

**AMINOÁCIDOS NEURO-TRANSMISSORES NAS VIAS AUDITIVAS**

**AMINOACIDS NEUROTRANSMISSORS IN AUDITORY PATHWAYS**

Ricardo Figueiredo, médico otorrinolaringologista, OTOSUL, Otorrinolaringologia Sul-Fluminense, Hospital São Camilo, Volta Redonda-RJ

Andréia Azevedo, médica otorrinolaringologista, OTOSUL, Otorrinolaringologia Sul-Fluminense, Hospital São Camilo, Volta Redonda-RJ.

Autores responsáveis: Ricardo Figueiredo e Andréia Azevedo, Rua 60, n 1680, ap 202, bairro Sessenta, Volta Redonda-RJ, CEP 27261-130, fax 024 3342-5038, e-mail

[otosul@uol.com.br](mailto:otosul@uol.com.br).

## RESUMO

**Introdução:** Os estudos de Neuro-fisiologia têm revelado cada vez mais detalhes sobre a neuro-transmissão a nível de Sistema Nervoso Central, especialmente nas vias auditivas.

**Revisão:** Nosso objetivo, neste artigo, é dar uma visão geral dos avanços em neuro-fisiologia das vias auditivas, particularmente sobre os principais aminoácidos

neurotransmissores. **Conclusão:** Novos dados sobre a neuro-fisiologia das vias auditivas poderão, em um futuro próximo, ser bastante úteis na compreensão e tratamento de diversos estados patológicos, como o zumbido e disacusias neuro-sensoriais.

## SUMMARY

**Introduction:** New researches in Neuro-physiology are revealing more details about neuro-transmission in the Central Nervous System, specially in auditory path ways. **DataBase:**

Our aim, in this article, is a general look at some new researches in Aural Pathways Neuro-physiology, specially about the main aminoacids neuro-transmissors. **Conclusion:** New data about Aural Pathways Neuro-physiology may, in a nearby future, help in understanding and treating many diseases, like the tinnitus and neuro-sensorial hearing loss.

**PALAVRAS-CHAVE:** glutamato, GABA, vias auditivas, neurotransmissão

**KEY WORDS:** glutamate, GABA, auditory pathways, neuro-transmission

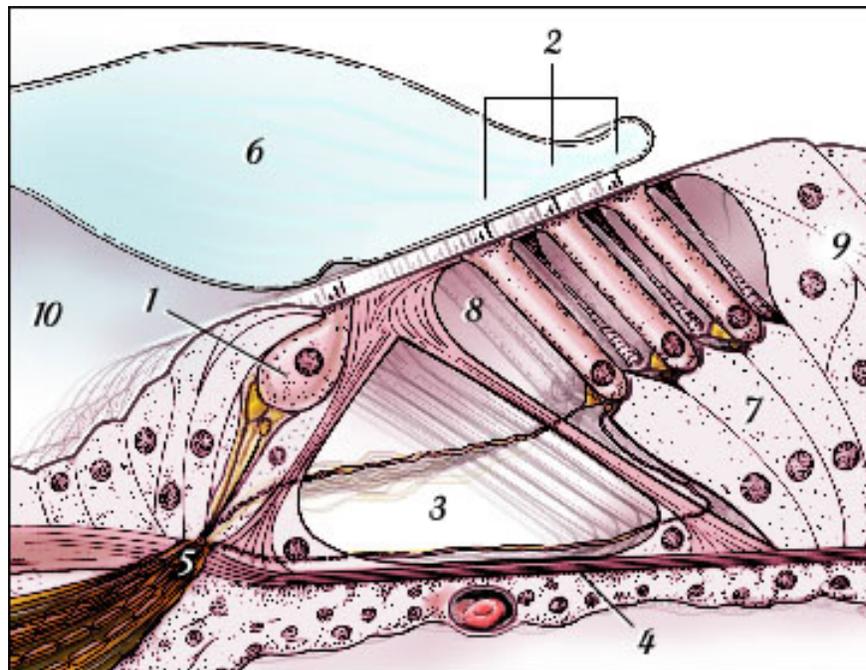
## **INTRODUÇÃO:**

Nos últimos anos provou-se que o principal mediador das vias auditivas é o **glutamato**, um dos principais transmissores excitatórios rápidos no Sistema Nervoso Central (**AAE- aminoácidos excitatórios**), ao lado do aspartato e do homocisteato <sup>1</sup>. Os neuro-transmissores do Sistema Eferente das vias auditivas, de função predominantemente inibitória / reguladora (**AAI- aminoácidos inibitórios**), também vêm sendo exaustivamente estudado, com particular interesse no **GABA** (ácido gama-amino-butírico) <sup>1,2</sup>. A compreensão desta complexa neuro-fisiologia é fundamental para o estudo de diversos estados patológicos de difícil tratamento, como o zumbido, hiperacusia e perdas auditivas induzidas por ruído, abrindo novas perspectivas de tratamento <sup>3</sup>.

