apetite voraz e um intenso desejo de procurar comida. Uma área associada à fome é a *área hipotalâmica lateral*. Dessa forma, qualquer dano a esta área em ambos os lados no hipotálamo leva o animal a perder o desejo pela comida, podendo causar sua morte por inanição.

Um centro que se opõe ao desejo por comida, chamado de *centro da saciedade*, está localizado no *núcleo ventromedial*. Quando este centro é estimulado eletricamente, um animal que está comendo pára abruptamente de comer e mostra completa indiferença pela comida. Entre-

tanto, se esta área for destruída bilateralmente, o animal não poderá ser saciado; ao contrário, seu centro de fome hipotalâmico se tornará hiperativo, causando um apetite voraz, o que resultará em grande obesidade. Outra área do hipotálamo que entra no controle geral da atividade gastrointestinal são os *corpos mamilares*; estes controlam pelo menos parcialmente os padrões de muitos reflexos de alimentação, como lambe os lábios e a deglutição.

Controle Hipotalâmico da Secreção de Hormônios Endócrinos pela Hipófise Anterior. A estimulação de certas áreas do hipotálamo também leva a hipófise anterior a secretar seus hormônios. Este assunto é discutido em detalhes no Capítulo 74 em relação ao controle neural das glândulas endócrinas. Resumidamente, os mecanismos básicos são os seguintes.

A hipófise anterior recebe seu suprimento sanguíneo principalmente pelo sangue que flui primeiro através da parte inferior do hipotálamo e então através dos sinusóides da hipófise anterior. À medida que o sangue cruza através do hipotálamo antes de alcançar a hipófise anterior, *hormônios específicos de liberação e inibitórios* são secretados no sangue por diversos núcleos hipotalâmicos. Estes hormônios são então transportados pelo sangue para a hipófise anterior, onde agem nas células glandulares para controlar a liberação dos hormônios específicos da hipófise anterior.

Resumo. Várias áreas do hipotálamo controlam funções vegetativas específicas e endócrinas. Estas áreas são mal delimitadas, de tal forma que as especificações dadas anteriormente sobre as diferentes áreas para as diferentes funções hipotalâmicas são, em parte, uma tentativa.

Funções Comportamentais do Hipotálamo e Estruturas Límbicas Associadas

Efeitos Causados por Estimulação. A estimulação ou lesões do hipotálamo, além de demonstrar o papel do hipotálamo na regulação das funções vegetativas e endócrinas, podem ter, também, profundo efeito no comportamento emocional de animais e seres humanos.

Em animais, alguns dos efeitos comportamentais da estimulação são os seguintes:

1. A estimulação da região *lateral do hipotálamo* não apenas causa sede e fome como já discutido, mas também aumenta o nível geral de atividade do animal, algumas vezes levando à raiva e à luta, como será discutido a seguir.
2. A estimulação no *núcleo ventromedial* e áreas adjacentes causa principalmente os efeitos opostos aos causados pela estimulação lateral hipotalâmica — isto é, uma sensação de *saciedade*, *diminuição da alimentação* e *tranquilidade*.
3. A estimulação da *zona estreita dos núcleos periventriculares*, localizados imediatamente adjacentes ao terceiro ventrículo (ou também pela estimulação da área cinzenta central do mesencéfalo que é contínua com esta porção do hipotálamo), usualmente leva a reações de *medo* e *punição*.
4. O *desejo sexual* pode ser estimulado em diversas áreas do hipotálamo, especialmente nas porções mais anterior e mais posterior do hipotálamo.

Efeitos Causados pelas Lesões Hipotalâmicas. As lesões no hipotálamo, em geral, causam os efeitos opostos aos causados pela estimulação. Por exemplo:

1. Lesões bilaterais na região lateral do hipotálamo irão diminuir a sede e fome quase a zero, geralmente levando à inanição letal. Estas lesões causam também extrema *passividade* do animal, com perda da maioria dos seus impulsos motivacionais.
2. Lesões bilaterais das áreas ventromediais do hipotálamo causam efeitos que são, principalmente, opostos aos causados pelas lesões na região lateral do hipotálamo: beber e comer excessivamente, bem como hiperatividade e agressividade contínua com surtos de raiva extrema a menor provocação.

