



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E DA SAÚDE
CURSO DE PSICOLOGIA

**AS NOVAS EVIDÊNCIAS DO PAPEL DOS ASTRÓCITOS NO
PROCESSAMENTO DO REPERTÓRIO
COMPORTAMENTAL**

REGINALDO RAMOS DE LIMA

BRASÍLIA
JULHO/2009

REGINALDO RAMOS DE LIMA

**AS NOVAS EVIDÊNCIAS DO PAPEL DOS ASTRÓCITOS NO
PROCESSAMENTO DO REPERTÓRIO
COMPORTAMENTAL**

Monografia apresentada como requisito para a conclusão do curso de Psicologia do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, orientada pelo Prof. Mestre Alexandre de Souza Russo.

BRASÍLIA
JULHO/2009



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E DA SAÚDE
CURSO DE PSICOLOGIA

Esta monografia foi aprovada pela comissão examinadora composta por:

Prof. Doutor Sérgio Henrique de Souza Alves

Prof. Mestre Jacques Jablonski Júnior

Prof. Mestre Alexandre de Souza Russo (Orientador)

A Menção Final obtida foi:

BRASÍLIA
JULHO/2009

Aos meus pais, Elson Borges de Lima (*in memoriam*) e Maria do Carmo Ramos de Carvalho, ternura e carinho, durante toda a minha formação escolar.
Ao Rabino Yossef de Oliveira, modelo de disciplina e determinação.

Agradecimentos

Ao Prof. Mestre Alexandre de Souza Russo, quero expressar minha enorme gratidão por aceitar o tema deste trabalho, e me acompanhar durante toda a sua elaboração, com críticas e sugestões, sem as quais não seria possível sua conclusão.

Aos professores supervisores do estágio clínico, obrigado por toda sua dedicação e criatividade no acompanhamento dos meus atendimentos. Tenho um enorme respeito à Profa. Maria Cristina Loyola e à Profa. Tania Inessa.

Aos professores da graduação em Psicologia do UniCEUB, valorosos mestres, que souberam transmitir conhecimento, motivação e solidariedade. Desde o primeiro semestre de 2004, tentei retribuí-los, esforçando-me por imitá-los em suas atitudes.

Aos técnicos e funcionários do UniCEUB e do CENFOR, meus agradecimentos pelo apoio prestado durante todo o curso, e, particularmente, no estágio clínico.

Aos amigos, inúmeros, que durante todo o curso de Psicologia, cultivaram uma amizade incondicional. Presto uma sincera homenagem, em razão de terem muito me incentivado durante todo o período da monografia, às amigas: Camila Pozzer, Edilene Thompson, Maria Bernadete Costa, Maria de Guadalupe Teixeira, Mônica Torres e Tatiana Nardoni.

Resumo

A ideia da existência de um órgão responsável pelo comportamento e funções superiores do organismo se modificou ao longo da história. Somente no início do século XX, a formulação de uma teoria neuronal se consolidou. Porém, as novas pesquisas lhe colocaram limites, quer pela complexidade da comunicação sináptica, quer pelas descobertas a respeito da ação moduladora das células gliais na comunicação sináptica. Atualmente, não se pode pensar o funcionamento do sistema nervoso sem considerar a troca de mensagens químicas entre essas células e os neurônios. Um exemplo são os astrócitos, células da neuróglia presentes no sistema nervoso central, que exercem efeitos na plasticidade cerebral. O objetivo geral desta monografia é discutir as novas evidências do papel dos astrócitos como importantes na aquisição e manutenção do repertório comportamental do organismo. A principal questão é saber como a interação dessas células com os neurônios afeta a comunicação sináptica, com implicações para o processamento das informações, a aprendizagem e a formação da memória. Em relação aos objetivos específicos, há um esboço histórico das várias concepções sobre a fisiologia do sistema nervoso, incluindo o aparecimento do conceito de neurônio e o debate sobre a função da neuróglia, com destaque para os astrócitos. Segue-se uma descrição sobre os aspectos classificatórios, morfológicos, fisiológicos, no sistema nervoso central e periférico, assim como os ontogenéticos e filogenéticos das células gliais. Por último, discutem-se as contribuições dos astrócitos para a própria gênese e manutenção do comportamento animal. Os resultados de muitas investigações apontam os astrócitos associados à indução, ao fortalecimento e à manutenção das sinapses. Além disso, tais células possuem um intrincado envolvimento no metabolismo de vários transmissores, oriundos do seu próprio citoplasma ou das vesículas neuronais. Contudo, existem muitas dúvidas como essa interferência afeta o repertório comportamental do organismo, quer espacialmente, quer temporalmente. Torna-se fundamental a realização de futuras pesquisas sobre a atuação dos astrócitos no organismo vivo, que possa elucidar melhor a respeito das funções superiores do cérebro: a memória, a linguagem, o pensamento, a consciência. Esse novo campo de investigação pode abrir novas perspectivas sobre o tratamento de transtornos neurológicos, exemplificado nos casos demenciais como o Alzheimer, ao se considerar a importância da integridade da comunicação entre os neurônios e os astrócitos.

Palavras-chave: 1. Interação astrócito-neurônio – 2. Comportamento – 3. Plasticidade cerebral

Lista de Figuras

Figura 1.1 Modelo clássico do neurônio, no qual o fluxo de informações é unidirecional, e as células são individualizadas. As setas apontam os neurônios pré e pós-sinápticos (adaptado de Laming, 1998).	6
Figura 1.2 Modelo de comunicação entre neurônios e células gliais (adaptado de Galambos, 1961).	7
Figura 2.1 Desenho esquemático das células ependimárias em uma das paredes do ventrículo cerebral (adaptado de Laming, 1998).	10
Figura 2.2 Desenho baseado em uma fotomicrografia que mostra os corpos dos neurônios de um gânglio sensitivo, envoltos pelas células satélites (adaptado de Machado, 2006).	10
Figura 2.3 A seta indica a célula de Schwann, que forma a bainha de mielina dos axônios. Podem-se notar espaços entre elas, sem esse preenchimento, denominado de Nódulo de Ranvier (adaptado de Machado, 2006).	11
Figura 2.4 Figura 6 Desenho esquemático de um oligodendrócito (seta), em torno do axônio, no sistema nervoso central (adaptado de Pinel, 2005).	11
Figura 2.5 Desenho esquemático de microgliócitos (adaptado de Machado, 2006, com base no esquema de del Río Hortega).	12
Figura 2.6 Desenho esquemático de um astrócito fibroso do córtex cerebral de rato. Podem-se observar os prolongamentos pediculares que se encostam ao endotélio dos vasos (adaptado de Moura-Neto & Lent, 2008).	13
Figura 2.7 Desenho esquemático de um astrócito protoplasmático do córtex cerebral de rato (adaptado de Moura-Neto & Lent, 2008).	13
Figura 3.1 Desenho esquemático da rede de interações entre os próprios astrócitos (fibrosos e protoplasmáticos) e entre estes e os neurônios. Podem-se notar os prolongamentos astrocitários direcionados às várias estruturas: Nódulos de Ranvier, sinapses, vasos sanguíneos, superfície do ventrículo e do espaço subaracnoideo (adaptado de Laming, 1998).	20

Lista de Figuras

- Figura 3.2 Esquema geral da interação astrócito-astrócito e astrócito-neurônio 21
(adaptado de Ransom & Ye, 2005).
- Figura 3.3 Esquema geral da interação entre neurônios e astrócitos (adaptado de 23
Newman, 2005, e Ransom & Ye, 2005).

Lista de Abreviaturas

ATP	Trifosfato de Adenosina
GABA	Ácido gama-aminobutírico
NMDA	N-metil-D-aspartato

Sumário

Introdução	1
Capítulo I - Das concepções primitivas sobre o sistema nervoso à teoria moderna neuronal e suas limitações	4
Capítulo II – A visão tradicional das células gliais	9
Classificação e caracterização das células gliais	9
Aspectos ontogenéticos	14
Aspectos filogenéticos	16
Capítulo III – A contribuição dos astrócitos no processamento do repertório comportamental	18
A interação neurônio e astrócito	19
Como ocorre a comunicação entre os neurônios e os astrócitos?	19
A comunicação astrócito-astrócito	21
A comunicação astrócito-neurônio	22
Como tais interações estão implicadas com o processamento de informações, a aprendizagem e a memória?	25
Conclusão	30
Referências Bibliográficas	31

Há mais de 2.500 anos, o homem tenta encontrar respostas para as questões relativas ao funcionamento do sistema nervoso. A ideia de um órgão centralizador, responsável pelo comportamento e funções superiores do organismo, começou a ser mais sistematicamente refletida pelos gregos, relegando a um segundo plano o coração, considerado importante para essas ações (Finger, 1994, 2000; Lambert & Kinsley, 2006). Desde então, até o estabelecimento da teoria neuronal nos fins do século XIX e começo do século XX, muitas propostas teóricas surgiram, porém sempre predominou certo dualismo: a existência de uma entidade não-material contrapondo-se a uma entidade física, material (Finger, 1994, 2000). Tal dualismo mente-cérebro tem sido uma marca em toda a história das neurociências.

O avanço das técnicas de investigação, sobretudo no século XIX, lançou as bases para a teoria neuronal clássica, defendida por Ramón y Cajal, superando uma série de discussões sobre como estariam organizadas as células principais do sistema nervoso, de forma reticular ou individualizada, e como seria a comunicação entre elas (Brodal, 1984; Finger, 1994, 2000; Williams, Warwick, Dyson & Bannister, 1995). Todavia, as muitas inovações metodológicas empregadas no século XX trouxeram muitos impasses à visão tradicional, quer por mostrar a riqueza da comunicação sináptica, quer por trazer novos dados empíricos sobre as células gliais (Brodal, 1984; Hof, Trapp, De Vellis, Claudio & Colman, 2003; Laming, 1998; Swanson, 2005).

As células gliais ou células da neurógliia eram vistas apenas como tendo uma função de suporte e apoio aos neurônios (Hof & cols., 2003). Pertencendo ao sistema nervoso central e periférico, muitas outras funções foram descobertas, e hoje é impossível se pensar a fisiologia do sistema nervoso sem considerar a associação intrínseca entre os neurônios e as células gliais (Allen & Barres, 2005; Haydon, 2001). Exemplo dessa interação no sistema nervoso central, cada vez mais pesquisada, é o papel modulador dos astrócitos na comunicação entre os neurônios, com suas consequências para a plasticidade cerebral ou, em outras palavras, a capacidade de poder alterar a eficácia e a formação de novas sinapses (Ullian, Sapperstein, Christopherson & Barres, 2001; Ullian, Christopherson & Barres, 2004).

O objetivo geral desta monografia é discutir as novas evidências do papel dos astrócitos como importantes na aquisição e manutenção do repertório comportamental do organismo. A principal questão é saber como a interação dessas células com os neurônios

afeta a comunicação sináptica, e por consequência, o processamento das informações, a aprendizagem e a formação da memória.

