

Transmissão Sináptica

Luiz Fernando de Oliveira, TSA¹

Oliveira LF - Synaptic Transmission

Key Words: PHARMACOLOGY: synaptic transmission

O tecido nervoso caracteriza-se pela capacidade de suas células comunicarem-se entre si, processando e transmitindo informação a longa distância. Essa propriedade é possível graças à existência de dois mecanismos de sinalização: a condução axônica e a transmissão sináptica.

A transmissão sináptica é o processo pelo qual informação gerada ou processada por um neurônio é transmitida a outro neurônio ou célula efetora. Dois processos são utilizados com esse objetivo: a) Eletrônico (Transmissão Eletrônica); b) Químico (Transmissão Neuro-Química).

A transmissão eletrônica é encontrada no sistema nervoso central dos mamíferos, no coração, no músculo liso e em células epiteliais. Tem como principal vantagem sua velocidade e como principal desvantagem não poder ser modulada ou ter sua eficácia alterada. Já as sinapses neuro-químicas, embora mais lentas, podem ter suas propriedades funcionais e plásticas alteradas, variando sua eficiência ao longo do tempo.

SINAPSES ELETRÔNICAS

Na sinapse eletrônica a corrente elétrica (iônica) flue diretamente do terminal pré-sináptico para o elemento pós-sináptico através de canais de baixa resistência que unem as duas células na região de contato sináptico (*gap junction*). As sinapses eletrônicas, em função de suas características morfo-funcionais, apresentam algumas diferenças características para as sinapses neuro-químicas, que estão expostas no quadro I.

Quadro I - Propriedades Características das Sinapses Químicas e

Elétricas.

Propriedade	Sinapse Elétrica	Sinapse Química
1. Tamanho da Fenda Sináptica	3,5 nm	30-50nm
2. Continuidade Citoplasmática entre as células pré e pós	sim	não
3. Componentes Ultraestruturais típicos	Canais iônicos através a sinapse	Vesículas pré-sinápticas e Receptores pós-sinápticos
4. Agente da transmissão	Corrente Iônica	Transmissor Químico
5. Retardo Sináptico	Ausente	Em geral entre 1 a 5 ms
6. Direção da Transmissão	Nos dois sentidos	Sentido único

Estudos mais recentes revelaram que os canais iônicos da sinapse eletrônica não estão sempre abertos, ao contrário, podem ter sua abertura modulada pelo pH intracelular, pelo Ca^{2+} e até mesmo por segundo-mensageiros, embora de forma limitada.

As sinapses eletrônicas são encontradas no coração (discos intercalares), no músculo liso (útero), e no sistema nervoso central (dendritos). Por serem praticamente insensíveis à ação das drogas são refratárias à manipulação farmacológica, não sendo alvo de maior interesse terapêutico.

SINAPSES QUÍMICAS

Nas sinapses químicas os neurônios pré e pós-sinápticos não entram em contato, estando separados por uma fenda sináptica com distância entre 20 e 40 nm. O transmissor químico liberado pelo elemento pré-sináptico tem de se difundir pelo líquido extracelular da fenda até alcançar a membrana pós-sináptica e interagir com seus receptores farmacológicos para dar início à resposta pós-sináptica. As várias etapas envolvidas no processo de transmissão química o tornam mais lento, gerando um retardo sináptico de 1 a 3 ms. Apesar da transmissão química ser um processo mais lento que a eletrônica, apresenta a vantagem do sinal pré-sináptico poder ser amplificado, permitindo que pequenos terminais pré

¹ Livre-Docente em Anestesiologia e Farmacologia pela UFRJ, Prof Titular de Farmacologia - ICB - UFRJ e Prof Adjunto de Anestesiologia - FCM - UFRJ

Correspondência para Luiz Fernando de Oliveira
Estrada da Gávea 681 Bl. 3 / 304 - S. Conrado
22610-000 Rio de Janeiro - RJ

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

possam ativar grandes neurônios pós-sinápticos.

Dois tipos de mensageiros químicos são encontrados nos terminais pré-sinápticos:

- a) **Neurotransmissor** - substância química que ao interagir com seu receptor determina o aparecimento de um potencial pós-sináptico excitatório rápido (PPSE) ou inibitório (PPSI);
- b) **Neuromodulador** - substância química que ao interagir com seu receptor altera a liberação de um neurotransmissor ou altera a excitabilidade pós-sináptica facilitando ou dificultando a ativação do elemento pós-sináptico pelo neurotransmissor. Enquanto os neurotransmissores são moléculas de pequeno tamanho e peso molecular, em geral aminas ou aminoácidos, os neuromoduladores são em sua maioria peptídeos (neuropeptídeos).

Morfologia da Sinapse Química

Identifica-se numa sinapse química 3 elementos básicos: 1- Terminal Pré-Sináptico; 2- Fenda Sináptica e 3- Membrana Pós-Sináptica (Figura 1).

