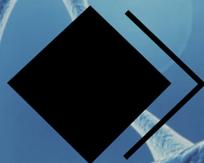


Ana Isabel Faustino  
Maria João Lança



# ANATOMIA E FISIOLOGIA DOS NEURÓNIOS



científica digital

# Anatomia e Fisiologia dos Neurónios

**Ana Isabel Faustino**

Departamento de Zootecnia, Escola de Ciências e Tecnologia, Universidade de Évora  
Comprehensive Health Research Center, Évora, Portugal  
Centro de Investigação e de Tecnologias Agro-Ambientais e Biológicas, Inov4Agro, Vila Real,  
Portugal

&

**Maria João Lança**

Departamento de Zootecnia, Escola de Ciências e Tecnologia, Universidade de Évora, Portugal  
Instituto Mediterrâneo para a Agricultura, Ambiente e Desenvolvimento (MED), Universidade de  
Évora, Portugal  
Instituto para as Alterações Globais e Sustentabilidade (CHANGE), Universidade de Évora, Évora,  
Portugal

1ª EDIÇÃO



científica digital

**2024 - GUARUJÁ - SP**



científica digital

**EDITORA CIENTÍFICA DIGITAL LTDA**

Guarujá - São Paulo - Brasil

www.editoracientifica.com.br - contato@editoracientifica.com.br

**Diagramação e arte**

Equipe editorial

**Imagens da capa**

Adobe Stock - licensed by Editora Científica Digital - 2024

**2024 by Editora Científica Digital**

Copyright do Texto © 2024 Os Autores

Copyright da Edição © 2024 Editora Científica Digital

Acesso Livre - Open Access

O conteúdo deste livro e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. É permitido o download e compartilhamento desde que no formato Acesso Livre (Open Access) com os créditos atribuídos aos autores, mas sem a possibilidade de alteração de nenhuma forma ou utilização para fins comerciais.



Esta obra está licenciado com uma Licença Creative Commons Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

F268a

Faustino, Ana Isabel

Anatomia e fisiologia dos neurónios / Ana I. Faustino, Maria João Lança. – Guarujá-SP: Científica Digital, 2024.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5360-639-5

DOI 10.37885/978-65-5360-639-5

1. Medicina veterinária. I. Faustino, Ana I. II. Lança, Maria João. III. Título.

Índice para catálogo sistemático: I. Medicina veterinária

CDD 636

Elaborado por Janaina Ramos – CRB-8/9166

**E-BOOK**  
ACESSO LIVRE ON LINE - IMPRESSÃO PROIBIDA

**2024**



# RESUMO

Este livro encontra-se vocacionado para os estudantes de Medicina Veterinária e, em destaque, para a compreensão da Anatomia e Fisiologia do Sistema Nervoso. Se é correto que a Anatomia e a Fisiologia do organismo animal se mantêm, de certo modo, inalterada nos seus conceitos fundamentais e na descrição geral dos sistemas e aparelhos, também é lícito afirmar-se que os estudantes têm uma certa relutância e dificuldade na sua aprendizagem. Tendo em mente esta situação, surge a ideia deste capítulo, acessível a todos, que integre os conceitos fundamentais do Sistema Nervoso e que seja complementado com esquemas que facilitem a sua compreensão.

**Palavras-chave:** Anatomia Animal, Fisiologia Animal, Sistema Nervoso.

# SUMÁRIO

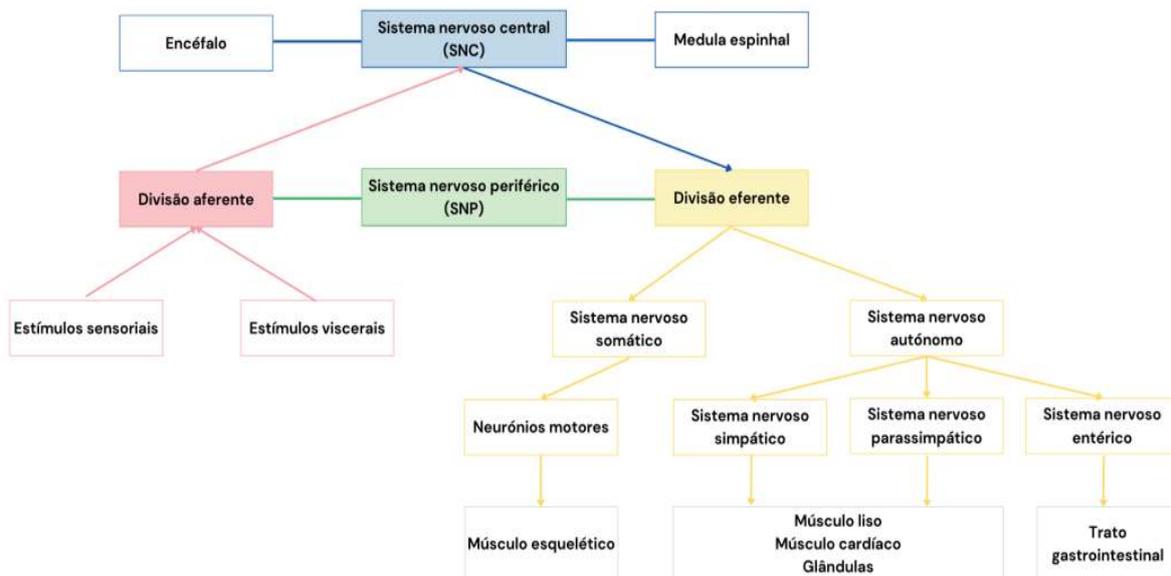
<b>1. Sistema nervoso</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1. Estrutura dos elementos celulares do sistema nervoso</b> .....	<b>8</b>
1.1.1. Células da glia, células gliais ou células de neurógliia .....	9
1.1.1.1. Oligodendrócitos .....	9
1.1.1.2. Astrócitos.....	10
1.1.1.3. Microglia ou microgliócitos.....	10
1.1.1.4. Células endimárias ou endimócitos.....	11
1.1.1.5. Células satélite.....	11
1.1.1.6. Células de Schwann.....	11
1.1.2. Neurónios.....	12
1.1.2.1. Corpo celular.....	13
1.1.2.2. Dendrites .....	14
1.1.2.3. Axónio.....	15
1.1.2.4. Mecanismos de transporte axonal .....	16
1.1.2.5. Tipos de neurónios de acordo com a morfologia.....	17
1.1.2.5.1. Unipolares.....	17
1.1.2.5.2. Bipolares .....	18
1.1.2.5.3. Pseudounipolares.....	18
1.1.2.5.4. Multipolares: motores, Purkinje, piramidais.....	18
1.1.2.6. Classificação dos neurónios de acordo com a funcionalidade.....	19
1.1.2.6.1. Neurónios aferentes, sensoriais ou sensitivos.....	19
1.1.2.6.2. Neurónios eferentes ou motores .....	20
1.1.2.6.3. Interneurónios, neurónios de associação ou associativos .....	20
<b>1.2. Fisiologia dos neurónios</b> .....	<b>20</b>
1.2.1. Potenciais eletroquímicos .....	20
1.2.1.1. Potencial de repouso e potencial de equilíbrio celular.....	20
1.2.1.2. Potencial de repouso em células excitáveis e características das membranas .....	23
1.2.1.3. Potencial de ação ou Impulso elétrico ou Impulso nervoso .....	25
1.2.1.3.1. A lei do tudo-ou-nada e a modulação pela frequência do estímulo .....	29
1.2.1.3.2. Propagação e velocidade do potencial de ação .....	31

<b>1.3. Sinapses</b> .....	<b>34</b>
1.3.1. Classificação das sinapses em função do sinal.....	<b>34</b>
1.3.1.1. Sinapses elétricas .....	<b>34</b>
1.3.1.2. Sinapses químicas.....	<b>35</b>
1.3.2. Características do terminal pré-sináptico.....	<b>36</b>
1.3.2.1. A liberação do neurotransmissor .....	<b>38</b>
1.3.3. Características do terminal pós-sináptico .....	<b>39</b>
1.3.3.1. Recetores ionotrópicos.....	<b>39</b>
1.3.3.2. Recetores metabotrópicos.....	<b>40</b>
<b>1.4. Potenciais locais ou potenciais graduados</b> .....	<b>40</b>
1.4.3.1. Potenciais pós-sinápticos excitatório e inibitório .....	<b>41</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>42</b>
<b>Referências</b> .....	<b>43</b>

# 1. Sistema nervoso

O sistema nervoso é uma rede de comunicação que permite ao animal ajustar-se a alterações nos meios externo e interno. O sistema nervoso pode ser dividido em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP). O SNC é constituído pelo encéfalo e pela medula espinal (ou espinhal), e é responsável pelo processamento e integração da informação. O SNP é composto pelos nervos que ligam o encéfalo e a medula espinal aos músculos, glândulas, órgãos sensoriais e outros tecidos do corpo, e é responsável pela transmissão de informação entre estes órgãos e o SNC. Em termos funcionais, o SNP pode ser dividido numa divisão aferente ou sensorial (somática, visceral ou especial), responsável pelo transporte da informação (estímulo) entre o SNP e o SNC, e numa divisão eferente ou motora, que transporta a informação (resposta) entre o SNC e o SNP. A divisão eferente do SNP pode ainda ser dividida em sistema nervoso autónomo ou vegetativo (simpático, parassimpático e entérico) e sistema nervoso somático (Figura 1).

**Figura 1** - Organização do sistema nervoso em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP). Ilustração criada com recurso ao software Canva.



## 1.1. Estrutura dos elementos celulares do sistema nervoso

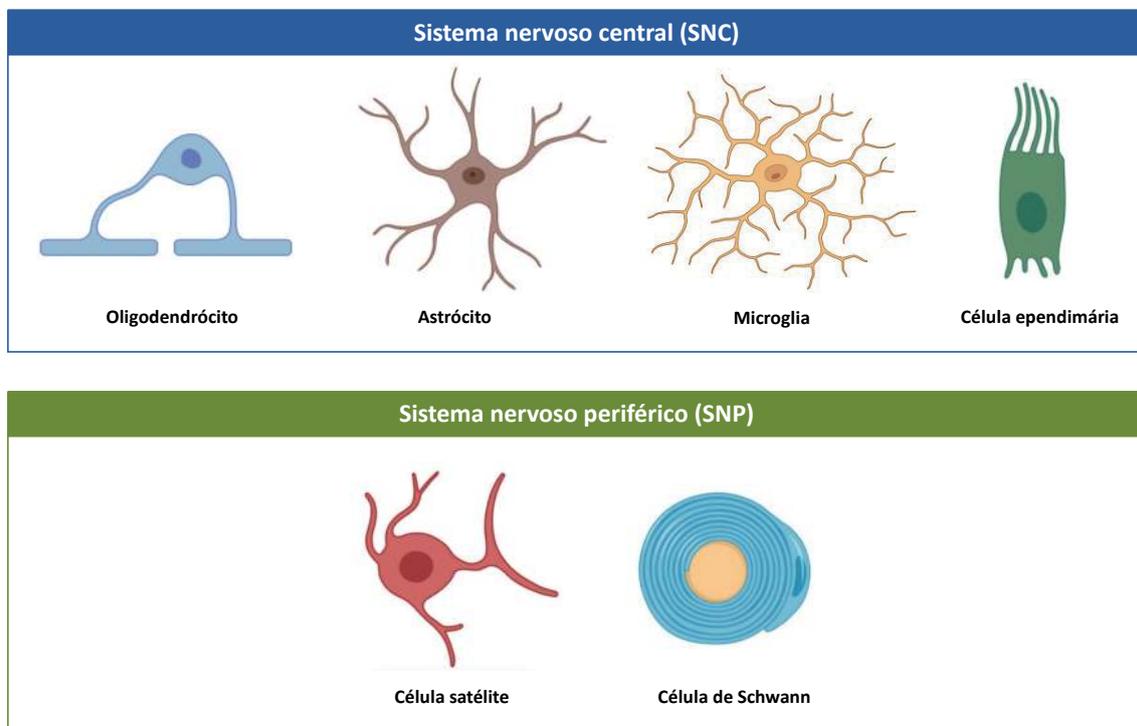
O sistema nervoso é constituído por dois tipos de células: os neurónios e as células da glia, também designadas de células gliais ou células de neurógli.

### 1.1.1. Células da glia, células gliais ou células de neuróglia

A palavra glia provém do grego e significa “cola”. As células da glia, células gliais ou células de neuróglia desempenham funções de suporte, revestimento, isolamento, nutrição, defesa, manutenção do meio iônico e reparação do tecido nervoso. Estima-se que no SNC existam aproximadamente 10 células da glia para cada neurónio, pelo que representam 90% do sistema nervoso. Por oposição aos neurónios, as células da glia mantêm a capacidade de se dividir ao longo da vida, pelo que muitas das neoplasias do SNC têm origem nas células da glia e não nos neurónios.

São conhecidos cinco tipos de células da glia: oligodendrócitos, astrócitos, microglia e células ependimárias no SNC, e células satélite e células de Schwann no SNP (Figura 2).

**Figura 2** - Células da glia presentes no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP). Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



#### 1.1.1.1. OLIGODENDRÓCITOS

Os oligodendrócitos são células menores do que os astrócitos, e possuem o corpo arredondado e pequeno, pouco ramificado, com prolongamentos curtos e finos. A sua designação provém do grego “células com alguns ramos” (*oligo* = pouco e *dendro* = ramificação). A principal função destas células reside na formação e manutenção de uma bainha lipídica isoladora, denominada bainha de mielina, que rodeia o axónio dos neurónios do SNC. Os oligodendrócitos emitem prolongamentos que envolvem o axónio e formam

a bainha de mielina, pelo que um único oligodendrócito pode mielinizar vários axónios (Figuras 2 e 3).

