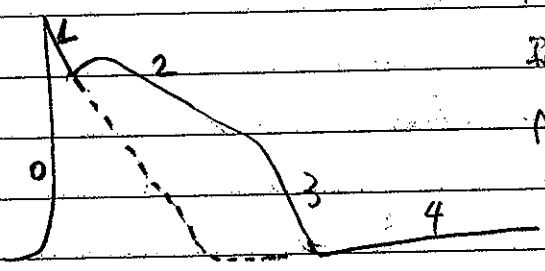


transiente de Ca^{2+} (I_{CaT}) (A), Corrente de sódio (B) e algumas das principais correntes iônicas, I_{CaL} - corrente de Ca^{2+} por canais tipo L, I_{CaT} - corrente de Ca^{2+} por canais tipo T, I_{NaCa} - corrente de troca Na/Ca, $I_{NaK-ATPase}$ - corrente gerada pela ATPase de Na/K, I_{Ks} - corrente repolarizante tempo independente, I_{to} - corrente repolarizante de potássio.

O esquema abaixo indica as diversas fases do PA e as respectivas correntes de cada fase:



Na fase 0, $I_{Na} > I_K$ e I_{Na} é a corrente mais proeminente.

No pico do PA I_{Na} cai para 1% de seu valor e a corrente de Ca^{2+} chega a 43% do máximo (valor absoluto de I_{CaL} e I_{Na} são $\approx 4 A/F$). No este ponto $(I_{Na} + I_{CaL}) = I_K$.

Na fase 1 de repolarização rápida ocorre grande inativação de I_{Na} e ativação de I_{to} . Nesta fase, a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (vide $[Ca]$ na Fig. 4.29) ativa I_{Ca} - corrente de canais ativada por Ca^{2+} . No rato, I_{to} pode ser tão pronunciada que o platô acaba eliminado (veja linha pontilhada).

O longo platô (fase 2) é caracterizada por um balanço entre saída e entrada de corrente. Nesta fase a corrente de entrada é principalmente I_{CaL} e a de saída por correntes de K através de canais retificadores (I_{Kur} , I_{Ker} e I_{Ks} , não mostrados na figura 4.29). (fase 3)

Em algum ponto a repolarização se acelera de modo que E_m volte ao PR. A corrente de potássio I_{Ks} é importante na parte inicial deste decaimento mais acelerado, seguida pela I_{to} quando $E_m \leq -30mV$ o acelera mais o retorno de E_m para PR. A fase 4 é correspondente à fase de despolarização lenta que se inicia com a corrente I_f que se ativa com a hiperpolarização.

A Figura 4.30 ilustra o PA de células dos nódulos Sinus atrial e Atrio ventricular.

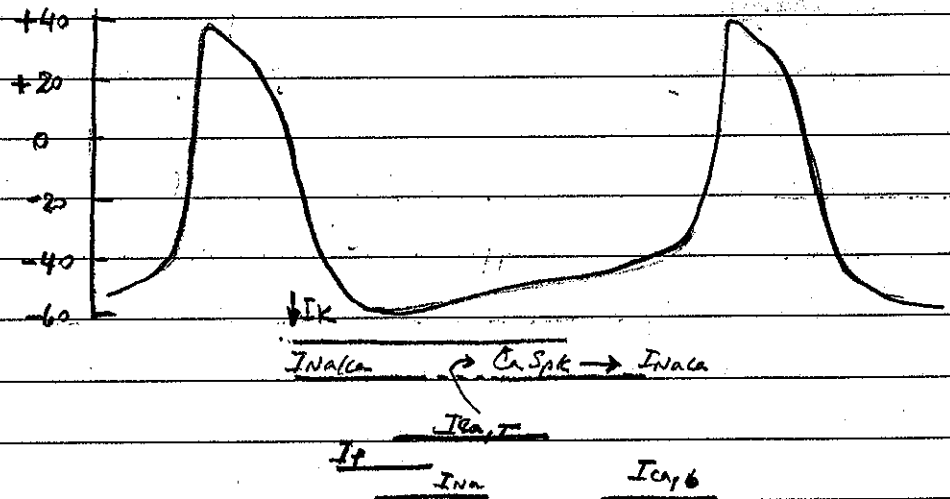


Figura 4.30. Correntes que contribuem para a atividade marcapasso das células nodais. Inativação de corrente de K^+ (de saída) é contraposta pelas outras correntes (I_{NaCa} , I_f , $I_{Ca,T}$, $I_{Ca,L}$ e $I_{Ca,B}$).

Despolarizações precoces e tardias

A Figura 4.31 ilustra os fenômenos de despolarizações precoces e tardias (Early and Delayed after depolarization).

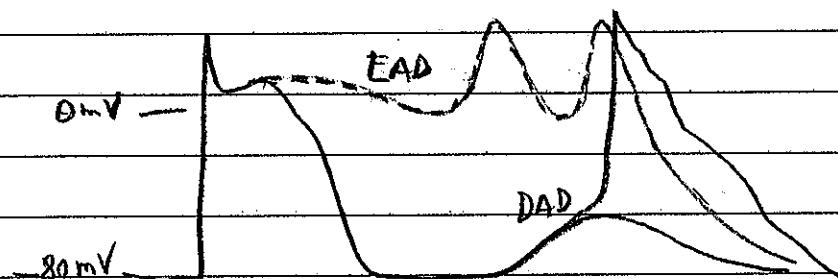


Figura 4.31 PA e arritmias. EAD - Early after depolarization; DAD - Delayed after depolarization. Reativação do PA pode ocorrer tal vez por reativação.

de I_{Ca} sobrecarga do Ca^{2+} no R.S seguida de liberação espontânea de Ca^{2+} além das correntes I_{NaCa} , I_{Ca} e I_{Na} podem ser a causa dos DADs.

Modificações do platô (e consequentemente da duração do período refratário) das células de diferentes partes do coração podem ser a causa de outra importante arritmia: a arritmia por excitação reentrante.

5. Propagação de potenciais de ação no nervo. Constantes do cabo. Modelos do núcleo condutor. Teoria dos circuitos locais. Condução saltatória.

A propagação da atividade elétrica no nervo depende não só de sua excitabilidade, mas também da sua estrutura de cabo condutor. Já sabemos que a membrana do axônio possui uma resistência transversa r_m e uma capacitância transversa c_m . Se quisermos propor um circuito para representar um certo comprimento longitudinal de um axônio é preciso considerar a resistência longitudinal do meio externo, r_o e a resistência longitudinal do axoplasma, r_i . O circuito completo está apresentado na Figura 5.1 (A).