O terminal pré-sináptico é caracterizado pela presença das vesículas sinápticas que contém o transmissor e pela presença de regiões especializadas na superfície citoplasmática da membrana, denominadas de "zonas ativas", que se agrupam formando arranjos hexagonais (neurônios centrais) ou em barras (junção mio-neural), na proximidade das quais as vesículas se ligam e se fundem no momento da liberação do transmissor (**exocitose**). Essas zonas ativas nem sempre estão presentes,

como por exemplo nas terminações pós-ganglionares que inervam o músculo liso. As vesículas sinápticas, embora possam ser vistas em todo o terminal, se agrupam em maior número nas vizinhanças da membrana pré-sináptica. Elas são sintetizadas no corpo celular pelo complexo de Golgi, e transportadas ao terminal pelo fluxo axoplasmático, onde são montadas. Elas são recicladas inúmeras vezes. Após cada liberação elas são remontadas, carregadas com o neurotransmissor e novamente utilizadas (Fig 1).

O elemento pós-sináptico é caracterizado pela presença dos **receptores**, macromoléculas proteicas que atravessam a membrana de lado a lado e com as quais os transmissores interagem, *abrindo ou fechando um canal iônico*, (alterando a condutância da membrana e conseqüentemente seu potencial elétrico), ou *ativando ou inibindo um sistema enzimático* (o que leva indiretamente a abertura ou fechamento de canais iônicos ou à secreção ou produção de hormônios). Dependendo do tipo de receptor existente na membrana, o mesmo transmissor pode excitar ou inibir, ou mesmo cumprir função apenas moduladora (regulando a sensibilidade da célula a outro(s) neuromediadores). Receptores farmacológicos também são encontrados nos terminais pré-sinápticos onde exercem papel regulador da liberação e da taxa de renovação metabólica (*turn-over*) do transmissor químico. Muitas vezes a membrana pós-sináptica não é plana, mas enrugada, cheia de dobras ou digitações, o que aumenta muito a superfície de contato, como na membrana da Placa Motora.

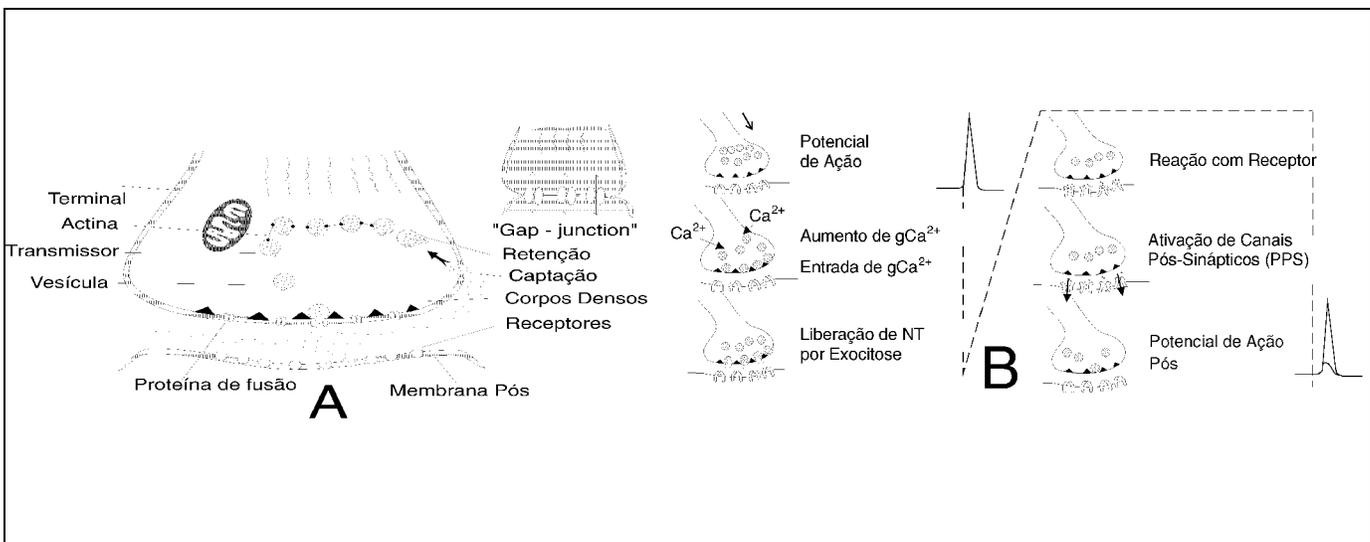


Fig 1 - **A**= Sinapse Neuro-Química - a fusão das vesículas contendo o neurotransmissor se faz nas zonas ativas (Corpos Densos), através do acoplamento da vesícula com a proteína (poro) de fusão, que ao se abrir permite a descarga do conteúdo vesicular na fenda. **B**= Seqüência de Eventos Sinápticos.

Etapas do Processo da Transmissão Química

O processo da neurotransmissão é o elo mais frágil da cadeia de transmissão de informação no tecido nervoso, sendo facilmente alterado por agentes físicos e químicos. Essa maior fragilidade do processo de neurotransmissão, quando comparado com o processo de condução axônica, deve-se a sua complexidade o que o torna o alvo básico da ação das drogas no sistema nervoso.

