

## POTENCIAL DE MEMBRANA E POTENCIAL DE AÇÃO

### META

Apresentar os potenciais de membrana celular, gerados tanto em repouso quanto durante a atividade, em células nervosas e musculares.

### OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:

descrever o mecanismo do potencial de repouso, assim como, os fatores responsáveis em gerar esse potencial;

aprender como calcular o potencial de difusão quando a membrana é permeável a um ou a diferentes íons;

relacionar as fases do potencial de ação com o movimento de íons através da membrana plasmática; e

diferenciar o potencial de repouso de uma célula nervosa e muscular.

### PRÉ-REQUISITOS

Para um bom entendimento desta aula é preciso que você já tenha estudado o capítulo 1 deste livro. Lá você aprenderá a estrutura e a composição da membrana plasmática, e como é feito o transporte de solutos através dela.

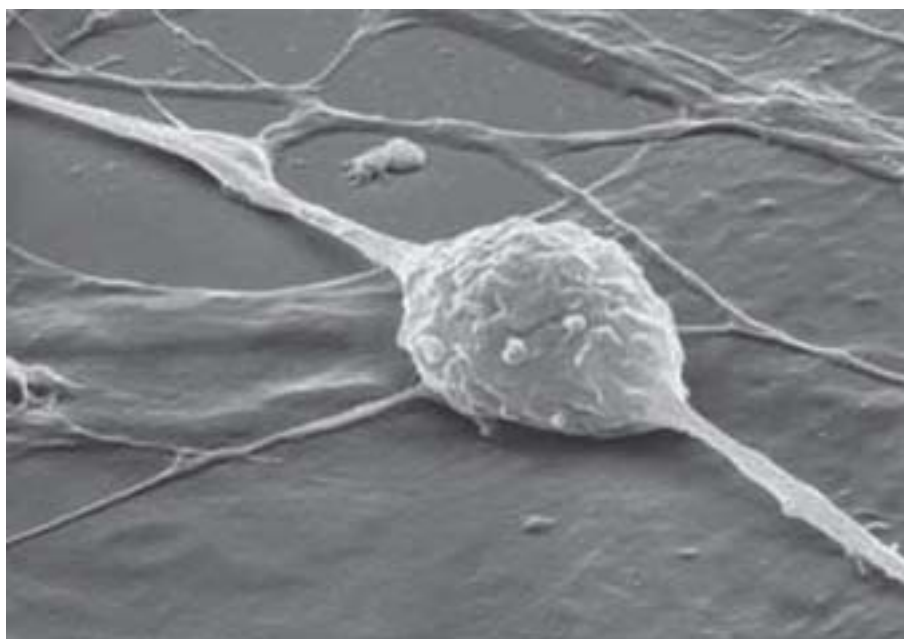


Axônio ativo (Fonte: <http://thumbs.dreamstime.com>).

### INTRODUÇÃO

Através da membrana plasmática de todas as células vivas do corpo humano existem potenciais elétricos, ou seja, uma diferença de voltagem entre os meios intra e extracelular. O interior das células é mais negativo em relação ao meio extracelular. Esse potencial negativo dentro da célula se deve ao fluxo de diferentes íons através da membrana e também a ação da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

Algumas células do corpo humano são excitáveis, tais como as células nervosas e musculares. Essas células são capazes de deflagrar potenciais de ação, que são variações bruscas do potencial de repouso cuja forma depende do tecido estimulado. Através do potencial de ação, as células transmitem informações de uma célula à outra e, nos músculos, dá início ao mecanismo da contração muscular. Nos nervos, por outro lado, eles transmitem informações táteis, dolorosas, térmicas, entre outras.



Neurônio da cobertura superior do cérebro. Para poder transmitir o impulso nervoso, os neurônios contêm os dentritos (uma série de ramificações que mantém contato com outras células para receber a informação) (Fonte: <http://diariodebiologia.com>).

## O POTENCIAL DE REPOUSO

O potencial de repouso de uma célula tem sua origem em dois mecanismos simples: 1) difusão de íons através da membrana ( $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ ) e, 2) uma pequena contribuição da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . O potencial de repouso de uma célula nervosa, quando não está transmitindo um impulso elétrico, é de aproximadamente  $-90$  mV. Isso significa dizer que o potencial dentro da célula é  $90$  mV mais negativo do que o meio extracelular. Nesta aula, discutiremos os mecanismos responsáveis por essa eletronegatividade existente no interior da célula em condição de repouso, ou seja, quando ela não está transmitindo impulsos elétricos ao logo de sua membrana.

### POTENCIAIS ELÉTRICOS DE MEMBRANA RESULTANTES DA DIFUSÃO DE ÍONS

Nós vimos na primeira aula que a bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  é responsável pelo gradiente de concentração de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  através da membrana. A Tabela 1 mostra as concentrações de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Ca}^{++}$  no interior e exterior de uma célula em repouso.

Tabela 1. Concentrações iônicas nos meios intra e extracelular em uma célula hipotética

íon	Interior da célula	Exterior da célula
$\text{Na}^+$	14 mM	142 mM
$\text{K}^+$	140 mM	4 mM
$\text{Cl}^-$	5 mM	120 mM
$\text{Ca}^{++}$	$10^{-4}$ mM	2 mM

Como podemos observar, a concentração de  $\text{K}^+$  no meio intracelular é mais alta do que no meio extracelular. Considerando uma membrana permeável somente ao  $\text{K}^+$ , haverá uma grande difusão destes íons para o exterior da célula que se faz do meio mais concentrado, para o menos concentrado. Como o  $\text{K}^+$  é um íon de carga positiva (cátion), à medida que ele se difunde para o exterior da célula, transporta carga positiva para este meio, que vai ficando eletropositivo em relação ao meio intracelular. Com isso, é criada uma diferença de potencial elétrico entre os meios intra e extracelular. A eletropositividade gerada no exterior da célula vai dificultar a difusão de mais  $\text{K}^+$  para fora dela. Como o meio interno tornou-se negativo, este potencial vai favorecer a difusão de  $\text{K}^+$  em sentido contrário, gerando um fluxo elétrico do meio extra para o intracelular (Conde-Garcia, 1998, p.15; Guyton, 2006, p.49).