Os objetivos específicos são, primeiramente, discorrer um pouco da história das concepções teóricas sobre o sistema nervoso central, caracterizando o aparecimento da teoria neuronal e suas limitações. Estas, decorrentes, sobretudo, de um conjunto de dados empíricos, que revelam uma complexa comunicação sináptica, inclusive uma rede de interações entre os neurônios e as células gliais. Em segundo, caracterizar a visão tradicional sobre as células gliais, no que se refere à classificação e às características morfológicas e fisiológicas, assim como as ontogenéticas e filogenéticas. Por último, mostrar as novas evidências da contribuição dos astrócitos para o próprio comportamento animal.

Tais estudos têm possibilitado uma nova visão sobre o funcionamento do sistema nervoso central, o que faz necessária a postulação de uma nova reflexão teórica, que considere a complexa rede de interações entre as células gliais e os neurônios (Banaclocha, 2007; Mitterauer & Kopp, 2003). Dentre estas, os astrócitos exercem uma relevante função como modulador da comunicação sináptica (Araque, 2008; Santello & Volterra, 2009; Swanson, 2005), com prováveis implicações para as funções superiores do cérebro (Newman, 2005). Cabe ainda acrescentar que os resultados de muitas dessas pesquisas foram obtidos a partir de preparações de tecidos ou culturas de células. Portanto, futuras investigações deverão examinar e mapear essa contribuição na espécie viva (Newman, 2005). Desse modo, o assunto abordado nesta monografia é bastante atual, e deverá trazer novos conhecimentos para as neurociências nas próximas décadas.

No capítulo I, há uma descrição de várias teorias sobre o sistema nervoso, desde épocas antigas até o tempo mais moderno. Procura-se mostrar diversas teorias, e como o progresso das técnicas de investigação afetou o surgimento de novas ideias nas neurociências, principalmente nos séculos XIX e XX. Tal impulso científico foi decisivo para o estabelecimento da teoria neuronal clássica, ao mesmo tempo que possibilitou novas descobertas, acarretando muitas críticas à mesma. Um dos exemplos mais marcantes se relaciona com a investigação sobre a função da neurógliia. Nesse sentido, existe também uma preocupação em discutir como as ideias sobre a função das células gliais se modificaram desde sua primeira observação, ocorrida na segunda metade do século XIX.

No capítulo II, a classificação e as características das células gliais do sistema nervoso central e periférico são abordadas. Os aspectos morfológicos e fisiológicos são descritos, e também se discutem questões relativas à ontogenia e a filogenia. Busca-se mostrar a visão

comumente conhecida sobre a neuróglia, sem apresentar os resultados gerados pelas pesquisas dos últimos quinze anos.

No capítulo III, tema central deste trabalho, procura-se discutir as novas evidências sobre o papel dos astrócitos na modulação da comunicação sináptica, e as implicações decorrentes relacionadas com o comportamento. São abordados assuntos tais como a interação entre os próprios astrócitos, além destes com os neurônios.

Capítulo I – Das concepções primitivas sobre o sistema nervoso à teoria moderna neuronal e suas limitações

Desde as antigas civilizações, o conhecimento sobre a importância do sistema nervoso como centro controlador do comportamento se modificou substancialmente (Finger, 1994, 2000). Devido às limitações das técnicas de dissecação desse tempo, havia um conceito primitivo sobre o cérebro e os nervos. Assim, o cérebro tinha um papel secundário ao coração, verdadeiro órgão vital para nossas ações e emoções (Finger, 1994, 2000; Lambert & Kinsley, 2006), de acordo com as concepções daquela época e que perduraram até bem pouco tempo atrás.

Segundo Kolb e Whishaw (2002), Aristóteles propunha que as funções intelectuais superiores são produzidas por uma entidade não material, independente do corpo, denominada Psique. Assim, os pensamentos, as percepções, as emoções, a memória, a razão, os desejos, estariam a ela subordinados e por ela governados. Cabia ao cérebro a mera função de esfriar o sangue (Finger, 1994, 2000; Kolb & Whishaw, 2002)

Contudo, Hipócrates, por volta do quarto século antes da Era Comum, já admitia a possibilidade de o cérebro ter um controle importante sobre o comportamento (Finger, 1994, 2000; Lambert & Kinsley, 2006). Para Hipócrates e sua escola, ao se tratar o cérebro doente ou lesionado, procurava-se restaurar o equilíbrio dos quatro humores ou líquidos corporais existentes no corpo: bile amarela, bile negra, fleuma e sangue (Lambert & Kinsley, 2006). De acordo ainda com esses autores, a realização de trepanações visava drenar algum desses líquidos que estivesse em excesso, prejudicando a saúde do organismo.

Mais tarde, no segundo século da Era Comum, Galeno, médico romano, se destacou pela realização de investigações empíricas das funções cerebrais em primatas, porcos, bois e cães (Finger, 2000; Lambert & Kinsley, 2006). Ele admitia existir nos ventrículos cerebrais os espíritos animais – quer gerados a partir dos espíritos vitais do coração, localizados na rede de artérias circunvizinhas à hipófise, quer gerados a partir do próprio tecido cerebral no revestimento vascular dos ventrículos (Finger, 1994, 2000; Lambert & Kinsley, 2006). Galeno postulou que “esses espíritos animais eram armazenados nos ventrículos cerebrais e, quando necessário, podiam realizar feitos impressionantes, como mover músculos ou transmitir informações sensoriais do corpo para o cérebro” (Lambert & Kinsley, 2006; p. 62).

Essa compreensão prevaleceu até a época de Descartes, marcando toda a prática médica na Idade Média (Finger, 2000). Apesar de esse pensador francês ter sido influenciado por esses modelos, sua proposta era mais sofisticada. Ele aperfeiçoou, de certo modo, a concepção dualista sobre o homem, desenvolvida inicialmente pelos gregos, concebendo uma diferenciação de atributos para o corpo e a mente, tentando explicar como ocorre a interação entre uma mente não-material e um cérebro físico (Kolb & Whishaw, 2002).

“Para Descartes, a maioria das atividades do corpo, como sensação, movimentação, digestão, respiração e sono, pode ser explicada pelos princípios mecânicos pelos quais o corpo físico e o cérebro funcionam. A mente, por outro lado, é não-material, separada do corpo, e responsável pelo comportamento racional”. (Kolb & Winshaw, 2002; p. 9)

Para tanto, defendeu a ideia, devido à sua singularidade anatômica, de que o corpo pineal faria a mediação entre os dois sistemas (Kolb & Whishaw, 2002; Lambert & Kinsley, 2006). Se os resquícios de antigas teorias ainda se notam no modelo cartesiano, não deixa de ser inovadora sua proposta, inspirada em engenhocas mecânicas. Os nervos não eram mais vistos como simples vias de tráfegos para humores ou espíritos animais; ao contrário, serviam como condutos do fluxo ventricular aos músculos (Kolb & Whishaw, 2002).

Nos séculos seguintes, muito se avançou no estudo do cérebro, sobretudo com a melhor sistematização dos métodos neuroanatômicos, proporcionada pelo desenvolvimento do ensino nas escolas médicas (Finger, 1994, 2000). Por sua vez, uma nova perspectiva se tornou possível quando se descobriram inúmeras propriedades da eletricidade e do magnetismo, nos séculos XVI, XVII, XVIII e XIX (Finger, 1994, 2000; Williams, Warwick, Dyson & Bannister, 1995). Tais conceitos trariam novos modelos e possibilidades de investigação sobre o sistema nervoso, com o aparecimento das pesquisas neurofisiológicas. E, no século XX, pôde-se observar o emprego constante de técnicas cada vez mais precisas e refinadas, com o registro da atividade elétrica de múltiplos neurônios.

Outro ponto relevante se deu com a invenção do microscópio, no século XVI, e seu aperfeiçoamento posterior nos séculos seguintes (Williams & cols., 1995). Esse instrumento ampliou os horizontes de pesquisa, sobretudo com a utilização disseminada do mesmo no século XIX, e, concomitantemente, com o desenvolvimento de melhores técnicas de fixação, de cortes seccionais – longitudinais e transversais – e de coloração do material histológico a ser investigado (Williams & cols., 1995). Tais circunstâncias possibilitaram a descoberta dos

constituintes do tecido nervoso. Somente na primeira metade do século XIX, as investigações de Ehrenberg, Schwann e Schleiden permitiram a formulação da teoria celular, e em especial do conceito de célula neuronal ou neurônio (Finger, 1994, 2000; Williams & cols., 1995).

Ao longo de todo o século XIX, várias técnicas de coloração do tecido nervoso foram desenvolvidas. Cabe destacar as contribuições de Gerlach, Golgi, Nissl e Ramón y Cajal, na segunda metade do século XIX e início do século XX (Brodal, 1984; Finger, 1994, 2000; Williams & cols., 1995). Nessa época, duas teorias rivais se estabeleceram. A primeira, comumente conhecida como a teoria reticular ou da rede de organização neural, foi defendida, principalmente, por Golgi; a segunda, a teoria do neurônio, foi formulada por Ramón y Cajal (Brodal, 1984; Finger, 1994, 2000; Williams & cols., 1995). Para os reticularistas, as fibrilas das diferentes células nervosas proporcionariam uma continuidade entre elas. Os oponentes desta teoria, ao contrário, defendiam a individualidade dos neurônios, e estes manteriam contato com outros neurônios, não continuamente (Brodal, 1984; Finger, 1994, 2000; Williams & cols., 1995). Em 1897, Sherrington denominaria o local desses contatos como sinapse (Brodal, 1984).

As investigações, desenvolvidas no século XIX e no início do século XX, consolidaram a teoria clássica do neurônio, cujos pressupostos básicos eram: a individualidade da célula neuronal; a exclusividade na transmissão dos impulsos nervosos; sentido unidirecional – os dendritos recebem influências de outros neurônios, enquanto o axônio envia o impulso gerado no neurônio para suas próprias extremidades; as demais células, próximas ao tecido nervoso, teriam outro papel (Brodal, 1984). A Figura 1.1, abaixo, ilustra essa visão:



Figura 1.1 Modelo clássico do neurônio, no qual o fluxo de informações é unidirecional, e as células são individualizadas. As setas apontam os neurônios pré e pós-sinápticos (adaptado de Laming, 1998).

No século XX, essa visão clássica do neurônio se modificou (Brodal, 1984). Para este autor, as investigações neuroanatômicas e neurofisiológicas têm permitido a visualização de novos tipos de sinapses (dendrodendríticas, dendrossomáticas e somatossomáticas), proporcionando “uma imagem muito mais complexa do que pode ser avaliada pela clássica doutrina do neurônio”, e conclui: “as possibilidades de interações mútuas entre neurônios parecem ser quase ilimitadas” (p. 29).

Por sua vez, as investigações sobre as células gliais, descritas na segunda metade do século XIX (Hof & cols., 2003), têm apontado nas duas últimas décadas um papel mais ativo no comportamento, e em especial na cognição, sobretudo quando se investigam as funções das células astrocíticas (Laming, 1998; Swanson, 2005). Para alguns neurocientistas, a glia é considerada como “o gigante adormecido das neurociências”, e acreditam que se poderá demonstrar que “contribui muito mais significativamente para o processamento de informações no encéfalo do que se pensa hoje” (Bear, Connors & Paradiso, 2002, p. 43).