A liberação do neurotransmissor é disparada pela chegada de um potencial de ação com conseqüente despolarização da membrana pré-sináptica, provocando aumento da condutância ao cálcio. O influxo de cálcio para dentro do terminal dispara um aumento na freqüência de fusão das vesículas com a membrana pré (exocitose), acarretando maciça liberação do neurotransmissor.

Livre na fenda o neurotransmissor tem vários destinos: a) difunde-se para fora e é carregado pela circulação local; b) sofre o ataque de enzimas extracelulares e é biodegradado; c) é recapturado e bombeado de volta para o terminal pré-sináptico para ser reutilizado (**captação**); d) ou liga-se a receptores farmacológicos pré ou pós-sinápticos dando início a sucessão de eventos que culminam com o aparecimento de um potencial pós-sináptico excitatório ou inibitório, com alteração do processo de liberação, ou com secreção de um hormônio (Figura 1).

Síntese - No caso dos neurotransmissores de pequeno peso molecular como as aminas e aminoácidos, existe sistema enzimático específico no terminal capaz de sintetizá-los a partir de precursores localmente disponíveis (ex: acetilcolina e colino-acetilase). No caso dos peptídios neuromoduladores (e eventualmente neurotransmissores), a síntese ocorre no corpo celular dos neurônios onde existe mecanismo específico para a síntese, sendo o mediador transportado até o terminal pelo fluxo axoplasmático.

Liberação - A liberação do neurotransmissor em condições de repouso é evento causal, raro e fortuito, ocorrendo sempre que uma vesícula se liga à membrana na vizinhança de um zona ativa. Isso inicia o processo de fusão das membranas vesicular e pré-sináptica e leva à liberação do conteúdo vesicular. A presença de neurofilamentos e de actina na vizinhança das zonas ativas e das vesículas, sugere que esses elementos contribuem para a organização das vesículas na proximidade das zonas de liberação e, talvez, também para aproximação das vesículas à

membrana no momento da liberação maciça. Durante o processo de ativação da sinapse, a despolarização do terminal pré-sináptico pela corrente iônica do potencial de ação aumenta a condutância ao cálcio, acarretando sua entrada no terminal, em grandes quantidades. O Ca_i^{+2} então deflagra um grande aumento (> de 100.000 vezes) do processo de fusão (exocitose). Na junção mio-neural, por exemplo, em condições de repouso, é liberada casualmente ao redor de 1 vesícula/segundo contendo um "quantum" de acetilcolina (cerca de 5.000 moléculas), responsável pelo aparecimento de um *potencial miniatura na placa motora*, com cerca de 0,5 mV. Durante a ativação pré-sináptica são liberadas pela ação do cálcio cerca de 150 quanta (vesícula), durante apenas 2 ms! Por isso o processo de liberação do neurotransmissor é descontínuo e denominado de *quantal*. Nos neurônios centrais, com terminais pré-sinápticos muito menores, quantidades bem menores de neurotransmissor são liberadas (cerca de 1 a 10 quanta em 1 a 2 ms), gerando potenciais pós-sinápticos também muito menores de cerca de 1 a 5 mV em contraste com o potencial de placa motora que em geral tem ao redor de 70 mV. O mecanismo pelo qual o cálcio favorece a exocitose aumentando sua probabilidade de ocorrer não está ainda esclarecido. Algumas hipóteses sugerem que: a) levaria à fusão dos filamentos de actina aproximando as vesículas das zonas ativas (onde elas existem); b) ativaria proteína da membrana favorecendo o aparecimento ou abertura de *poro de fusão* entre a vesícula e a membrana; c) reduziria as cargas negativas da superfície vesicular facilitando sua aproximação e fusão com a membrana.

Como a membrana pré-sináptica é de natureza quimioexcitável - eletrônica, conduzindo com atenuação (isto é, não gera potencial regenerativo), o potencial de ação ao invadi-la vai sendo atenuado até chegar à região de liberação. Em conseqüência disso, variações na resistência elétrica da membrana do terminal afetam a amplitude da despolarização alcançada na membrana pré-sináptica e, por conseqüência, a variação na gCa e no influxo de cálcio essencial para a liberação. Esse fenômeno é importante para a compreensão do mecanismo de *inibição pré-sináptica*. Qualquer pequena despolarização do terminal pré, por aumentar as condutâncias iônicas, aumenta a condutância da membrana (g_m) e pela lei de Ohm ($V_m = I_m/g_m$) a despolarização provocada por uma dada intensidade de corrente será menor, acarretando menor oscilação do potencial pré-sináptico. menor aumento da gCa , menor influxo de cálcio e menor liberação do neurotransmissor!

Embora o processo de exocitose pareça ser

predominante, existem evidências de que também pode haver liberação direta de neurotransmissor não contido em vesículas, mas dissolvido no citoplasma, através canais semelhantes aos da sinapse eletrônica.

