TRABALHO DE FÁRMACO

Introdução

Uma das mais importantes funções do SN é a de processar a informação aferente para que seja efetuada respostas mentais e motoras apropriadas. Mais de 99% de toda a informação sensorial é descartada pelo cérebro como irrelevante e sem importância, mas quando uma informação sensorial importante excita nossa mente, esta é imediatamente canalizada para regiões integrativas e motoras do cérebro para provocar respostas desejadas.

A canalização e o processamento de informações são as funções integrativas do SN. Ex: pessoa que encosta a mão no fogão quente e instantaneamente afasta a mão, além de mover o corpo para longe do fogão e até gritar de dor.

A informação é transmitida para o SNC por impulsos nervosos (potenciais de ação) que se propagam por uma sucessão de neurônios, um após o outro, através das sinapses que são o ponto de contato entre um neurônio e o neurônio seguinte e determinam, assim, as direções em que os sinais nervosos vão se distribuir pelo SN. A transmissão sináptica é controlada por sinais facilitatórios e inibitórios vindo de diferentes áreas do SN que as abrem ou as fecham. Alguns neurônios pós sinápticos respondem com grande número de impulsos enquanto outros com alguns poucos. Assim podemos percebemos que elas tem ação seletiva.

As sinapses podem ser químicas ou elétricas. As químicas representam quase todas as sinapses do SNC humano. Nelas o primeiro neurônio secreta por seu terminal o neurotransmissor que vai atuar em proteínas receptoras do neurônio subsequente para excitar, inibir ou modificar de outro modo a sensibilidade deste último. Existem mais de 40 tipos de neurotransmissores, porém os mais conhecidos e importantes são: acetilcolina, noradrenalina, epinefrina, histamina, ácido gama-aminobutírico, glicina, serotonina e glutamato.

Já as sinapses elétricas são caracterizadas por canais que conduzem eletricidade de uma célula para a próxima e consistem, em sua maioria, em junções comunicantes (gap) pequenas estruturas tubulares proteicas, entretanto pequeno número delas são encontradas no SNC.

As sinapses químicas transmitem o impulso unidirecionalmente do neurônio pré-sináptico (que secreta o neurotransmissor) para o pós-sináptico (no qual o neurotransmissor age). Esse mecanismo de transmissão unidirecional é extremamente importante pois permite que os sinais sejam direcionados para alvos específicos permitindo ao SN executar sua míriade de funções sensoriais, motoras, de memorização, entre outras tantas.

Um neurônio geralmente é composto por 3 partes: o corpo celular, o axônio e os dendritos. No corpo celular e nos dendritos (pp 80-95%) de um neurônio encontram-se os terminais pré-sinápticos (pequenos botões sinápticos) que podem ser excitatórios (secreta neurotransmissor que estimula o neurônio pós-sináptico) ou inibitórios.

O terminal pré-sináptico te vesículas transmissoras e mitocôndrias e é separado do corpo celular do neurônio pós-sináptico pela fenda sináptica. As vesículas transmissoras contém o neurotransmissor que excita ou inibe o neurônio pós-sináptico de acordo com os receptores excitatórios ou inibitórios presentes nele. Já as mitocôndrias fornecem o ATP necessário para sintetizar novas moléculas de neurotransmissor.

Quando o potencial de ação chega ao terminal pré-sináptico, a despolarização de sua membrana faz com que as vesículas liberem o neurotransmissor na fenda sináptica provocando, então, alterações na permeabilidade da membrana neuronal pós-sináptica e levando à sua excitação ou inibição.

A membrana pré-sináptica tem um grande número de canais de cálcio dependentes de voltagem que são abertos, quando a membrana é despolarizada pelo PA, e permitem a passagem de inúmeros íons cálcios para o terminal pré-sináptico e sua ligação aos sítios de liberação vai determinar quanto de substância neurotransmissora será liberada.

A membrana do neurônio pós-sináptico contem proteínas receptores que tem o componente de ligação (onde o neurotransmissor se liga) e o componente ionóforo( que alcança o interior deste neurônio e pode ser um canal iônico- permite a passagem de íons- ou um ativado de segundo mensageiro – molécula que ativa uma ou mais substâncias localizadas no interior do neurônio pós-sináptico e promovem aumento ou diminuição das funções celulares específicas).

