

FACULDADE CAMPO LIMPO PAULISTA  
BACHARELADO EM QUÍMICA

Trabalho de Conclusão de Curso

Deyvid Torres Dias Macedo 10775

NEUROTRANSMISSORES: UMA  
ABORDAGEM QUÍMICA E  
FARMACOLÓGICA

Campo Limpo Paulista - SP  
2012

Deyvid Torres Dias Macedo

## NEUROTRANSMISSORES: UMA ABORDAGEM QUÍMICA E FARMACOLÓGICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade Campo Limpo Paulista para conclusão do curso de bacharelado em Química sob orientação da Profa. Dra. Maria do Carmo Guedes.

Campo Limpo Paulista  
2012

*"A coisa mais bela que o homem pode experimentar é o mistério.  
É essa emoção fundamental que está na raiz  
de toda ciência e toda arte."*

*Albert Einstein*

Dedico este trabalho  
à minha mãe, Rosana Torres Dias

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu Deus, por ter me dado amor, saúde, inteligência, paciência e força. Sem Ele não teria nada o que dedicar, nem a quem dedicar e nem o que estudar e por estar presente em todos os momentos da minha vida.

A minha mãe Rosana Torres Dias e meus primos Dário, Ely e Juscelino pelo apoio e ajuda.

A Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria do Carmo Guedes, orientadora, admirável pela competência, pelo brilho profissional e pessoal e ao mesmo tempo pela simplicidade e pela amizade, tornando o trabalho mais prazeroso. Agradeço especialmente a você pelo incentivo e pela sua dedicação aos seus alunos. Que pena que está terminando esta etapa, mas tivemos uma convivência saudável e proveitosa nestes anos e que ficará guardada no meu coração.

Aos demais professores que colaboraram na minha formação e contribuíram de alguma forma com a realização deste trabalho.

Aos queridos amigos que conheci e conquistei durante este período, Telma, Regina, Andréa, Jéssica, Sinátia, Edna, Luana, Itamar, Diogo, Alexandre, Laudicéia, Heloisa, Magnon e Liliane obrigada pela amizade, foi um grande prazer ter estudado com vocês esses anos.

## RESUMO

O estudo da comunicação química interneuronal é denominada *neuroquímica*. Neurônios são as células do sistema nervoso especializadas na comunicação de alta velocidade e grande precisão entre o meio externo e o organismo. Essa forma de comunicação de alto desempenho otimiza a adaptação e a sobrevivência do organismo em condições fisiológicas relativamente constantes (necessárias a realização das reações químicas intra e extracelulares), através da monitoração e do controle funcional dos órgãos e dos músculos. Os neurônios possuem morfologia complexa, porém quase todas apresentam três componentes: o corpo celular ou pericárdio, os dendritos e o axônio. A sinapse é o ponto de junção de um neurônio com o próximo e, portanto, é sítio vantajoso para o controle da transmissão do sinal. As sinapses determinam a direção em que os sinais nervosos irão se dispersar pelo sistema nervoso. Dado que os neurônios formam uma rede de atividades elétricas, eles de algum modo têm que estar interconectados. Quando um sinal nervoso, ou impulso, alcança o fim de seu axônio, ele viajou como um potencial de ação ou pulso de eletricidade. Entretanto, não há continuidade celular entre um neurônio e o seguinte; existe um espaço chamado sinapse. Nas sinapses químicas não existe comunicação direta entre o citoplasma das duas células. As membranas celulares estão separadas por fenda sináptica de 20µm e as interações entre as células ocorrem por meio de intermediários químicos conhecidos como neurotransmissores. Neurotransmissores (NT) são mensageiros químicos utilizados na comunicação entre células do sistema nervoso. Podem ser categorizados por sua origem / estrutura química. Neurotransmissores podem ser excitatórios ou inibitórios, no que concerne às suas ações imediatas sobre a célula-alvo. Os neurotransmissores são substâncias que existem naturalmente no cérebro e, como tais, servem para conduzir a transmissão de uma célula nervosa (neurônio) para outra. A transmissão sináptica refere-se à propagação dos impulsos nervosos de uma célula nervosa a outra. Isso ocorre em estruturas celulares especializadas, conhecidas como sinapses na qual o axônio de um neurônio pré-sináptico combina-se em algum local com o neurônio pós-sináptico. A transmissão sináptica começa quando chega ao terminal um potencial de ação. A despolarização que invade a membrana do terminal provoca a entrada de  $Ca^{2+}$  para o citosol na região das zonas ativas, pela abertura de canais para esse íon, acumulados nas proximidades. A atividade do sistema nervoso central depende basicamente das funções de excitação e inibição. O GABA, considerado o principal neurotransmissor inibitório no SNC, ativa os receptores resultando em hiperpolarização. O

glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC, vital para estabelecer os vínculos entre os neurônios que são a base da aprendizagem e da memória a longo prazo. A norepinefrina interfere no ritmo sono/vigília, emoção, aprendizagem, controle da temperatura, entre outros. A acetilcolina (Ach) é o neurotransmissor utilizado pelos neurônios que inervam os músculos. A estimulação dos receptores Ach nos músculos resulta na sua contração. A Ach e a norepinefrina são os principais neurotransmissores do sistema nervoso simpático. Uma vez que as moléculas do neurotransmissor são liberadas de uma célula como resultado do disparo de um potencial de ação, elas se ligam a receptores específicos na superfície da célula pós-sináptica. A memorização pode ser discutida em termos químicos, isto é, pode ser associada a uma molécula presente em nosso organismo: o óxido nítrico. A dopamina tem a função básica de levar adiante a informação, na forma de sinais elétricos, de um neurônio a outro. Controla níveis de estimulação e controle motor em muitas partes do cérebro. A dopamina atua como alvo terapêutico para alguns dos distúrbios importantes do SNC, incluindo a doença de Parkinson e a esquizofrenia. O presente trabalho teve como objetivo apresentar e discutir os aspectos químicos envolvidos nos neurotransmissores, suas moléculas e receptores e suas ações no SNC.

Palavras-chave: receptores, neurotransmissores, sinapses, óxido nítrico, dopamina, depressão, mal de Alzheimer.

## ABSTRACT

The study of chemical interneuronal communication is called neurochemistry. Neurons are specialized nervous system cells in the high speed and great accuracy between the external environment and the organism. This form of high-performance communications optimizes the adaptation and the survival of the organism in relatively constant physiological conditions (necessary for realization of intra and extracellular chemical reactions), through monitoring and functional control of the organs and muscles. The neurons have complex morphology, but almost all have three components: the cell body or pericardium, the dendrites and axon. The synapse is the junction point of a neuron with the next and, therefore, it is advantageous to place the control of signal transmission. Synapses determine the direction in which the nerve signals will disperse by the nervous system. Given that the neurons form a network of electrical activity, they somehow have to be interconnected. When a nervous signal, or impulse, reaches the end of its Axon, he traveled as an action potential or pulse of electricity. However, there is no cellular continuity between a neuron and the next; There is a space called the synapse. In chemical synapses there is direct communication between the cytoplasm of two cells. Cell membranes are separated by the synaptic cleft of 20  $\mu\text{m}$  and interactions between cells occur through intermediate chemicals known as neurotransmitters. Neurotransmitters (NT) are chemical messengers used in communication between nervous system cells. Can be categorized by their origin/chemical structure. Neurotransmitter excitatory or inhibitory can be, with regard to their immediate actions on the target cell. Neurotransmitters (NT) are chemical messengers used in communication between nervous system cells. Can be categorized by their origin/chemical structure. Neurotransmitter excitatory or inhibitory can be, with regard to their immediate actions on the target cell. Neurotransmitters are chemicals that exist naturally in the brain and, as such, serve to drive the transmission of a nerve cell (neuron) to another. Synaptic transmission refers to the propagation of nerve impulses from one nerve cell to another. This occurs in specialized cellular structures, known as synapses where the axon of a neuron presynaptic combines somewhere with the postsynaptic neuron. Synaptic transmission starts when it gets to the terminal an action potential. The depolarization that invades the terminal membrane causes  $\text{Ca}^{2+}$  entry to the cytosol in active zones, by opening channels for this ion, accumulated in the vicinity. The activity of the central nervous system depends basically of excitation and inhibition. GABA, the main inhibitory neurotransmitter in the CENTRAL NERVOUS

SYSTEM, activates the receptors resulting in hyperpolarization. Glutamate is the primary excitatory neurotransmitter in the CENTRAL NERVOUS SYSTEM, vital to establish the links between neurons that are the basis of learning and long-term memory. The norepinephrine interferes with sleep/wake rhythm, emotion, learning, temperature control, among others. Acetylcholine (Ach) is the neurotransmitter used by neurons that innervate the muscles. Ach receptor stimulation on the muscles results in contraction. Ach and norepinephrine are the main neurotransmitter of the sympathetic nervous system. Memorization can be discussed in chemical terms, i.e., can be associated with a molecule present in our organism: nitric oxide. Dopamine has the basic function of carry forward the information, in the form of electrical signals from one neuron to another. Controls levels of stimulation and motor control in many parts of the brain. Dopamine acts as a therapeutic target for some of the major CNS disorders, including Parkinson's disease and schizophrenia. The present work aimed to present and discuss the chemical aspects involved in neurotransmitters, their molecules and receptors and their actions in the CNS.

Keywords: synapse, neurotransmitters, receptors, nitric oxide, dopamine, depression, alzheimer's disease.

# SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS .....	1
LISTA DE FIGURAS .....	2
INTRODUÇÃO.....	4
OBJETIVOS.....	5
JUSTIFICATIVA .....	6
METODOLOGIA.....	7
CAPITULO 1 : SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	8
1.1 - Neurônios do Sistema Nervoso Central .....	9
1.1.2 - Neurógli.....	11
1.2 – Sinapse.....	14
1.2.1 - Sinapse Elétrica.....	15
1.2.2 - Sinapse Química.....	16
1.3- Propriedades Bioelétricas da Membrana.....	19
1.3.1 - Potencial de Repouso .....	20
1.3.2- Bomba de Sódio .....	23
1.3.3 - Potencial de Ação.....	24
1.4 - Transmissão Sináptica.....	25
1.4.1- O cálcio .....	26
CAPITULO 2 - NEUROTRANSMISSORES.....	27
2.1- Tipos de Neurotransmissores e Funções .....	28
2.1.2- GABA (ácido gama-aminobutirico).....	29
2.1.3 - Metabolismo do GABA .....	30
2.1.4- Glutamato .....	33
2.1.5- Noradrenalina .....	36
2.1.6- Acetilcolina .....	37
2.1.7- Encefalinas e Endorfinas .....	40
2.1.8- Histamina .....	40
2.2- Receptores de Neurotransmissores.....	42
2.2.1- Receptor de ACH .....	43
2.2.2- Receptor de GABA .....	43
2.2.3- Receptor de Glutamato.....	44
2.2.4- Receptores Noradrenérgicos .....	46

2.2.5- Receptores Histamínicos .....	47
2.3- Óxido Nítrico .....	48
2.3.1- Efeitos no SNC.....	49
2.3.2- Receptores de NO.....	56
2.4- Serotonina .....	56
2.4.1- Receptores: Localização e Efeitos.....	62
2.5- Dopamina .....	65
2.5.1- Síntese .....	68
2.5.2- Armazenamento, liberação, receptação e inativação da dopamina.....	69
2.5.3- Receptores de Dopamina.....	71
2.6- Atuações de Neurotransmissores em Doenças.....	74
2.6.1- Depressão .....	74
2.6.2- Epilepsia.....	75
2.6.3- Mal de Parkinson.....	75
2.6.4- Esquizofrenia.....	78
CONSIDERAÇÕES FINAIS: .....	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	81

## Lista de Tabelas

Tabela 1- Classificação dos Subtipos de Receptores Ionotrópicos de Glutamato.....	45
Tabela 2- Classificação dos Subtipos de Receptores Ionotrópicos de Glutamato.....	46
Tabela 3- Diferentes receptores da histamina.....	48
Tabela 4- Distribuição tecidual dos principais receptores de 5-HT .....	63

## Lista de Figuras

Figura 1- Divisão do sistema nervoso, segundo critérios anatômicos.....	9
Figura 2- Fotomicrografia de neurônios localizados na substância negra.....	12
Figura 3- Divisão da neuroglia .....	13
Figura 4- Sinapse da célula.....	16
Figura 5- Um impulso chegando no terminal pré-sináptico provoca a liberação do neurotransmissor.....	18
Figura 6- Em condição de equilíbrio, as forças elétrica e química são iguais e opostas	22
Figura 7- Comportamento do canal de (Na) durante a despolarização .....	24
Figura 8- Classificação de alguns neurotransmissores com respeito a sua função química .....	28
Figura 9- Estrutura do ácido $\gamma$ -aminobutírico.....	31
Figura 10- Neurotransmissão inibitória gabaérgica.....	32
Figura 11- Síntese e metabolismo do glutamato e do GABA .....	33
Figura 12- Estrutura do Glutamato .....	35
Figura 13- Neurotransmissão excitatória glutamatérgica.....	36
Figura 14- Estrutura da noradrenalina .....	38
Figura 15- Estrutura da Acetilcolina .....	39
Figura 16- Representação dos eventos indicando a síntese e degradação da Acetilcolina (ACh) .....	41
Figura 17- Estrutura da Histamina.....	42
Figura 18- Síntese, transporte e metabolismo da histamina em neurônios .....	50
Figura 19- Representação esquemática do mecanismo de ação do NO como neurotransmissor.....	52
Figura 20- Óxido nítrico sintetase (dímero) .....	53
Figura 21- Isoformas da NO-sintase.....	53
Figura 22- Reação catalisada pela NO-sintase .....	54
Figura 23- Diagrama de Orbital Molecular para o Óxido Nítrico (NO) .....	55
Figura 24- Função do óxido nítrico como neurotransmissor.....	55
Figura 25- Estrutura química da serotonina .....	57
Figura 26- Via de produção de serotonina.....	59
Figura 27- Classificação, subtipos e mecanismos de transdução dos receptores de 5-HT5 .....	62

Figura 28- Regulação pré-sináptica da neurotransmissão da serotonina.....	64
Figura 29- Síntese das catecolaminas .....	66
Figura 30- Neurotransmissão dopaminérgica.....	71
Figura 31- Famílias de receptores de dopamina.....	73
Figura 32- Circuito cerebral do Parkinson .....	76
Figura 33- Imagem de cérebro normal com mais neurônios que produzem dopamina e de outro afetado por Parkinson .....	77

## INTRODUÇÃO

O estudo da comunicação química interneuronal é denominada *neuroquímica*.

No final do século XIX, com a teoria de Wilhelm His e Santiago Ramon y Cajal, que postulava que o cérebro consiste de células individuais, em vez de um sincício de citoplasma, foi iniciada uma pesquisa de mediadores da comunicação intercelular. Na virada do século XX, os cientistas descobriram no cérebro os neurotransmissores, com ações estimulantes. Postulando que as células também continham “substâncias receptivas” inibidoras e excitadoras, Karl Lashley identificou o aparelho básico inteiro da neurotransmissão química: os neurotransmissores e as moléculas receptoras específicas. Além do seu papel na modulação da excitabilidade elétrica celular, verificou-se que as moléculas identificadas inicialmente como neurotransmissores (p. ex., serotonina) influenciam a expressão de genes e a formação de sinapses. (SADOCK & SADOCK, 2007)

O Prêmio Nobel de Química de 2012 foi laureado aos pesquisadores Brian K. Kobilka, da Universidade Stanford, e Robert J. Lefkowitz, da Universidade Duke, ambos dos EUA. O prêmio é um reconhecimento a seus estudos sobre receptores acoplados à proteína G (GPCRs, na sigla em inglês) - uma família de receptores situados nas membranas celulares que se ligam a moléculas no exterior e enviam "sinais" para dentro, possibilitando que a célula responda de maneira específica. As proteínas G são uma classe envolvida nesse tipo de processo dentro das células.

Um exemplo desse tipo de interação é o do contato da adrenalina com as células. O hormônio não entra na célula para surtir seu efeito - ele age sobre os receptores que então desencadeiam uma reação no metabolismo celular. Além da adrenalina, a família dos GPCRs inclui receptores para dopamina, serotonina, luz, paladar e odor. A maioria dos processos fisiológicos depende dos GPCRs.

O trabalho dos dois pesquisadores tem importância porque colaborou no conhecimento do funcionamento desses receptores em nível atômico. Encontrar os receptores foi um grande desafio para a ciência porque eles são poucos e ficam encapsulados na membrana da célula.

Esses receptores são capazes de modular a fisiologia de todos os tecidos. Estão envolvidos em tato, visão, paladar. No estresse, substâncias são liberadas no corpo e as células interagem por meio desses receptores, exemplifica, lembrando que muitos medicamentos atuam por meio da interação direta com eles, ativando ou bloqueando-os e, assim, influenciando o funcionamento das células (NOBELPRIZE.ORG, 2012).

## JUSTIFICATIVA

O tema deste trabalho sobre a química dos neurotransmissores nasceu durante uma aula de bioquímica. A maior motivação de abordar esse tema é a capacidade de descobrir uma afinidade de acontecimentos que ocorre dentro do cérebro, e como o aprendizado desse tema pode ajudar e trazer soluções para problemas que existem hoje na sociedade, na área farmacêutica e na área da saúde com mais eficácia no tratamento de doenças.

Com base na aprendizagem adquirida durante a graduação de Bacharel em Química, foi possível relacionar os princípios. Portanto, espera-se que esta revisão proporcione um conhecimento sobre a química dos neurotransmissores, enfatizando as últimas descobertas sobre o tema.

# OBJETIVOS

## GERAL

O presente trabalho tem como objetivo apresentar e discutir os aspectos químicos envolvidos nos neurotransmissores, suas moléculas e receptores e suas ações no SNC.

## ESPECÍFICOS:

- ✓ Apresentar os tipos e funções de alguns neurotransmissores;
- ✓ Abordar as estruturas químicas dos neurotransmissores;
- ✓ Discutir os efeitos no SNC.
- ✓ Relacionar as diversas patologias associadas aos neurotransmissores.

## METODOLOGIA

A base de toda a pesquisa realizada para a elaboração e o desenvolvimento do presente trabalho teve apenas caráter bibliográfico. Realizou-se uma revisão da literatura publicada sobre o tema proposto. Para a realização deste estudo a busca de artigos científicos deu-se no período de março a outubro de 2012 com seleção de artigos científicos publicados nos anos de 2002 a 2012 em periódicos nacionais e internacionais sobre o assunto em questão, encontrados nas bibliotecas virtuais: Scielo, Bireme, Lilacs, Pubmed, na revista Química Nova e também em livros de química, bioquímica e fisiologia.

# CAPÍTULO 1: SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central representa uma rede de comunicação e controle que permite que o organismo interaja, de modo apropriado, com o seu ambiente.

Esse ambiente inclui tanto o meio externo (o mundo fora do corpo) quanto o interno (os componentes e cavidades do corpo) o sistema nervoso pode ser dividido em áreas central e periférica como mostrado na figura 1.

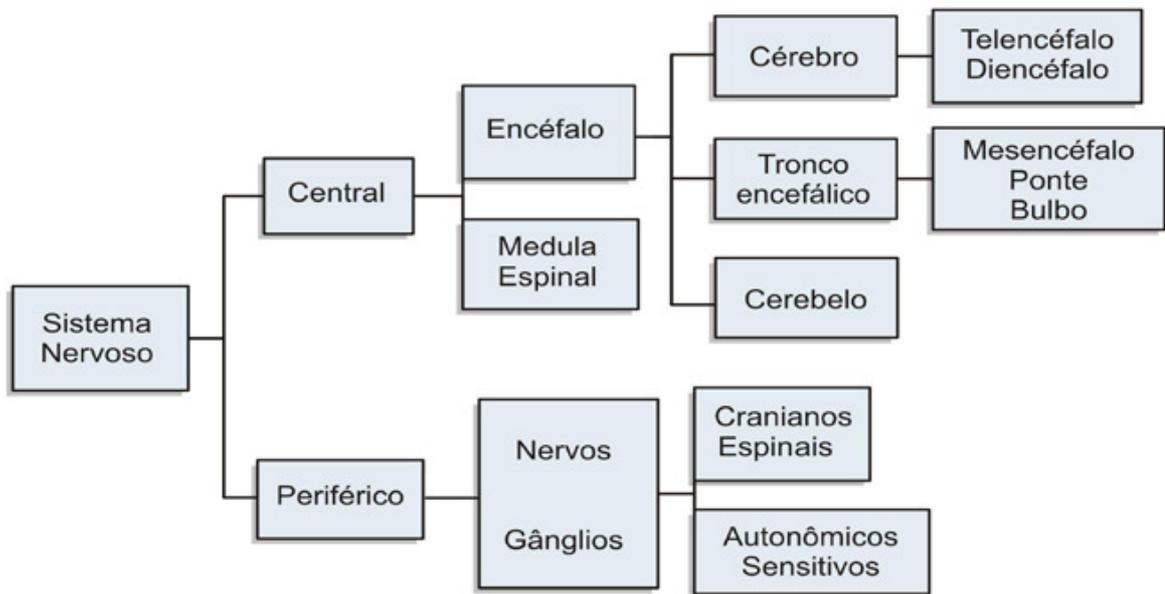
Entre outras funções, o sistema nervoso central (SNC) recebe informações sobre o meio ambiente, por meio do sistema nervoso periférico (SNP); processa essa informação e torna parte dela consciente; organiza respostas reflexas e comportamentais; é responsável pela cognição, pelo aprendizado e pela memória e planeja e exercita movimentos voluntários.

O SNC inclui a medula e o encéfalo. O encéfalo corresponde ao telencéfalo (hemisférios cerebrais), diencefalo (tálamo e hipotálamo), cerebelo, e tronco cefálico, que se divide em: BULBO, situado caudalmente; MESENCÉFALO, situado cranialmente; e PONTE, situada entre ambos. (BERNE e LEVY, 2009).

O sistema nervoso é único, pela vasta complexidade dos processos do pensamento e das ações de controle que pode exercer. Recebe, literalmente, milhões de “bits” de informação, a partir dos diferentes órgãos sensoriais, e, então, integra, todos eles, para determinar as respostas a serem dadas pelo corpo (GUYTON e HALL, 2002).

O SNC é o responsável por decodificar não só tudo o que se sente, mas também tudo o que se pensa, todos os nossos movimentos, comportamentos, bem como tudo o que ocorre no organismo. Isso significa que todas as sensações agradáveis como: satisfação, prazer, carinho, amor e saudade, assim como as não tão agradáveis como: dor, decepção, raiva, angústia, depressão, ansiedade são de responsabilidade dele.

O SNC é também o responsável pelo sono, fome, sede, impulso sexual, memória, movimentos, sonhos, inteligência, linguagem e aprendizagem. Todas essas atividades integradas às funções cerebrais dão origem ao que se chama de mente e ela é individual, característica e única (RETONDO, 2006).



**Figura 1** - Divisão do sistema nervoso, segundo critérios anatômicos.

Fonte: BRANDÃO, 2004

## 1.1- NEURÔNIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Neurônios são as células do sistema nervoso especializadas na comunicação de alta velocidade e grande precisão entre o meio externo e o organismo. Essa forma de comunicação de alto desempenho otimiza a adaptação e a sobrevivência do organismo em condições fisiológicas relativamente constantes (necessárias a realização das reações químicas intra e extracelulares), através da monitoração e do controle funcional dos órgãos e dos músculos.

Além disso, inúmeros neurônios se comunicam por redes extremamente complexas e intrincadas, possibilitando – sobretudo nos seres humanos - a emergência de capacidade funcional sofisticada, como percepção, aprendizado, memória e linguagem, entre muitas outras.

Os neurônios possuem morfologia complexa, porém quase todas apresentam três componentes, conforme ilustrado na figura 2:

- Corpo celular ou pericárdio é a região de onde se diferenciam todas as outras partes do neurônio. Também é o responsável pela maior parte de nutrição e é necessário para a continuação da vida de todo o neurônio (GUYTON, 1988).

O corpo celular é a parte do neurônio que contém um núcleo circuncidado pelo citoplasma, que inclui as organelas típicas como: retículo endoplasmático rugoso, que forma agregados de cisternas paralelas, entre quais ocorrem numerosos polirribossomos livres. Esses conjuntos de cisternas e ribossomos se apresentam ao microscópio óptico como, os corpúsculos de Nissl (TORTORA 2006).

O aparelho de Golgi localiza-se exclusivamente no pericárdio, consistindo em grupos de cisternas localizadas em torno do núcleo.

As mitocôndrias existem em quantidade moderada no pericárdio, mas estão presentes em grande quantidade no terminal axônico (JUNQUEIRA, 2004).

- Dendritos: são prolongamentos múltiplos e ramificados, com origem no corpo celular. Constituem as partes receptoras principais do neurônio. Isto é, a maior parte dos sinais que devem ser transmitidos ao neurônio chega a ele por meio dos dendritos (dendritos “pequenas árvores”), embora alguns sinais cheguem diretamente pela superfície do corpo celular (GUYTON E HALL, 2002).

Os dendritos de cada neurônio recebem interage impulsos trazidos por numerosos terminais axônicos de outros neurônios. Calculou-se que até 200.000 terminações de axônios estabelecem contato funcional com os dendritos de uma única célula de Purkinje.

A grande maioria dos impulsos que chegam a um neurônio é recebida por pequenas projeções dos dendritos, as espinhas ou gêmulas. Essas gêmulas, com 1 a 3µm de comprimento e menos de um de diâmetro, geralmente são formadas de uma parte alongada presa ao dendrito e que termina por uma pequena dilatação. Eles são o primeiro local de processamento dos sinais (impulsos nervosos) que chegam ao neurônio. As gêmulas dendríticas participam da plasticidade dos neurônios relacionadas com a adaptação, memória e aprendizado. Essas gêmulas são estruturas dinâmicas, com plasticidade morfológica baseada na proteína actina, um componente do citoesqueleto que está relacionado à formação das sinapses e a sua adaptação funcional. (JUNQUEIRA, 2004)

- Axônios: cada neurônio possui um axônio. Essa é a parte do neurônio que é chamada de fibra nervosa. Seu comprimento pode ser de alguns milímetros, como acontece com os axônios dos neurônios pequenos do cérebro, ou pode atingir até um metro, como no caso dos axônios das células motoras da medula espinhal que inervam os músculos do pé.

Geralmente o axônio nasce de uma estrutura piramidal do corpo celular, denominada cone de implantação. A emissão de um axônio capaz crescer por longas distâncias depende fortemente de complexo sistema de pistas moleculares capaz de orientar o cone de crescimento até o alvo correto. Essas pistas podem ter diferentes naturezas químicas, e podem ser moléculas difusíveis, moléculas aderidas a membrana de células interpostas no trajeto, ou componentes da matriz extracelular.

Na extremidade do axônio, há um cone de crescimento, estrutura alargada e muito dinâmica rica em receptores e pobres em organelas, mas dotada de grande motilidade devida a natureza de seu citoesqueleto.

A parte do axônio entre o cone de implantação e o início da bainha de mielina é denominada *segmento inicial*. Este segmento recebe muitos estímulos, tanto excitatórios como inibitórios, de cujo resultado pode originar-se um potencial de ação cuja propagação é o impulso nervoso. Os impulsos nervosos geralmente surgem no cone de implantação e depois viajam ao longo do axônio. O segmento inicial contém vários canais iônicos, importantes para gerar o impulso nervoso.

Os axônios podem dar origem a ramificações em ângulo retos denominados colaterais axônicos, que são mais frequentes no SNC. O axônio e os colaterais axônicos terminam por dividir-se em muitos filamentos finos chamados terminais axônicos (telodentro) (TORTORA, 2006).

Na figura 2 está ilustrada uma fotomicrografia de neurônios localizados na substância negra.