Regulação da Liberação - O processo de liberação depende basicamente de três fatores:

- da taxa de renovação metabólica do transmissor (*turn over*);
- da amplitude e duração da despolarização do terminal;
- da autorregulação do processo pelos receptores pré-sinápticos.

A taxa de renovação depende de vários fatores, entre os quais a oferta de precursor, a eficiência do processo de captação neuronal, e a disponibilidade de enzimas essenciais à síntese e armazenamento do transmissor.

A amplitude e a duração da despolarização do terminal são decisivas para a liberação. Quanto maior for a despolarização ou sua duração, maior será a quantidade liberada. Fatores que interferem com a amplitude ou a duração da despolarização afetarão a liberação, como vimos no item anterior.

Receptor farmacológicos da membrana pré-sináptica, autólogos (para o próprio neurotransmissor) ou heterólogos (para outro neurotransmissor), regulam a liberação controlando o processo excitatório através da interferência com a condutância da membrana (g_m), com o influxo de cálcio, ou através a fosforilação de proteínas essenciais ao processo. Por exemplo, no terminal adrenérgico central e periférico, a liberação da noradrenalina é controlada por receptores $\beta 1$ que favorecem a liberação, e receptores $\alpha 2$ que inibem a liberação (Figura 2).

Captação e Retenção - Os terminais nervosos trabalham economicamente, poupando neurotransmissor. Caso não existisse um mecanismo de poupança, o terminal iria se exaurir rapidamente do transmissor quando fosse estimulado mais rapidamente. Com o objetivo de poupar o transmissor existe na membrana pré-sináptica sistema enzimático que carrega o transmissor de volta da fenda para o citoplasma (carreadores), onde poderá ser reincorporado às vesículas e reutilizado. Esse mecanismo é denominado *captação neuronal ou tipo I* e é possível bloqueá-lo com substâncias específicas, a curto prazo aumentando a quantidade livre do transmissor na fenda, a médio prazo podendo levar ao esgotamento das reservas intra-neuronais (de-

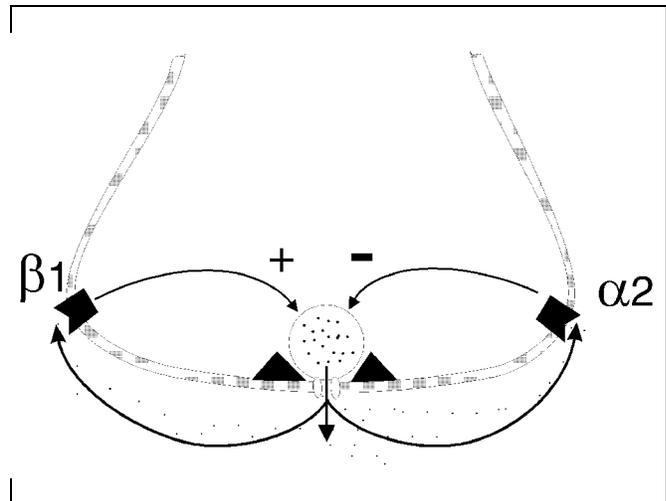


Fig 2 - Regulação da liberação no terminal adrenérgico. O processo de liberação do neurohormônio adrenérgico é auto-regulado por receptores $\alpha 2$ e $\beta 1$. Baixas concentrações extra-celulares do NHA ativam o receptor $\beta 1$ estimulando a exocitose, enquanto altas concentrações ativam o receptor $\alpha 2$ que inibe o processo de exocitose.

pleção), e a longo prazo até a alterações na sensibilidade pré e pós-sinápticas. Em alguns terminais e captação não é para o neurohormônio, mas sim para seu metabolito imediato como no caso dos terminais colinérgicos, que possuem captação de alta afinidade para a colina. Outra modalidade de captação é denominada *tipo II* e é encontrada em células não-nervosas, como a glia, o hepatócito, a plaqueta etc. Essa captação tipo II está envolvida com a inativação do transmissor.

Nas vesículas de armazenamento existe outro mecanismo de concentração contra gradiente denominado de *retenção*. Esse mecanismo é responsável pela concentração, fixação e armazenamento do transmissor dentro das vesículas junto com proteína e ATP. Também a retenção pode ser bloqueada por drogas levando a curto prazo a liberação do transmissor no citoplasma e a médio prazo ao esvaziamento das vesículas (depleção) e falência da neurotransmissão.

Eventos Pós-Sinápticos - Uma vez liberado, o neurotransmissor difunde-se no líquido extra-celular da fenda e liga-se aos receptores pós e pré-sinápticos aí existentes. Isso dá início a sucessão de eventos que culminam com o aparecimento de um potencial pós-sináptico excitatório ou inibitório, a secreção de um hormônio, ou com o aumento ou diminuição da liberação.

Os receptores farmacológicos tem duas características comuns: a) são proteínas integrais da membrana que a atravessam de um lado ao outro, a região extra-celular funcionando como receptora, re-

conhece e liga o transmissor; b) desempenham função efetora no elemento pós-sináptico diretamente ativando canal iônico, ou indiretamente através segundo mensageiro, o que os diferencia em duas grandes famílias de receptores geneticamente diferentes.