A diferença de potencial elétrico entre as duas faces de membrana que impede a difusão de um determinado íon é chamada de *potencial de equilíbrio* do íon ou *potencial de Nernst*. A equação de Nernst permite que seja calculado o potencial de equilíbrio de um íon. Para utilizar essa equação deve-se admitir que o potencial no meio extracelular é zero, que a membrana é permeável apenas a um único íon e ainda é preciso conhecer as concentrações interna e externa do íon. O potencial calculado, em mV, se refere ao potencial dentro da célula. Vejamos a equação usada para calcular potencial de equilíbrio de um íon univalente (valência 1), tal como o Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>:

Equação 1:

$$V_s = 61,5 \log \frac{[s]_e}{[s]_i} \quad (\text{mV})$$

Onde:

V<sub>s</sub>- é a voltagem intracelular

produzida por um íon s,

considerando o meio extracelular

com potencial nulo

[s]<sub>e</sub> – concentração externa do íon s

[s]<sub>i</sub> – concentração interna do íon s

Vejamos abaixo o cálculo do potencial de equilíbrio quando o íon s é o Na<sup>+</sup>. Usaremos as concentrações informadas na Tabela 1.

$$V_{\text{Na}^+} = 61,5 \log \frac{142}{14}$$

$$V_{\text{Na}^+} = 61,5 \log 10,14$$

$$V_{\text{Na}^+} = 61,5 (1,006)$$

$$V_{\text{Na}^+} = + 61,8 \text{ mV}$$

Que conclusão você pode obter com este resultado? Se o íon Na<sup>+</sup> fosse o único íon a se difundir pela membrana e suas concentrações se mantivessem como foi especificado, então o potencial de repouso da célula seria positivo e valeria 61,8 mV. Como o potencial de repouso normal tem um valor aproximado de -90 mV, conclui-se que a difusão de Na<sup>+</sup> pela membrana não deve ser importante para a geração do potencial de repouso.

1. Agora calcule o potencial de equilíbrio para o íon K<sup>+</sup>. As concentrações deste íon você encontrará na Tabela 1.

Comentário: Você chegou ao valor de - 94,96 mV ? Então, parabéns !!!

Se não conseguiu obter este valor, refaça o método de cálculo e também observe se não cometeu erro ao processar as operações matemáticas. Veja que o resultado do potencial de equilíbrio do K<sup>+</sup> deve ser negativo, uma

vez que a difusão deste íon se faz do meio intracelular para o meio extracelular, deixando aquele meio mais eletronegativo.

2. Agora calcule o potencial de equilíbrio para o íon Cl<sup>-</sup>. As concentrações também estão na Tabela 1. Agora, como o Cl<sup>-</sup> é um íon negativo (ânion) a equação de Nernst ficará na forma:

Equação 2:

$$V_{Cl^-} = - 61,5 \log \frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} \text{ (mV)}$$

Comentário: Você encontrou o valor - 84,88 mV? Parabéns !!! Se não alcançou este valor, então refaça o método de cálculo e veja se não cometeu erro ao processar as operações matemáticas. Veja que o resultado do potencial de equilíbrio para o íon Cl<sup>-</sup> também deve ser negativo, uma vez que ele é um ânion e que sua difusão se faz do meio extracelular para o meio intracelular.

3. Agora calcule o potencial de equilíbrio para o íon Ca<sup>++</sup>. As concentrações também estão na Tabela 1. O Ca<sup>++</sup> é um íon com valência +2, assim a equação será:

Equação 3:

$$V_{Ca^{++}} = 30,75 \log \frac{[Ca^{++}]_e}{[Ca^{++}]_i} \text{ (mV)}$$

Comentário: Você encontrou o valor +132,25 mV? Parabéns !!! Se não alcançou este valor, então refaça o método de cálculo e veja se não cometeu erro ao processar as operações matemáticas. Veja que o resultado do potencial de equilíbrio para o íon Ca<sup>++</sup> deve ser positivo, uma vez que a difusão desse cátion se faz do meio extracelular para o meio intracelular.

4. Por que entre os íons para os quais a membrana é permeável, é o K<sup>+</sup> o que tem maior influência sobre a geração do potencial de repouso da célula?

Comentário: para que você possa responder a esta questão é preciso que estude os experimentos feitos por Hodgkin & Horowitz (1959) que estão mostrados nas Figs. 1.16 e 1.17 do livro BIOFISICA de Conde-Garcia (1998).

Como foi dito, a equação de Nernst somente é usada quando a membrana é permeável a apenas um único íon. Quando vários íons puderem atravessá-la, o potencial de membrana dependerá dos seguintes fatores:

- a) concentrações dos íons nos meios intra e extracelular
- b) permeabilidade (P) da membrana para cada íon

A equação que permite o cálculo deste potencial, considerando a membrana ser permeável apenas aos íons univalentes  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , é conhecida como *equação de Goldman-Hodgkin-Katz*:

Equação 4

$$V = 61,5 \log \frac{P_{\text{Na}^+} \cdot [\text{Na}^+]_e + P_{\text{K}^+} \cdot [\text{K}^+]_e}{P_{\text{Na}^+} \cdot [\text{Na}^+]_i + P_{\text{K}^+} \cdot [\text{K}^+]_i} \text{ (mV)}$$

A membrana da célula nervosa, durante o repouso, é 100 vezes mais permeável ao potássio do que ao sódio. Dessa forma, a  $P_{\text{K}^+} = 100$  e a  $P_{\text{Na}^+} = 1$ .

5. Agora você vai substituir os valores de concentração e permeabilidade na Eq. 4 e vai calcular o potencial intracelular que uma célula adquire quando é permeável, ao mesmo tempo, ao  $\text{Na}^+$  e ao  $\text{K}^+$ .

Comentário: Como a membrana, em repouso, é muito mais permeável ao potássio do que ao sódio, é de se esperar que a difusão do potássio contribua mais para o potencial de repouso que a difusão do sódio. Sendo assim, o potencial intracelular resultante gerado pelos 2 íons deve ser negativo e próximo ao valor do potencial de equilíbrio do potássio. O valor calculado pela equação de *Goldman-Hodgkin-Katz* deve ser aproximadamente  $-86 \text{ mV}$ . Você encontrou isto? Parabéns !!! Se não chegou a este valor, então refaça o método de cálculo e veja se não cometeu erro ao processar as operações matemáticas.