### 1.1.1.2. ASTRÓCITOS

Os astrócitos são as células da glia mais abundantes do tecido nervoso e as de maior dimensão. Estas são designadas de astrócitos (*astro* = estrela; *cito* = célula) devido ao seu formato em estrela (Figura 2). Os astrócitos caracterizam-se por possuírem prolongamentos que se expandem em redor dos vasos sanguíneos e das células nervosas. Estes dividem-se em dois tipos de acordo com a sua localização: os *astrócitos protoplasmáticos* existentes na substância cinzenta e os *astrócitos fibrosos* presentes na substância branca. A principal função dos astrócitos relaciona-se com a sustentação e nutrição dos neurónios, na medida em que preenchem muitos dos espaços livres existentes entre os mesmos. Devido ainda à sua interposição entre os vasos sanguíneos e os neurónios, os astrócitos facilitam o transporte de constituintes entre o sangue e as células nervosas, nomeadamente o fornecimento de glicose e a remoção de amónia. Os prolongamentos dos astrócitos envolvem a superfície de células nervosas e das sinapses, regulando a concentração de diversas substâncias com potencial para interferir nas funções neuronais normais (ex: iões  $K^+$ ) e também na regulação dos neurotransmissores (ex: glutamato). Os astrócitos encontram-se envolvidos no ciclo do glutamato-glutamina, o qual se traduz numa série de eventos bioquímicos necessários para a manutenção deste neurotransmissor em níveis adequados no SNC. Os astrócitos emitem os seus prolongamentos para os vasos sanguíneos e apresentam capacidade para secretar substâncias químicas que induzem a formação das junções endoteliais nos capilares cerebrais conduzindo à formação e fortalecimento da barreira hematoencefálica.

### 1.1.1.3. MICROGLIA OU MICROGLIÓCITOS

As células de microglia (do latim: *microglia*) são as células da glia de menores dimensões. Estas apresentam um formato ovoide, com inúmeros prolongamentos curtos e ramificados (Figura 2). As células de microglia têm origem nas células estaminais da mesoderme, nomeadamente do sistema mononuclear fagocitário, que se relaciona com os monócitos e os macrófagos. As células de microglia são consideradas as células imunitárias do SNC. Em situações de dano, estas células proliferam e conseguem migrar para o SNC onde vão desempenhar funções de fagocitose, quer de células nervosas mortas, quer de microrganismos invasores, atuando na reparação do tecido nervoso.

#### 1.1.1.4. CÉLULAS EPENDIMÁRIAS OU EPENDIMÓCITOS

As células endimárias ou endimóitos apresentam forma cuboide ou colunar, e caracterizam-se pela presença de cílios (Figura 2). Estas células são responsáveis pelo revestimento do sistema ventricular do encéfalo e também do canal central da medula espinal, constituindo o plexo coroide responsável pela formação do líquido cefalorraquidiano. Em suma, as células endimárias são responsáveis por regular a produção e o fluxo do líquido cefalorraquidiano.

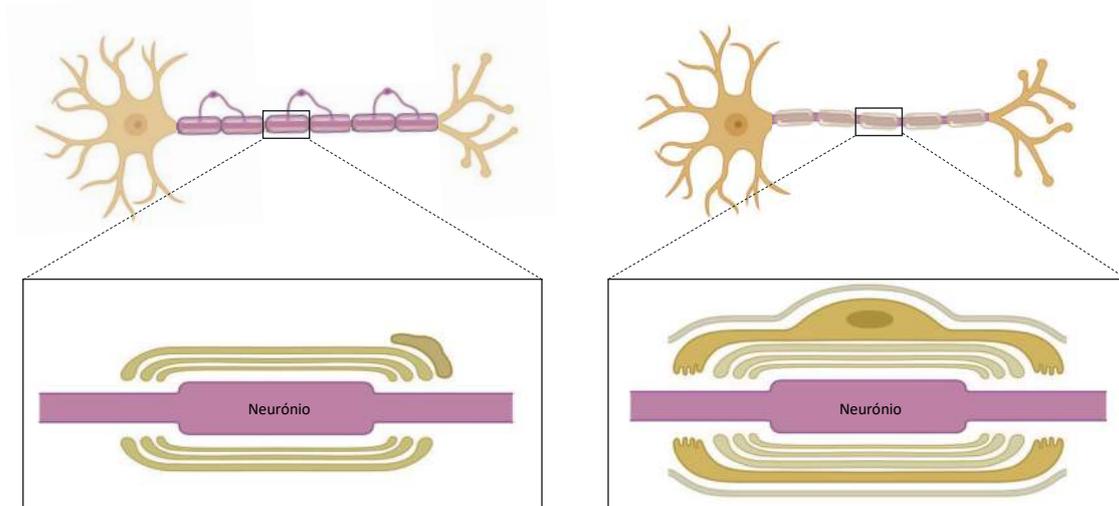
#### 1.1.1.5. CÉLULAS SATÉLITE

As células satélite cobrem a superfície dos corpos celulares dos neurónios nos gânglios do SNP (Figura 2). Estas células controlam o microambiente dos gânglios simpáticos e desempenham um papel de defesa, semelhante ao desempenhado pelos astrócitos no SNC.

#### 1.1.1.6. CÉLULAS DE SCHWANN

As células de Schwann são as principais células da glia presentes no SNP. Estas células produzem um lípido, a esfingomielina, que envolve os axónios dos neurónios do SNP aumentando a velocidade de transmissão da informação (impulso nervoso) (Figura 2). Assim, as células de Schwann desempenham no SNP a mesma função que os oligodendrócitos desempenham no SNC. Cada célula de Schwann apresenta uma membrana rica em lípidos e glicoproteínas com propriedades específicas para proporcionar o isolamento dos neurónios. Estas células produzem também fatores de crescimento que nutrem o axónio que envolvem. Em cada neurónio, a membrana e o citoplasma de uma célula de Schwann enrolam-se em várias camadas concêntricas em torno do axónio, ficando o seu corpo celular circunscrito à periferia, e produzem esfingomielina formando a bainha de mielina que isola eletricamente o axónio. Como cada célula de Schwann recobre apenas cerca de um milímetro do axónio, e como estes são muito longos no SNP, são necessárias várias centenas de células de Schwann para revestir o axónio de um neurónio na totalidade (Figuras 2 e 3).

**Figura 3** - Bainhas de mielina no sistema nervoso central (SNC) produzida pelos oligodendrócitos (à esquerda) e no sistema nervoso periférico (SNP) produzida pelas células de Schwann (à direita). Ilustração criada com recurso ao software BioRender.

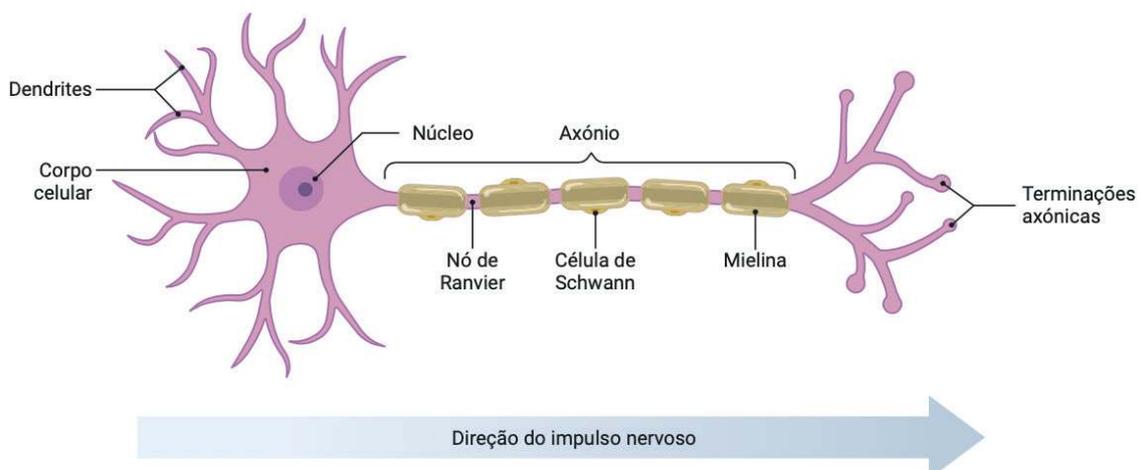


### 1.1.2. Neurónios

O sistema nervoso é constituído por uma rede de células especializadas na receção e transmissão de informação – os neurónios – que são **considerados a unidade funcional** deste sistema. Os neurónios fazem parte do SNP e representam 10% do tecido nervoso. Estes são células altamente especializadas, excitáveis, com capacidade de: i) responder a estímulos; ii) produzir um sinal elétrico (impulso nervoso ou potencial de ação) e iii) transmitir a informação para um local distante (estes transmitem a informação desde e para o SNC).

Um neurónio típico apresenta quatro regiões importantes: i) corpo celular; ii) dendrites; iii) axónio e iv) terminações axónicas (Figura 4).

**Figura 4** - Morfologia do neurónio, onde é possível observar quatro regiões importantes: corpo celular, dendrites, axónio e terminações axónicas. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.

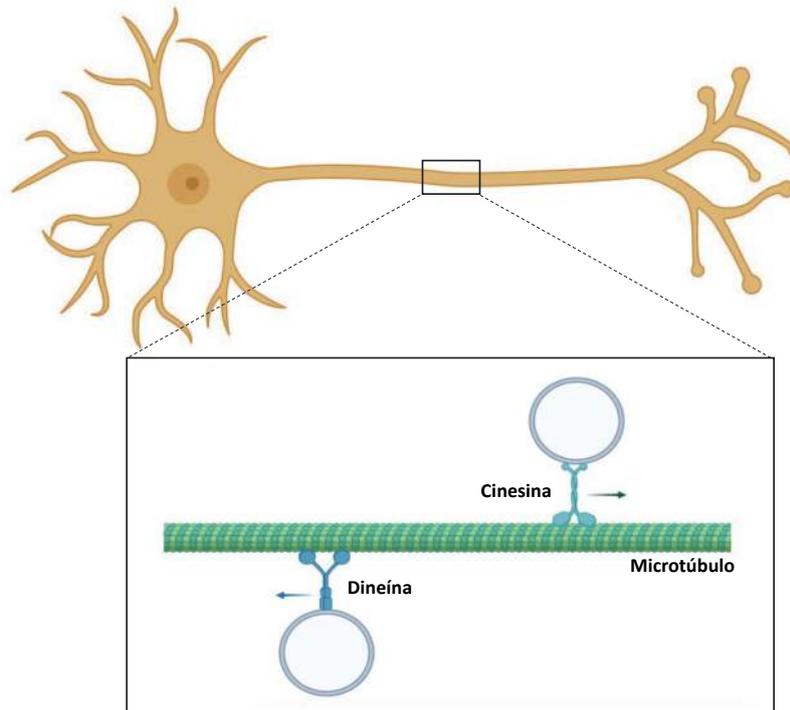


### 1.1.2.1. CORPO CELULAR

Um neurónio típico apresenta um corpo celular, também designado soma, que é considerado o seu centro metabólico. O corpo celular do neurónio contém um núcleo grande (5-10  $\mu\text{m}$ ) rodeado por citoplasma, também chamado pericário, e de acordo com a funcionalidade e localização do neurónio, o núcleo pode assumir forma piramidal, estrelada, fusiforme, piriforme ou esférica. Para além do núcleo, no citoplasma encontram-se os organelos celulares típicos para o metabolismo (retículo endoplasmático rugoso, mitocôndrias, complexo de Golgi e ribossomas) e um citoesqueleto (microtúbulos (MTs), proteínas motoras, neurofilamentos, e microfilamentos de actina. Os aglomerados de retículo endoplasmático rugoso e de ribossomas conferem um carácter basofílico ao citoplasma na forma de grânulos designados de corpos ou corpúsculos de Nissl. Os neurónios apresentam elevada capacidade de síntese de neurotransmissores e síntese de proteínas, que integrarão quer a membrana celular quer a membrana dos próprios organelos (Figura 5).

O citoesqueleto é altamente organizado e, para além de manter a morfologia da célula, sustenta os processos ou prolongamentos celulares e permite ainda o transporte de substâncias e organelos. Os MTs são os maiores componentes do citoesqueleto, sendo estruturas tubulares de aproximadamente 25 nm de diâmetro constituídos por polímeros proteicos de  $\alpha$ -tubulina e  $\beta$ -tubulina que se orientam longitudinalmente pelas dendrites e pelo axónio e apresentam uma extremidade positiva e uma extremidade negativa, de acordo com a velocidade com que polimerizam. Relacionadas com os MTs existem as proteínas associadas que formam finas estruturas filamentosas que interligam os MTs, conferindo-lhes estabilidade estrutural. Existem ainda as proteínas motoras (cinesina e dineína) associadas aos MTs, que permitem que estes sirvam de vias de tráfego e posicionamento de vesículas e organelos celulares no interior do neurónio (Figura 5). Os neurofilamentos são formados por várias subunidades, sendo cada subunidade constituída por três proteínas que se encontram ancorados no interior da membrana plasmática. Os microfilamentos de actina apresentam uma função estrutural, de adesão celular, sustentação de estruturas especiais e posicionamento de vesículas e organelos no interior da célula.

**Figura 5** - Transporte anterógrado e retrógrado, utilizando as proteínas motoras cinesina (transporte anterógrado) e dineína (transporte retrógrado). Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



### 1.1.2.2. DENDRITES

Cada neurónio típico caracteriza-se pela presença de cinco a sete processos, denominados dendrites ou dendritos (do grego *déndron*, que significa árvore), que proporcionam ao neurónio uma vasta área para receção de estímulos provenientes de outras células. As dendrites são ramificações curtas e com contorno irregular, semelhantes a ramos de árvores, que se propagam a partir do corpo celular em ângulo agudo, e diminuem de diâmetro à medida que se afastam do corpo. A estrutura das dendrites é semelhante à do corpo celular, mas com menor quantidade de organelos celulares. A extremidade das dendrites apresenta pequenas projeções designadas de gémulas, que podem ser pedunculadas (forma de cogumelo) ou sésseis (base mais larga e extremidade mais estreita). A extremidade das dendrites apresenta proteínas recetoras de neurotransmissores, que possuem um componente de fixação e um componente ionóforo, i.e., uma molécula solúvel em lípidos que permite o transporte de iões através da bicamada fosfolipídica da membrana celular, que pode ser um canal iónico (cuja abertura e fecho permite uma rápida ativação ou inibição do neurónio pós-sináptico) ou um ativador de segundo mensageiro (ativação de mensageiros intracelulares, com efeito prolongado da resposta). Este assunto será abordado em pormenor posteriormente.