## **FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA COCLEAR BÁSICA:**

O movimento da perilinfa coclear, gerado pela movimentação do estribo na janela oval, produz o deslocamento da membrana basilar, tonotopicamente relacionado às características físico-acústicas do som (deflexão e dispersão máximas na base da cóclea para sons agudos e no ápice para sons graves), bem como movimentos correspondentes da endolinfa e membrana tectória . O movimento das membranas basilar e tectória leva à despolarização das células ciliadas externas (CCE), o que altera a configuração da proteína citoplasmática denominada **prestina**. O encurtamento desta proteína, devido, provavelmente, ao deslocamento de íons Cl<sup>-</sup> de sua superfície, conseqüência da despolarização celular, leva ao encurtamento da própria CCE (contração rápida das CCE), o

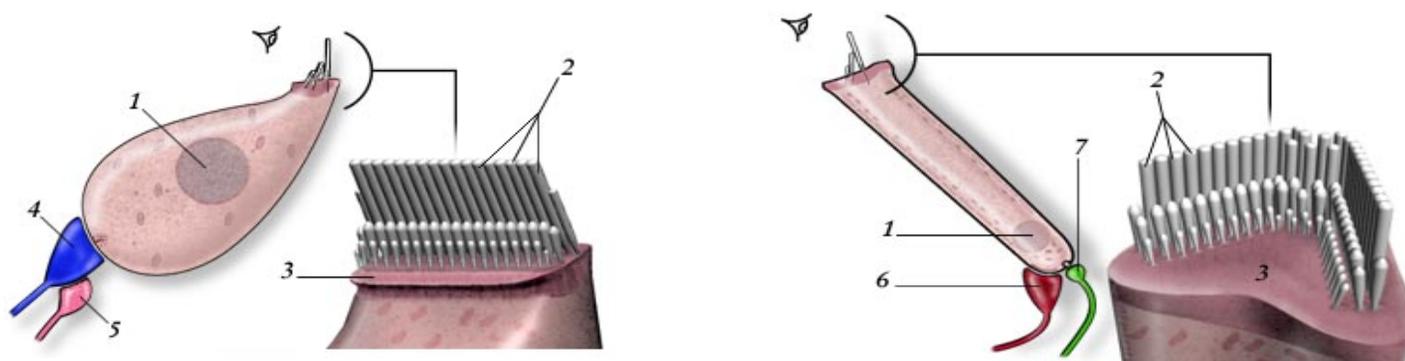
que resulta na tração inferior da membrana tectória, amplificando a resposta. A posição original dos cílios é rapidamente reassumida com a repolarização celular<sup>4</sup>.



**Fig. 1- órgão de Corti: 1-CCI; cílios das CCE; 3- túnel de Corti; 4-membrana basilar; 5-habenua perfurada; 6-membrana tectória; 7-células de Deiters; 8- espaço de Nuel; 9- células de Hensen; 10- sulco espiral interno. Rep. de CRIC, Montpellier, France.**

Com a tração inferior da membrana tectória, ocorre o contato desta com os cílios das células ciliadas internas (CCI), levando à despolarização das mesmas. Devido à entrada maciça de cálcio, o neuro-transmissor glutamato armazenado em vesículas pré-sinápticas é liberado, gerando, após sua ligação a receptores específicos, a despolarização das neuro-fibrilas do VIII par<sup>4,5</sup>.

A estrutura e função das CCI e CCE é radicalmente diferente:



**Fig. 2- Estrutura e inervação das células ciliadas internas (à esquerda) e externas (à direita): 1- núcleo; 2-cílios; 3-porção apical; 4-botão aferente (CCI); 5- botão eferente (CCI); 6- botão eferente (CCE); 7- botão aferente (CCE) Rep. de CRIC, Montpellier, France**

As CCI dispõem-se em uma única fileira, apresentam formato bojudado, com cílios dispostos em linha reta, de forma escalonada (por tamanho). Sua inervação aferente é feita por neurônios do tipo 1 (mielinizados), sendo responsável por praticamente toda a condução sonora. Sua inervação eferente tem menor importância em relação à das CCE, sendo feita sobre a terminação pós-sináptica. São as verdadeiras condutoras das informações auditivas<sup>4,5</sup>.