A primeira família de receptores, a dos que ativam canal iônico diretamente, consiste de uma única macromolécula que contém várias subunidades protéicas que formam o local de reconhecimento do transmissor e o ionóforo (canal). Nesses receptores a ligação de um transmissor ao local de reconhecimento determina uma alteração de conformação que abre o canal. Como exemplo temos os receptores nicotínico (ACh), AMPA e NMDA (Glu), GABA_A, e glicina. Nesses receptores a seqüência intramembrana da proteína é praticamente igual. Esses receptores são assemelhados aos canais iônicos voltagem-dependentes e produzem normalmente respostas sinápticas rápidas que duram milissegundos.

Receptores que ativam canal iônico indiretamente constituem a segunda superfamília, como por exemplo os receptores *adrenérgicos*, o *receptor dopaminérgico*, o *receptor muscarínico*, o *receptor da serotonina*. Esses receptores ligam-se a uma proteína (proteína G) que liga GTP e que promove o acoplamento do receptor a enzimas efetoras, como a adenil-ciclase, guanil-ciclase ou fosfolipases C e A₂, que controlam a produção de segundo-mensageiros como cAMP, cGMP, DAG/IP₃ e PG's (Figura 3). Estes segundos-mensageiros então interagem ou diretamente com o canal iônico, ou mais freqüentemente com uma cinase protéica que controla, através reação de fosforilação, o canal iônico ou proteína reguladora que interage com o canal. Esses receptores em geral mediam respostas sinápticas mais lentas que duram segundos ou minutos, ajustando a excitabilidade sináptica.

1. Transmissão por ativação direta de canal iônico- Estes receptores, quando ativados, geram oscilações rápidas (ms) do potencial da membrana sob a forma de uma pequena despolarização (potencial pós-sináptico excitatório - PPSE), ou hiperpolarização (potencial pós-sináptico inibitório - PPSI). Nas sinapses centrais, ao contrário do que se observa na placa motora ou no músculo liso, os PPSE são de amplitude muito pequena (ao redor de 0,5 mV), menores que o mínimo necessário para atingir o potencial limiar e deflagrar um potencial de ação. A ativação do elemento pós-sináptico vai depender do fenômeno de convergência e somação (espacial e temporal) de vários pequenos PPSE. Os PPSI con-

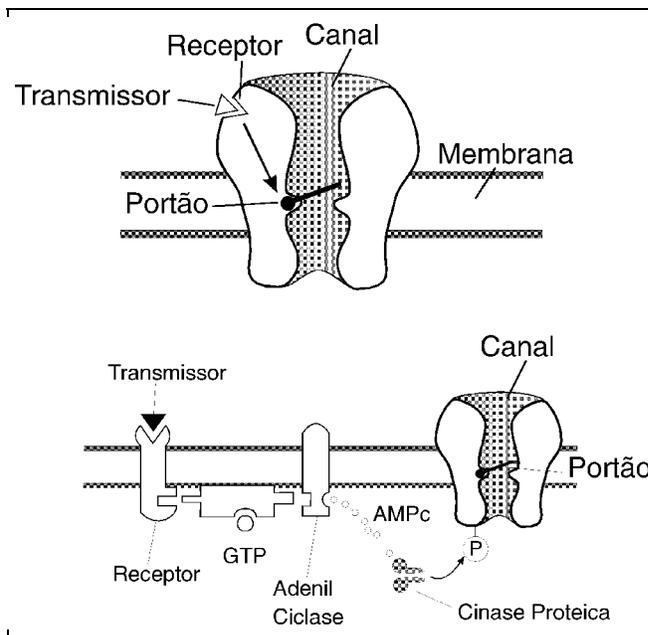


Fig 3 - Receptores que ativam canal iônico diretamente e receptores acoplados à proteína G.

A= Receptor acoplado a canal iônico, ativado diretamente pelo neurotransmissor.

B= Receptor acoplado a proteína G. A ativação de cinase protéica acarreta fosforilação de canal iônico e sua subsequente abertura.

trabalham os PPSE podendo impedir o elemento pós-sináptico de atingir o limiar, e assim, inibindo-o. Nas células espontaneamente ativas (com atividade marca-passo), os PPSI estabilizam o potencial de repouso controlando a atividade espontânea e a freqüência de disparo.

A atividade excitatória dependente deste tipo de receptor, é mediada por receptores ligados a canais seletivos para sódio/potássio (ex: Rec. nicotínico, glutamato - AMPA), ou sódio/cálcio (ex: glutamato - NMDA). Já a atividade inibitória sináptica é mediada por receptores ligados a canal de cloreto (ex: GABA_A e glicina).