### 1.1.2.3. AXÓNIO

O neurónio apresenta um prolongamento longo e fino, denominado axónio (do grego *axon*, que significa eixo), que é exclusivo destas células, e é a estrutura responsável pela geração e transmissão do impulso nervoso. Conforme o tipo de neurónio, o axónio pode oscilar entre 1 m a 1,5 m de comprimento, e entre 1 a 20  $\mu\text{m}$  de diâmetro. Os axónios longos são também denominados fibras nervosas e o conjunto de fibras nervosas ao nível do SNC designa-se trato nervoso, enquanto ao nível do SNP é denominado de nervo. Todos os neurónios apresentam um único axónio, com exceção dos interneurónios da retina. O axónio origina-se no corpo celular, numa região específica denominada cone de implantação, cone celular, cone axonal, segmento inicial, zona de disparo ou zona de gatilho, na qual se vai iniciar o impulso nervoso. O axónio é rico quer em microtúbulos quer em neurofilamentos, mas pobre em organelos celulares. O citoplasma do axónio (axoplasma) não apresenta retículo endoplasmático rugoso e praticamente não contém ribossomas livres, o que significa que não existe síntese proteica nesta região. Em contrapartida, apresenta lisossomas, mitocôndrias e vesículas sinápticas. A sua membrana plasmática (axolema) tem uma composição bioquímica muito distinta da membrana que rodeia o corpo celular e que será abordada em pormenor posteriormente neste capítulo. A maioria dos axónios longos, denominados por fibras nervosas, encontram-se revestidos pela bainha de mielina que já foi anteriormente mencionada. Esta bainha lipídica atua como uma barreira isoladora e de proteção, e permite aumentar a velocidade de condução do impulso nervoso. Como descrito anteriormente, no SNP a bainha de mielina é produzida pelas células de Schwann, enquanto no SNC esta função é levada a cabo pelos oligodendrócitos (Figura 3). Resumindo, ambos os tipos celulares originam camadas concêntricas sucessivas de mielina, através do enrolamento progressivo dos seus processos citoplasmáticos em volta dos axónios. A região do axónio entre duas células de Schwann contíguas, que não se encontra envolvida pela bainha de mielina, denomina-se de nó ou nódulo de Ranvier, importante na transmissão saltatória do potencial de ação, que será abordado posteriormente (Figura 4).

Ao contrário do que acontece nas dendrites, os axónios não se ramificam abundantemente. Quando tal ocorre formam um axónio colateral, e isto permite que cada axónio possa comunicar com outros neurónios ou até mesmo com o neurónio a partir do qual se originou. O axónio termina em ramificações designadas telodendrites, que por sua vez terminam numa estrutura em forma de botão, designada de terminação axónica, botão terminal ou botão sináptico (Figura 4). O conjunto constituído pelas diversas telodendrites denomina-se arborização terminal. Os axónios são especializados em gerarem um potencial elétrico (potencial de ação ou impulso nervoso), a única linguagem conhecida pelos

neurónios, e em transmitirem esse potencial ao longo do seu comprimento, permitindo assim a condução de linguagem elétrica entre neurónios, e entre neurónios e células sensoriais e efectoras. Cada axónio termina próximo de uma célula nervosa ou nas imediações de uma célula muscular ou de uma glândula endócrina. A área onde um axónio termina nas imediações de outras células é designada sinapse. Desta forma existem células pré-sinápticas e células pós-sinápticas, que serão descritas em detalhe posteriormente.

#### 1.1.2.4. MECANISMOS DE TRANSPORTE AXONAL

Em todo o tipo de células existe um sistema de transporte denominado fluxo citoplasmático. Em virtude da morfologia particular dos neurónios, este transporte permite distribuir organelos celulares e substâncias solúveis a grandes distâncias, ao longo do axoplasma, e é designado de transporte ou fluxo axonal. Os neurónios apresentam atividade secretora na zona terminal do axónio e, portanto, afastada do local de produção de proteínas e polipeptídeos, o qual é característico do corpo celular, que é considerado o centro metabólico do neurónio, como anteriormente mencionado. Deste modo, o transporte axonal permite os movimentos bidirecionais (anterógrado e retrógrado) de um elevado número de componentes celulares, tais como mitocôndrias, endossomas, precursores de vesículas sinápticas, vesículas secretoras densas e proteínas citoplasmáticas, sendo este transporte efetuado de modo lento para as proteínas citoplasmáticas (0,1-3 mm/dia) e de forma rápida para as vesículas sinápticas, mitocôndrias, neuropeptídeos, neurotransmissores e organelos (50-200 mm/dia).

Para que possa existir transporte axonal torna-se indispensável a presença de proteínas motoras associadas aos MTs. Existem duas superfamílias de proteínas motoras que se movimentam sobre os MTs: i) a superfamília das quinesinas ou cinesinas e a ii) superfamília das dineínas. Incluídas na primeira superfamília estão as proteínas motoras que se deslocam no sentido anterógrado (do corpo celular para a zona terminal do axónio) e na segunda superfamília as que se movimentam no sentido retrógrado (da zona terminal do axónio para o pericário) (Figura 5). O transporte anterógrado é importante no movimento de nutrientes, enzimas, mitocôndrias e vesículas preenchidas de neurotransmissores, enquanto o transporte retrógrado é importante no movimento de vesículas membranares recicladas, fatores de crescimento e outros sinais químicos que podem afetar a atividade do neurónio. O transporte retrógrado é a rota pela qual alguns agentes patogénicos invadem o SNC, como por exemplo a toxina tetânica e os vírus do herpes e da raiva.

As proteínas motoras são transdutores quimiomecânicos, ou seja, convertem energia química em energia mecânica. Deste modo, a hidrólise do ATP é utilizada para o

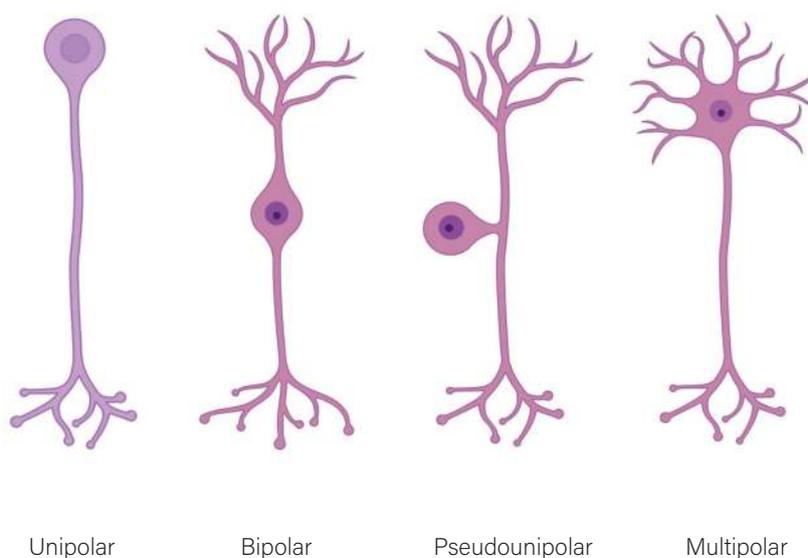
deslocamento intracitoplasmático de vesículas e organelos quer no sentido anterógrado quer no sentido retrógrado. Estes movimentos requerem também a presença de proteínas adaptadoras que se associam tanto à proteína motora como aos componentes a transportar (cargas). O movimento das proteínas motoras é regulado e os complexos proteína motora-proteína adaptadora e carga podem ser transportados em ambas as direções permitindo a regulação dinâmica, a correção de erros e a distribuição celular de organelos.

#### 1.1.2.5. TIPOS DE NEURÓNIOS DE ACORDO COM A MORFOLOGIA

Os neurónios podem ser classificados com base nas suas características morfológicas, e de acordo com a sua funcionalidade.

Atendendo ao número de neuritos (i.e., qualquer projeção do corpo neuronal: dendrites e axónio e especialmente em células imaturas), os neurónios podem ser classificados como unipolares, bipolares, pseudounipolares e multipolares (Figura 6).

**Figura 6** - Classificação dos neurónios de acordo com a sua morfologia. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



##### 1.1.2.5.1. UNIPOLARES

Os neurónios unipolares apresentam um único prolongamento, o axónio, que emerge do corpo celular. Este tipo de neurónios não é muito frequente e encontram-se no sistema nervoso autónomo (SNA) (Figura 6).

#### 1.1.2.5.2. BIPOLARES

Os neurónios bipolares caracterizam-se pela presença de um corpo celular oval do qual emergem dois processos em direções opostas: a dendrite e o axónio. São essencialmente neurónios sensitivos, frequentes a nível do olho (retina) e a nível do epitélio olfativo (Figura 6).

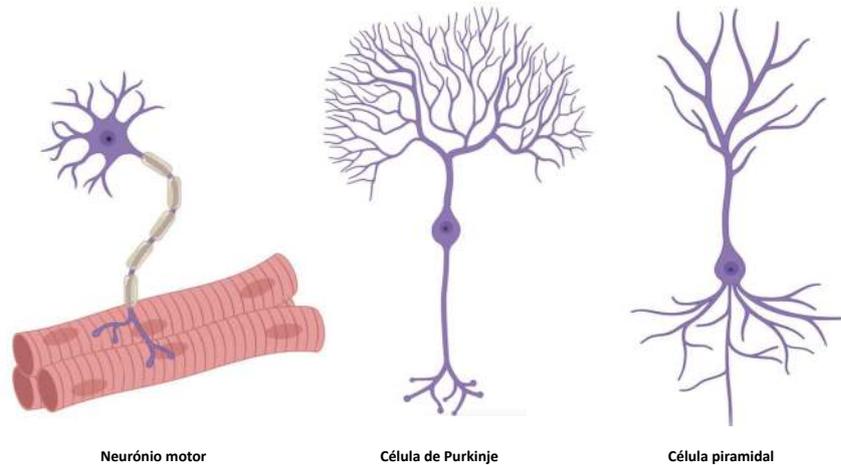
#### 1.1.2.5.3. PSEUDOUNIPOLARES

Os neurónios pseudounipolares são células que, no decurso do desenvolvimento embrionário, se apresentam similares aos neurónios bipolares, mas posteriormente os dois processos fundem-se na proximidade do corpo celular, originando um único processo a partir do qual emergem dois segmentos. Um dos segmentos opera como dendrite, com capacidade para receber estímulos do meio interno e externo e o outro segmento funciona como axónio e direciona-se para o SNC. Estes neurónios são responsáveis pela condução dos impulsos nervosos de tato, pressão, dor, calor e frio em direção ao SNC (Figura 6).

#### 1.1.2.5.4. MULTIPOLARES: MOTORES, PURKINJE, PIRAMIDAIS

Os neurónios multipolares são os mais frequentes e caracterizam-se pela presença de várias dendrites (geralmente entre 5 a 7) e um axónio (Figura 6). Estes neurónios dividem-se em neurónios motores, neurónios ou células de Purkinje e neurónios ou células piramidais (Figura 7). Os neurónios motores caracterizam-se por terem um corpo esférico e estabelecerem a ligação entre o SNC e o músculo esquelético. Os neurónios ou células de Purkinje são característicos da região do cerebelo (SNC) e a sua principal particularidade é apresentarem uma região dendrítica muito arborizada e complexa que lhes permite receber um elevado número de estímulos. Finalmente, os neurónios ou células piramidais caracterizam-se por terem um corpo celular de forma cónica, uma dendrite apical bastante longa, da qual se destacam múltiplas dendrites de menores dimensões e um axónio extensivamente ramificado. São os neurónios de maiores dimensões presentes no córtex cerebral (Figura 7).

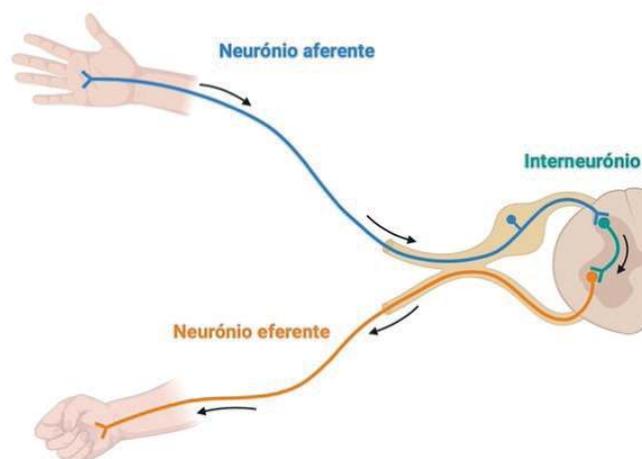
**Figura 7** - Classificação dos neurónios multipolares de acordo com a sua morfologia. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



### 1.1.2.6. CLASSIFICAÇÃO DOS NEURÓNIOS DE ACORDO COM A FUNCIONALIDADE

Atendendo à função que desempenham no sistema nervoso, os neurónios podem ser classificados como: i) aferentes, sensoriais ou sensitivos; ii) eferentes ou motores e iii) interneurónios, de associação ou associativos (Figura 8).

**Figura 8** - Classificação dos neurónios de acordo com a função que desempenham no sistema nervoso. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



#### 1.1.2.6.1. NEURÓNIOS AFERENTES, SENSORIAIS OU SENSITIVOS

Os neurónios aferentes respondem a estímulos sensoriais e transmitem a informação desde o local de receção do estímulo até ao SNC, sendo a grande maioria destas células do tipo pseudounipolar (Figura 8).

### 1.1.2.6.2. NEURÓNIOS EFERENTES OU MOTORES

Os neurónios motores transmitem informação proveniente do SNC até aos órgãos efetores, ou seja, para os músculos e/ou glândulas endócrinas (Figura 8).

### 1.1.2.6.3. INTERNEURÓNIOS, NEURÓNIOS DE ASSOCIAÇÃO OU ASSOCIATIVOS

Os neurónios de associação, também designados interneurónios, são os mais numerosos perfazendo cerca de 99% das células nervosas, e estes não são sensitivos nem motores. Subdividem-se em duas classes: os interneurónios de projeção que se caracterizam por apresentar axónios muito extensos e transmitem informações a grandes distâncias, e os interneurónios locais que apresentam axónios curtos e estão envolvidos em circuitos locais reduzidos (Figura 8).

Finalmente os neurónios podem ser classificados de acordo com o neurotransmissor que libertam, sendo este assunto discutido posteriormente na seção referente aos neurotransmissores.