As CCE dispõem-se em três fileiras, apresentam formato colunar, com cílios dispostos em “W”, também de forma escalonada. Sua inervação aferente é feita por neurônios do tipo 2 (não-mielinizados), várias células para um neurônio. Esta inervação tem por objetivo, provavelmente, informar ao Sistema Nervoso Central sobre o estado contrátil das CCE, tendo pouca ou nenhuma importância na transmissão da informação auditiva. Já a inervação eferente tem grande importância, sendo feita sobre a terminação pré-sináptica. Sua função é modular a atividade das CCE, regulando as contrações lentas

das CCE, o que atenuaria as contrações rápidas, modificando o comprimento, tensão e rigidez das CCE. As CCE são as verdadeiras amplificadoras do sinal auditivo, tendo fundamental importância também na discriminação sonora <sup>4,5</sup>.

Os gradientes eletro-químicos cocleares são fundamentais para a sua fisiologia. A endolinfa é rica em potássio e pobre em sódio, o inverso ocorrendo com a perilinfa. A alta concentração de potássio na endolinfa é garantida pela estria vascular, através de mecanismos de transporte ativo <sup>4</sup>.

As junções entre os cílios das células ciliadas são de extrema importância para o movimento ciliar, e suas características bio-mecânicas permitem aos cílios re-assumir a posição de repouso, quase imediatamente após o estímulo <sup>4</sup>.

Os impulsos transmitidos pelo VIII par seguem até o córtex auditivo pelas vias auditivas primária e não-primárias. As vias auditivas primárias dirigem-se ao córtex auditivo contra-lateral, enquanto as não-primárias dirigem-se predominantemente ao córtex associativo (multi-sensorial) contra-lateral, através de várias estações e conexões com os sistemas talâmico, límbico e centros da memória, ambas tendo como principal neuro-transmissor o glutamato <sup>4</sup>.

O Sistema Auditivo Eferente tem função reguladora. As informações oriundas do córtex auditivo são condensadas e organizadas nos Complexos Olivares Lateral e Medial e daí enviadas à cóclea, através dos tratos olivo-cocleares medial (TOM) e lateral (TOL). O TOM é responsável pela inervação eferente das CCE, e possui fibras oriundas dos Complexos Olivares Mediais homo e contra-lateral. Seus principais neuro-transmissores são a acetilcolina e GABA, este último particularmente nas regiões apicais. Já o TOL, é responsável pela inervação eferente das CCI, possuindo somente fibras homolaterais. Seus principais neuro-transmissores são a acetilcolina, GABA e dopamina <sup>1,2,4,5</sup>.

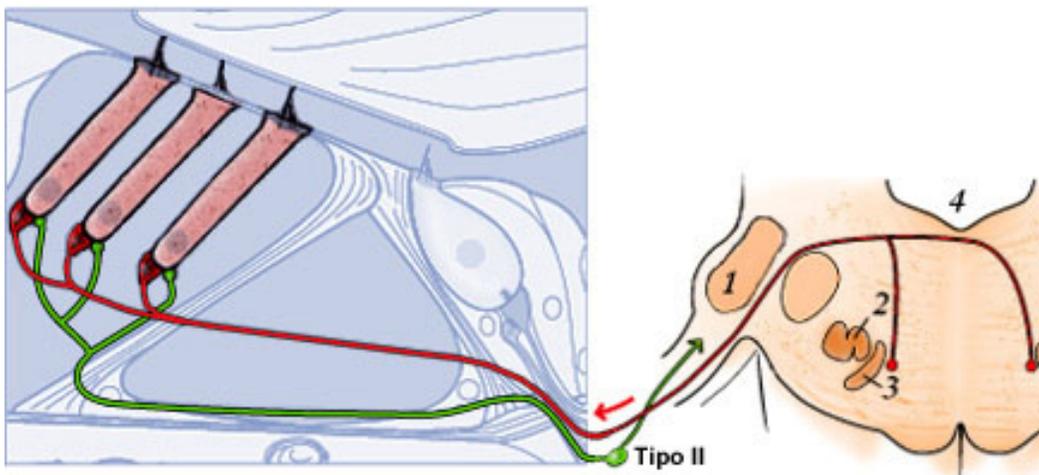


Fig 3- Eferência das CCE: 1- núcleo coclear; 2- oliva lateral; 3- oliva lateral; 4- IV vent.