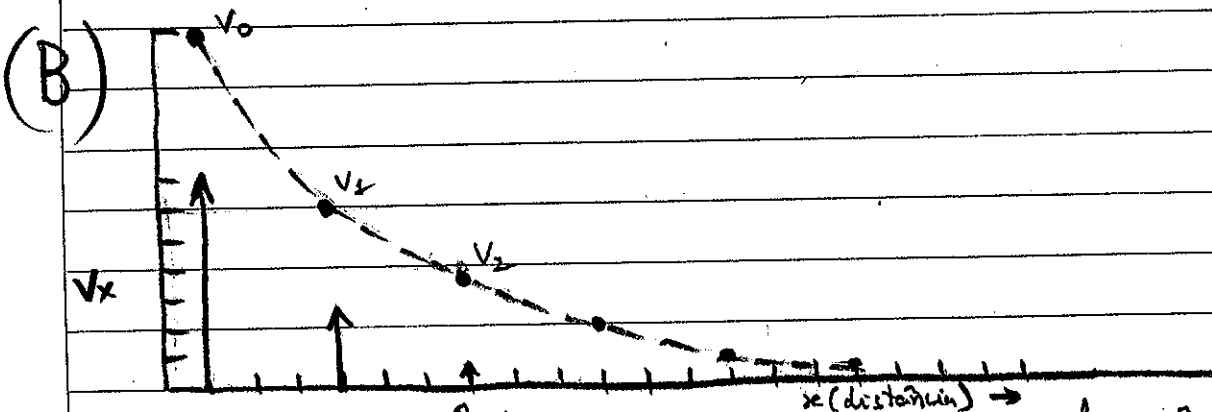
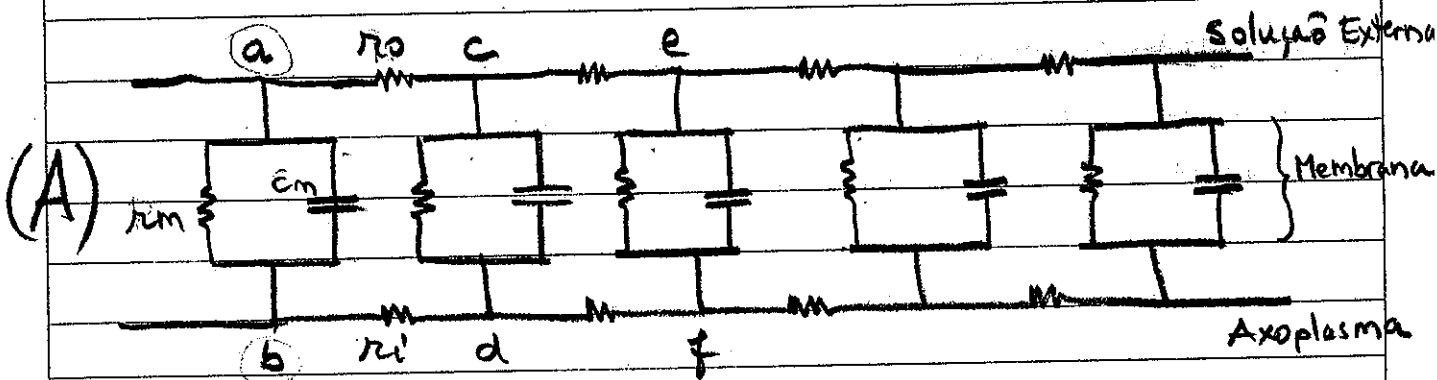


Figura 5.1 Modelo elétrico das propriedades passivas do axônio. A parte inferior mostra a distribuição em steady-state do potencial transmembrana, quando uma fonte de corrente contínua é conectada entre a e b.

Esta forma de representação do axônio é denominada de teoria do nêuron condutor uma vez que assume que o axônio se comporta como um cabo com baixa isolamento. É assumido que a membrana seja uma estrutura contínua. O potencial de membrana não é representado e para incorporá-lo bastaria introduzir uma bateria em série com R_m . Na nossa explicação não precisamos disto porque a análise será feita apenas para uma mudança local de V_m . O circuito também omite a resistência radial do nêuron e do axoplasma.

Aplicando corrente em um ponto x_0 do axônio fazemos estabelecer uma tensão V_0 através da membrana. A tensão através da membrana em um ponto distante de x_0 , x (V_x) deve depender da distância x e porque existem capacitores esta tensão deve depender também do tempo t . Deste modo torna-se interessante saber como V varia com x e t . Assumimos que R_m , C_m , r_o e r_i não variam ao longo do cabo que é infinitamente longo.

A corrente que flui transversalmente à membrana I_m será a soma das correntes através de R_m e C_m em série

$$I_m = \frac{V}{R_m} + C_m \frac{dV}{dt} \quad 3.1$$

A corrente (i) que flui longitudinalmente pelas resistências r_o e r_i deve ser progressivamente menor a medida que se afasta da fonte, porque uma fração constante é desviada através da membrana a cada unidade de comprimento. Assim:

$$i = - \frac{dV}{dx} \left(\frac{1}{r_o + r_i} \right) \quad 3.2$$

$$I_m = - \frac{di}{dx} \quad 3.3$$

Deste modo:

$$im = \left(\frac{1}{r_0 + r_1} \right) \frac{d^2 V}{dx^2} \quad \text{Eq. 5.4}$$

e juntando as duas equações anteriores (5.4 e 5.1)

$$\frac{V_1}{r_m} + cm \frac{dV}{dt} = \left(\frac{1}{r_0 + r_1} \right) \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad \text{Eq. 5.5}$$

ou

$$V = \left(\frac{r_m}{r_0 + r_1} \right) \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - r_m cm \frac{\partial V}{\partial t} \quad \text{Eq. 5.6}$$

Podemos agora definir duas constantes: a constante de espaço λ e a constante de tempo τ .

$$\lambda^2 = \frac{r_m}{r_0 + r_1} \quad \text{Eq. 5.7}$$

$$\tau = r_m cm \quad \text{Eq. 5.8}$$

assim

$$V = \lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{\tau}{\partial t} \frac{\partial V}{\partial t} \quad \text{Eq. 5.9} \quad \text{e aqui}$$

fica definido V como função de x e t ou $V = f(x, t)$. Há diferentes maneiras de resolver Eq. 5.9 e há necessidade de várias transformações. Vamos considerar alguns resultados mais simples. Considere a situação em que uma corrente constante, aplicada por um tempo "infinito".

para gerar V_0 no ponto de aplicação da corrente. A tensão em um ponto x será V_x . Assim a equação geral torna-se:

$$V = \lambda^2 \frac{d^2 V}{dx^2} \quad \text{eq. 5.10}$$

A solução que interessa, desta equação é:

$$V_x = V_0 e^{-x/\lambda} \quad \text{eq. 5.11}$$

Isso significa que a tensão cai exponencialmente com a distância. Na Figura 5.1 A, a partir de V_0 , V cai com x e se $x = \lambda$

$V_x = V_0 e^{-1}$ ou seja λ é o comprimento ao qual a tensão caiu para $1/e$ do seu valor inicial.