## 1.2. Fisiologia dos neurónios

### 1.2.1. Potenciais eletroquímicos

A atividade elétrica ocorre ao nível das células e é inteiramente dependente da membrana plasmática. Todas as células excitáveis apresentam uma diferença de potencial elétrico entre o citoplasma e o meio extracelular, a qual se denomina potencial de membrana ou potencial de repouso, sendo o meio intracelular negativo relativamente ao meio extracelular. Os valores típicos para o potencial de repouso rondam -90 mV para as células da glia, -80 a -90 mV para as células do músculo esquelético, -70 mV para os neurónios e -50 ou -60 mV para as células do músculo liso.

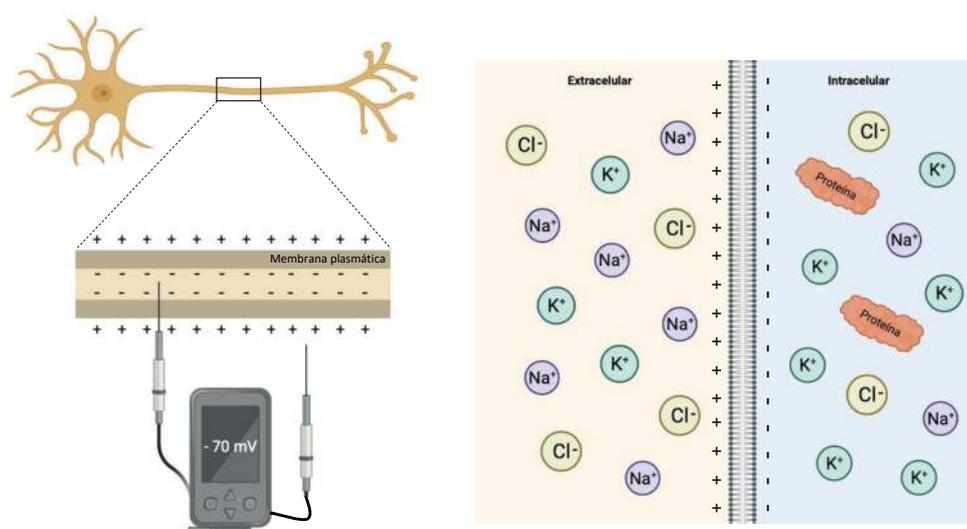
As células excitáveis (neurónios, miócitos e células endócrinas) podem sair da situação de potencial de repouso propagando, ao longo das suas membranas, perturbações que originam correntes iónicas transmembranares. Nesta situação, o potencial elétrico de repouso muda de valor e inverte a sua polaridade por um breve período, ou seja, permitindo que o meio intracelular se torne positivo relativamente ao meio extracelular.

#### 1.2.1.1. POTENCIAL DE REPOUSO E POTENCIAL DE EQUILÍBRIO CELULAR

Para se poder aferir a diferença de potencial (ou voltagem) de uma membrana celular em repouso, são colocados dois elétrodos, um fora da célula e outro no interior da

mesma, sendo o exterior da célula o ponto de referência. A existência de um potencial de membrana de repouso encontra-se relacionada quer com uma distribuição assimétrica de iões entre o meio extracelular e o meio intracelular (gradiente de concentração), quer com diferenças de permeabilidade aos iões por parte da membrana plasmática. Em termos de distribuição iónica, sabe-se que os iões  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  são característicos do meio extracelular e, por oposição, o ião  $\text{K}^+$  e os aniões orgânicos das proteínas e aminoácidos predominam no meio intracelular (Figura 9).

**Figura 9** - Medição da diferença de potencial de uma membrana celular em repouso e predominância de iões  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  no meio extracelular e  $\text{K}^+$  no meio intracelular. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



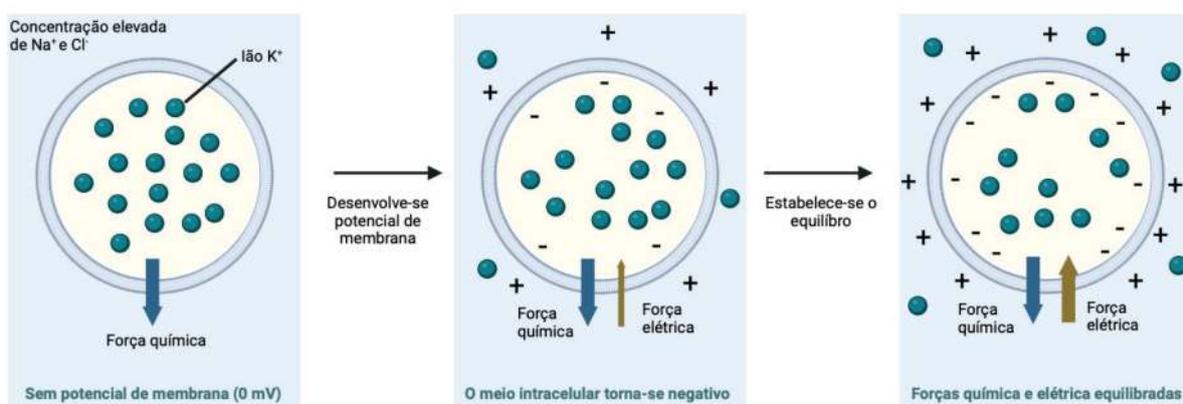
Sempre que existe uma diferença de potencial diz-se que a membrana se encontra polarizada. Se o potencial de membrana tiver tendência a tornar-se mais positivo que o valor de repouso, diz-se que a membrana está despolarizada e, caso se torne, mais negativo afirma-se que a membrana se encontra hiperpolarizada. A despolarização é causada pelo movimento de cargas positivas para o meio intracelular ou pelo movimento de cargas negativas para o meio extracelular, desde que os solutos ou iões sejam permeantes. A hiperpolarização é causada pela situação oposta à referida anteriormente, ou seja, pelo movimento de cargas negativas para o meio intracelular ou pelo movimento de cargas positivas para o meio extracelular. Assim, a existência de potenciais de membrana (eletroquímicos) encontra-se relacionada com a separação de cargas resultante da difusão iónica.

Consideremos uma membrana celular em repouso e a distribuição assimétrica dos principais iões em ambos os lados da membrana. Consideremos que a membrana é semipermeável apenas a uma das espécies de iões, neste caso o  $\text{K}^+$  (principal ião difusível na maioria das células). Mediante uma situação de equilíbrio químico verdadeiro, a qual

depende apenas da concentração da espécie difusível, os iões  $K^+$  começam a movimentar-se para o meio extracelular, a favor do seu gradiente de concentração. Esta situação irá ocorrer até se alcançar o equilíbrio de concentração entre os dois lados da membrana e assim vai permanecer enquanto não for gasta energia para modificá-la. Facilmente se compreende que este tipo de equilíbrio químico depende unicamente da concentração de ião  $K^+$ , sendo independente da carga elétrica. Todavia a presença de cargas elétricas existe e, conseqüentemente, terá de ser considerada. Nesta situação o equilíbrio é atingido quando as cargas elétricas ficam distribuídas de modo assimétrico.

Consideremos agora o seguinte exemplo: sempre que um ião de  $K^+$  abandona a célula, forma-se um pequeno excesso de carga negativa no interior celular e, um pequeno excesso de carga positiva no exterior da célula. Estabelece-se uma diferença de potencial de membrana e, devido a este facto, a saída de mais iões  $K^+$  vai sendo dificultada pois eles são repelidos pelo excesso de cargas positivas do meio exterior e são, principalmente, atraídos electrostaticamente pelo excedente de cargas negativas não difusíveis do interior celular. Forma-se um gradiente eletroquímico que irá determinar em que direção os iões  $K^+$  irão fluir. Quando a diferença de potencial elétrico gerar uma força elétrica que conduza o ião  $K^+$  para o interior celular igual à força química que o conduza para o meio extracelular, o sistema está em equilíbrio e existe um potencial de equilíbrio para o ião  $K^+$ . Assim, existe uma situação de equilíbrio na qual a força que promove o movimento de iões  $K^+$  a favor do gradiente de concentração é igual e oposta à força em termos de gradiente elétrico para este mesmo ião (Figura 10).

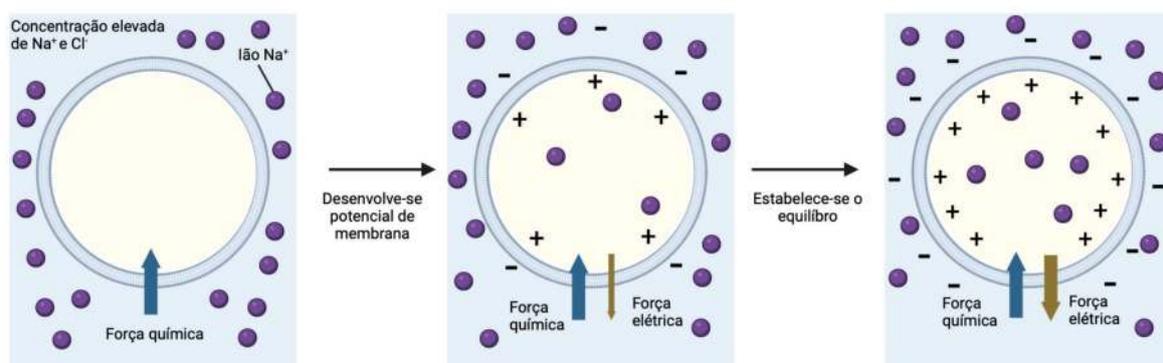
**Figura 10** - Equilíbrio eletroquímico, considerando uma célula permeável ao ião  $K^+$ . Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



De modo similar, sempre que um ião de  $Na^+$  entra na célula, forma-se um pequeno excesso de carga positiva no interior celular e, um pequeno excesso de carga negativa no exterior da célula. Estabelece-se uma diferença de potencial de membrana e, devido

a este facto, a entrada de mais iões  $\text{Na}^+$  vai sendo dificultada pois eles são repelidos pelo excesso de cargas positivas do meio interior. Forma-se um gradiente eletroquímico que irá determinar em que direção os iões  $\text{Na}^+$  irão fluir. Quando a diferença de potencial elétrico gerar uma força elétrica que conduza o ião  $\text{Na}^+$  para o exterior celular igual à força química que o conduza para o meio intracelular, o sistema está em equilíbrio e existe um potencial de equilíbrio para o ião  $\text{Na}^+$ . Assim, existe uma situação de equilíbrio na qual a força que promove o movimento de iões  $\text{Na}^+$  a favor do gradiente de concentração é igual e oposta à força em termos de gradiente elétrico para este mesmo ião (Figura 11).

**Figura 11** - Equilíbrio eletroquímico, considerando uma célula permeável ao ião  $\text{Na}^+$ . Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



Acabámos de compreender que o sentido em que o ião se irá deslocar ao atravessar a membrana dependerá do potencial eletroquímico entre os dois lados da membrana plasmática. Esta diferença de potencial é determinada por três fatores: i) a diferença de concentração do soluto nos dois lados da membrana; ii) a carga elétrica da molécula solúvel e iii) a diferença de voltagem entre os dois lados da membrana conhecida como o potencial transmembranar. O potencial eletroquímico é assim um valor que permite afirmar com o quanto contribui a concentração iónica e com o quanto contribui o potencial elétrico, relativamente um ao outro, para determinar a direção final do movimento de um dado ião através da membrana.

### 1.2.1.2. POTENCIAL DE REPOUSO EM CÉLULAS EXCITÁVEIS E CARACTERÍSTICAS DAS MEMBRANAS

Os neurónios são as células responsáveis pela receção e transmissão dos estímulos do meio (interno e externo), possibilitando ao organismo a execução de respostas adequadas para a manutenção da homeostasia. Para exercerem tais funções, contam com duas propriedades fundamentais: a excitabilidade ou responsividade e a condutibilidade. Excitabilidade é a capacidade que permite a uma célula responder a estímulos, sejam eles

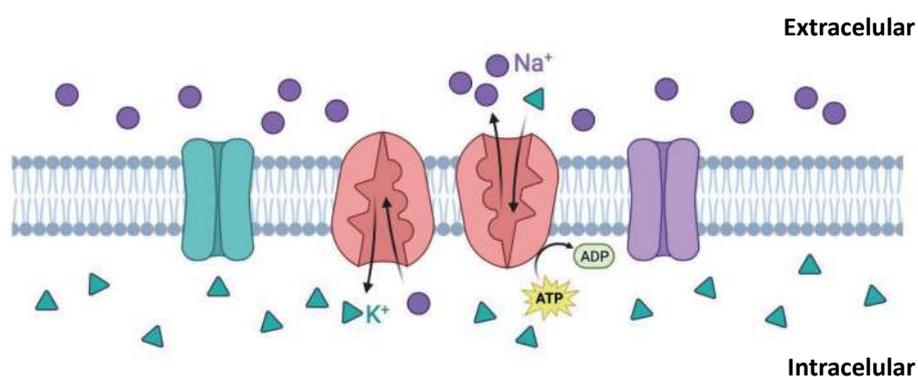
internos ou externos. Portanto, não é uma resposta, mas a propriedade que torna a célula apta a responder. A resposta emitida pelos neurónios é chamada de potencial de ação, impulso elétrico ou impulso nervoso, e propaga-se por toda a extensão do axónio a grande velocidade e num curto espaço de tempo. Esse fenómeno deve-se à propriedade de condutibilidade.

Sendo células excitáveis, uma das características dos neurónios é apresentarem uma membrana plasmática que é permeável a mais de um ião. Isto significa que deve ser considerado o movimento de vários iões com destaque para o  $K^+$ , o  $Na^+$  e o  $Cl^-$ . Uma forma dos iões poderem atravessar a membrana plasmática, como consequência da existência de um gradiente de concentração, é utilizando poros e/ou canais de membrana. Estes podem tomar a designação de canais de vazamento e podem estar permanentemente abertos ou permanecerem fechados, só abrindo como resposta a um dado sinal. A seletividade destes canais é determinada quer pela dimensão da abertura do próprio canal proteico, quer pela presença de cargas de sinal contrário ao ião difusível nas paredes internas do próprio canal, as quais permitem que determinado ião possa atravessar o canal e, outro similar em tamanho, mas de carga oposta, seja repellido. Desta forma, na membrana existem canais ativos os quais, no seu conjunto, são denominados canais com portão e que abrem e fecham de acordo com estímulos: i) químicos; ii) de voltagem e iii) mecânicos. Nesta seção iremos abordar os canais químicos encontrados nas dendrites e no corpo celular e os canais de voltagem, na medida em que são característicos do axónio e possuem capacidade para gerar um potencial de ação.