2. Transmissão mediada por Segundo-Mensageiro - Esta segunda família de receptores, geneticamente distinta da anterior, caracteriza-se pela propriedade de que o reconhecimento do transmissor e a ativação do efector são mediadas por moléculas diferentes e separadas (ex: receptores adrenérgicos, receptor muscarínico, receptores da serotonina, receptores dopaminérgicos, receptores dos neuropeptídios). Nesta família a molécula receptora é acoplada à molécula efetora por uma *proteína-G* (proteína ligada a guanosina-nucleotídio). A ativação do efector final depende, em geral, da ativação intermediária de sistemas enzimáticos (Figura 4). O efector final é normalmente uma enzima que cataliza a sín-

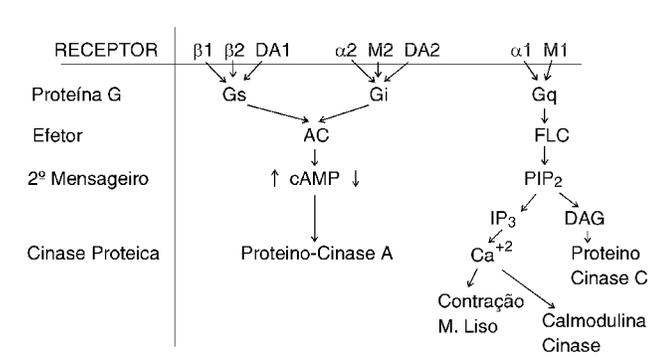


Fig 4 - Transmissão mediada por receptores acoplados a proteína G.

tese de um segundo-mensageiro (ex: AMP_c, IP₃, DAG).

Três sistemas principais de segundo-mensageiro podem estar envolvidos nesse tipo de transmissão:

- 1- Adenil-Ciclase/AMP cíclico
- 2- Fosfolipase C/IP₃ - DAG (diacil-glicerol)
- 3- Fosfolipase A2/Ac. Aracídico (LT - PG)

Outros sistemas de segundo-mensageiro já identificados são:

- a) guanil-ciclase/GMP_c; b) NO sintase/NO; c) Sistema tirosino-cinase.

Esses sistemas de segundo-mensageiro, na maioria das vezes, agem ativando cinases proteicas que comandam reação de fosforilação de um canal iônico, abrindo-o ou fechando-o. Eventualmente a proteína-G pode interagir diretamente com o canal iônico. Essas respostas são mais lentas que aquelas medidas por receptores ligados diretamente a canal, e por isso em geral não mediam transmissão mas sim modulam a excitabilidade neuronal. Esses mediadores normalmente afetam o limiar de excitabilidade, a acomodação, a amplitude e a duração do potencial de ação, podendo alterar não só as propriedades da membrana pós-sináptica a outro transmissor, mas também agir em nível pré-sináptico alterando a excitabilidade e o influxo de cálcio, e assim controlar a liberação de outro transmissor. Mais recentemente foi demonstrado que segundo-mensageiros, através a fosforilação de proteínas reguladoras do processo de transcrição do ADN, podem alterar a expressão genética, induzindo alterações permanentes (plásticas) na célula tais como traço de memória, hiperexcitabilidade etc.

Término do Efeito - Dois mecanismos prin-

cipais contribuem para o término do efeito dos neurotransmissores: a metabolização e a captação.

A metabolização pode ser neuronal ou extraneuronal. Esta pode ocorrer na fenda sináptica ou em local distante. Em alguns casos pode ser extremamente rápida e por isso ser o mecanismo fundamental para determinar a meia-vida do transmissor na fenda (ex: ACh), em outros limitada e lenta (ex: catecolaminas), estando a duração dos eventos relacionada com a captação.

Principais Mediadores Químicos no SNC

Para que uma substância possa ser considerada como neurotransmissora ela deve atender quatro critérios:

- 1- Deve ser sintetizada no neurônio;
- 2- Deve estar presente no elemento pré-sináptico e ser liberada em quantidades suficientes para exercer seu suposto efeito no elemento pós-sináptico;
- 3- Quando administrada de forma exógena deve reproduzir os efeitos do transmissor endógeno;
- 4- Deve existir um mecanismo específico de remoção da fenda sináptica (captação ou metabolismo).

Na maioria das sinapses centrais é possível identificar um transmissor, em geral uma molécula de baixo peso molecular, e um co-transmissor, em geral um neuropeptídeo com função neuromoduladora (Tabela I).

Tabela I - Neurotransmissores e Peptídeos Neuroativos.

I- Neurotransmissores
Acetilcolina (ACh) - Dopamina (DA) - Noradrenalina (NA) - Serotonina (5-HT)
Histamina (H) - Ácido γ Amino-Butírico (GABA) - Glicina - Glutamato
II- Peptídeos Neuroativos
TRH - GRH - Somatostatina - CRH - GHRH - Vasopressina - Ocitocina
ACTH - β Endorfina - Prolactina - LH-GH - Tirotopina - VIP - Colecistocinina
SP - Neurotensina - Enkefalinas - ANP - CGRP - Neuropeptídeo γ -Neurocinina

Alguns dos peptídeos neuroativos preenchem os requisitos que caracterizam um neurotransmissor, mas as características de sua síntese e de seus efeitos eletrofisiológicos sugerem primordialmente papel neuromodulador. Na maioria das vezes

atuam como co-transmissores, regulando a excitabilidade pós-sináptica ao transmissor principal (responsável pelo PPSE rápido). Como exemplo podemos citar o VIP e o CGRP nas terminações colinérgicas e a substância P nos aferentes nociceptivos glutamatérgicos.