A carga Q , na membrana pode ser derivada de:

$$Q = \epsilon_m \int_0^{\infty} V dx \quad \text{eq. 5.12}$$

ou seja, pela integração de equação 5.11 com relação a x . Se a corrente aplicada é constante e se inicia em $t=0$

$$Q_t = Q_{\infty} (1 - e^{-t/\tau}) \quad \text{eq. 5.13}$$

onde Q_t é a carga no instante t e Q_{∞} é a carga em um tempo infinito ($t \gg \tau$). Se a corrente que produz Q_{∞} é rapidamente desligada em $t=0$ a carga da membrana cai exponencialmente:

$$Q_t = Q_{\infty} e^{-t/\tau} \quad \text{eq. 5.14}$$

É o tempo necessário para que a variação da carga de membrana atinja $1/e$ do seu valor de regime. O efeito geral dos axônios que descrevem as mudanças de potencial em um dado ponto é que o potencial cai ou aumenta mais lentamente quanto mais longe do ponto de aplicação.

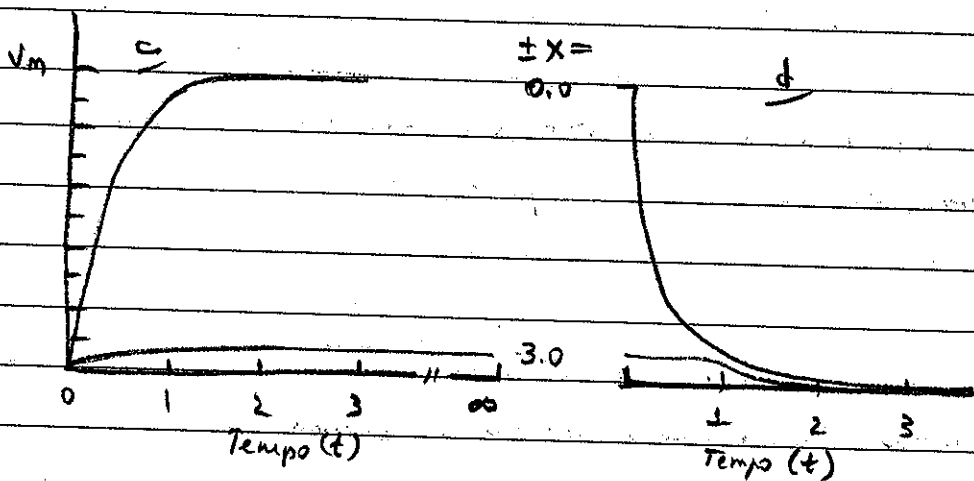
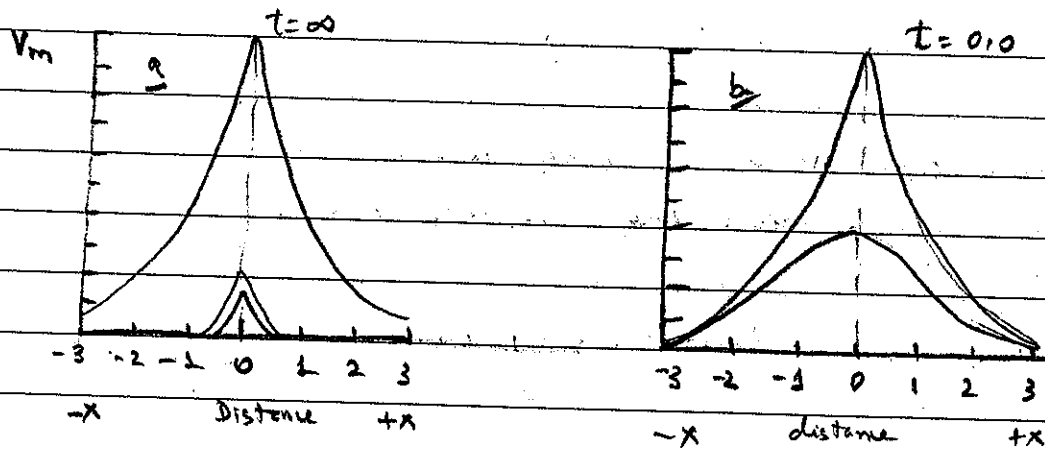


Figura 5.2 Distribuição teórica da diferença de potencial através da membrana neural, a partir de um deslocamento de potencial. Nos gráficos de a e b correspondem a distribuição espacial em tempos diferentes. Em c e d o curso temporal, das mudanças em pontos (x) diferentes.

A relação entre a resistência de uma unidade de membrana, bem como a resistência por unidade de área R_m ,

$$r_m = R_m / 2\pi a \quad \text{eq. 5.15}$$

onde a é o raio do axônio. De modo similar a capacitância por unidade de comprimento C_m pode ser relacionada com a capacitância por unidade de área C_m

$$C_m = 2\pi a C_m \quad \text{eq. 5.16}$$

A resistência do axoplasma, em unidades de comprimento do axônio, r_i , pode ser relacionada a resistividade do axoplasma R_i , por:

$$r_i = R_i / \pi a^2 \quad \text{eq. 5.17}$$

Exemplo:

Axônio de raio $25 \mu\text{m}$, resistência de membrana R_m de $2000 \Omega \text{cm}^2$, resistividade do axoplasma $R_i = 60 \Omega \text{cm}$ e a capacitância de membrana $C_m = 1 \mu\text{F cm}^{-2}$. Assim, r_m (resistência de uma unidade de comprimento) é $127000 \Omega \text{cm}$, r_i (resistência interna longitudinal) é $3060000 \Omega \text{cm}^{-1}$, e C_m (capacitância por unidade de comprimento) é $0.0157 \mu\text{F cm}^{-1}$.