No caso dos neurónios em repouso, o seu potencial de membrana depende do movimento de iões de  $K^+$  e de  $Na^+$  através da membrana pelos canais de vazamento. Ambos são iões permeantes ou seja, com capacidade para atravessar a membrana do neurónio e aptos a alterar o potencial de equilíbrio. O que vai diferenciá-los é a respetiva permeabilidade, sendo esta determinada pelo número de canais disponíveis. De facto, num neurónio em repouso verifica-se que existe um maior número de canais de vazamento abertos para o  $K^+$  do que para o  $Na^+$  e também se sabe que a membrana é mais permeável ao ião  $K^+$  do que aos iões  $Na^+$  e  $Cl^-$ , sendo a permeabilidade relativa  $PK^+ : PNa^+ : PCl^- = 1.0 : 0.04 : 0.45$ , o que conduz a que a concentração intracelular e extracelular de  $K^+$  seja um fator determinante para o estabelecimento do potencial de membrana em repouso. Deste modo, se a membrana do neurónio fosse apenas permeável ao ião  $K^+$ , o potencial de repouso da membrana aproximava-se do valor para o potencial de equilíbrio para o ião  $K^+$ . Isto significa que o movimento destes dois iões impede as células nervosas de alcançarem qualquer tipo de equilíbrio eletroquímico. Pode assim afirmar-se que o potencial de repouso de uma célula

nervosa é uma situação de não equilíbrio resultante da presença de mais que uma espécie iónica difusível ou permeante. Sempre que um ião de  $K^+$  sai da célula, cria-se um pequeno excesso de carga negativa no interior celular no local da difusão e, existe um aumento de carga positiva no exterior celular correspondente. Devido ao facto do ião  $Na^+$  também ser permeante e estar em maior concentração no meio extracelular, o  $Na^+$  desloca-se a favor do gradiente de concentração para o interior celular e forma-se um excesso de cargas positivas no interior celular e uma diminuição de cargas positivas no exterior celular no local correspondente. Parte das cargas positivas de  $K^+$  que abandonaram a célula é assim substituída pelas cargas positivas de  $Na^+$  que entram e, caso esta situação permanecesse, chegar-se-ia a um estado em que não haveria gradiente de concentração para qualquer dos iões. A existência de um potencial de membrana durante o período de repouso resulta da presença de gradientes de concentração quer para o  $K^+$  quer para o  $Na^+$ , o que é conseguido devido à intervenção da bomba ATPase  $Na^+/K^+$ . Esta bomba promove a retirada de três cargas positivas e a reposição de apenas duas cargas positivas ou seja, transporta ativamente  $Na^+$  para fora da célula e  $K^+$  para o interior da célula. A cada ciclo da bomba, a célula ficará sempre um pouco mais negativa no interior relativamente ao exterior mantendo os gradientes de concentração estáveis, os quais são necessários para manter o potencial de membrana à medida que o  $Na^+$  e o  $K^+$  diminuem os seus respectivos gradientes de concentração através dos canais de vazamento (Figura 12).

**Figura 12** - Potencial de membrana em repouso mantido devido à distribuição desigual de iões nos meios extracelular e intracelular. Na figura também estão representados os canais de vazamento de  $Na^+$  e  $K^+$ , e a bomba ATPase  $Na^+/K^+$ . Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



### 1.2.1.3. POTENCIAL DE AÇÃO OU IMPULSO ELÉTRICO OU IMPULSO NERVOSO

Um dos mecanismos centrais da fisiologia dos neurónios é baseado no modo rápido como ocorre a inversão do potencial de membrana, na medida em que o potencial de repouso se inverte rapidamente de - 70 mV para + 30 ou + 35 mV, para retornar depois ao valor de repouso. Esta inversão repentina do potencial elétrico está na base da capacidade

dos neurónios processarem, propagarem e transmitirem informação. Denomina-se potencial de ação, impulso elétrico ou impulso nervoso.

Os neurónios conseguem gerar e propagar um potencial de ação, o qual é produzido no segmento inicial do axónio designado cone de implantação, zona de gatilho ou zona de disparo, onde existe uma elevada densidade de canais dependentes de voltagem com portão para o ião  $\text{Na}^+$  (Figura 13). Existem três fases no decorrer de um potencial de ação: a fase de despolarização, na qual os valores do potencial de membrana se tornam mais positivos do que o valor de repouso, a fase de repolarização, na qual os valores do potencial começam gradualmente a diminuir até alcançar o valor de potencial de repouso e a fase de hiperpolarização, na qual os valores do potencial de membrana são mais negativos do que o valor de repouso.

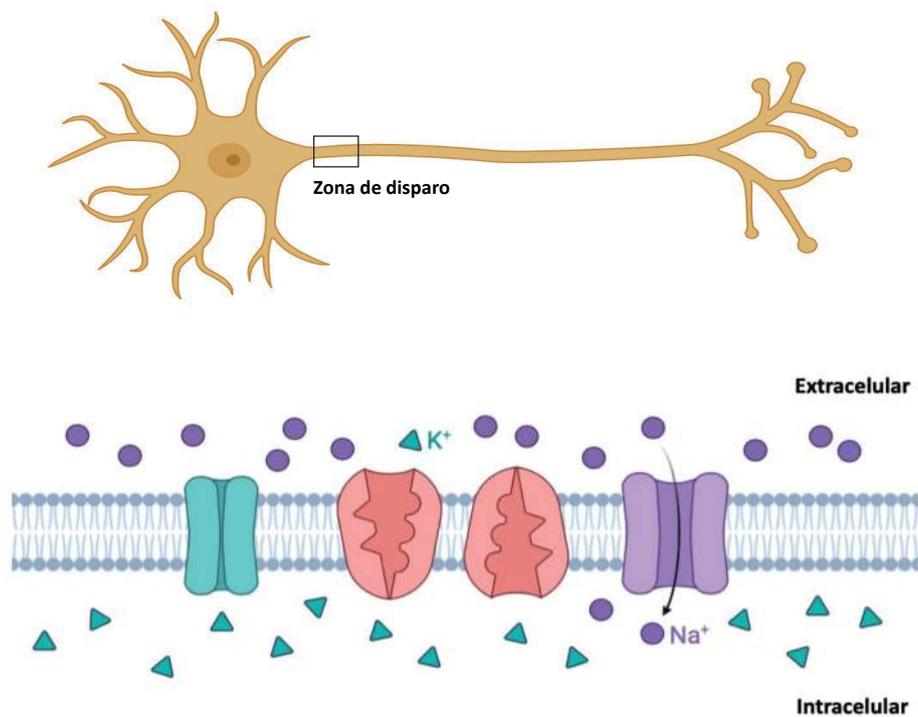
Para que seja gerado um potencial de ação existem determinadas fases (Figuras 13 e 14):

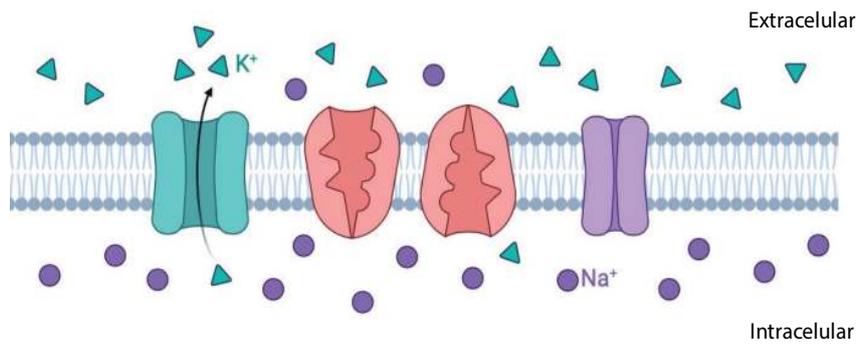
- **Potencial de repouso:** o neurónio encontra-se no potencial de repouso. Os canais dependentes de voltagem estão fechados e apenas os canais de vazamento se encontram abertos, havendo movimento passivo de iões  $\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+$ .
- **Despolarização:** o neurónio recebe um estímulo e se este alcançar o potencial limiar (aproximadamente 15 mV superior ao potencial de repouso, entre -55 mV e -50 mV) é promovida a despolarização da membrana. Este potencial limiar promove a abertura dos canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem, com conseqüente entrada de iões  $\text{Na}^+$  na célula, que excede a saída de iões  $\text{K}^+$  pelos canais de vazamento. Os canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem são ativados, abrindo repentinamente e permitindo a entrada massiva de iões de  $\text{Na}^+$ , o que leva a que o potencial de membrana aumente cerca de 100 mV (de -70 mV para +35 mV), sendo esta inversão rápida de carga elétrica designada por potencial de ação (Figuras 13 e 14). Este aumento ocorre em direção ao potencial de equilíbrio para o ião  $\text{Na}^+$  (+60 mV), contudo este valor máximo nunca é alcançado na medida em que, os canais de  $\text{Na}^+$  se caracterizam por permanecerem abertos por intervalos de tempo diminutos (1 ms) passando rapidamente ao estado inativo (pela comporta de inativação) e depois ao estado fechado, não permitindo desta forma a entrada de mais iões de  $\text{Na}^+$  na célula (Figura 15).
- **Repolarização:** nesta fase ocorre a reposição do potencial da membrana em repouso. Ocorre uma abertura dos canais de  $\text{K}^+$  dependentes de voltagem, que abrem e fecham mais lentamente, quando comparados com os canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem. Os canais de  $\text{K}^+$  dependentes de voltagem não abrem imediatamente

após a estimulação, apresentando assim uma abertura retardada em relação aos canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem. Isto vai permitir a saída de iões  $\text{K}^+$  para o meio extracelular e, conseqüentemente, o interior começa a ficar mais negativo e aproxima-se do potencial de equilíbrio para o ião  $\text{K}^+$  (Figuras 13 e 14).

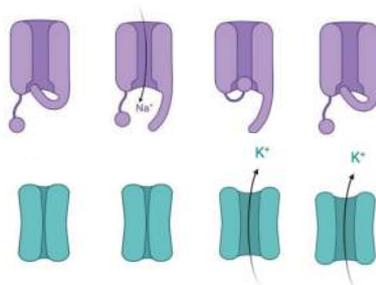
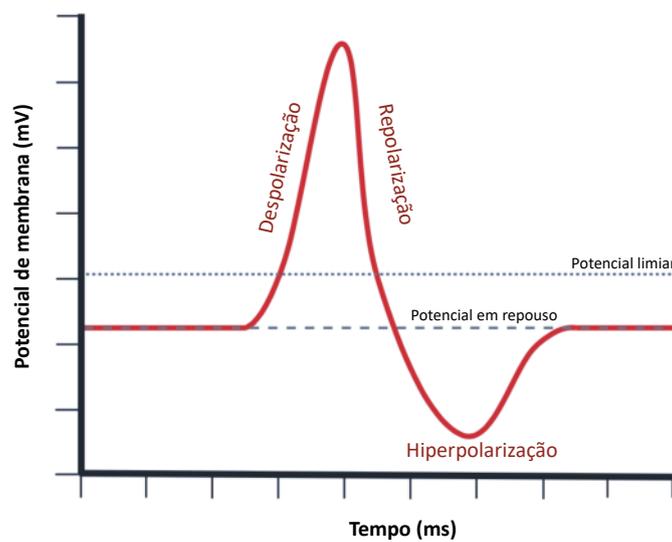
- **Hiperpolarização:** o potencial de membrana é inferior ao potencial de membrana em repouso, devido à demora no fecho dos canais de  $\text{K}^+$  dependentes de voltagem. Enquanto estes canais permanecem abertos, continua a ocorrer saída de iões  $\text{K}^+$  da célula, mesmo quando o valor do potencial de repouso já foi alcançado. Tal facto conduz a valores ainda mais negativos no interior da célula e diz-se que o potencial de membrana se tornou hiperpolarizado relativamente ao potencial de repouso. O potencial de repouso é repostado quando os canais de  $\text{K}^+$  fecham definitivamente (Figuras 13 e 14).

**Figura 13** - O potencial de ação é gerado no cone axonal ou zona de gatilho ou zona de disparo do neurónio. A despolarização da membrana celular ocorre pela entrada de iões  $\text{Na}^+$  no meio intracelular; e a hiperpolarização da membrana celular ocorre pela saída de iões  $\text{K}^+$  para o meio extracelular. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.

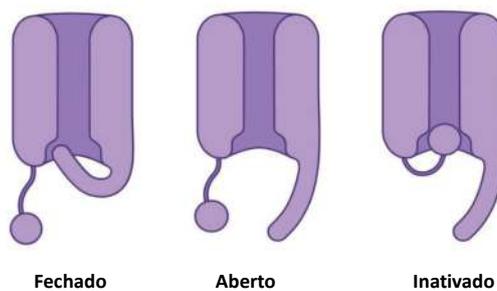




**Figura 14** - Fases do potencial de ação: despolarização, repolarização e hiperpolarização. Atividade dos canais de  $\text{Na}^+$  e dos canais de  $\text{K}^+$  nas diferentes fases do potencial de ação. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



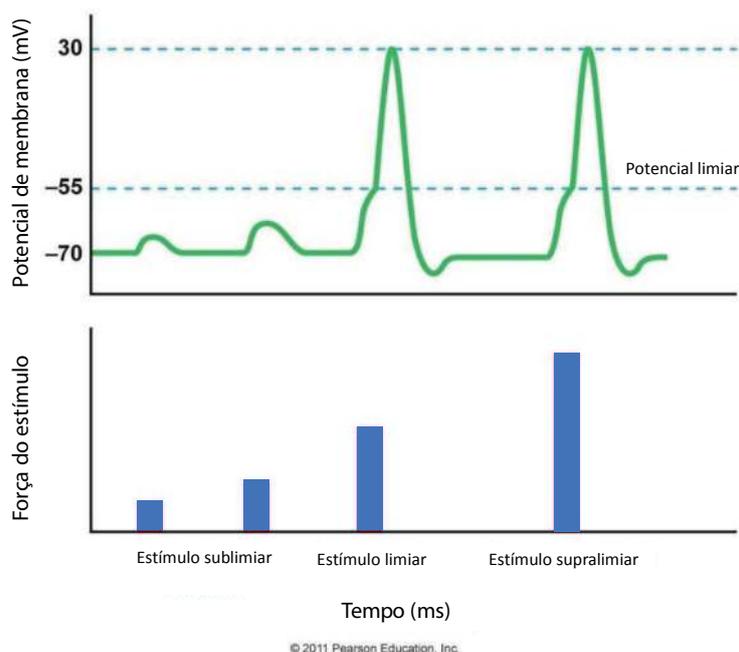
**Figura 15** - Canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem no estado fechado, aberto e inativado (pela comporta de inativação).