Os canais iônicos podem ser catiônicos (permitem a passagem de íons sódio quando abertos, e por vezes potássio e/ou cálcio) e/ou aniônicos (permitem a passagem de cloreto e outros ânions). A entrada de sódio (carga positiva) excita o neurônio, logo substancias que abrem os canais catiônicos são excitatórias; já a entrada de cloreto (carga negativa) inibe o neurônio, assim substancia que abre canais aniônicos são inibitórias.

O canal iônico ao ser ativado pela substância neurotransmissora abre em fração de milissegundos e quando ela não está mais presente o seu fechamento é igualmente rápido. Assim, a abertura e fechamento são meios para o rápido controle dos neurônios pós-sinápticos.

Muitas funções do sistema nervoso requerem mudanças prolongadas nos neurônios, com a duração de segundos a meses após a substância transmissora inicial já ter se dissipado. Nesses casos a excitação ou inibição neuronal pós-sináptica é realizada pela ativação do sistema químico de segundos mensageiros do neurônio pós-sináptico, o qual provoca o efeito prolongado.

Existem diversos tipos de sistemas de segundos mensageiros, sendo o do grupo das proteínas G um dos mais comuns. Esta está ligada à porção do receptor que se projeta para o interior da célula e possui 3 componentes: alfa (sua porção ativadora), beta e gama (ligados ao componente alfa e à parte interna da membrana celular). Durante a ativação pelo impulso nervoso, a porção alfa se separa das outras, ficando livre para se deslocar pelo citoplasma celular onde irá executar uma ou várias funções, entre elas:

1. Abertura de canais iônicos específicos na membrana da célula pós-sináptica: ex: abertura prolongada dos canais de potássio
2. Ativação do AMPc ou GMPc na célula neuronal (monofosfato de adenosina ou guanosina): que vai ativar a maquinaria metabólica do neurônio e iniciar os resultados químicos
3. Ativação de uma ou mais enzimas intracelulares: que podem induzir funções químicas específicas
4. Ativação da transcrição gênica: provoca a formação de novas proteínas neuronais, modificando sua maquinaria metabólica ou estrutura.
* Receptores excitatórios
1. Abertura dos canais de sódio: aumenta o potencial IC da membrana em direção a potencial mais positivo, para atingir o limiar para a excitação.
2. Condução reduzida pelos canais de cloreto ou potássio ou de ambos: faz com que o potencial da membrana fique mais positivo.
3. Alterações no metabolismo do neurônio pós-sináptico: aumentar a atividade celular ou o número de receptores excitatórios.
* Receptores inibitórios
1. Abrem canais de cloreto: aumentando a negatividade da célula e inibindo-a assim.
2. Aumento da condutância de potássio para o exterior dos neurônios.
3. Ativação de enzimas receptoras que inibem as funções metabólicas celulares, promovendo aumento do número de receptores inibitórios ou diminuição dos excitatórios.

Os neurotransmissores podem ser moléculas pequenas e de ação rápida que induzem as respostas mais agudas como a transmissão de sinais sensoriais para o encéfalo e dos sinais motores do encéfalo para os músculos, ou neuropeptídios que provocam ações mais prolongadas, como mudanças a longo prazo do número de receptores neuronais ou na dimensão das sinapses.

GABA

É o neurotransmissor inibitório mais importante das vias supraespinhais do SNC. Praticamente todos os neurônios centrais são sensíveis à sua ação. As células gliais também possuem receptores GABAérgicos.

Por ser uma molécula extremamente polar não consegue atravessar a BHE, sendo assim, o GABA utilizado pelos neurônios centrais precisa ser sintetizado ao nível local através do glutamato. Para que ocorra a sua síntese o glutamato é descarboxilado pela glutamato descarboxilase, resultando em GABA.



Os neurônios GABAergicos se localizam difusamente no SNC, tanto no cérebro quanto na ME, fazendo parte de circuitos locais inibitórios. Assim, o GABA consegue regular o tônus basal de responsividade neural do cérebro. Ainda existem 2 tratos longos que usam o GABA: a via que se origina no estriado e se projeta até o globo pálido lateral e o trato que liga o núcleo olivar inferior do cerebelo ao núcleo vestibular.