A estimulação ou lesões em outras áreas do sistema límbico, especialmente na amígdala, área septal e áreas no mesencéfalo, geralmente causa efeitos semelhantes àqueles produzidos pelo hipotálamo. Nós vamos discutir alguns destes com mais detalhes posteriormente.

Funções de “Recompensa” e “Punição” do Sistema Límbico

Da discussão até o momento, já está claro que diversas estruturas límbicas estão particularmente envolvidas com a natureza *afetiva* das sensações sensoriais — isto é, se as sensações são *agradáveis* ou *desagradáveis*. Estas qualidades afetivas são também chamadas de *recompensa* ou *punição*, ou *satisfação* ou *aversão*. A estimulação elétrica de certas áreas límbicas agrada ou satisfaz o animal, enquanto a estimulação elétrica de outras regiões causa terror, dor, medo, defesa, reações de escape e todos os outros elementos da punição. Os graus de estimulação destes dois sistemas opostos de resposta afetam bastante o comportamento do animal.

Centros de Recompensa

A Figura 58-8 mostra uma técnica usada para localizar áreas específicas de punição e recompensa no cérebro. Nesta figura, uma alavanca é colocada no lado de uma gaiola e é arranjada de modo que ao se pressionar a alavanca, esta faz contato elétrico com um estimulador. Eletrodos são colocados sucessivamente em diferentes áreas do cérebro, e o animal poderá estimular a área no cérebro pressionando a alavanca. Se o estímulo desta área particular dá ao animal um senso de recompensa, então ele vai pressionar a alavanca de novo e de novo, freqüentemente centenas ou até mesmo milhares de vezes por hora. Além disso, quando oferecida a chance de comer alguma iguaria em oposição à oportunidade de estimular o centro de recompensa, o animal geralmente escolhe a estimulação elétrica.

Pelo uso deste procedimento, os principais centros de recompensa foram localizados *ao longo do curso do fascículo prosencefálico medial*, especialmente nos *núcleos lateral e ventromedial do hipotálamo*. É estranho que o núcleo lateral deva ser incluído nas áreas de recompensa — realmente, é um dos mais potentes — porque mesmo estímulos fortes nesta área podem causar raiva. Mas isto é verdadeiro para muitas áreas, estímulos fracos dão a sensação de recompensa, e estímulos fortes, a sensação de



Figura 58-8

Técnica para localizar os centros de recompensa e punição no cérebro de um macaco.

punição. Centros de recompensa menos potentes que são, provavelmente, secundários aos principais no hipotálamo, são encontrados na área septal, na amígdala, em certas áreas do tálamo e gânglios da base, e se estendem para baixo, no tegmento basal do mesencéfalo.

Centros de Punição

O aparato mostrado na Figura 58-8 também pode ser conectado de tal forma que o estímulo para o cérebro continua sempre, *exceto* quando a alavanca é pressionada. Neste caso, o animal não vai pressionar a alavanca para desligar o estímulo se o eletrodo estiver em uma das áreas de recompensa; mas quando está em certas outras áreas, o animal aprende rapidamente a desligá-lo. A estimulação nestas áreas faz com que o animal mostre todos os sinais de desprazer, medo, terror, dor, punição e até mesmo enjôo.

Por meio desta técnica, as áreas mais potentes para as tendências de punição e fuga foram encontradas na substância cinzenta circundando o aqueduto de Silvius no mesencéfalo e se estendendo para cima, para as zonas periventriculares do hipotálamo e tálamo. Áreas de punição menos potentes foram encontradas em algumas localizações da amígdala e hipocampo. E particularmente interessante que a estimulação dos centros de punição pode muitas vezes inibir completamente os centros de recompensa e prazer, mostrando que *punição e medo podem prevalecer sobre prazer e recompensa*.

Raiva — Sua Associação com os Centros de Punição

O padrão emocional que envolve os centros de punição do hipotálamo e outras estruturas límbicas, e que tam-

bém foi bem caracterizado, é o *padrão de raiva*, descrito a seguir.

A estimulação *forte* dos centros de punição do cérebro, especialmente na *zona periventricular e a região lateral do hipotálamo*, faz o animal (1) desenvolver uma postura defensiva, (2) estender as garras, (3) levantar sua cauda, (4) sibilar, (5) cuspir, (6) rosnar e (7) desenvolver piloereção, olhos arregalados e pupilas dilatadas. Além disso, até a menor provocação causa um ataque selvagem imediato. Este é aproximadamente o comportamento que se esperaria de um animal que está sendo gravemente punido, e é o padrão de comportamento que se chama *raiva*.