### 1.2.1.3.1. A LEI DO TUDO-OU-NADA E A MODULAÇÃO PELA FREQUÊNCIA DO ESTÍMULO

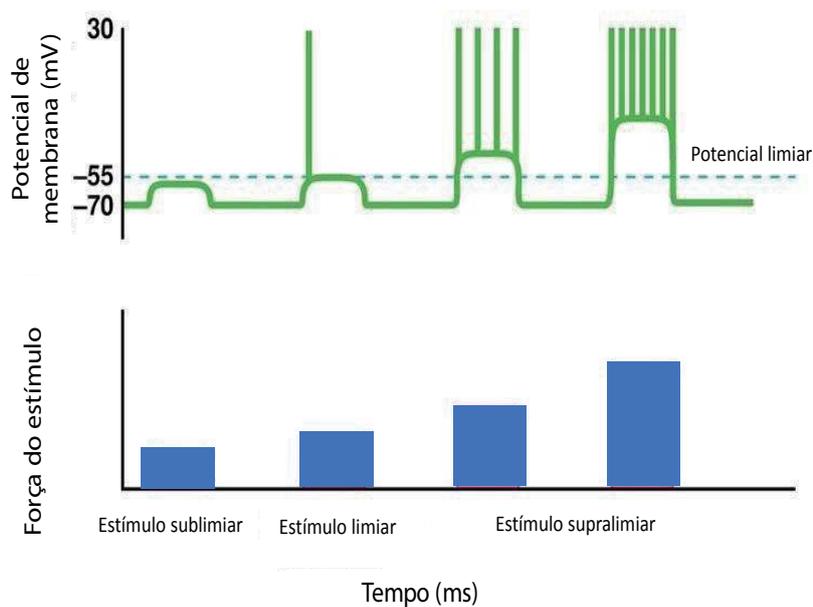
A estimulação de um neurónio segue a lei do tudo-ou nada, ou seja, o potencial de ação ocorre maximamente ou não ocorre. Assim, desde que seja alcançado o potencial limiar (intensidade mínima de uma corrente estimuladora que possa gerar um potencial de ação), o potencial de ação é desencadeado e atinge a amplitude máxima e constante ao longo de todo o axónio. Se o estímulo apresentar uma magnitude inferior ao patamar de excitabilidade (estímulo sublimiar), o potencial de ação não é gerado. Também é importante referir que um estímulo supralimiar não aumenta a amplitude do potencial de ação gerado, ou seja, a amplitude do potencial de ação é independente da amplitude do estímulo aplicado (Figura 16).

**Figura 16** - Resposta do neurónio em função da amplitude do estímulo. O estímulo sublimiar é incapaz de gerar um potencial de ação. O potencial de ação é gerado mediante a aplicação de um estímulo limiar. A amplitude do potencial de ação não depende da amplitude do estímulo (a amplitude do potencial de ação é a mesma aquando da aplicação do estímulo limiar e do estímulo supralimiar). Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



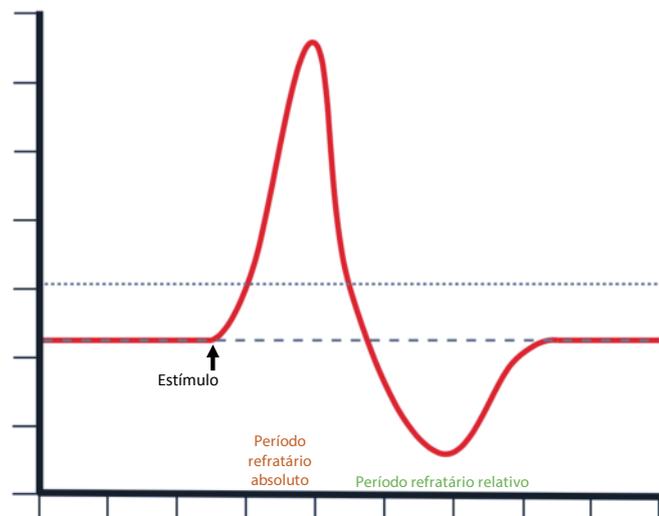
É importante salientar que o sistema nervoso tem capacidade para diferenciar estímulos de intensidades diferentes. A força de determinado estímulo está codificada na frequência dos potenciais de ação que são gerados. Assim, quanto maior for um estímulo maior será a frequência com que os potenciais de ação são gerados e vice-versa. Como a frequência dos potenciais de ação está relacionada com a intensidade dos estímulos diz-se que o sistema nervoso é modulado pela frequência e não pela amplitude dos estímulos (Figura 17).

**Figura 17** - Relação entre a intensidade (força) do estímulo e a frequência dos potenciais de ação. Quando maior a força do estímulo, maior a frequência dos potenciais de ação gerados pelo neurónio. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



A frequência máxima de estímulos é limitada pelo chamado período refratário absoluto. Na realidade, os potenciais de ação nunca se sobrepõem devido à existência de períodos refratários (Figura 18). O período refratário absoluto assegura que um segundo potencial de ação não ocorra sem que o primeiro tenha terminado. Esta situação acontece porque, quando se alcança o pico do potencial de ação, os canais de voltagem para o  $\text{Na}^+$  tornam-se inativos. A recuperação deste período de inativação é um processo que depende quer do tempo quer da voltagem e que demora cerca de 3-4 milissegundos, tempo necessário para que os canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem fechem. Durante este período, nenhum estímulo, por mais forte que seja, consegue iniciar um potencial de ação. O período refratário relativo permite despolarizar a célula, mediante a aplicação de um estímulo superior ao estímulo limiar (estímulo supralimiar). Isto é possível porque já existe um número suficiente de canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem no estado fechado que podem abrir, permitindo desta forma a entrada de iões  $\text{Na}^+$  na célula, com conseqüente despolarização. A amplitude da despolarização é inferior à do potencial de ação, pois os canais de  $\text{K}^+$  dependentes de voltagem continuam abertos, e os iões  $\text{K}^+$  continuam a difundir-se para o exterior da célula (perda de cargas positivas).

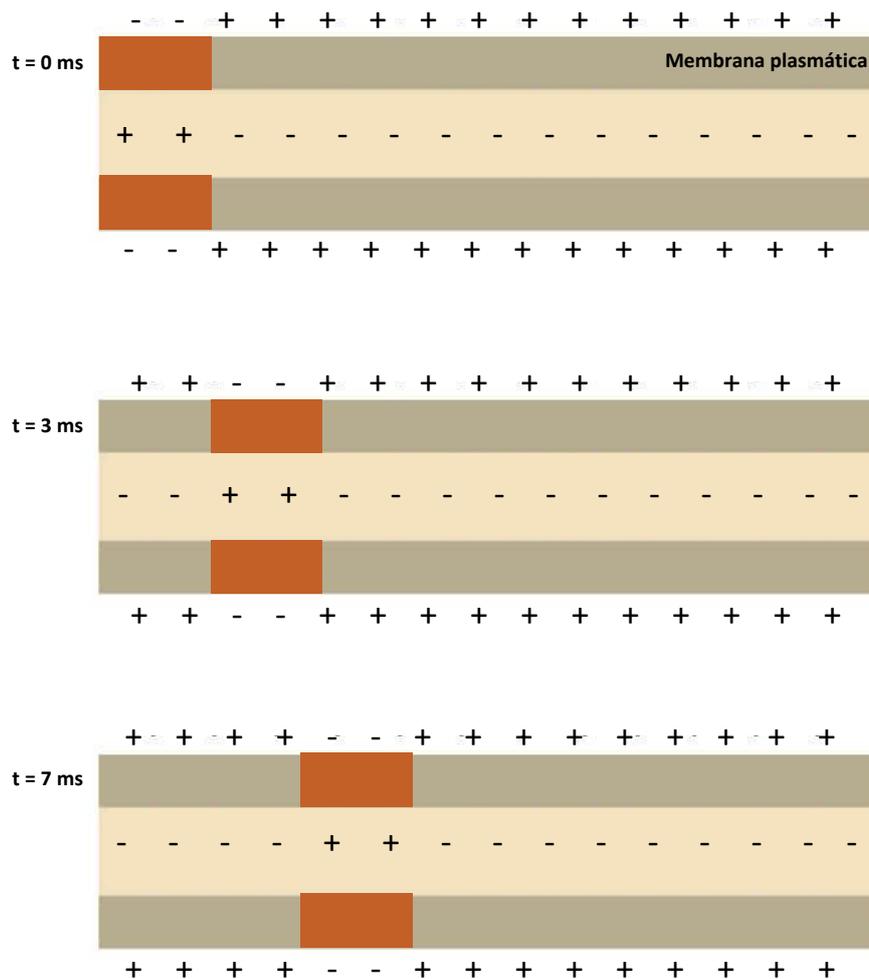
**Figura 18** - Período refratário absoluto e período refratário relativo. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



### 1.2.1.3.2. PROPAGAÇÃO E VELOCIDADE DO POTENCIAL DE AÇÃO

Uma vez gerado um potencial de ação ao nível do cone axonal, zona de gatilho ou zona de disparo do neurónio, este difunde-se ao longo do axónio até alcançar as terminações axónicas. Já foi mencionado que durante a geração de um potencial de ação existe uma inversão do potencial de membrana resultante da entrada, repentina e massiva, de iões  $\text{Na}^+$  na célula devido à abertura de grande quantidade de canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem, gerando uma cascata de auto-ativação. A região onde ocorre esta entrada de iões  $\text{Na}^+$  fica temporariamente mais positiva enquanto o exterior fica momentaneamente mais negativo. Os iões  $\text{Na}^+$  que entraram na célula vão movimentar-se ao longo do axónio, devido à atração elétrica, para os locais onde existem cargas negativas. Deste movimento resulta a despolarização (alteração do potencial de membrana nestes locais) e, como consequência, a abertura dos canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem nesta mesma área do axónio. Inicia-se um mecanismo de *feedback* positivo que promove a deslocação do potencial de ação ao longo de todo o comprimento de um axónio até que toda a superfície onde existam canais de voltagem para o  $\text{Na}^+$  tenha sido percorrida. A nível do meio extracelular, os iões carregados positivamente atraem aos locais momentaneamente mais negativos, que foram gerados pela reversão do potencial de membrana, completando assim o circuito (Figura 19).

**Figura 19** - Propagação do potencial de ação: despolarização (a laranja) e repolarização (a castanho) da membrana plasmática. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



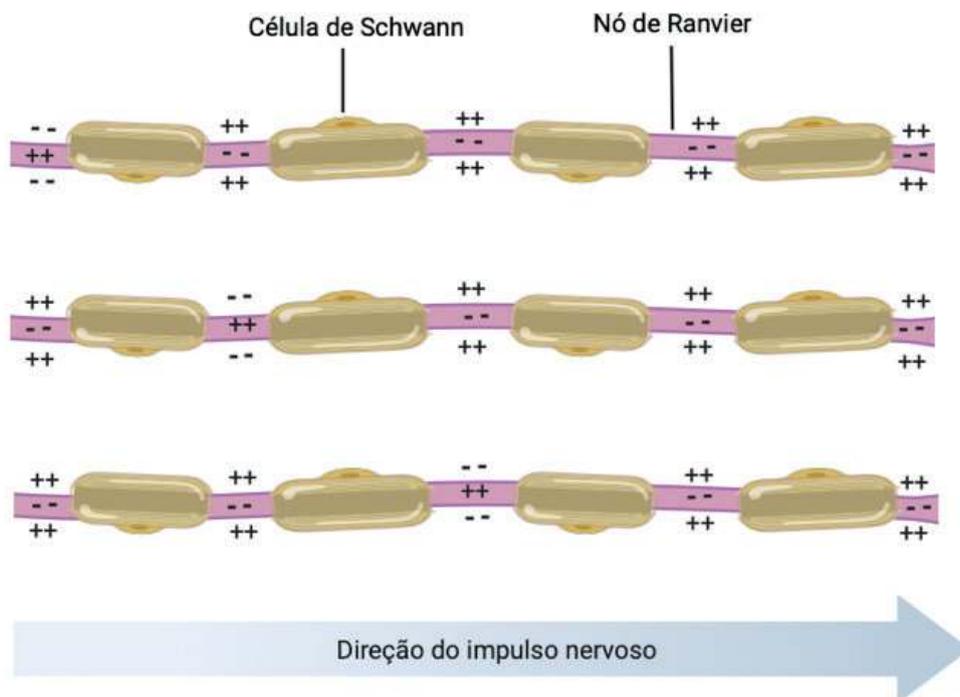
Esta propagação ao longo de um axónio tem duas particularidades: i) o potencial de ação não diminui a sua amplitude; ii) à medida que o potencial de ação se vai deslocando os canais de voltagem para o  $\text{Na}^+$ , do segmento imediatamente anterior, fecham. É assim um processo num único sentido. Este sentido, no animal *in vivo* é do cone de implantação para o botão terminal do axónio, ou seja, o potencial de ação propaga-se no axónio unicamente em sentido anterógrado.

A abertura em sequência de novos canais de voltagem conduz o potencial de ação num único sentido, sendo despolarizada a seção seguinte do axónio e assim sucessivamente até ser percorrido todo o comprimento do axónio. É um fenómeno de perturbação da membrana em cadeia autossustentada, ou seja, um efeito dominó. Daqui se compreende que este fenómeno não pode ser instantâneo e que terá uma determinada velocidade de propagação ou condução.