### 1.1.2- NEURÓGLIA

A neuróglia (células da glia), ou células de suporte, engloba os principais elementos celulares não-neurais do sistema nervoso. O número de células da glia no SNC humano supera, por uma ordem de grandeza o número de neurônios: existem cerca de  $10^{13}$  células da glia e  $10^{12}$  neurônios. (BERNE E LEVY, 2009)

As células gliais participam de diversas funções durante o desenvolvimento do sistema nervoso, como: promover a migração de certos tipos de neurônios, controlar a extensão, direcionamento, fasciculação e embainhamento de axônios e promover a sinaptogênese. São capazes de secretar fatores tróficos que modulam a proliferação e diferenciação de neurônios e da própria glia. As células gliais têm papel importante no metabolismo de

neurotransmissores, pois contribuem para uma maior eficiência da condução do impulso nervoso e participam do sistema imune e de defesa do organismo (CARVALHO E COLLARES-BUZATO, 2005).

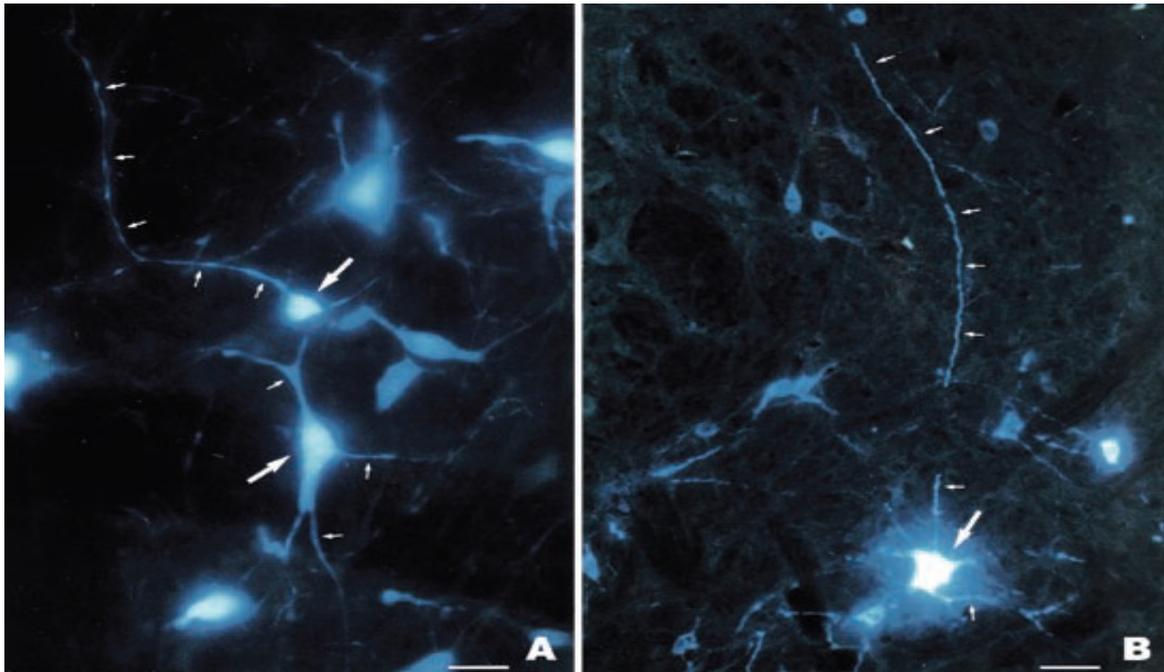


Figura 2: Fotomicrografia de neurônios localizados na substância negra, *pars reticulata*, que se projetam para o teto mesencefálico, marcados com traçador fluorescente (*fast blue*), de captação e transporte retrógrado. As setas maiores indicam o soma ou corpo celular. As setas menores acompanham o trajeto dos axônios (prolongamentos maiores) e as setas pequenas, na parte inferior da figura, indicam os dendritos (prolongamentos menores). Barra = 24  $\mu\text{m}$  em A e 48  $\mu\text{m}$  em B.

Fonte: BRANDÃO, 2004

A neuroglia não participa, diretamente, da comunicação a curto prazo da informação no sistema nervoso, mas auxilia essa função. As células da neuroglia cumprem a função de sustentar, proteger, isolar e nutrir os neurônios. Há diversos tipos celulares, distintos quanto à morfologia, a origem embrionária e as funções que exercem. Distinguem-se, entre elas, os astrócitos, os oligodendrócitos e micrógliia (figura 3).



**Figura 3-** Principais células da neuroglia

Fonte: GUYTON E HALL, 2002

Os astrócitos (assim chamados devido a seu formato) ajudam a regular o microambiente do sistema nervoso central. Seus processos entram em contato com os neurônios e cercam grupos de terminações sinápticas, isolando-as de sinapses adjacentes e do espaço extracelular geral.

Os astrócitos tem a função de prevenir o aumento localizado do íon  $k^+$  extracelular decorrente de intensa atividade neuronal, redistribuindo este íon (tamponamento de  $k^+$ ), regulam os neurotransmissores (restringem a difusão de neurotransmissores liberados e possuem proteínas especiais em suas membranas que removem os neurotransmissores da fenda sináptica). São as maiores células da neuroglia e estão associadas a sustentação e nutrição dos neurônios.

Muitos axônios são cercados por capa de mielina, que é formada pelo enrolamento em espiral de diversas camadas de membrana da célula glial. No SNC, os axônios mielinizados são envolvidos pela membrana dos oligodendrócitos que produzem as bainhas de mielina que servem de isolantes elétricos para os neurônios do sistema nervoso central (JUNQUEIRA, 2004).

As vantagens de bainhas envoltórias de axônios são o aumento da velocidade de condução do potencial de ação devido, em partes, a restrição do fluxo de corrente iônica por pequenas porções não-mielinizadas do axônio entre as bainhas adjacentes das células de Schwann e os nódulos de Ranvier. Capazes de transmitir sinais com velocidade de até 100 m/s. (BERNE E LEVY, 2009).

A função primária dos oligodendrócitos é a produção de camadas multilamelares de mielina ao redor do axônio. Diferentemente das células de Schwann (tipo mielinizante), onde cada célula mieliniza apenas um axônio, os oligodendrócitos podem mielinizar vários axônios. Uma outra função proposta para os oligodendrócitos e a mielina é a de limitar a plasticidade estrutural e regenerativa do SNC, através de uma atividade inibitória para o crescimento de neuritos (CARVALHO E COLLARES-BUZATO, 2005).

As células da micróglia são pequenas e alongadas, com prolongamentos altamente ramificados. As células da micróglia são fagocitárias e derivam de precursores trazidos da medula óssea pelo sangue. Elas promovem o reparo do tecido e regeneração neuronal, além de participar da resposta imune por secretar citocinas (JUNQUEIRA, 2005).

## 1.2- SINAPSES

A sinapse é o ponto de junção de um neurônio com o próximo e, portanto, é sítio vantajoso para o controle da transmissão do sinal.

As sinapses determinam a direção em que os sinais nervosos irão se dispersar pelo sistema nervoso. As sinapses desempenham ação seletiva, frequentemente bloqueando sinais fracos enquanto permitem a passagem de sinais fortes, mas, em outras ocasiões, selecionando e amplificando certos sinais fracos, muitas vezes canalizando os sinais em muitas direções, em vez de em uma só direção (GUYTON E HALL, 2004; SADOCK, 2007).

O termo sinapse (do grego *synapsis*, “unir”) foi cunhado por Charles Sherrington no final do século 19, mas Santiago Ramón y Cajal já havia descrito essas estruturas histologicamente ao menos uma década antes. Para se ter uma ideia da importância do assunto, Ramón y Cajal foi um dos ganhadores do prêmio Nobel de 1906 por suas descobertas sobre a morfologia do sistema nervoso, enquanto Sherrington dividiu o prêmio de 1932 (CURI, 2009; SABBATINI, 2003).

Dado que os neurônios formam uma rede de atividades elétricas, eles de algum modo têm que estar interconectados. Quando um sinal nervoso, ou impulso, alcança o fim de seu axônio, ele viajou como um potencial de ação ou pulso de eletricidade. Entretanto, não há continuidade celular entre um neurônio e o seguinte; existe um espaço chamado sinapse. As membranas das células emissoras e receptoras estão separadas entre si pelo

espaço sináptico, preenchido por um fluido. Embora componha menos de 1% do volume do cérebro, o compartimento sináptico – o espaço entre as membranas pré-sinápticas e pós-sinápticas - contém a mistura de neurotransmissores com a maior influência sobre o pensamento e o comportamento. O sinal não pode ultrapassar eletricamente esse espaço. Assim, substâncias químicas especiais, chamadas neurotransmissores, desempenham esse papel. Elas são liberadas pela membrana emissora pré-sináptica e se difundem através do espaço para os receptores da membrana do neurônio receptor pós-sináptico. A ligação dos neurotransmissores para esses receptores tem como efeito permitir que íons (partículas carregadas) fluam para dentro e para fora da célula receptora, conforme visto no artigo sobre condução nervosa (SADOCK, 2007; CURI, 2006).

Existem duas principais classes de sinapses: a sinapse elétrica e a sinapse química.

### 1-2-1- SINAPSES ELÉTRICAS

As sinapses elétricas ou junções comunicantes são as bases de funções neuronais importantes (BERNE e LEVY).

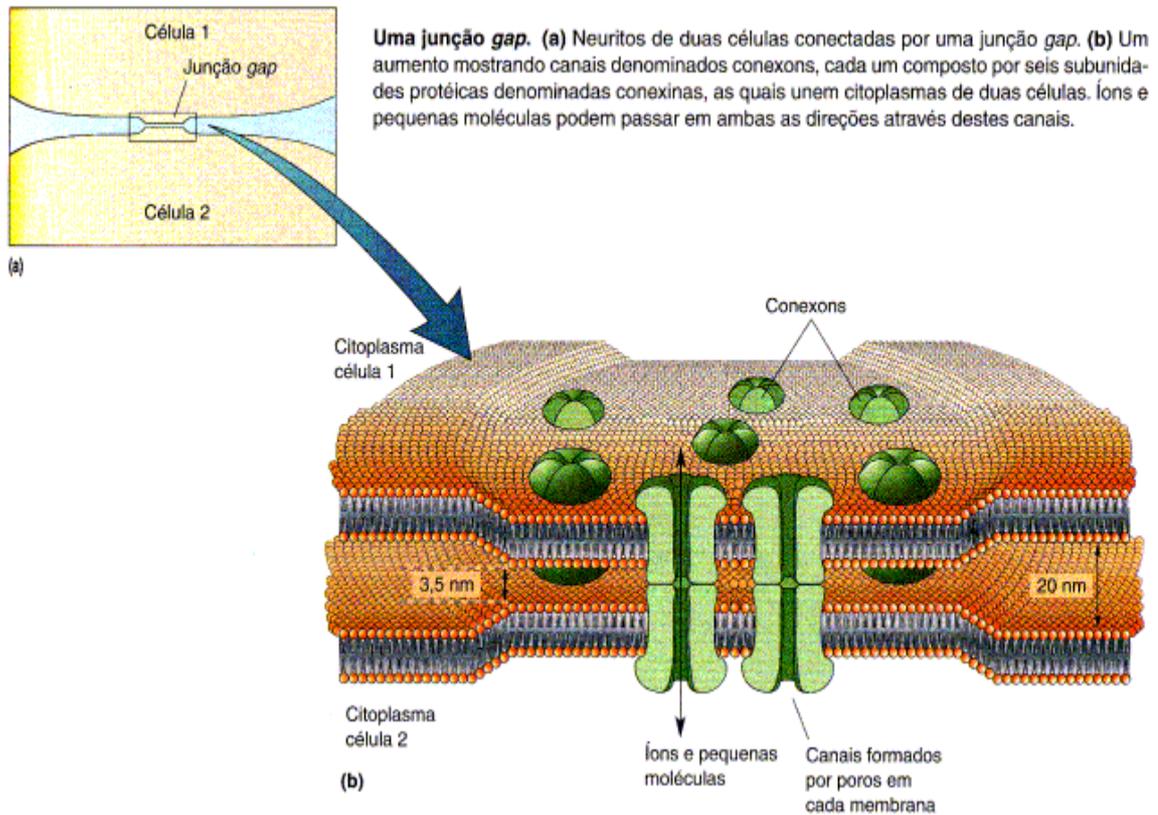
São caracterizadas por canais abertos diretos de líquidos que conduzem a eletricidade da célula para a próxima. A maioria deles é constituída por pequenas estruturas tubuladas proteicas chamadas de junções abertas (ou comunicantes), que permitem movimentos de íons no interior de uma célula para o interior da próxima (GUYTON e HALL; SADOCK, 2007).

Nesses tipos de junções as membranas pré-sinápticas (do axônio - transmissoras do impulso nervoso) e pós-sinápticas (do dendrito ou corpo celular - receptoras do impulso nervoso) estão separadas por apenas 3,5 nm. Essa estreita fenda é ainda atravessada por proteínas especiais denominadas **conexinas**, como apresentado na figura 4.

Seis conexinas reunidas formam um canal denominado **conexon**, o qual permite que íons passem diretamente do citoplasma de uma célula para o de outra. A maioria das junções *gap* permite que a corrente iônica passe adequadamente em ambos os sentidos, sendo desta forma, **bidirecionais**.

As sinapses elétricas são rápidas (essencialmente, sem retardo sináptico) e bidirecionais (a corrente gerada em uma das células pode influenciar a outra célula).

Além disso, elas atuam como filtros de passe-baixo. Ou seja, eventos elétricos lentos são transmitidos mais rapidamente do que sinais rápidos, como potenciais de ação (CURI, 2006).



**Figura 4:** Sinapse da célula

Fonte: BEAR et. al. 2002

## 1-2-2- SINAPSES QUÍMICAS

A transmissão sináptica no sistema nervoso humano maduro é química.

Nas sinapses químicas não existe comunicação direta entre o citoplasma das duas células. As membranas celulares estão separadas por fenda sináptica de 20 $\mu$ m e as interações entre as células ocorrem por meio de intermediários químicos conhecidos como neurotransmissores (BERNE e LEVY, 2009).

O terminal axonal típico contém dúzias de pequenas vesículas membranosas esféricas que armazenam neurotransmissores - as **vesículas sinápticas**. A membrana dendrítica

relacionada com as sinapses (pós-sináptica) apresenta moléculas de proteínas especializadas na detecção dos neurotransmissores na fenda sináptica - os **receptores**. Por isso, a transmissão do impulso nervoso ocorre sempre do axônio de um neurônio para o dendrito ou corpo celular do neurônio seguinte. Podemos dizer então que nas sinapses químicas, a informação que viaja na forma de impulsos elétricos ao longo de um axônio é convertida, no terminal axonal, em um sinal químico que atravessa a fenda sináptica. Na membrana pós-sináptica, este sinal químico é convertido novamente em sinal elétrico.

As sinapses químicas têm função característica extraordinariamente importante que os torna altamente desejáveis como forma de transmissão de sinais no sistema nervoso. Elas sempre transmitem os sinais, em direção única – isto é, do neurônio que secreta a substância transmissora, chamados de neurônio pré-sináptico, para o neurônio sobre o qual o transmissor atua chamado de neurônio pós-sináptico. Esse é o princípio da condução em mão única (unidirecional), nas sinapses químicas, e é bastante diferente da transmissão por meio das sinapses elétricas, que, usualmente, podem transmitir sinais em qualquer direção (GUYTON, 1988; CURI, 2006; DOUGLAS, 2006).

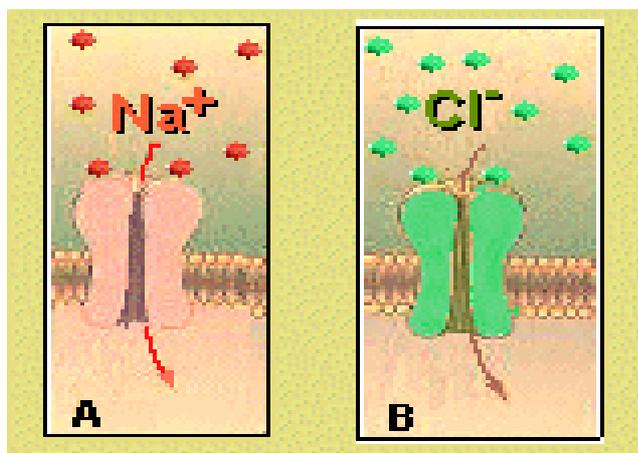
Os potenciais de ação pós-sináptico diferem dos potenciais de ação porque não são auto-regenerativos. Assim, a partir da membrana pós-sináptica, espalham-se pela célula perdendo intensidade em função da distância. Além disso, somam-se algebricamente, e é o potencial resultante que influenciará a ação da célula pós-sináptica. Se esta for muscular, poderá ocorrer uma contração. Se, no entanto, for um segundo neurônio, o resultado poderá ser a ativação do segmento inicial com o surgimento de potenciais de ação (quando o potencial resultante for despolarizante), ou, então, a inibição do segmento inicial (quando o potencial resultante for hiperpolarizante) (figura 5).

Essa duplicidade funcional é de grande importância porque confere às sinapses a propriedade de interferir na atividade do neurônio pós-sináptico provocando nele desde o bloqueio total de sua atividade até expressivos aumentos de frequência de potenciais de ação. Em face disso, as sinapses químicas são classificadas em excitatórias e inibitórias, categorias que se correlacionam com o tipo de neuromediador utilizado e também com suas características morfológicas ultra-estruturais: as excitatórias são assimétricas (apresentam um espessamento da membrana pós-sináptica e vesícula arredondada), enquanto as inibitórias são simétricas (sem espessamento, com vesículas achatadas).

Nas sinapses excitatórias há um aumento de permeabilidade pós-sináptica ao  $\text{Na}^+$ . Se bem que haja também ao fluxo de  $\text{K}^+$ , o fluxo de  $\text{Na}^+$  seria favorecido. Consequentemente, há uma modificação, com a entrada de sódio, do potencial da membrana em direção limiar,

gerando o chamado potencial pós-sináptico excitatório (PPSE). É um potencial despolarizante, é um potencial graduado, e, portanto, diminui exponencialmente no espaço e no tempo, não possuindo período refratário. Sua repolarização é meramente passiva. (CARVALHO, 2005; DOUGLAS, 2006; CARDOSO, 2000).

Nas sinapses inibitórias a interação neurotransmissor-receptor altera a permeabilidade da membrana pós-sináptica ao  $K^+$ , ao  $Cl^-$  ou mesmo aos dois íons; com isso aumenta o fluxo de  $K^+$  para fora da célula ou a de  $Cl^-$  para seu interior, em direção aos seus respectivos potenciais de equilíbrio eletroquímico, afastando a membrana de seu potencial limiar e, com isso, hiperpolarizando-a. Esse potencial hiperpolarizante é denominado potencial pós-sináptico inibitório (PPSI) e leva a depressão (diminuição) da passagem do estímulo (DOUGLAS, 2006).



**Figura 5-** Um impulso chegando no terminal pré-sináptico provoca a liberação do neurotransmissor **A**. As moléculas ligam-se aos canais de íon, cuja abertura é controlada pelo transmissor, na membrana pós-sináptica. Se o  $Na^+$  entra na célula pós-sináptica através dos canais abertos, a membrana se tornará despolarizada **B**. As moléculas ligam-se aos canais de íon, cuja abertura é controlada pelo transmissor, na membrana pós-sináptica. Se o  $Cl^-$  entra a célula pós-sináptica, através dos canais abertos, a membrana se tornará hiperpolarizada.

Fonte: CARDOSO, 2009

Como o citoplasma dos axônios, inclusive do terminal axonal, não possui ribossomos, necessários à síntese de proteínas, as proteínas axonais são sintetizadas no soma (corpo celular), empacotadas em vesículas membranosas e transportadas até o axônio pela ação de uma proteína chamada cinesina, a qual se desloca sobre os microtúbulos, com gasto de ATP. Esse transporte ao longo do axônio é denominado **transporte axoplasmático** e, como a cinesina só desloca material do soma para o terminal, todo movimento de material neste sentido é chamado de **transporte anterógrado**. Além do transporte anterógrado, há um mecanismo para o deslocamento de material no axônio no sentido oposto, indo do terminal para o soma. Acredita-se que este processo envia sinais para o soma sobre as mudanças nas necessidades metabólicas do terminal axonal. O movimento neste sentido é chamado **transporte retrógrado**.

As sinapses químicas também ocorrem nas junções entre as terminações dos axônios e os músculos; essas junções são chamadas **placas motoras** ou **junções neuro-musculares**.

A sinapse química apresenta clara prevalência sobre a elétrica. As razões mais importantes para isso decorrem, claramente, dos seguintes fatos: (1) as sinapses químicas são mais dinâmicas, plásticas ou reguláveis em comparação com as elétricas, que são muito moduláveis; (2) As sinapses químicas podem produzir um gama de reações muito ampla, quando comparado às sinapses elétricas, e que variam de efeitos elétricos do tipo inibitório ou excitatório até o controle da expressão gênica dos neurônios envolvidos; (3) a sinapse química tem alto poder de amplificação, já que mesmo um neurônio muito pequeno é capaz de influenciar diversas células muito maiores por tempo prolongados. É importante ressaltar que as sinapses químicas operam em uma faixa de tempo que varia de alguns milissegundos até alguns minutos, o que implica a existência de um retardo na ação sináptica de um neurônio sobre outros, praticamente inexistente nas sinapses elétricas (CURI, 2009).

### 1-3. PROPRIEDADES BIOELÉTRICAS DA MEMBRANA

Como visto anteriormente, a informação no sistema nervoso deve caminhar por longas distâncias, ao longo dos nervos, ou por curtas distâncias, nas sinapses. Neste último caso, o fluxo de informações é transmitido de uma célula para outra através de um agente químico, o neurotransmissor (NT). A transmissão de informação por longas distâncias através de sinais químicos é, entretanto, mais difícil, tanto por ser um processo relativamente lento, como por

tender a haver enfraquecimento do sinal (diminuição da concentração do transmissor químico) com o aumento da distância. Esta é a razão pela qual o sistema nervoso desenvolveu, ao longo de sua evolução, processos elétricos de comunicação, usando como sinal de informação o potencial de ação, possibilitando a comunicação rápida e eficiente entre regiões distantes do organismo. Sendo assim, a compreensão dos mecanismos de funcionamento normal e anormal do sistema nervoso requer o conhecimento das propriedades elétricas dos neurônios e como os potenciais elétricos podem ser gerados ao nível da membrana celular.

Normalmente, existe uma diferença de potencial entre o interior de uma célula e o fluido extracelular, chamado de "potencial de membrana". Numa célula não excitada, isto é, que não esteja recebendo informação de outras células, o potencial de membrana é mantido em valor estável ao longo do tempo, sendo por esta razão referido usualmente como "potencial de repouso". Alterações elétricas transitórias neste potencial de repouso podem resultar no aparecimento do potencial de ação que, como vimos, permite que o fluxo de informações percorra grandes distâncias e seja transmitido a outras células através de sinapses (BRANDÃO, 2004; LOPES et. al. 2010).

### 1-3-1 POTENCIAL DE REPOUSO

Para se analisar os potenciais elétricos de um sistema vivo são usados eletrodos (um eletrodo de estimulação e um eletrodo de registro para detectar o fluxo de corrente ou potencial nas células), amplificadores para aumentar o tamanho do registro do potencial, e osciloscópios ou polígrafos, para monitorar os potenciais em função do tempo. Se tomarmos dois eletrodos e os colocarmos sobre a membrana celular, não observamos qualquer diferença de potencial. Mas se, por outro lado, introduzirmos um deles no interior do neurônio pode-se observar uma diferença de potencial entre o interior da célula e o fluido extracelular. O potencial do espaço extracelular, por convenção, é fixado em zero (LOPES et. al 2010).

A diferença de potencial detectada entre o eletrodo intracelular e o extracelular, é denominada potencial de membrana. Este potencial, em geral, situa-se em torno de 70 milivolts (mV). Se esse potencial não sofre qualquer variação no tempo, é chamado de potencial de repouso. A origem do potencial de membrana está localizada na distribuição desigual (ou no desequilíbrio) de íons nas superfícies interna e externa da membrana celular. Na célula em repouso existe um excesso de cargas positivas na superfície externa e um excesso de cargas negativas no interior da membrana, que funciona como uma barreira semipermeável à difusão dos íons. O fluido extracelular é particularmente rico em sódio e o

intracelular em ânions proteicos, sulfatos e fosfatos (ânions fixos). Estes últimos, em função de suas dimensões, são pouco difusíveis na membrana celular.

Como na célula em repouso, a permeabilidade da membrana ao  $K^+$  (PK) chega a ser em torno de 30 vezes superior à permeabilidade ao  $Na^+$  (PNa), o íon  $K^+$  tende a se concentrar no meio intracelular atraído pelos ânions fixos. Isto gera uma condição de desequilíbrio iônico no qual a concentração de  $Na^+$  fora da célula (140 mEq/l) é maior que no interior (cerca de 12 mEq/l), e o  $K^+$  ao contrário, fica mais concentrado no meio intracelular (150 mEq/l) em relação ao extracelular (5 mEq/l). Entretanto, a maior concentração do  $K^+$  no meio intracelular faz com que o mesmo tenda a se deslocar continuamente para fora da célula (a favor do seu gradiente de concentração), uma vez que, em repouso,  $PK > PNa$ . No entanto, cada íon  $K^+$  que sai deixa uma carga negativa não neutralizada no interior da célula.

A entrada de  $Na^+$  para o meio intracelular não chega a compensar a saída de  $K^+$  porque a permeabilidade ao sódio no repouso é baixa. Desta forma o meio intracelular fica negativo em relação ao extracelular estabelecendo-se, portanto, uma diferença de potencial através da membrana.

Um estado de equilíbrio irá ocorrer quando a energia do gradiente químico ou difusional ( $\Delta GD$ ) que força a saída de  $K^+$  iguala-se à energia do gradiente elétrico ( $\Delta GE$ ) que tende a reter o  $K^+$  na célula. Na figura 5 está ilustrado esquematicamente a condição de equilíbrio.

Considerando as fórmulas de cálculo para GD e GE, tem-se:

$$\Delta GD = RT \ln \Delta [K^+]$$

$$\Delta GE = \Delta E zF$$

Onde R: constante universal dos gases. T: temperatura. F: constante de Faraday. E: diferença de potencial. z: valência dos íons.

No estado de equilíbrio tem-se:  $\Delta GD = \Delta GE$

$$\text{Então: } \Delta E \cdot zF = RT \ln \Delta [K^+]$$

$$\Delta E = RT/zF \cdot \ln \Delta [K^+] \text{ (Equação de Nernst)}$$

A equação de Nernst permite que se calcule o potencial de equilíbrio elétrico de qualquer íon que esteja em desequilíbrio de concentração através de uma barreira difusional, como a membrana celular. Assim, o potencial de equilíbrio do  $K^+$  ( $E_K$ ), a 37°C, seria:

$$E_K = -61,5 \log [K_i^+]/[K_e^+]$$

[ $K_i$ ] = potássio intracelular. [ $K_e$ ] = potássio extracelular.

Usando-se os valores de  $K_i$  e  $K_e$ , mencionados anteriormente, verifica-se que o potencial de equilíbrio do  $K^+$  situa-se em torno de  $-90$  mV ( $E_K$ ). Assim, na célula em repouso, o potencial de membrana (cerca de  $-70$  mV) está próximo ao valor de  $E_K$ . Portanto, na célula em repouso, o potencial de membrana encontra-se próximo ao potencial de equilíbrio do  $K^+$  e distante do potencial de equilíbrio do  $Na^+$  (cerca de  $+60$  mV). Vale lembrar que o valor do  $E_{Na}$  pode ser calculado também pela equação de Nernst ( BRANDÃO, 2004).