Vale ressaltar que a difusão de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , em condição de repouso, é feita através de um *canal de vazamento de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$* . Esse canal permite que os íons citados atravessem a membrana celular saindo do meio mais concentrado para o menos concentrado. O fluxo de potássio é maior do que de sódio porque a permeabilidade destes íons é maior (Fig. 20).



Figura 20. Canal de vazamento de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . Por esse canal acontece saída de potássio e entrada de sódio.

## CONTRIBUIÇÃO DA BOMBA DE $\text{Na}^+/\text{K}^+$ PARA O POTENCIAL DE REPOUSO

A bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dá uma contribuição adicional para o potencial de repouso negativo da célula. Isso se deve ao fato de a bomba transportar 3 íons  $\text{Na}^+$  para fora da célula e apenas 2 íons  $\text{K}^+$  para o interior dela. Com isso, a cada ciclo de bombeamento, a célula perde uma carga positiva, gerando um potencial negativo no meio intracelular. Cálculos mostram que a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  é responsável pela geração de 4 mV do valor total do potencial de repouso. Levando em consideração que este potencial é de  $-90$  mV, podemos perceber que a bomba contribui pouco para o potencial de repouso final.

Podemos concluir que a difusão simultânea de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  através da membrana produz um potencial de membrana de cerca de  $-86$  mV, grande parte determinada pela saída (efluxo) de potássio da célula. E que a bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  contribui com um potencial de  $-4$  mV. Os dois mecanismos juntos, a difusão de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  pelos canais iônicos e o trabalho da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , criam um potencial final de  $-90$  mV.

## POTENCIAL DE AÇÃO NA CÉLULA NERVOSA

As informações nervosas são transmitidas por meio de potenciais de ação. Este evento elétrico corresponde à variação rápida do potencial de repouso da célula. A célula sai do seu potencial de repouso (negativo) e passa para um potencial intracelular positivo, para, logo em seguida, retornar ao potencial de repouso (negativo) inicial. Para que a célula fique positiva, ou seja, para que seja gerado um potencial de ação, é preciso que ocorra um influxo de cargas positivas na célula. Por outro lado, para que ela retome o seu estado de repouso, é preciso que ocorra a saída de cargas positivas.

A Fig. 21 mostra uma representação gráfica de um potencial de ação de célula nervosa. Este potencial apresenta as fases que estão descritas abaixo:

- a) *Fase de repouso* – corresponde ao potencial de repouso da membrana. Nesta fase, diz-se que a célula está “polarizada”, por apresentar uma diferença de potencial entre os lados da membrana sendo o seu interior negativo. Na Fig. 21 observa-se que este potencial é de  $-90$  mV.
- b) *Fase de despolarização* – nesta fase o potencial de repouso torna-se menos negativo em relação ao que possuía no estado de repouso. O potencial intracelular aumenta de  $-90$  mV, ultrapassando a voltagem de  $0$  mV e tornando-se positivo. Isto somente ocorrerá se houver um estímulo elétrico que eleve o potencial da membrana até a voltagem limiar. Esta volta-

gem está situada a cerca de 20 mV acima do potencial de repouso. Assim, se o potencial de repouso é de  $-90$  mV, o limiar se encontrará em torno de  $-70$  mV. Quando a voltagem limiar é alcançada, ocorre uma intensa redução da resistência da membrana (Conde-Garcia, 1998, p.26) devido à abertura dos canais de  $\text{Na}^+$  operados por voltagem. A abertura destes canais promove a entrada de  $\text{Na}^+$  e consequente aumento da voltagem da célula, fator que estimula a abertura de novos canais de  $\text{Na}^+$ . Com isso a célula entra em um ciclo de “*feedback*” positivo (Guyton, 2006, p.56).

Quando a célula sofre despolarização e sua voltagem ultrapassa 0 mV, ou seja, quando ocorre inversão do potencial de membrana, diz-se que aconteceu o “overshoot” (Fig. 21). O “overshoot” se deve a um grande influxo de íons  $\text{Na}^+$  na célula.

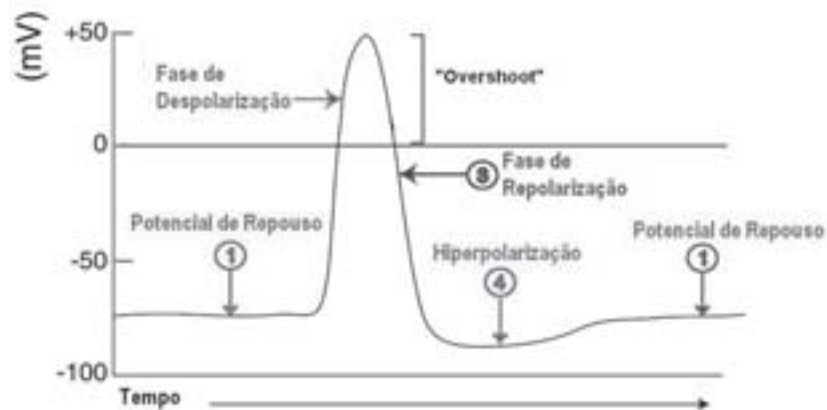


Figura 21. Representação gráfica de um potencial de ação de uma célula nervosa mostrando as suas diferentes fases.

Para comprovar a existência do “overshoot”, Hodgkin & Katz (1949) realizaram um experimento com axônio gigante de lula (Fig. 22) registrando o potencial de ação (Conde-Garcia, 1998, p.21) em 3 situações:

1. axônio mergulhado em água do mar contendo concentração normal de  $\text{Na}^+$  (curva 1).
2. axônio mergulhado em água do mar contendo concentração de  $\text{Na}^+$  reduzida para 33 % (curva 2).
3. axônio mergulhado em água do mar contendo concentração normal de  $\text{Na}^+$  (curva 3).

Com a redução do  $\text{Na}^+$  extracelular (curva 2) foi observada uma redução da amplitude do potencial de ação, abolindo o fenômeno do “overshoot”, bem como uma redução da taxa de despolarização deste sinal elétrico. Com isso, pôde-se concluir que o “overshoot” se deve à entrada de sódio na célula. Quando a concentração de  $\text{Na}^+$  no meio extracelular foi restaurada, o potencial de ação voltou a apresentar a amplitude que possuía no controle (curva 3) (Conde-Garcia, 1998, p.21).