Rep. de CRIC, Montpellier, France

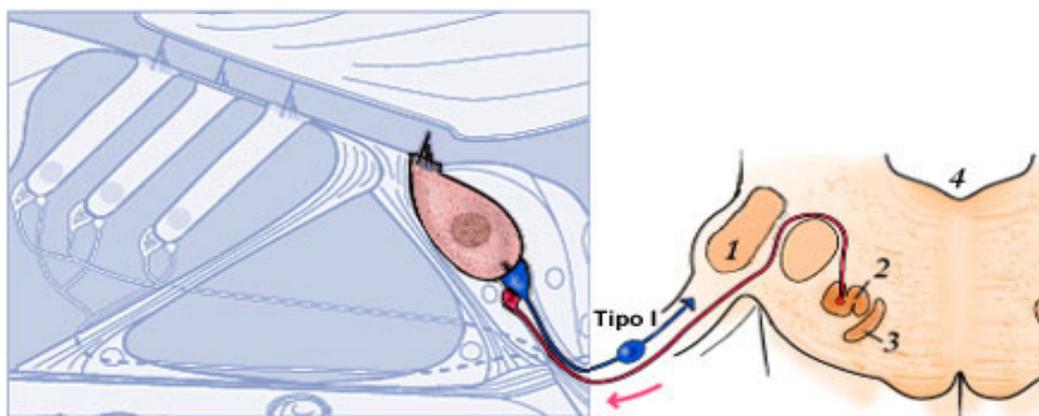


Fig 4- Eferência das CCI: 1- núcleo coclear; 2- oliva lateral; 3- oliva lateral; 4- IV vent

Rep. de CRIC, Montpellier, France

### AMINOÁCIDOS EXCITATÓRIOS NAS VIAS AUDITIVAS: O GLUTAMATO:

Os principais aminoácidos excitatórios no Sistema Nervoso Central são o glutamato, aspartato e homo-cisteato. Entretanto, somente o glutamato apresenta relevância nas vias auditivas <sup>1,6</sup>.

O glutamato é formado a partir do alfa-oxo-glutamato, intermediário do Ciclo de Krebs, pela ação da GABA-aminotransferase <sup>1,6</sup>.

Os receptores sinápticos para o glutamato podem ser divididos da seguinte maneira <sup>3,7</sup>.

1- **IONOTRÓPICOS** (abrem canais catiônicos)

1-A) AMPA

1-B) NMDA

1-C) KA (CAINATO)

2- **METABOTRÓPICOS** (via segundo mensageiro)

**Tipos 1, 2 e 3**

**Quadro 1- receptores glutamatérgicos**

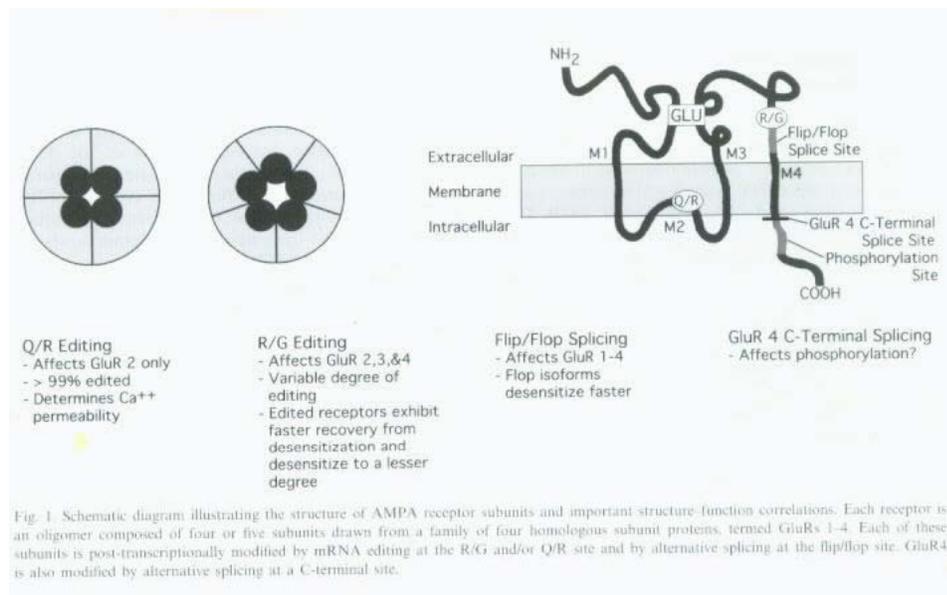
**RECEPTORES TIPO AMPA:**

AMPA é a sigla em inglês para alfa-amino- 3 hidróxi-5 metil- isoxazol-propionic acid. Possuem respostas excitatórias rápidas e são, na maioria das situações fisiológicas, relativamente impermeáveis ao cálcio <sup>1</sup>. São os principais envolvidos na transmissão sináptica fisiológica nas vias auditivas, e acredita-se que estejam presentes em todos, ou quase todos, os neurônios do SNC <sup>3</sup>.