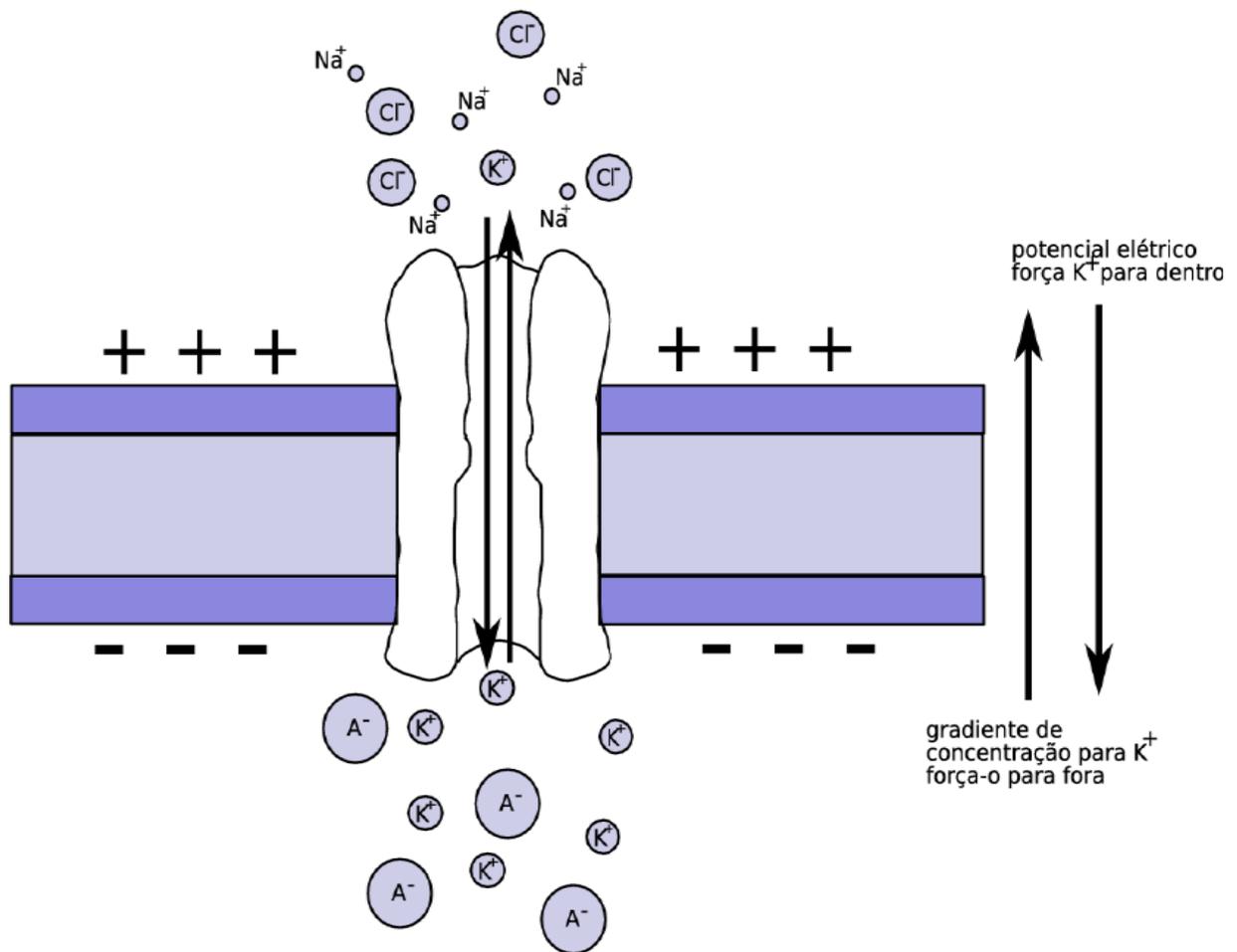


Figura 6- Em condição de equilíbrio, as forças elétrica e química são iguais e opostas

Fonte: LOPES, 2010

Quando se substitui o  $Na^+$  extracelular por um cátion não difusível, como a colina, o potencial de repouso praticamente iguala-se ao potencial de equilíbrio do  $K^+$ . Dessa forma pode-se concluir que a diferença entre o  $E_K$  e o potencial de repouso é devida à difusão passiva de íons  $Na^+$  para o interior da célula.

Se a difusão passiva de  $K^+$  para fora da célula e de  $Na^+$  para dentro não se combinar a outros processos, a célula irá progressivamente recebendo  $Na^+$  e perdendo  $K^+$ . Nessa condição, a célula tende a perder potencial de repouso, isto é, vai despolarizando-se. Em outras palavras, a troca de íons caminha na direção do equilíbrio iônico entre os dois lados da membrana.

Com um potencial de repouso mais baixo, menos negativo, a concentração intracelular de  $Cl^-$  sobe, pois ela é regulada pelo potencial de repouso. Os grandes ânions protéicos não podem abandonar a célula, e, com o aumento da concentração intracelular de íons  $Cl^-$ , eleva-se a concentração intracelular global dos ânions, com o que se eleva a concentração iônica global com o consequente intumescimento da célula em função do influxo osmótico de água.

Para interromper este processo, evitando a redução do potencial de repouso, existe em praticamente todas as células do organismo um sistema proteico que trabalha no sentido inverso ao descrito no início deste parágrafo, isto é, ele troca o  $Na^+$  do meio intracelular pelo  $K^+$  do extracelular. É a chamada "*bomba de sódio*", que impede perturbações no fluxo normal de íons pela membrana celular (MARIN, 2007; QUILLFELDT, 2005).

### 1-3-2 BOMBA DE SÓDIO

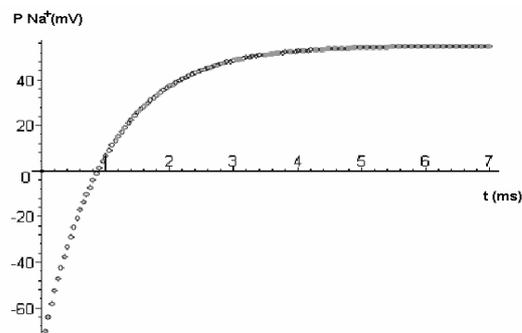
Para que a célula mantenha sua homeostase osmótica, existe uma necessidade de extrusão contínua de sódio, do meio intracelular. Este papel é desempenhado pela bomba de sódio que transporta este íon contra seus gradientes elétrico e químico.

Trata-se de um transporte ativo porque as células gastam energia metabólica nesse processo (10% a 20% da energia metabólica de uma célula muscular em repouso são utilizadas no transporte de  $Na^+$ ). A corrente de escoamento de sódio equivale ao seu transporte ativo. Entretanto, a bomba de sódio atua de maneira econômica no sentido de poupar energia. O sódio combina-se com moléculas transportadoras do lado interno da membrana. No lado externo, o sódio é liberado, e a molécula transportadora sofre uma alteração conformacional por ação enzimática que a capacita a combinar-se com o  $K^+$ , transportando-o para o interior da célula.

Observações feitas em fibras nervosas e no músculo cardíaco mostram que a bomba transporta três íons  $Na^+$  para fora da célula para cada dois íons  $K^+$  que são transportados para dentro. Essa drenagem líquida de cargas positivas para o meio extracelular também contribui para o estabelecimento do potencial de membrana.

### 1-3-3 POTENCIAL DE AÇÃO

O potencial de ação é gerado pela passagem de uma corrente elétrica através da membrana, que reduz seu desequilíbrio de cargas. Quando uma corrente positiva é aplicada no interior da célula ocorre uma redução no excesso de cargas negativas no meio intracelular, e uma redução do excesso de cargas positivas no meio extracelular. Este processo é chamado de despolarização. A tendência é à entrada de  $\text{Na}^+$  a favor de seu gradiente eletroquímico em direção ao seu potencial de equilíbrio ( $E_{\text{Na}} = +60 \text{ mV}$ ) como mostra a figura 7. Isto só não ocorre porque, ao mesmo tempo, coexiste um fluxo de íons em sentido contrário provocando o escoamento de tantas cargas positivas para a superfície externa da membrana quantas forem aplicadas no interior da célula. Este fluxo de corrente é chamado de eletrotono. Como os canais de sódio são bem mais estreitos que os canais de potássio, este fluxo inverso de corrente deve-se, basicamente, ao fluxo de íons  $\text{K}^+$  através da membrana. Com o tempo, o potencial de membrana altera-se cada vez menos, até tornar-se constante quando a corrente aplicada escoar-se globalmente através da membrana como corrente iônica.



**Figura 7-** Comportamento do canal de (Na) durante a despolarização.

Fonte: GUSMÃO, 2011

Se, ao contrário, uma corrente negativa é aplicada no interior da célula, aumentando ainda mais as cargas negativas do meio intracelular, o processo passa a ser denominado hiperpolarização. Concomitante à hiperpolarização, os chamados potenciais eletrotônicos são novamente formados no sentido de restaurar as condições de repouso, através de um movimento passivo de cargas positivas, agora em direção ao interior das células.

Dentro de certos limites de potenciais de membrana, somente potenciais eletrotônicos são produzidos pela passagem de corrente através da membrana. Uma pequena corrente

externa produz uma pequena despolarização. Se o pulso é proporcionalmente maior, e o potencial de membrana atinge um valor crítico chamado de *limiar*, é então gerado um potencial de ação. Este consiste numa inversão transitória da polaridade da membrana.

O meio intracelular, que é negativo no estado de repouso, torna-se transitoriamente positivo em consequência do grande influxo de íons  $\text{Na}^+$  resultante da abertura seletiva de canais de  $\text{Na}^+$  na membrana celular.

O potencial de ação difere do potencial eletrotônico em magnitude, duração e no modo como é produzido. A amplitude máxima do potencial de ação não chega a atingir o potencial de equilíbrio do  $\text{Na}^+$  porque os processos que levam a uma condutância rapidamente aumentada ao sódio tendem a aumentar também a condutância ao  $\text{K}^+$ . A inversão da polaridade da membrana cria uma condição que facilita o retorno ao estado de repouso na medida que se abrem agora os canais de  $\text{K}^+$ . Neste momento o  $\text{K}^+$  do meio intracelular desloca-se para fora da célula. Esse processo é chamado de repolarização como mostra a figura 8. Na realidade, a quantidade de  $\text{K}^+$  que sai da célula pode mesmo determinar que o potencial ultrapasse o potencial de repouso antes que os canais de  $\text{K}^+$  sejam fechados de forma que o neurônio é hiperpolarizado por um breve período de tempo.

As correntes iônicas transmembrana produzem circuitos locais de corrente ao longo do axônio, ativando áreas vizinhas e determinando com isto a propagação do potencial de ação para as áreas de repouso. O impulso nervoso propaga-se ao longo dos axônios, libera substâncias químicas na fenda sináptica que, por sua vez, promovem a passagem do mesmo para a célula pós-sináptica (BRANDÃO, 2004; GUSMÃO, 2011; QUILLFELDT, 2005).

## 1-4- TRANSMISSÃO SINÁPTICA

A transmissão sináptica refere-se à propagação dos impulsos nervosos de uma célula nervosa a outra. Isso ocorre em estruturas celulares especializadas, conhecidas como sinapses na qual o axônio de um neurônio pré-sináptico combina-se em algum local com o neurônio pós-sináptico. A ponta do axônio pré-sináptico, que se justapõe ao neurônio pós-sináptico, é aumentada e forma uma estrutura chamada de botão terminal. Um axônio pode fazer contato em qualquer lugar do segundo neurônio: nos dendritos (uma sinapse axo-dendrítica), no corpo celular (uma sinapse axo-somática) ou nos axônios (uma sinapse axo-axônica).

Os impulsos nervosos são transmitidos nas sinapses através da liberação de substâncias químicas chamadas neurotransmissores. Quando um impulso nervoso, ou potencial de ação, alcança o fim de um axônio pré-sináptico, as moléculas dos neurotransmissores são liberadas no espaço sináptico. Os mecanismos pelo qual eles provocam respostas tanto nos neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos são tão diversos como os mecanismos empregados pelos receptores de fator de crescimento e citocinas (KING, 2000).

A transmissão sináptica começa quando chega ao terminal um potencial de ação. A despolarização que invade a membrana do terminal provoca a entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  para o citosol na região das zonas ativas, pela abertura de canais para esse íon, acumulados nas proximidades. A ação do  $\text{Ca}^{2+}$  faz que as vesículas sinápticas ancorem nas zonas ativas, fundam-se a membrana pré-sináptica e liberem para a fenda certa quantidade de neuromediador, proporcionalmente a direção da despolarização, que por sua vez é função da frequência de potenciais de ação que chega ao terminal. Difundindo-se na fenda sináptica, os mensageiros químicos encontram seus receptores específicos na membrana pós-sináptica, que são também canais iônicos. Ocorre então a abertura desses canais, e resulta um potencial pós-sináptico (CARVALHO, 2005).

### 1-4-1 O CÁLCIO

O  $\text{Ca}^{2+}$  desempenha um importante papel na regulação de uma grande variedade de processos neuronais. Os neurônios utilizam fontes extra e intracelulares deste íon.

O influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  através dos canais devido ao fato de apresentar, como a membrana plasmática, propriedades integrativas e regenerativas, que poderiam desempenhar um papel importante na sinalização neural. A despolarização induz, pelo menos, dois processos, a abertura de canais de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por voltagem (a entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  se dá em 0,8 ms) e a ativação da maquinaria de liberação do NT. A maquinaria de liberação do NT é formada pelo complexo proteico pré-sináptico, próximo aos canais de  $\text{Ca}^{2+}$ . De acordo com o estado conformacional desse complexo, como discutido na sessão anterior, a maquinaria é ativada ou desativada. O estado ativado interage com o  $\text{Ca}^{2+}$  e induz a fusão de membranas e a liberação do NT. A repolarização desativa esse estado, voltando a uma situação indiferente às altas

concentrações de  $\text{Ca}^{2+}$ . Então, é necessário como cofator e não controla o tempo de liberação, mas, sim, junto com o estado ativo, a quantidade de liberação.

O que parece ocorrer é uma adaptação dos receptores protéicos aos altos níveis de cálcio, limitando a quantidade de NT liberada pelo terminal. Nessa condição, as vesículas sinápticas têm diminuída sua fusão mesmo na presença de  $\text{Ca}^{2+}$ . A adaptação contribui para o encerramento da liberação (LOPES, 1999).

## 2 – NEUROTRANSMISSORES

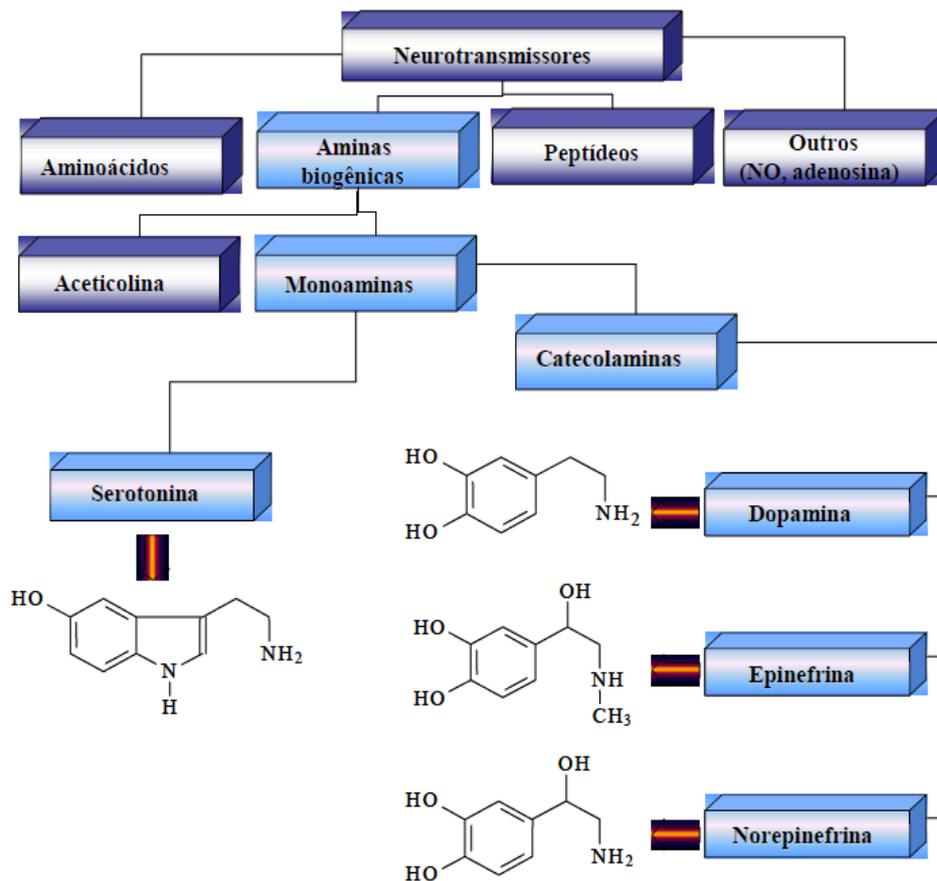
Neurotransmissores (NT) são mensageiros químicos utilizados na comunicação entre células do sistema nervoso. Podem ser categorizados por sua origem / estrutura química. Neurotransmissores podem ser excitatórios ou inibitórios, no que concerne às suas ações imediatas sobre a célula-alvo.

Os neurotransmissores são substâncias que existem naturalmente no cérebro e, como tais, servem para conduzir a transmissão de uma célula nervosa (neurônio) para outra. (TOLEDO, 2006) . São moléculas pequenas que na sua maioria são derivados de precursores de proteínas, sendo encontrados geralmente em vesículas pré-sinápticas neuronais.

Os neurotransmissores são liberados na fenda sináptica e captados por terminais pós-sinápticos (por meio de receptores localizados na membrana pós-sináptica) quando da passagem do impulso nervoso de uma célula para outra, o que chamamos de transmissão sináptica. De acordo com a propriedade funcional do neurotransmissor e do terminal pós-sináptico, os neurotransmissores são conhecidos por promoverem respostas excitatórias ou inibitórias entre neurônios que se comunicam por sinapses químicas.

Os neurotransmissores enquadram-se em diferentes classes químicas. Os primeiros neurotransmissores conhecidos, descobertos entre 1930 e 1960, eram todos aminas, moléculas orgânicas derivadas da amônia ( $\text{NH}_3$ ), e que têm no grupo do nitrogênio seu principal mecanismo de sinalização. Na década de 1960, os pesquisadores começaram a perceber uma segunda classe de neurotransmissores: os aminoácidos; e a terceira classe representada pelos peptídeos. O trabalho em diversos laboratórios de pesquisa levou ao reconhecimento de uma quarta e extraordinária classe de neurotransmissores, que inclui o óxido nítrico e o monóxido de carbono (OLIVEIRA, 2009).

Os neurotransmissores são secretados por diferentes tipos de células. Cerca de 60 dessas substâncias já foram identificadas, podendo ser classificadas em quatro categorias (Figura 8): (1) colinas – sendo a acetilcolina a mais importante; (2) amins biogênicas - serotonina, histamina e catecolaminas como a dopamina e norepinefrina; (3) aminoácidos - o glutamato e o aspartato são transmissores excitatórios bem conhecidos, enquanto que o ácido g-aminobutírico (GABA), a glicina e a taurina são neurotransmissores inibidores; (4) neuropeptídeos – esses são formados por cadeias mais longas de aminoácidos. Sabe-se que mais de 50 deles ocorrem no cérebro e muitos deles são implicados na modulação ou na transmissão de informação neural (GRALLERT, 2003).



**Figura 8-** Classificação de alguns neurotransmissores com respeito a sua função química

Fonte: WINTER, 2007

## 2-1- TIPOS DE NEUROTRANSMISSORES E FUNÇÕES

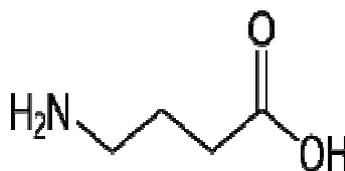
### 2-1-2 GABA (ácido gama-aminobutírico)

A atividade do sistema nervoso central depende basicamente das funções de excitação e inibição.

O GABA, considerado o principal neurotransmissor inibitório no SNC, ativa os receptores resultando em hiperpolarização. Na figura 9 está ilustrada a estrutura química do ácido  $\gamma$ -aminobutírico.

Ele está presente em quase todas as regiões do cérebro, embora sua concentração varie conforme a região. Da mesma forma, que ocorre para L-glutamato, o GABA se apresenta estocado em vesículas. Dado um determinado estímulo, o GABA é liberado na fenda sináptica para atuar em seus receptores específicos no neurônio pós-sináptico, e após sua atividade é recaptado (GUIZZO).

Está envolvido com o processo de ansiedade. Seu efeito ansiolítico seria fruto de alterações provocadas em diversas estruturas do sistema límbico, inclusive a amígdala e o hipocampo. A inibição da síntese do GABA ou o bloqueio de seus neurotransmissores no SNC, resultam em estimulação intensa, manifestada através de convulsões generalizadas.



**Figura 9-** Estrutura do ácido  $\gamma$ -aminobutírico

GABA é inibidor pré-sináptico de grande importância na regulação da função neural. Este neurotransmissor exerce seus efeitos mais estudados pela ligação a dois tipos de receptores distintos: (1) GABAA, presente nos canais iônicos de cloro e que tem a função de aumentar a condutância de cloro nos neurônios pré-sinápticos e (2) GABAB, que atua via proteína-G intracelular, aumentando a condutância de canais de potássio associados. (GRALLERT, 2003).

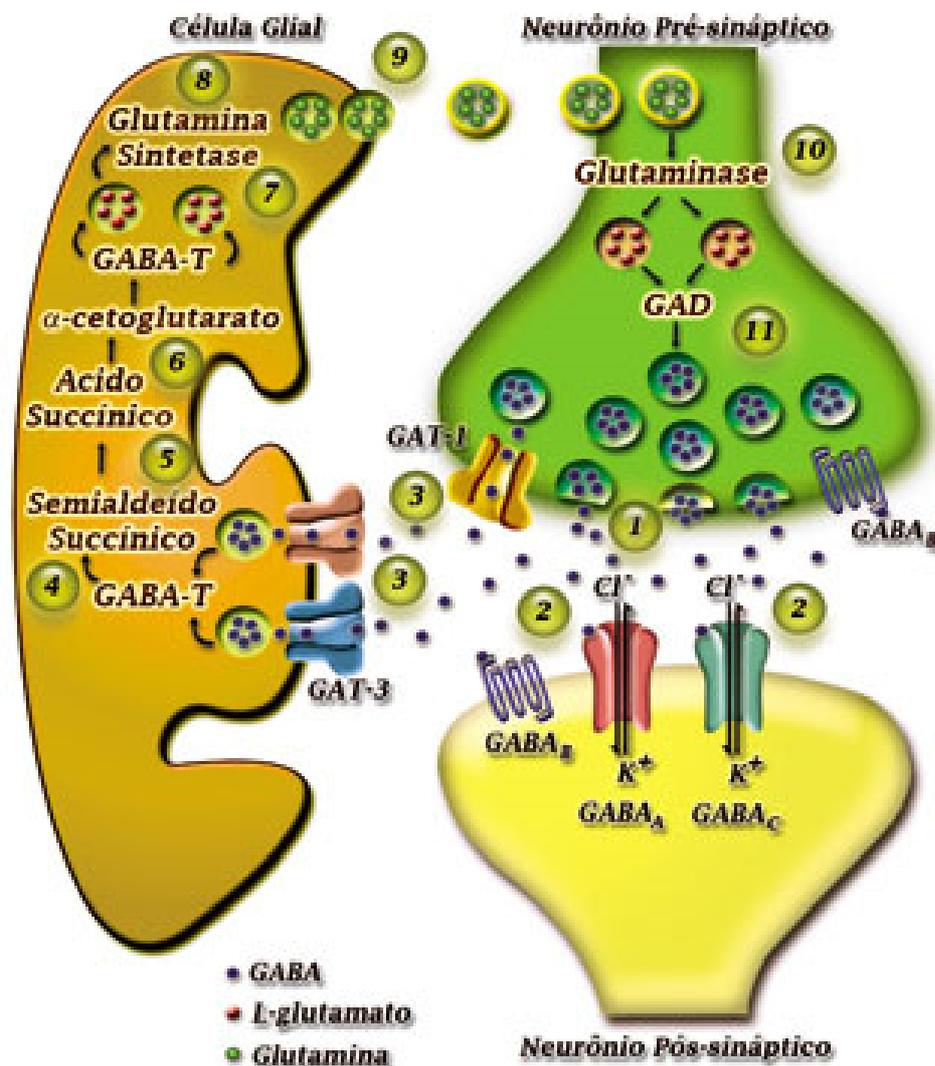
A finalização das ações do GABA na fenda sináptica (recaptação) é realizada através de transportadores específicos, localizados na membrana dos terminais pré-sinápticos e células gliais, e o seu catabolismo é realizado pela enzima GABA transaminase (GABA-T).

O semialdeído succínico, produto do catabolismo, é oxidado em ácido succínico, que por sua vez na mitocôndria é convertido em  $\alpha$ -cetogluturato. Novamente, a ação da GABA-T, converte o  $\alpha$ -cetogluturato em L-glutamato pela transaminação e, posteriormente, o L-glu é convertido em glutamina, pela ação da glutamina sintetase, para ser transportada da célula glial para o neurônio pré-sináptico. No neurônio pré-sináptico, a glutaminase converte a glutamina em L-glu, e este sofre ação da glutamato descarboxilase para a produção e estoque do GABA em vesículas, como ilustrado na figura 10 (GUIZZO).

### 2-1-3 METABOLISMO DO GABA

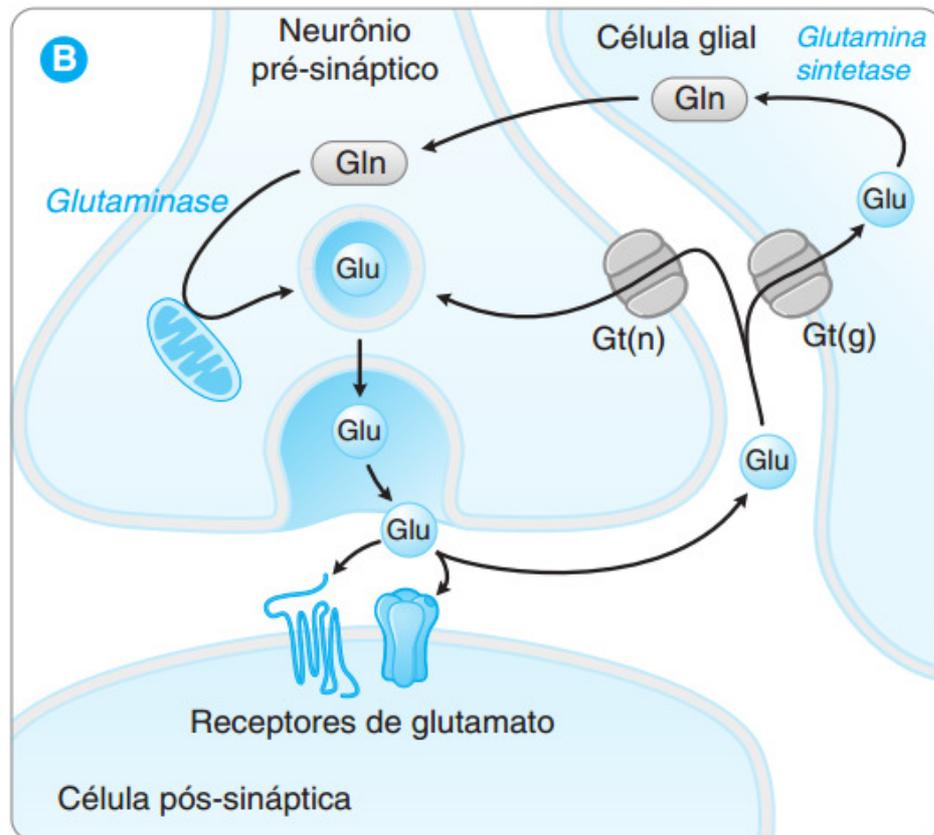
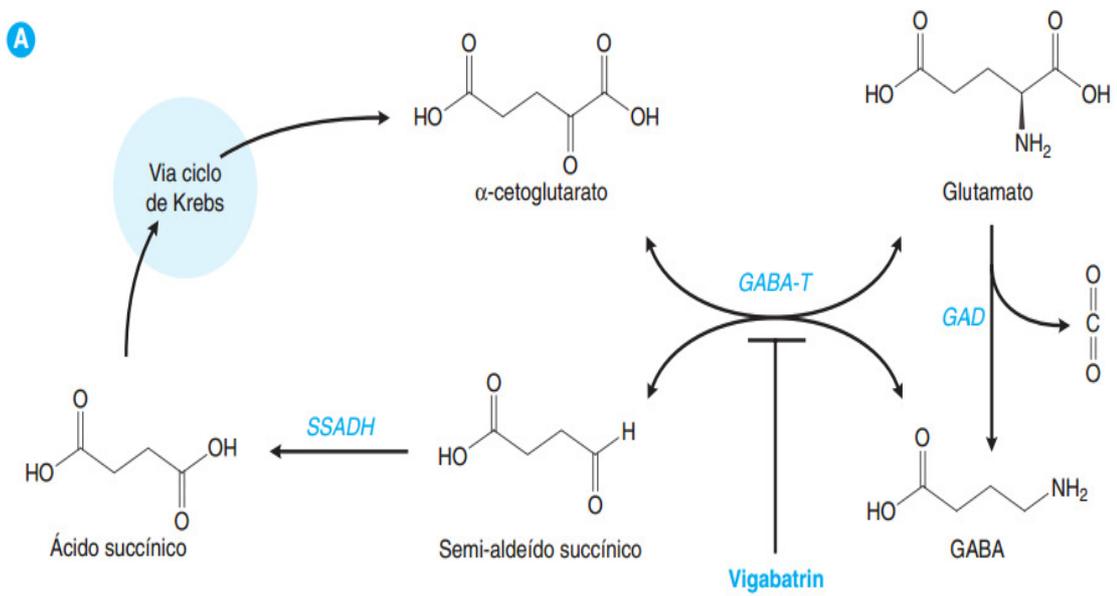
A síntese de GABA é mediada pela descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), que catalisa a descarboxilação do glutamato a GABA nas terminações nervosas GABAérgicas (Fig. 12A). Por conseguinte, a quantidade de GABA presente no tecido cerebral correlaciona-se com a quantidade de GAD funcional. A GAD necessita de fosfato de piridoxal (vitamina B6) como co-fator. O GABA é acondicionado em vesículas pré-sinápticas por um transportador (VGAT), que é o mesmo transportador expresso nas terminações nervosas que liberam glicina, outro neurotransmissor inibitório. Em resposta a um potencial de ação, ocorre liberação de GABA na fenda sináptica por fusão das vesículas contendo GABA com a membrana pré-sináptica.