Estas relações podem ser utilizadas nos espaços do núcleo condutor para análises lúcas. Vamos assumir que o axônio está em um volume grande de meio externo, de modo que $r_0 \ll r_i$ e poderá ser eliminada das equações. Vamos considerar a constante de espaço

$$\lambda^2 = \frac{r_m}{r_i + r_0} \quad \lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i}} \quad \text{eq. 5.18}$$

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m \pi a^2}{2 R_i R_i}}$$

$$\lambda = \sqrt{\frac{a R_m}{2 R_i}}$$

eq. 5.19

Se $\frac{R_m}{R_i}$ permanecer constante, então λ é proporcional ^{à raiz quadrada do} ao raio do axônio.

Agora,

$$G = \tau_m C_m$$

$$G = (R_m / 2\pi a)(2\pi a C_m)$$

$$\tau = R_m / C_m \quad \text{independente do raio!} \quad \text{eq. 5.20}$$

Outra relação útil:

$$i_m = \frac{\pi a^2 d^2 V}{R_i dx^2} \quad \text{eq. 5.21}$$

A densidade de corrente por unidade de membrana, (I_m) , relacionada com a corrente por unidade de comprimento

$$i_m = I_m \cdot 2\pi a$$

$$I_m = \frac{a d^2 V}{2 R_i dx^2}$$

eq. 5.22

A teoria do núcleo condutor foi testada por Hodgkin e Rushton (1946), usando eletrodos extracelulares. O potencial medido externamente é proporcional ao potencial transmembrana com constante de proporcionalidade $r_m / (r_m + r_i)$ e portanto as equações do núcleo condutor podem ainda ser aplicadas. Os resultados obtidos para R_m e C_m foram próximos daqueles obtidos por Cole e Curtis usando a ponte de Wheatstone.

Vamos agora examinar uma forma de deduzir as equações para o modelo do núcleo condutor e desenvolver a idéia da chamada teoria dos circuitos locais para explicar como um potencial de ação é propagado. A idéia é que ao aparecer um PA (vide Figura 5.1) o potencial de membrana atinge um valor V_0 de aproximadamente 4 vezes o limiar. O potencial em cd (Fig 5.1) irá ficar menos negativo vindo para V_1 , mas em algum ponto o limiar é ultrapassado e um PA surge em cd . Isto quer dizer que o potencial inicialmente vindo para V_2 vai, agora, para V_1 e novamente em algum ponto do tempo gera outro PA em ef . Assim um PA se propaga de ab para ef e irá continuar por toda a cadeia. Além disso, a menos que haja alguma mudança ao longo do comprimento da membrana, no limiar ou nas resistências ou capacitâncias do sistema, a velocidade de condução irá permanecer constante.

Esta hipótese de mecanismos de condução é conhecida como teoria dos circuitos locais, uma vez que postula que a condução seja dependente de correntes eletrotônicas que atravessam a membrana na fonte do PA. Os circuitos locais são apresentados na Figura 5.3. Observe que, para dar início às correntes locais passivas (eletrotônicas) no início do PA, deve haver algum fluxo de corrente de entrada no pico do PA. Este fluxo

de corrente é do negativo para o positivo. É análogo ao fluxo dentro de uma bateria. Em outras palavras, a energia necessária para causar correntes eletrotômicas que fluem do positivo para o negativo é derivada deste movimento de entrada de carga positiva no polo do PA (Fig 5.3). A "bateria" é colocada em ação em qualquer ponto particular onde o potencial de membrana ultrapassa o limiar daquela ponto.

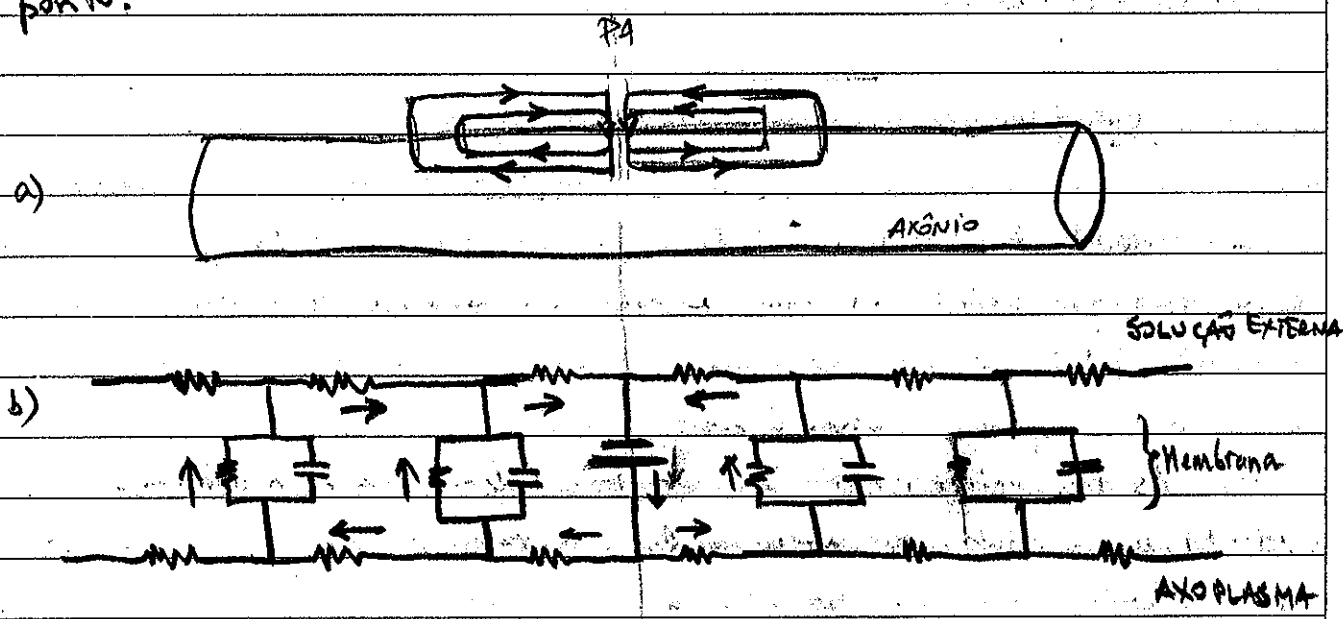


Figura 5.3 a: Correntes de circuito local estabelecidas por um PA. b: Modelo para ilustrar as correntes geradas por uma bateria inserida no modelo do núcleo condutor.

Modelo do núcleo condutor

A ideia do modelo e da teoria do núcleo condutor já está apresentada até aqui. Contudo julgo interessante explorar uma dedução formal para o modelo que é útil para deixar claro o que foi estabelecido como premissa e de que modo surge, como decorrência da aplicação do modelo, da teoria dos circuitos locais.

Vamos iniciar estabelecendo a condição básica fundamental para formulação do modelo;

Princípio básico: Há acoplamento espacial da corrente nos regiões adjacentes ao local de aparecimento de potencial (e.g. PA) na membrana.