Os receptores AMPA podem apresentar uma grande variedade de subunidades, com amplas variações estruturais, inclusive a nível de alterações pós-

transcricionais (RNA-m), que podem resultar em propriedades funcionais diversas. Nas vias auditivas, em especial, são detectáveis variantes dos receptores AMPA com alta permeabilidade ao cálcio <sup>3</sup>.

Foram descritos 4 subunidades distintas para os receptores AMPA, chamadas GluRs 1,2,3 e 4 (alternativamente, GluRs A,B,C e D). A maioria dos receptores AMPA é heteromultímera, ou seja, possui mais de um tipo diferente de subunidade <sup>3,8</sup>. Combinações entre as disposições destas subunidades conferem diferentes propriedades aos receptores, sendo a mais importante a ausência da subunidade GluR2, que confere ao receptor alta permeabilidade ao cálcio. Em outras palavras, a presença desta subunidade reduz a permeabilidade ao cálcio <sup>3</sup>



**Fig. 4- Estrutura dos receptores AMPA. Rep. de Parks, TN**

## **RECEPTORES TIPO NMDA:**

NMDA é a sigla, em inglês para N-metil-D-aspartato. Possui respostas excitatórias mais lentas, são altamente permeáveis ao cálcio e bloqueados pelo magnésio.<sup>1</sup> Não participam da neuro-transmissão fisiológica nas vias auditivas, sendo sobre-exprimidos em condições patológicas. Entretanto, parecem estar envolvidos em certos mecanismos de neuro-plasticidade<sup>9</sup>.

## **RECEPTORES TIPO KA (CAINATO) :**

Seu papel na neuro-transmissão nas vias auditivas ainda não está muito claro. A nível de SNC, parecem desempenhar papel secundário na neuro-transmissão fisiológica, e , em alguns casos, também podem ser lesivos por excesso de permeabilidade ao cálcio. Alguns estudos em ratos sugerem sua presença a nível de Complexo Olivar Superior Lateral<sup>3</sup>.

## **RECEPTORES DO TIPO METABOTRÓPICO:**

Nestes receptores, a transmissão do impulso é deflagrada por segundos mensageiros intra-celulares<sup>1</sup>. Seu papel na neurotransmissão em vias auditivas ainda não é totalmente compreendido.

Oito sub-tipos de receptores metabotrópicos para o glutamato (mGluR) foram descritos, sendo agrupados em 3 grupos<sup>7</sup>:

- Grupo I- inclui mGluR sub-tipos 1 e 5
- Grupo II- inclui mGluR sub-tipos 2 e 3
- Grupo III- inclui mGluR sub-tipos 6,7 e 8.

Os receptores dos grupos II e III acoplam-se via proteína PTX- sensíveis para inibir a atividade da adenil-ciclase. Têm localização pré-sináptica e atuam regulando a liberação de neurotransmissores. Já os do grupo I, acoplam-se a proteínas PTX- não-sensíveis, ativando as vias PLC-IP3 (fosfolipase-C- inositol 1,4,5 tri-fosfato), o que leva à liberação de íons  $Ca^{++}$  dos depósitos intra-celulares. Têm localização pós-sináptica, e alguns estudos apontam para alguma função destes receptores na transmissão do estímulo, particularmente em sons de alta intensidade. O bloqueio farmacológico dos mGluR não afeta os limiares auditivos, mas reduz os potenciais de ação compostos e o TTS (temporary threshold shift) induzidos pelo ruído. Portanto, parece lógico imaginar que drogas que bloqueiem os mGluR do tipo I possam ser efetivas em prevenção de lesões induzidas pelo ruído <sup>7,10</sup>.

Além disso, existem evidências de que os mGluR exercem função regulatória a nível de vias auditivas centrais, inclusive com incremento da neuroplasticidade <sup>7,11</sup>. Portanto, o emprego terapêutico de drogas bloqueadoras dos mGluR deve ser visto com extrema cautela pois, se não houver seletividade para o bloqueio dos mGluR do tipo I poderemos ter efeitos indesejáveis.