O término da ação do GABA na sinapse depende de sua remoção do espaço extracelular. Os neurônios e a glia captam o GABA através de transportadores de GABA (GAT) específicos. Foram identificados quatro GAT, os GAT-1 até GAT-4, exibindo, cada um deles, uma distribuição característica no SNC. No interior das células, a enzima mitocondrial amplamente distribuída, a GABA-transaminase (GABA-T), catalisa a conversão do GABA em semi-aldeído succínico (SSA), que é oxidado subseqüentemente a ácido succínico pela SSA desidrogenase, entrando, a seguir, no ciclo de Krebs, onde é transformado em  $\alpha$ -cetogluturato. A seguir, a GABA-T regenera glutamato a partir de  $\alpha$ -cetogluturato (Fig. 11A) (FORMAN, 2009).



**Figura 10** – Neurotransmissão inibitória gabaérgica. 1- o GABA é liberado das vesículas sinápticas; 2- Ligação do GABA a receptores e abertura de canais iônicos; 3- Recaptação do GABA através de seus transportadores; 4- Catabolismo do GABA pela enzima GABA transaminase (GABA-T); 5- O semialdeído succínico é oxidado pela enzima semialdeído desidrogenase em ácido succínico, que pode entrar na mitocôndrias; 6- Na mitocôndrias, o ácido succínico é convertido em  $\alpha$ -cetoglutarato; 7- Transaminação do  $\alpha$ -cetoglutarato em L-glutamato pela enzima glutaminase; 8- O L-glutamato é convertido em glutamina pela ação da glutamina sintetase; 9- Transporte da glutamina da célula glial para o neurônio; 10- Conversão da glutamina em L-glutamato pela enzima glutaminase; 11- Produção do GABA a partir do L-glutamato pela ação da glutamato descarboxilase (GAD).

Fonte: GUIZZO



**Figura 11-** A Síntese e metabolismo do glutamato e do GABA.

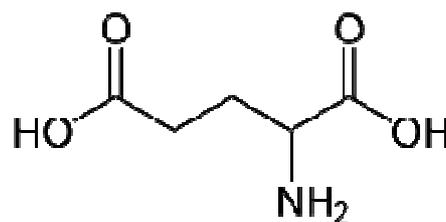
Fonte: FORMAN, 2009

Na Figura 11 A, a síntese e o metabolismo do glutamato estão entrelaçados com a síntese e o metabolismo do GABA. Em uma via de síntese do glutamato, o  $\alpha$ -cetoglutarato produzido pelo ciclo de Krebs atua como substrato para a enzima GABA transaminase (GABAT), que transamina de modo redutivo o  $\alpha$ -cetoglutarato intraneuronal a glutamato. A mesma enzima também converte o GABA em semialdeído succínico. Alternativamente, o glutamato é convertido em GABA pela enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), transformando o principal neurotransmissor excitatório no principal transmissor inibitório. A GABA-T é irreversivelmente inibida pelo vigabatrin; através do bloqueio da conversão do GABA em semi-aldeído succínico, esse fármaco aumenta a quantidade disponível de GABA para liberação nas sinapses inibitórias. GABA-T: GABA transaminase; SSADH: desidrogenase do semi-aldeído succínico; GAD: descarboxilase do ácido glutâmico.

Na Figura B, os transportadores de glutamato presentes nos neurônios [Gt(n)] e nas células gliais [Gt(g)] seqüestram o glutamato (Glu) da fenda sináptica para suas respectivas células. Na célula glial, a enzima glutamina sintetase transforma o glutamato em glutamina (Gln). A seguir, a glutamina é transferida para o neurônio, que a converte novamente em glutamato através da glutaminase associada às mitocôndrias.

## 2-1-4 GLUTAMATO

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC, vital para estabelecer os vínculos entre os neurônios que são a base da aprendizagem e da memória a longo prazo (BRESSAN, 2003; GRALLERT, 2003). Sua estrutura química está apresentada na figura 12.



**Figura 12-** Estrutura do Glutamato

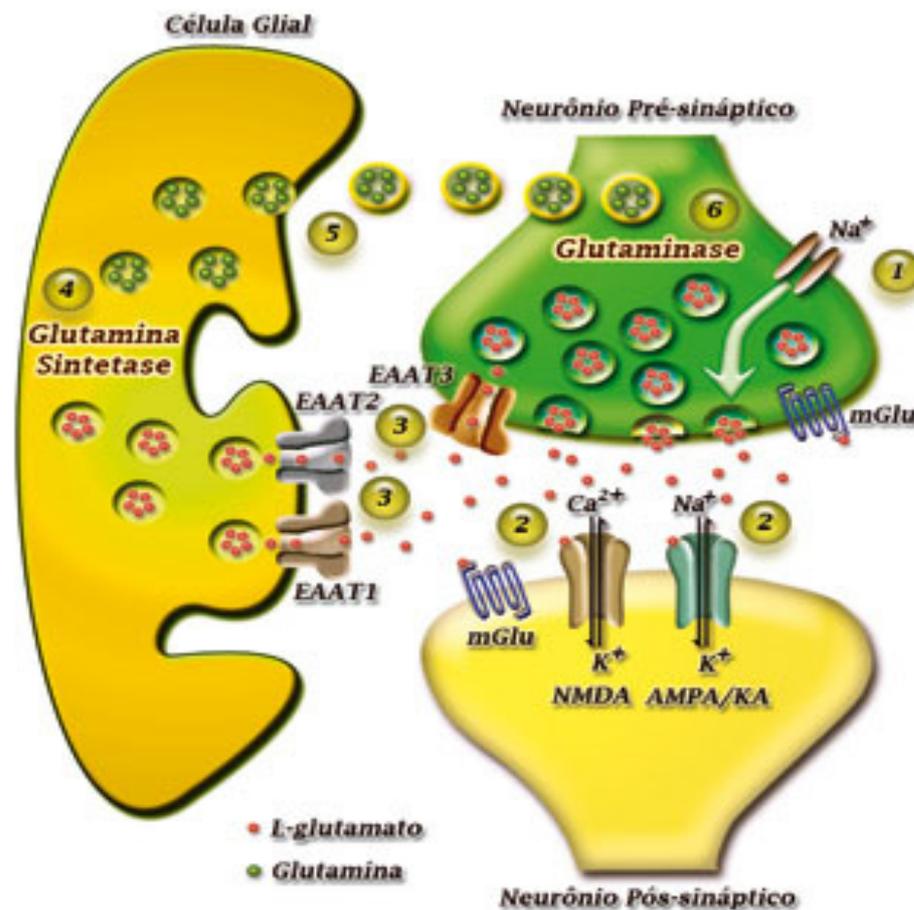
Existem sinapses glutamatérgicas por todo o SNC. A ligação do glutamato a seus receptores desencadeia eventos moleculares e celulares associados a numerosas vias fisiológicas e fisiopatológicas, incluindo o desenvolvimento de uma sensação aumentada de dor (hiperalgesia), neurotoxicidade cerebral e alterações sinápticas envolvidas em certos tipos de formação da memória (FORMAN, 2009).

No SNC de mamíferos, a neurotransmissão excitatória é mediada principalmente pelo neurotransmissor glutamato. No desenvolvimento do encéfalo, o glutamato atua na regulação endógena estimulando a neurogênese, sinaptogênese e paradoxalmente, quando em excesso é uma potente neurotoxina. Quando um determinado estímulo é recebido, o potencial de membrana do neurônio se altera, e abre canais de  $\text{Na}^+$ , permitindo a entrada de íons  $\text{Na}^+$  para dentro da célula. Com a entrada desses íons positivos, ocorre a despolarização da membrana e o glutamato é liberado das vesículas na fenda sináptica, onde posteriormente, vai se ligar a receptores específicos no neurônio pós-sináptico.

Quando o L-glutamato se liga em seu sítio de ligação específico na proteína receptora, esta muda sua conformação e abre canais permeáveis a íons, ou ativa mecanismos intracelulares para exercer uma variedade de efeitos modulatórios. No primeiro caso, os receptores são chamados de ionotrópicos e no segundo, metabotrópicos.

Após sua atividade no receptor, o L-glutamato é retirado ou recaptado da fenda sináptica através de proteínas transportadoras, localizadas na membrana de células gliais e no neurônio pré-sináptico, garantindo assim a homeostase.

Diferentemente de outros neurotransmissores, como por exemplo, a acetilcolina que é degradada na fenda sináptica pela acetilcolinesterase, o L-glutamato após sua ação, é recaptado para dentro da célula glial e degradado em glutamina. A glutamina é transportada através da membrana da célula glial para o neurônio pré-sináptico e, então, convertida em L-glutamato pela enzima glutaminase para ser estocado novamente em vesículas (figura 13) (GUIZZO).



**Figura 13:** Neurotransmissão excitatória glutamatérgica. 1- íons  $\text{Na}^+$  induzem a despolarização de membrana e liberação do L-glutamato das vesículas; 2- o L-glutamato se liga à receptores e abre canais iônicos; 3- recepção do L-glutamato através de seus transportadores; 4- o L-glutamato é degradado em glutamina pela ação da enzima glutamina sintetase; 5- transporte da glutamina da célula glial para o neurônio; 6- conversão da glutamina em L-glutamato pela ação da enzima glutaminase.

Fonte: GUIZZO, 2009

A síntese do glutamato ocorre através de duas vias distintas. Em uma dessas vias, o  $\alpha$ -cetoglutarato formado no ciclo de Krebs é transaminado a glutamato nas terminações nervosas do SNC. Alternativamente, a glutamina produzida e secretada pelas células da glia é transportada nas terminações nervosas e convertida em glutamato pela glutaminase.

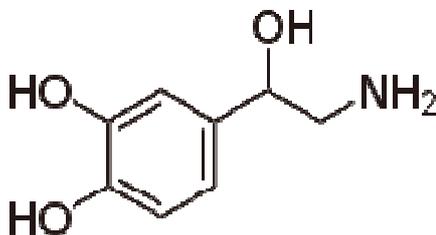
O glutamato é liberado por exocitose das vesículas contendo o transmissor através de um processo dependente de cálcio. O glutamato é removido da fenda sináptica por transportadores de recaptação do glutamato, que estão localizados nas terminações nervosas

pré-sinápticas e nas membranas plasmáticas das células gliais. Esses transportadores são dependentes de  $\text{Na}^+$  e possuem alta afinidade pelo glutamato. Nas células gliais, a enzima glutamina sintetase converte o glutamato em glutamina, que é reciclada em terminações nervosas adjacentes para nova conversão em glutamato. A glutamina gerada nas células gliais também pode entrar no ciclo de Krebs e sofre oxidação; o  $\alpha$ -cetogluturato resultante penetra nos neurônios para repor o  $\alpha$ -cetogluturato consumido durante a síntese de glutamato (Fig. 12B) (FORMAN, 2009).

O glutamato tem um papel importante na migração neuronal, no desenvolvimento de neurites, na sinaptogênese e na poda neuronal por apoptose. Há uma grande diversidade de subtipos de receptores glutamatérgicos que são codificados geneticamente, mas cuja expressão pode ser alterada por fatores ambientais durante o desenvolvimento cerebral, criando um modelo de disfunção glutamatérgica para a interação de fatores de risco genéticos e ambientais observados na esquizofrenia (NETO et. al. 2007).

## 2-1-5 NORADRENALINA

Conhecida também como *norepinefrina*, cuja estrutura está apresentada na figura 14, é definida por alguns autores como o hormônio precursor da adrenalina - com efeito estimulante na lipolase, o faz com que aumente o nível de algumas gorduras no sangue – e por outros como o neurotransmissor que eleva a pressão sanguínea através da vasoconstrição periférica generalizada.



**Figura 14-** Estrutura da noradrenalina

É um neurotransmissor do sistema nervoso autônomo simpático e do SNC. No SNC, encontra-se córtex central, sistema límbico, hipotálamo, cerebelo, e medula espinhal. A sua biossíntese é feita a partir do aminoácido tirosina.

A maior parte da norepinefrina encontrada em terminais nervosos fica contida em pequenas vesículas situadas nos axônios dos neurônios e apenas uma pequena parte permanece, em condições normais, livre no citoplasma. A norepinefrina interfere no ritmo sono/vigília, emoção, aprendizagem, controle da temperatura, entre outros. A sua concentração plasmática em adultos está entre 0.3 e 1,7nmol L<sup>-1</sup>. Alterações no nível de concentração levam a diversos distúrbios, entre eles a depressão (WINTER, 2007).

A noradrenalina também é usada no sistema que nos faz ficar alertas, e ter uma boa memória (ANDRADE et. al. 2003).

A norepinefrina presente na vesícula sináptica provém de duas fontes. Em primeiro lugar, a dopamina sintetizada a partir da tirosina é transportada na vesícula pelo transportador de monoaminas vesicular (VMAT). No interior da vesícula, a dopamina é convertida em norepinefrina pela dopamina- $\alpha$ -hidroxilase. Em segundo lugar, a NE reciclada é transportada do citoplasma para o interior da vesícula, um transporte também efetuado pelo VMAT. A neurotransmissão é iniciada por um potencial de ação no neurônio pré-sináptico, o que acaba levando à fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática, através de um processo dependente de Ca<sup>2+</sup>. A NE é removida da fenda sináptica por um transportador seletivo de norepinefrina (NET), bem como por transportadores não-seletivos da recaptação (não indicados). A NE pode estimular auto-receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos a proporcionar uma inibição por retroalimentação.

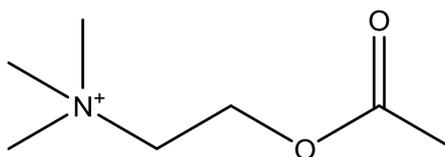
A NE citoplasmática que não é sequestrada em vesículas sinápticas pelo VMAT, sofrendo degradação pela monoamina oxidase (MAO) a 3,4-diidroxifenilglicolaldeído (DOPGAL) na membrana mitocondrial externa (NADAL-VICENS et. al. 2009).

## 2-1-6 ACETILCOLINA

A acetilcolina controla a atividade de áreas cerebrais relacionadas à atenção, aprendizagem e memória. Pessoas que sofrem da doença de Alzheimer apresentam

tipicamente baixos níveis de ACTH no córtex cerebral, e as drogas que aumentam sua ação podem melhorar a memória em tais pacientes.

Acetilcolina é um éster (figura 15), sendo o único neurotransmissor desta classe.



**Figura 15:** Estrutura da Acetilcolina

ACh foi primeiramente isolada em 1914 por Otto Loewi, um fisiologista alemão, que ganhou o Nobel em 1936. Loewi demonstrou que ACh é a substância liberada quando o nervo vago é estimulada, causando a diminuição dos batimentos cardíacos. É um neurotransmissor em muitos vertebrados, e, nos humanos, está associado como os processos de memória e aprendizagem (REQ).

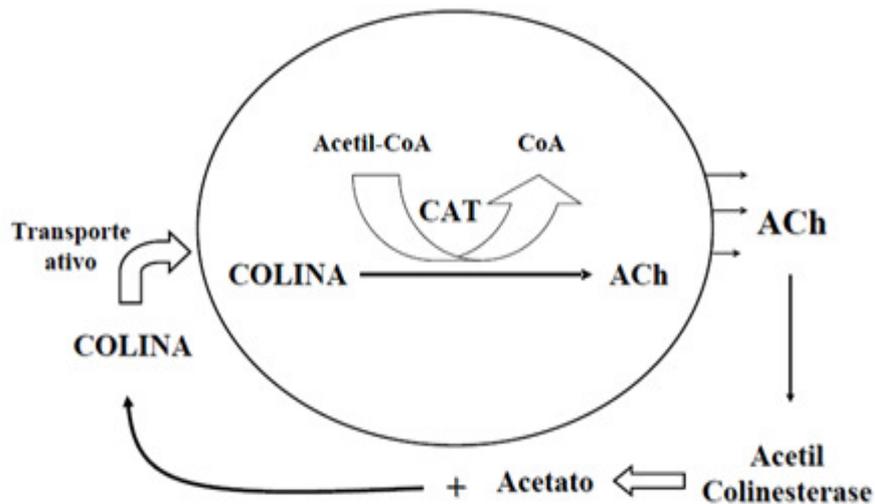
A acetilcolina (ACh) é um dos principais transmissores do sistema nervoso autônomo e também participa de diversas vias do SNC.

A síntese de ACh ocorre nas terminações nervosas a partir da aminoácido colina, que é captada por um sistema de transporte ativo, conforme apresentado na figura 16. A colina livre no interior das terminações nervosas é acetilada por uma enzima citosólica, a colina acetiltransferase (CAT), que transfere o grupo acetil da acetil-CoA. O processo de limitação da velocidade na síntese parece ser o transporte da colina, cuja atividade é regulada de acordo com a taxa de liberação da ACh.

A enzima que hidrolisa a ACh é a acetilcolinesterase(AChE), sendo encontrada nas terminações nervosas pré-sinápticas. A acetilcolina é continuamente hidrolisada (pela colinesterase) e resintetizada, representados na figura 16. Os mecanismos de síntese, liberação e degradação de ACh no SNC são essencialmente os mesmos que na periferia (SILVA, 2009).

A acetilcolina estimula o impulso a ser transmitido. Está envolvida na transmissão de impulsos de células nervosas, de músculos cardíacos à algumas glândulas, e de células motoras para os músculos do esqueleto. É o neurotransmissor encontrado em maior

quantidade no corpo: estômago, baço, bexiga, fígado, glândulas sudoríparas, vasos sanguíneos e coração são apenas alguns órgãos que este neurotransmissor controla. A acetilcolina ajuda no controle do tônus muscular, no aprendizado, e as emoções. Também controla a liberação do hormônio da pituitária, a qual está envolvida no aprendizado e na regulação da produção de urina.



**Figura 16:** Representação dos eventos indicando a síntese e degradação da Acetilcolina (ACh).

Fonte: SILVA, 2009

A síntese de acetilcolina pelo organismo é vital, pelo seu papel relativo aos movimentos e à memória – baixos níveis de acetilcolina contribuem para falta de concentração e esquecimento. O corpo sintetiza acetilcolina a partir dos nutrientes colina, lecitina, e DMAE, e vitamina C, B1, B5, e B6, e minerais zinco e cálcio.

Também é relacionada à *performance* sexual, controlando a pressão sanguínea e batimento cardíaco durante a relação sexual (ANDRADE, 2003).

A acetilcolina (ACh) é o neurotransmissor utilizado pelos neurônios que inervam os músculos. A estimulação dos receptores ACh nos músculos resulta na sua contração. A ACh e a norepinefrina são os principais neurotransmissores do sistema nervoso simpático.

## 2-1-7 ENCEFALINAS e ENDORFINAS

Essas substâncias são opiáceos que, como as drogas heroína e morfina, modulam a dor, reduzem o estresse, entre outros. Elas podem estar envolvidas nos mecanismos de dependência física (CARDOSO, 2000).

Atua como calmante natural, alivia a sensação de dor. Em um machucado, receptores na pele produzem sinais elétricos que vão da coluna espinhal ao cérebro. O cérebro então avalia a dor, que será negociada pelas endorfinas enviadas para ligação com receptores dos neurônios. A quantidade de endorfina liberada é relacionada à quantidade de dopamina. Em alguns casos, dependendo das concentrações de cada uma, a dor pode ser substituída pela sensação de prazer.

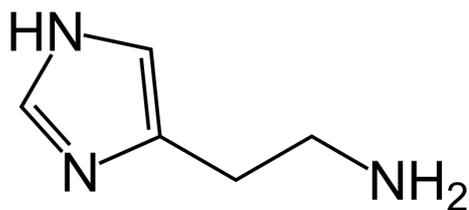
A endorfina é responsável pelo sentimento de euforia, êxtase. A feniletalina - substância química, ingrediente natural do chocolate - atua no sistema límbico assim como a endorfina. Daí a explicação para o fato do chocolate deixar as pessoas felizes (GUYTON E HALL, 1997).

## 2-1-8 HISTAMINA

A histamina é sintetizada e liberada por diferentes células humanas, especialmente basófilos, mastócitos, plaquetas, neurônios histaminérgicos, linfócitos e células enterocromafínicas, sendo estocada em vesículas ou grânulos liberados sob estimulação.

A histamina (2-[4-imidazolil]etilamina) (figura 17) foi descoberta em 1910 por Dale e Laidlaw e foi identificada como mediadora da reação anafilática em 1932.

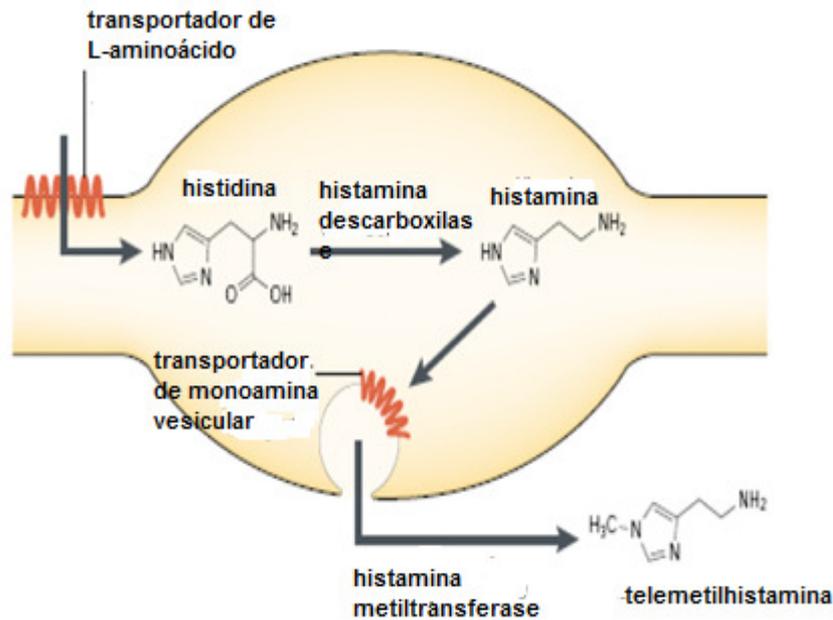
A histamina pertence à classe das aminas biogênicas e é sintetizada a partir do aminoácido histidina sob ação L-histidina decarboxilase (HDC), a qual contém piridoxal fosfato (vitamina B6). A histamina é um potente mediador de numerosas reações fisiológicas. (CRIADO, 2010).



**Figura 17:** Estrutura da Histamina

A histamina é sintetizada nos neurônios a partir da L- histidina. A L- histidina é transportada para dentro do neurônio pelo transportador de L- aminoácidos presente na membrana celular. Uma vez no citoplasma, a L- histidina é descarboxilada pela enzima específica histidina descarboxilase, como mostra a figura, originando então a histamina. A histamina recém produzida é então transportada para dentro de vesículas pela enzima vesicular transportadora de monoaminas (VMAT2), como mostra figura 18.

Quando a vesícula se funde com a membrana pré-sináptica após a chegada de um potencial de ação, ocorre a liberação de histamina pela terminação axônica. No espaço extracelular, a histamina é metilada pela enzima histamina metil-transferase, localizada nas regiões pós-sinápticas e na glia. Desta metilação resulta a tele-metil-histamina, um metabólito sem atividade histaminérgica. Como não há nenhum sistema de receptação de alta afinidade para a histamina, a metilação é o principal mecanismo de inativação da histamina liberada. A velocidade de renovação para a histamina neuronal é bastante alta, e sua meia-vida, que normalmente gira em torno de 30 minutos, pode mudar rapidamente dependendo da atividade neuronal( SILVA, 2005).



**Figura 18:** Síntese, transporte e metabolismo da histamina em neurônios.

Fonte: SILVA, 2005

## 2-2 RECEPTORES DE NEUROTRANSMISSORES

Uma vez que as moléculas do neurotransmissor são liberadas de uma célula como resultado do disparo de um potencial de ação, elas se ligam a receptores específicos na superfície da célula pós-sináptica. Em todos os casos nos quais esses receptores foram clonados e caracterizados em detalhe, demonstrou-se que existem muitos subtipos de receptores para um determinado neurotransmissor.

Além de estarem presentes nos neurônios pós-sinápticos, os receptores de neurotransmissores são encontrados nos neurônios pré-sinápticos. Em geral, os receptores dos neurônios pré-sinápticos agem para inibir a liberação de mais neurotransmissores.

A grande maioria dos receptores de neurotransmissores pertence a uma classe de proteínas conhecida como **receptores em serpentina**. Essa classe exibe uma estrutura transmembrana característica. Isto é, ela cruza a membrana celular, não apenas uma e sim sete vezes. A ligação entre os neurotransmissores e o sinal intracelular é realizado através da associação ou com **proteínas G** (pequenas proteínas que se ligam e hidrolizam a GTP) ou com as enzimas proteína-quinases, ou com o próprio receptor na forma de um canal de íon controlado pelo ligante (por exemplo, o receptor de acetilcolina).

Uma característica adicional dos receptores de neurotransmissores é que eles estão sujeitos a **desensibilização induzida pelo ligante**: isto é, eles podem deixar de responder ao estímulo em seguida a uma exposição prolongada a seus neurotransmissores (KING, 2000).

## 2-2-1 RECEPTOR DE ACh

A ACh pode atuar sobre dois subtipos de receptores: nicotínicos e muscarínicos.

Os receptores nicotínicos são de ação direta (ionotrópicos) e pertencem à família dos canais iônicos ligante-dependente. A ação colinérgica sobre os receptores nicotínicos gera um potencial de ação excitatório rápido, que resulta no aumento da condutância para os cátions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{+2}$ .

Os receptores muscarínicos são de ação indireta (metabotrópicos) e pertencem à família dos receptores ligados à proteína G regulatória, algumas vezes diretamente acoplada a canais iônicos, e em outras, acoplada a sistemas de segundos mensageiros.