A velocidade de propagação do impulso nervoso é muito importante para a transmissão de informação a nível do sistema nervoso. Existem dois fenómenos que determinam a velocidade de propagação ao longo dos axónios: i) o diâmetro do axónio e ii) o isolamento da membrana do axónio, por uma bainha de mielina. No primeiro caso, o aumento do diâmetro do axónio diminui a resistência interna deste ao fluxo de corrente e, como consequência, aumenta a velocidade de propagação do impulso nervoso. Existem mamíferos onde a velocidade de condução de um impulso nervoso chega a alcançar 120 m/s. Todavia a maior parte dos vertebrados caracterizar-se pela ausência de neurónios com axónios de diâmetro grande (i.e., cerca de 1 mm).

A outra estratégia para aumentar a velocidade de propagação do impulso nervoso é o isolamento elétrico do axónio. Tal como anteriormente referido neste capítulo, este isolamento é denominado mielinização, que corresponde a um processo executado pelos oligodendrócitos no SNC e pelas células de Schwann no SNP. A mielinização de um axónio permite aumentar a velocidade de propagação do impulso nervoso de valores da ordem dos 0.5-10 m/s para valores até cerca de 150 m/s, na medida em que a geração de um potencial de ação ocorre apenas nos locais denominados nós ou nódulos de Ranvier, nos quais o axónio não se encontra revestido por mielina e onde existe uma elevada densidade de canais de voltagem para o  $\text{Na}^+$  e para o  $\text{K}^+$  para além da bomba  $\text{ATPase Na}^+/\text{K}^+$  (Figura 20).

**Figura 20** - Velocidade da propagação do impulso nervoso em neurónios com mielina. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



Como o fluxo de corrente elétrica apenas flui nos locais da membrana axonal que correspondem aos nós de Ranvier, este tipo de corrente tem a designação de corrente saltatória, que significa que o potencial de ação se gera em cada nó de Ranvier ao longo de todo o comprimento do axónio em sentido anterógrado. A mielina é assim uma estratégia que permite aumentar a velocidade de propagação de um impulso nervoso num meio de dimensões restritas. Por fim, o facto de os neurónios serem mielinizados também apresenta um menor custo energético para a célula na medida em que existe um menor número de canais de membrana, de bombas de transporte e maquinaria celular de síntese do que nos axónios não mielinizados. Por este facto, estes últimos são muito maiores que os revestidos com bainha de mielina. Os neurónios, ao serem revestidos de mielina, não só puderam aumentar a velocidade de condução do impulso nervoso, mas também se tornaram de menor dimensão. Este facto favoreceu a complexidade dos circuitos nervosos pois a densidade neuronal aumentou.

### 1.3. Sinapses

As células nervosas estabelecem conexões umas com as outras, e entre elas e outras células através de sinapses. A sinapse é uma junção anatómica especializada, entre dois neurónios ou entre um neurónio e uma célula efetora, também designada de célula alvo, tal como uma célula muscular ou uma célula glandular. Deste modo, estas conexões permitem que sejam produzidas respostas ao nível do músculo cardíaco, liso e esquelético, glândulas e neurónios pós- sinápticos.

A nível das células nervosas e de acordo com os locais em que as sinapses se estabelecem elas podem ser classificadas como: i) axo-dendríticas (entre o axónio e as dendrites); ii) axo-somáticas (entre o axónio e o soma); iii) axo-axónicas (entre dois axónios); iv) dendro-dendríticas (entre dendrites); v) somato-somáticas (entre os somas) e vi) somato-dendríticas (entre o soma e as dendrites).

#### 1.3.1. Classificação das sinapses em função do sinal

As sinapses podem ser diferenciadas em função do sinal que passa de uma célula pré-sináptica para uma célula pós-sináptica, em sinapses elétricas e sinapses químicas.

##### 1.3.1.1. SINAPSES ELÉTRICAS

Nas sinapses elétricas ocorre a transferência direta de um sinal elétrico de uma célula para a outra permitindo a transmissão de informação de modo virtualmente instantâneo.

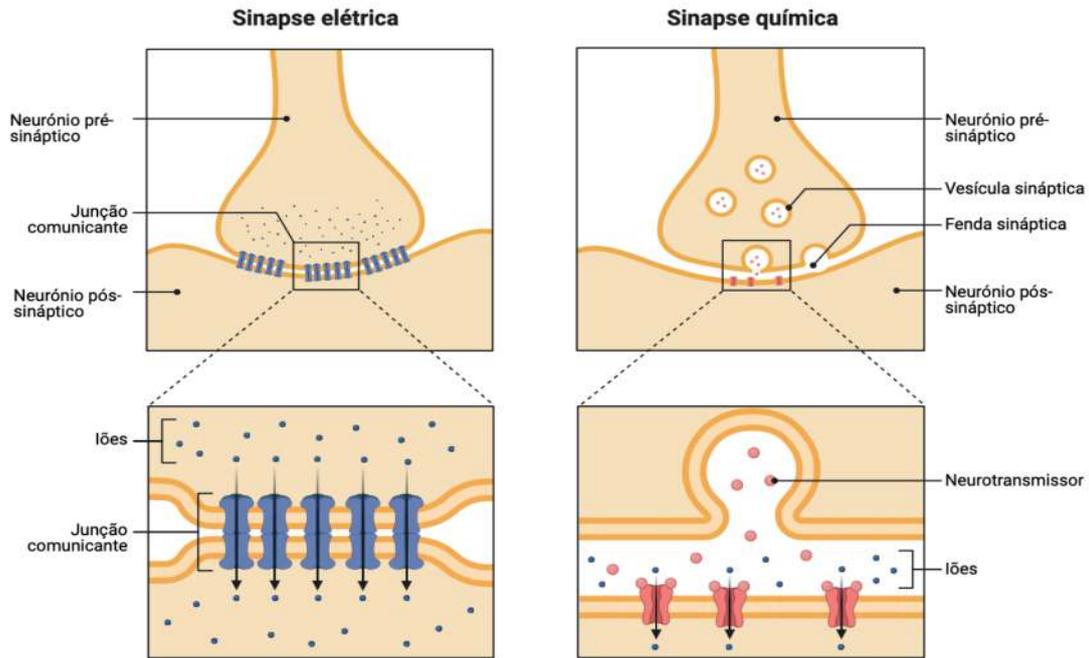
Estas sinapses existem em órgãos onde a velocidade e a precisão na transmissão do impulso nervoso são cruciais, como, por exemplo, no músculo cardíaco e no músculo liso, sendo particularmente úteis nas vias reflexas rápidas e em órgãos com respostas sincronizadas.

As sinapses elétricas são formadas por junções comunicantes que são canais, de dimensão reduzida, constituídos por proteínas denominadas conexinas que ligam fortemente duas células e que formam poros iónicos pelos quais os iões e moléculas podem difundir-se do citoplasma de uma célula para o citoplasma de outra (Figura 21). A transmissão de corrente iónica ocorre passivamente de um neurónio para o outro e este sinal eléctrico pode ser propagado nos dois sentidos sem qualquer modificação nem perda de amplitude. As sinapses elétricas existem em número consideravelmente menor que as sinapses químicas.

### 1.3.1.2. SINAPSES QUÍMICAS

A grande maioria das sinapses responsáveis pela comunicação entre neurónios é química e nestas está envolvido um mensageiro químico – neurotransmissor - produzido pelo neurónio pré-sináptico. As sinapses químicas apresentam um terminal pré-sináptico onde se propaga um potencial de ação e um terminal pós-sináptico, onde se gera uma resposta ao potencial de ação, havendo entre os dois terminais um espaço ou fenda microscópica com dimensões da ordem dos 20-450 nm, designada de fenda sináptica. Deste modo, para que exista comunicação entre dois neurónios, mediante uma sinapse química, tem de considerar-se um neurónio pré-sináptico, a própria fenda sináptica e o neurónio pós-sináptico (Figura 21).

**Figura 21** - Sinapse elétrica e sinapse química. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.

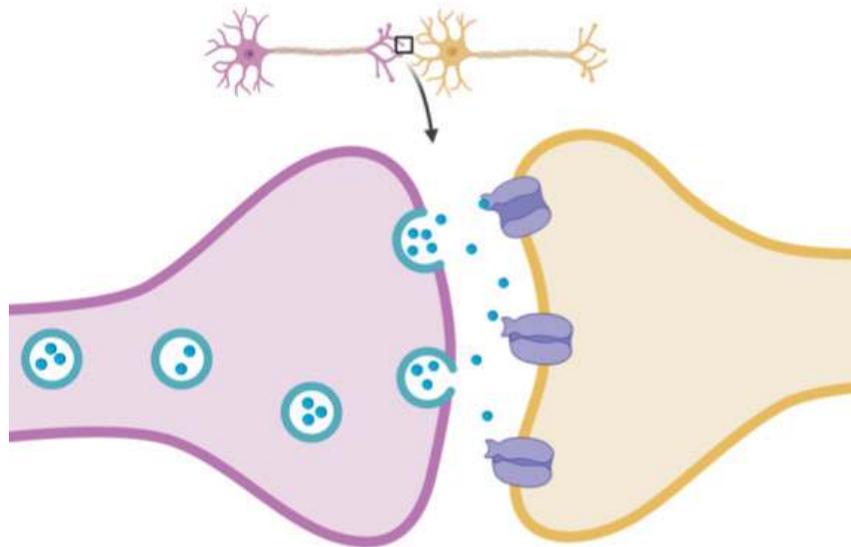


### 1.3.2. Características do terminal pré-sináptico

Num neurónio pré-sináptico típico, a membrana da zona terminal do axónio sofre uma série de modificações estruturais que se caracterizam quer por um número elevado de canais de voltagem para o ião  $\text{Ca}^{2+}$ , para além dos tradicionais canais de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , já referidos anteriormente, quer pela presença de numerosas vesículas sinápticas. Esta região é denominada botão terminal e existe nas telodendrites.

As vesículas sinápticas são pequenos reservatórios de neurotransmissores previamente produzidos pelo neurónio. A principal função das vesículas sinápticas reside no armazenamento e posterior libertação de neurotransmissores. Estas são organelos de dimensões reduzidas (20 a 40 nm) e formadas por uma relação proteína: fosfolípidos da ordem de 1:3. Apresentam-se de três tipos: i) vesículas pequenas e claras que contêm os neurotransmissores acetilcolina (ACh), glicina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato; ii) vesículas pequenas, mas muito densas e portadoras de catecolaminas e iii) vesículas grandes e densas contendo neuropeptídeos. A nível de proteínas existem as proteínas de transporte, envolvidas na captação do neurotransmissor por parte da própria vesícula e as proteínas de tráfego, as quais participam nos processos de exocitose, endocitose e posterior reciclagem vesicular (Figura 22).

**Figura 22** - Sinapse química: região terminal pré-sináptica e região pós-sináptica. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



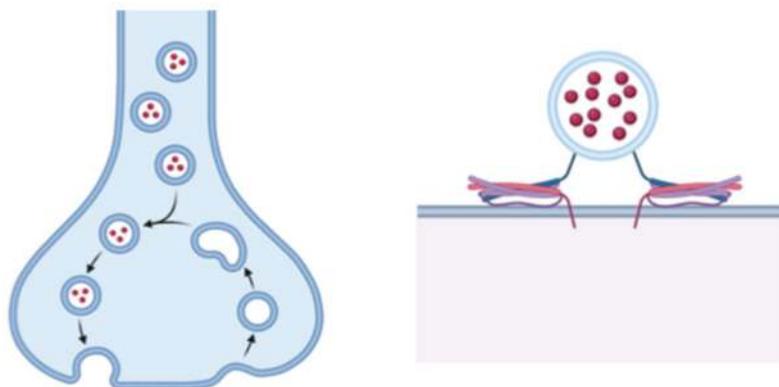
Os neurotransmissores, uma vez formados no citoplasma do terminal pré-sináptico, têm de ser transportados para o interior das vesículas sinápticas. Existem diversas proteínas transportadoras que os deslocam para o lúmen das vesículas sinápticas e todas estas proteínas transportadoras dependem de um gradiente eletroquímico que é gerado pela bomba de prótons  $H^+$ -ATPase vesicular. Em seguida as vesículas associam-se em pequenos grupos constituindo *clusters* e posicionam-se próximo da zona terminal pré-sináptica. A ancoragem e fusão da membrana pré-sináptica com a membrana da vesícula é dependente das proteínas SNARE da membrana plasmática do neurónio pré-sináptico e da proteína SNARE da membrana vesicular. Nesta fase, conhecida por fase de iniciação ou *priming*, considera-se que a vesícula carregada de neurotransmissor é competente, na medida em que uma entrada massiva de  $Ca^{2+}$  pode proporcionar a sua abertura e a libertação do neurotransmissor. A fusão entre a membrana plasmática do neurónio pré-sináptico com a membrana da vesícula sináptica tem como finalidade a libertação do neurotransmissor na fenda sináptica e resulta de processos moleculares muito precisos. A grande maioria dos neurónios pré-sinápticos apresenta muitos terminais sinápticos que recebem o potencial de ação que percorre o axónio. Todavia, apenas 10 a 20% dos potenciais de ação podem converter o sinal elétrico da célula pré-sináptica num sinal químico na forma de neurotransmissor, o qual vai ligar-se a um recetor de membrana da célula pós-sináptica para ser novamente convertido em sinal elétrico. Este processo é regulado por mensageiros intracelulares e também por moduladores extracelulares.

### 1.3.2.1. A LIBERTAÇÃO DO NEUROTRANSMISSOR

O controlo da libertação de um neurotransmissor pela vesícula depende do influxo do ião  $\text{Ca}^{2+}$ , mediante a abertura de canais de voltagem existentes na membrana terminal do neurónio pré-sináptico, quando esta região é despolarizada pelo potencial de ação que a alcança. Deste modo, o ião  $\text{Ca}^{2+}$  atua como mensageiro intracelular e promove, na célula, uma série de reações bioquímicas em cascata que têm uma finalidade conduzir à libertação de neurotransmissores por parte do neurónio pré-sináptico. Este controlo pelo influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  é deveras importante requerendo aumentos na concentração deste ião de 100 nM para valores superiores a 200  $\mu\text{M}$ . Os canais de  $\text{Ca}^{2+}$  interagem fracamente com as proteínas SNARES quando as concentrações são basais, interagem fortemente para concentrações limiares (i.e. 20 a 50  $\mu\text{M}$ ) e desacoplam-se na presença das concentrações máximas. Os iões de  $\text{Ca}^{2+}$  são depois sequestrados pelo retículo endoplasmático, pelas mitocôndrias ou bombeados para fora da célula na medida em que são um catião característico do meio extracelular. O processo no qual ocorre a libertação do neurotransmissor pela vesícula denomina-se exocitose, sendo a ligação entre a excitação (influxo de  $\text{Ca}^{2+}$ ) e a exocitose do neurotransmissor realizada pela proteína sinaptagmina.