É importante esclarecer que as ideias sobre o papel da glia no comportamento não são novas. De fato, um texto de Lashley, citado por Galambos (1961), refere-se à teoria do médico Schleich, que tenta explicar as funções psicológicas com base no papel da neuróglio. Galambos (1961), na década de 60, propunha um modelo para o funcionamento do cérebro, no qual a glia e os neurônios trabalhariam juntos no processamento das informações necessárias para o estabelecimento do repertório comportamental. Em vez de usar o clássico termo sinapse, ele concebia as gliapses, com três tipos de interações: neurônio e glia, glia e glia, glia e neurônio, conforme se pode visualizar na Figura 1.2 abaixo:

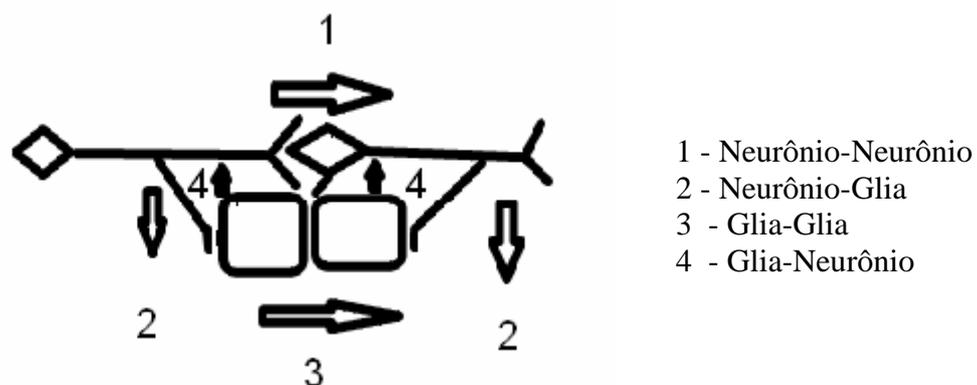


Figura 1.2 Modelo de comunicação entre neurônios e células gliais (adaptado de Galambos, 1961).

Segundo esse autor — que divergia da concepção tradicional da glia como apenas um suporte isolante ou nutritivo, necessário à comunicação neuronal — elas desempenhariam outras funções também:

“As células gliais agem, de um modo desconhecido, para organizar os neurônios. Elas proveem as bases para os “campos”, “assembleias de células”, e concepções similares postuladas por biólogos – experimentais e “teóricos”. A microscopia eletrônica nos mostra a glia a cobrir, circundar, e conectar-se ao corpo somático, ao axônio e aos dendritos — em locais distantes das terminações axonais sinápticas — e isto poderia ocorrer por tal arranjo permitir aos neurônios que transmitam mensagens coerentes, de maneira organizada. Glia poderia receber impulsos aferentes, organizá-los de algum modo antes de permitir o fluxo eferente da informação, e de outro modo ainda ser compreendida por intervir como ordenadora dos eventos neuronais. Um cérebro sem uma glia, nessa concepção, seria um computador gigante operando aleatoriamente, em razão da falta de um programa.”¹ (Galambos, 1961, p. 131)

Isso tem também abalado a teoria clássica do neurônio. Esses novos achados sobre o papel da neurógliã reforçam a seguinte afirmação de Brodal (1984), ainda que ele reportasse somente ao neurônio: “é difícil a formulação de uma teoria que incorpore as novas informações em um quadro coerente” (p. 28).

¹ Tradução livre: “*The glia cells act in some Unknown manner to organize neurons. They provide the basis for the “fields”, “cell assemblies”, and similar conceptions so many biologists – experimental and “theoretical” – have been forced to postulate. The electron microscope shows glia to invest, surround, and attach itself to nerve soma, axons, and dendrites – out to the finest terminals in the neuropil of C. Judson Herrick – and this may be so because that arrangement is precisely what enables neurons to transmit coherent, organized messages. Glia could receive afferent impulses, organize them somehow before permitting efferent outflow, and in still other ways yet to be discovered intervene so as to give order to neural events. A brain without glia would, in this conception, be a giant computer operating at random for lack of a program*”.

Capítulo II – A visão tradicional das células gliais

As células gliais ou células da neuróglia foram descritas pela primeira vez, em 1859, por Rudolph Virchow, médico polônes, e melhor caracterizadas pelos neurocientistas Ramón y Cajal e Pio Del Rio-Hortega (Hof, Trapp, De Vellis, Claudio & Colman, 2003; Moura-Neto & Lent, 2008). Posteriormente, puderam-se distinguir quatro tipos de células morfológicas no sistema nervoso central: oligodendrócitos, astrócitos, micróglia e as células endimárias, ao passo que, no sistema nervoso periférico, encontram-se as células de Schwann e as células satélites (Kandel, 2003; Machado, 2006).

O significado do termo glia é cola (Moura-Neto & Lent, 2008). Daí, entender-se neuróglia como “cola de nervos” (Lambert & Kinsley, 2006; Moura-Neto & Lent, 2008). Não é sem razão que a ideia clássica para o papel dessas células se remeta, inicialmente, a apenas permitir que o sistema nervoso esteja unido (Purves, Augustine, Fitzpatrick, Katz, LaMantia, McNamara & Williams, 2005). Rudolph Virchow admitia constituírem um tecido conjuntivo inativo, com uma função de sustentação e suporte ao neurônio (Hof & cols., 2003).

Durante o século XX, outras funções foram sendo descobertas, tais como aquelas relacionadas à nutrição, à reserva, à defesa e ao isolamento (Carlson, 2002; Hof & cols., 2003; Kandel, 2003; Laming, 1998; Lent, 2001; Machado, 2006; Moura-Neto & Lent, 2008; Purves & cols., 2005). E, nos dias atuais, como já apresentado anteriormente, discute-se o papel dos astrócitos, em suas interações com os neurônios, no processamento ativo de informações (Araque, 2008; Laming, 1998; Newman, 2005).

Classificação e caracterização das células gliais

A neuróglia é classificada nos vertebrados em macróglia e micróglia (Kandel, 2003; Machado, 2006). No primeiro grupo, encontram-se os oligodendrócitos e os astrócitos, derivados do neuroectoderma, e as células de Schwann, derivadas da crista neural. No segundo grupo, os microgliócitos, cuja origem é mesodérmica (Lent, 2001). Já as células endimárias (Figura 2.1) são originárias do neuroepitélio embrionário, e revestem as paredes

dos ventrículos cerebrais, do aqueduto cerebral e do canal da medula espinhal (Machado, 2006).



Figura 2.1 Desenho esquemático das células ependimárias em uma das paredes do ventrículo cerebral (adaptado de Laming, 1998).

No sistema nervoso periférico, a neuróglia é formada pelas células satélites, que circundam o pericário dos neurônios dos gânglios sensitivos e do sistema nervoso autônomo, e as células de Schwann, que quando envolvem os axônios, formam a bainha de mielina, conforme se pode ser visto na Figuras 2.2 e 2.3, respectivamente (Kandel, 2003; Machado, 2006).



Figura 2.2 Desenho baseado em uma fotomicrografia que mostra os corpos dos neurônios de um gânglio sensitivo, envoltos pelas células satélites (adaptado de Machado, 2006).

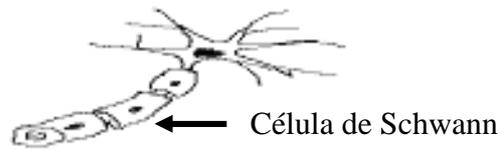


Figura 2.3 A seta indica a célula de Schwann, que forma a bainha de mielina dos axônios. Podem-se notar espaços entre elas, sem esse preenchimento, denominado de Nódulo de Ranvier (adaptado de Machado, 2006).

Os oligodendrócitos, no sistema nervoso central, estão envolvidos com a produção da bainha de mielina e servem de suporte para os axônios (Carlson, 2002; Kandel, 2003; Machado, 2006). Segundo Kandel (2003), as células de Schwann revestem cada uma delas apenas um internodo axonal, diferenciando-se dos oligodendrócitos, que conseguem cobrir em torno de 15 internodos cada um deles (Figura 2.4).

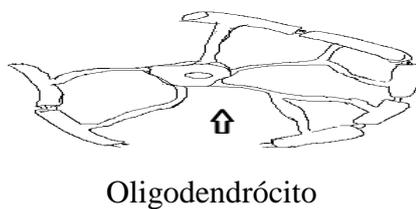


Figura 2.4 Desenho esquemático de um oligodendrócito (seta), em torno do axônio, no sistema nervoso central (adaptado de Pinel, 2005).

Os microgliócitos (Figura 2.5) possuem as seguintes funções: fagocitose de neurônios patológicos; proteção contra microorganismos invasores; desencadeamento de respostas inflamatórias diante de injúrias ou lesões ao cérebro (Aloisi, 1999; Carlson, 2002; Kandel, 2003; Machado, 2006). Só são ativadas nessas ocasiões, permanecendo-as em repouso nas demais (Kandel, 2003). Elas fagocitam e sintetizam citocinas e outros mediadores, que exercem atividades citolíticas e citotóxicas (Aloisi, 1999). De acordo com este autor, existem cada vez mais evidências de os astrócitos também participarem dessa resposta imune, com a eliminação de patógenos dentro do cérebro.

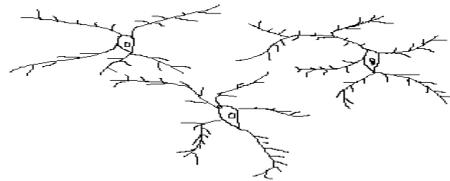


Figura 2.5 Desenho esquemático de microgliócitos (adaptado de Machado, 2006, com base no esquema de del Río Hortega).

Cabe aqui destacar os astrócitos, como objeto desta monografia que o são (ver Figura 4). Segundo Ramón y Cajal, dois tipos morfológicos podem ser distinguidos: os astrócitos fibrosos (Figura 2.6), encontrados principalmente na substância branca, e os astrócitos protoplasmáticos (Figura 2.7), predominantes na substância cinzenta (Moura-Neto & Lent, 2008). Suas funções ainda são pouco compreendidas (Moura-Neto & Lent, 2008). Comumente, atribuem-se a estas células as seguintes propriedades:

“fornecem suporte físico para os neurônios e limpam os detritos do cérebro; produzem algumas substâncias químicas de que os neurônios necessitam para executarem suas funções; ajudam a controlar a composição química do fluido que circunda os neurônios por meio de captação ativa ou da liberação de substâncias, cujas concentrações são mantidas dentro de níveis críticos; finalmente, os astrócitos estão envolvidos no fornecimento de nutrição aos neurônios.” (Carlson, 2002, p. 35)

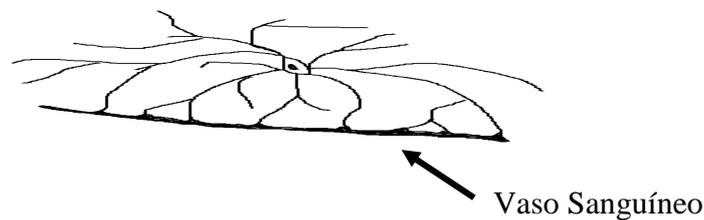


Figura 2.6 Desenho esquemático de um astrócito fibroso do córtex cerebral de rato. Podem-se observar os prolongamentos pediculares que se encostam ao endotélio dos vasos (adaptado de Moura-Neto & Lent, 2008).