Felizmente, no animal normal, o fenômeno de raiva é freado principalmente por sinais inibitórios dos núcleos ventromediais do hipotálamo. Além disso, porções dos hipocampos e do córtex límbico anterior, especialmente nos giros cingulados anteriores e giros subcalosos, ajudam a suprimir o fenômeno de raiva.

Placidez e Docilidade. Exatamente o contrário desses padrões emocionais de comportamento ocorre quando os centros de recompensa são estimulados: placidez e docilidade.

A Importância da Recompensa e da Punição no Comportamento

Quase tudo que fazemos é relacionado de alguma forma com recompensa ou punição. Se estivermos fazendo algo que é recompensador, continuamos a fazê-lo; e se formos punidos, paramos de fazê-lo. Portanto, os centros de recompensa e de punição sem dúvida se constituem num dos controladores mais importantes das nossas atividades físicas, nossos desejos, nossas aversões e nossas motivações.

Efeito dos Fármacos Tranquilizantes nos Centros de Recompensa ou Punição. A administração de um tranquilizante, tal como clorpromazina, geralmente inibe tanto os centros de recompensa quanto os de punição, desta forma diminuindo a reatividade afetiva do animal. Portanto, presume-se que os tranquilizantes funcionam em estados psicóticos pela supressão de muitas das áreas comportamentais importantes do hipotálamo e das suas regiões associadas no cérebro límbico.

A Importância da Recompensa ou Punição na Aprendizagem e na Memória — Hábito versus Reforço

Experimentos em animais mostraram que uma experiência sensorial que não causa nem recompensa nem punição é pouco lembrada. Registros elétricos do cérebro mostram que um estímulo sensorial sentido pela primeira vez quase sempre excita áreas múltiplas no córtex cerebral. Entretanto, se a experiência sensorial não provocar uma sensação de recompensa ou de punição, a repetição do estímulo mais e mais vezes leva à extinção quase completa da resposta do córtex cerebral. Isto é, o animal se torna *habitado* a este estímulo sensorial específico e posteriormente o ignora.

Se o estímulo de fato *causar* recompensa ou punição, em vez de indiferença, a resposta do córtex cerebral se tornará cada vez mais intensa ao longo da estimulação repetida, em vez de desaparecer, e se diz que a resposta é *reforçada*. Um animal acumula fortes traços de memória para sensações que são recompensadoras ou punitivas, mas, por outro lado, desenvolve hábito completo a estímulos sensoriais indiferentes.

É evidente que os centros de recompensa e punição do sistema límbico têm muito a ver com a seleção da informação que aprendemos, geralmente jogando fora mais que 99% dela e selecionando menos que 1% para retenção.

Funções Específicas de Outras Partes do Sistema Límbico

Funções do Hipocampo

O hipocampo é a porção do córtex cerebral que se dobra para dentro para formar a superfície ventral da parede interna do ventrículo lateral. Uma extremidade do hipocampo toca o núcleo amigdalóide, e ao longo da sua borda lateral, ele se funde com o giro para-hipocampal, que é o córtex cerebral na superfície externa ventromedial do lobo temporal.

O hipocampo (e as estruturas adjacentes, tanto do lobo temporal quanto parietal, juntas, são chamadas de *formação hipocampal*) tem numerosas conexões, mas principalmente indiretas com a maioria das porções do córtex cerebral, bem como com estruturas basais do sistema límbico — a amígdala, o hipotálamo, a área septal e os corpos mamilares. Quase todos os tipos de experiências sensoriais levam à ativação de pelo menos parte do hipocampo, e o hipocampo, por sua vez, distribui a maioria dos sinais eferentes para o tálamo anterior, hipotálamo e outras partes do sistema límbico, especialmente através do *fórnix*, a principal via de comunicação. Portanto, o hipocampo é um canal adicional através do qual sinais sensoriais que chegam podem iniciar reações comportamentais para diferentes propósitos. Como em outras estruturas límbicas, a estimulação de diferentes áreas do hipocampo pode levar a diferentes padrões comportamentais, como prazer, raiva, passividade ou excesso de desejo sexual.