A motivação crucial para desenvolvimento: "Várias propriedades da transmissão do PA são consequências da geometria da célula e das características elétricas dos meios intra e extracelular. Estas propriedades não dependem fortemente das características elétricas da membrana."

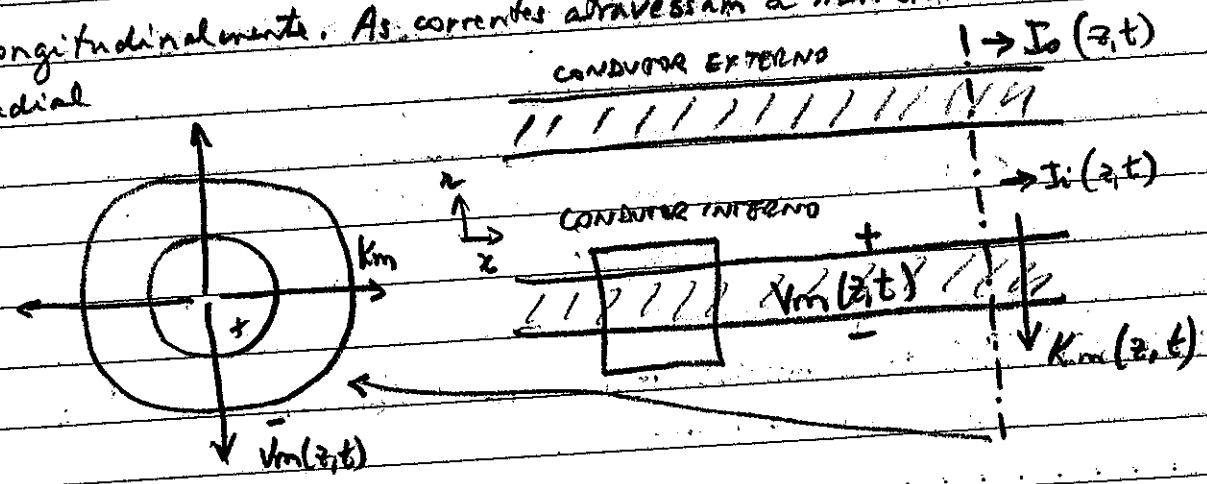
Premissas do modelo:

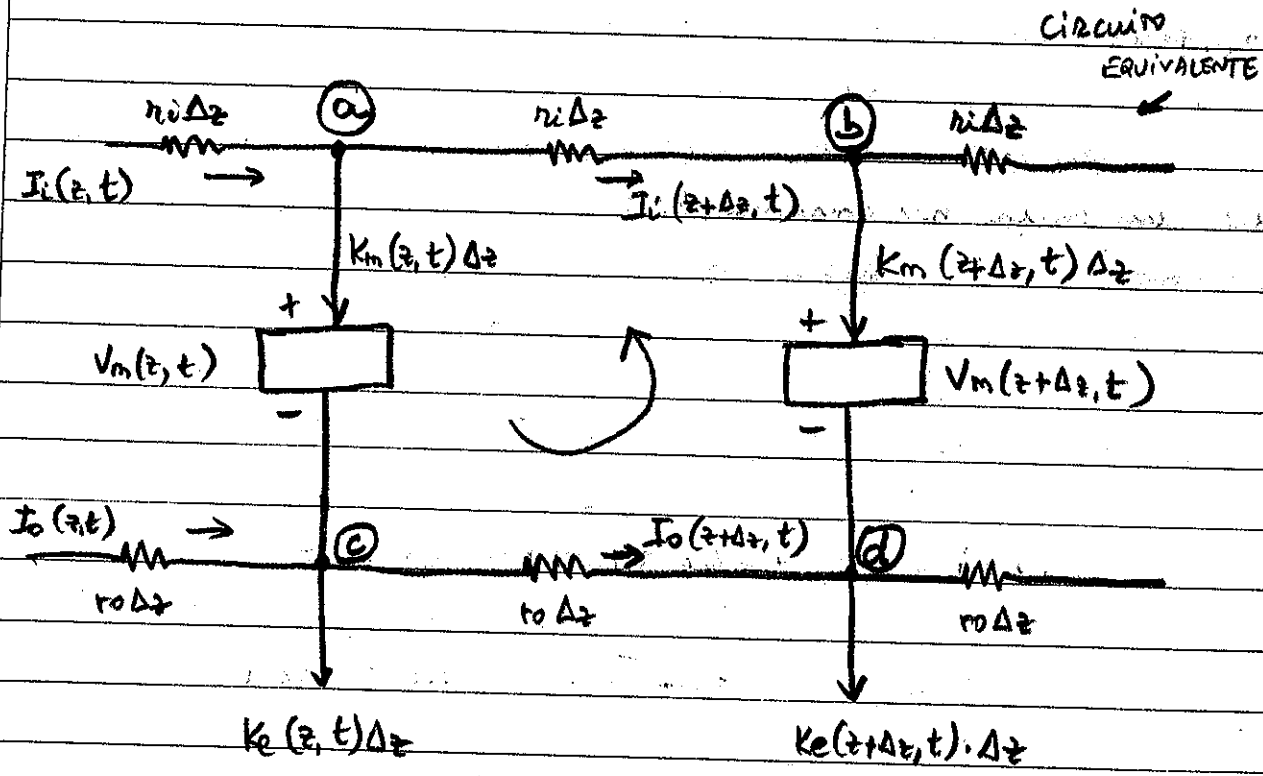
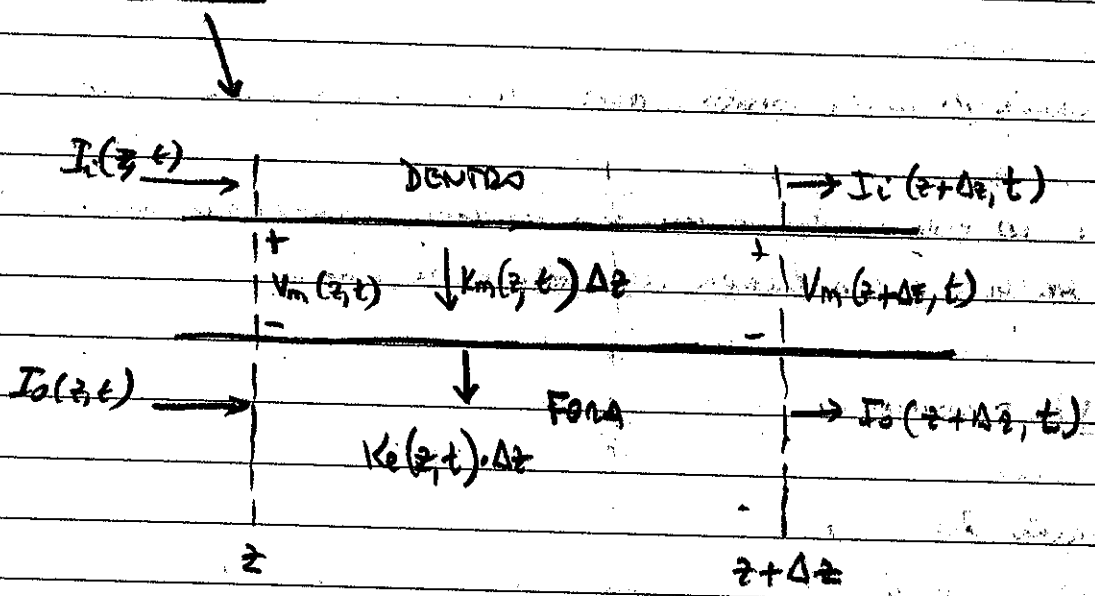
1. A célula é um cabo cilíndrico. A membrana celular separa os dois meios que são homogêneos, isotrópicos e condutores ôhmicos de corrente;