A ação GABAérgica é rapidamente terminada por um sistema de captação sódio-dependente, altamente específico e de alta afinidade. Existem pelo menos 4 carreadores para GABA no SNC com perfis farmacológicos distintos e diferentes localizações, sendo eles: GAT-1,2 e 3 e BGT-1. Esses carreadores utilizam o contransporte de Na com o GABA no qual simultaneamente passam do espaço extracelular para uma molécula de GABA 2 íons Na+ e 1 íon Cl-. O transporte do GABAé regulado por sistemas de 2º mensageiros que alteram a afinidade ou o número de carreadores disponíveis. Ex: ativadores da prot. Cinase C inibem o transporte de GAVA por redução da afinidade do carreador pelo substrato.

O GABA excedente é catabolizado pela GABA transaminase, gerando o ácido succínico (metabólito inativo). Sua distribuição mais difusa que a glutamato descarboxilase sugere que é de vital importância a remoção eficaz das moléculas de GABA.

O GABA exerce suas funções fisiológicas através da interação com 2 classes de receptores, o GABAa e o GABAb. Os do tipo B são minoritários no cérebro e localizam-se pré e pós-sinapticamente, estando estes últimos localizados principalmente nos dendritos e sua ativação gera potenciais inibitórios resultantes do aumento da condutância do efluxo de K+, sobretudo no hipocampo. Esse receptor possui 7 domínios intramembranais, alças intra e extracelulares e opera acoplado à proteína G, gerando os seguintes efeitos:

1. Abertura de canais de K+ adjacentes
2. Fechamento de canais de cálcio voltagem-dependentes
3. Inibição da adenilato-ciclase
4. Estimulação da fosfolipase A2

O GABAb pode ser GABAbR1a e/ou GABAbR1b.

Esses receptores são abundantes:

* Em todas as lâminas corticais
* Nas células piramidais do hipocampo
* Na lâmina de células granulosas do giro denteado
* Nos gânglios basais, incluindo o caudado/putâmen,
* Núcleo acumbente
* Tubérculo olfatório
* Nas células de Purkinje do cerebelo

O GABAa é o principal tipo de receptor GABAérgico no SNC. É uma proteína hetero-oligomérica transmembranal formada por diferentes subunidades agrupadas em famílias distintas (alfa 1-4, beta 1-4, gama 1-4, delta, épsilon, pi, e p1-p4) que irão formar receptores diversos, resultantes as múltiplas possibilidades de combinação das várias famílias e subtipos de subunidades. A combinação mais usual é formada por 2 subunidades alfa, 3 beta e 1 gama ou alternativamente 2 alfa, 2 beta e 1 gama.

Os receptores GABAa são ativados pelo GABA e por seus análagos estruturais, entre os quais o muscimol (originário do cogumelo Amanita muscaria). É necessário que pelo menos 2 moléculas de GABA se liguem ao receptor para uma ativação completa; ao interagir com eles ocorre a abertura de canais iônicos clorosseletivos de forma dose-dependente, promovendo influxo de cloro para o interior de neurônios com hiperpolarização da membrana e inibição das descargas neuronais.

Os receptores do GABA são constituídos por um complexo proteico pentamérico que forma um canal central que promove um influxo celular de Cl-. Suas proteínas possuem sítios de acoplamentos para ele e substâncias antagonistas, bem como para a ligação de barbitúricos, benzodiazepínicos, anestésicos esteroides e etanol.

Drogas que potenciam o tônus inibitório podem funcionar como anticonvulsivantes. Ex: loreclezol e gabapentina. Sabe-se ainda que alguns anestésicos gerais (ex: propofol, halotano) interagem com os receptores GABA, porém seus sítios de ação ainda não foram identificados.