Outra característica do hipocampo é que ele pode se tornar hiperexcitado. Por exemplo, estímulos elétricos fracos podem causar convulsões epiléticas focais em pequenas áreas dos hipocampos. Elas geralmente persistem por alguns segundos após o término da estimulação, sugerindo que os hipocampos podem emitir sinais prolongados mesmo sob condições de funcionamento normal. Durante crises epiléticas de origem hipocampal, uma pessoa pode experimentar diversos efeitos psicomotores, incluindo olfatórios, visuais, auditivos, táteis e outros tipos de alucinações que não podem ser suprimidas enquanto a convulsão persiste, mesmo que a pessoa não tenha perdido a consciência e saiba que estas alucinações são irreais. Provavelmente, um das razões para esta hiperexcitabilidade dos hipocampos é que eles têm um diferente tipo de córtex relativo a qualquer outra parte do prosencéfalo, tendo apenas três camadas de

células nervosas em algumas de suas áreas, em vez das seis camadas encontradas no neocórtex.

Papel do Hipocampo no Aprendizado
Efeito da Remoção Bilateral do Hipocampo — Incapacidade de Aprender. Porções dos hipocampos foram retiradas cirurgicamente em alguns seres humanos para o tratamento da epilepsia. Estas pessoas conseguiam lembrar de forma satisfatória da maioria de suas memórias de aprendizados ocorridos previamente. Entretanto, elas não podem aprender praticamente nenhuma nova informação que seja baseada no simbolismo verbal. De fato, elas geralmente não conseguem até mesmo aprender os nomes das pessoas com as quais entram em contato todos os dias. Mesmo que elas possam lembrar por algum momento, isto desaparece com o decorrer de suas atividades. Então, elas são capazes de memorizar a curto prazo, por segundos até um minuto ou dois, embora sua habilidade de estabelecer memórias que durem mais do que alguns minutos esteja completamente ou quase completamente perdida. Este é o fenômeno chamado de *amnésia anterógrada*, que foi discutido no Capítulo 57.

Funções Teóricas do Hipocampo no Aprendizado. O hipocampo se originou como parte do córtex olfativo. Em muitos animais inferiores, este córtex tem papel essencial em determinar se o animal irá comer uma determinada comida, ou se o cheiro de um determinado objeto sugere perigo, ou se o odor é um convite sexual, tomando então decisões que são de importância de vida ou morte. Muito precocemente no desenvolvimento evolutivo do cérebro, o hipocampo presumivelmente se tornou um mecanismo neuronal importante na tomada de decisões, determinando a importância dos sinais sensoriais que chegavam. Uma vez que esta capacidade crítica em tomar decisões tenha sido estabelecida, presumivelmente o restante do cérebro também começará a chamar o hipocampo para a tomada de decisões. Conseqüentemente, se o hipocampo sinaliza que a informação que chega é importante, esta informação provavelmente será armazenada na memória.

Então, uma pessoa se tornará rapidamente habituada aos estímulos indiferentes, mas vai aprender atenciosamente qualquer experiência sensorial que cause tanto prazer quanto dor. Mas qual é o mecanismo pelo qual isto ocorre? Já foi sugerido que o hipocampo fornece o comando que causa a transformação da memória de curto prazo em memória de longo prazo — isto é, o hipocampo transmite algum sinal ou sinais que parecem fazer com que a mente *repita* a nova informação até que a armazenagem permanente esteja completa. Qualquer que seja o mecanismo, sem o hipocampo, a *consolidação* das memórias de longo prazo dos tipos verbal ou pensamento simbólico é insuficiente ou não ocorre.

Funções da Amígdala

A amígdala é um complexo de múltiplos pequenos núcleos localizados imediatamente abaixo do córtex cerebral do pólo medial anterior de cada lobo temporal. Ela tem conexões bilaterais abundantes com o hipotálamo, bem como com outras áreas do sistema límbico.

Em animais inferiores, a amígdala está envolvida em extenso grau com o estímulo olfativo e suas inter-relações

com o cérebro límbico. Realmente, está evidenciado no Capítulo 53 que uma das maiores divisões do trato olfativo termina em uma porção da amígdala chamada de *núcleo corticomedial*, que se localiza imediatamente abaixo do córtex cerebral na porção piriforme olfativa do lobo temporal. No ser humano, outra porção da amígdala, o *núcleo basolateral*, se tornou muito mais desenvolvida do que a porção olfativa, e desempenha importantes papéis em diversas atividades comportamentais geralmente não associadas ao estímulo olfativo.