Figura 2.7 Desenho esquemático de um astrócito protoplasmático do córtex cerebral de rato (adaptado de Moura-Neto & Lent, 2008).

Kandel (2003) não admite que existam evidências de as células gliais estarem envolvidas no processamento de informação. Muito embora os astrócitos, segundo o mesmo autor, possam ser importantes para “manter a concentração iônica de potássio correta no espaço extracelular entre os neurônios” (p.20), o que fazem por meio da captação do excesso de potássio, permitindo que a função dos neurônios não fique prejudicada. Como citado por Carlson (2002), eles também “captam neurotransmissores das áreas sinápticas após a liberação, e, portanto, ajudam a regular as atividades sinápticas pela remoção dos transmissores” (Kandel, 2003, p. 20-21). Além dessas importantes funções, cabe ainda acrescentar seu papel na formação da barreira hematoencefálica, um revestimento que ocorre nas paredes nos capilares e vênulas do encéfalo, impedindo a entrada de substâncias nocivas do sangue no cérebro (Kandel, 2003).

Aspectos ontogenéticos

As células gliais se multiplicam em quantidade desde o nascimento. Elas terão um papel fundamental como guias na migração dos neurônios, além de direcionarem o crescimento dos próprios axônios (Kandel, 2003; Roots & Laming, 1998). São também conhecidas como glia radial.

No sistema nervoso central, perfazem um número que chega a ser 10 ou 50 vezes maior do que as células neuronais (Kandel, 2003). Muito embora essa proporção entre neurônios e neuróglias seja admitida como sendo verdadeira nestas duas últimas décadas, uma recente pesquisa, utilizando-se de um banco de cérebros humanos, não encontrou grande diferença na contagem entre o número dessas células no córtex cerebral humano: 86,1 +/- 8,1 bilhões de neurônios, e somente 84,6 +/- 9,8 bilhões de células gliais (Azevedo, Carvalho, Grinberg, Farfel, Ferretti, Leite, Jacob Filho, Lent, Herculano-Houzel, 2009).

Semelhantemente ao fenômeno da neurogênese, que ocorre, sobretudo, na região do hipocampo, do bulbo olfatório e do neocórtex (Eriksson, Perfilova, Björk-Eriksson, Alborn, Nordborg, Peterson & Gage, 1998; Gould & Gross, 2002; Gross, 2009), as células gliais estão sempre sendo renovadas (Kolb & Whishaw, 2002). Estas, por sua vez, têm sua proliferação reduzida por condições estressantes crônicas e depressão, o que pode ser revertido com a

utilização de medicação antidepressiva (Banar & Duman, 2007; Banar, Valentine, Li, Gourley, Taylor & Duman, 2007; Dranovsky & Hen, 2006).

Sabe-se que, por meio da necropsia de cérebros de pacientes deprimidos, há uma diminuição do número de células da glia no córtex pré-frontal (Banar & cols., 2007). Estes autores, utilizando-se de um modelo experimental de estresse crônico em ratos adultos por quinze dias, verificaram, após serem sacrificados, que houve uma redução da proliferação celular no neocórtex de aproximadamente 35%, como um dos prováveis mecanismos subjacentes responsáveis pela redução da quantidade de células gliais. Neste estudo, eles afirmam que esta redução é dependente da duração, intensidade e do tipo de estresse. Ocorreu também um decréscimo do número de oligodendrócitos e de células endoteliais.

No tocante à mielinização, os oligodendrócitos exercem um papel importante no sistema nervoso central. Eles garantirão um funcionamento do cérebro adulto normal, conferindo-lhe maturação de suas áreas, o que possibilita o controle de comportamentos mais complexos (Kolb & Whishaw, 2002). Esse processo se dá com um aumento em volume da substância branca subcortical, e implica numa maior rapidez de condução do impulso elétrico, com bastante fidelidade, na comunicação entre as diferentes regiões do cérebro (Herculano-Houzel, 2005).

Girard, Raybaud e du Lac (1991) afirmam que o processo de mielinização é diferenciado tanto em relação à velocidade quanto ao tempo nas diferentes regiões do cérebro. Por exemplo, em estudos baseados em neuroimagem funcional de regiões do córtex cerebral humano, em diferentes idades – infância e adolescência, mostraram que as últimas regiões a se mielinizarem pertencem ao córtex pré-frontal (Marsh, Gerber & Peterson, 2008). Esses estudos corroboram as observações e a hipótese de Paul Flechsig, realizadas no início do século XX, segundo a qual “as áreas com maturação precoce controlam movimentos relativamente simples ou análises sensoriais, enquanto as áreas com mielinização tardia controlam as funções mentais mais elevadas” (Kolb & Whishaw, 2002, p. 253).

É preciso acrescentar, em apoio às pesquisas de Paul Flechsig, que, até mesmo em determinada estrutura, a rapidez dessa mielinização varia ao longo do tempo (Girard, Raybaud & du Lac, 1991). Dois estudos recentes, realizados em crianças de diferentes idades, analisaram essas mudanças pelo emprego da técnica do imageamento por ressonância magnética funcional (IRMf) em áreas relacionadas à linguagem encontradas nos lobos frontal e temporal. Os achados demonstram uma relação na rápida aquisição do vocabulário e o grau de mielinização (Pujol, Soriano-Mas, Ortiz, Sebastián-Gallés, Losilla & Deus, 2006; Su, Kuan, Kaga, Sano & Mima, 2008). Neste último trabalho, 25 adultos, com idades variando

entre 14 e 83 anos, serviram como controle. As imagens do cérebro desses sujeitos mostraram que essa maturação ocorre continuamente, ainda que em velocidade muito menor.

Aspectos filogenéticos

Está cada vez mais consolidado o conhecimento de que, durante a evolução do sistema nervoso central, os neurônios e as células gliais estiveram bastante associados, possibilitando o aparecimento de comportamentos cada vez mais complexos (Roots & Laming, 1998). Nesse mesmo trabalho, afirmam que os astrócitos se tornaram cada vez mais numerosos e diferenciados, comparando-se filogeneticamente diferentes vertebrados. Além do mais, ao se referirem aos oligodendrócitos, comentam que nos mamíferos a diferenciação dessas células é completa em relação a outras classes de animais como as aves, os répteis, por exemplo, com o revestimento de mielina sendo mais desenvolvido naqueles do que nesses.

Nansen, em 1886, citado por Galambos (1961), considerava a neurógliã como a base da inteligência, em razão do aumento do seu número na evolução filogenética, desde os animais inferiores aos superiores. É claro que um contraponto precisa ser esclarecido, pois ocorre também um crescente incremento dos neurônios de associação ou interneurônios, o que se atribui o aparecimento de comportamentos cada vez mais complexos (Machado, 2006).

Para Roots e Laming (1998), que analisaram a evolução dos gânglios cerebroides dos invertebrados, tais células estiveram envolvidas com a melhor compartimentalização da circuitaria neuronal e a existência de um ambiente mais constante, o que permitiu uma comunicação mais efetiva. Em relação aos vertebrados e moluscos cefalópodes, “o tamanho do cérebro teve uma menor restrição, e deste modo ambos os números de neurônios e de células gliais puderam aumentar para permitir vias alternativas para o processamento de informação, integração e execução de resposta”² (Roots & Laming, 1998, p. 22). Na própria evolução do cérebro dos mamíferos placentários, em especial os primatas, a glia está cada vez mais implicada com um arranjo arquitetônico em forma colunar (Roots & Laming, 1998),

² Tradução livre do seguinte trecho: “brain size was a minor constraint and so both neuronal and glial numbers could increase to allow alternative pathways for information processing, integration and response execution.”

com implicações fisiológicas e metabólicas (Goldman-Rakic, 1984, citado por Roots & Laming, 1998).

É comumente aceito, ao longo da evolução, que a razão entre o número de células gliais para o número de neurônios se eleve com o aumento da massa do cérebro (Herculano-Houzel, Collins, Wong & Kaas, 2007). Contudo, Herculano-Houzel e colaboradores (2006), quando fazem a comparação do córtex cerebral de 14 primatas de espécies diferentes (*Otolemur garnettii*, *Callithrix jacchus*, *Aotus trivirgatus*, *Macaca mulatta* e *Tupaia glis*), não apoiam essa ideia. Do mesmo modo, não foi encontrada diferença significativa nessa proporção em amostras do córtex de cérebros humanos (Azevedo & cols., 2009).

Ao que parece, toda essa controvérsia na literatura está associada ao emprego da metodologia usada na contagem de células neuronais e gliais. Os trabalhos acima apontados, inclusive um realizado anteriormente utilizando-se cérebros de roedores (Herculano-Houzel, Mota & Lent, 2006), demonstraram que o aumento do tamanho do cérebro junto com o aumento da média do tamanho dos neurônios leva ao aumento da relação glia/neurônio, como ocorre em roedores; porém, quando isso não acontece, essa proporção permanece constante, como verificado em primatas, humanos e não humanos (Azevedo & cols., 2009; Herculano-Houzel, Mota & Lent, 2006). É preciso ainda acrescentar que a relação total de massa de células neuronais e não neuronais é mantida constante em roedores e primatas (Herculano-Houzel & cols., 2007; Herculano-Houzel, Mota & Lent, 2006).

Capítulo III – A contribuição dos astrócitos no processamento do repertório comportamental

Muitas vezes na ciência, o cientista parece redescobrir antigas ideias, as quais foram deixadas de lado, em razão de se entenderem na época como simples especulação, e serem de difícil comprovação. Uma das razões é a falta de métodos que possam elucidar as questões mais ousadas; a outra é o preconceito gerado pela teoria dominante, o que implica a ausência de discussões de propostas alternativas nos centros de pesquisa. Consciente dessas dificuldades, Ramón y Cajal, 1899, citado por Araque (2008), já se preocupava se a neurógliia teria um papel ativo, e não um suporte passivo aos neurônios. Não conseguiu responder a essa pergunta justamente pela carência de técnicas de investigação apropriadas existentes em sua época, deixando essa elucidação para as próximas gerações de pesquisadores, não estritamente vinculadas à ideologia dominante presente nas academias.

Como discutido anteriormente, a relevância das células gliais na cognição, em especial os astrócitos, já foi defendida em fins do século XIX e início do século XX. Durante a primeira metade deste último século, esse debate fora esquecido. Somente na década de 60, Galambos (1961) voltara a defender uma interação mais forte das células gliais com os neurônios no processamento de informações.