Drogas que modificam a função dos receptores GABAa

* Bicuculina: agente convulsivante de extração vegetal que reduz a atividade do GABA por diminuição a frequência e duração média de abertura do canal de Cl-, ao competir diretamente por seu sítio no receptor.
* Barbitúricos: aumenta a atividade do receptor GABAa ao aumentar sua afinidade por seu sítio no receptor e aumentam o tempo médio de abertura do canal iônico, explicando seu efeito depressivo no SNC. Ainda aumentam a atividade dos agonistas benzodiazepínicos por esses receptores.
* Picrotoxina: é um convulsivante de origem vegetal que se liga ao sítio do receptor impedindo a mudança conformacional da proteína que abre o canal de cloro, impedindo, assim, a hiperpolarização celular. Pode fechar canais espontaneamente abertos ou abertos por barbitúricos.
* Benzodiazepínicos: ansiolíticos que interagem com porções específicas dos receptores GABAa aumentando a eficácia e a frequência com que o GABA abre o canal clorosseletivo. Regiões com sinapses GABAérgicas de alta eficiência, trabalhando em níveis próximos aos de saturação, são pouco afetadas, enquanto que nas regiões com sinapses expostas a baixas concentrações de GABA são grandemente afetadas.
* Os neuroesteroides (ex: progesterona e testosterona) tem efeito sedativo, por potenciar a transmissão GABAérgica ao aumentar a frequência de abertura do canal de cloro. A supressão da ação da progesterona sobre os receptores GABAa pode estar vinculada aos sintomas da síndrome de tensão pré-menstrual.
* Etanol: tem efeitos ansiolítico, anticonvulsivante, sedativo e hipnótico que resultam da potenciação da atividade GABAergica central sobre os receptores GABAa, exercidos pelo etanol. Sua ingestão crônica reduz os níveis de algumas subunidades como a alfa-1 e aumenta a de outras como a gama-1. Tem se sugerido que variações nas reunião das subunidades podem influir nas respostas orgânica e comportamental dos indíviduos ao álcool bem como nos seus fenômenos de dependência e tolerância.
* Baclofeno: antiespasmódico que reduz a liberação de glutamato medular.

Existem mecanismos de servocontrole regulando a transmissão GABAérgica em nível sináptico. Um deles é o decréscimo gradual da corrente de cloro quando a estimulação GABAérgica é prolongada, equivalendo a uma dessensibilização que limita a inibição GABA-mediada durante períodos de liberação excessiva do neurotransmissor. Já o GABAb do córtex central é um autorreceptor (ou receptor pré-sináptico) e ao se ligar a ele o GABA inibe sua própria liberação. O bloqueio desses receptores por antagonistas potentes que cruzam a BHE não induz mudanças comportamentais ou outros indícios de hiperatividade GABAérgica central como seria esperado. Eles podem ser pré-sinápticos ou hetereroceptores em terminais não GABAérgicos, modulando a liberação de diversos outros neurotransmissores. A ativação de GABAb inibe a liberação de NA, DA, Ach, 5HT, glutamato e aspartato.

HISTAMINA

A HÁ periférica dificilmente atravessa a BHE, assim, a HÁ cerebral precisa ser sintetizada localmente e compreende 2 processos: o transporte do aminoácido histidina e sua descarboxilação pela histidina descarboxilase (HDC), que se encontra pp no citosol dos neurônios histaminérgicos centrais e em pequena quantidade nos mastócitos do SNC, assim a histamina cerebral se encontra em 2 pools diversos: o neuronal e o mastocitário.

Sua liberação neuronal central é regulada por autoceptores inibitórios do tipo H1 e por alguns heteroceptores. A estimulação de receptores muscarínicos M1, k opides e gama-2-adrenérgicos inibe a sua liberação, enquanto que os receptores mi-opioides a estimulam. Sua inativação ocorre através da transmetilação pela histamina-N-metil transferase, formando gama-metil-histamina.

Os neurônios histaminérgicos encontram-se na região tuberal hipotalâmica, exclusivamente no núcleo tuberomamilar. Esses neurônios são grandes, e seus dendritos ramificam-se, estabelecendo contato direto com elementos gliais: ao penentrar no epêndima, entram em contato com o LCR. Ainda não se sabe se esses neurônios desaguam suas secreções no líquor ou são influenciados por substâncias presentes nele. Sabe-se, contudo, que eles apresentam atividade elétrica espontânea, descarregam com frequência de 2hz, e seus potenciais de ação apresentam notável fase de iperpolarização.

Os neurônios dos núcleos tuberomamilares não são organizados de forma altamente topográfica, sendo que um único neurônio origina projeções largamente divergentes que se espraiam para o prosencéfalo, cerebelo e mesencéfalo e são divididos em 5 agrupamentos de E1-5.

* E1 e E2: superfícies laterais do corpo mamilar, separados pelo núcleo mamilar lateral.
* E3: superfície ventral do corpo mamilar
* E4: lado dorsolateral do recesso mamilar.
* E5: espalhados entre os neurônios dos grupos E2 e E4.