### **AMINOÁCIDOS INIBITÓRIOS NAS VIAS AUDITIVAS:**

Como descrito anteriormente, o Sistema Eferente das vias auditivas possui função inibitória sobre a neuro-condução, com caráter regulador, particularmente sobre as CCE, os

amplificadores dos sinais sonoros<sup>4</sup>. Na figura 5 vemos uma descrição das vias aferentes e os principais neuro-transmissores.

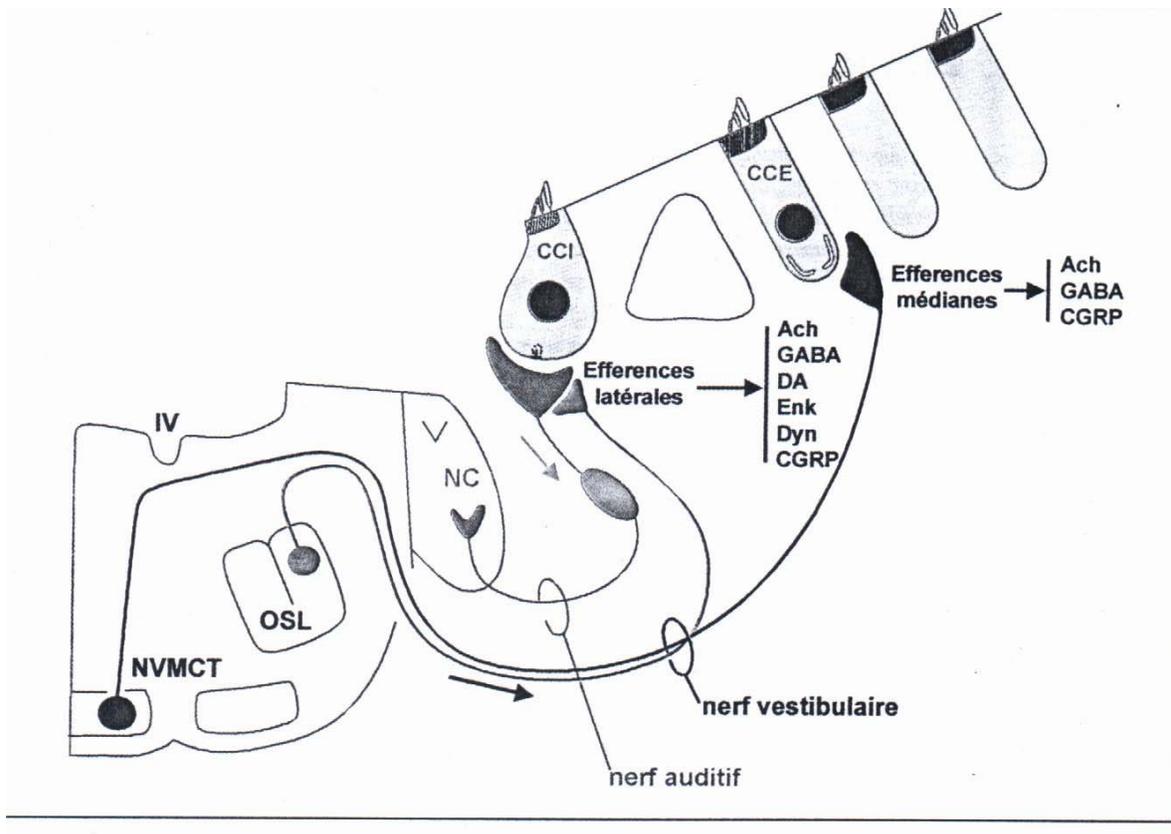


Figura 5- neurotransmissores na cóclea (reproduzido de Puel,JL)

Ach- acetilcolina; CGRP- calcitonine gen related peptide; DA- dopamina; Enk- encefalina; Dyn- dinorfina; NC- núcleo coclear; OSL- oliva superior lateral; NVCMT- núcleo ventro-medial do corpo trapezóide.

Como principais aminoácidos inibitórios nas vias auditivas, temos o GABA e a Glicina.

## **GABA (ÁCIDO GAMA-AMINO-BUTÍRICO):**

O GABA (ácido gama-amino-butírico) é o principal neuro-transmissor inibitório no SNC, sendo muito pouco encontrado nos tecidos periféricos. É formado a partir do glutamato pela ação da GAD (descarboxilase do ácido glutâmico). No sistema auditivo está relacionado à neurotransmissão nas vias eferentes, tanto nas mediais quanto nas laterais <sup>1</sup>.