No sistema nervoso autônomo a ACh participa da transmissão ganglionar, através de receptores nicotínicos. Os nervos parassimpáticos pós-ganglionares liberam ACh que estimula os receptores muscarínicos nos órgãos-alvo. Os neurônios colinérgicos estão presentes em todo o SNC. Marcadores biológicos foram utilizados para marcar a CAT (enzima que sintetiza ACh), assim foi possível identificar neurônios colinérgicos no SNC. A ACh participa de vias importantes como projeção septo-hipocampal e via inibitória recorrente a partir de motoneurônios espinais. Os receptores muscarínicos no SNC parecem mediar os principais efeitos comportamentais associados à ACh, como a aprendizagem e a memória em curto prazo. Há evidências de que os receptores nicotínicos apresentam uma localização predominantemente pré-sináptica, e atuam para facilitar a liberação de ACh durante a atividade sináptica sustentada. Pouco se sabe sobre a transmissão mediada por receptores nicotínicos pós-sinápticos em diversas áreas do SNC, incluindo o NTS (SILVA, 2009).

## 2-2-2 RECEPTORES DE GABA

O GABA medeia seus efeitos neurofisiológicos através de sua ligação a receptores de GABA. Existem dois tipos de receptores de GABA. Os receptores de GABA ionotrópicos (GABAA e GABAC) consistem em proteínas de membrana de múltiplas subunidades que se

ligam ao GABA e que abrem um canal iônico de cloreto intrínseco. Os receptores de GABA metabotrópicos (GABAB) são receptores heterodiméricos acoplados à proteína G que afetam as correntes iônicas neuronais através de segundos mensageiros. Os receptores de GABA mais abundantes no SNC consistem nos receptores ionotrópicos GABAA, que são membros da superfamília de canais iônicos regulados por neurotransmissores rápidos, incluindo os receptores nicotínicos periféricos e neuronais de acetilcolina (nAChR), os receptores de serotonina tipo 3A/B (5HT3A/B) e os receptores de glicina.

Os receptores GABA<sub>B</sub> são receptores acoplados à proteína G. Os receptores GABA<sub>B</sub> são expressos em concentrações mais baixas que os receptores GABA<sub>A</sub>, principalmente na medula espinal. Os receptores GABA<sub>B</sub> atuam como heterodímeros de subunidades GABA<sub>B1</sub> e GABA<sub>B2</sub>. O receptor GABA<sub>B</sub> interage com proteínas G heterotriméricas contendo G $\alpha$ i e G $\alpha$ o, que inibem a adenilil ciclase, ativam os canais iônicos de K<sup>+</sup> e inibem os canais de Ca<sup>2+</sup> regulados por voltagem. Nas sinapses GABAérgicas, os receptores GABA<sub>B</sub> são expressos em nível tanto pré-sináptico quanto pós-sináptico. Os auto-receptores pré-sinápticos modulam a liberação do neurotransmissor ao reduzir o influxo de Ca<sup>2+</sup>, enquanto os receptores GABA<sub>B</sub> pós-sinápticos produzem PIPS lentos, através da ativação dos canais de K<sup>+</sup> ativados por proteína G (GIRKS). As taxas mais lentas de ativação e de desativação das correntes de GABA<sub>B</sub>, em comparação com aquelas de GABA<sub>A</sub>, parecem ser devidas ao mecanismo de transdução de sinais de segundos mensageiros relativamente lento (FORMAN, 2009).

### 2-2-3 RECEPTORES DE GLUTAMATO

A exemplo dos receptores de GABA, os receptores de glutamato são divididos nos subgrupos ionotrópicos e metabotrópicos.

Os receptores ionotrópicos de glutamato medeiam as respostas sinápticas excitatórias rápidas. Esses receptores são canais seletivos de cátions constituídos por múltiplas subunidades que, ao serem ativadas, permitem o fluxo de íons Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e, em alguns casos, Ca<sup>2+</sup> através das membranas plasmáticas. Acredita-se que os receptores ionotrópicos de glutamato sejam tetrâmeros compostos de diferentes subunidades, contendo, cada uma dessas subunidades, domínios helicoidais que atravessam três vezes a membrana, além de uma sequência curta que forma o poro do canal quando ocorre a montagem de todo o tetrâmero.

Existem três subtipos principais de canais de íons regulados pelo glutamato, classificados de acordo com a sua ativação pelos agonistas seletivos AMPA, cainato e

NMDA. A diversidade dos receptores ionotrópicos deriva de diferenças na sequência de aminoácidos, devido a uma junção (splicing) alternativa do mRNA e edição pós-tradução do mRNA, bem como do uso de diferentes combinações de subunidades para formar os receptores (Tabela 1).

Os receptores de AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) são encontrados em todo o SNC e localizam-se particularmente no hipocampo e no córtex cerebral. Os receptores de cainato são expressos em todo o SNC, sendo encontrados particularmente no hipocampo e no cerebelo. Receptores de cainato participam na transmissão da dor. Os receptores NMDA (N-metil-D aspartato) são expressos primariamente no hipocampo, no córtex cerebral e na medula espinal. Esses receptores consistem em complexos transmembrana oligoméricos, compostos de múltiplas subunidades.

**Tabela 1-** Classificação dos Subtipos de Receptores Ionotrópicos de Glutamato

SUBTIPO DE RECEPTOR IONOTRÓPICO DE GLUTAMATO	SUBUNIDADES	AGONISTAS	AÇÕES
AMPA	GluR1 GluR2 GluR3 GluR4	Glutamato ou AMPA	Aumento do influxo de Na <sup>+</sup> e Ca <sup>2+</sup> , aumento do efluxo de K <sup>+</sup> (os receptores N.B. com GluR2 possuem canais iônicos com permeabilidade diminuída ao Ca <sup>2+</sup> )
Cainato	GluR5 GluR6 GluR7 KA1 KA2	Glutamato ou cainato	Aumento do influxo de Na <sup>+</sup> , aumento do efluxo de K <sup>+</sup>
NMDA	NR1 NR2A NR2B NR2C NR2D	Glutamato ou NMDA e glicina e despolarização da membrana	Aumento do influxo de Ca <sup>2+</sup> , aumento do efluxo de K <sup>+</sup>

Fonte: FORMAN, 2009

Os receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) consistem em um domínio transmembrana que atravessa sete vezes a membrana, acoplado a diversos mecanismos efetores através de proteínas G. Existem pelo menos oito subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato; cada um deles pertence a um de três grupos (grupos I, II e III),

de acordo com a sua homologia de sequência, mecanismo de transdução de sinais e farmacologia (Tabela 2) ( GOLAN, 2009).

**Tabela 2-** Classificação dos Subtipos de Receptores Iontrópicos de Glutamato

GRUPO	SUBTIPO	AÇÕES
I	mGluR1	Ativa a adenilil ciclase → aumenta o cAMP (mGluR1 apenas)
	mGluR5	Aumenta a atividade da PLC → hidrólise de PIP <sub>2</sub> → aumento de IP <sub>3</sub> e DAG → aumenta os níveis de Ca <sup>2+</sup> , estimula a PKC Inibe os canais de K <sup>+</sup>
II	mGluR2	Inibe a adenilil ciclase → diminui o cAMP
	mGluR3	Inibe os canais de Ca <sup>2+</sup> sensíveis à voltagem Ativa os canais de K <sup>+</sup>
III	mGluR4	Inibe a adenilil ciclase → diminui o cAMP
	mGluR6	Inibe os canais de Ca <sup>2+</sup> sensíveis à voltagem
	mGluR7	
	mGluR8	

Os mGluR do grupo I ativam a adenilil ciclase e a fosfolipase C (PLC), enquanto os GluR do grupo II e do grupo III inibem a adenilil ciclase. Os efeitos Distais dos mGluR sobre os canais iônicos são complexos e variados. São citadas algumas das principais ações sobre os canais iônicos. Observe que as ações dos receptores do grupo I são geralmente excitatórias, enquanto as dos receptores dos grupos II e III são geralmente inibitórias.

Fonte: FORMAN, 2009

## 2-2-4 RECEPTORES NORADRENÉRGICOS

Há dois tipos de receptores noradrenérgicos:  $\alpha$  e  $\beta$ , definidos em termos de potência:

$\alpha$  → noradrenalina > adrenalina > isoproterenol

$\beta$  → isoproterenol > adrenalina > noradrenalina

Todos os receptores noradrenérgicos são receptores acoplados à proteína G típicos. Cada uma das classes de receptores ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3) está associada a um sistema específico de segundos-mensageiros. Assim, os receptores  $\alpha$ 1 estão acoplados à fosfolipase C e produzem seus efeitos principalmente pela liberação de Ca<sup>2+</sup> intracelular; os receptores  $\alpha$ 2 estão negativamente acoplados à adenilato-ciclase e reduzem a formação de AMPc, assim

como inibem canais de  $\text{Ca}^{2+}$ ; e todos os três tipos de receptores  $\beta$  agem por estimulação da adenilato-ciclase.

A distinção entre receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ -adrenérgicos é importante, pois os receptores  $\beta_1$  são encontrados principalmente no coração, onde são responsáveis pelos efeitos cronotrópicos e inotrópicos das catecolaminas. Por outro lado, os receptores  $\beta_2$  são responsáveis pelo relaxamento do músculo liso em vários órgãos (ZAGO).

## 2-2-5 RECEPTORES HISTAMÍNICOS

Os efeitos da histamina são mediados pela sua ligação com quatro subtipos de receptores: receptor de histamina ( $\text{HR}$ )<sub>1</sub>,  $\text{HR}_2$ ,  $\text{HR}_3$  e  $\text{HR}_4$ . A tabela 3 resume particularidades de cada um desses tipos de receptores.

Todos esses receptores pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G (G protein-coupled receptors, GPCRs). O receptor H1 ( $\text{HR}_1$ ) é codificado no cromossomo humano, sendo o responsável por muitos sintomas das doenças alérgicas, tais como o prurido, a rinorreia, o broncoespasmo e a contração da musculatura lisa intestinal. A ativação do  $\text{HR}_1$  estimula as vias sinalizadoras do fosfolípide inositol, culminando na formação do inositol-1,4,5-trifosfato ( $\text{InsP}_3$ ) e do diacilglicerol (DAG), levando ao aumento do cálcio intracelular. Além disso, o  $\text{HR}_1$ , quando estimulado, pode ativar outras vias de sinalização intracelular, tais como a via da fosfolipase D e a da fosfolipase A. Recentemente demonstrou-se também que o estímulo do  $\text{HR}_1$  pode levar a ativação do fator de transcrição nuclear  $\text{NF}\kappa\text{B}$ , estando ambos envolvidos nas doenças alérgicas (CRIADO, 2010).

**Tabela 3:** Diferentes receptores da histamina.

Receptor de histamina	Expressão em células/tecidos	Sinais intracelulares de ativação	Proteínas G
HR1	Células neurais, músculo liso vascular e vias aéreas, endotélio, hepatócitos, células epiteliais, neutrófilos, eosinófilos, dendrócitos, monócitos, LT e LB.	Principal sinalizador: aumento do Ca <sup>2+</sup> . Outros: PhLC, PhLD, GMPc, PhLA, NFκB	Gq/11
HR2	Células neurais, músculo liso vascular e vias aéreas, endotélio, hepatócitos, condrócitos, células epiteliais, neutrófilos, eosinófilos, dendrócitos, monócitos, LT e LB.	Principal sinalizador: aumento do AMPc. Outros: adenilciclase, c-Fos, c-Jun, PKC, p70S6K.	G±S
HR3	Neurônios histaminérgicos, eosinófilos, dendrócitos, monócitos, baixa expressão nos tecidos periféricos. Inibe a liberação e síntese da histamina.	Principal sinalizador: inibição do AMPc. Outros: aumento do Ca <sup>2+</sup> , MAP kinase.	Gi/o
HR4	Alta expressão na medula óssea e células hematopoiéticas periféricas, eos., neutrófilos, dendrócitos, LT, basófilos, mastócitos; baixa expressão em tecidos periféricos, hepatócitos, baço, timo, pulmões, intestino e coração. Estimula quimiotaxia de eosinófilos e mastócitos.	Aumento Ca <sup>2+</sup> , inibição do AMPc	Gi/o

Eos., eosinófilo; LB, linfócito B; LT, linfócito T; PKC, proteína quinase C; AMPc, adenosina monofasfato cíclico; PhLC, fosfolipase C; PhLD, fosfolipase D; PhLA, fosfolipase A; NFκB, fator nuclear de transcrição kappa

Fonte: CRIADO, 2010

## 2-3- ÓXIDO NÍTRICO

A memorização pode ser discutida em termos químicos, isto é, pode ser associada a uma molécula presente em nosso organismo: o óxido nítrico. (FILHO, 2000)

O óxido nítrico (NO) constitui uma das menores e mais simples moléculas biossintetizadas. O NO é um radical livre, gasoso, inorgânico, incolor, que possui sete elétrons do nitrogênio e oito do oxigênio, tendo um elétron desemparelhado.

Foi originalmente identificada como um fator endotelial relaxante do músculo liso vascular e é um importante mediador da sinalização intracelular em vários tecidos (DIAS et al., 2006).

Em seu estado puro, sob condições normais de temperatura e pressão, o NO é um gás. Sua solubilidade é moderada em água (1,9 mM a 25°C), sendo muito mais solúvel em solventes apolares, tais como hexano (0,13 M a 25° C). Desta forma, quando presente em

sistemas biológicos, o NO tende a se concentrar em ambientes lipofílicos, como membranas e domínios hidrofóbicos de proteínas (BARRETO, 2005).

Até meados da década de 1980, o NO era considerado apenas membro de uma família de poluentes ambientais indesejáveis e carcinógenos potenciais (DUSSE et.al., 2003).

### 2-3-1- EFEITOS NO SNC

O radical livre NO foi identificado como um mensageiro neuronal com diferentes funções tanto no sistema nervoso central como no periférico.

O NO pode atuar como um hormônio, um neurotransmissor, um mensageiro parácrino, um mediador ou ainda como uma molécula citoprotetora e/ou citotóxica. Diferente dos neurotransmissores clássicos, o NO é sintetizado de acordo com a demanda e sensível a um processo de rápida regulação, não sendo armazenado em vesículas, nem tão pouco liberado por exocitose.

Por ser um gás lábil, difunde-se por membranas de células pré e pós-sinápticas, formando ligações covalentes com alvos múltiplos, sendo a enzima guanilato ciclase o melhor alvo caracterizado (SALUM, 2008).

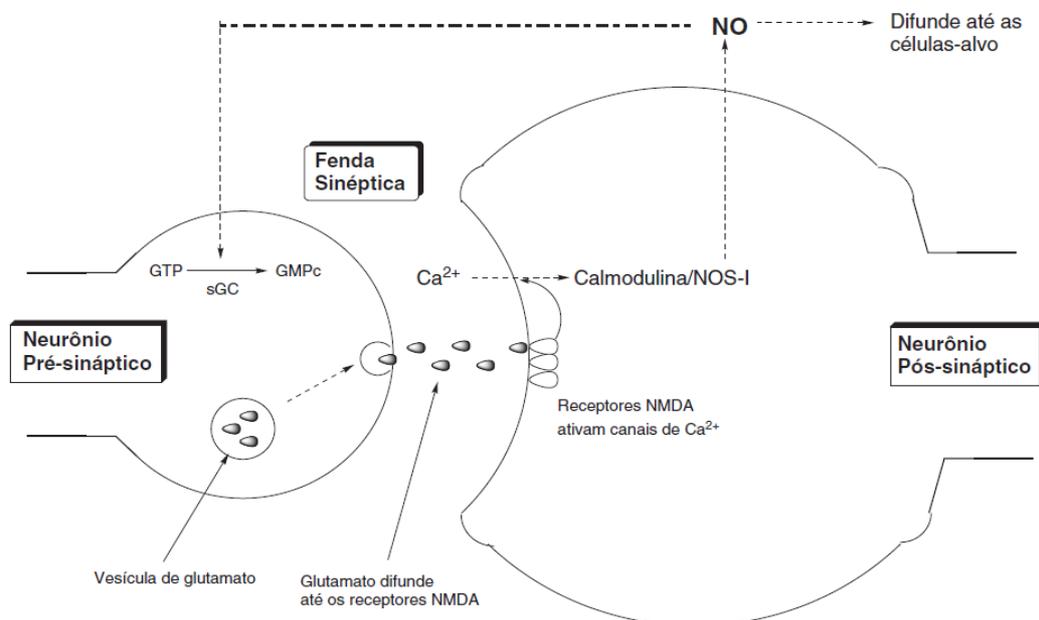
A descoberta de que o NO funciona como uma molécula sinalizadora no SNC mudou radicalmente o conceito de neurotransmissão.

No sistema nervoso central, o NO atua como um neuromodulador para o controle da atividade normal, influenciando, inclusive, a formação de memória e intensidade da resposta a um estímulo doloroso (COSTA, et. al. 2003). Além do NO atuar como neurotransmissor, ele media a “plasticidade” sináptica (capacidade de modulação e adaptação das sinapses para transmissão do impulso nervoso) e facilita a liberação de outros neurotransmissores e hormônios.

As evidências sugerem que o NO tem sua ação iniciada pelo glutamato, uma outra substância neurotransmissora liberada quando da transmissão do impulso nervoso no terminal pré-sináptico. O glutamato difunde-se na fenda sináptica, ligando-se aos receptores do tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) no terminal pós-sináptico. Estes receptores estão acoplados a canais de íons cálcio e sua ativação permite o fluxo de  $Ca^{2+}$  para o interior do terminal pós-sináptico, onde o  $Ca^{2+}$  se associa à calmodulina e ativa a enzima NO sintase neuronal (ou NOS-I), promovendo a formação de NO. A partir daí, existem diferentes proposições de como o NO pode exercer sua função neurotransmissora. Uma delas sugere que o NO se difunde até o terminal pré-sináptico e estimula a formação de GMPC a partir de GTP pela enzima sGC. O

GMPc desencadeia então o processo de fosforilação pelas proteino-quinases (figura 19) (BARRETO, 2005).

Partindo das suas propriedades físicas, o NO não é estocado em vesículas lipídicas, também não é metabolizado por enzimas hidrolíticas. Uma vez sintetizado difunde-se, podendo agir na própria célula em que foi produzido ou em células adjacentes (neurais ou não). Sua inativação ocorre pela reação com um substrato. Estas características demonstram que o NO tenha função neurotransmissora e neuromodulatória (SILVA, 2009).



**Figura 19:** Representação esquemática do mecanismo de ação do NO como neurotransmissor

Fonte: BARRETO et. al. 2005

De fato, observou-se que o NO muitas vezes funciona como um neurotransmissor, porém, não se assemelha ou age como qualquer outro neurotransmissor conhecido. Quando um neurônio é ativado, libera neurotransmissores que se encontram armazenados em vesículas especiais, em uma região de contato entre os neurônios, chamada sinapse. A célula receptora capta o neurotransmissor e é ativada.

O NO não apresenta mecanismos especiais de liberação, sendo produzido onde e quando se faz necessário. Além disso, enquanto a maioria dos neurotransmissores acopla-se

precisamente a um receptor específico na superfície da célula, o NO não necessita de receptores específicos para penetrar na mesma, e é capaz de difundir-se livremente do ponto onde foi sintetizado até sítios intracelulares em células vizinhas (OLIVEIRA, 2009).

Diferente dos neurotransmissores convencionais, o óxido nítrico simplesmente difunde nas terminações nervosas formando ligações covalentes com alvos potenciais, o qual inclui a guanilato ciclase solúvel. A sua ação é finalizada pela sua difusão para longe do seu alvo, sendo convertido em Nitrito/Nitrato (LACERDA, 2006).

O NO atua como mensageiro retrógrado, difundindo-se do neurônio pós-sináptico e retornando ao neurônio pré-sináptico, onde ativa a enzima GC, promovendo um aumento dos níveis de cGMP. A cGMP desencadeia o processo que resulta na liberação do glutamato e o ciclo se repete. Essa repetição do ciclo fortalece o contato sináptico e providencia um mecanismo celular para o processo de aprendizagem, contribuindo para de aprendizagem, contribuindo para a formação de uma memória de longo prazo.

O óxido nítrico é o neurotransmissor mais importante durante a ereção, pois promove a relaxamento das fibras musculares lisas por ativação do cGMP, o qual controla as trocas iônicas de sódio e potássio entre os meios intra- e extracelular.

O NO pode ser sintetizado no SNC a partir da L-arginina pela enzima óxido nítrico sintase (NOS), conforme ilustrado na figura 20.

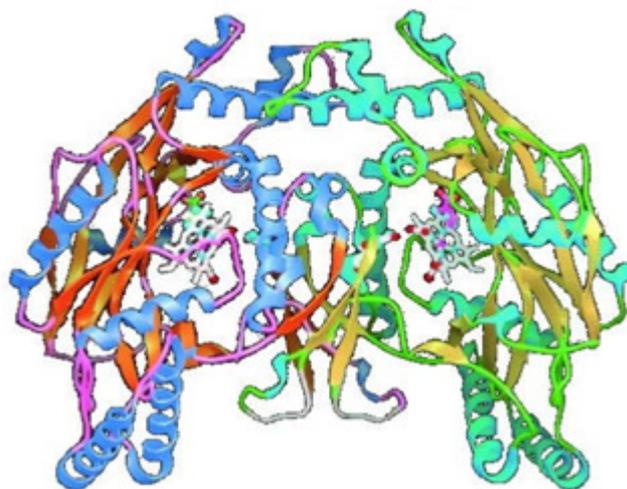
O SNC apresenta as três isoformas da enzima NOS: NOS neuronal ou tipo-I (nNOS ou NOS-I), NOS endotelial ou tipo-III (eNOS ou NOS-III) e NOS induzível ou tipo-II (iNOS ou NOS-II) (DIAS, 2006; LEDO, 2007). Estudos bioquímicos e análise sequencial de aminoácidos revelaram que estas isoformas representam uma família de proteínas e, aparentemente, são produtos de três genes distintos. Assim, as isoformas da NOS são agrupadas em duas categorias, a NOS constitutiva (c-NOS), dependente de íons cálcio ( $Ca^{2+}$ ) e de calmodulina, que está envolvida na sinalização celular, e a NOS induzível (i-NOS), produzida por macrófagos e outras células ativadas por citocinas (DUSSE, 2003).

A nNOS foi originalmente identificada no tecido neural, sua ativação é regulada pelo aumento de cálcio intracelular. O influxo de  $Ca^{2+}$  se dá pela ativação de canais dependentes de receptores, como por exemplo, receptores NMDA (receptor ionotrópico de glutamato), ou liberação de estoques intracelulares com a chegada do potencial de ação. Quando a concentração citosólica de  $Ca^{2+}$  ultrapassa 400nM, ocorre interação com a calmodulina que então se liga a nNOS ativando-a. Quando a concentração de cálcio diminui, ocorre a dissociação da calmodulina da enzima. A nNOS pode estar localizada tanto pré- como pós-sinápticamente, sua distribuição é heterogênea nas diversas áreas do SNC e sua co-localização

com diferentes neurotransmissores implica na participação da ativação desta isoforma na sinalização neural, neurotoxicidade, plasticidade sináptica e modulação de diversas vias neuronais. A eNOS foi originalmente identificada no endotélio vascular, sua ativação regula a resistência vascular. No SNC está predominantemente presente no endotélio dos vasos cerebrais, em algumas populações de neurônios e em células da glia. A iNOS foi identificada em macrófagos e astrócitos. Está presente em menor quantidade e sua ativação é independente de cálcio e induzida por citocinas.

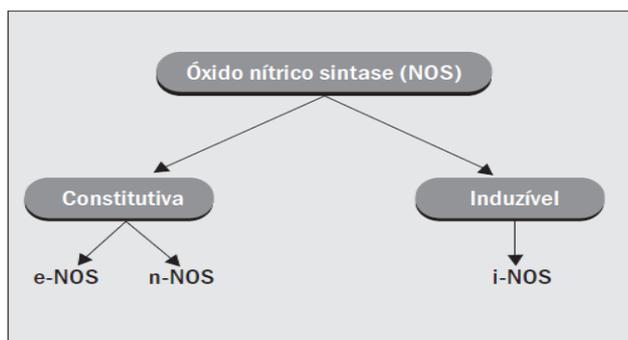
No SNC é encontrada em células da glia e sua ativação esta associada à resposta imune inespecífica do SNC em condições patológicas (DIAS et al., 2006). Sendo assim, no cérebro, o NO é produzido pela NOS neuronal quase que exclusivamente pela ativação dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA. Apesar dos neurônios que contêm NOS representarem apenas 1% das células neuronais, a ramificação de seus axônios é tão extensa que parece atingir a grande maioria das células cerebrais (SALUM et. al., 2008).

A c-NOS e a i-NOS diferem quanto ao peso molecular, à forma de ativação e à capacidade de síntese de NO e já foram caracterizadas, purificadas e tiveram os genes clonados. A isoforma constitutiva compreende a NOS neuronal (n-NOS, tipo I), presente normalmente nos neurônios, e a NOS endotelial (e-NOS, tipo III), presente normalmente nas células endoteliais vasculares e nas plaquetas. As isoformas da NOS estão esquematizadas na Figura 21.



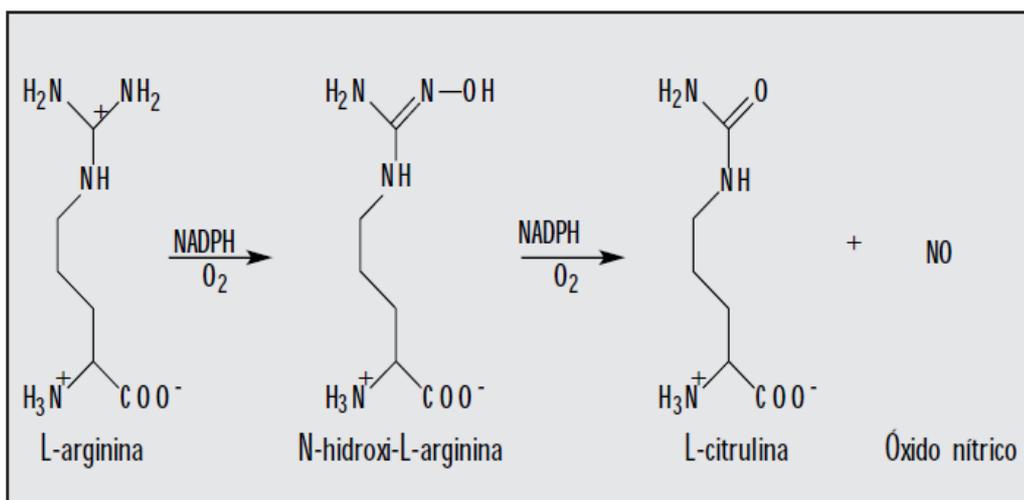
**Figura 20-** Enzima óxido nítrico sintetase (dímero).  
Fonte: SILVA, 2009

A c-NOS produz pequenas quantidades de NO, da ordem de nano ou picomols, e sua ativação depende da interação com a calmodulina, que, por sua vez, é controlada pelos níveis de  $\text{Ca}^{2+}$ . A i-NOS não é expressa sob condições normais, é induzida por citocinas e/ou endotoxinas em uma variedade de células, incluindo-se macrófagos, linfócitos T, células endoteliais, miócitos, hepatócitos, condriócitos, neutrófilos e plaquetas. Esta isoforma requer algumas horas para ser expressa, mas, uma vez sintetizada, libera quantidades maiores de NO que a c-NOS e a produção deste continua indefinidamente até que a L-arginina ou os co-fatores necessários para sua síntese sejam depletados ou ocorra a morte celular.



**Figura 21** – Isoformas da NO-sintase  
Fonte: DUSSE et. at. 2003

A síntese de NO, esquematizada na Figura 22, envolve duas etapas. Na primeira, ocorre a hidroxilação de um dos nitrogênios guanidinos da L-arginina para gerar NG-hidroxi-L-arginina (NHA). Esta reação utiliza NADPH e Oxigênio ( $\text{O}_2$ ) e, provavelmente, envolve o complexo heme da NOS. Na segunda etapa, ocorre a conversão da NHA em NO e citrulina. Flavina adenina dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN) e a tetraidrobiopterina ( $\text{BH}_4$ ) são utilizados como co-fatores na reação (DUSSE et. al., 2003; DEVLIN, 2007).