A amígdala recebe sinais neuronais de todas as porções do córtex límbico, bem como do neocórtex dos lobos temporal, parietal e occipital — especialmente das áreas de associação visual e auditiva. Por causa destas conexões múltiplas, a amígdala já foi chamada de “jancla”, através da qual o sistema límbico vê o lugar da pessoa no mundo. Por sua vez, a amígdala transmite sinais (1) de volta para estas mesmas áreas corticais, (2) para o hipocampo, (3) para a área septal, (4) para o tálamo e (5), especialmente, para o hipotálamo.

Efeitos da Estimulação da Amígdala. Em geral, a estimulação da amígdala pode causar quase todos os mesmos efeitos produzidos pela estimulação do hipotálamo e mais outros efeitos. Os efeitos iniciados pela amígdala e, então, finalizados pelo hipotálamo, incluem (1) aumento ou diminuição da pressão arterial, (2) aumento ou diminuição da frequência cardíaca, (3) aumento ou diminuição na motilidade e secreção gastrointestinais, (4) defecação ou micção, (5) dilatação pupilar ou, raramente, contração, (6) piloereção e (7) secreção de diversos hormônios da hipófise anterior, especialmente as gonadotropinas e o hormônio adrenocorticotrópico.

Além desses efeitos mediados através do hipotálamo, a estimulação da amígdala pode causar também diversos tipos de movimentos involuntários. Estes incluem (1) movimentos tônicos, como levantar a cabeça ou inclinar o corpo; (2) movimentos circulares; (3) ocasionalmente, movimentos clônicos ou rítmicos; e (4) diferentes tipos de movimentos associados ao olfato ou à alimentação, como lambar, mastigar ou deglutir.

Além disso, a estimulação de alguns núcleos amígdalóides pode levar a padrões de raiva, fuga, punição, dor grave e medo, similares aos padrões de raiva produzidos pelo hipotálamo, como descrito anteriormente. A estimulação de outros núcleos amígdalóides pode promover reações de recompensa e prazer.

Finalmente, a excitação de ainda outras porções da amígdala pode causar atividades sexuais que incluem ereção, movimentos copulatórios, ejaculação, ovulação, atividade uterina e parto prematuro.

Efeitos da Ablação Bilateral da Amígdala — Síndrome de Klüver-Bucy. Quando as partes anteriores dos dois lobos temporais são destruídas num macaco, isto não remove apenas porções do córtex temporal, mas também as amígdalas que se localizam dentro destas partes dos lobos temporais. Isto causa mudanças de comportamento chamadas de síndrome de Klüver-Bucy, que é demonstrada por um animal que (1) não tem medo de nada, (2) tem extrema curiosidade sobre tudo, (3) esquece rapidamente, (4) tem a tendência de colocar tudo na boca e até mesmo tenta comer objetos sólidos, e (5) geralmente tem um apetite sexual tão forte que tenta copular com animais imaturos,

animais do sexo errado, ou até mesmo com animais de espécies diferentes. Embora lesões semelhantes em seres humanos sejam raras, pessoas com este problema respondem de uma maneira não muito diferente dos macacos.

Funções Globais das Amígdalas. As amígdalas parecem ser áreas de ciência comportamental que operam em nível semiconsciente. Elas também projetam para o sistema límbico o estado atual de uma pessoa a respeito de seu ambiente e pensamentos. Com base nesta informação, acredita-se que a amígdala faz com que a resposta comportamental de uma pessoa seja adequada para cada ocasião.

Função do Córtex Límbico

A porção menos entendida do sistema límbico é o anel do córtex cerebral, chamado de *córtex límbico*, que fica ao redor das estruturas límbicas subcorticais. Este córtex funciona como zona de transição através da qual sinais são transmitidos do resto do córtex cerebral até o sistema límbico e também na direção oposta. Portanto, o córtex límbico efetivamente funciona como *área associativa cerebral de controle do comportamento*.

Com a estimulação de diferentes regiões do córtex límbico, foi possível construir uma idéia real das suas funções. Entretanto, da mesma forma que para tantas outras porções do sistema límbico, essencialmente todos os padrões comportamentais podem ser produzidos pela estimulação de porções específicas do córtex límbico. De forma semelhante, a ablação de algumas áreas corticais límbicas pode causar mudanças persistentes no comportamento de um animal, como relatado a seguir.