A partir dos núcleos tuberomamilares as projeções ascendentes ventrais atingem o núcleo do septo medial e o bulbo olfatório, enquanto que as dorsais trafegam lateralmente ao 3º ventrículo alcançando o tálamo e estruturas prosencefálicas. O córtex cerebral é densamente inervado por fibras histaminérgicas que passam pelo feixe prosencefálico medial e um longo trato descendente liga os núcleos tuberomamilares a estruturas do TE e ME.

Esses neurônios recebem aferentes oriundos pp das regiões límbicas prosencefálicas. Fibras de vários neurotransmissores (pept. Y, subst. P e GABA) projetam-se para os seus corpos celulares. Fibras serotoninérgicas dos núcleos A-1-A2 inervam o núcleo tuberomamilar.

A HÁ no SNC atua sobre 3 receptores: H1-3.

* H1: amplamente distribuídos no SNC e utilizam os derivados do fosfatidilinositol como 2º mensageiros.
* H2: tipicamente neuronal distribuído em várias regiões cerebrais, acoplado à adenilato ciclase.
* H3: distrubuição heterogênea, não paralela aos axônios histaminérgicos, sugerindo que possam estar em neurônios não dopaminérgicos (NA e 5HT). Inibição pré-sináptica da HÁ, 5HT e da NA.

Vias histaminérgicas centrais: Aumento da secreção de AHD, ACTH, LH, prolactina e inibição da secreção de GH e TSH.

A há central aumenta o tônus sinápticos – tendo participação na regulação cardiovascular, e aumenta o fluxo sanguíneo da circulação cerebral – participando do controle da circulação.

Efeito termorregulatório: hiper ou hipotermia.

Sensibilidade dolorosa: efeito antinociceptiva

Variação circadiana: alta durante o escuro e baixa durante a luz

A despolarização é a primeira fase do potencial de ação. Durante essa fase, ocorre um significativo aumento na permeabilidade aos íons sódio na membrana celular. Isso propicia um grande fluxo de íons sódio de fora para dentro da célula por meio de sua membrana por um processo de difusão simples.

Como resultado do fenômeno citado acima, o líquido intracelular passa a apresentar uma grande quantidade de íons de carga positiva (cátions) e a membrana celular passa a apresentar agora um potencial inverso daquele encontrado nas condições de repouso da célula: Mais cargas positivas no interior da célula e mais cargas negativas no seu exterior.

O potencial de membrana nesse período passa a ser, portanto, positivo (algo em torno de +45 mv).

A repolarização é a segunda fase do potencial de ação e ocorre logo em seguida à despolarização.

Durante este curtíssimo período, a permeabilidade na membrana celular aos íons sódio retorna ao normal e, simultaneamente, ocorre agora um significativo aumento na permeabilidade aos íons

potássio. Isso provoca um grande fluxo de íons potássio de dentro para fora da célula (em consequência ao excesso de cargas positivas encontradas nesse período no interior da célula e à maior concentração de potássio dentro do que fora da célula). Enquanto isso, os íons sódio (cátions) que estavam em grande quantidade no interior da célula vão sendo transportados ativamente para o exterior da mesma, pela bomba de sódio-potássio. Tudo isso faz com que o potencial na membrana celular volte a ser negativo (mais cargas negativas no interior da célula e mais cargas positivas no exterior da mesma).

O potencial de membrana, nesse período, passa a ser algo em torno de -95 mV. (ligeiramente mais negativo do que o potencial, membrana em estado de repouso da célula).

O repouso é a terceira e a última fase desse processo. É o retorno às condições normais de repouso encontradas na membrana celular antes da mesma ser excitada e despolarizada. Nessa fase, a permeabilidade aos íons potássio retorna ao normal e a célula rapidamente retorna às suas condições normais. O potencial de membrana celular retorna ao seu valor de repouso (cerca de -90 mV.).

Todo o processo descrito acima dura, aproximadamente, dois a três milésimos de segundo na grande maioria das células excitáveis encontradas em nosso corpo. Mas algumas células excitáveis apresentam um potencial bem mais longo do que o descrito acima. As células musculares cardíacas, por exemplo, apresentam potenciais de ação que chegam a durar 0,15 a 0,3 segundos (e não alguns milésimos de segundo, como nas outras células). Tais potenciais, mais longos, apresentam um período durante o qual a membrana celular permanece despolarizada por um grande período. Esses potenciais são denominados Potenciais em Platô.