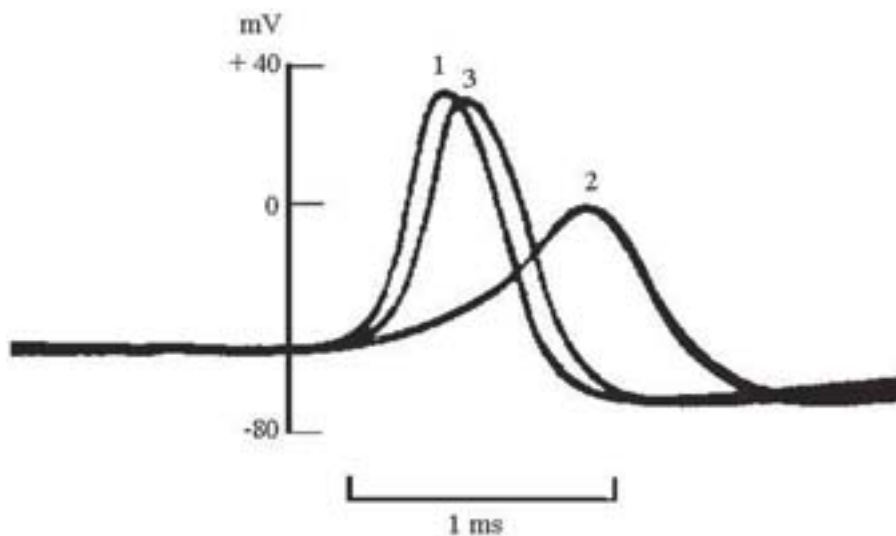


Figura 22. Influência da concentração extracelular do sódio sobre o potencial de ação de axônio gigante de lula (Conde-Garcia, 1998, p.21).

O advento da técnica de “voltage clamp”, em 1949, permitiu conhecer as correntes iônicas que são responsáveis por cada fase do potencial de ação. A técnica consiste em manter a voltagem da célula fixada em valores determinados e então medir as correntes que atravessam a membrana plasmática. A Fig. 23 mostra o registro das correntes iônicas medidas em 3 situações:

- A) axônio mergulhado em água do mar contendo concentração normal de  $\text{Na}^+$ ;
- B) axônio mergulhado em água do mar contendo cloreto de colina para substituir o cloreto de sódio na solução externa;
- C) axônio mergulhado em água do mar contendo concentração normal de  $\text{Na}^+$

Esta figura mostra registros que foram obtidos com o ‘patch clamp’. Em cima, está o protocolo de pulso elétrico aplicado à célula. Observe que inicialmente aplicou-se um pulso de corrente despolarizante elevando o potencial da membrana de  $-50$  mV para  $+10$  mV. Esse pulso permitiu a abertura dos canais iônicos e o registro de suas correntes.

Em A, podem ser observadas três correntes: 1) corrente de saída resultante da descarga do capacitor de membrana, 2) corrente de entrada e 3) corrente de saída.

Em B, na presença de colina, observa-se que a corrente 2 desapareceu. Pode-se concluir que a corrente de entrada era decorrente do influxo de íons  $\text{Na}^+$ .

Em C, as correntes foram restauradas.

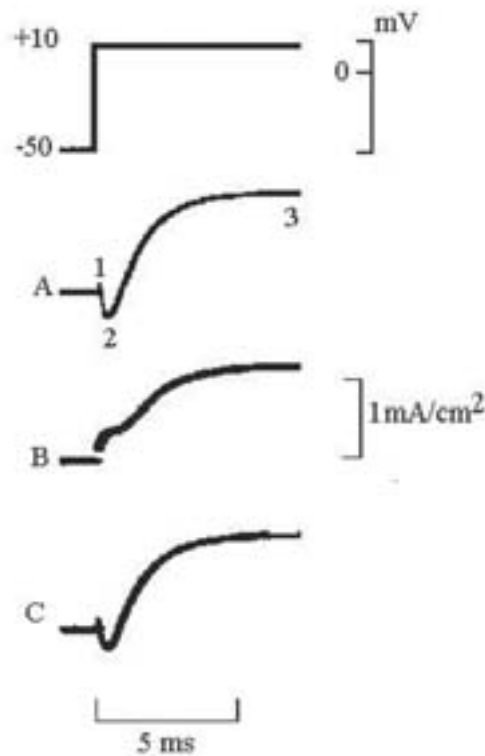


Figura 23. Registro das correntes iônicas em axônio gigante de lula. No painel superior, está o protocolo de pulsos aplicado à célula (Conde-Garcia, 1998, p.22).

O mesmo aumento de voltagem que ativa o canal de  $\text{Na}^+$  operado por voltagem e permite que a célula despolarize, inativa o canal de  $\text{Na}^+$ . Na primeira aula vimos que este canal pode apresentar 3 estados conformacionais: 1) ativado (permite a difusão de  $\text{Na}^+$ ), inativado (não permite a difusão de  $\text{Na}^+$ ) e 3) fechado (não permite a difusão de  $\text{Na}^+$ ). Qual a diferença entre um canal de  $\text{Na}^+$  inativado e fechado? O canal fechado é capaz de se abrir quando a célula recebe um estímulo e o canal inativado não se abre sem que a célula esteja repolarizada ou próxima do estado de repouso. Portanto, logo após a ativação do canal de  $\text{Na}^+$ , ocorre a inativação impedindo que mais íons  $\text{Na}^+$  entrem na célula. Nesse momento, a célula inicia a repolarização.

c) *Fase de repolarização* – na célula nervosa, aproximadamente um milissegundo após a despolarização, a membrana torna-se muito permeável aos íons  $\text{K}^+$ . Os canais por onde passam este íon é ativado quando a voltagem da célula aumenta de -90 mV a 0 mV. A condutância da membrana ao  $\text{K}^+$  aumenta lentamente. Como a abertura deste canal é lenta, considera-se que ele está realmente aberto quando o canal de  $\text{Na}^+$  já está fechado. Como o  $\text{K}^+$  está mais concentrado dentro da célula, ocorre um efluxo deste íon para o meio extracelular fazendo com que a célula recupere o

seu potencial de repouso negativo. A bomba de sódio e potássio trabalha para manter constantes as concentrações de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  nos meios intra e extracelular, fazendo com que a célula se torne apta a responder com um novo potencial de ação.

d) *Fase de hiperpolarização* – Essa fase pode aparecer em algumas células durante o processo de repolarização celular. Na hiperpolarização, a célula atinge voltagens mais negativas do que o potencial de repouso inicial. Isso ocorre devido a uma grande permeabilidade da célula aos íons potássio, o que provoca um grande efluxo deste íon. Esse fenômeno dura apenas milésimos de segundo e logo depois a célula recupera o seu potencial de repouso normal.