Uma vez libertado na fenda sináptica, o neurotransmissor difunde-se para a membrana do neurónio pós-sináptico para se ligar a um recetor. A quantidade de neurotransmissor libertada é diretamente dependente da frequência com que os potenciais de ação alcançam a região terminal do neurónio pré-sináptico. Desta forma, quanto maior a frequência, maior o número de vesículas que libertam o neurotransmissor. A grande maioria das vesículas sinápticas são recicladas na área do terminal sináptico no qual existem invaginações da membrana plasmática recobertas por complexos moleculares constituídos por clatrina e adaptadores proteicos (Figura 23).

**Figura 23** - Libertação dos neurotransmissores pela fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática do neurónio pré-sináptico. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



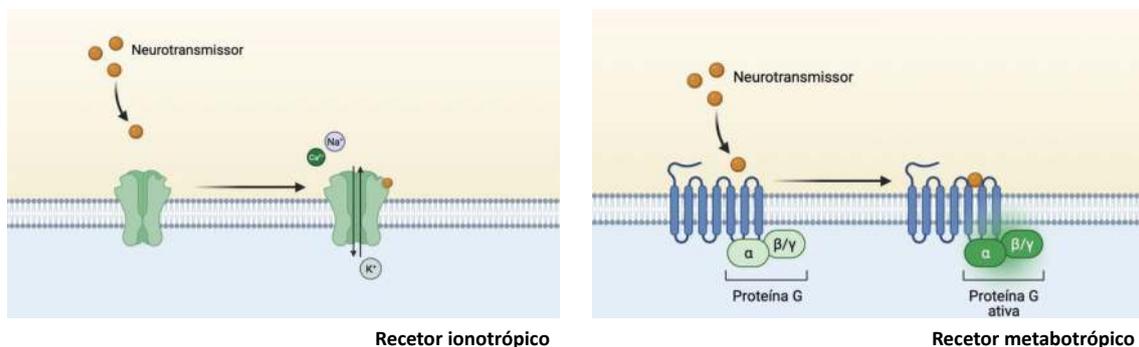
A influência de um neurotransmissor depende do tipo de neurotransmissor, da quantidade de neurotransmissor libertada, da densidade de recetores envolvidos e da sensibilidade desses recetores ao neurotransmissor.

### 1.3.3. Características do terminal pós-sináptico

A nível do neurónio pós-sináptico, a membrana caracteriza-se pela presença de recetores para os neurotransmissores, sendo frequente a presença de *clusters* de recetores que são fortemente mantidos na membrana pela presença de proteínas específicas.

As proteínas existentes na membrana do neurónio (ou célula) pós-sináptico, que apresentam como função a receção de neurotransmissores, são classificadas em dois grupos de recetores de acordo com a sua estrutura: i) recetores tipo canal iónico (ionotrópicos) e ii) recetores associados a proteínas G (metabotrópicos). Qualquer um destes recetores apresenta uma componente de ligação que se exterioriza, a partir da membrana para a fenda sináptica, e um componente ionóforo (i.e., uma molécula solúvel em lípidos) que atravessa toda a membrana pós-sináptica (Figura 24).

**Figura 24** - Recetores na membrana pós-sináptica do tipo ionotrópico ou metabotrópico. Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



#### 1.3.3.1. RECETORES IONOTRÓPICOS

Os recetores ionotrópicos são constituídos por várias subunidades muito heterogéneas, o que lhes confere uma grande diversidade funcional. Apresentam um local específico para ligação ao neurotransmissor e um canal iónico (Figura 24). O canal iónico introduz um poro hidrofílico na membrana que permite a passagem dos iões ao mesmo tempo que evita o contacto com o interior hidrofóbico da mesma. A despolarização da membrana pós-sináptica, ou a hiperpolarização, depende da permeabilidade do canal a certos iões. Desta forma, a permeabilidade não específica a catiões univalentes gera despolarização da membrana por influxo de Na<sup>+</sup> (ou outros catiões), enquanto a permeabilidade a aniões, tal como o Cl<sup>-</sup>, conduz a hiperpolarização. Os neurotransmissores que utilizam os canais ionotrópicos promovem a

abertura ou o fecho dos canais de membrana na ordem dos milésimos de segundo, o que proporciona um meio de controlo muito rápido dos neurónios pós-sinápticos.

### 1.3.3.2. RECETORES METABOTRÓPICOS

Os recetores metabotrópicos consistem numa única cadeia polipeptídica que possui sete domínios transmembranares hidrofóbicos com o terminal amino no meio extracelular e o terminal carboxila no meio intracelular e cada recetor interage com um tipo específico de proteína G. São as diferenças na estrutura destes recetores que possibilitam diferenças no reconhecimento de um ligante e também no acoplamento a determinada proteína G (Figura 24). Estas fazem parte de uma grande família de proteínas que, no estado inativo, se encontram acopladas a recetores no meio intracelular. Quando ocorre a ativação pelo estímulo adequado, podem migrar para o citoplasma e catalisar a síntese de segundos mensageiros tais como adenosina monofosfato cíclico (cAMP); guanosina monofosfato cíclico (cGMP); diacilglicerol (DAG); inositol trifosfato (IP3), entre outros, ativar enzimas ou mesmo canais iónicos. Quando os canais iónicos são ativados existe uma abertura prolongada dos mesmos, ao contrário do que sucede com os recetores ionotrópicos, alterando assim a polaridade da membrana.

## 1.4. Potenciais locais ou potenciais graduados

Referiu-se que a existência de um potencial de ação resulta de um aumento transitório da permeabilidade ao ião  $\text{Na}^+$ , seguido pelo aumento da permeabilidade ao ião  $\text{K}^+$ , sendo a sua propagação ativa, mantendo a amplitude constante (entre 70 a 100 mV) e sendo o potencial de ação caracterizado por duração rápida (entre 1 a 10 ms).

Um potencial de ação não é um potencial local. Considera-se um potencial local ou graduado, a mudança transitória do potencial de membrana após um estímulo num dado local da célula. Como consequência, a célula nesse local pode tornar-se mais positiva (despolarização) ou mais negativa (hiperpolarização). É importante salientar que o potencial local ou graduado vai perdendo intensidade à medida que se afasta do local onde foi gerado, advindo daqui a designação de "graduado". Os potenciais locais encontram-se geralmente restritos a 1-2 mm do seu local de origem e decrescem quer com a distância quer com o tempo. A sua amplitude é pequena (entre 0,1-10 mV) e a sua duração é de 5-100 ms.

Os estímulos para a ocorrência de um potencial local ou graduado são: i) uma dada corrente elétrica originada por uma tensão externa – potencial eletrotónico; ii) a ativação de um recetor especializado – potencial gerador ou recetor) e iii) um determinado agente

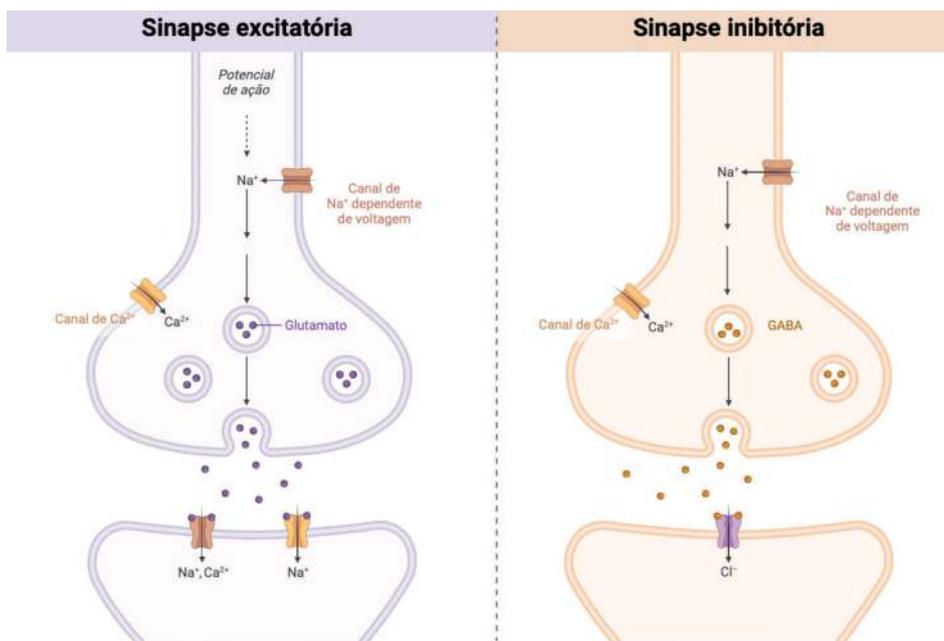
químico (neurotransmissor) que atua num canal iónico - potencial sináptico. Em todos os potenciais locais existe uma alteração local da permeabilidade da membrana aos iões  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ou  $\text{Cl}^-$ . Se o potencial local ou graduado é de  $-55 \text{ mV}$  (potencial limiar) na zona de gatilho do neurónio, será gerado um potencial de ação que se propagará ao longo do axónio até às terminações axónicas.

#### 1.4.3.1. POTENCIAIS PÓS-SINÁPTICOS EXCITATÓRIO E INIBITÓRIO

Uma das funções das sinapses é a geração do potencial pós-sináptico, que é um potencial local ou graduado. Como já foi descrito, durante o período de repouso apenas se encontram abertos os canais de vazamento, encontrando-se os canais com portão (canais de voltagem ou canais ativados por ligante) fechados. Quando um neurotransmissor é libertado e reconhecido pelo recetor existente na célula pós-sináptica, vai ativar um canal por ligante que vai gerar uma alteração do potencial de membrana.

Como esta alteração do potencial ocorre na membrana de uma célula pós-sináptica este potencial é designado por potencial pós-sináptico. Existem dois tipos de potenciais pós- sinápticos: i) o potencial pós-sináptico excitatório (sigla em inglês PEPS) e o ii) potencial pós-sináptico inibitório (sigla em inglês PIPS). No primeiro caso existe um estímulo que tende a aumentar a probabilidade de gerar um potencial de ação no neurónio e no segundo caso, um estímulo que tende a diminuir a viabilidade de se gerar um potencial de ação (Figura 25).

**Figura 25** - Potencial pós-sináptico excitatório (PEPS) e potencial pós-sináptico inibitório (PIPS). Ilustração criada com recurso ao software BioRender.



Os canais com portão ativados por ligante respondem de modo diferente aos neurotransmissores e desta forma estes podem ser classificados em excitatórios e em inibitórios. Um neurotransmissor excitatório, ao ligar-se ao recetor do canal, irá promover a abertura dos canais ativos de  $\text{Na}^+$  e de  $\text{K}^+$  e estes iões irão movimentar-se de acordo com o seu gradiente de concentração. Todavia, o ião  $\text{Na}^+$  consegue entrar mais rapidamente na célula quando comparado com a saída do ião  $\text{K}^+$  (devido ao gradiente eletroquímico) e a entrada massiva de iões  $\text{Na}^+$  vai tornar o potencial da célula mais positivo relativamente ao valor em repouso, ou seja, significa que ocorre uma despolarização. Diz-se que se formou um potencial pós-sináptico excitatório (PEPS) (Figura 25).

Se o neurotransmissor for do tipo inibitório, ao ligar-se ao recetor do canal irá promover uma hiperpolarização, ou seja, vai tornar ainda mais negativo o potencial de membrana. Esta situação é causada porque este tipo de neurotransmissores permitem a abertura de canais químicos quer de  $\text{K}^+$  (o qual abandonará a célula tornando-a mais negativa), quer de  $\text{Cl}^-$  (o qual sendo um anião característico do meio extracelular, vai entrar na célula a favor do seu gradiente de concentração tornando-a mais negativa). Em ambas as situações, gera-se um potencial pós-sináptico inibitório (PIPS) (Figura 25). Deste modo, um potencial local pode ser despolarizador ou hiperpolarizador, mas em qualquer dos casos esta alteração no potencial de membrana dissipa-se muito rapidamente.

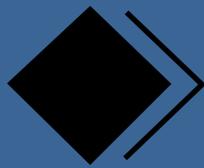
Uma característica importante dos potenciais locais é que estes se podem somar, e este somatório pode ser espacial ou temporal. No primeiro caso resulta da estimulação simultânea em vários pontos muito próximos da membrana e no segundo, resulta da estimulação repetida e muito rápida no mesmo local da membrana. Quando um conjunto de potenciais locais consegue alcançar o limiar de excitabilidade de uma dada célula nervosa gera-se um potencial de ação. Os potenciais locais são assim eventos importantes que se propagam de modo passivo na membrana e codificam exatamente um sinal que apresenta amplitude proporcional à sua intensidade.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho é apoiado/financiado por Fundos Nacionais através da FCT - Fundação para a Ciência e a Tecnologia, no âmbito do projeto UIDB/04033/2020 (<https://doi.org/10.54499/UIDB/04033/2020>).

## REFERÊNCIAS

1. BARRET, K.E. et al. 2019. Ganong's Review of Medical Physiology, 26<sup>rd</sup> edition (LANGE Basic Science). Editora McGraw - Hill Medical.
2. BURGGREN, W.W. et al. 2001. Eckert Animal Physiology. Mechanisms and Adaptations. W.H. Freeman & Co.
3. KLEIN, B.G. et al. 2019. Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology, 6<sup>th</sup> edition, Saunders, Elsevier.
4. MARIEB, E. et al. 2019. Human Anatomy & Physiology, 11<sup>th</sup> edition, Pearson Education.
5. WIDMAIER, E.P. et al. VANDER Fisiologia Humana: os mecanismos das funções corporais, 14<sup>a</sup> edição, Guanabara, Koogan.



científica digital



**VENDA PROIBIDA - ACESSO LIVRE - OPEN ACCESS**