-Aminoácidos: o SNC contém altas concentrações de determinados aminoácidos (principalmente GABA e glutamato); extremamente potentes em sua capacidade de alteração da descarga neuronal

**Glutamato**

Se você é uma daquelas pessoas que lêem avidamente os rótulos de qualquer produto que aparece, pode ter se deparado com o nome glutamato monossódico no rótulo de uma famosa marca de realçador de sabor, e provavelmente está se perguntando “Será que há alguma relação entre essa substância e o neurotransmissor contemplado nesse post?”. A resposta é sim; o glutamato monossódico consiste no neurotransmissor presente em nosso organismo ligado a um átomo de sódio. Ao ser consumido, esse produto se dissocia e, apesar de não chegar ao cérebro, cada vez mais estudos demonstram que ele está relacionado a diversos problemas de saúde. Portanto, cuidado: o glutamato monossódico deixa seu prato gostoso, porém perigoso.

O glutamato é um produto do ciclo de Krebs (a partir do α-cetoglutarato) e possui efeitos excitatórios no SNC. Ele é produzido na mitocôndria, transportado até o citoplasma e “empacotado” em vesículas sinápticas, conforme explicado no post “SINAPSE”. Enzimas específicas de alta afinidade são responsáveis por “empacotar” o glutamato.

A atividade do glutamato na fenda sináptica é encerrada por sistemas de recaptação de alta afinidade (representados na figura pelas barras vermelhas nas membranas dos neurônios e células gliais). A maior parte da recaptação é feita para o neurônio, onde o glutamato pode ser novamente colocado em vesículas para uso subseqüente. No entanto, quando a atividade neuronal está muito elevada (neurônios muito excitados), o glutamato extracelular excede a capacidade de recaptação dos neurônios e então também é recaptado pelas células gliais, que não são capazes de produzir vesículas para transportar o glutamato, para o qual a membrana plasmática não é permeável. Então, para reciclar o glutamato absorvido pelas células gliais é feita uma reação catalizada pela enzima glutamina sintase. A glutamina, por sua vez, é capaz de permear a membrana e se difunde novamente para o neurônio, onde é metabolizada pela enzima glutaminase em glutamato, que será usado novamente.

O glutamato possui vários receptores, tanto ionotrópicos (os próprios receptores são canais iônicos) quanto metabotrópicos (receptores que mudam indiretamente a conformação dos canais iônicos). Os ionotrópicos são: ácido a-amino-3hidróxi-5- metilisoxazole-4-propriônico (AMPA), Cainato e N-metil-D-aspartato (NMDA).

\*Os receptores AMPA e Cainato são semelhantes, funcionando da seguinte maneira: quando o glutamato se liga ao receptor AMPA/Cainato, o mesmo abre um canal de íons ativado por ligante, permitindo a troca de Na+ extracelular e K+ intracelular, levando à abertura de canais de Na+ ativados por voltagem e desencadeando o potencial de ação.

\*Já o NDMA é possivelmente o mais complexo receptor. O nome se deve ao N-metil-D-aspartato (o nome dos receptores é frequentemente dado por substancias artificiais que se ligam a eles com mais afinidade do que seus neurotransmissores naturais). O receptor NDMA é regulado tanto por ligantes quanto por voltagem. São 5 sítios para ligantes que regulam a atividade do receptor: (1) glutamato, (2) glicina, (3) magnésio, (4) zinco e (5) fenciclidina, uma substância alucinógena também conhecida como PCP, que ligada ao receptor NDMA pode gerar psicose, apesar de esse processo ser pouco conhecido. Esses receptores podem ser submetidos a um aumento da eficiência sináptica mediado pela atividade constante dos mesmos, num processo conhecido como potencialização a longo prazo (LTP, em inglês), processo esse que pode ser crucial para algumas formas de aprendizado e memória. A inibição da atividade do receptor NDMA (e consequentemente da LTP) é considerada uma parte importante de como o álcool afeta as funções cerebrais.

Os receptores metabotrópicos se dividem em 3 grupos: (mGlu I, II e III). Esses receptores apresentam atividade predominantemente pré-sináptica com função reguladora da liberação do glutamato. A grosso modo, pode-se dizer que funcionam de modo contrário aos receptores AMPA/Cainato.

**http://www.neurofisiologia.unifesp.br/neuromoduladores\_nocaogeral\_simonebittencourt.pdf**