### CONDUTÂNCIA DA MEMBRANA AO $\text{Na}^+$ E $\text{K}^+$

A Fig. 24 mostra um potencial de ação de axônio gigante de lula e as variações de condutância da membrana aos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . Segundo Hodgkin & Huxley (1952), o aumento da condutância da membrana ao  $\text{Na}^+$  coincide com a fase de despolarização da célula. Nota-se que a condutância ao  $\text{Na}^+$  aumenta rapidamente e, logo depois, decresce. Isso se deve a inativação dos canais de  $\text{Na}^+$ . Por outro lado, a fase de repolarização se deve a um aumento da condutância da membrana aos íons  $\text{K}^+$ . Com isso, ocorre uma saída excessiva de  $\text{K}^+$  da célula fazendo com que ela hiperpolarize (Conde-Garcia, 1998, p.23).

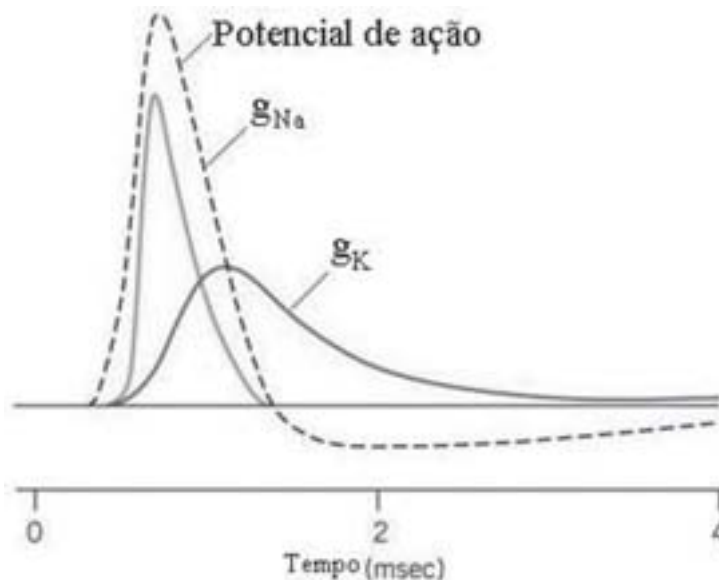


Figura 24. Potencial de ação de axônio gigante de lula (linha tracejada) e as variações de condutância da membrana aos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . (Fonte: <http://www.psy.jhu.edu>).

## PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO

No repouso, o interior do neurônio está eletronegativo devido ao efluxo de íons  $K^+$  e ao trabalho da bomba de  $Na^+/K^+$ , como discutido anteriormente (Fig. 25). Quando a célula é estimulada e o limiar de estimulação é alcançado, ocorre abertura de canais de  $Na^+$  o que promove a entrada deste cátion tornando a célula carregada positivamente. O aumento da voltagem estimula a abertura de novos canais de  $Na^+$  da membrana. A corrente despolarizante, transportada pelo  $Na^+$ , se propaga em ambas as direções ao longo do axônio. Portanto, uma membrana excitável não se propaga em única direção a partir do ponto estimulado. Após a passagem do potencial de ação por uma região da membrana, os canais de  $Na^+$  abertos se fecham enquanto que os canais de  $K^+$  se abrem, promovendo a repolarização e o restabelecimento do potencial de repouso. A onda elétrica assim formada é conhecida como impulso nervoso ou muscular.

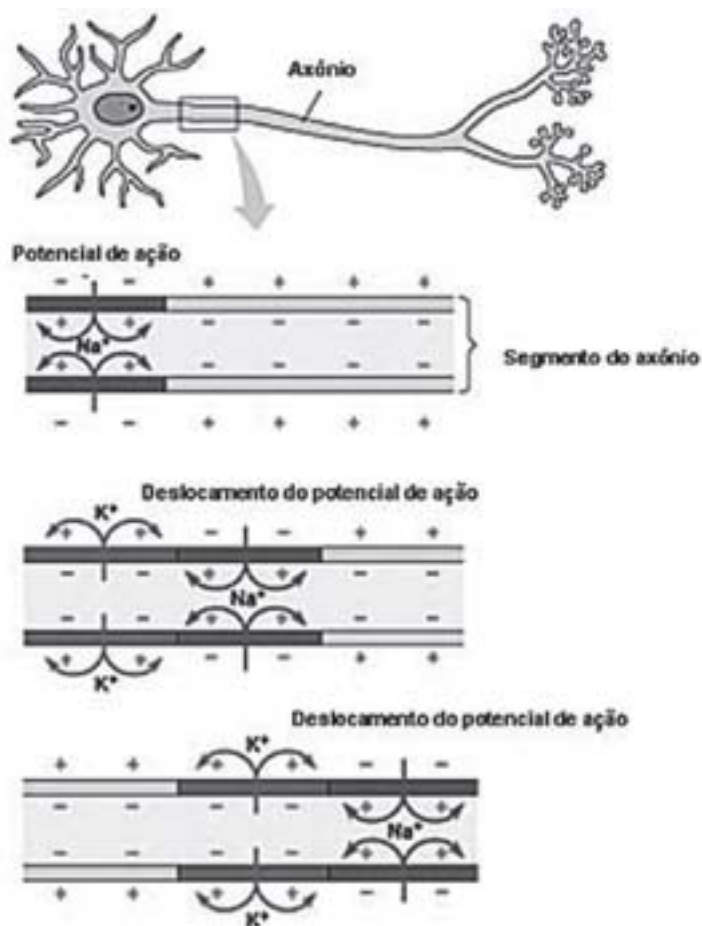


Figura 25. Propagação do potencial de ação ao longo de uma célula nervosa (Fonte: <http://www.passeiweb.com>).