Desde a última década do século XX, o interesse das neurociências pelo papel da neurógliia só tem aumentado. As evidências apontam um papel mais ativo dos astrócitos na comunicação sináptica do sistema nervoso (Araque, 2008; Koslov, Ângulo, Audinat & Charpak, 2006; Fields & Stevens-Graham, 2002; Newman, 2005; Perea & Araque, 2005; Ng, Regan & O'Dwod, 1998; Salm, Hawrylak, Bobak, Hatton & Aoki, 1998; Santello & Volterra, 2009; Ullian & cols., 2001; Ullian, Christopherson & Barres, 2004; Vesce, Bezzi & Volterra, 2001), na plasticidade cerebral (Muller, 1998; Theodosios & Poulain, 1999; Ullian & cols., 2001; Ullian, Christopherson & Barres, 2004; Slezak & Pfriederger, 2003) e na formação da memória (Ng, Regan & O'Dwod, 1998).

Essas pesquisas apontam para a necessidade de se repensar o conceito sobre o funcionamento do sistema nervoso central, com ênfase maior no papel da interação neurônios e astrócitos no processamento de informações, na aprendizagem e na memória (Araque, 2008; Laming, 1998; Newman, 2005). De fato, Swanson (2005) assinala que os astrócitos, além de outros tipos de células gliais como os oligodendrócitos e a micrógliia, estão implicados com a

recaptação de vários neurotransmissores: glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina, histamina, entre outros. Contudo, muitos cientistas ainda se mantêm céticos, conferindo ainda uma função principal às células neuronais (Kandel, 2003). Talvez, o principal motivo seja a falta de capacidade dos astrócitos de produzirem potenciais de ação, apesar de serem excitáveis e poderem se comunicar por meio de mensageiros químicos, denominados de gliotransmissores (Moura-Neto & Lent, 2008).

É muito difícil ainda formular uma teoria que possa incluir o significado fisiológico da interação dessas células da neuróglia com os neurônios. Recentemente, diversas hipóteses têm sido propostas. Algumas estão relacionadas ao processamento da memória no córtex cerebral humano (Banachlocha, 2002, 2004, 2007), e inclusive com implicações para o fenômeno da consciência (Mitterauer & Kopp, 2003).

Por outro lado, existe toda uma complexidade relacionada à própria comunicação entre os neurônios, como apontado por Brodal (1984). A descoberta de vários tipos de sinapses – dendrodendríticas, dendrossomáticas e somatossomáticas – é um exemplo. Além do mais, a maneira como a arquitetura do córtex cerebral é organizada, em camadas e colunas (Kandel, 2003), e como suas células interagem entre si está longe de ser compreendida.

Portanto, os trabalhos citados acima trazem muito mais desafios, o que torna distante a elaboração de um modelo teórico que contemple todos esses dados. E não são poucos, como se podem observar nos dois tópicos apresentados abaixo, em forma de questões ainda não totalmente respondidas. Nestes, alguns exemplos são elencados, elucidando-se como essa interação neurônio-astrócito acontece, e como esta pode estar envolvida com a aprendizagem e a memória.

A interação neurônio e astrócito

Como ocorre a comunicação entre os neurônios e os astrócitos?

Os astrócitos são dispostos de forma “estrelada”, no sistema nervoso central, e possuem morfologias as mais diversas, o que pode refletir, provavelmente, em diferentes capacidades funcionais (Laming, 1998). Como se pode visualizar na Figura 3.1, a região central dessas células emite prolongamentos que podem circundar o espaço ao redor das

sinapses, a região dos nodos de Ranvier, os capilares, ou projetar para a superfície interna que delimita os ventrículos cerebrais e o espaço subaracnóideo (Hof, Trapp, De Vellis, Claudio & Colman, 2003; Kandel, 2003; Laming, 1998; Moura-Neto & Lent, 2008).

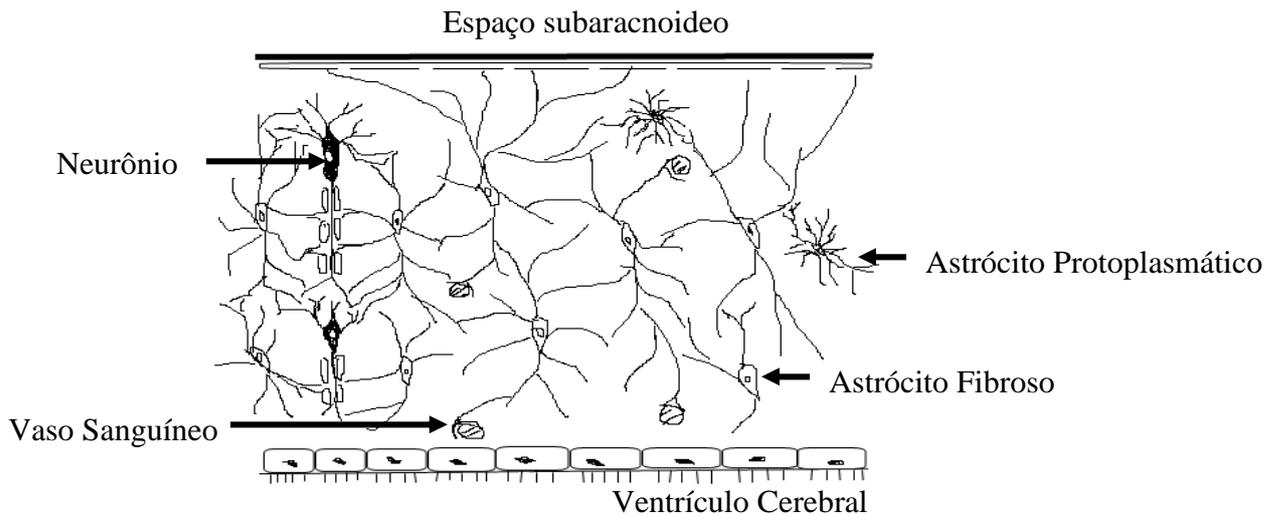


Figura 3.1 Desenho esquemático da rede de interações entre os próprios astrócitos (fibrosos e protoplasmáticos) e entre estes e os neurônios. Podem-se notar os prolongamentos astrocitários direcionados às várias estruturas: Nódulos de Ranvier, sinapses, vasos sanguíneos, superfície do ventrículo e do espaço subaracnoideo (adaptado de Laming, 1998).

Como dito anteriormente, os astrócitos são classificados em dois tipos morfológicos distintos: os fibrosos e os citoplasmáticos. Segundo Moura-Neto e Lent (2008), os astrócitos fibrosos são considerados uma reserva energética do cérebro, em razão da presença em seu citoplasma de grânulos de glicogênio. Eles são mais frequentes na substância branca, são orientados paralelamente aos axônios, e possuem “longos, lisos e delgados prolongamentos, por vezes espinhosos, mas poucos são dicotomizados com ramificações” (p. 82). Por sua vez, os astrócitos protoplasmáticos, predominantes na substância cinzenta, possuem “inúmeros prolongamentos finos e curtos, ásperos, às vezes ondulados, e muito ramificados” (Moura-Neto & Lent, 2008, p. 82).

A comunicação astrócito-astrócito

As células astrocitárias formam uma rede um tanto complexa, e por meio de seus prolongamentos emitidos, se comunicam entre si por junções do tipo *gap* ou por hemicanais, formados por proteínas denominadas de conexinas. Assim, a união de seis destas proteínas formaria um hemicanal; por sua vez, a junção de dois hemicanais comporia uma junção comunicante do tipo *gap* (Fields & Stevens-Graham, 2002; Ransom & Ye, 2005). Esses dois exemplos de estruturas possibilitam a troca livre de íons e moléculas orgânicas pequenas (Laming, 1998; Ransom & Ye, 2005). Loewenstein, 1981, citado por Ransom & Ye, 2005, afirma que a existência dessas junções permite tais células funcionarem como um todo, devido ao compartilhamento do conteúdo do citoplasma de cada uma entre elas.

Dessa forma, fica muito mais adequado o estabelecimento da homeostase, com a difusão de substâncias como íons, aminoácidos e produtos do metabolismo interno (Ransom & Ye, 2005). Além do mais, conforme estes dois autores, um estímulo provocado por hormônios ou neurotransmissores em uma célula pode desencadear reações em células adjacentes, por meio de segundos mensageiros, alterações na concentração citoplasmática de Ca^{2+} , o que significa a amplificação de um determinado sinal, gerando o fortalecimento de respostas. Por último, isso pode significar a ocorrência de modificações da excitabilidade de neurônios próximos, com a liberação do glutamato astrocitário, conforme se pode visualizar na Figura 3.2 (Ransom & Ye, 2005).

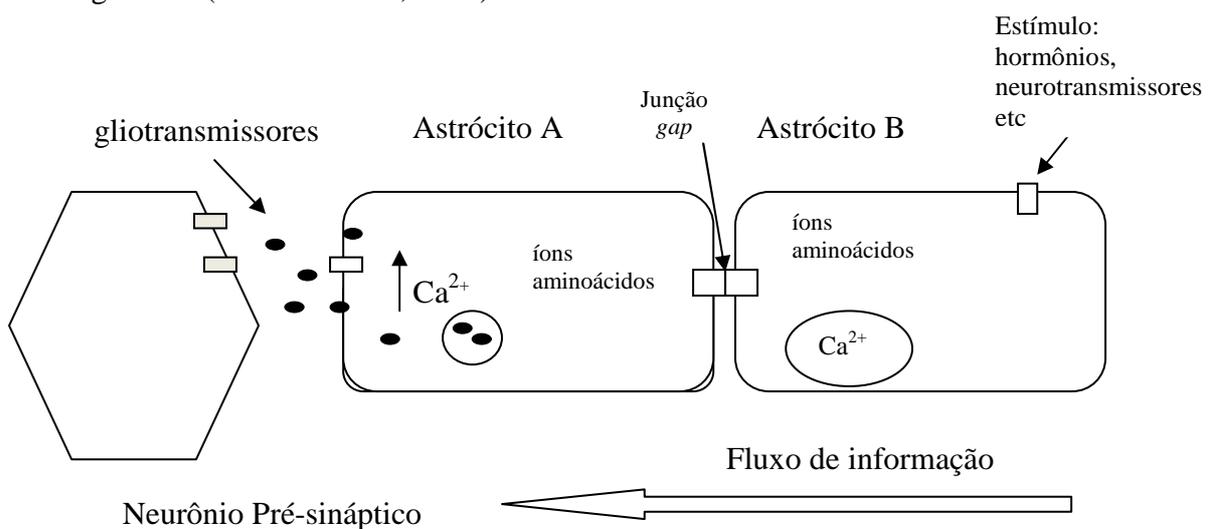


Figura 3.2 Esquema geral da interação astrócito-astrócito e astrócito-neurônio (adaptado de Ransom & Ye, 2005).