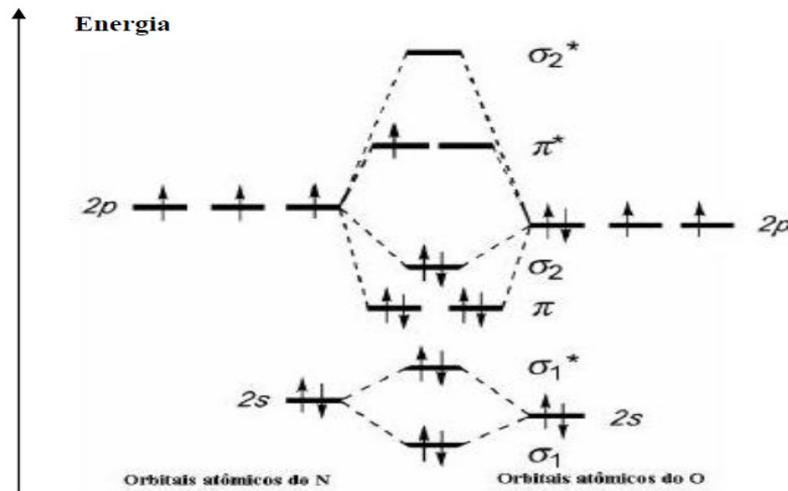


**Figura 22** – Reação catalisada pela NO-sintase  
 Fonte: DUSSE et. al. 2003

Existem outras formas de produção de NO sem a ação da NOS. Reações específicas como a liberação de NO através da  $\text{H}_2\text{O}_2$  e L-arginina por via não enzimática, ou pela redução de nitritos ou outras reações de redução como em processos de isquemia. Contudo, a principal fonte de NO é através da NOS. Cada NO gerado por uma isoforma tem função específica na célula. Logo, o controle da síntese de NO é a chave para regulação da sua atividade. (DIAS, 2006)

O NO é uma molécula neutra com 11 elétrons na camada de valência, que possui um elétron não-emparelhado. Seu caráter radicalar lhe confere uma alta reatividade (meia-vida de 5 a 10 s in vitro), especialmente frente a outras moléculas paramagnéticas, tais como oxigênio molecular ( $\text{O}_2$ ) e ânion superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ). O NO pode também complexar-se com metais de transição como o ferro, deslocando o elétron desemparelhado para os orbitais d vazios do metal (BARRETO, 2005).

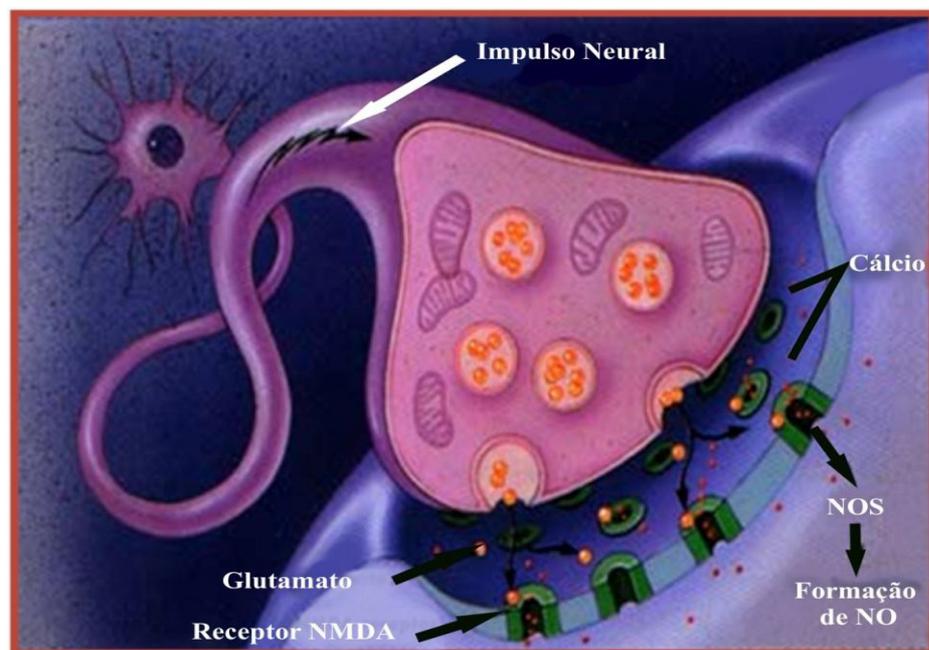
O óxido nítrico é uma molécula neutra com configuração eletrônica (Figura 23)  $(\sigma 12s)^2 (\sigma 12s^*)^2 (\pi 2p)^4 (\sigma 22pz)^2 (\pi 2p^*)^1$ , que apresenta um elétron desemparelhado e é, portanto, paramagnética. Esta propriedade é de grande relevância, uma vez que a maioria das interações químicas do óxido nítrico em sistemas biológicos é caracterizada pela estabilização do elétron desemparelhado. Em geral, isto acontece através da reação do óxido nítrico com outra espécie paramagnética ou pela sua complexação a um metal (OLIVEIRA, 2009).



**Figura 23-** Diagrama de Orbital Molecular para o Óxido Nítrico (NO)  
 Fonte: OLIVEIRA, 2009

Termodinamicamente, o  $\bullet\text{NO}$  é instável – a energia de Gibbs para a sua formação a partir de oxigênio e de nitrogênio moleculares é muito elevada ( $\Delta_f G^\circ_{298} = 86,3 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) e ocorre apenas para temperaturas elevadas. A sua decomposição não é favorável do ponto de vista cinético, daí que o gás possa ser armazenado à pressão de 1 atm e temperatura ambiente sem decomposição apreciável. Para pressões elevadas ocorre desproporcionamento com formação de  $\text{N}_2\text{O}$  e  $\text{NO}_2$  (LEDO,2007).

A função do óxido nítrico como neurotransmissor está esquematicamente apresentada na figura 24.



**Figura 24.** Função do óxido nítrico como neurotransmissor  
 Fonte: OLIVEIRA, 2009

## 2-3-2- RECEPTORES DE NO

A enzima guanilato ciclase solúvel (GCs) é considerada o principal receptor fisiológico ou alvo de ação do NO de origem neuronal. O NO formado ativa a GCs resultando na produção de guanosina-3,5- monofosfato cíclico (GMPc). O NO reage com o íon ferro localizado ao centro do grupamento heme da GCs produzindo mudança conformacional, o que ativa a catalização da guanosin-5-trifosfato (GTP) em GMPc. O GMPc é um segundo mensageiro que ativa as proteínas quinase: PKGI (solúvel) - responsável pelo controle da quantidade de  $Ca^{+2}$  intracelular; PKGII (proteína de membrana) – controla o fluxo de ânions através da membrana, principalmente de íons cloreto (DIAS et al., 2006).

Imunohistoquimicamente a distribuição da GCs e do GMPc é complementar à presença da nNOS em diversos terminais do SNC, incluindo as aferências cardiovasculares no NTS (SILVA, 2009).

## 2-4- SEROTONINA

A serotonina (5-HT) foi isolada e caracterizada em meados de 1948 por Maurice Rapport e Irvine Page. O isolamento da 5-HT ocorreu após décadas de investigações que tinham como objetivo caracterizar uma substância vasoconstritora supostamente presente em plaquetas. A concepção do nome serotonina advém do radical latim serum (soro) e da palavra vaso-tonic (devido as suas propriedades vasotônicas), de origem grega.

Após a descoberta original da 5-HT, muitos pesquisadores conduziram estudos paralelos para definir a sua localização assim como sua função. 5-HT foi rapidamente identificada em vários tecidos, incluindo cérebro, pulmões, rins, plaquetas e trato gastrintestinal. Enquanto seu papel sobre a função plaquetária ainda era investigado, propuseram um papel de neurotransmissor para 5-HT baseados em estudos que demonstravam a localização de seus receptores em áreas específicas de cérebros de vertebrados.

Posteriormente, foi demonstrado que 5-HT estava localizada principalmente em terminações nervosas em preparações isoladas de cérebro de mamíferos. Esse grupo de neurônios ficou conhecido como sistema serotoninérgico.

Nessa época, 5-HT era apenas o terceiro neurotransmissor descoberto e já estava associada a uma variedade de funções do sistema nervoso central, como humor, comportamento, ciclo sono-vigília e apetite. Já era evidente que 5-HT desempenhava papel

importante em vertebrados e logo após sua descoberta muitos estudos identificaram várias de suas funções (JUNIOR, 2011; PONTES, 2011).

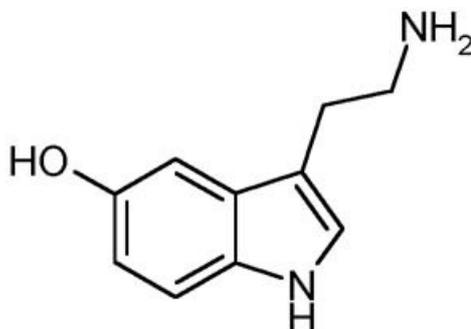
Os níveis normais de serotonina no organismo estão entre 0,5 e 1,3 $\mu\text{mol L}^{-1}$ , sendo que valores acima destes podem indicar a presença de carcinomas (WINTER, 2007).

Esse é um neurotransmissor derivado do triptofano, regula o humor, o sono, a atividade sexual, o apetite, o ritmo circadiano, as funções neuroendócrinas, temperatura corporal, sensibilidade à dor, atividade motora e funções cognitivas.

Atualmente vem sendo intimamente relacionada aos transtornos do humor, ou transtornos afetivos e a maioria dos medicamentos chamados antidepressivos agem produzindo um aumento da disponibilidade dessa substância no espaço entre um neurônio e outro.

Tem efeito inibidor da conduta e modulador geral da atividade psíquica. Influi sobre quase todas as funções cerebrais, inibindo-a de forma direta ou estimulando o sistema GABA (SILVA, 2008).

A serotonina (5-HT) é largamente distribuída nos reinos animal e vegetal. No organismo de mamíferos, mais de 90% da 5-HT se encontra em células do trato gastrointestinal. No sangue, a 5-HT é encontrada nas plaquetas, que concentram este neurotransmissor por meio de um mecanismo de transporte ativo. Também há 5-HT numa variedade de regiões do cérebro, mas principalmente nos núcleos da rafe do tronco cerebral, que possui corpos celulares de neurônios serotoninérgicos, que sintetizam, armazenam e liberam a 5-HT como neurotransmissor. Na figura 25 encontra-se a estrutura da 5-HT.



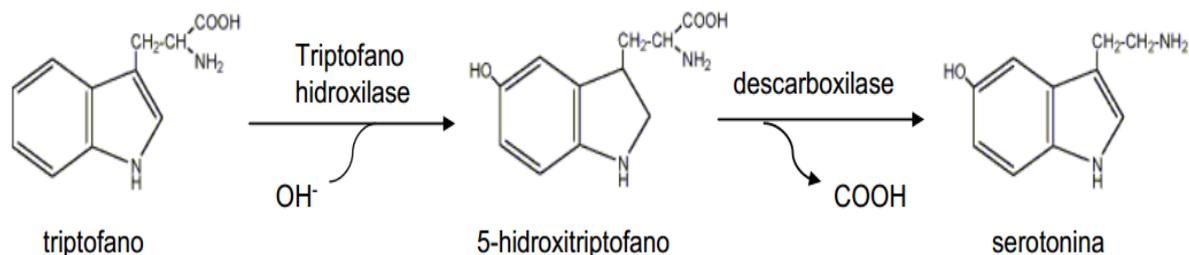
**Figura 25** - Estrutura química da serotonina.

Os papéis no SNC incluem controle do apetite, do sono, do humor, alucinações, comportamento estereotipado e percepção da dor. A 5-HT também está envolvida em condições como depressão, ansiedade e enxaqueca, e atua como precursora da melatonina, que desempenha um papel ainda não totalmente compreendido no comportamento de sono-vigília. Observa-se que durante a vigília o sistema serotoninérgico está ativo e, durante o sono este está inativo (MARTINS, 2008).

No SNC, a 5-HT é sintetizada e armazenada em neurônios localizados principalmente na ponte e no mesencéfalo. O núcleo da rafe representa o maior núcleo com fibras serotoninérgicas ascendentes que se projetam para o prosencéfalo e fibras descendentes que se estendem para o bulbo e medula espinhal. Um pequeno número de núcleos serotoninérgicos também está presente na formação reticular com fibras que se projetam para o bulbo. Fora do SNC, a síntese de 5-HT é limitada às células enterocromafins, e em menor extensão, em plaquetas. As plaquetas podem apresentar pequena capacidade de produção de 5-HT, porém representam o mais importante local de armazenamento de 5-HT fora do SNC (JUNIOR, 2011).

A produção de 5-HT ocorre pela conversão do triptofano em 5-hidroxitriptofano (nas células cromafins e nos neurônios, porém não nas plaquetas) pela ação da triptofano hidroxilase, uma enzima exclusiva de células produtoras deste composto. O 5-hidroxitriptofano (5-HTP) é, em seguida, descarboxilado em 5-HT por uma descarboxilase inespecífica.

A principal rota do metabolismo da 5-HT envolve a enzima MAO, mas há também carreadores  $\text{Na}^+$ -dependentes envolvidos na terminação de sua ação, localizados nas membranas dos neurônios terminais serotoninérgicos e das plaquetas. As plaquetas só adquirem a 5-HT por meio deste carreador, já que não têm as enzimas requeridas para a síntese. Ao ser oxidado pela MAO a 5-HT é transformada em ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que é excretado na urina e pode fornecer uma medida da síntese de 5-HT no organismo. Baixos níveis de 5-HIAA no fluido cérebro espinhal também são observados, mas apenas em pacientes depressivos suicidas. Na figura 26 são apresentadas as vias de produção e metabolismo da 5-HT (MARTINS, 2008; SADOCK, 2007)



**Figura 26** - Via de produção de serotonina. Fonte: MARTINS, 2008

O *triptofano*, conhecido também como 5-HTP (5-hidroxitriptofano), é um nutriente encontrado em alimentos ricos em proteínas, como carne, peixe, peru e laticínios. Sua importância na psiquiatria deve-se ao fato de ser o precursor direto da *serotonina*.

A influência da serotonina sobre diversos sistemas está detalhada a seguir.

### 1. No sono

Baixos níveis de *serotonina* estão também relacionados com alterações do sono, tão comuns em pacientes ansiosos e deprimidos. A *serotonina* é a mediadora responsável pelas fases III e IV do sono. A diminuição da latência da fase REM (*Rapid Eyes Moviment*) do sono, de indiscutível ocorrência na depressão unipolar e no transtorno obsessivo-compulsivo, se deve ao desequilíbrio entre a *serotonina* e *acetilcolina*.

### 2. Na atividade sexual

A *serotonina* apresenta um efeito *inibidor* sobre a liberação de hormônios sexuais (gonadotrofinas) pelo hipotálamo, e conseqüente diminuição da resposta sexual normal. A diminuição farmacológica da *serotonina*, seja através de medicamentos ou por competitividade aminérgica, facilita a conduta sexual, o que significa que quanto mais *serotonina* menos hormônio sexual, menor a atividade sexual, portanto, alguns antidepressivos que aumentam a *serotonina* acabam por diminuir a atividade sexual.

### 3. No apetite

A vontade de comer doces e a sensação de saciedade dependem de uma região cerebral localizada no hipotálamo (núcleo hipotâmico ventro-medial).

O efeito hipotálamico ventro-medial da serotonina é altamente específico apenas para os hidratos de carbono, necessitando de outros co-fatores centrais e periféricos para agir sobre os outros alimentos, como as proteínas e lipídeos.

Portanto, com taxas normais de *serotonina* a pessoa sacia-se mais facilmente e inibe mais facilmente a ingestão de açúcares, sente-se satisfeita com mais facilidade e tem maior controle na vontade de comer doce (FEIJÓ, 2011). Havendo diminuição da *serotonina*, como ocorre na depressão, a pessoa pode ter uma tendência ao ganho de peso. Por isso os medicamentos que aumentam a *serotonina* estão sendo cada vez mais utilizados nas dietas para perda de peso (sibutramina, por exemplo). A própria fluoxetina, usada para o tratamento da depressão através do aumento da *serotonina*, também costuma proporcionar maior controle da fome (notadamente para doces).

Assim, se por um lado a baixa de *serotonina* resulta em ganho de peso, o excesso de *serotonina*, por outro lado, pode produzir anorexia. Apesar disso, os agonistas da *serotonina* com ação direta sobre os *neurorreceptores* do tipo 5-HT<sub>1A</sub> (8-OH-DPAT) produzem aumento do apetite (hiperfagia) por estímulo de outros neurorreceptores (auto-receptores), diminuindo a liberação de *serotonina*. Este pode ser o mecanismo responsável pela anorexia que se observa em alguns casos de depressão ou da *Anorexia Nervosa* (BALLONE, 2008; SILVA, 2008).

A 5-HT, também envolvida na modulação do comportamento alimentar, tem sua atividade avaliada pela determinação do nível de seu principal metabólito, o ácido 5-hidroixindolacético (5-HIAA). Em pacientes com anorexia nervosa, a concentração de 5-HT apresenta-se reduzida, enquanto em pacientes em tratamento apresenta-se acima da média dos indivíduos controle. A redução da 5-HT poderia estar relacionada com a redução na ingestão de aminoácidos essenciais, consequentemente do triptofano, precursor da serotonina, bem como na sensibilidade do receptor serotoninérgico (5-HT<sub>2C</sub>).

A 5-HT apresenta controle sobre a fome e a saciedade através de diversos receptores, com diferentes funções. Existem sete famílias diferentes de receptores de 5-HT, e em algumas dessas famílias há vários subtipos de receptores, principalmente em receptores 5-HT<sub>1</sub> e 5-HT<sub>2</sub>. Esses receptores são responsáveis pela redução da ingestão de alimentar associada à injeção de agonistas serotoninérgicos como quipazina, meta-clorofenilpiperazina e *d*-norfenfluramina no núcleo paraventricular (FEIJÓ, 2011).

#### 4. Outras Funções

A temperatura corporal, por exemplo, controlada que é no *Sistema Nervoso Central* (SNC) recebe uma influência muito grande dos níveis de *serotonina*. Isso talvez possa explicar porque algumas pessoas têm febre de origem emocional, predominantemente as crianças. A *serotonina* produz um efeito duplo sobre a temperatura corporal, de acordo com o tipo de neuroreceptor estimulado. O *neuroreceptor 5-HT<sub>1</sub>* reduz a temperatura corporal (hipotermia) e o *neuroreceptor 5-HT<sub>2</sub>*, ao contrário, eleva a temperatura (hipertermia). É durante a fase de ondas lentas do sono que se produz o pico mínimo da temperatura corporal.

Também interfere no limite da sensação de dor. A *serotonina* é um modulador das vias senso-perceptivas, as quais também transmitem ao cérebro a sensação de dor. A depressão diminui o limiar de recepção à dor e a administração de agonistas (imitadores biológicos) da *serotonina* produz analgesia em animais de laboratório.

Algumas doenças caracterizadas por dores de tratamento difícil podem ser muito beneficiadas com medicamentos que aumentam a *serotonina*. É o caso, por exemplo, da enxaqueca, das lombalgias (dores nas costas) e outros quadros de dor inespecífica. É bem conhecido o efeito dos antidepressivos tricíclicos, especialmente de a Amitriptilina, para controle dos casos de dor psicogênica (BALLONE, 2008).

5-HT também é encontrada em picadas de vespa e veneno de escorpião, onde sua função é de um irritante, já que a injeção intravenosa de serotonina em humanos leva à dor, ofegante, tosse, um formigamento e comichão, náuseas, sensação, cólicas e outros sintomas desagradáveis.

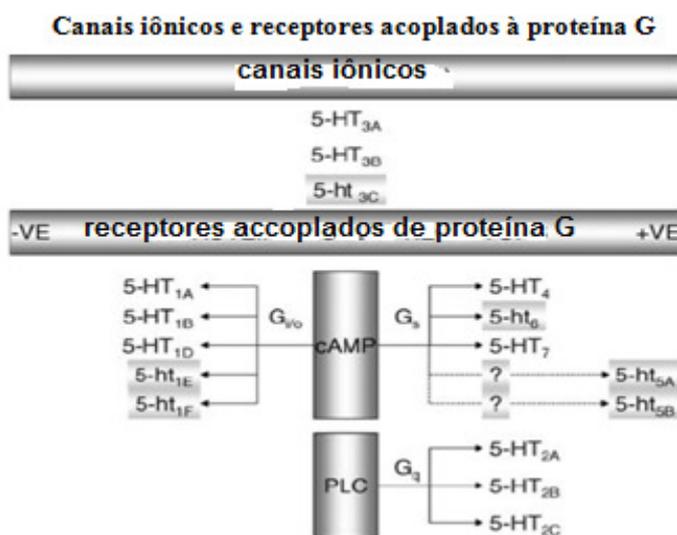
O principal local dos corpos serotoninérgicos é a parte superior da ponte e o mesencéfalo- especificamente, os núcleos da rafe mediana e dorsal e, em menor extensão, o locus cereleus caudal, a área postrema e a área interpeduncular. Esse neurônios se projetam para os gânglios basais (DEVLIN, 2007).

A serotonina é reguladora do humor e da capacidade relaxante, além da moderação da compulsão alimentar e ansiedade, sinais comuns durante o período pré-menstrual (TPM), onde há queda dos níveis de progesterona e aumento da concentração de estrogênio, que induz o corpo ao armazenamento de gordura, levando ao aumento do desejo por alimentos calóricos. Estudos sugerem que os níveis baixos de serotonina no plasma, no período pré-menstrual, são relacionados à depressão, culpa, ansiedade, impaciência, ao descontentamento com o corpo e as desordens alimentares. Isso pode explicar a ingestão frequente de chocolate nesse período. Ao comer chocolate, elas aumentam seus níveis de serotonina, aumentando também a sensação de bem-estar e diminuindo os efeitos colaterais da temida TPM (SOUZA, 2010).

Uma redução nos níveis de serotonina (5-HT) e de outros neurotransmissores aumenta a sensibilidade a estímulos dolorosos, e pode estar implicada na diminuição do fluxo sanguíneo observada nos músculos e tecidos superficiais de pacientes com fibromialgia. O gene transportador de serotonina tem sido implicado na patogenia de diversas desordens psiquiátricas. Considerando-se a eficácia de inibidores da receptação da 5-HT no tratamento de dor crônica, a serotonina também pode contribuir para a etiologia da fibromialgia. A catecol-O-metiltransferase (COMT) é uma enzima que desativa as catecolaminas e os fármacos que contêm catecol. Existem diversos polimorfismos de nucleotídeo único no gene da COMT que levam a alterações funcionais importantes na enzima (MATSUDA et. al. 2010).

### 2-4-1 RECEPTORES: LOCALIZAÇÃO E EFEITOS

Os efeitos induzidos pela 5-HT resultam de sua interação com receptores pertencentes a sete famílias, divididos em pelo menos quatorze subtipos, que apresentam ampla distribuição no sistema nervoso central e periférico, bem como em vários outros tecidos. Estruturalmente, todos os receptores serotoninérgicos são acoplados à proteína G (metabotrópicos) e possuem sete domínios transmembrana, com exceção dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, que são ionotrópicos. A Figura 27 e a Tabela 4 contêm informações sobre o mecanismo de transdução e a distribuição tecidual dos principais receptores de 5-HT, apresentando a classificação, subtipos e mecanismos de transdução dos receptores de 5-HT



**Figura 27 - Canais iônicos e receptores acoplados à proteína G**

Em letras minúsculas, receptores cujo papel ainda não foi completamente estabelecido.  
*cAMP*: monofosfato de adenosina cíclico; *PLC*: fosfolipase C; +VE: acoplamento positivo; -VE: acoplamento negativo.

Fonte: JÚNIOR, 2009

**Tabela 4 - Distribuição tecidual dos principais receptores de 5-HT**

Receptor	Distribuição tecidual
5-HT <sub>1A</sub>	Cérebro, como dorsal da medula espinhal, gânglio superior cervical, rins
5-HT <sub>1B</sub>	SNC, DRG, gânglio trigêmeo, timo, baço, linfócitos, SCV
5-HT <sub>1D</sub>	DRG, como dorsal da medula espinhal, gânglio superior cervical, gânglio trigêmeo
5-HT <sub>1F</sub>	Cérebro, útero, mesentério, coração, gânglio trigêmeo, timo, linfócitos
5-HT <sub>2A</sub>	DRG, como dorsal da medula espinhal, gânglio superior cervical, cérebro, coração, timo, baço, linfócitos
5-HT <sub>2B</sub>	Timo, baço, linfócitos, útero, traquéia, estômago, rins
5-HT <sub>2C</sub>	SNC, DRG, linfócitos
5-HT <sub>3</sub>	SNC, DRG, como dorsal da medula espinhal, gânglio trigêmeo, bexiga
5-HT <sub>4</sub>	Cérebro, coração, intestino, plexo mioentérico
5-HT <sub>6</sub>	Cérebro, gânglio superior cervical, timo, baço, linfócitos
5-HT <sub>7</sub>	Cérebro, DRG, gânglio superior cervical, gânglio trigêmeo, timo, baço, linfócitos, coração

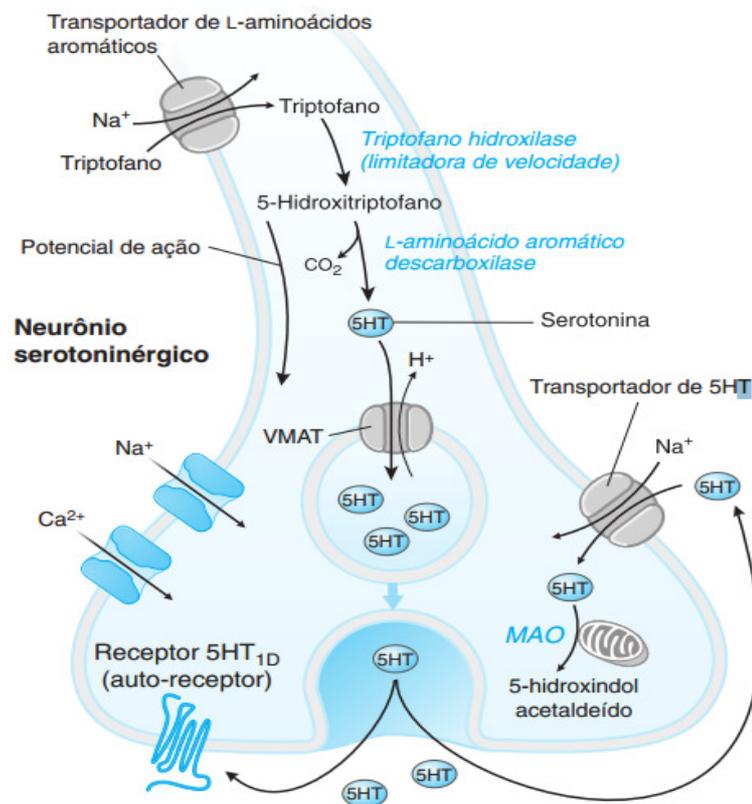
Fonte: JÚNIOR, 2009

Foram caracterizados múltiplos subtipos de receptores de 5HT, e todos eles, à exceção de um, estão acoplados à proteína G. Em geral, a classe de receptores 5HT<sub>1</sub> inibe a adenilil ciclase; a classe 5HT<sub>2</sub> aumenta a renovação do fosfatidilinositol, e as classes 5HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>6</sub> e 5HT<sub>7</sub> estimulam a adenilil ciclase. O único canal iônico regulado por ligante conhecido é o receptor 5HT<sub>3</sub>, embora vários subtipos de receptores de 5HT ainda não estejam totalmente caracterizados.