2. As variáveis elétricas tem simetria cilíndrica de modo que seja válido um modelo uni-dimensional;

3. Assume-se a descrição de corrente e tensão pela teoria de circuitos;

4. As correntes nos condutores internos e externos fluem apenas longitudinalmente. As correntes atravessam a membrana no sentido radial





onde

$I_o(z, t)$: corrente longitudinal fluindo na direção positiva de z pelo condutor externo _____ A

$I_i(z, t)$: corrente longitudinal fluindo pelo condutor interno - A

$K_m(z, t)$: corrente total que flui de dentro para fora da célula por unidade de comprimento (densidade de corrente) - A/cm

$K_e(z, t)$: corrente total por unidade de comprimento aplicada por fontes externas (aplicada simetricamente) - A/cm

$V_m(z, t)$: potencial de membrana, Positivo quando o condutor interno tem potencial mais positivo com relação ao condutor externo - V (na região do PA).

r_o : resistência por unidade de comprimento do condutor externo - Ω /cm.

r_i : resistência por unidade de comprimento do condutor interno - Ω /cm.

Aplicando a lei de Kirchoff para os nós (a) e (c)

$$(a) \quad I_i(z, t) = I_i(z + \Delta z, t) + K_m(z, t) \Delta z$$

$$(c) \quad I_o(z, t) + K_m(z, t) \Delta z = I_o(z + \Delta z, t) \Delta z + K_e(z, t) \Delta z$$

Aplicando a lei das malhas de Kirchoff para (a) (b) (c) (d) teremos:

$$V_m(z, t) + r_o \Delta z \cdot I_o(z + \Delta z, t) - r_i \Delta z \cdot I_i(z + \Delta z, t) - V_m(z + \Delta z, t) = 0$$

Rearranjando e dividindo por Δz :

$$\frac{I_i(z+\Delta z, t) - I_i(z, t)}{\Delta z} = -K_m(z, t)$$

$$\frac{I_o(z+\Delta z, t) - I_o(z, t)}{\Delta z} = K_m(z, t) - K_e(z, t)$$

$$\frac{V_m(z+\Delta z, t) - V_m(z, t)}{\Delta z} = r_o I_o(z+\Delta z, t) - r_i I_i(z+\Delta z, t)$$

tomando o limite para $\Delta z \rightarrow 0$ nas expressões acima :

$$1. \frac{\partial I_i}{\partial z} = -K_m(z, t) \quad \text{eq. 5.23}$$

$$2. \frac{\partial I_o}{\partial z} = K_m(z, t) - K_e(z, t) \quad \text{eq. 5.24}$$

$$3. \frac{\partial V_m}{\partial z} = r_o I_o(z, t) - r_i I_i(z, t) \quad \text{eq. 5.25 (derivando)}$$

$$4. \frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} = r_o \frac{\partial I_o(z, t)}{\partial z} - r_i \frac{\partial I_i(z, t)}{\partial z} \quad \text{eq. 5.26}$$

substituindo 5.23 e 5.24 em 5.26

temos :

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} = (r_0 + r_i) K_m(z, t) - r_0 K_e(z, t) \quad \text{eq. 5.27}$$

que é a equação do núcleo condutor! Esta equação é válida independentemente das propriedades elétricas da membrana que podem ser não lineares e variantes no tempo.

Vamos agora explorar algumas soluções da equação 5.27 que caracterizaremos como consequências do modelo:

1. Fluxo de corrente durante a passagem de um PA: "teoria dos circuitos locais".

Considere que um PA esteja se propagando ao longo de um axônio e que não haja eletrodos externos, ou seja, $K_e = 0$. A equação do núcleo condutor (ENC) fica:

$$K_m(z, t) = \frac{1}{r_0 + r_i} \frac{\partial^2 V_m(z, t)}{\partial z^2} \quad \text{eq. 5.28}$$

Considerando que não exista acúmulo de carga em um plano perpendicular ao axônio:

$$I_i(z, t) = -I_o(z, t) \quad \text{eq. 5.29}$$

Agora, a partir de 5.29 e de 5.26, ou seja

$$\text{eq. 5.26} \quad \frac{\partial V_m(z, t)}{\partial z} = r_0 I_o(z, t) - r_i I_i(z, t) \quad \text{e eq. 5.29 acima}$$

$$v = RI \quad I < \frac{v}{R}$$

temos:

$$I_0(z,t) = \frac{1}{z_0 + Rl} \frac{\partial V_m(z,t)}{\partial z} \quad \text{eq. 5.30} \quad \checkmark \leftarrow \text{5.24}$$

Agora veja este artifício: Para um PA se propagando na direção \pm e com velocidade v constante

$$V_m(z,t) = f\left(t \pm \frac{z}{v}\right)$$

$$\frac{\partial V_m(z,t)}{\partial z} = \pm \frac{1}{v} f'\left(t \pm \frac{z}{v}\right) \quad \frac{\partial V_m}{\partial t} = f'\left(t \pm \frac{z}{v}\right)$$

Assim: $\pm v \frac{\partial V_m}{\partial z} = \frac{\partial V_m}{\partial t}$ eq. 5.31 \checkmark

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} = \frac{1}{v^2} f''\left(t \pm \frac{z}{v}\right); \quad \frac{\partial^2 V_m}{\partial t^2} = f''\left(t \pm \frac{z}{v}\right)$$