Existem dois tipos de receptores para o GABA: o GABA-A tem localização pós-sináptica, constituindo o principal sítio de ligação do GABA, que, ao ligar-se a este receptor, diminui a despolarização pós-sinápticamente, através da abertura de canais aniônicos (aumento da permeabilidade ao íon  $\text{Cl}^-$ )<sup>4</sup>. Já os receptores GABA-B têm localização pré-sináptica, sendo acoplados à proteína G. Sua ativação leva à hiperpolarização celular (condutância aumentada ao íon  $\text{K}^+$  e inibição de canais de  $\text{Ca}^{++}$ , com redução da liberação do neuro-transmissor), através da ativação de mensageiros intracelulares, como o AMP-cíclico <sup>1,4,6</sup>.

## **GLICINA:**

Seu papel nas vias auditivas ainda não é claro, estando presente principalmente a nível de medula espinhal. Liga-se a receptor próprio, levando à hiper-polarização inibitória. O fato mais curioso é que o NMDA requer, para sua abertura, a presença de glutamato e glicina, que acaba por exercer, nesta situação, um papel de co-agonista dos aminoácidos excitatórios <sup>1,4,6</sup>. Tal fato, além de outros, restringe sobremaneira as possibilidades terapêuticas da glicina ou análogos.

## **FISIOPATOLOGIA:**

Se o glutamato possui a grande vantagem de ser um neurotransmissor rápido, fundamental, portanto, para os mecanismos de audição, possui o inconveniente de ser bastante tóxico para os neurônios quando liberados em quantidade excessiva, a chamada “**excitotoxicidade**”<sup>1,4</sup>. Nessa situação, o excesso de glutamato levaria a uma sobre-expressão dos receptores NMDA, que normalmente não participam da transmissão sináptica nas vias auditivas. Com isso, teríamos entrada excessiva de cálcio nos dendritos dos neurônios auditivos primários, levando aos seus edema e ruptura. A maioria destes neurônios em sofrimento consegue recuperar-se e restabelecer sinapses, mas alguns, efetivamente, morrem<sup>1,6</sup>. Acredita-se que a **excitotoxicidade** esteja relacionada com as perdas auditivas ligadas à isquemia e trauma acústico, e também com a fisiopatologia de alguns tipos de zumbido<sup>1,6</sup>.

Os neurônios com excesso de receptores NMDA são ainda mais sensíveis à excitotoxicidade, o que induz a um círculo vicioso e à eternização do fenômeno, com progressão ao longo da via auditiva, até o Sistema Nervoso Central, verdadeira “*epilepsia do nervo auditivo*”, conforme alguns autores<sup>1,12</sup>. Seria esta a explicação para a manutenção do zumbido mesmo após a secção do nervo auditivo<sup>6</sup>.

Vários estudos fazem uma analogia entre o zumbido, hiperacusia e a dor, uma vez que os receptores NMDA têm um papel importante no processo de informação relativa à dor no SNC, nomeadamente na sensibilização central<sup>13</sup>. Antagonistas de receptores NMDA têm sido usados, com bons resultados, no tratamento da dor neuropática<sup>1</sup>.

A ação de agonistas GABA tem várias aplicações clínicas, alguns estudos aventando a hipótese de uma disfunção do sistema eferente como causa de zumbidos, hiperacusia e

perdas auditivas <sup>4</sup>. Está em investigação o uso da dopamina na redução da atividade espontânea da fibra nervosa e na elevação do limiar de resposta à estimulação sonora <sup>1,6</sup>.

### **PERSPECTIVAS MEDICAMENTOSAS:**

Os avanços na compreensão da fisiopatologia das vias auditivas periféricas e centrais apontam para excelentes perspectivas no tratamento medicamentoso de várias patologias, particularmente o zumbido e a hiperacusia.

Os inibidores da transmissão glutamatérgica, como o caroverine, parecem bastante promissores <sup>14</sup>, com o inconveniente de possuírem diversos efeitos colaterais neurológicos, dada a importância do glutamato na neuro-condução no SNC <sup>1,6</sup>. Como alternativas para estes problemas, temos a possibilidade de administração intra-coclear e o desenvolvimento de inibidores seletivos, como a memantina <sup>3,15</sup>. Neste caso, a droga bloquearia somente os receptores altamente permeáveis ao cálcio, como o NMDA, AMPA pobre em GluR2 e KA permeáveis ao cálcio.