O receptor 5HT<sub>1A</sub> é expresso tanto nos corpos celulares serotoninérgicos dos núcleos da rafe quanto em neurônios pós-sinápticos no hipocampo, e a sua ativação resulta em diminuição dos níveis de cAMP. O receptor 5HT<sub>1D</sub> pré-sináptico medeia os mecanismos auto-inibitórios da neurotransmissão da 5HT nos terminais axônicos. A sinalização dos receptores 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub> é excitatória e baixa o limiar de descarga neuronal. Os vários subtipos de receptores estão diferencialmente expressos no cérebro. Por exemplo, um subgrupo de projeções de 5HT para o córtex estimula os receptores 5HT<sub>2</sub> pós-sinápticos, enquanto outras projeções para o sistema límbico estimulam os receptores 5HT<sub>1A</sub> pós-sinápticos. Entretanto,

existe uma considerável superposição na expressão dos subtipos de receptores, e a importância fisiológica dessa superposição não está bem elucidada (NADAL-VICENS et. al., 2009).

O ciclo metabólico da serotonina (figura 28) envolve a sua síntese, captação em vesículas sinápticas, exocitose, recaptção no citoplasma e, a seguir, captação em vesículas ou degradação. É importante assinalar que pode ocorrer regulação dos níveis de neurotransmissão da 5HT em qualquer uma dessas etapas.



**Figura 28:** Regulação pré-sináptica da neurotransmissão da serotonina. A serotonina (5HT) é sintetizada a partir do triptofano em uma via de duas reações: a enzima que limita a velocidade é a triptofano hidroxilase. Tanto a 5HT recém-sintetizada quanto a reciclada são transportadas do citoplasma para o interior de vesículas sinápticas pelo transportador de monoaminas vesicular (VMAT). A neurotransmissão é iniciada por um potencial de ação no neurônio pré-sináptico, que acaba produzindo a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática, através de um processo dependente de  $\text{Ca}^{2+}$ . A 5HT é removida da fenda sináptica por um transportador seletivo de 5HT, bem como por transportadores não-seletivos de recaptção (não indicados). A 5HT pode estimular os auto-receptores  $5\text{HT}_{1D}$ , proporcionando uma inibição por retroalimentação. A 5HT citoplasmática é sequestrada em vesículas sinápticas pelo VMAT ou degradada pela MAO mitocondrial.

Fonte: NADAL-VICENS et. al., 2009

## 2-5- DOPAMINA

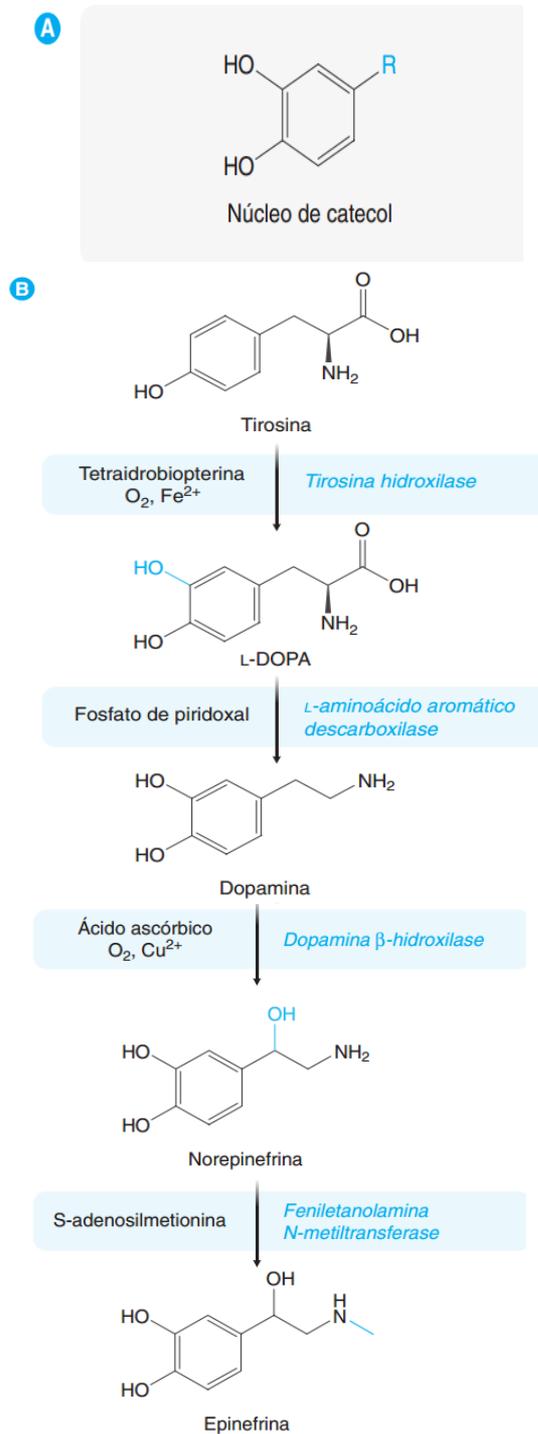
Mensageira química produzida por menos de 0,3% das células nervosas, a dopamina pertence a uma classe de substância denominada neurotransmissores, cuja função básica é levar adiante a informação, na forma de sinais elétricos, de um neurônio a outro (PIVETTA, 2011). A dopamina (DA) é um neurotransmissor amplamente distribuído através do SNC é largamente encontrado no estriado e é sintetizado por neurônios dopaminérgicos, os quais fazem parte do sistema nigroestriatal (FACHINETTO, 2008). Controla níveis de estimulação e controle motor em muitas partes do cérebro (CARDOSO, 2000).

A dopamina (DA) atua como alvo terapêutico para alguns dos distúrbios importantes do sistema nervoso central (SNC), incluindo a doença de Parkinson e a esquizofrenia.

A dopamina atua especificamente em centros cerebrais ligados às sensações de prazer e dor, tendo papel comprovado nos mecanismos que geram dependência e vícios e também no controle dos movimentos (PIVETTA, 2011).

A dopamina pertence à família de catecolaminas do grupo das aminas biogênicas de neurotransmissores. Além da dopamina, essa família inclui a norepinefrina (NE) e a epinefrina (EPI). Como o próprio nome sugere, a estrutura básica das catecolaminas consiste em um catecol (3,4-diidroxibenzeno) conectado a um grupo amina por uma ponte etil (Figura 29). O mecanismo envolvido na neurotransmissão das catecolaminas possui diversos componentes, que são compartilhados entre os membros da classe, incluindo enzimas de biossíntese e metabólicas. Existem também componentes que são especializados para membros individuais da classe, incluindo bombas de recaptção e receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos. O aminoácido neutro tirosina é o precursor de todas as catecolaminas (Figura 29B). A maior parte da tirosina é obtida da dieta, e uma pequena proporção também pode ser sintetizada no fígado a partir da fenilalanina.

Esta catecolamina é instável e sofre oxidação em soluções neutras e alcalinas na presença de oxigênio e de luz com a formação de dopaminocromo e outros compostos poliméricos.



**Figura 29:** Síntese das catecolaminas. A. As catecolaminas consistem em um núcleo de catecol com uma cadeia lateral de etilamina (grupo R). O grupo R é a etilamina na dopamina, a hidroxietilamina na norepinefrina e a N-metil-hidroxietilamina na epinefrina. B. A dopamina é sintetizada a partir do aminoácido tirosina através de uma série de reações em etapas. Nas células que contêm dopamina β -hidroxilase, a dopamina pode ser ainda convertida em norepinefrina; nas células que também contêm feniletanolamina Nmetiltransferase, anorepinefrina pode ser convertida em epinefrina.

Fonte: STANDAERT, 2009

A constatação de que a DA no cérebro é um neurotransmissor efetivo e não meramente um precursor da norepinefrina ocorreu em meados da década de 60. Esta década foi notável para a compreensão da função de diversos neurotransmissores, obtidos a partir de estudos nas áreas de neuroquímica e de neurofarmacologia, e ficou conhecida como “anos das monoaminas”. Nestes anos foram feitas muitas descobertas importantes sobre o papel dos neurotransmissores no SNC e sobre a capacidade de certas drogas influenciarem o sistema.

A dopamina constitui cerca de 80% do conteúdo de catecolaminas cerebrais, possuindo importante papel na regulação de fatores motivacionais, cognitivos, motores e hormonais. Neurônios dopaminérgicos encontram-se principalmente em regiões do mesencéfalo (substância negra, estriado, amígdala) e diencéfalo (hipotálamo) (NEVES, 2004).

Os neurônios dopaminérgicos podem ser divididos em três subgrupos com diferentes funções. O primeiro grupo regula os movimentos: uma deficiência de dopamina neste sistema provoca a doença de Parkinson, caracterizada por tremuras, inflexibilidade, e outras desordens motoras, e em fases avançadas pode verificar-se demência. O segundo grupo, o mesolímbico, funciona na regulação do comportamento emocional. O terceiro grupo, o mesocortical, projeta-se apenas para o córtex pré-frontal. Esta área do córtex está envolvida em várias funções cognitivas, memória, planejamento de comportamento e pensamento abstrato, assim como em aspectos emocionais, especialmente relacionados com o stress. Distúrbios nos dois últimos sistemas estão associados com a esquizofrenia. Presume-se que o LSD e outras drogas alucinógenas ajam no sistema da dopamina.

O sistema dopaminérgico mesocorticolímbico tem um importante papel na motivação de comportamentos, como por exemplo, o ato de se alimentar e a compulsão pelo consumo de drogas de abuso. Assim, parece existir algum tipo de relação entre o aumento da neurotransmissão dopaminérgica nesta região e o aumento do comportamento motivacional à procura do alimento, ou por substâncias químicas, como o etanol (VASCONCELOS et. al, 2002).

O comportamento sexual masculino pode ser dividido em três etapas principais. O primeiro estágio, a libido, está relacionado ao desejo sexual. O segundo estágio é o da excitação, quando são ativados os mecanismos pró-eréteis, preparando a genitália para a relação sexual. O terceiro e último estágio é o orgasmo acompanhado da ejaculação.

O estágio da libido é extremamente relacionado ao desejo por sexo e é considerado um fenômeno mediado pelas vias dopaminérgicas centrais ligadas aos mecanismos de

recompensa. Acredita-se que esta via, denominada via mesolímbica, media não somente os mecanismos do desejo sexual, mas também o orgasmo (NEVES et. al, 2004).

### 2-5-1-SÍNTESE

A primeira etapa na síntese de DA consiste na conversão da tirosina em L-DOPA (1 - 3,4-diidroxifenilalanina ou levodopa) por oxidação da posição 3 no anel de benzeno. Essa reação é catalisada pela enzima tirosina hidroxilase (TH), uma ferro-enzima (que contém ferro) constituída de quatro subunidades idênticas, tendo, cada uma delas, cerca de 60 kDa. Além do  $Fe^{2+}$ , o TH também necessita do co-fator tetraidrobiopterina, que é oxidada a diidrobiopterina durante a reação. É importante assinalar que a oxidação da tirosina a l - DOPA é a etapa que limita a velocidade na produção não apenas da DA, mas também de todos os neurotransmissores da família das catecolaminas (STANDAERT, 2009). Assim, a taxa de síntese de **DOPAMINA** é modulada pela atividade da TH e pode ser atenuada pela ativação dos auto-receptores, ou seja, dos receptores localizados na célula pré-sináptica (SALUM et. al., 2008).

A DA é então liberada na fenda sináptica em resposta ao estímulo nervoso que leva a um aumento de cálcio citosólico e despolarização do neurônio pré-sináptico. Na fenda sináptica, a DA por sua vez, interage receptores encontrados em neurônios pré e pós-sinápticos, exercendo assim suas ações celulares (FACHINETTO, 2008).

A próxima e última etapa na síntese de DA consiste na conversão da l -DOPA em DA pela enzima aminoácido aromático descarboxilase (AADC). A AADC cliva o grupo carboxila do carbono  $\alpha$  da cadeia lateral de etilamina, liberando dióxido de carbono. A AADC requer o co-fator fosfato de piridoxal. Embora a AADC seja algumas vezes designada como DOPA descarboxilase, é indiscriminada na sua capacidade de clivar grupos carboxila dos carbonos  $\alpha$  de todos os aminoácidos aromáticos e está envolvida na síntese de transmissores não catecóis, como a serotonina. A AADC é abundante no cérebro. É expressa por neurônios dopaminérgicos, mas também está presente em células não-dopaminérgicas e na glia. Além disso, a AADC é expressa em quase todos os tipos celulares do corpo. Nos neurônios dopaminérgicos, o produto final da via de síntese das catecolaminas é a dopamina. Nas células que secretam a catecolamina NE, a DA é convertida em NE pela enzima dopamina  $\beta$ -hidroxilase. Em outras células, a NE pode ser convertida subsequentemente em epinefrina pela feniletanolamina N-metiltransferase (STANDAERT, 2009).

Os neurônios de dopamina apresentam dois modos distintos de atividade: a atividade tônica que ocorre através do disparo espontâneo destes neurônios e a atividade fásica, representada pelo padrão explosivo de disparos que ocorrem em resposta a estímulos com relevância comportamental.

**Na Liberação tônica,** a dopamina liberada tonicamente determina os níveis extracelulares deste neurotransmissor em estruturas subcorticais. A liberação tônica contribui na regulação da intensidade de liberação fásica através da retro-ativação de auto-receptores pré-sinápticos de DOPAMINA, implicados na inibição da síntese e liberação de dopamina.

**Na Liberação fásica,** a dopamina ativa receptores pós-sinápticos e é rapidamente removida da fenda sináptica por mecanismos de recaptção, através do transportador de dopamina (DAT) (SALUM, 2008).

## 2-5-2 ARMAZENAMENTO, LIBERAÇÃO, RECAPTAÇÃO E INATIVAÇÃO DA DOPAMINA

A DA é sintetizada a partir da tirosina no citoplasma do neurônio e, a seguir, é transportada no interior de vesículas secretoras para armazenamento e liberação (Figura 29). São necessárias duas bombas moleculares separadas para o transporte da DA nas vesículas sinápticas. Uma ATPase de prótons concentra prótons na vesícula, criando um gradiente eletroquímico caracterizado por pH intravesicular baixo (isto é, concentração elevada de prótons) e um interior eletropositivo da vesícula. Esse gradiente é explorado por um antiportador de prótons, o transportador de monoaminas vesicular (VMAT), que permite o deslocamento de prótons ao longo do gradiente (para fora da vesícula) enquanto efetua o transporte simultâneo de DA para dentro da vesícula, contra o seu gradiente de concentração. Com a estimulação da célula nervosa, as vesículas de armazenamento de DA fundem-se com a membrana plasmática de modo dependente de  $Ca^{2+}$ , liberando DA na fenda sináptica. A DA na fenda pode ligar-se tanto a receptores de DA pós-sinápticos quanto a auto-receptores de DA pré-sinápticos.

Existem vários mecanismos para remover a DA sináptica e interromper o sinal produzido pelo neurotransmissor. A maior parte da DA liberada na fenda sináptica é transportada de volta à célula pré-sináptica por uma proteína de 11 domínios transmembrana, o transportador de dopamina (DAT) (SALUM et.al., 2008). O DAT pertence à família de bombas de recaptção de catecolaminas. A recaptção da DA envolve o transporte do

neurotransmissor contra o seu gradiente de concentração e, por conseguinte, requer uma fonte de energia. Por essa razão, o DAT acopla a recaptação de dopamina com o co-transporte de  $\text{Na}^+$  ao longo de seu gradiente de concentração na célula. Com efeito, tanto o  $\text{Na}^+$  quanto o  $\text{Cl}^-$  são co-transportados com a DA no interior da célula. Como o gradiente de  $\text{Na}^+$  é mantido pela bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, a recaptação de DA depende indiretamente da presença de uma bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  funcional. A DA captada no interior da célula pré-sináptica pode ser reciclada em vesículas para uso subsequente na neurotransmissão (pelo VMAT) ou pode ser degradada pela ação das enzimas monoamina oxidase (MAO) ou catecol-O-metil transferase (COMT).

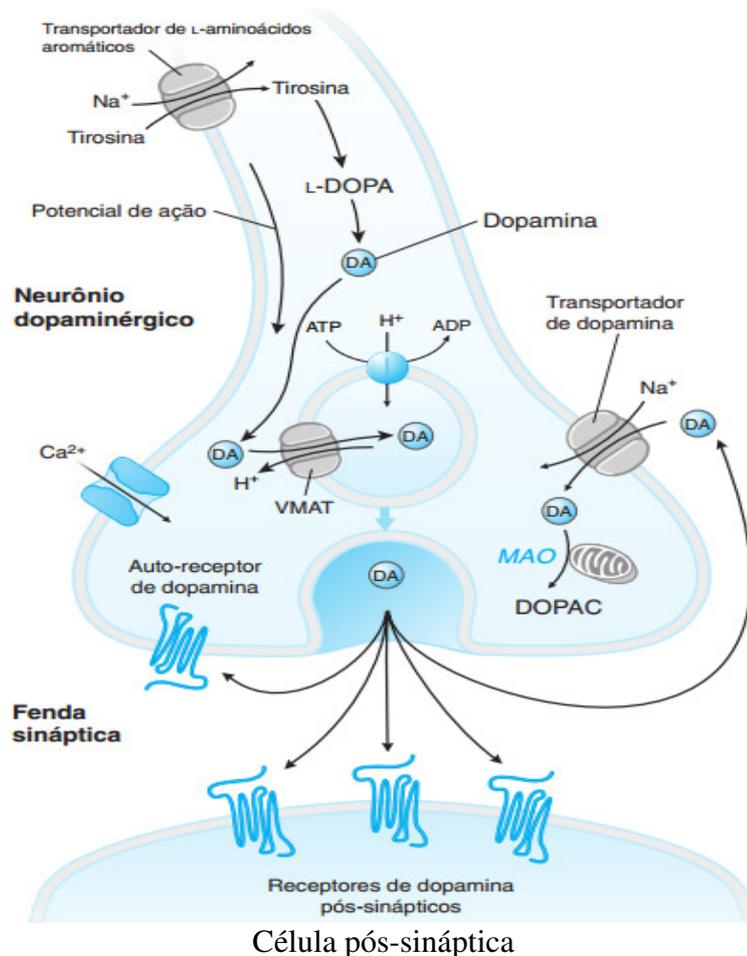
O mecanismo da ação de neurotransmissão dopaminérgica está ilustrado na figura 30.

A MAO é uma enzima-chave cuja função consiste em interromper a ação das catecolaminas tanto no cérebro quanto na periferia. A MAO é encontrada em duas isoformas: a MAO-A, que é expressa no cérebro, bem como na periferia, e a MAOB, que se concentra no SNC. Ambas as isoformas da MAO podem degradar a dopamina, bem como uma ampla variedade de compostos monoamínicos. Em condições normais, a MAOB é responsável pelo catabolismo da maior parte da dopamina do SNC (GOLAN, 2009).

A **DOPAMINA** liberada é convertida em ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) pela monoamina oxidase intraneuronal (MAO) depois de ser recaptada pelo terminal nervoso. A **DOPAMINA** liberada também é convertida em ácido homovanílico (HVA), provavelmente no espaço extraneuronal, através da ação sequencial da catecol-O-metiltransferase (COMT) e MAO.

Os principais metabólitos da dopamina no sistema nervoso central são HVA, DOPAC, e em pequena quantidade o 3-metoxitiramina (3-MT) que são indicativos da taxa de dopamina. O DAT é uma proteína integral de membrana do terminal nervoso dopaminérgico que tem uma função crítica de finalizar a atividade de **DOPAMINA** através da recaptação pré-sináptica desse neurotransmissor, ou seja, o transporte de **DOPAMINA** para o sítio pré-sináptico.

O DAT é um importante alvo de ação de drogas psicoestimulantes e do peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ). Assim, a localização específica do DAT em neurônios dopaminérgicos e as ações desta proteína fazem dele um forte candidato envolvido em várias doenças psiquiátricas (SALUM, 2008; PAES, 2002).



Célula pós-sináptica

**Figura 30:** Neurotransmissão dopaminérgica. A dopamina (DA) é sintetizada no citoplasma e transportada em vesículas secretoras pela ação de um antiportador de prótons não-seletivo de monoaminas (VMAT), que é impulsionado pelo gradiente eletroquímico criado por uma ATPase de prótons. Com estimulação da célula nervosa, a DA é liberada na fenda sináptica, onde o neurotransmissor pode estimular receptores dopamínicos pós-sinápticos e auto-receptores dopamínicos pré-sinápticos. A DA é transportada para fora da fenda sináptica pelo transportador de dopamina (DAT) seletivo acoplado ao  $\text{Na}^+$ . A DA citoplasmática é retransportada para dentro das vesículas secretoras pelo VMAT ou degradada pela enzima monoamina oxidase (MAO).

Fonte: STANDAERT, 2009

### 2-5-3 RECEPTORES DE DOPAMINA

Enquanto nos anos de 1960 e 1970 a maior preocupação era estabelecer um papel independente à DOPAMINA e determinar suas funções comportamentais e fisiológicas, os anos de 1980 foram os anos destinados ao conhecimento dos receptores de DOPAMINA e suas funções específicas nas diferentes vias cerebrais dentro de um complexo crescente sistema de interação neuronal (SALUM, 2008).

Os receptores de dopamina são membros da família de proteínas receptoras acopladas à proteína G. Originalmente, as propriedades dos receptores de dopamina foram classificadas de acordo com seu efeito sobre a formação de AMP cíclico (cAMP): a ativação dos receptores de classe D1 leva a um aumento do cAMP, enquanto a ativação dos receptores da classe D2 inibe a produção de cAMP. Estudos subsequentes levaram à clonagem das proteínas receptoras, revelando cinco receptores distintos, codificados, cada um deles, por um gene separado. Todos os receptores de DA conhecidos exibem a estrutura típica dos receptores acoplados à proteína G. A classe D1 contém dois receptores de dopamina (D1 e D5), enquanto a classe D2 contém três receptores (D2, D3 e D4). Existem duas formas alternativas da proteína D2, D2 S (isto é, curta) e D2L (isto é, longa), que representam variantes de junção alternativas do mesmo gene; sua diferença reside na terceira alça citoplasmática, que afeta a interação com a proteína G, mas não a ligação à dopamina.

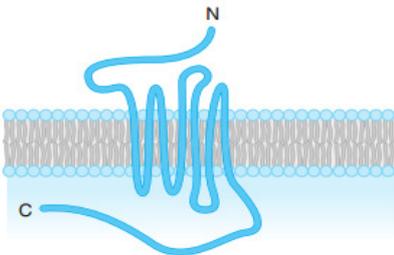
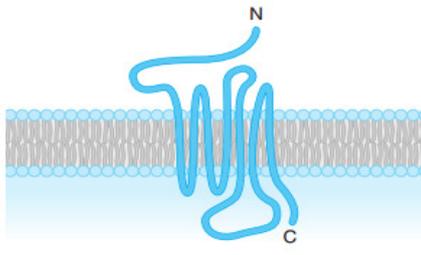
As cinco proteínas receptoras diferentes de dopamina possuem distribuições distintas no cérebro. Ambos os receptores D1 e D2 são expressos em altos níveis no estriado (núcleo caudado e putâmen), onde desempenham um papel no controle motor dos núcleos basais, bem como no nucleus accumbens e tubérculo olfatório. Os receptores D2 também são expressos em altos níveis nos lactótrofos da adeno-hipófise, onde regulam a secreção de prolactina. Acredita-se que os receptores D2 desempenhem um papel na esquizofrenia, visto que muitas medicações antipsicóticas exibem alta afinidade por esses receptores, embora a localização dos receptores D2 envolvidos ainda não tenha sido elucidada.

Os receptores D3 e D4 estão relacionados aos receptores D2 em nível tanto estrutural quanto funcional e também podem estar envolvidos na patogenia da esquizofrenia. Ocorre expressão de altos níveis dos receptores D3 no sistema límbico, incluindo o nucleus accumbens e o tubérculo olfatório, enquanto os receptores D4 foram localizados no córtex frontal, diencéfalo e tronco encefálico. Os receptores D5 apresentam uma distribuição esparsa e são expressos em baixos níveis, principalmente no hipocampo, tubérculo olfatório e hipotálamo.

A família dos receptores de dopamina está resumida na figura 31.

Os receptores DA também são expressos em nível pré-sináptico, nas terminações dos neurônios dopaminérgicos. Os receptores de dopamina pré-sinápticos, cuja maior parte pertence à classe D2, atuam como auto-receptores. Esses auto-receptores percebem o fluxo excessivo de dopamina a partir da sinapse e reduzem o tônus dopaminérgico, diminuindo a síntese de DA no neurônio pré-sináptico e reduzindo a taxa de descarga neuronal e a liberação de dopamina. Ocorre inibição da síntese de DA através da infra-regulação da atividade TH

dependente do cAMP, enquanto o efeito inibitório sobre a liberação de DA e a descarga neuronal deve-se, em parte, a um mecanismo distinto que envolve a modulação dos canais de  $K^+$  e de  $Ca^{2+}$ . O aumento da abertura dos canais de  $K^+$  resulta em uma maior corrente que hiperpolariza o neurônio, de modo que é necessária uma maior despolarização para atingir o limiar de descarga. A diminuição da abertura dos canais de  $Ca^{2+}$  resulta em níveis diminuídos de  $Ca^{2+}$  intracelular. Como o  $Ca^{2+}$  é necessário para o deslocamento da vesícula sináptica e a sua fusão com a membrana pré-sináptica, a diminuição dos níveis intracelulares de  $Ca^{2+}$  resulta em liberação diminuída de dopamina (STANDAERT, 2009; SCHERER, 2008).

	Família do Receptor D1		Família do Receptor D2		
Estrutura esquemática					
Sistemas de segundos mensageiros	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ cAMP (através de <math>G_s</math>)</li> <li>↑ Hidrólise de <math>PIP_2</math></li> <li>Mobilização do <math>Ca^{2+}</math> (através do <math>IP_3</math>)</li> <li>Ativação da PKC (através do DAG)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ cAMP (através de <math>G_i</math>)</li> <li>↑ Correntes de <math>K^+</math></li> <li>↓ Correntes de <math>Ca^{2+}</math> reguladas por voltagem</li> </ul>		
Distribuição no SNC	<b>D1</b>	<b>D5</b>	<b>D2</b>	<b>D3</b>	<b>D4</b>
	Estriado Neocórtex	Hipocampo Hipotálamo	Estriado Substância negra Hipófise	Tubérculo olfatório <i>Nucleus accumbens</i> Hipotálamo	Córtex frontal Medula oblonga Mesencéfalo

**Figura 31:** Famílias de receptores de dopamina. Os cinco subtipos de receptores de dopamina (D1–D5) podem ser classificados em duas grandes famílias de receptores. A família do receptor D1 apresenta uma longa cauda C-terminal e uma alça citoplasmática curta entre as hélices 5 e 6 transmembrana, enquanto a família do receptor D2 apresenta uma cauda C-terminal curta e uma longa alça citoplasmática entre as hélices 5 e 6. A estimulação da família D1 é excitatória, aumentando os níveis de cAMP e de  $Ca^{2+}$  intracelular e ativando a proteinocinase C (PKC). A estimulação da família D2 é inibitória, diminuindo os níveis de cAMP e de  $Ca^{2+}$  intracelular e hiperpolarizando a célula. Os cinco subtipos de receptores exibem padrões distintos de distribuição no sistema nervoso central. No subtipo de receptor D2, existem as isoformas D2S e D2L (não mostradas).  $IP_3$ , trifosfato de inositol; DAG, diacilglicerol.

Fonte: STANDAERT, 2009

## 2-6- ATUAÇÃO DOS NEUROTRANSMISSORES EM DOENÇAS

### 2-6-1 DEPRESSÃO

Os seres humanos se entristecem ou se alegram com facilidade, em decorrência de acontecimentos da vida. Essa experiência, de flutuações diárias em nosso afeto, é universal e normal.

Em algumas pessoas, no entanto, estas flutuações se tornam excessivas em termos de intensidade e/ou duração, passando a interferir de forma significativa em seu cotidiano. Nesses casos, encontramos-nos diante de um transtorno afetivo.