Ablação do Córtex Temporal Anterior. Quando o córtex temporal anterior é retirado dos dois lados, as amígdalas quase invariavelmente são também danificadas. Isto foi discutido anteriormente neste capítulo; foi explicado que ocorre a síndrome de Klüver-Bucy. O animal desenvolve especialmente comportamentos consumatórios: ele investiga todo e qualquer objeto, tem desejos sexuais intensos dirigidos a animais inadequados ou até mesmo, objetos inanimados, e perde qualquer medo — e, portanto, também desenvolve docilidade.

Ablação do Córtex Orbitofrontal Posterior. A remoção bilateral da porção posterior do córtex orbitofrontal muitas vezes faz com que um animal desenvolva insônia associada a intranquilidade motora intensa, tornando-se incapaz de ficar quieto e locomovendo-se continuamente.

Ablação dos Giros Cingulados Anteriores e dos Giros Subcalosos. Os giros cingulados anteriores e os giros subcalosos são as porções do córtex límbico que fazem a comunicação entre o córtex cerebral pré-frontal e as estruturas límbicas subcorticais. A destruição bilateral destes giros libera os centros da raiva na região septal e no hipotálamo da influência inibitória pré-frontal. Portanto, o animal pode se tornar agressivo e muito mais sujeito a episódios de raiva do que o normal.

Resumo. Até a informação adicional se tornar disponível, talvez seja melhor constatar que as regiões corticais do sistema límbico ocupam posições associativas intermediárias entre as funções das áreas específicas do córtex

cerebral e as funções das estruturas límbicas subcorticais para controlar os padrões comportamentais. Portanto, no córtex temporal anterior, encontram-se especialmente associações comportamentais gustativas e olfativas. Nos giros para-hipocámpais, há uma tendência de associações auditivas complexas bem como associações de pensamentos complexos derivando da área de Wernicke do lobo temporal posterior. Há razões para se acreditar que no córtex cingulado médio e posterior ocorram associações comportamentais sensoriomotoras.

Referências

- Adell A, Celada P, Abellan MT, Artigas F: Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. *Brain Res Brain Res Rev* 39:154, 2002.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR: Role of the amygdala in decision-making. *Ann N Y Acad Sci* 985:356, 2003.
- Blank T, Nijholt I, Spiess J: Molecular determinants mediating effects of acute stress on hippocampus-dependent synaptic plasticity and learning. *Mol Neurobiol* 29:131, 2004.
- Bouret SG, Simerly RB: Leptin and development of hypothalamic feeding circuits. *Endocrinology* 145:2621, 2004.
- Conlon R, Hobson JA: *Understanding the Human Mind*. New York: John Wiley, 1999.
- Denton DA, McKinley MJ, Weisinger RS: Hypothalamic integration of body fluid regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:7397, 1996.
- Drevets WC: Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 985:420, 2003.
- Gerashchenko D, Shiromani PJ: Different neuronal phenotypes in the lateral hypothalamus and their role in sleep and wakefulness. *Mol Neurobiol* 29:41, 2004.
- Guillery RW: Branching thalamic afferents link action and perception. *J Neurophysiol* 90:539, 2003.
- Haines DE: *Fundamental Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- Holland PC, Gallagher M: Amygdala—frontal interactions and reward expectancy. *Curr Opin Neurobiol* 14:148, 2004.
- Joels M, Verkuyl JM, Van Riel E: Hippocampal and hypothalamic function after chronic stress. *Ann N Y Acad Sci* 1007:367, 2003.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Kelley AE: Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 27:765, 2004.
- LeDoux JE: Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23:155, 2000.
- Lumb BM: Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. *News Physiol Sci* 19:22, 2004.
- Morris JF, Ludwig M: Magnocellular dendrites: prototypic receiver/transmitters. *J Neuroendocrinol* 16:403, 2004.
- Phelps EA: Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 14:198, 2004.
- Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 83:803, 2003.
- van den Pol AN: Weighing the role of hypothalamic feeding neurotransmitters. *Neuron* 40:1059, 2003.
- Vann SD, Aggleton JP: The mammillary bodies: two memory systems in one? *Nat Rev Neurosci* 5:35, 2004.
- Wild B, Rodden FA, Grodd W, Ruch W: Neural correlates of laughter and humour. *Brain* 126:2121, 2003.