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 V_m}{\partial t^2} \quad \text{eq. 5.32} \quad \checkmark$$

Substituindo 5.31 em 5.28 e 5.32 em 5.30 podemos tornar as seguintes equações:

$$I_0(z, t) = \frac{1}{(r+ri)r} \frac{\partial V_m(z, t)}{\partial t} \quad \text{eq. 5.33}$$

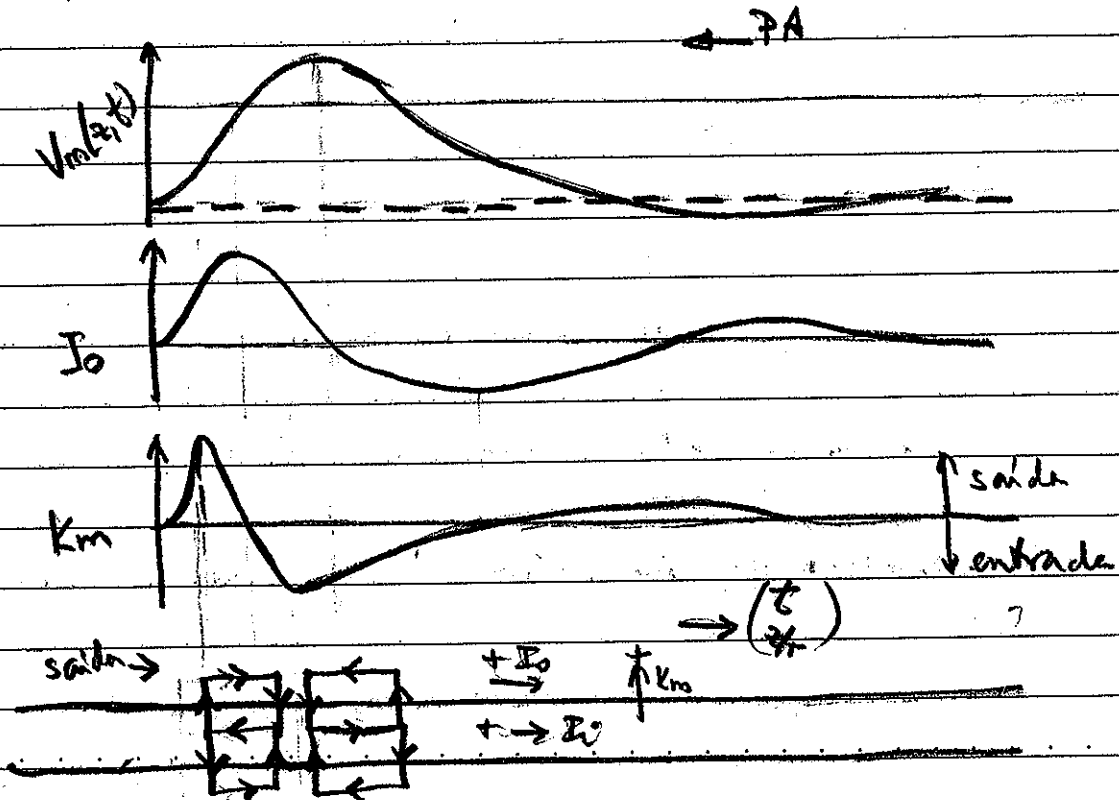
$$K_m(z, t) = \frac{1}{(r+ri)r^2} \frac{\partial^2 V_m(z, t)}{\partial t^2} \quad \text{eq. 5.34}$$

Para v constante, dado $V_m(z, t)$ podemos calcular I_0 , I_c e K_m .

Vamos assumir um PA se propagando na direção $-z$. Neste caso

$$V_m(z, t) = f\left(t + \frac{z}{v}\right) \text{ e a forma de } V_m \text{ é a}$$

mesma em t (em um ponto z particular) ou em z/v (num tempo particular).



A consequência é que uma grande corrente de saída, à frente do PA, irá despolarizar a membrana e gerar novo PA, regenerando completamente o PA do segmento anterior. Deste modo o PA se propaga sem modificação de forma ou de amplitude por longas distâncias.

2. Velocidade de condução de axônio não mielinizado

$$k_m(z,t) = \frac{1}{(r_o + r_i) v^2} \frac{\partial^2 V_m(z,t)}{\partial t^2}$$

a unidade de

corrente na membrana:

$$J_m(z,t) = \frac{1}{2\pi a} k_m(z,t)$$

onde a é o raio

do axônio. Agora,

$$\frac{\frac{\partial^2 V_m(z,t)}{\partial t^2}}{J_m(z,t)} = 2\pi a (r_o + r_i) r^2 = cte$$

se $2\pi a (r_o + r_i) r^2 = k$ e $r_i \gg r_o$ então:

$$2\pi a r_i r^2 = k \quad \text{mas } r_i = f(a)$$

Exprimamos r_i (resistência interna/comprimento) em termos da resistividade:

$$r_i = \frac{\rho_i}{\pi a^2} \quad 2\pi a = \frac{\rho_i r^2}{\pi a^2} = k \Rightarrow$$

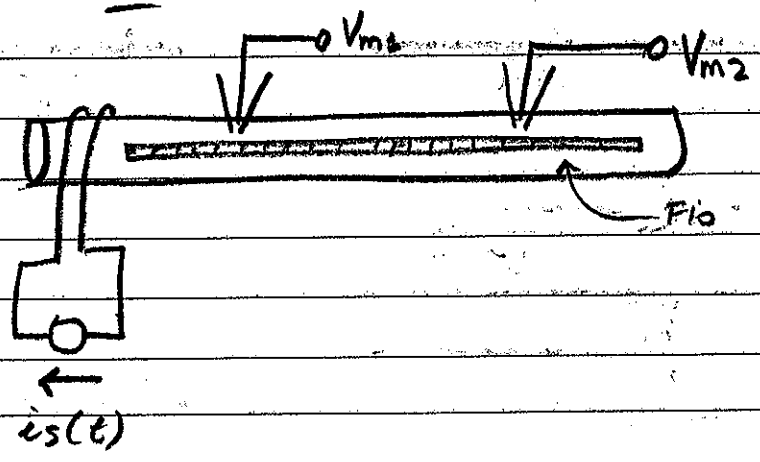
$$v = \sqrt{\frac{k}{2\epsilon_0}} a \quad \text{em seja}$$

a velocidade de condução é proporcional à raiz quadrada do raio do axônio.