Agonistas GABA também poderão ter seu papel terapêutico, da mesma forma que o clonazepam, havendo estudos com o baclofen (agonista GABA-2) <sup>16,17</sup>. Algumas drogas podem ter ação tanto sobre o sistema aferente (ação inibitória), quanto sobre o aferente (facilitatória), como é o caso do acamprosato, droga usada no tratamento do alcoolismo, sobre a qual estamos em fase final de estudos para o tratamento do zumbido <sup>18,19</sup>.

## **COMENTÁRIOS FINAIS:**

A compreensão da extremamente complexa fisiologia das vias auditivas periféricas e centrais é de fundamental importância para o tratamento de diversas condições patológicas, como o zumbido, hiperacusia e lesões auditivas induzidas por ruído e isquemia. Nesse campo, o papel dos aminoácidos neuro-transmissores, excitatórios e inibitórios, é de extrema importância, com grandes perspectivas em relação ao desenvolvimento de novos medicamentos.

## **AGRADECIMENTOS:**

A todos os pacientes e colaboradores da Associação de Aposentados e Pensionistas de Volta Redonda.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

- 1- Azevedo,AA e Figueiredo,RR: “Atualização em zumbido”, Revista Brasileira de ORL, 2004, 70(1), Caderno de Debates, 27-40.
- 2- Breuel,MFB; Sanchez,T.G.; Bento,R.F.: “Vias Auditivas Eferentes e seu papel no Sistema Auditivo”. Arq. Otorrin., 2001; 5(2): 62-7.
- 3- Parks, TN: “The AMPA receptors of auditory neurons” Hearing Research, 2000, 147, 77-91.
- 4- Centre Régional D’Imagerie Cellulaire (CRIC) <http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition>
- 5- Anatomia e Audição: <http://www.anatomiaudicaoequilibrio.hpg.ig.com.br>
- 6- Bonfils,P.;Puel,J-L, “Synapses cochléaires et acouphènes”, in Meyer, B. et al. “Acouphènes et hyperacusie”, Société Française d’Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, 2001, 96-106.
- 7- Peng,BG et al.: “Group I Metabotropic Glutamate receptors in spiral ganglion neurons contribute to excitatory neurotransmissions in cochlea”. Neuroscience, 2004,123, 221-30
- 8- Angulo et al. “Subunit composition, kinetic and permeation properties of AMPA receptors in single neocortical nonpyramidal cells”. J. Neuroscience,1997,17, 6685-96.
- 9- Feldman, DE; Knudsen, EI: “NMDA and non-NMDA glutamate receptors in auditory neurotransmission in the barn owl inferior colliculus”. J. Neuroscience,1994,14, 5939-58.

- 10- Molitor,SC; Manis,PB: “Evidence for functional metabotropic glutamate receptors in the dorsal cochlear nucleus”, J. Neurophysiology, 1997,77, 1889-1905.
- 11- Fujino, K; Oertel,D.: ‘Bidirectional synaptic plasticity in the cerebellum-like dorsal cochlear nucleus’. Proc Natl Acad Sci USA, 2003,100,265-70
- 12- Cunha,N.T.; Puel,J-L. “Zumbidos, presente e futuro da investigação à aplicação clínica”, Associação Portuguesa de Otoneurologia- Fórum-  
[<http://www.otoneuro.pt/fórum>].
- 13- Boureau, F.;Meyer,B., “Analogies avec la douleur”, in Meyer, B. et al.  
“Acouphènes et hyperacusie”, Société Française d’Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, 2001,107-20.
- 14- Denk, DM; Heinzl,H; Franz P; Ehrenberger, K: “Caroverine in tinnitus treatment: a placebo-controlled blinded study”. Acta Otolaryngol, 1997,117(6), 825-30.
- 15- Oestreicher,E; Arnold,W; Ehrenberger, K; Felix,D: “Memantine suppresses the glutamatergic neurotransmission of mammalian inner hair cells”. Journal for ORL and related spec., 1998, 60 (1), 18-21.
- 16- Westerberger, BD; Roberson, JB; Stach, BA. “A double-blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus”. Am Journal of Otolaryng ,1996, 17 (6), 896-903.
- 17- Szczepaniak, WS; Moller, AR: “Effects of L- Baclofen and D-Baclofen on the auditory system : a study of click-evoked potentials from the inferior colliculus in the rat:. Ann Otol Rhinol Laryng, 1995, 104 (5), 399-404.
- 18- Monografia do Acamprosato, MERCK
- 19- Azevedo,AA; Figueiredo, RR: “Acamprosato em zumbido”, comunicação oral, 2004.