A depressão é um problema de saúde pública. Embora não se tenha um cálculo exato, estima-se que cerca de 30% da população mundial sofra de depressão. Quimicamente, a depressão é causada por um defeito nos neurotransmissores responsáveis pela produção de hormônios como a serotonina e endorfina, que dão a sensação de conforto, prazer e bem estar. Quando existe algum problema nesses neurotransmissores, a pessoa começa a apresentar sintomas como desânimo, tristeza, autoflagelamento, perda do interesse sexual, falta de energia para atividades simples. Na depressão acontece uma diminuição na quantidade de neurotransmissores liberados, mas a bomba de recaptção e a enzima continuam trabalhando normalmente. Então um neurônio receptor captura menos neurotransmissores e o sistema nervoso funciona com menos neurotransmissores do que normalmente seria preciso. Para o tratamento da depressão são rotineiramente usados antidepressivos, que têm por objetivo inibir a recaptção dos neurotransmissores e manter um nível elevado dos mesmos na fenda sináptica. Havendo isso todo o humor se reestrutura e logo o doente se sente melhor (ANDRADE, 2003).

O termo estresse, tomado de empréstimo da física, foi empregado por Hans Selye para descrever uma ameaça real ou potencial à homeostasia. Atualmente, além dos estressores físicos inicialmente descritos por Selye, fatores psicológicos, como novidade ou problemas sociais, também são aceitos como agentes estressores capazes de induzir alterações comportamentais e fisiológicas significativas. O estresse parece ser um dos principais fatores ambientais que predis põem um indivíduo à depressão. Em cerca de 60% dos casos, os episódios depressivos são precedidos pela ocorrência de fatores estressantes, principalmente de origem psicossocial.

Inúmeras evidências favorecem a hipótese de que a neurotransmissão serotoninérgica seja sensível a diferentes estresses e que esteja envolvida com os processos de adaptação a

eventos aversivos. Por exemplo, a adaptação à imobilização forçada é acompanhada de aumento da sensibilidade da neurotransmissão serotoninérgica e a administração de agonistas 5-HT<sub>1A</sub> previne o desenvolvimento dos déficits comportamentais induzido por esse estresse. Várias evidências apontam o hipocampo como local desta interação entre estresse repetido e serotonina. Sugeriu-se que projeções serotoninérgicas que partem do núcleo mediano da rafe (NMR) para o hipocampo, estrutura rica em receptores 5-HT<sub>1A</sub>, seriam as responsáveis por esta adaptação ao estresse repetido, desconectando as associações aversivas previamente aprendidas de suas consequências comportamentais.

Além da serotonina, vários outros neurotransmissores desempenham papel importante no hipocampo, um deles é o glutamato.

A exposição a eventos estressores promove aumento na liberação de glutamato no hipocampo. Fatores envolvendo plasticidade neuronal (neurogênese, remodelação dendrítica, potencialização de longa duração) no hipocampo parecem estar envolvidos na mediação de consequências comportamentais do estresse. O sistema glutamatérgico hipocampal tem papel fundamental nestes processos, possivelmente atuando de forma sinérgica com os glicocorticóides. É possível que intervenções na neurotransmissão glutamatérgica possam ter efeito antidepressivo (JOCA, 2003).

## 2-6-2 EPILEPSIA

A epilepsia é um distúrbio neurológico com taxa de prevalência de 5%. O estado epiléptico é uma forma severa de contínuos ataques de grande mal da epilepsia em humanos e constitui uma emergência médica associada à alta taxa de mortalidade. As sequelas mais comuns do estado epiléptico compreendem as convulsões recorrentes espontâneas, os déficits neurológicos permanentes e a disfunção intelectual.

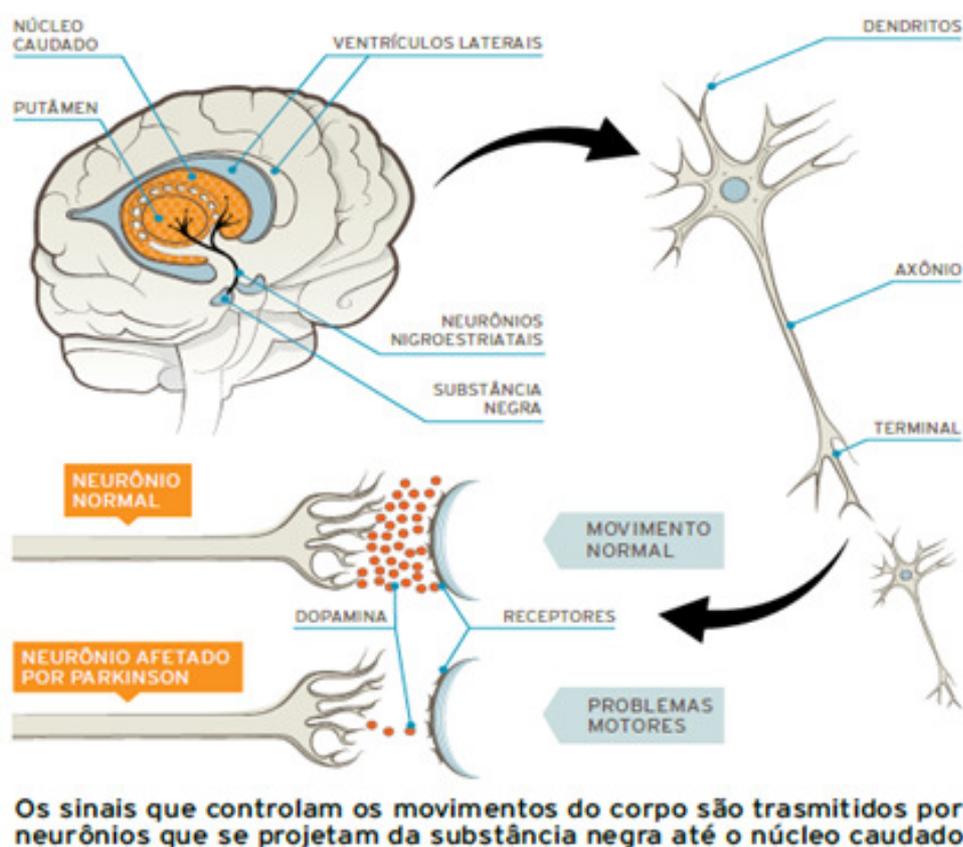
A ativação do receptor colinérgico muscarínico foi sugerida como responsável pelas convulsões produzidas pela pilocarpina, dando a entender que após ativação do sistema colinérgico haveria uma interação direta e/ou indireta com outros sistemas, a saber: dopaminérgico, glutamatérgico e GABAérgico, que podem ser ativados para a manutenção e/ou propagação das convulsões (FREITAS, 2003).

## 2-6-3 MAL DE PARKINSON

O Mal de Parkinson foi descrito pelo médico inglês James Parkinson, em seu ensaio intitulado “An essay on the Shaking Pulse” (1817), caracterizado como um distúrbio

nerológico causado pela degeneração das células nervosas da chamada “SUBSTÂNCIA NEGRA” localizada no cérebro (figura33). O elemento químico produzido por essas células é a DOPAMINA, que leva a mensagem de um neurônio a outro, através da sinapse (BRAGA, 2003; HAASE, 2008), mecanismo representado na figura 32.

Ainda sem cura, o Parkinson atualmente é controlado com o auxílio de medicamentos, como a Levodopa, que podem ser convertidos pelo cérebro em dopamina. Nos casos de Parkinson, a questão motora se mostra claramente afetada devido à falta do neurotransmissor (PIVETTA, 2011).



**Figura 32:** Circuito cerebral do Parkinson

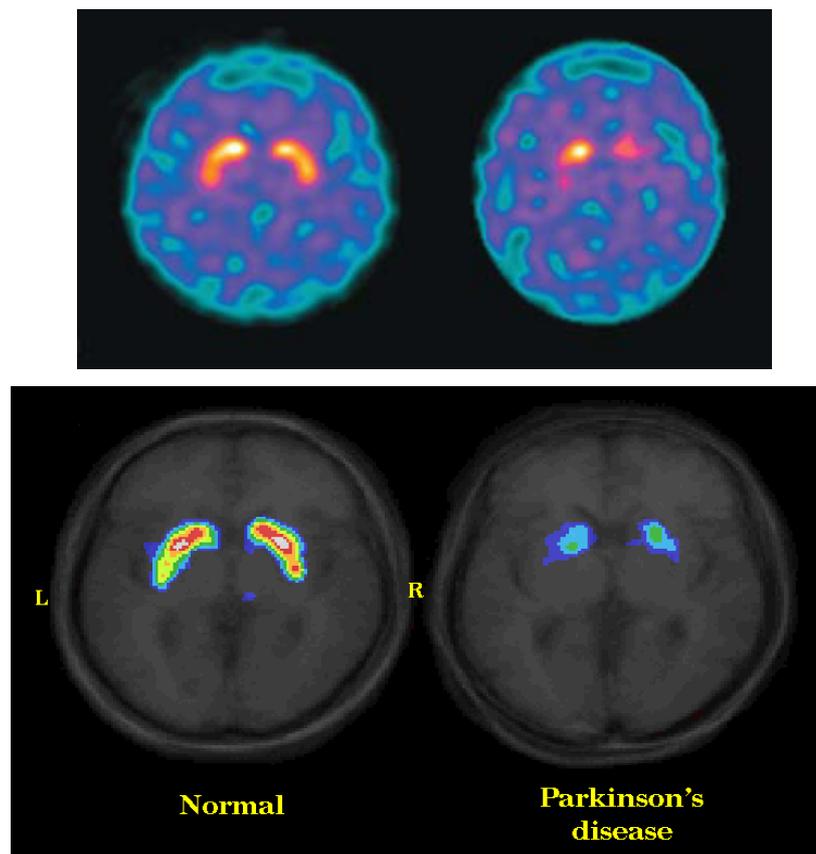
Fonte: PIVETTA, 2011

A dopamina ajuda na realização dos movimentos voluntários do corpo de forma automática, ou seja, não se precisa pensar em cada movimento que os músculos realizam,

graças à presença dessa substância em nossos cérebros. Com o envelhecimento, todos os indivíduos saudáveis apresentam uma morte progressiva das células nervosas que produzem dopamina.

Algumas pessoas, entretanto, perdem essas células (e conseqüentemente diminuem muito mais seus níveis de dopamina) num ritmo muito acelerado e assim acabam por manifestar os sintomas da doença. Não se sabe exatamente quais os motivos que levam a essa perda progressiva e exagerada de células nervosas (degeneração), como ilustrado na figura 33.

Embora já sejam conhecidos alguns genes relacionados com a ocorrência da doença de Parkinson, ela habitualmente não é uma doença hereditária. Os genes que favorecem o desenvolvimento da doença possivelmente devem agir de forma indireta, juntamente com outros fatores. Entre esses fatores, destacam-se fatores ambientais, como contaminação com agentes tóxicos (agrotóxicos, resíduos químicos, por exemplo) (GUYTON E HALL, 2002).



**Figura 33:** Imagem de cérebro normal com mais neurônios que produzem dopamina (à esq.) e de outro afetado por Parkinson

Fonte: PIVETTA, 2011

É caracterizada por quatro sinais clínicos essenciais: Tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Apresenta como manifestações secundárias incoordenação motora, micrografia, embaçamento da visão, disartria, edema, sialorréia, face em máscara, deformidade de mão e pé, distonia, escoliose, cifose, demência, depressão. A doença de Parkinson é uma patologia lenta e crônica do sistema nervoso, onde ocorre uma degenerescência nas células dos gânglios basais ocasionando uma perda ou interferência na ação da dopamina, que é o principal neurotransmissor dos gânglios basais, e eles contribuem para a precisão e a uniformidade dos movimentos e coordenam as mudanças de posição (HAASE, 2008).

A importância da Dopamina na doença de Parkinson reside no papel que esse neurotransmissor desempenha no funcionamento dos gânglios da base (estriado, globo pálido interno e externo, núcleo subtalâmico e substância negra). Na doença de Parkinson o neurotransmissor Dopamina influencia o funcionamento da via direta ativada através da projeção córtico-estriatal, que é inibitória, ocorrendo uma pausa no globo pálido interno, que libera o tálamo excitando o córtex cerebral. Por sua vez, a ativação da via indireta inibe o globo pálido interno, resultando a inibição do tálamo com projeção tálamo cortical. Em consequência ao exposto, os dois sistemas, direto e indireto, apresentam efeitos antagônicos nas células do tálamo (o direto facilitando o movimento e o indireto suprimindo movimentos involuntários indesejados). A Dopamina influencia o funcionamento desse circuito, mas com o seu déficit a via direta que facilita o movimento fica inibida e a via indireta que é normalmente inibitória encontra-se ativada. Dessa forma, as ordens para o movimento acontecer são passadas de forma distorcida (BRAGA, 2003).

#### 2-6-4 ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico devastador que acomete aproximadamente 1% da população ao longo da vida. Os indivíduos geralmente são acometidos no auge do seu potencial produtivo e o curso da doença é crônico e debilitante. Apesar de inúmeros achados científicos demonstrarem uma disfunção dopaminérgica na esquizofrenia, uma série de evidências indica que outros sistemas neuroreceptores estão envolvidos na fisiopatologia do transtorno. Pesquisas recentes têm sugerido que os receptores glutamatérgicos tipo N-methyl- D-aspartato (NMDA) estão envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia. O sistema glutamatérgico é o maior sistema excitatório do sistema nervoso

central (SNC) humano. Ele se distribui na maior parte das estruturas do SNC e está envolvido em funções cognitivas fundamentais tais como memória e aprendizado.

Alterações do sistema glutamatérgico estão envolvidas não apenas na esquizofrenia, mas também em doenças neurológicas como epilepsia, isquemias, doença de Alzheimer e doença de Huntington e transtornos psiquiátricos como dependência de substâncias, transtornos obsessivo-compulsivo e afetivo bipolar, entre outros (BRESSAN, 2003).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Primeiramente gostaria de registrar o quão enriquecedor e desafiador foi à realização do trabalho. Os objetivos a que propus com a realização deste trabalho foram atingidos.

Este trabalho foi mais um pequeno passo no meu processo contínuo de crescimento como pessoa e estudante. E outros passos se exigem.

O caminho que foi desbravado na realização deste trabalho era um caminho novo para mim. É um caminho que abre outros caminhos, que abre outras opções.

Uma das maiores dificuldades deste trabalho residiu especificamente na adequação das estratégias às buscas pelo material, por ser um tema ainda novo para mim e que ainda não tinha nenhum conhecimento. Mas fico muito satisfeito, pois aprendi muito durante a busca pelo material bibliográfico e na construção do trabalho.

O presente trabalho evidencia a complexidade dos sistemas de neurotransmissão das informações através dos diversos neurotransmissores produzidos pelo nosso organismo, numa orquestração de ações e efeitos que revelam a beleza da criação. Foi possível investigar de maneira teórica a importância dos neurotransmissores, tanto pelo seu papel importante no sistema nervoso central como nas áreas médicas e farmacêuticas.

## BIBLIOGRAFIA:

ANDRADE, V. R.; SILVA, F. A.; MOREIRA, N. F.; SANTOS, S. P. H.; DANTAS, F. H.; ALMEIDA, F. I.; LOBO, B. P. L.; NASCIMENTO, A. M. Atuação dos neurotransmissores na depressão. **Revista Ciências Farmacêuticas**, Gama, v.1, n. 1, jan-mar. 2003.

BALLONE, G. J.; MOURA, E. C. **Serotonina**. Psiqweb. Disponível em:  
< <http://www.psiqweb.med.br> >. Acesso em: 20 set. 2012.

BARRETO, L. R.; CORREIA, D. R. C.; MUSCARÁ, N. M. Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. **Química Nova**. São Paulo, v. 28, n. 6, nov-dez. 2005.

BERNE, R. M.; LEVY, N. M. **Fisiologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

BRAGA, A.; XAVIER, L. I. L. A.; MACHADO, O. P. R. Benefícios do treinamento resistido na marcha e equilíbrio nos portadores da doença de Parkinson. **Revista Digital Vida & Saúde**, Juiz de Fora, v. 2, n. 2, abr-mai. 2003.

BRANDÃO. L. M. **As bases biológicas do comportamento: Introdução à neurociência**. Editora Pedagógica Universitária: São Paulo, 2004.

BRESSAN, A. R.; PILOWSKY, S. L. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.25, n. 3, p. 177-183, 2003.

CARDOSO, H. S. **Comunicação entre as células nervosas**. 2000. Cérebro e mente. Disponível em:  
<[http://www.cerebromente.org.br/n12/fundamentos/neurotransmissores/neurotransmitters\\_2\\_p.html](http://www.cerebromente.org.br/n12/fundamentos/neurotransmissores/neurotransmitters_2_p.html)> Acesso em: 21 mar. 2012.

CARVALHO, F. H.; COLLARES-BUZATO, B. C. **Células: uma abordagem multidisciplinar**. Barueri: Manole, 2005.

CERQUEIRA, F. N.; YOSHIDA, B. W. Óxido nítrico. Revisão. **Acta Cir. Brasileira**. São Paulo, v. 17, n. 6, 2002

COSTA, T. M; FABENI, C. R; APTEKMANN, P. K; MACHADO, R. R. Diferentes papéis do óxido nítrico com ênfase nas neoplasias. **Ciência Rural**. Santa Maria, v.33, n. 5, p. 967-974, set-out. 2003.

CRIADO, R. P; CRIADO, J. F. R; MARUTA, W. M; FILHO, M. A.C. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n.2, mar-abr. 2010.

CURI, R; PROCOPIO, J. **Fisiologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

DEVLIN, M. T. **Manual de bioquímica com correlações clínicas**. 6 ed. São Paulo: Blucher, 2007.

DIAS, R. C.A.; Silva G. L.; Colombari, E. O Óxido Nítrico (NO) no Controle Neural da Pressão Arterial: modulação da transmissão glutamatérgica no NTS. (Revisão). **Revista Medicina**, Ribeirão Preto 39, 51-64, 2006.

DOUGLAS, C. R. **Tratado de fisiologia aplicada às ciências médicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

FACHINETTO, R. **Papel da receptação e de metabólitos da dopamina na discenesia orofacial induzida por neurolépticos em ratos**. 2008. 99f. Tese (Doutorado em Bioquímica Toxicológica)-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008.

FEIJÓ, M. D. F; BERTOLUCI, C. M; REIS, C. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Revista Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v.57, n.1 jan-fev. 2011.

FILHO, F. R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v.3, jul-set. 2000.

FORMAN, A. S; CHOU, J; STRICHARTZ, R. G; LO, H. E. **Farmacologia da neurotransmissão gabaérgica e glutamatérgica**. Teresina: UFPI, 2009.

.FREITAS, M. R; VIANA, B. S. G; FONTELES, F. M. M. Níveis de neurotransmissores estriatais durante o estado epilético. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v.30, n. 3, p. 76-79, 2003.

GOLAN, E. D. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GRALLERT, M. R. S; TAVARES, C. L; ARAÚJO, B. E. Radioligantes para neurorreceptores benzodiazepínicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v.39, n.3, p.243-257, jul-set. 2003.

GUIZZO, R. **Mecanismo excitatório e inibitório do Sistema Nervoso Central**. Ribeirão Preto: INEC. Disponível em:  
<[http://www.inecusp.org/cursos/cursoII/principais\\_neurotransmissores\\_excitatorios\\_inibitorios.htm](http://www.inecusp.org/cursos/cursoII/principais_neurotransmissores_excitatorios_inibitorios.htm)> Acesso em: 10 set. 2012.

GUSMÃO, C. T; LOPES, F. T; MAGINI, M. **Modelo simplificado para estudar o comportamento dos canais de sódio e potássio em neurônios**. 2011. Disponível em:  
<[http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC\\_2005/inic/IC1%20anais/IC1-37.pdf](http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2005/inic/IC1%20anais/IC1-37.pdf)> Acesso em: 03 jul. 2012.

GUYTON, C. A. **Fisiologia humana**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

GUYTON, C. A; HALL, E. J. **Tratado de fisiologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

GUYTON, C. A; HALL, E. J. **Tratado de fisiologia médica**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

HAASE, V. B. C. D; MACHADO, C. D; OLIVEIRA, D. G. J. Atuação da fisioterapia no paciente com doença de Parkinson. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v.21, n. 1, p. 79-85, jan-mar. 2008.

JOCA, L. R. S; PADOVAN, M. C; GUIMARÃES, S. F. Estresse, depressão e hipocampo. **Revista Brasileira Psiquiatria**, São Paulo, v. 25, suppl. II, p. 46-51, 2003.

JÚNIOR, N. D. B. E. **Avaliação do papel da 5-hidroxitriptamina (5-HT) no processamento periférico as resposta nociceptiva**. 2011. 80f. Tese (Doutor em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

JUNQUEIRA, C. L; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

KING, W. M. **Neurotransmissores: Diversidade e funções**. 2000. Disponível em: <[http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC\\_2005/inic/IC1%20anais/IC1-37.pdf](http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2005/inic/IC1%20anais/IC1-37.pdf)> Acesso em: 14 mar. 2012.

LACERDA, R.C.A. **Papel do óxido nítrico central na termorregulação durante o exercício físico em ratos**. 2006. 78f. Tese (Doutorado em Ciências)- Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2006.

LEDO, C. D. M. A. **Dinâmica de concentração do óxido nítrico produzido no hipocampo de rato por ativação de receptores do glutamato**. 2007. 212f. Tese (Doutorado em Bioquímica)- Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2007.

LOPES, C. R; LIMA, L. R; GOMES, P. V; FILHO, D. B. J; FILHO, C. U. Simulação do campo elétrico e magnético de um canal iônico utilizando software FEMM. **Exacta**, São Paulo, vol. 8, n. 3, p. 331-344. 2010.

LOPES, P. C. A; ROSA, C. L; BELEBONI, O. D; PEREIRA, R. N. R; VASCONCELOS, C. A. C; MOREIRA, E. J. Aspectos moleculares da transmissão sináptica. **Revista de Medicina**, Ribeirão Preto, v. 32, p. 167-188, abr-jun. 1999.

MARIN, B. **Dinâmica estocástica em neurônios**. 2007. Disponível em: <<http://fge.if.usp.br/~ttome/cursos/seminarios/boris.pdf>> Acesso em: 03 jul. 2012.

MARTINS, L. C. C. A. **Determinação de precursores da serotonina- triptofano e 5-hidroxitriptofano- em café por clae-par iônico**. 2008. 98f . Dissertação (Mestre em Ciência dos Alimentos)-Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

MATSUDA, B. J; BARBOSA, R. F; MOREL, F. J. L; FRANÇA, C. S; ZINGARETTI, M. S; SILVA, M. L; PEREIRA, S. M. A; MARINS, M; FACHIN, L. A. Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (5-HT<sub>2A</sub>) e da catecol-O-metiltransferase (COMT): fatores desencadeantes da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**. Ribeirão Preto, v. 50, p. 141-149. 2010.

NADAL-VICENS, M; CHYUNG, H. J; TURNER, J. T. **Farmacologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central**. Teresina: UFPI, 2009. 2012.

**Neuroquímica**: a química do cérebro. Florianópolis: Revista eletrônica do Departamento de Química – UFSC.

Disponível em: <<http://www.qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/neuroquimica.html> > Acesso em: 05 mai. 2012.

NETO, A. A. G. A; BRESSAN, A. R; FILHO, B, G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 34, n.2, p. 198-203. 2007.

NEVES, G; RATES, K. M; BARREIRO, J. E; FRAGA, M. A. C. Agentes dopaminérgicos e o tratamento da disfunção erétil. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n.6, p. 949-957, nov-dez. 2004.

NOBELPRIZE.ORG, MLA estilo: "O Prêmio Nobel de Química em 2012". Disponível em:

<[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2012/advanced.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/advanced.html)>

Acesso em 23 out. 2012

OLIVERIA, D. M. A. **Síntese, caracterização e estudo de reatividade dos complexos cis-[Ru(bpy)<sub>2</sub>(TU)(H<sub>2</sub>O)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> E cis-[Ru(bpy)<sub>2</sub>(TU)(NO)](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> (onde bpy = 2,2'-**

**Bipiridina e TU = Tiouréia**). 2009. 88f. Dissertação (Mestre em Química)- Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

PAES, A. C. P. **Aspectos das liberações de dopamina e a acetilcolina mediadas por receptores de glutamato**. 2002. 70f. Dissertação (Mestre em Ciência na Área de Tecnologia Nuclear)-Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2002.

PIVETTA, M. A fraqueza das células tronco: contaminação pode ser a causa dos maus resultados da terapia contra o Parkinson. **Pesquisa Fapesp** 183. São Paulo, maio. 2011.

PONTES, B. L. A. **Análise imunistoquímica da distribuição de serotonina, transportador de serotonina, e receptores de serotonina no hipotálamo do sagui (*callithrix jacchus*)**. 2011. 124f. Dissertação (Mestre em Psicobiologia)-Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2011.

QUILLFELDT, A. J. **Origem dos potenciais elétricos das células nervosas**. 2005. Disponível em: < <http://www.ufrgs.br/mnemoforos/arquivos/potenciais2005.pdf>> Acesso em: 03 jul. 2012.

RETONDO, G. C; FARIA, P. **Química das sensações**. Campinas: Átomo, 2006.

SABBATINI, M. E. R. Neurônios e sinapses: a história de sua descoberta. **Revista Cérebro e Mente**, v.17, mai-ago. 2003.

SADOCK, J.B; SADOCK, A. V. **Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SALUM, C. Papel funcional da interação dopamina e óxido nítrico no sistema nervoso central. INeC – Instituto de Neurociências e Comportamento (2008).

SALUM, C; PEREIRA, I. C. C. A; GUIMARÃES, B. B. D. A. E. Dopamina, Óxido Nítrico e suas Interações em Modelos para o Estudo da Esquizofrenia. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, Ribeirão Preto, v. 21, n.2, p. 186-194. 2008.

SCHERER, A. E. **Estudos de neurotransmissores relacionados à depressão e psicose em amostras de cérebro humano de pacientes submetidos à cirurgia por epilepsia de lobo temporal**, 2008. 117f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas)-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

SILVA, D. F. R. **Sistemas de liberação controlado de óxido nítrico baseados em ditiocarbamatos**. 2009. 92f. Dissertação (Mestre em Materiais Poliméricos, Híbridos, e Nano-Estruturados)- Universidade Estadual Paulista, Bauru, 2009.

SILVA, G. L. **Efeitos da inibição do óxido nítrico sintase neuronal sobre as respostas cardiovasculares causadas pela estimulação de receptores colinérgicos dos Núcleos do Tracto Solitário de ratos não anestesiados**. 2009. 137f. Dissertação (Mestre em ciência)- Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.

SILVA, K. D; ANDRADE M. F. Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptção de serotonina: uma revisão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**. Porto Alegre, v.30, n.1, 2008.

SILVA, N. F. C. W. **Histamina aumenta a consolidação de memórias aversivas através de um mecanismo dependente da ativação de receptores H<sub>2</sub>**. 2005. 78f. Dissertação (Mestre em Bioquímica)-Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

SOUZA, L. D. S. D. A. **Avaliação da estabilidade térmica e oxidativa de chocolates amargos**. 2010. 110f. Dissertação (Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos)- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2010.

STANDAERT, G. D; GALANTER, M. J. **Farmacologia da neurotransmissão dopaminérgica**. Teresina: UFPI, 2009. Disponível em: < <http://www.ufpi.br/subsiteFiles/lapnex/arquivos/files/Farmacologia%20da%20neurotransmissao%20dopaminergica.pdf> > Acesso em: 27 set. 2012.

TORTORA, J. G; GRABOWSKI, R. S. **Corpo Humano**: fundamentos de anatomia e fisiologia. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

VASCONCELOS, M. M. S; FEITOSA, B. L; FELIX, A. P; AGUIAR, V. M. L; SOUSA, F. C. F; VIANA, B. S. G. Motivação, vias neuronais e drogas de abuso. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 29. n. 3. p. 130-134. 2002.

WINTER, E. **Influência de compostos carboxílicos e íons metálicos na degradação de neurotransmissores**. 2007. 163f. Tese (Doutorado em Ciências- área Química Analítica)- Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

ZAGO, M. T. **Resumo de Transmissão noradrenérgica**. Disponível em:  
<<http://caalunicamp.com.br/site/wp-content/uploads/2011/03/FARMACO-Resumo-Transmiss%C3%A3o-noradren%C3%A9rgica-Zago.pdf>> Acesso em: 10 out. 2012.