Papel Fisiológico dos Principais Sistemas Transmissores

I- **Glutamato** - A grande maioria das sinapses excitatórias no cérebro utiliza glutamato ou aspartato como transmissor. Esses amino-ácidos transmissores interagem com dois grandes tipos de receptores o NMDA e o AMPA. Este último divide-se em kainato e quisqualato (A e B). O receptor quisqualato B é do tipo ligado a proteína-G e ativa fosfolipase C, enquanto os receptores NMDA e AMPA são ligados diretamente a canal-iônico Na/Ca. Embora seja o mais importante sistema neurotransmissor no SNC, sua fisiologia e farmacologia são ainda em grande parte desconhecidas. Sabe-se que está envolvido na transmissão nociceptiva, na memória, nos processos epiléticos, na manutenção do estado consciente etc. O desenvolvimento de agonistas e antagonistas do glutamato abre novas e promissoras perspectivas para o conhecimento das patologias do SNC e seu tratamento.

II- **Dopamina** - Três sistemas de projeção contendo fibras dopaminérgicas já foram identificados: a) mesolímbico-frontal, que conecta o tronco cerebral com áreas do sistema límbico e córtex pré-frontal. Envolvido com as funções afetivo-emocionais e, aparentemente, com a gênese da esquizofrenia; b) nigroestriado, circuito extra-piramidal envolvido no controle do tono muscular. Sua lesão acarreta síndrome de Parkinson; c) túbero-infundibular, circuito hipotálamo-hipofisário envolvido no controle da secreção de prolactina e hormônios hipofisários.

III- **Noradrenalina** - Encontrada em circuitos neuronais do tronco cerebral, como no *locus coeruleus*, e em projeções tegumento-corticais. Envolvida em mecanismos de controle reticular do sistema simpático, manutenção do estado de alerta, sistema de modulação inibitória retículo-espinhais etc.

IV- **Serotonina** - Encontrada principalmente no tronco cerebral e no sistema límbico (amígdala e hipocampo). Envolvida em comportamento emocional, mecanismo do vômito, regulação do estado

de sono etc.

V- **GABA** - Principal transmissor inibitório no sistema nervoso central. Os sistemas gabaérgicos são encontrados distribuídos universalmente pelo SNC, mas são particularmente importantes no sistema límbico e na medula espinhal, estando envolvidos com excitabilidade, ciclo do sono, comportamento emocional e reflexos multissinápticos. Esse sistema é o alvo de ação dos benzodiazepínicos, álcool e barbitúricos.

VI- **Acetilcolina** - Encontrada no córtex, nos gânglios da base, no cerebelo e na formação reticular. Circuitos colinérgicos estão envolvidos com o ciclo do sono, controle da motricidade, funções cognitivas, e doença de Alzheimer.

Neurotransmissão no Sistema Nervoso Autônomo

Sistema Para-Simpático - O neurotransmissor, tanto pré quanto pós-ganglionar é a **acetilcolina**. Ela interage com dois tipos de receptores, o nicotínico e o muscarínico. Esses receptores não só pertencem a famílias distintas, mas também apresentam distribuição e função diferentes. Sub-tipos de receptores colinérgicos já foram identificados, podendo sua classificação e distribuição ser apreciada no Quadro II.

Sistema Simpático - Tanto no sistema simpático quanto no para-simpático o mecanismo de transmissão ganglionar é o mesmo, funcionando a acetilcolina como transmissor entre o elemento pré-ganglionar e o pós-ganglionar. No para-simpático a transmissão ganglionar é mediada por receptor nicotínico responsável pelo PPSE rápido, enquanto receptores muscarínicos do tipo M1 mediam PPSE lento que modula a excitabilidade pós-ganglionar.

Periféricamente o mediador simpático é a noradrenalina. Liberada pelos terminais adrenérgicos ela interage com dois tipos de receptores, o α e o β . Subtipos de receptores já foram caracterizados (Quadro III), embora todos os receptores pertençam à mesma família dos receptores acoplados a proteína G. Na figura 5 pode-se observar esquematicamente como esses receptores interagem com a proteína G.

Quadro II - Classificação e Distribuição dos Receptores Colinérgicos.