Não é completamente esclarecida a importância dessas estruturas celulares comunicantes no funcionamento do sistema nervoso central (Ransom & Ye, 2005). Seria interessante que novas pesquisas pudessem desvendar mais de suas propriedades na interação entre os astrócitos e os neurônios. Elas facilitariam, em um agrupamento de neurônios, a transmissão sináptica, enquanto em áreas adjacentes aos mesmos o efeito seria o oposto, inibindo-os? Afinal, qual o papel delas na comunicação entre os próprios astrócitos no tocante ao processamento de informações, à aprendizagem e à formação da memória? Estas e tantas outras perguntas ainda se encontram sem respostas.

A comunicação astrócito-neurônio

No tocante à importância da interação entre os astrócitos e as células neuronais, é preciso esclarecer que eles permitem o aumento do número de sinapses maduras, funcionalmente mais fortes e estáveis, o que implica seu papel indutor, estabilizador e mantenedor (Ullian & cols., 2001; Ullian, Christopherson & Barres, 2004). Esses dados corroboram a ideia de Haydon (2001), segundo a qual é impossível decodificar a linguagem do cérebro sem se considerar a intrincada rede de comunicação entre as células gliais e os neurônios.

Não é gratuito, já em fins da década de 90, baseado nos dados sobre a modulação da glia na transmissão sináptica, que Araque, Parpura, Sanzgiri e Haydon (1999) tenham sugerido o termo “sinapse tripartida”, enfatizando a integração modulatória da glia (por exemplo, os astrócitos e os oligodendrócitos no sistema nervoso central ou as células de Schwann no sistema nervoso periférico) associados aos neurônios pré e pós-sinápticos. Posteriormente, muitos trabalhos têm corroborado com essa visão (por exemplo, Allen & Barres, 2005; Koslov & cols., 2006; Santello & Volterra, 2009; Vesce, Bezzi & Volterra, 2001). Não deixam também de apoiar o modelo proposto por Galambos (1961), sugerindo o conceito de gliapses, onde ocorreriam três tipos de interações: neurônio e glia, glia e glia, glia e neurônio.

É importante novamente ressaltar que as células gliais não são células excitáveis como os neurônios, nos quais um sinal químico é capaz de ser decodificado num sinal elétrico e, posteriormente, ser traduzido em outro sinal químico (Vesce, Bezzi & Volterra, 2001). Para estes autores, as glias não se comportam como interneurônios. Ao contrário, seu modo de

funcionamento excitável depende da variação da concentração do Ca^{2+} (Araque, 2008; Santello & Volterra, 2009; Vesce, Bezzi & Volterra, 2001).

Desde a revisão de Laming (1998), muito já se publicou sobre o papel neuromodulador das células gliais, principalmente as células astrocíticas. No início da década de 90, já se discutia como esse processo ocorreria, sobretudo com a participação de íons como Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , juntamente com a captação ou liberação de glutamato por essas células (Laming, 1998). Em recente artigo, Santello e Volterra (2009) afirmam que naquela época já se sabia que os astrócitos respondem à liberação de neurotransmissores durante a atividade sináptica, com aumento da concentração do Ca^{2+} citoplasmático. Por sua vez, os astrócitos liberam gliotransmissores, inclusive o glutamato, em resposta a esta elevação de Ca^{2+} . Tais descobertas mostravam um via bidirecional na comunicação entre neurônio e astrócito, conforme se pode visualizar na Figura 3.3 (Araque, 2008; Vesce, Bezzi & Volterra, 2001).

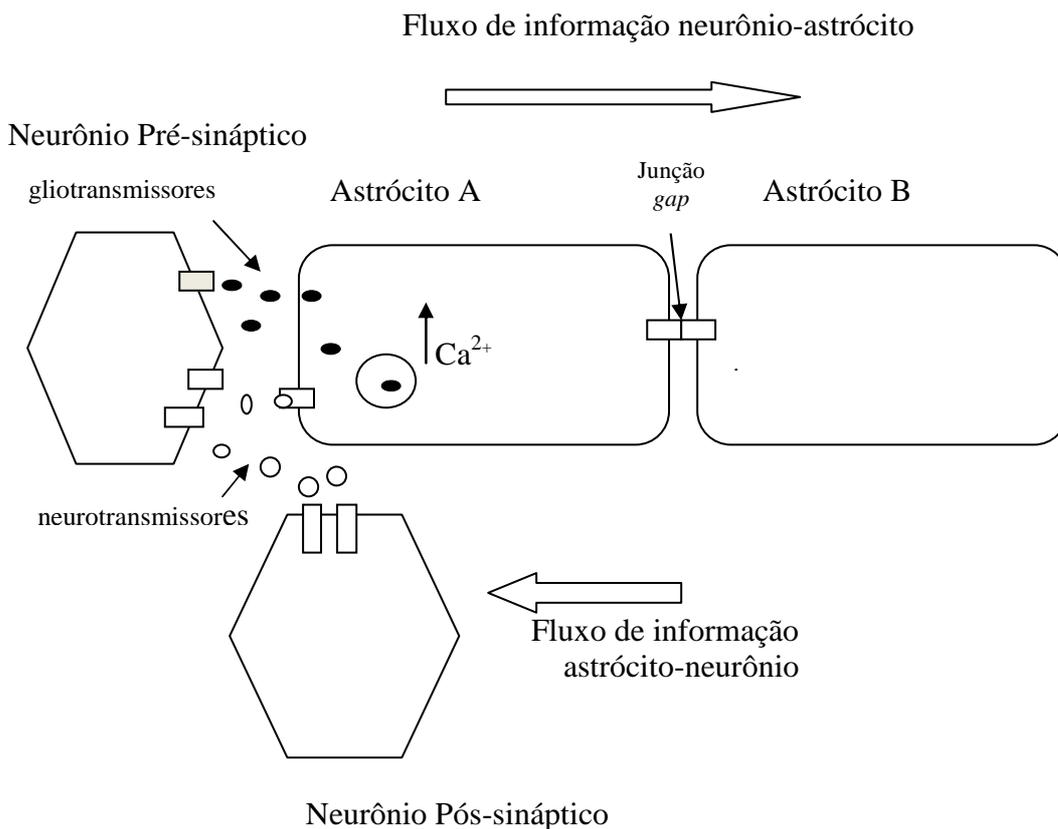


Figura 3.3 Esquema geral da interação entre neurônios e astrócitos (adaptado de Newman, 2005, e Ransom & Ye, 2005).

Na presente década, esse processo está mais bem compreendido, e cada vez mais se sabe acerca da complexidade dessa interação. Ele envolve vários transmissores, além do glutamato, inclusive GABA (Ácido gama-aminobutírico), acetilcolina, ATP (Trifosfato de Adenosina), óxido nítrico, D-Serina, histamina, serotonina (Newman, 2005; Swanson, 2005). A liberação dos neurotransmissores, por exemplo, tem capacidade de ativar os astrócitos e demais células gliais (Newman, 2005). Por outro lado, os próprios astrócitos regulam a atividade neuronal, por meio de mecanismos como a liberação de glutamato e ATP de suas células ou por captação do glutamato da fenda sináptica (Newman, 2005; Swanson, 2005).

No que tange à liberação de glutamato dos astrócitos, ela ocorre por meio de exocitose, no qual as vesículas contendo essa substância se fundem à membrana e liberam seu conteúdo no líquido extracelular (Bergensen & Gundersen, 2009). Este gliotransmissor atua em receptores neuronais do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) (Kozlov & cols., 2006; Ng, Regan & O'Dwod, 1998; Santello & Volterra, 2009). No que concerne à captação de glutamato, isto possibilita uma maior proteção aos neurônios, evitando-se os efeitos excitotóxicos que poderiam ser desencadeados pelo acúmulo dessa substância na fenda sináptica (Moura-Neto & Lent, 2008).

No caso da secreção de ATP pelos astrócitos, comumente ocorre por meio de vesículas e canais existentes na membrana (Fields & Burnstock, 2006; Fields & Stevens-Graham, 2002). Contudo, pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos (Fields & Stevens-Graham, 2002). De acordo com estes dois pesquisadores, ao contrário do glutamato, que depende do aumento do Ca^{2+} intracitoplasmático dos astrócitos, o processo de exocitose do ATP parece estar associado com a abertura transiente de canais não seletivos existentes na membrana. Dentre muitas de suas funções investigadas, a liberação do ATP está implicada com a facilitação da interação entre neurônios, regulação da força das sinapses e respostas à injúria ou lesão no sistema nervoso (Fields & Burnstock, 2006).

Os astrócitos também podem participar de funções inibitórias na modulação dos neurônios. Essa inibição pode ocorrer, por meio de liberação de glutamato ou outros transmissores que vão ativar interneurônios gabaérgicos ou receptores glicinérgicos; outra possibilidade é a liberação de GABA, desencadeando efeitos hiperpolarizantes, ao interagir com receptores localizados nos neurônios (Kozlov & cols., 2006). Este grupo de pesquisadores demonstrou, em preparações de cortes do bulbo olfatório de ratos Wistar, que a liberação de GABA provoca hiperpolarização das células mitrais e granulares.

As células mitrais, juntamente, com as células tufozas, formam os neurônios de segunda ordem da via olfatória, “que recebem sinapses axodendríticas das fibras olfatórias

primárias dentro de estruturas histológicas especializadas chamadas glomérulos” (Lent, 2001, p. 317). As células granulares são interneurônios, assim como as células periglomerulares, que também estabelecem comunicação entre as células mitrais e tufosas dentro do mesmo glomérulo ou de glomérulos adjacentes (Lent, 2001).

Como tais interações estão implicadas com o processamento de informações, a aprendizagem e a memória?

Diante das evidências apontadas acima, investigadas no início da década de 90, Laming (1998) propunha a direção de futuras pesquisas que investigassem a contribuição das interações neurônios e células gliais no repertório comportamental. Hoje, muito embora se saiba a complexidade dessa comunicação, verificada em preparações de culturas de tecidos, ainda é desconhecida como realmente ela se processa no sistema nervoso do organismo vivo, com influência no comportamento (Newman, 2005). Para Araque (2008), uma pergunta não respondida é como acontece a modulação dos astrócitos em diferentes regiões do cérebro, quer associada aos aspectos fisiológicos, quer associada aos processos patológicos.

Poder-se-ia também indagar se eles garantiriam uma maior integração no processamento das informações nas várias áreas do cérebro. Localmente, auxiliariam os circuitos neuronais numa melhor capacidade de discriminação ou detalhamento de uma dada informação sensorial? Seriam fundamentais para o aprendizado de uma nova sequência comportamental? Qual a relação deles com a formação dos diferentes tipos de memória de longo prazo? Até o presente momento, tais questões continuam sem respostas.

A discussão anterior deixou bem claro que não se pode pensar em fisiologia do sistema nervoso central sem pensar no papel da intrincada rede de células astrocitárias que acompanha os neurônios (Laming, 1998; Ransom & Ye, 2005). Interagindo ativamente com os mesmos, além de se comunicarem rapidamente entre si, por meio de junções tipo *gap*, o que além de modular localmente, podem ter seus efeitos propagados para áreas mais distantes. Por sua vez, tal modulação pode ser resultado de estímulos originalmente mais afastados (Ransom & Ye, 2005).