## PRINCÍPIO DO TUDO OU NADA

A partir do momento em que, num ambiente adequado, uma célula despolariza e o seu limiar de estimulação é alcançado, o potencial de ação é inevitável. Se este limiar não for atingido, ou seja, se o influxo de sódio não for suficientemente forte para despolarizar adequadamente a célula então não ocorrerá o potencial de ação. Por isto, o processo de produção deste potencial é conhecido como sendo um fenômeno do tipo “tudo ou nada” e se aplica a qualquer célula excitável (Guyton, 2006, p.56).

## VELOCIDADE DE PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO

A velocidade de propagação do potencial de ação em células nervosas é de 0,25 m/s em fibras amielínicas e de 100 m/s naquelas mielinizadas. A mielina funciona como um isolante elétrico e é constituída por lípidios. Nas fibras mielinizadas, a membrana axônica somente está exposta nos nódulos de Ranvier (procure conhecer o que são tais nódulos) e como eles estão separados por uma distância relativamente grande o potencial de ação nestas fibras salta de nódulo para nódulo ao invés de propagar-se de forma contínua, isto é, ponto-a-ponto (Guyton, 2006, p.56).

## POTENCIAL DE AÇÃO DA CÉLULA CARDÍACA

O comportamento elétrico do coração tem sido estudado com o auxílio de microeletrodos de vidro cuja ponta, por ser diminuta, pode perfurar a membrana celular sem alterar significativamente o funcionamento normal dos cardiomiócitos. No músculo cardíaco, três tipos de potenciais de ação podem ser observados: 1) *potencial de ação rápido ou completo*, o que apresenta uma fase de despolarização ampla e de desenvolvimento rápido e que é característico dos potenciais de ação das células atriais, ventriculares, feixe de His e fibras de Purkinje, 2) *potencial de ação lento ou incompleto*, os que se despolarizam com baixa taxa de variação de voltagem e possuem pequena amplitude e potencial de repouso inconstante ocorrendo nesta fase uma despolarização diastólica lenta. Estas respostas elétricas, chamadas de lentas, apresentam-se, caracteristicamente, nos nódulos sinusal e atrioventricular (Mendez, 1982; Conde-Garcia, 1998, p.28) e, finalmente, 3) *potencial de ação de transição*. Estes têm um potencial de repouso constante, mas o componente rápido que gera a fase de despolarização não é completamente desenvolvido e, por isso, a amplitude do potencial de ação é produzida pelo componente lento que está associado ao platô desses potenciais.

O potencial de ação de uma célula cardíaca apresenta 4 fases, como pode ser visto na Fig. 26 que mostra um potencial de ação completo.

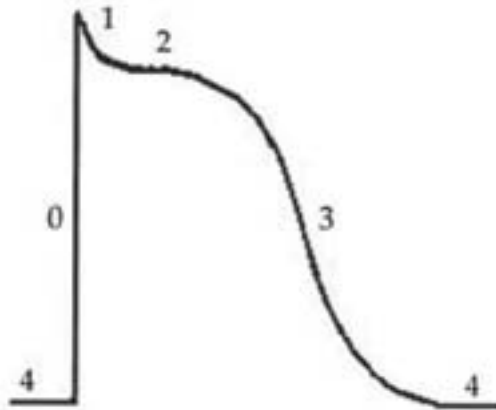


Figura 26. Fases do potencial de ação de uma célula cardíaca (Conde-Garcia, 1998, p.28).

Fase 0 (despolarização). Quando a diferença de potencial entre os lados da membrana de uma célula miocárdica atrial ou ventricular atinge o potencial limiar, os canais rápidos de sódio, inicialmente, fechados, começam a abrir-se rapidamente permitindo que este íon se mova do meio externo, onde está mais concentrado, para o meio intracelular. Essa rápida difusão de  $\text{Na}^+$  promove uma despolarização rápida e o potencial elétrico do interior da célula acaba por inverter sua polaridade, deixando de ser negativo (fase de repouso) para se tornar positivo (fase 0). A passagem do sódio pela membrana das células se dá através dos canais rápidos de  $\text{Na}^+$ , que são proteínas formadoras de poros e cuja configuração estrutural depende essencialmente da diferença de potencial elétrico a ela aplicada. O influxo de  $\text{Na}^+$  é limitado pela própria despolarização celular, pois, neste tipo de canal, ocorre o processo de inativação.

Fase 1 (repolarização incompleta). Durante esta fase, acontece uma repolarização parcial da célula devido ao efluxo de  $\text{K}^+$  através dos canais  $\text{K}_{\text{to}}$  e ao influxo de  $\text{Cl}^-$ . O canal  $\text{K}_{\text{to}}$  (“transient outward”) é um canal de ativação transitória. É ativado na fase 0 do potencial de ação mas, logo em seguida, sofre inativação. A saída de íons  $\text{K}^+$  por esse canal promove uma leve diminuição do potencial de membrana, mas não permite a completa repolarização da célula.

Fase 2 (platô). É a fase em que a célula permanece despolarizada. Ocorre influxo de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$  que passam pelos canais lentos de  $\text{Ca}^{++}$  (canal de cálcio tipo-L) existentes na membrana celular. A voltagem limiar para a abertura destes canais está em torno de  $-40$  a  $-50$  mV. Durante essa fase, também há uma diminuição da condutância global da membrana ao  $\text{K}^+$ , permitindo que a célula mantenha-se despolarizada.

Fase 3 (repolarização). Nesta fase, a condutância global ao  $\text{K}^+$  retoma o seu valor original e, como o interior da célula está positivo em relação ao exterior, há um rápido efluxo de  $\text{K}^+$ , transferindo carga positi-

va para fora da célula e permitindo assim que o potencial negativo intracelular seja novamente restabelecido. A este processo chama-se de repolarização. Durante esta fase, ocorre a abertura de vários tipos de canais de potássio (Hoffman; Cranefield, 1993; Conde-Garcia, 1998, p.28).