I- Muscarínicos (Acoplados à proteína G)			
	M1	M2	M3
Localização	Neural Cél.Parietais Gástricas	Cardíaco Terminações pré-sinápticas	Glandular M.liso Endotélio vascular
Efeitos Colaterais	Ativam Fosfolipase C ↑ IP ₃ e DAG Despolarização (↓ gK) PPSE lento	Inibe Adenil Ciclase ↓ AMPc Inibição (↑ gK, ↓ I _{Ca})	Ativa FLC ↑ IP ₃ Estimulação (↑ Ca)
Efeitos Fisiológicos	Excitação SNC Secreção HCl Motilidade gastro-intestinal	Inibição cardíaca Inibição pré-sináptica	Contração Secreção Vasodilatação (via EDRF/NO)
Antagonistas	Pirenzepina Atropina	Galamina Atropina	HHSD Atropina

II- Nicotínicos (ligados a Canal Iônico)

	Nicotínico Placa Motora	Nicotínico Ganglionar
Efeito celular	Ativam canal Na/K	Ativam canal Na/K
Efeito Fisiológico	Despolarização (PPSE rápido)	Despolarização (PPSE rápido)
Antagonistas	d-tubocurarina α-bungarotoxina	Mecamilamina

Quadro III - Classificação e Distribuição dos Receptores Adrenérgicos.

Receptor	Agonista	Antagonista	Tecido	resposta	Mec.Molecular
α1	Ad > Na Fenilefrina	Prazosin	M.liso vasc	Contração	↑FLC→ ↑IP ₃ /DAG ↑Ca _i
			Fígado M.liso int	Glicogenólise Hiperpolarização Relaxamento	↑gK
			Coração	Arritmias	↓gK
α2	Ad > NA	loimbina	Pâncreas	↓Sec.Insulina	↓AC - ↑gK
			Terminais adrenérgicos	↓Liberação NA	↓gCa
			M.liso vascular	Contração	↑Ca _i
β1	Iso > Ad = NA Dobutamina	Atenolol	Coração	↑Inotropismo ↑Vel.Cond.AV	↑AC - ↑gCa
			Rim	Sec.de Renina	
β2	Iso > Ad > NA	ICI 118551	M.liso	Relaxamento	↑AC ↓Ca _i
			Fígado	Glicogenólise	

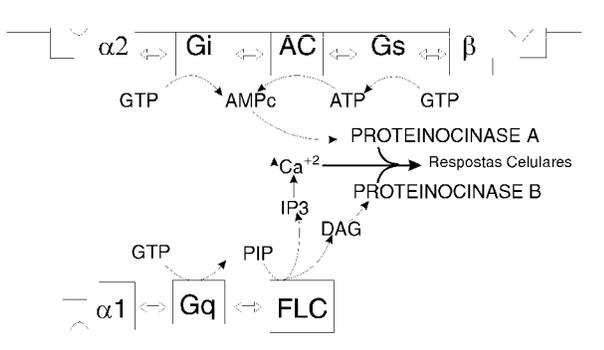


Fig 5 - Receptores Adrenérgicos e Proteína G.

Implicações Farmacológicas

Cada passo da transmissão neurohumoral representa um possível alvo de ação farmacológica.

Interferência com a Síntese e a Liberação

Colinérgica - Hemicolíneo bloqueia a captação de colina para o terminal

Adrenérgica - Guanetidina inicialmente provoca liberação para a seguir por depleção esgotar as reservas de NHA.

A α -metildopa acarreta falso transmissor que desloca a NA das vesículas.

Bloqueio da Captação do Neurohormônio

Adrenérgico - a cocaína e os tricíclicos por bloquear captação I acarretam a curto prazo acúmulo de NA livre na sinapse.

Bloqueio da Retenção Vesicular

Adrenérgico - a reserpina acarreta depleção do NHA por impedir sua fixação no grânulo de reserva.

Liberação do Transmissor -

Colinérgico - veneno da viúva negra produz liberação maciça de ACh nos terminais colinérgicos.

Adrenérgico - anfetamina libera NA, daí sua atividade simpaticomimética.

Bloqueio da Liberação do Transmissor -

Colinérgico - toxina botulínica

Adrenérgico - bretílio, guanetidina (efeito mediato)

Agonistas dos Receptores -

Colinérgico: I- muscarínico - metacolina

II- nicotínico - nicotina

Adrenérgico: I- α 1-fenilefrina; α 2-clonidina

II- β 1-dobutamina; β 2-terbutalina

Dopaminérgico - ergolinas (lisuride, bromocriptina)

Opióide - Opiáceos

Bloqueio do Receptor -

Colinérgico Muscarínico - atropina

Colinérgico Nicotínico - curare

Adrenérgico α - fenoxibenzamina

Adrenérgico β 1,2 - propranolol

Dopaminérgico - antipsicóticos

Inibição do Metabolismo -

Colinérgico - anticolinesterásicos

Adrenérgico - inibidores da MAO

Oliveira LF - Transmissão Sináptica

Unitermos: FARMACOLOGIA: trans-
missão sináptica

REFERÊNCIAS

01. Principles of Neural Science. Kandel E, Schwartz J, Jessel T. 3ª Ed., Elsevier, 1991.
02. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Gilman AG, Rall T, Nies A, Taylor P. 8ª Ed., Pergamon Press, 1990.
03. Farmacologia. Rang HP, Dale MM. 2ª Ed., Guanabara Koogan, 1993.