No que se diz respeito à comunicação bidirecional entre neurônios e astrócitos, é preciso ainda esclarecer mais detalhes sobre os mecanismos que estão envolvidos na dinâmica

de interações dos neurotransmissores e dos gliotransmissores com seus respectivos receptores existentes nessas células. Uma das questões, colocadas por Swanson (2005), é saber como a própria captação de neurotransmissores pelos astrócitos, por exemplo, pode se constituir num mecanismo capaz de modular a atividade sináptica e, por consequência, o processamento de sinal ou da informação.

Segundo Araque (2008), os astrócitos trazem algumas semelhanças com os neurônios. Estes recebem vários sinais convergentes, por meio de seus contatos sinápticos, e, após seu processamento integrativo e seletivo, de forma não linear, há o envio de uma mensagem ou informação de saída, pelo seu prolongamento axônio, que resultará na liberação de um neurotransmissor. Comparativamente, essas células respondem seletiva e discriminadamente à atividade de diferentes estímulos provenientes de sinapses, pertencentes às distintas vias axonais (por exemplo, glutamatérgica e colinérgica). Os sinais serão integrados, não linearmente, e resultarão na liberação de um gliotransmissor, por meio da variação da concentração do Ca^{2+} citoplasmático, armazenado principalmente no retículo endoplasmático (Araque, 2008; Perea & Araque, 2005). O gliotransmissor, por sua vez, poderá modular a comunicação sináptica (Araque, 2008; Perea & Araque, 2005; Santello & Volterra, 2009; Vesce, Bezzi & Volterra, 2001).

Toda essa estrutura de comunicação corrobora a existência de um sistema de computação, no qual a participação conjunta dos astrócitos e dos neurônios é essencial (Perea & Araque, 2005). É preciso ainda dizer que os astrócitos podem ser ativados, sob vários estímulos, e ter múltiplos tipos de respostas, desempenhando diferentes funções em diferentes circuitos neuronais (Santello & Volterra, 2009).

Nessa comunicação bidirecional, há necessidade de se investigar se o fluxo de informação, assim como nos neurônios, ocorre nos astrócitos, sob uma lei de polarização dinâmica ainda desconhecida (Araque, 2008). Por outro lado, ainda indaga este autor, se existem regiões específicas nos astrócitos, responsáveis por essa transferência recíproca de mensagens. Santello e Volterra (2009) também questionam como esses gliotransmissores realmente modulam a atividade sináptica, inclusive temporalmente. Além dessas dúvidas, é preciso caracterizar, mais detalhadamente, como essa comunicação realmente se processa em diferentes regiões do sistema nervoso central (Araque, 2008; Newman, 2005; Santello & Volterra, 2009).

Em contraste com os inúmeros estudos que focalizam o papel do glutamato, do GABA e da glicina na interação neurônio e astrócitos (por exemplo, Araque, 2008; Bergersen & Gundersen, 2009; Kozlov & cols., 2006; Newman, 2005; Perea & Araque, 2005; Santello &

Volterra, 2009; Swanson, 2005; Vesce, Bezzi & Volterra, 2001), há necessidade de maiores pesquisas sobre a ação das demais substâncias que atuam nessa transmissão. Por exemplo, é ainda desconhecida a função fisiológica relacionada com a captação ou liberação dos astrócitos de neurotransmissores como a adenosina, dopamina, norepinefrina, serotonina e histamina (Swanson, 2005).

Hoje já se sabe o papel indutor, fortalecedor e mantenedor das sinapses promovido pelos astrócitos (Ullian & cols., 2001, por exemplo). Essa investigação foi decisiva, pois antes não existiam provas que relacionassem essas células às mudanças na eficácia das sinapses (Müller, 1998). Os estudos eram voltados, sobretudo, ao desenvolvimento, e se tinha conhecimento da função dos astrócitos na eliminação de contatos sinápticos, além de estarem ligados à gênese de novas sinapses, por meio da secreção de fatores tróficos (Labourdette & Sensenbrenner, 1995, citado por Müller, 1998).

Havia também evidências de mudanças estruturais dos astrócitos, acompanhando a plasticidade sináptica de regiões do sistema nervoso central adulto como o hipotálamo, o hipocampo, a neuro-hipófise, o córtex cerebelar (Salm e cols., 1998). De acordo com estes autores, já se presumia uma ação indutora dessas células, associada à inibição ou facilitação de novas sinapses, à regulação do ambiente iônico no espaço da fenda sináptica, e à participação no metabolismo dos neurotransmissores, em especial relacionado com sua captação.

Essas descobertas significam uma importante participação dessas células na plasticidade cerebral, o que, em outras palavras, as mantém associadas ao rol de comportamentos aprendidos e executados pelo organismo. Müller (1998) já se perguntava sobre o papel fisiológico das células gliais, incluindo os astrócitos, nas funções superiores do cérebro, particularmente no controle do comportamento animal.

Em relação à associação das células gliais ao comportamento, Anderson, Li, Alcantara, Isaacs, Black e Greenough (1994) criaram ratos num ambiente enriquecido, e que eram treinados no aprendizado de novas tarefas motoras. Em seguida, após serem sacrificados, pôde-se verificar um aumento no volume de células gliais por célula de Purkinje, no cerebelo, acompanhado de um aumento do número de sinapses. Em comparação, não se observaram tais resultados em ratos que permaneciam inativos, ou eram apenas colocados para repetirem dois grupos de exercícios. Já se sabia, anteriormente, que ratos colocados para o aprendizado de novas tarefas acrobáticas difíceis possuíam um maior número de sinapses por célula de Purkinje do que ratos que simplesmente repetiam exercícios ou ficavam inativos (Black, Isaacs, Anderson, Alcantara & Greenough, 1990).

É bem provável que as mesmas modificações ocorridas nos astrócitos do córtex cerebelar aconteçam no córtex cerebral motor, após, por exemplo, o aprendizado e o treino de novas habilidades de movimentos. Nesta região, quando há essa estimulação, ocorre um aumento de novas sinapses por neurônio e reorganização do mapa topográfico representacional desses movimentos aprendidos (Kleim, Hogg, VandenBerg, Cooper, Bruneau & Remple, 2004). A pesquisa destes autores, realizada em ratos adultos, que eram submetidos às sessões de treinamento de novos comportamentos, demonstrou que, durante as fases iniciais da aquisição desse novo repertório comportamental, a plasticidade verificada no córtex cerebral motor parece não ser acompanhada pelo aumento do número de novas sinapses, mas por modificações em sua atividade. Os neurônios dessa região se encontram mais excitáveis (Aou & cols., 1992, citado por Kleim & cols., 2004). À medida que o treino prossegue, surgem novas sinapses, e, posteriormente, uma reorganização do mapa topográfico representacional no córtex cerebral motor, etapas estas que implicam a consolidação da nova habilidade aprendida. Até que ponto os astrócitos também influenciariam direta e ativamente na reorganização topográfica desse mapa? Ou sua atuação só estaria presente nas fases iniciais do treinamento?

No que se refere à formação das diferentes memórias, talvez a principal atuação dos astrócitos seja seu papel indutor, fortalecedor e mantenedor das novas sinapses (Ullian e cols., 2001; Ullian, Christopherson & Barres, 2004). Em razão de essas células participarem ativamente na complexa dinâmica de interações com os neurônios, com o envolvimento de transmissores como o glutamato e GABA, além de receptores do tipo NMDA, glutamatérgicos e gabaérgicos, por exemplo, nas regiões do giro dentado hipocampal e da CA1 do hipocampo, o que os tornam importante no processamento dos estágios iniciais da memória (Araque, 2008; Koslov & cols., 2006; Ng, Regan & O'Dwod, 1998; Perea & Araque, 2005; Santello & Volterra, 2009). Por outro lado, se há interferência no metabolismo do glutamato-glutamina, que ocorre com a participação conjunta do neurônio pré-sináptico e o astrócito (Moura-Neto & Lent, 2008), o aprendizado fica anulado (Gibbs, Hutchinson & Hertz, 2008).

Quanto à memória de longo prazo, pouco se sabe como os astrócitos interagem com os neurônios promovendo sua consolidação (Ng, Regan & O'Dwod, 1998). De todo modo, o experimento de Anderson e cols (1994), citado anteriormente, e os trabalhos de Ullian e cols. (2001) são exemplos que chamam a atenção para essa participação. Os mecanismos bioquímicos subjacentes e diretamente implicados com esse papel ainda são desconhecidos (Ng, Regan & O'Dwod, 1998; Newman, 2005). Mais difícil é a compreensão de como essas

células agem na formação de memórias em diferentes regiões do cérebro. O trabalho de Kleim e cols. (2004), focalizando o córtex cerebral motor, é um exemplo de como a plasticidade pode ser composta por vários processos, os quais, certamente, devem ser influenciados pelas células gliais, em particular os astrócitos.

Conclusão

Ao longo deste trabalho, pôde-se notar, com base nas várias pesquisas apresentadas, a impossibilidade de se pensar a fisiologia do sistema nervoso central, sem se levar em consideração a complexa e intrincada dinâmica de interações entre os astrócitos e os neurônios. Uma teoria que possa abranger os inúmeros dados obtidos dessas investigações está longe de ser formulada.

No que tange aos aspectos comportamentais, os desafios são enormes. É preciso entender, mais detalhadamente, como a interferência na comunicação sináptica promovida pelos astrócitos afeta o repertório comportamental que o organismo adquire, processa e o mantém ao longo de sua vida. Desse modo, há necessidade de se entender a série de reações químicas que acontecem em tal processamento, quer espacialmente, quer temporalmente. Só assim, surgiriam novas perspectivas de entendimento a respeito das funções superiores do cérebro, em especial a memória, a linguagem, o pensamento, a consciência.

Por sua vez, esse novo campo de investigação abre uma nova perspectiva de se refletir sobre como falhas entre a interação dessas células pode resultar em diversas patologias, ainda não completamente compreendidas pela medicina. Podem-se citar os transtornos demenciais, dentre os quais o Alzheimer seria o melhor exemplo.

Referências Bibliográficas

ALLEN, N. J.; BARRES, B. A. Signalling between glia and neurons: focus on synaptic plasticity. Current Opinion in Neurobiology, London, 15, p. 542-548, 2005.

ALOISI, F. The role of microglia and astrocytes in CNS immune surveillance and immunopathology. IN: MATSAS, R.; TSACOPOULOS, M. (Editors). The functional roles of glial cells in health and disease: dialogue between glia and neurons. Advances in experimental Medicine and biology, v. 468. New York: Kluwer Academic, 1999. p. 123-133.

ANDERSON, B. J.; LI, X.; ALCANTARA, A. A.; ISAACS, K. R.; BLACK, J. R.; GREENOUGH, W. T. Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise. Glia, New Jersey, USA, 11, p. 73-80, 1994.

ARAQUE, A. Astrocytes process synaptic information. Neuron Glia Biology, Cambridge, 4, p. 3-10, 2008.