- Canal tipo  $K_1$  (“inward rectifier”) – na fase de repouso a condutância do canal  $K_1$  está alta. Com a despolarização da célula, a condutância deste canal diminui não permitindo que o  $K^+$  saia da célula. Isso permite que a célula se mantenha despolarizada, ou seja, sua voltagem permaneça constante formando assim um platô na resposta elétrica da célula. Quando a condutância desses canais volta a aumentar a célula inicia o seu processo de repolarização (Conde-Garcia, 1998, p.31).

- Canal tipo  $K$  (“delayed rectifier”) – a condutância deste canal, baixa durante o repouso, aumenta progressivamente a partir do início da despolarização da célula (fase 0). A condutância torna-se máxima no final da fase 2, fazendo com que o efluxo de íons  $K^+$  por esse canal contribua para a repolarização celular.

Fase 4 (repouso). Após completado o processo de repolarização, a célula recupera o seu potencial de repouso negativo.

A Fig. 27 mostra as variações da condutância da membrana aos íons  $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Ca^{++}$  em célula cardíaca. Nota-se que quando a célula cardíaca inicia o seu processo de despolarização, fase 0, ocorre um aumento súbito da condutância da membrana ao  $Na^+$ . Entretanto, como o canal logo se inativa, a condutância diminui. Na fase de platô, a condutância da membrana ao  $Na^+$  está ligeiramente aumentada. Isso se deve a entrada de  $Na^+$  pelos canais lentos de  $Ca^{++}$ . Por outro lado, com a despolarização celular a condutância da membrana ao  $K^+$  diminui. Como foi dito, o impedimento para que o  $K^+$  saia da célula contribui para mantê-la em platô. A condutância da membrana ao  $K^+$  volta a aumentar no final da fase 2 o que irá favorecer a repolarização da miócito cardíaco. A condutância da membrana ao  $Ca^{++}$  somente aumenta na fase de platô. Apesar do pequeno aumento de condutância, a grande diferença de concentração de  $Ca^{++}$  entre as duas faces da membrana permite um grande influxo desse íon na célula (Conde-Garcia, 1998, p.29).

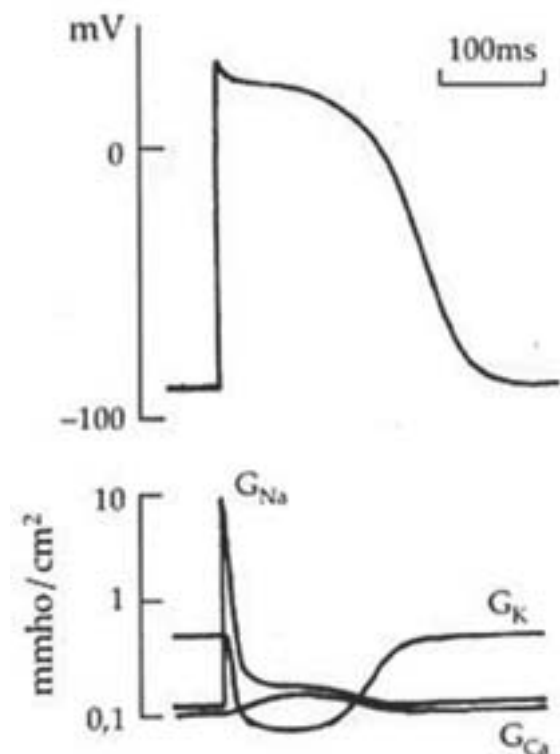


Figura 27. Potencial de ação de uma célula cardíaca (A) e variações da condutância da membrana aos íons  $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Ca^{++}$  (B) (Conde-Garcia, 1998, p.29).

## POTENCIAL DE AÇÃO LENTO

As células marcapasso apresentam potenciais de ação com fase 0 caracterizada por uma taxa de despolarização muito baixa ( $< 50$  V/s), bem como por uma ausência das fases 1 e 2 (Fig. 28). As células sinusais são auto-excitáveis em virtude de apresentarem uma fase 4 instável. Nela ocorre uma despolarização diastólica lenta (DDL), também conhecida como potencial marcapasso. Segundo Lipsius et al. (2001), a DDL é produzida por vários fatores, entre eles: 1) diminuição progressiva da condutância da membrana ao  $K^+$ ; 2) aumento do influxo de  $Na^+$  através dos canais “funny”, que são ativados pela hiperpolarização da célula; 3) aumento do influxo de  $Ca^{+2}$  através dos canais tipo-L e tipo-T, e 4) aumento da corrente de entrada por meio do trocador  $Na^+/Ca^{+2}$ . Esta despolarização lenta progride até que seja alcançado o potencial limiar quando, então, o número de canais de  $Na^+$  e de  $Ca^{+2}$  abertos, por unidade de área da membrana, supera o número desses canais que estão fechados, levando uma corrente despolarizante para o interior das células (fase 0). Em seguida, após um platô incompleto, a condutância global da membrana ao  $K^+$  cresce permitindo a sua saída da célula, produzindo a repolarização. Este fenômeno se desenvolve mais lentamente do que a despolarização (Carvalho et al., 1999).

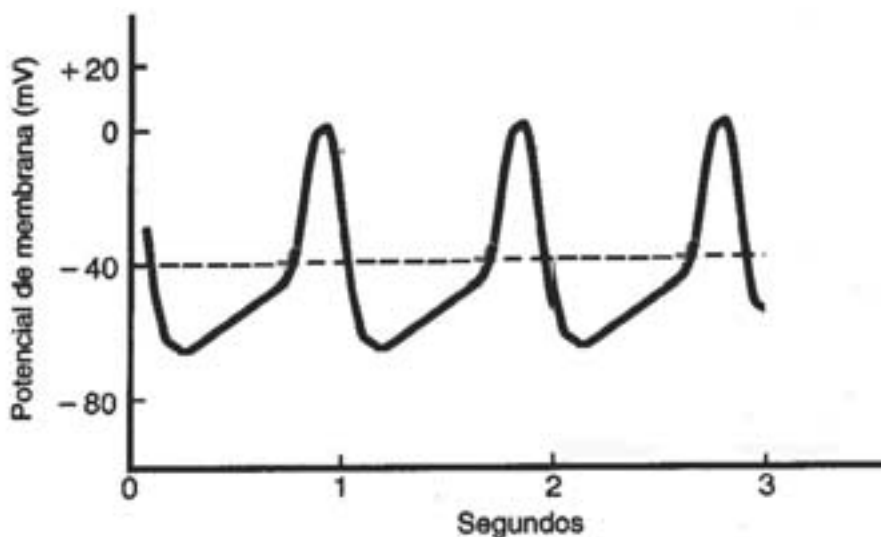


Figura 28. Potencial de ação de célula marcapasso (Fonte: <http://www.virtual.epm.br>).