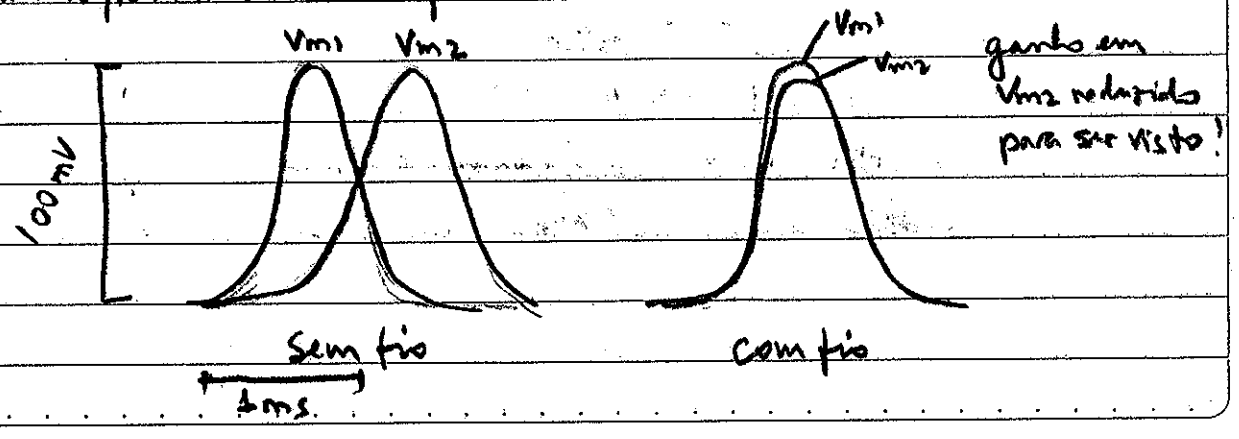
Este resultado foi testado por del Castillo e Moore, 1959. Sabendo-se que

$$r_i = \frac{\rho_i}{\pi a^2} \Rightarrow \rho_i = r_i \pi a^2 \quad \text{a edua}$$

foi colocar um fio condutor dentro do axônio para reduzir a resistência r_i



V_m foi medido em V_{m1} e V_{m2} com e sem o fio resultando no que está representado no esquema abaixo:

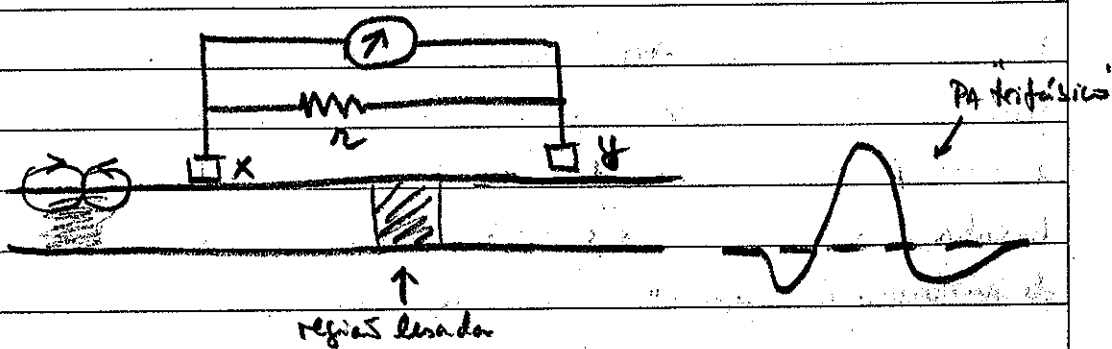
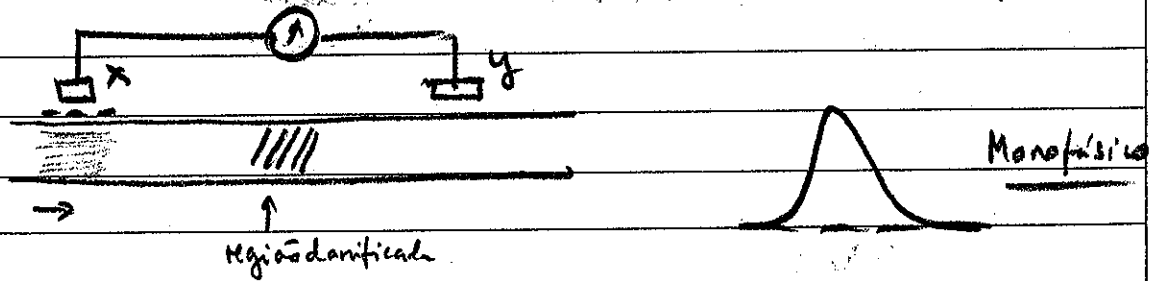
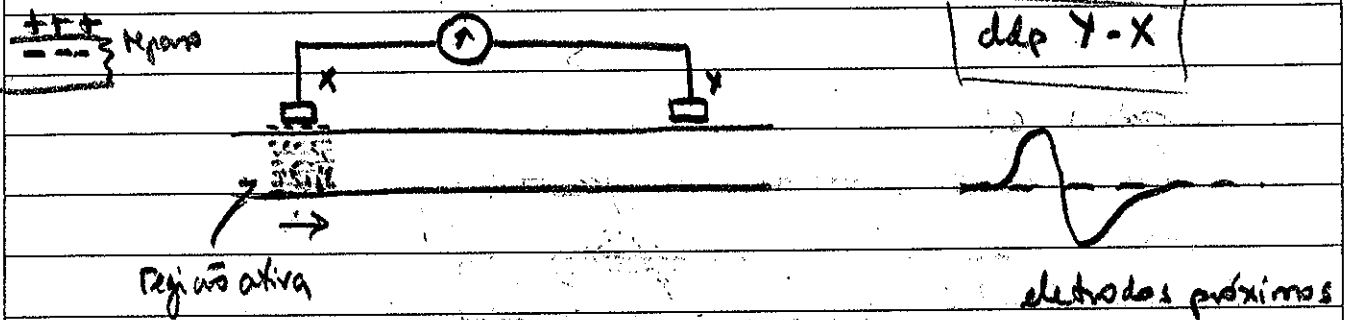


Neste caso:

$$r_i \downarrow \quad r_o \downarrow \quad \text{e como } r = \sqrt{\frac{R}{2C_i}} \quad \text{e } k e a = \text{ctes}$$

então $r \uparrow$ indo para "infinito"!

É a partir do conhecimento de que o potencial se propaga por meio de correntes locais que podemos explicar formas de potenciais registradas na superfície da membrana celular quando se estimula eletricamente a célula:



R. - representa um shunt, como acontece quando axônio está imerso em solução fisiológica