ARAQUE, A.; PARPURA, V.; SANZGIRL, R. P.; HAYDON, P. G. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. Trends in Neurosciences, New York, 22, p. 208-215, 1999.

AZEVEDO, F. A.; CARVALHO, L. R.; GRINBERG, L. T.; FARFEL, J. M.; FERRETTI, R. E.; LEITE, R. E.; JACOB FILHO, W.; LENT, R.; HERCULANO-HOUZEL, S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. The Journal of Comparative Neurology, Malden, MA, USA, 513, p. 532-541, 2009.

BANACLOCHA, M. A. Neuromagnetic dialogue between neuronal minicolumns and astroglial network: a new approach for memory and cerebral computation. Brain Research Bulletin, New York, 73, p. 21-27, 2007.

_____. Architectural organization of neural activity-associated magnetic fields: a hypothesis for memory. Medical Hypothesis, New York, 63, p. 481-484, 2004.

_____. Are neuronal activity associated magnetic fields the physical base for memory? Medical Hypothesis, 59, p. 555-559, 2002.

BANASR, M.; DUMAN, R. S. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. CNS & Neurological Disorders Drug Targets, Oak Park, IL, USA, 6, p. 311-320, 2007.

BANASR, M.; VALENTINE, G. W.; LI, X. Y.; GOURLEY, S. L.; TAYLOR, J. R.; DUMAN, R. S. Chronic unpredictable stress decreases cell proliferation in the cerebral cortex of the adult rat. Biological Psychiatry, New York, 62, p. 496-504, 2007.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. Neurociências: desvendando o sistema nervoso. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

BERGERSEN, L. H.; GUNDERSEN, V. Morphological evidence for vesicular glutamate release from astrocytes. Neuroscience, New York, USA, 158, 260-265, 2009.

BLACK, J. E.; ISAACS, K. R.; ANDERSON, B. J.; ALCANTARA, A. A.; GREENOUGH, W. T. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Washington, 87, p. 5568-5572, 1990.

BRODAL, A. Anatomia neurológica com correlações clínicas. 3. ed. São Paulo: Roca, 1984.

CARLSON, N. R. Fisiologia do comportamento. Barueri, São Paulo: Manole, 2002.

DRANOVSKY, A.; HEN, R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. Biological Psychiatry, New York, 59, p. 1136-1143, 2006.

ERIKSSON, P.S.; PERFILIEVA, E.; BJÖRK-ERIKSSON, T.; ALBORN, A.-M.; NORDBORG, C.; PETERSON, D.A.; GAGE, F.H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nature Medicine, New York, 4, p. 1313-1317, 1998.

FIELDS, R. D.; STEVENS-GRAHAM, B. New insights into neuron-glia communication. Science, New York, USA, 298, p. 556-562, 2002.

FIELDS, R. D.; BURNSTOCK, G. Purinergic signaling in neuron-glia interactions. Nature Reviews Neuroscience, London, 7, p. 423-436, 2006.

FINGER, S. Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function. New York: Oxford University Press, 1994.

_____. Minds behind the brain: a history of the pioneers and their discoveries. New York: Oxford University Press, 2000.

GALAMBOS, R. A glia-neural theory of brain function. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Washington, 47, p. 129-136, 1961.

GIRARD, N.; RAYBAUD, C.; DU LAC, P. MRI study of brain myelination. Journal of Neuroradiology, Paris, 18, p. 291-307, 1991.

GIBBS, M. E.; HUTCHINSON, D.; HERTZ, L. Astrocytic involvement in learning and memory consolidation. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, San Antonio, Texas, USA, 32, p. 927-944, 2008.

GOULD, E., GROSS, C. G. Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems. The Journal of Neuroscience, Washington, USA, 22, p. 619-623, 2002.

GROSS, C. G. Three before their time: neuroscientists whose ideas were ignored by their contemporaries. Experimental Brain Research, Berlin, 192, p. 321-334, 2009.

HAYDON, P. G. Glia: listening and talking to the synapse. Nature Reviews Neuroscience, London, 2, p. 185-193, 2001.

HERCULANO-HOUZEL, S.; COLLINS, C.E.; WONG, P.; KAAS, J. H. Cellular scaling rules for primate brain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Washington, 104, p. 3562-3567, 2007.

HERCULANO-HOUZEL, S.; MOTA, B.; LENT, R. Cellular scaling rules for rodent brains. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Washington, 103, p. 12138-12143, 2006.

HERCULANO-HOUZEL, S. O cérebro em transformação. Rio de Janeiro: Objetiva, 2005.

HOF, P. R.; TRAPP, B. D.; VELLIS, J.; CLAUDIO, L.; COLMAN, D. Cellular components of nervous tissue. IN: SQUIRE, L.; BLOOM, F. E.; McCONNELL, S.K.; ROBERTS, J. L.; SPITZER, N. C.; ZIGMOND, M. Fundamental neuroscience. 2. ed. San Diego, California: Academic Press, 2003. p. 49-78.

KANDEL, E. R. As células nervosas e o comportamento. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. (Editores). Princípios da neurociência. 4. ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2003. p. 19-35.

KLEIM, J. A.; HOGG, T. M.; VANDENBERG, P. M.; COOPER, N. R.; BRUNEAU, R.; REMPLE, M. Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. The Journal of Neuroscience, Washington, USA, 24, p. 628-633, 2004.

KOLB, B.; WHISHAW, I. Q. Neurociência do comportamento. Barueri, São Paulo: Manole, 2002.

KOZLOV, A. S.; ÂNGULO, M. C.; AUDINAT, E.; CHARPAK, S. Target cell-specific modulation of neuronal activity by astrocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Washington, 103, p. 10058-10063, 2006.

LAMBERT, K.; KINSLEY, C. H. Neurociência clínica: as bases neurológicas da saúde mental. Porto Alegre: Artmed, 2006.

LAMING, P. R. Changing concepts on the role of glia. IN: LAMING, P. R.; SYKOVA, E.; REICHENBACH, A.; HATTON, G. I.; BAUER, H. Glial cells: their role in behaviour. United Kingdom, Cambridge: University Press, 1998. p. 1-21.

LENT, R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências. São Paulo: Atheneu, 2001.

MACHADO, A. Neuronatomia funcional. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

MARSH, R.; GERBER, A. J.; PETERSON, B. S. Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Baltimore, USA, 47, p. 1233-51, 2008.

MITTERAUER, B.; KOPP, K. The self-composing brain: towards a glial-neuronal brain theory. Brain and Cognition, New York, 51, p. 357-367, 2003.

MOURA-NETO, V.; LENT, R. Como funciona o sistema nervoso. IN: LENT, R. (Coordenador). Neurociência da mente e do comportamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 61-88.

MÜLLER, C. M. Glial cells in brain development and plasticity. IN: LAMING, P. R.; SYKOVA, E.; REICHENBACH, A.; HATTON, G. I.; BAUER, H. Glial cells: their role in behaviour. United Kingdom, Cambridge: Cambridge University Press, 1998. p. 45-62.

NEWMAN, E. Glia and synaptic transmission. IN: KETTENMANN, H.; RANSOM, B. R. Neuroglia. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2005. p. 355-366.

NG, K. T.; REGAN, C.; O'DWOD, B. Astrocytic involvement in learning. IN: LAMING, P. R.; SYKOVA, E.; REICHENBACH, A.; HATTON, G. I.; BAUER, H. Glial cells: their role in behaviour. United Kingdom, Cambridge: Cambridge University Press, 1998. p. 315-338.

PEREA, G.; ARAQUE, A. Properties of synaptically evoked astrocyte calcium signal reveal synaptic information processing by astrocytes. The Journal of Neuroscience, Washington, USA, 25, p. 2192-2203, 2005.

PINEL, J. P. Biopsicologia. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

PUJOL, J.; SORIANO-MAS, C.; ORTIZ, H.; SEBASTIÁN-GALLÉS, N.; LOSILLA, J. M.; DEUS, J. Myelination of language-related areas in the developing brain. Neurology, Hagerstown, MD, USA, 66, p. 339-343, 2006.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; KATZ, L. C.; LaMANTIA, A.-S.; McNAMARA, J. O.; WILLIAMS, S. M. Neurociências. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

RANSOM, B. R.; YE, Z-C. Gap junctions and hemichannels. IN: KETTENMANN, H.; RANSOM, B. R. Neuroglia. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2005. p. 177-189.

ROOTS, B. I.; LAMING, P. R. The phylogeny of glial-neuronal relationships and behavior. IN: LAMING, P. R.; SYKOVA, E.; REICHENBACH, A.; HATTON, G. I.; BAUER, H. Glial cells: their role in behaviour. United Kingdom, Cambridge: Cambridge University Press, 1998. p. 22-44.

SALM, A. K.; HAWRYLAK, N.; BOBAK, J. B.; HATTON, G. I.; AOKI, C. Recent evidence from around the brain for structural plasticity of astrocytes in the adult CNS. IN: LAMING, P. R.; SYKOVA, E.; REICHENBACH, A.; HATTON, G. I.; BAUER, H. Glial cells: their role in behaviour. United Kingdom, Cambridge: Cambridge University Press, 1998. p. 291-314.

SANTELLLO, M.; VOLTERRA, A. Synaptic modulation by astrocytes via CA^{2+} -dependent glutamate release. Neuroscience, New York, USA, 158, 253-259, 2009.

SLEZAK, M.; PFRIEGER, F. W. New roles for astrocytes: regulation of CNS synaptogenesis. Trends in Neurosciences, New York, 26, p. 531-535, 2003.

SU, P.; KUAN, C. C.; KAGA, K.; SANO, M.; MIMA, K. Myelination progression in language-correlated regions in brain of normal children determined by quantitative MRI assessment. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, St. Louis, USA, 72, p. 1751-63, 2008.

SWANSON, R. A. Astrocyte neurotransmitter uptake. IN: KETTENMANN, H.; RANSOM, B. R. Neuroglia. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2005. p. 346-354.

THEODOSIS, D. T.; POULAIN, D. A. Contribution of astrocytes to activity-dependent structural plasticity in the adult brain. IN: MATSAS, R.; TSACOPOULOS, M. (Editors). The functional roles of glial cells in health and disease: dialogue between glia and neurons. Advances in experimental Medicine and biology, v. 468. New York: Kluwer Academic, 1999. p. 175-182.

ULLIAN, E. M.; CHRISTOPHERSON, K. S.; BARRES, B. A. Role for glia in synaptogenesis. Glia, New Jersey, USA, 47, p. 209-216, 2004.

ULLIAN, E. M.; SAPPERSTEIN, S. K.; CHRISTOPHERSON, K. S.; BARRES, B. A. Control of synapse number by glia. Science, New York, 291, p. 657-661, 2001.

VESCE, S.; BEZZI, P.; VOLTERRA, A. Synaptic transmission with the glia. News in Physiological Sciences, Bethesda, USA, 16, 178-184, 2001.

WILLIAMS, P.; WARWICH, R.; DYSON, M.; BANNISTER, L. H. Gray Anatomia. 37. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. v. II.