A frequência com que as células marcapasso geram potenciais de ação depende de vários fatores, tais como: 1) taxa de variação da despolarização, pois quanto maior a inclinação, menor será o tempo



para que o potencial limiar seja atingido e, conseqüentemente, maior será a frequência de produção dos potenciais de ação; 2) nível do potencial limiar, pois quanto mais próximo estiver do potencial diastólico máximo, maior será a frequência do marcapasso e 3) nível do potencial diastólico máximo, pois quanto mais hiperpolarizada, menor será a frequência do marcapasso (West, 1972; Cranefield, 1975; Katz, 1977). O coração é inervado tanto pelo sistema simpático, quanto pelo parassimpático, e esses nervos desempenham um importante papel na regulação da frequência do marcapasso. Sob estimulação vagal, há aumento na liberação tissular de acetilcolina, o que leva à abertura de canais de  $K^+$ , hiperpolarizando a célula e tornando a DDL mais lenta e, conseqüentemente, reduzindo a taxa de potenciais de ação gerados pelo marcapasso. Inversamente, a estimulação simpática produz a liberação de catecolaminas nos terminais pós-sinápticos, o que estimula a abertura de canais de  $Na^+$  e  $Ca^{+2}$ , acelerando a DDL, apressando a despolarização das células e, por conseguinte, aumentando a frequência do marcapasso (Carvalho et al., 1999)

## CONCLUSÃO

Podemos concluir que o fluxo de íons através da membrana plasmática determina o seu potencial de repouso e o seu potencial de ação. O potencial de repouso negativo se deve, principalmente, a saída de potássio das células através dos canais de vazamento e ao trabalho da bomba de  $Na^+/K^+$ . Durante o potencial de ação, o influxo de  $Na^+$  promove a despolarização celular, enquanto que o efluxo  $K^+$  promove a sua repolarização. O potencial de ação em célula cardíaca envolve a participação do íon cálcio. Este entra na célula na fase 2 do potencial de ação e, a sua entrada, irá disparar a liberação subsequente de cálcio estocado no retículo sarcoplasmático. O aumento do cálcio livre no citoplasma irá favorecer a contração muscular. O potencial de ação de células marcapasso tem como característica principal a despolarização diastólica lenta, no qual a célula despolariza progressivamente até alcançar o limiar de estimulação. A frequência de disparo destas células irá determinar a frequência cardíaca do indivíduo.



### RESUMO

No potencial de repouso, o interior do neurônio está eletronegativo em relação ao meio extracelular. Esta eletronegatividade se deve principalmente a saída de  $K^+$  da célula através dos canais de vazamento e ao trabalho da bomba de  $Na^+/K^+$ . Durante o potencial de ação a célula passa a ficar mais permeável ao  $Na^+$ , que passa a entrar na célula através dos canais dependentes de voltagem permitindo que a célula despolarize. Logo em seguida, a membrana torna-se permeável ao  $K^+$  deixando sair este íon, repolarizando e recuperando o seu estado de repouso. Em célula muscular cardíaca, o  $Na^+$  também é íon responsável pela despolarização enquanto que o  $K^+$  pela repolarização. Entretanto, o potencial é mais complexo com influxo de cálcio, na fase 2, essencial para disparar o mecanismo de contração muscular. A célula marcapasso, apresenta um potencial de repouso (fase 4) instável conhecida como despolarização diastólica lenta (DDL). Nesta fase, a célula despolariza lentamente até alcançar o limiar de estimulação com conseqüente abertura de canais de  $Na^+$  e  $Ca^{++}$ , íons responsáveis pela despolarização. A repolarização acontece por saída de  $K^+$ . A DDL acontece pelo somatório de várias correntes de entrada ( $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ) e a não saída de  $K^+$ .



### PRÓXIMA AULA

Na próxima aula estudaremos a biofísica da visão.

### REFERÊNCIAS

- CARVALHO, A. C. C.; et al. Eletrofisiologia do Coração. In: **Fisiologia**. Ed. AIRES, M. M. 2 ed, Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1999.
- CONDE-GARCIA, E. A. C. **Biofísica**. Ed. Savier, 1998.
- CRANFIELD, P.F. **The conduction of cardiac impulse**. Futura Publishing Company, New York, 1975.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**, Ed. Elsevier, 11 ed, 2006.
- HOFFMAN, B. F.; CRANFIELD, P.F. In: **Physiology**. 3 ed. Ed. Berne, R. M. e Levy, M. N., 1993.
- KATZ, A. M. **Physiology of the heart**. Raven Press, 1977.
- LIPSIUS, S. L.; HUSER, J.; BLATTER, L. A. **Intracellular  $Ca^{2+}$  release sparks atrial pacemaker activity**. News in Physiological Sciences, p. 101-106, 2001.

MENDEZ, C. Characteristics of impulse propagation in the mammalian atrioventricular node. In: **Normal and abnormal conduction in the heart**. Ed. Paes de Carvalho, A; Hoffman, BF e Libearman, M. New York, p. 363, 1982.

WEST, T. C. Electrophysiology of the sinoatrial node. In: **Electrical phenomena in the heart**. Ed. De Mello, W. C. Academic press, 1972.

[www.biol.sc.edu/~vogt/courses/neuro/ap-image.jpg](http://www.biol.sc.edu/~vogt/courses/neuro/ap-image.jpg)

[http://www.psy.jhu.edu/~fortune/Courses/systems/exams/exam-1/f5\\_06.jpg](http://www.psy.jhu.edu/~fortune/Courses/systems/exams/exam-1/f5_06.jpg)

[http://www.passeiweb.com/na\\_ponta\\_lingua/sala\\_de\\_aula/biologia/imagens/impulso\\_nervoso.jpg](http://www.passeiweb.com/na_ponta_lingua/sala_de_aula/biologia/imagens/impulso_nervoso.jpg)